



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104193609 B

(45)授权公告日 2017.04.12

(21)申请号 201410321080.0

C07C 65/34(2006.01)

(22)申请日 2009.03.25

A61K 31/495(2006.01)

A61K 31/122(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/192(2006.01)

申请公布号 CN 104193609 A

A61K 31/27(2006.01)

(43)申请公布日 2014.12.10

A61K 31/277(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 33/06(2006.01)

08290278.4 2008.03.26 EP

(62)分案原申请数据

200980115036.1 2009.03.25

(73)专利权人 国家科研中心

地址 法国巴黎

(72)发明人 E·戴沃德-查韦特 T·穆勒

H·鲍尔 R·H·施勒莫

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 谭玮

(51)Int.Cl.

C07C 50/32(2006.01)

C07C 205/47(2006.01)

C07C 255/29(2006.01)

C07C 225/30(2006.01)

C07C 271/28(2006.01)

C07D 295/112(2006.01)

C07D 295/096(2006.01)

(56)对比文件

Holger Bauer et al..《A fluoro Analogue of the Menadione Derivative 6-[2'-(3'-Methyl)-1',4'-naphthoquinolinoquinolyl] hexanoic Acid is a Suicide Substrate of Glutathione Reductase. Crystal Structure of the Alkylated Human Enzyme》.《J. AM. CHEM. SOC. 》.2006,第128卷(第33期),1-5、8-15、18.

Holger Bauer et al..《A fluoro Analogue of the Menadione Derivative 6-[2'-(3'-Methyl)-1',4'-naphthoquinolinoquinolyl] hexanoic Acid is a Suicide Substrate of Glutathione Reductase. Crystal Structure of the Alkylated Human Enzyme》.《J. AM. CHEM. SOC. 》.2006,第128卷(第33期),1-5、8-15、18.

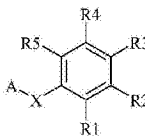
审查员 吴相国

权利要求书8页 说明书54页 附图12页

(54)发明名称

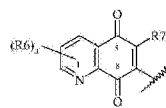
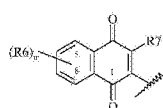
1,4-萘醌衍生物及其治疗用途

(57)摘要

式(I)的1,4-萘醌衍生物  其中A

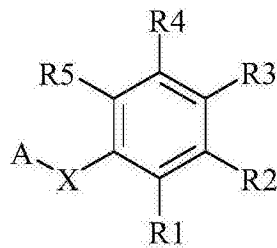
(I)

选自下列环:



它们的制备和它们作为抗疟剂的应用。

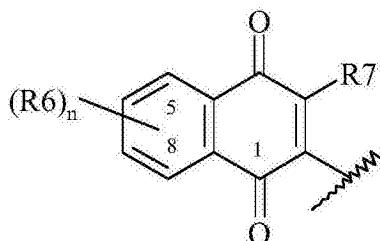
1. 式(I)的化合物



(I)

其中

-A选自下列环：



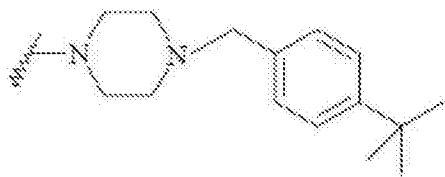
其中每个R6,可以在萘醌的苯环的5、6、7或8位,其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,

-X代表CH₂,

-R1、R2、R3、R4和R5彼此独立地代表：

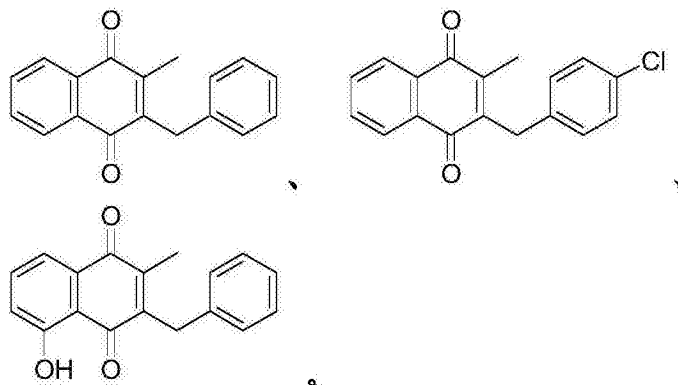
- . 氢原子,
- . 卤素原子,其选自Br、Cl和F,
- . 羟基,
- . 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,其选自甲基,
- . 三氟甲基,
- . 二氟甲基,
- . 甲氧基,
- . 三氟甲氧基,
- . -NO₂,
- . -CN,
- . -CONH(CH₂)₂CN,
- . -NHBoc,

. 选自下述的基团：

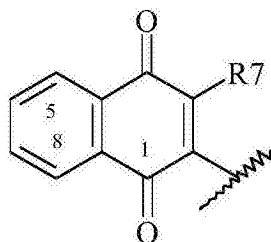


- . 在对位被叔丁基、-NO₂、-N(CH₃)₂或-NHC(CH₃)₃取代的苯基,
- . -NR₉R₁₀,其中R₉和R₁₀彼此代表氢原子,和其药学可接受的盐,

条件是,式(I)的化合物不是选自



2. 根据权利要求1的化合物,其中A选自下列环:



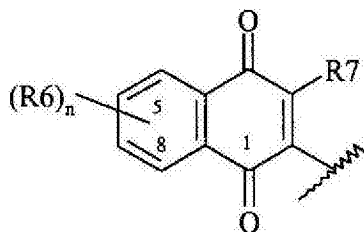
其中R7代表甲基。

3. 根据权利要求1-2中任一项的化合物,其中:

-R1、R2、R3、R4和R5各自独立地选自:氢原子、羟基、甲氧基、二或三氟甲基和三氟甲氧基或氨基。

4. 根据权利要求1-2中任一项的化合物,其中R1、R2、R3、R4和R5代表氟原子、二或三氟甲基、或三氟甲氧基。

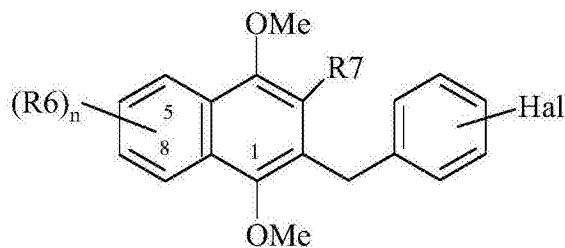
5. 制备与根据权利要求1的式(I)化合物相对应的式(Ia1、Ie)化合物的方法,其中A代表



且X代表-CH₂-,

该方法包括,

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



(IIc)

其中

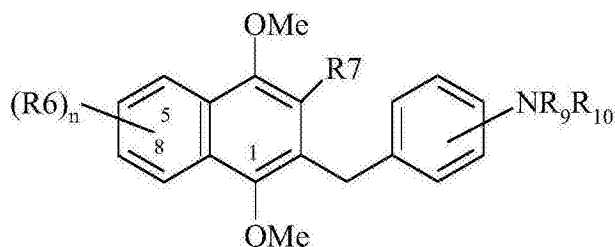
-R6,可以在1,4-二甲氧基苯的苯环的5、6、7或8位,其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,且n是0-4之间的整数,

-R7代表甲基,且

-Hal代表氯、溴或碘原子,

b)在有钯催化剂和适当的钯配体存在下,使式(IIc)的一种化合物与式HNR₉R₁₀的氨基化合物反应,其中R₉和R₁₀彼此独立地代表氢原子或(C₁-C₄)烷基,条件是R₉和R₁₀不同时是氢原子,或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的环基,或被取代的所述环基,

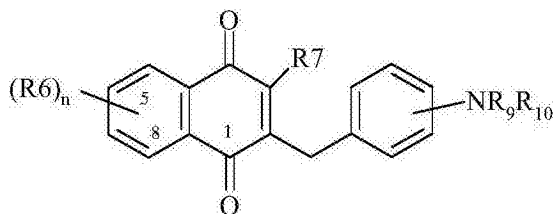
以得到式(Ie)的化合物



(Ie)

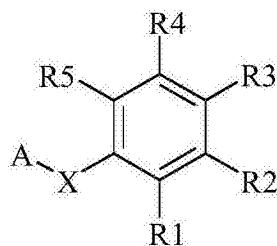
其中R6、R7、R9和R10如在上面所定义,

c)再氧化式(Ie)的化合物,生成式(Ia1)的最终化合物



(Ia1)

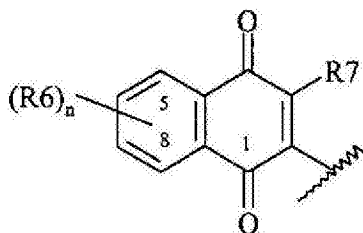
6.制备式I的化合物的方法



(I)

其中

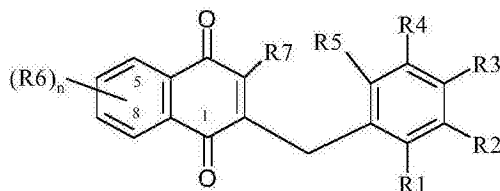
-A选自下列环:



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

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

该方法包括,在有钯催化剂和碱存在下,从式(Ia)的对应化合物开始,



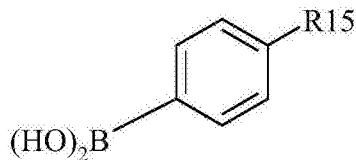
(Ia)

其中

-R1、R2、R3、R4和R5之一代表卤素原子,其它是氢原子,

-X代表CH₂,

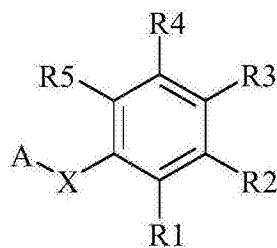
与式(IV)的硼酸衍生物反应



(IV)

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

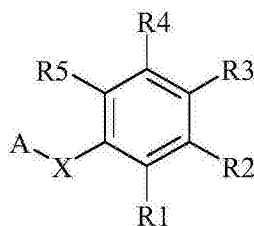
7. 式(I)的化合物在制备药物中的应用,



(I)

其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在权利要求1中所定义。

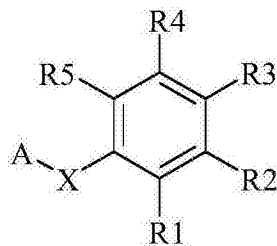
8. 式(I)的化合物在制备用于治疗或预防疟疾的药物中的应用，



(I)

其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在权利要求1中所定义。

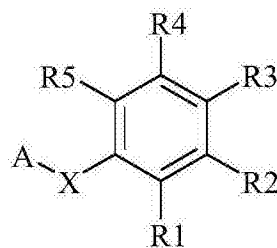
9. 式(I)的化合物在制备抗疟剂中的应用，



(I)

其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在权利要求1中所定义。

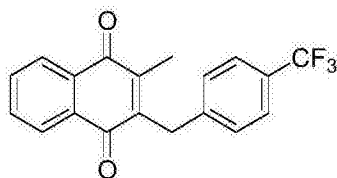
10. 药物组合物，其包含作为活性成分的一种或多种式(I)的化合物，



(I)

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

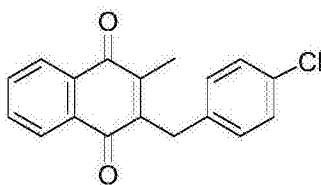
11. 根据权利要求10的药物组合物，其包含作为活性成分的下述化合物：

**P_{TM29}**

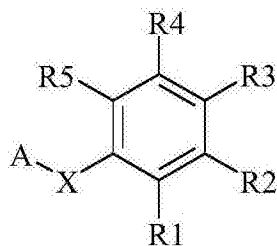
12. 根据权利要求10或11的药物组合物,其另外包含作为活性成分的1-3种其它的抗疟剂,该抗疟剂选自阿托伐醌、氯喹、阿莫地喹、甲氟喹、青蒿素和来自药物市场的选自下述的有关的peroxans:青蒿琥酯、蒿乙醚和蒿甲醚、甲萘醌、亚甲蓝、环氯胍、氯丙胍、伯氨喹、哌喹、卤泛群、氨苯砒、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、磺胺多辛,用于同时、分开或相继给药。

13. 根据权利要求12的药物组合物,其中作为活性成分的1-3种其它的抗疟剂选自青蒿素和来自药物市场的选自下述的有关的peroxans:青蒿琥酯、蒿乙醚和蒿甲醚。

14. 式(I)的化合物在制备用于预防和/或治疗疟疾的药物中的应用,包括选自下述的式(I)的化合物



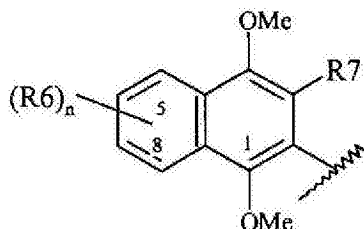
15. 式(I)的化合物



(I)

其中

-A)代表

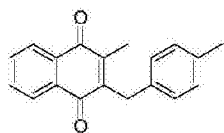


其中R6,可以在1,4-二甲氧基萘的苯环的5,6,7或8位,其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,且

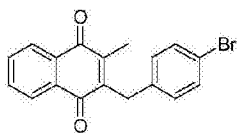
-X=CH₂,

-R1、R2、R3、R4和R5如在权利要求1中所定义。

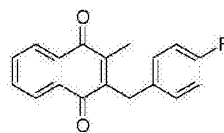
16. 下式的化合物:



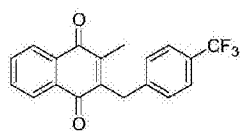
P_TM21



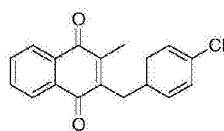
P_TM24 = HB67



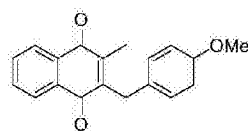
P_TM26



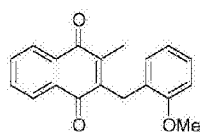
P_TM29



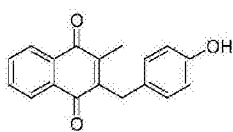
P_TM30



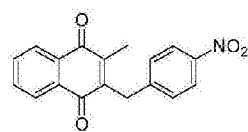
P_TM31



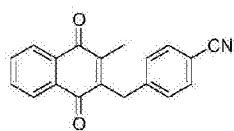
P_TM32



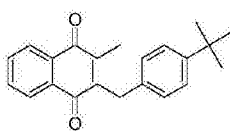
P_TM36



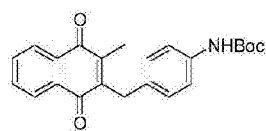
P_TM37



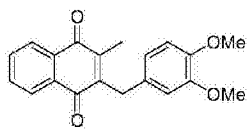
P_TM41



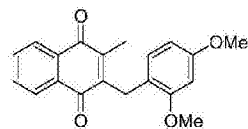
P_TM43



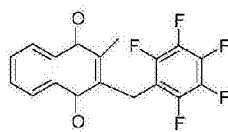
P_TM45



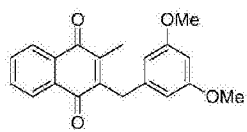
P_TM54



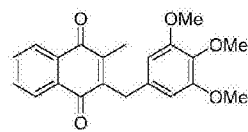
P_TM56



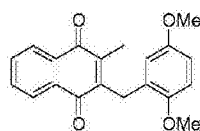
P_TM57



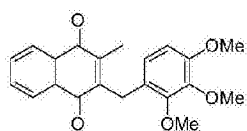
P_TM58



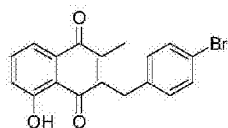
P_TM59

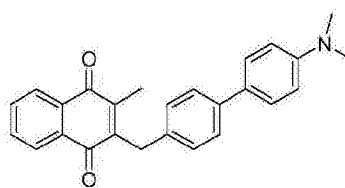
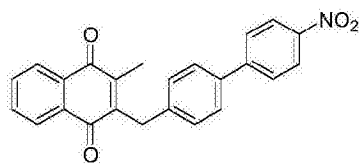
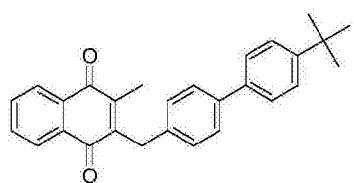
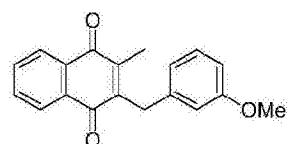
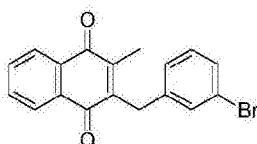
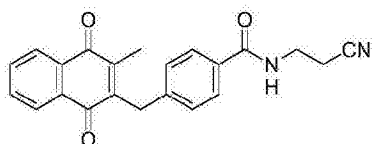
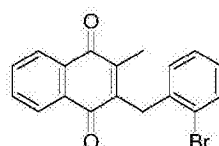
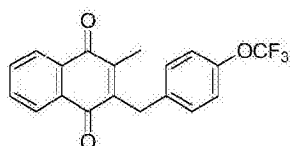
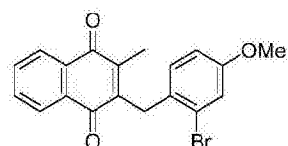
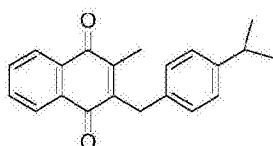
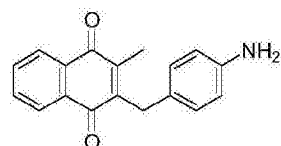
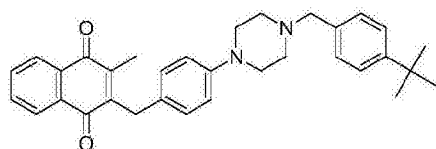


P_TM60



P_TM61



P_TM42**P_TM66****P_TM67****P_TM69****P_TM53****P_TM99****P_TM96****P_TM97****P_TM98****P_TM100****P_TM102****P_TM87****P_TM103**

1,4-萘醌衍生物及其治疗用途

[0001] 本申请是申请日为2009年3月25日、申请号为200980115036.1、发明名称为“1,4-萘醌衍生物及其治疗用途”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及1,4-萘醌衍生物、它们的制备和它们在治疗中的应用。

背景技术

[0003] 由于传播抗性,在贫穷的国家中持续需要新的抗疟疾药物,在这些国家中,严重的疟疾每年杀死数百万儿童。合乎规格的药物必须是廉价的,因此如果它们不能作为市售的化学制品容易地得到,则它们必须容易合成。

[0004] 疟原虫属寄生虫在人宿主中的生命周期期间暴露于高通量的活性氧,因此需要高活性的细胞内抗氧化剂系统。最重要的抗氧化系统由硫醇(thiols)组成,所述硫醇由二硫化物还原酶再生;它们包括3种经验证的药物靶物,疟原虫恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)的谷胱甘肽还原酶(GR)和人红细胞的谷胱甘肽还原酶以及恶性疟原虫的硫氧还蛋白还原酶(Schirmer等人,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.1995,34,141-54;Krauth-Siegel等人,Angewandte Chemie International Edition(2005),44(5),690-715)。一种经验证的抗疟原虫恶性疟原虫的靶物是酶谷胱甘肽还原酶,其消耗NADPH,将谷胱甘肽二硫化物还原成它的硫醇形式谷胱甘肽。谷胱甘肽参与氯喹抗性的发展:恶性疟原虫中谷胱甘肽含量的升高,导致增加的对氯喹的抗性,而抗性菌株中的谷胱甘肽耗竭会恢复对氯喹的敏感性(Meierjohan等人,Biochem.J.2002,368,761-768)。除了别的以外,高细胞内谷胱甘肽水平依赖于GR和还原的硫氧还蛋白对谷胱甘肽二硫化物的有效还原(Kanzok等人,Science2001,291,643-646)。目前对临床试验中的常用抗疟药氯喹研究了GR抑制剂对抗药性的反转的贡献(Sarma等人,J.Mol.Biol.2003,328,893-907)。证实了甲萘醌的衍生物是人和恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶的有效抑制剂,其在低微摩尔范围起作用(Davioud-Charvet等人,J.Med.Chem.2001,44,4268-4276;Biot等人,J.Med.Chem.47,5972-5983;Bauer等人,J.Am.Chem.Soc.2006,128,10784-10794)。

[0005] 疟原虫恶性疟原虫在它的红细胞周期中消化它的宿主细胞的大量血红蛋白,作为必需营养素的来源(Zarchin等人,Biochem.Pharmacol.1986,35,2435-2442)。消化是一个复杂的过程,其包含几种蛋白酶,且发生在寄生虫的食物泡中,导致形成铁III亚铁原卟啉(FPIX)(Goldberg等人,Parasitol.Today,1992,8,280-283),后者是对寄生虫有毒的副产物。由于FPIX的毒性,寄生虫已经形了解毒过程,其中FPIX(Fe^{3+})(高铁血红素)被聚合,形成疟原虫色素或疟色素的惰性晶体(Dorn等人,Nature1995,374,269-271)。FPIX(Fe^{2+})是高铁血红素聚合的抑制剂(Monti等人,Biochemistry1999,38,8858-8863)。早期的观察表明,游离的FPIX(Fe^{3+})能与携带氮的芳族化合物例如吡啶、4-氨基喹啉形成复合物(Cohen等人,Nature1964,202,805-806;Egan等人,J.Inorg.Biochem.2006,100,916-926),且现在公认,4-氨基喹啉可以与FPIX形成 μ -氧化二聚体(μ -oxodimer),从而阻止疟原虫色素的形成。结

果,游离的血红素在食物泡中的积累,导致杀死寄生虫(Vippagunta等人, Biomed.Biochim.Acta2000,1475,133-140)。在有活性氧存在下,铁-卟啉复合物(例如游离血红素)是氧化反应的催化剂。它们在寄生虫的食物泡中大量释放,认为它们在疟疾食物泡的特定酸性条件下会强烈地影响药物的活性。药物代谢物可以比它的前体更有活性(前药效应)或毒性(Bernadou等人, Adv.Synth.Catal.2004,346,171-184)。

[0006] 高铁血红蛋白(Fe^{3+})向血红蛋白(Fe^{2+})的还原,在疟疾的治疗中非常重要。因为疟原虫非常能够使用高铁血红蛋白作为营养素,并比血红蛋白更快地消化高铁血红蛋白,高铁血红蛋白的还原可以用于减慢寄生虫的高铁血红蛋白消化,这通过降低它的浓度来实现。靶向高铁血红蛋白的还原的第二个原因是,高铁血红蛋白(血红蛋白的三价铁形式)不能运输氧。在间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)感染期间会发现高水平的高铁血红蛋白(Anstey等人, Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.1996,90,147-151)。由于贫血导致的血液的减少的氧携带能力,被来自甚至最适浓度的高铁血红蛋白的氧携带能力的减少进一步恶化,导致受损的对组织的氧供应;这是在脑型疟疾中观察到的特定情况。

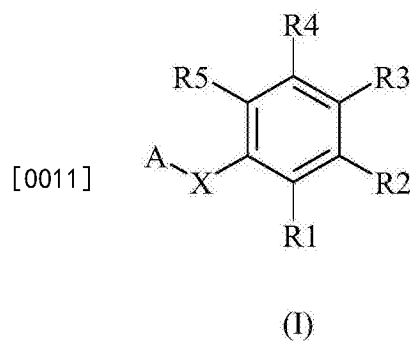
[0007] 由于疟原虫恶性疟原虫在人红细胞中繁殖,大多数药物针对该寄生虫的生命周期的该阶段。由于逐渐增加的寄生虫对标准药物例如氯喹的抗性,迫切需要新的药物。

[0008] 因此,仍然需要具有抗疟疾效能的化合物,且没有它们的常见缺点。此外,需要可以容易地配制成药物组合物的抗疟疾药物。

发明内容

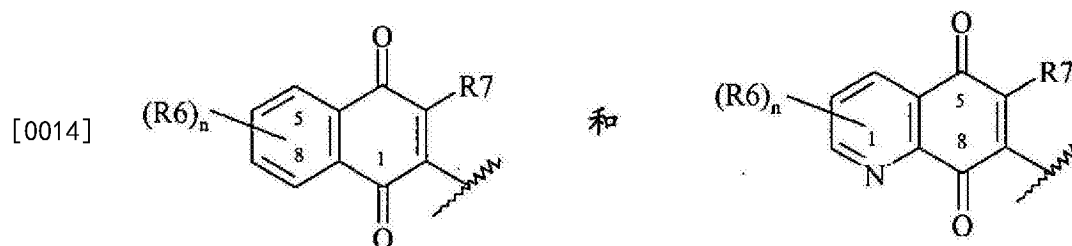
[0009] 相应地,本发明提供了新的有效的抗疟剂和使用新的有效的抗疟剂治疗疟疾的方法。本发明也提供了有效的抗疟剂,它们是恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶的抑制剂,且对氯喹敏感的和抗性的疟疾菌株有活性。

[0010] 本发明涉及式(I)的化合物



[0012] 其中

[0013] -A选自下列环:



[0015] 其中每个R6,可以在萘醌的苯环的5、6、7或8位,或在喹啉-5,8-二酮的2、3或4位,

其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的(linear)或分支的(branched)(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基(pentafluorosulfanyl), n是0-4之间的整数, 且R₇代表甲基,

[0016] -X代表-C(O)-或-CHY-, 其中Y选自: 氢原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基,

[0017] -R₁、R₂、R₃、R₄和R₅彼此独立地代表:

[0018] . 氢原子,

[0019] . 卤素原子,

[0020] . 羟基,

[0021] . 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0022] . 三氟甲基,

[0023] . 二氟甲基,

[0024] . 线性的或分支的(C₁-C₄)烷氧基,

[0025] . 三氟甲氧基,

[0026] . 二氟甲氧基,

[0027] . 五氟硫烷基

[0028] . -COOH,

[0029] . -COO(C₁-C₄)烷基,

[0030] . -CONR₈(CH₂)_mCN, 其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 且m=1、2或3,

[0031] . -CSNR₈(CH₂)_mCN, 其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 且m=1、2或3,

[0032] . -CONR₈Het, 其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, Het代表被在-6的氨基或在-5的-CONH₂基团任选地取代的吡啶-2-基,

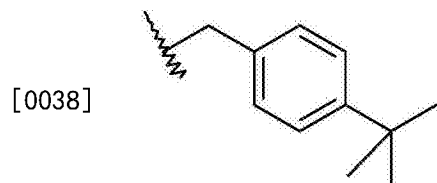
[0033] . -NO₂,

[0034] . -CN,

[0035] . -NR₉R₁₀, 其中R₉和R₁₀彼此独立地代表氢原子, 选自Boc基团和(C₁-C₄)烷基的氨基保护基, 或R₉和R₁₀与携带(bearing)它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的基团的环基, 所述环基被任选地取代,

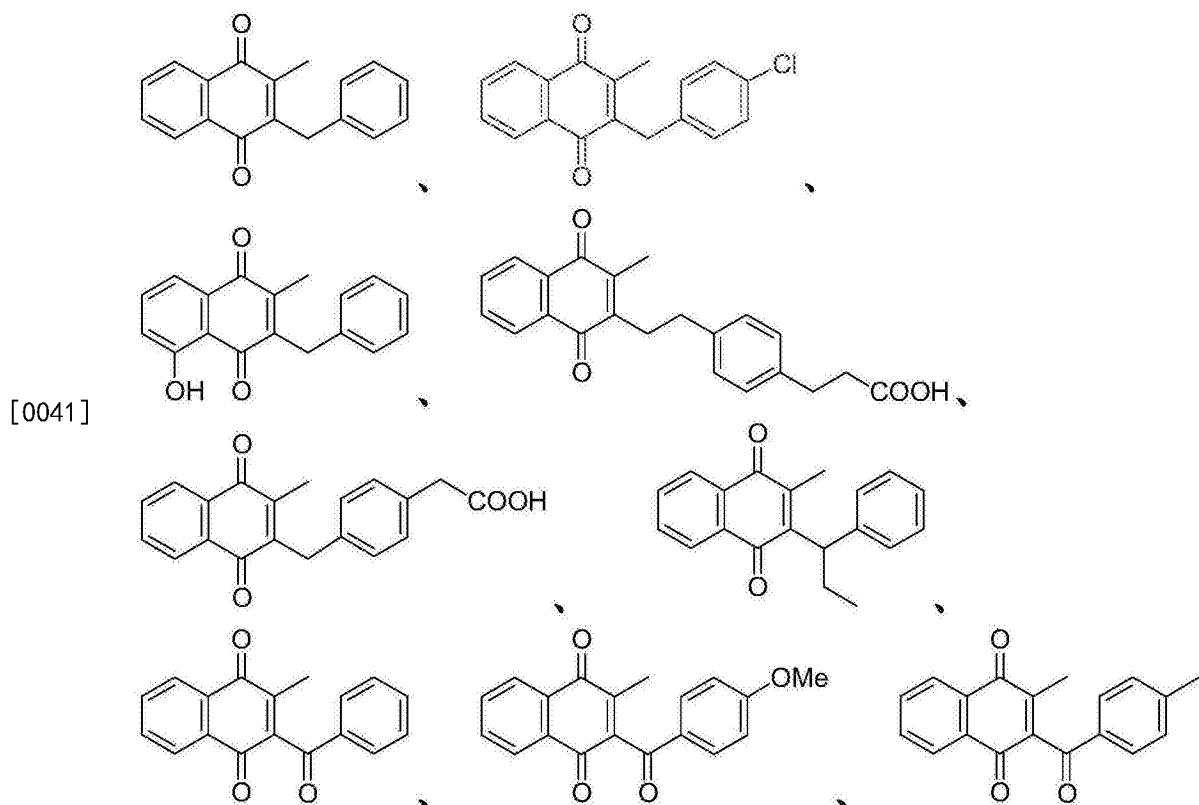
[0036] . 芳基, 其被(C₁-C₄)烷基、-NO₂基团、-COOR₁₁、-NR₁₂R₁₃任选地取代, 其中R₁₁选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 其中 R₁₂和R₁₃独立地选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0037] . 选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基, 每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基任选地取代: 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、-COOCH₂CH₃或基团



[0039] 和其药学可接受的衍生物,

[0040] 条件是, 式(I)的化合物不是选自



[0042] 它们分别公开在:US2417919,P.Waske等人,Tetrahedron Lett.2006,47,1329-1332,Ogihara等人,Chem.Pharm.Bull.,1997,45,437-445,Howland等人,Biochim.Biophys.Acta,1965,105,205-213,Bauer等人,J.Am.Chem.Soc.,2006,128,10784-10794,Friebolin等人,J.Med.Chem.,2008,128,10784-10794和K.Chandrasenan等人,Tetrahedron1971,27(12),2529-39。

[0043] 术语“烷基”是指具有指定数目的碳原子的直链或支链饱和烃。(C₁-C₄)烷基意在包括、但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基。烷基可以是未取代的或任选地被一个或多个取代基取代。

[0044] 术语“烷氧基”是指具有指定数目的碳原子的-O-烷基。(C₁-C₄)烷氧基包括-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-异丙基、-O-丁基、-O-仲丁基、-O-叔丁基。

[0045] 术语“芳基”是指6-至18-元单环、双环、三环或多环芳族烃环系统。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、蒽基、喹啉基和异喹啉基。芳基可以是未取代的或任选地被一个或多个下文所述的取代基取代。

[0046] 根据本发明,“药学可接受的盐”是本发明化合物的药学可接受的有机或无机酸或碱盐。代表性的药学可接受的盐包括,例如,碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性的和水不溶性的盐,例如醋酸盐、氨基磺酸盐(4,4-二氨基均二苯乙烯-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulinate)、盐酸化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐(fiunarate)、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、glycolylarsanilate、六氟磷酸盐、己基间苯二酸盐(hexylresorcinate)、hydrabamine、氢溴化物、盐酸化物、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫

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

[0047] 在一个实施方案中,式(I)的化合物是这样的化合物,其中

[0048] -R₁、R₂、R₄和R₅彼此独立地代表氢原子、卤素原子、二或三氟甲基或(C₁-C₄)烷氧基,

[0049] -R₃代表

[0050] .氢原子,

[0051] .卤素原子,

[0052] .羟基,

[0053] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0054] .三氟甲基,

[0055] .二氟甲基,

[0056] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷氧基,

[0057] .三氟甲氧基,

[0058] .二氟甲氧基,

[0059] .五氟硫烷基

[0060] .-COOH,

[0061] .-COO(C₁-C₄)烷基,

[0062] .-CONR₈(CH₂)_mCN,其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,且m=1、2或3,

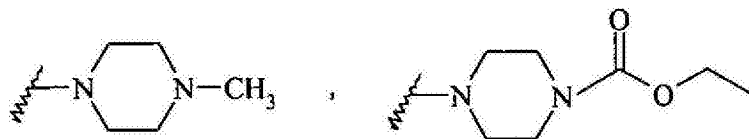
[0063] .-CSNR₈(CH₂)_mCN,其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,且m=1、2或3,

[0064] .-CONR₈Het,其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,Het代表被在-6的氨基或在-5的-CONH₂基团任选地取代的吡啶-2-基,

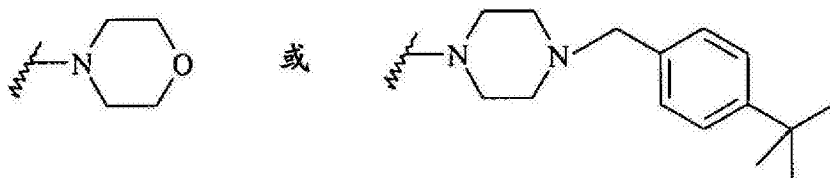
[0065] .-NO₂,

[0066] .-CN,

[0067] .-NR₉R₁₀,其中R₉代表氢原子或(C₁-C₄)烷基,且R₁₀代表(C₁-C₄)烷基,或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成

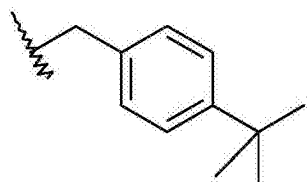


[0068]



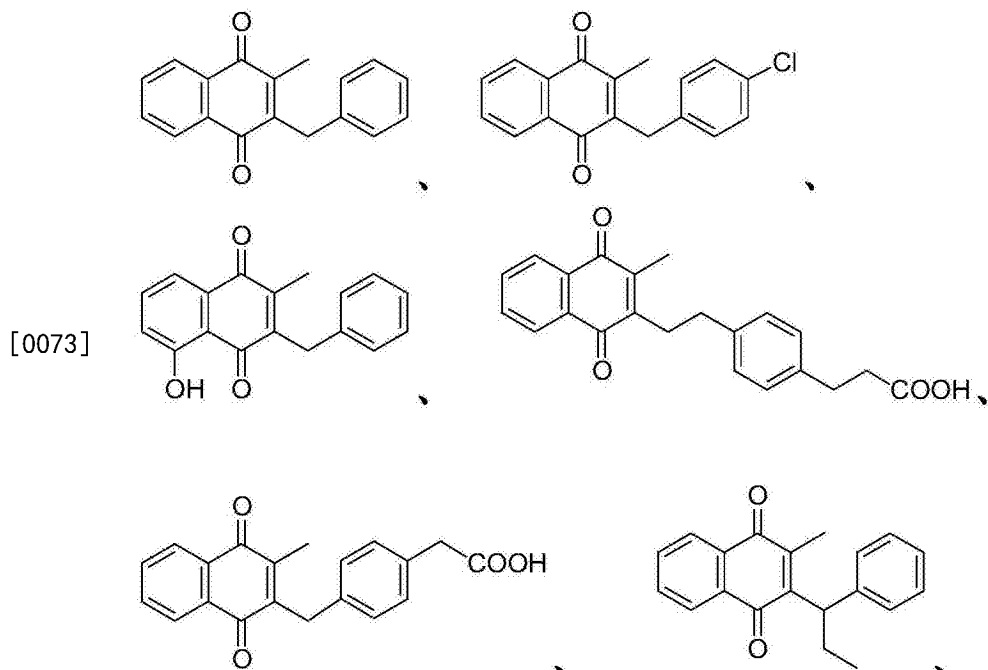
[0069] . 苯基, 其在对位被(C₁-C₄)烷基、-NO₂基团、-COOR₁₁、-NR₁₂R₁₃取代, 其中R₁₁选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 其中R₁₂和R₁₃选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基。

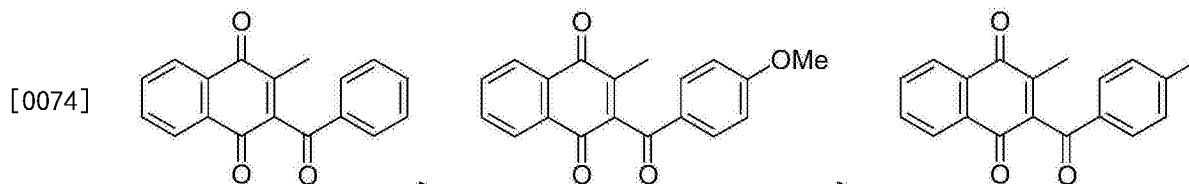
[0070] . 选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基, 每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基任选地取代: 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, -COOCH₂CH₃, 或基团



[0071] 和其药学可接受的衍生物,

[0072] 条件是, 式(I)的化合物不是选自





[0075] 在另一个实施方案中,A选自下列环:



[0077] 其中R7代表甲基。

[0078] 在另一个实施方案中,X代表-C(O)-或-CH₂-。

[0079] 在另一个实施方案中:

[0080] -R₁、R₂、R₃、R₄、R₅各自代表:

[0081] .氢原子,

[0082] .卤素原子,其选自Br、Cl和F,

[0083] .羟基,

[0084] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,其选自甲基和叔丁基,

[0085] .二或三氟甲基,

[0086] .甲氧基,

[0087] .三氟甲氧基,

[0088] .五氟硫烷基

[0089] .-NO₂,

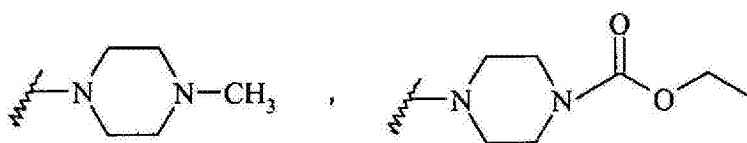
[0090] .-CN,

[0091] .-COOR₁₄,其中R₁₄代表氢原子或甲基,

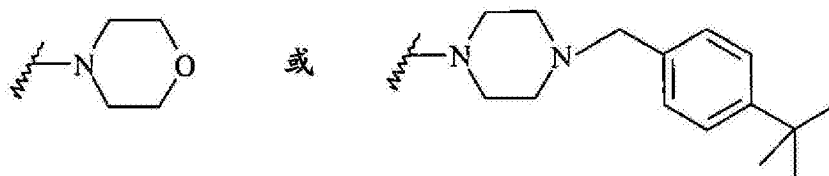
[0092] .-CONH(CH₂)₂CN

[0093] .-NHBoc,

[0094] .选自下述的基团



[0095]



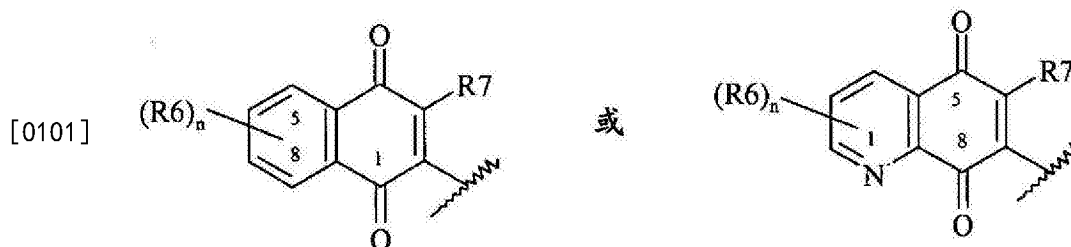
[0096] .在对位被叔丁基、-NO₂、-N(CH₃)₂或-NHC(CH₃)₃取代的苯基。

[0097] 在另一个实施方案中：

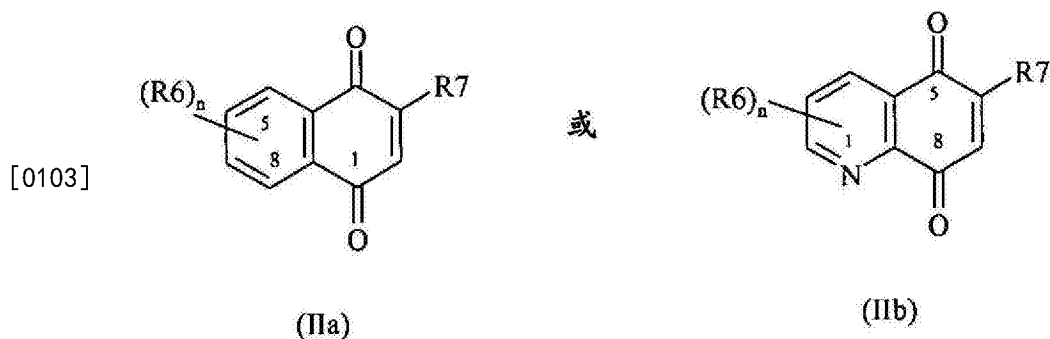
[0098] -R1、R2、R3、R4和R5各自独立地选自：氢原子、羟基、甲氧基、二或三氟甲基和三氟甲氧基、五氟硫烷基或氨基。

[0099] 在另一个实施方案中，R1、R2、R3、R4和R5代表氟原子、二或三氟甲基、或三氟甲氧基、五氟硫烷基。

[0100] 在另一个实施方案中，本发明提供了制备式(I)的化合物的方法，其中A代表：



[0102] 该方法包括，使式(IIa)或(IIb)的化合物

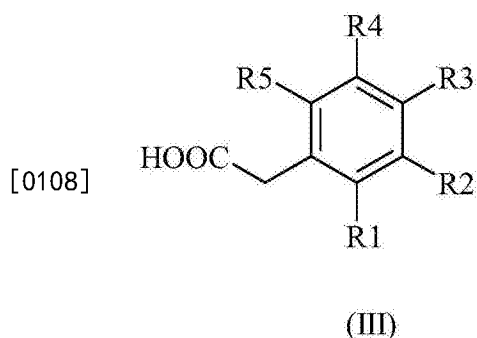


[0104] 其中

[0105] -每个R6，可以在1,4-萘醌的苯环的5、6、7或8位，或在喹啉-5,8-二酮的2、3或4位，其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基，n是0-4之间的整数，且

[0106] -R7代表甲基，

[0107] 与式(III)的苯乙酸衍生物反应

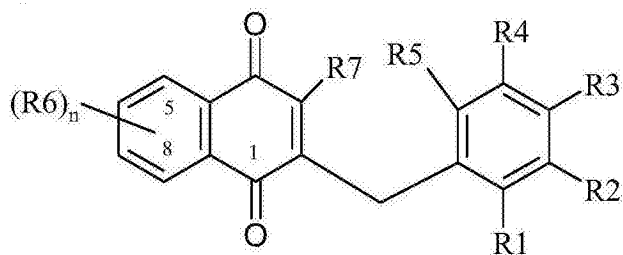


[0109] 其中

[0110] -R1、R2、R3、R4和R5如在权利要求1中所定义，

[0111] 以分别得到式(Ia)的化合物

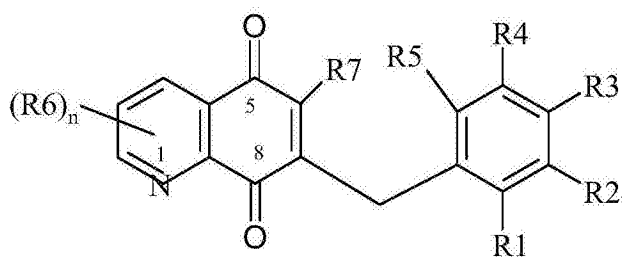
[0112]



(Ia)

[0113] 或式(Ib)的化合物

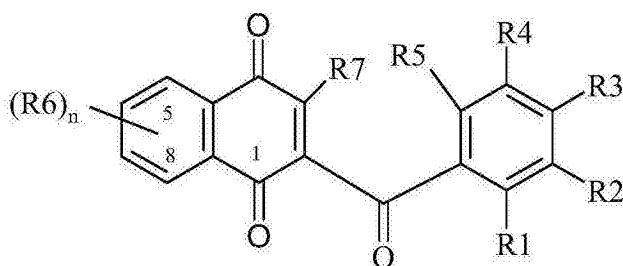
[0114]



(Ib)

[0115] 其可以在氧化条件下处理,以分别生成式(Ic)的化合物

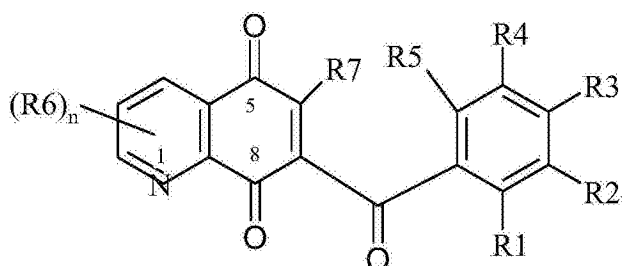
[0116]



(Ic)

[0117] 或式(Id)的化合物

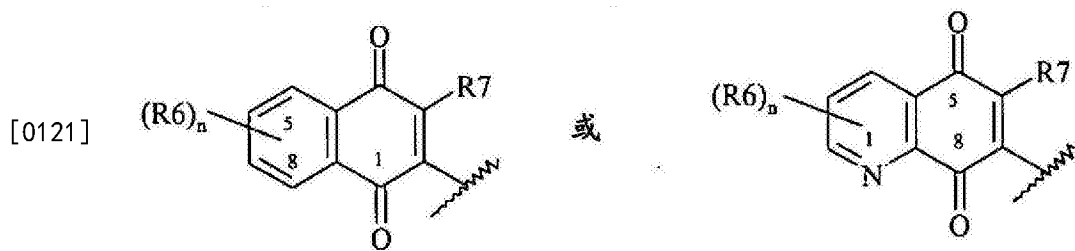
[0118]



(Id)

[0119] 其中 $R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 $R4$ 、 $R5$ 、 $R6$ 和 n 如在上面所定义。

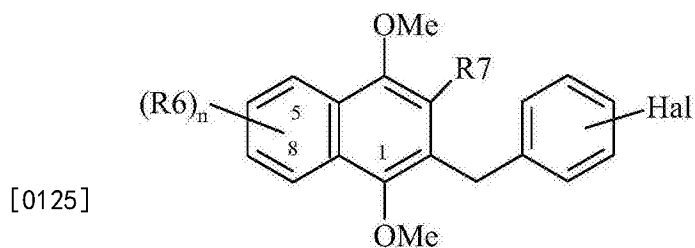
[0120] 本发明也提供了制备与式(I)化合物相对应的式(Ia1、Ib1、Ic1、Id1、Ie和If)化合物的方法,其中A代表



[0122] 且X代表-CH₂-,或-C(O)-

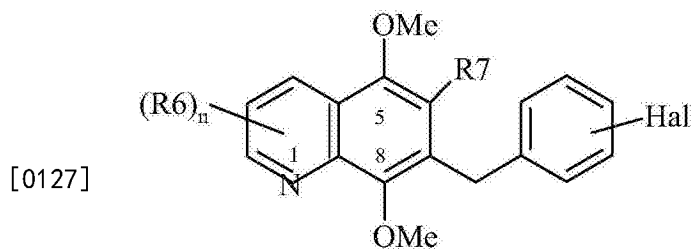
[0123] 该方法包括,

[0124] a)通过还原对应的醌,随后将二氢萘醌中间体甲基化成对应的式(IIc)的二甲氧基萘或式(IIId)的二甲氧基喹啉,制备式(IIc)的化合物



(IIc)

[0126] 或式(IIId)的化合物



(IIId)

[0128] 其中

[0129] -R₆,可以在1,4-二甲氧基萘的苯环的5、6、7或8位,或在5,8-二甲氧基喹啉的2、3或4位,其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,且n是0-4之间的整数,

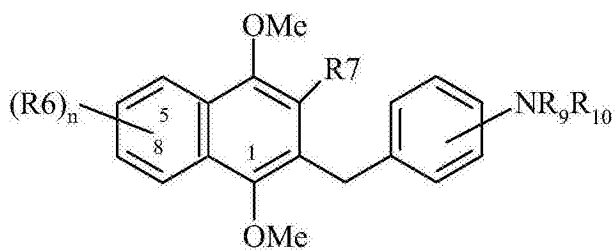
[0130] -R₇代表甲基,且

[0131] -Hal代表氯、溴或碘原子,

[0132] b)在有钯催化剂和适当的钯配体存在下,使式(IIc)或(IIId)的一种化合物分别与式HNR₉R₁₀的氨基化合物反应,其中R₉和R₁₀彼此独立地代表氢原子或(C₁-C₄)烷基,条件是R₉和R₁₀不同时是氢原子,或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的基团的环基,所述环基被任选地取代,

[0133] 以得到式(Ie)的化合物

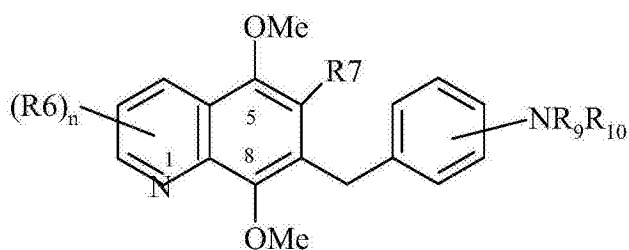
[0134]



(Ie)

[0135] 或式(If)的化合物

[0136]

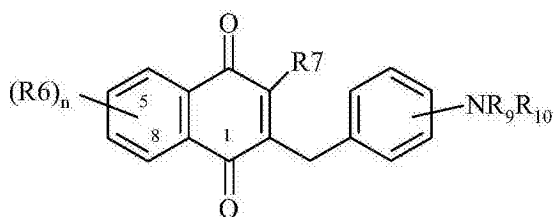


(If)

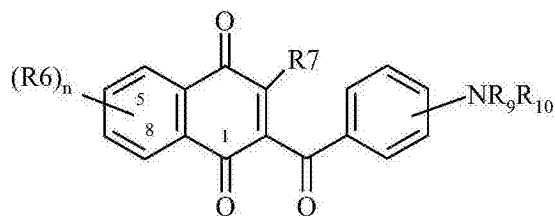
[0137] 其中R6、R7、R9和R10如在上面所定义，

[0138] c)再氧化式(Ie)或(If)的化合物，生成式(Ia1)或(Ic1)的最终化合物

[0139]



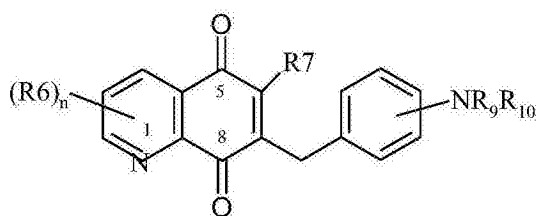
(Ia1)



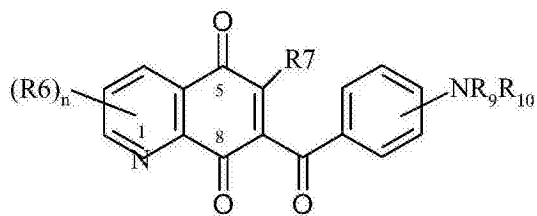
(Ic1)

[0140] 或式(Ib1)或(Id1)的化合物

[0141]

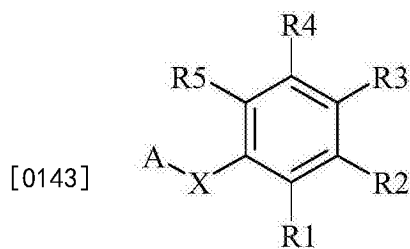


(Ib1)



(Id1)

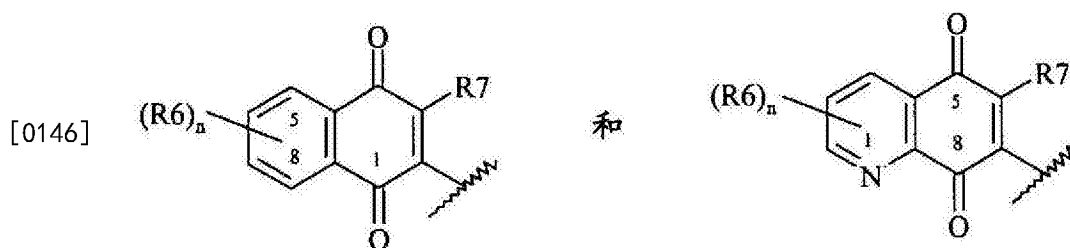
[0142] 本发明也提供制备式(I)的化合物的方法



(I)

[0144] 其中

[0145] -A选自下列环:



[0147] 其中每个R6,可以在萘醌的苯环的5、6、7或8位,或在喹啉-5,8-二酮的2、3或4位,其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,

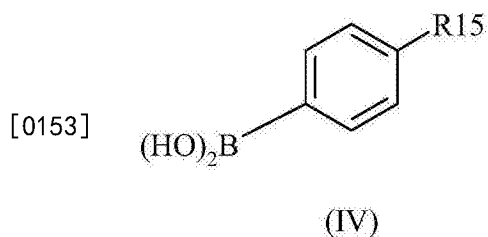
[0148] -R1、R2、R3、R4、R5之一代表在对位携带叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁或NMe₂基团的苯环,其中R₁₁是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0149] 该方法包括,在有钯催化剂和碱存在下,从式(Ia)或(Ib)或(Ic)或(Id)的对应化合物开始,其中

[0150] -R1、R2、R3、R4和R5之一代表卤素原子,其它是氢原子,

[0151] -X代表-C(O)-或-CHY-,其中Y选自:氢原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基,并且

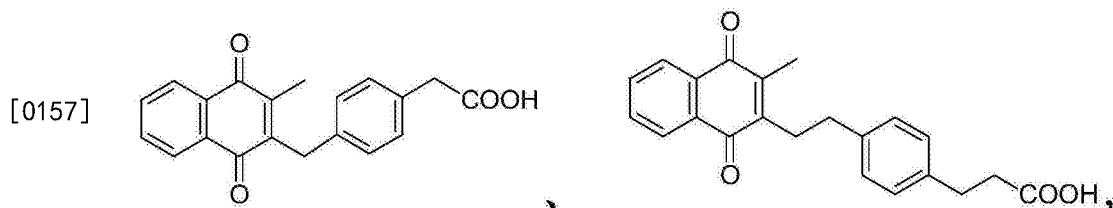
[0152] 与式(IV)的硼酸衍生物反应



[0154] 其中R₁₅代表叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁或NMe₂基团,其中R₁₁是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基。

[0155] 本发明也提供了用作药物、尤其是抗疟剂的式(I)的化合物。

[0156] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物在治疗或预防中的应用,条件是式(I)的化合物不是



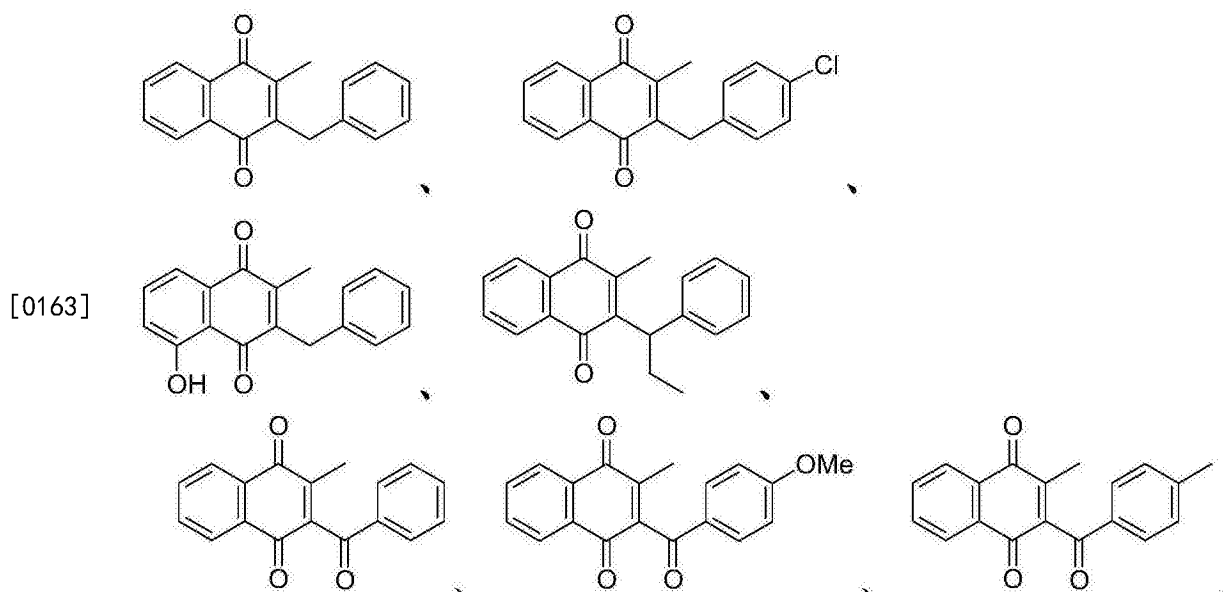
[0158] 根据本发明,式(I)的化合物或它们的药学可接受的盐可用于药学可接受的组合物中。根据本发明的药物组合物包含作为活性成分的一种或多种式(I)的化合物或它的药学可接受的盐,其与赋形剂和/或药学可接受的稀释剂或载体相组合。可以利用任意常规的载体材料。载体材料可以是有机或无机的惰性载体材料,例如适合经口给药的惰性载体材料。合适的载体包括水、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、菜油、聚亚烷基-二醇、甘油和凡士林。此外,药物制剂也可以含有其它药学活性剂。根据药物配制的常规实践,可以加入其它添加剂,例如矫味剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂等。

[0159] 药物制剂可以制成任意常规形式,包括用于经口给药的固体形式,例如片剂、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂和直肠栓剂。药物制剂可以经过灭菌,和/或可以含有佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐和/或缓冲剂。

[0160] 根据本发明,通过局部的(包括透皮的、含服的或舌下)或肠胃外的(包括腹膜内的、皮下的、静脉内的、真皮内的或肌肉内的注射)途径,也可以将本发明的化合物施用给患者。

[0161] 根据本发明有用的其它活性剂可以是1-3种其它的抗疟剂,其选自阿托伐醌、氯喹、阿莫地喹、甲氟喹、青蒿素和来自药物市场的有关的peroxans,如青蒿琥酯、蒿乙醚(arteether)和蒿甲醚(arthemether)、甲萘醌、亚甲蓝、氯胍、环氯胍、氯丙胍、乙胺嘧啶、伯氨喹、哌喹、磷胺霉素、卤泛群、氨苯砒、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、磺胺多辛,用于同时、分开或相继给药。

[0162] 本发明也提供了用于预防和治疗疟疾的式(I)的化合物,包括选自下述的式(I)的化合物

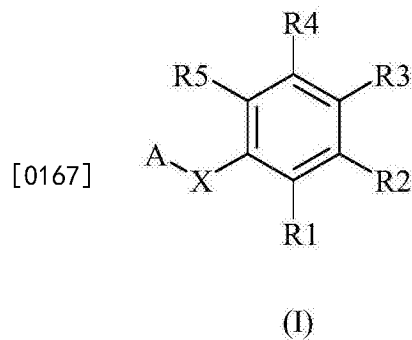


[0164] 在一个实施方案中,本发明提供了抑制寄生虫中的谷胱甘肽还原酶的方法,其包

括,使所述寄生虫接触包含本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中,所述寄生虫是疟原虫属的成员。在另一个实施方案中,所述寄生虫是恶性疟原虫,或间日疟原虫。

[0165] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防疟疾的方法,在体外或在体内抑制寄生虫例如恶性疟原虫或间日疟原虫的谷胱甘肽还原酶的方法,或杀死恶性疟原虫或间日疟原虫寄生虫的方法,其中药物组合物包含式(I)的化合物。

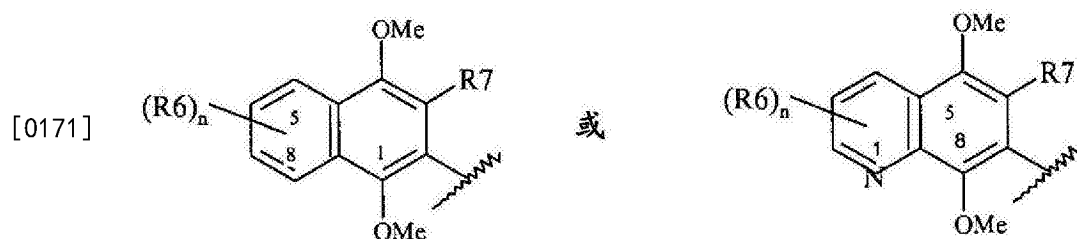
[0166] 与式(I)的化合物相对应的式(II)的化合物



[0168] 是新的,且也是本发明的一部分,

[0169] 其中

[0170] -(A)代表



[0172] R6,可以在1,4-二甲氧基萘的苯环的5、6、7或8位,或在5,8-二甲氧基喹啉的2、3或4位,其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,二或三氟甲基,三氟甲氧基和五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,且

[0173] -X=CH₂、C(O)或-CHY-,其中Y选自:氢原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基,

[0174] -R₁、R₂、R₃、R₄和R₅彼此独立地代表:

[0175] .氢原子,

[0176] .卤素原子,

[0177] .羟基,

[0178] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0179] .三氟甲基,

[0180] .二氟甲基,

[0181] .线性的或分支的(C₁-C₄)烷氧基,

[0182] .三氟甲氧基,

[0183] .二氟甲氧基,

[0184] .五氟硫烷基

[0185] .-COOH,

[0186] .-COO(C₁-C₄)烷基,

[0187] .-CONR₈(CH₂)_mCN, 其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 且m=1、2或3,

[0188] .-CSNR₈(CH₂)_mCN, 其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 且m=1、2或3,

[0189] .-CONR₈Het, 其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, Het代表被在-6的氨基或在-5的-CONH₂基团任选地取代的吡啶-2-基,

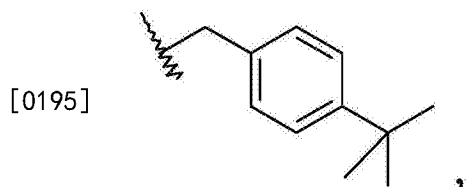
[0190] .-NO₂,

[0191] .-CN,

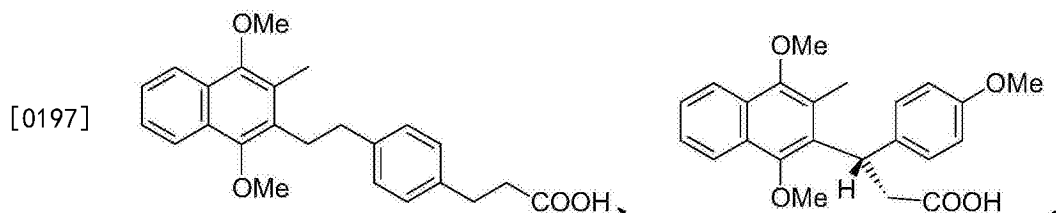
[0192] .-NR₉R₁₀, 其中R₉和R₁₀彼此独立地代表氢原子、选自Boc基团和(C₁-C₄)烷基的氨基保护基, 或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的基团的环基, 所述环基被任选地取代,

[0193] .芳基, 其被(C₁-C₄)烷基、-NO₂基团、-COOR₁₁、-NR₁₂R₁₃任选地取代, 其中R₁₁选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基, 其中R₁₂和R₁₃独立地选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0194] .选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基, 每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基任选地取代: 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、-COOCH₂CH₃或基团



[0196] 条件是, 式(II)的化合物不是选自



[0198] 它们可以用作合成式(I)的化合物的中间体。

[0199] 下面的实施例1-16意在例证合成根据本发明的化合物的几个实施方案。在这些实施例中, 在Büchi熔点仪器上测定熔点, 未经过校正。将¹H(300MHz)和¹³C(75MHz)NMR光谱记录在Bruker DRX-300光谱仪上; 按照相对于TMS的ppm, 表达化学位移; 将多重态指示为s(单峰), d(双峰), t(三重峰), q(四重峰), sep(七重峰), m(多重峰), dd(双峰的双峰), dt(三重峰的双峰)和td(双峰的三重峰)。将IR波谱中的强度指示为vs(非常强), s(强), m(中等), w(弱), b(宽)。在Mikroanalytisches Laboratorium der Chemischen **Fakultät** der **Universität** Heidelberg进行元素分析。将EI-MS和CI-MS记录在Institut für Organische Chemie der**Universität** Heidelberg的设备中。在来自Macherey&Nagel的预包被的Si1 G-25 UV₂₅₄平板上进行分析TLC。使用来自Macherey&Nagel的硅胶G60(230-400目), 进行快速色谱法。

[0200] 下面的实施例17-22意在例证根据本发明的化合物的药理学活性。

[0201] 图1-8也例证本发明。

附图说明

[0202] 图1a-1c解释了根据实施例1-16合成的一些化合物的结构。

[0203] 图1d解释了根据本发明的苯甲酰基系列化合物。

[0204] 图1e解释了根据本发明的一些前体和代谢物的结构。

[0205] 图2解释了用作恶性疟原虫和人谷胱甘肽还原酶的抑制剂的根据本发明的甲萘醌的苄基-和苯甲酰基-取代的衍生物的IC₅₀值。根据实施例17,在有1mM GSSG存在下,在pH 6.9和25℃测定该值。^b来自参考文献的数据(Bauer等人,J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10784-10794)。^c在有5% DMSO存在下。^d比色皿中化合物的再沉淀妨碍IC₅₀测定。^e在有1% DMSO存在下。nd:未测定。

[0206] 图3解释了如在实施例18中公开的,测得的谷胱甘肽还原酶-催化的萘醌还原酶活性。^{*}在10μM以上,观察到化合物的沉淀;在10μM,没有抑制。

[0207] 图4解释了在5min(蓝色),10min(黑色),20min(绿色)和30min(红色)后测得的,在有NADPH/GR系统存在下,P_{TM25}对高铁血红蛋白(Fe³⁺)向氧合血红蛋白(Fe²⁺)的还原-氧化循环活性的影响。MethHb=高铁血红蛋白。OxyHb=氧合血红蛋白。MB=亚甲蓝。第二幅图(右图)是第一幅图(左图)的350-450nm区域中的波谱的放大。

[0208] 图5解释了作为体外抗疟原虫(Dd2, 3D7, K1, Pf-GHA)和人细胞(KB, MRC-5)的细胞毒素剂的甲萘醌衍生物的IC₅₀值。a: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 0.005μM, K1 IC₅₀ 0.55μM; b: CQ, Pf K1 IC₅₀ 0.01μM; c: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 0.0147μM; d: CQ, Pf K1 IC₅₀ 0.217μM; e: CQ, Pf K1 IC₅₀ 50.7-750.1nM, Pf 3D7 IC₅₀ 3.8nM; f: CQ, Pf K1 IC₅₀ 571.2nM, Pf 3D7 IC₅₀ 11.5-15.3nM; g: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 0.02-0.85μM, Pf K1 IC₅₀ 0.01-0.02μM; h: CQ, Pf 3D7 IC₅₀ 1.9-5.8nM, Pf K1 IC₅₀ 57.7-750.1nM; CQ=氯喹。

[0209] 图6解释了根据实施例21测得的抗不同恶性疟原虫菌株的IC₅₀和IC₉₀值。CQ=氯喹;DHA=双氢青蒿素;FQ=二茂铁喹(ferroquine);LMF=本苄醇;MQ=甲氟喹;MDAQ=monodesethylamodiaquine;QN=奎宁。

[0210] 图7. 根据实施例22测得的伯氏疟原虫(Plasmodium berghei)ANKA-感染的CD1小鼠中寄生虫血症的减少。^{*}在1.0mg/kg、3.0mg/kg和10.0mg/kg,氯喹分别表现出2.5%、16.6%和94.9%的寄生虫血症减少。

[0211] 图8解释了根据实施例22测得的伯氏疟原虫-感染的小鼠中的体内抗疟疾活性。

具体实施方式

[0212] 实施例1银催化的1,4-萘醌与羧酸的偶联反应的一般程序

[0213] 将甲萘醌或白花丹素(5.81mmol)和苯乙酸衍生物(11.58mmol)在52.5mL乙腈和17.5mL水中的溶液加热至85℃。加入AgNO₃(90mg, 0.58mmol)。在45分钟的时间段内,逐滴加入在15mL乙腈和5mL水中的(NH₄)₂S₂O₈(1.72g, 7.54mmol),然后回流加热2小时。真空去除乙腈。用二氯甲烷(4x10mL)萃取水相,在MgSO₄上干燥,并通过快速色谱法纯化。

[0214] 实施例1.1:2-甲基-3-(4-甲基-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM21})

[0215] 使用甲萘醌和对甲苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:醋酸乙酯=1:1,UV)之后,分离出

2.82g(10.21mmol,77%产率)的P_{TM21},为黄色固体。

[0216] 熔点:225℃分解。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.04-8.05(m,2H),7.64-7.70(m,2H),7.08(m,4H),3.98(s,2H),2.27(s,3H),2.23(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.42(C_q),184.66(C_q),145.53(C_q),144.20(C_q),135.97(C_q),134.94(C_q),133.42(CH),133.39(CH),132.12(C_q),132.06(C_q),129.31(CH),128.46(CH),126.44(CH),126.21(CH),31.99(CH₂),20.96(CH₃),13.23(CH₃)。-FAB MS(NBA,m/z(%)):277.2([M+H]⁺,73),261.1(26),212.1(24)。-IR(KBr):3437cm⁻¹(b,m),2923(w),1660(vs),1616(w),1595(m),1512(m),1377(w),1332(w),1295(vs),809(w),754(m),705(m)。-元素分析:对于C₁₉H₁₆O₂,实测值C,82.44%;H,5.84%,计算值C,82.58%;H,5.84%。

[0217] 实施例1.2:2-甲基-3-(4-溴-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM24})

[0218] 使用甲萘醌和4-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出3.10g(9.12mmol,78%产率)的P_{TM24},为黄色固体。

[0219] 熔点:121-122℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.03-8.10(m,2H),7.66-7.71(m,2H),7.36(dt,3J=8.46Hz,4J=1.95Hz,2H),7.09(d,3J=8.53Hz,2H),3.96(s,2H),2.22(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.20(C_q),184.54(C_q),144.75(C_q),144.57(C_q),137.06(C_q),133.58(CH),132.08(C_q),131.94(C_q),131.71(CH),130.32(CH),126.50(CH),126.35(CH),120.31(C_q),31.93(CH₂),13.31(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):340.1([M]⁺,13),325.0(100),246.1(63),215.1(41),202.1(49),128.1(72),76.0(74)。-IR(KBr):3449cm⁻¹(b,w),3068(w),2962(w),1661(vs),1624(m),1618(m),1594(s),1486(s),1376(m),1332(s),1315(s),1294(vs),1071(m),1010(s),971(w),815(m),787(s),730(m),702(m),629(w),426(w)。-元素分析:对于C₁₈H₁₃BrO₂,实测值C,63.02%;H,3.84%,计算值C,63.36%;H,3.84%。

[0220] 实施例1.3:2-甲基-3-(4-氟-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM26})。

[0221] 使用甲萘醌和4-氟苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷:醋酸乙酯=3:1,UV)之后,分离出5.34g(19.1mmol,66%产率)的P_{TM26},为黄色固体。

[0222] 熔点:118-119℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.05-8.08(m,2H),7.65-7.71(m,2H),7.15-7.20(m,2H),6.93(t,3J=8.68Hz,2H),3.97(s,2H),2.22(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.31(C_q),184.63(C_q),161.52(¹J_{CF}=244.8Hz,CF),145.15(C_q),144.40(C_q),133.72(C_q),133.67(C_q),133.57(C_q),131.02(CH),130.05(³J_{CF}=8.0Hz,CH),128.95(⁴J_{CF}=3.4Hz,C_q),126.50(CH),126.34(CH),115.45(²J_{CF}=21.4Hz,CH),31.69(CH₂),13.28(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):280.1([M]⁺,21),265.1(100),109.0(53),76.0(24)。-IR(KBr):3428cm⁻¹(b,m),1708(w),1684(w),1661(vs),1619(w),1597(m),1509(vs),1377(w),1295(s),1222(m),1158(m),824(w),705(m)。-元素分析:对于C₁₈H₁₃F₂O₂,实测值C,77.19%;H,4.71%,计算值C,77.13%;H,4.67%。

[0223] 实施例1.4:2-甲基-3-(4-三氟-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM29})

[0224] 使用甲萘醌和4-(三氟甲基)苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离

出3.09g(9.36mmol, 76%产率)的 P_TM29, 为黄色固体。

[0225] 熔点: 68–69°C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.04–8.09(m, 2H), 7.66–7.72(m, 2H), 7.50(d, 3J=8.21Hz, 2H), 7.33(d, 3J=8.03Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 2.23(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.12(C_q), 184.50(C_q), 144.88(C_q), 144.41(C_q), 142.22(C_q), 133.67(CH), 133.66(CH), 132.09(C_q), 131.91(C_q), 128.88(CH), 128.85($^2\text{J}_{\text{CF}}$ =32.4Hz, C-CF_3), 126.53(CH), 126.41(CH), 125.59($^3\text{J}_{\text{CF}}$ =3.8Hz, CH), 124.19($^1\text{J}_{\text{CF}}$ =278.6Hz, CF_3), 32.37(CH_2), 13.38(CH_3). $-\text{EI MS}$ (70eV, m/z (%)): 330.0($[\text{M}]^+$, 30), 315.0(100). $-\text{IR(KBr)}$: 3400 cm^{-1} (b, m), 3047(w), 2930(m), 1662(vs), 1617(vs), 1593(vs), 1418(m), 1377(s), 1329(vs), 1295(vs), 1259(m), 1184(m), 1161(vs), 1112(vs), 1069(vs), 1019(s), 977(m), 950(m), 823(m), 789(m), 758(m), 715(m), 691(m). $-\text{元素分析}$: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$, 实测值C, 68.87%; H, 3.98%, 计算值C, 69.09%; H, 3.97%。

[0226] 实施例1.5: 2-甲基-3-(4-氯-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM30)。

[0227] 使用甲萘醌和4-氯苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯=3:1, UV)之后, 分离出6.46g(21.8mmol, 75%产率)的P_TM30, 为黄色固体。

[0228] 熔点: 134–135°C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.04–8.10(m, 2H), 7.66–7.72(m, 2H), 7.22(d, 3J=8.37Hz, 2H), 7.14(d, 3J=8.42Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 2.22(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.23(C_q), 184.56(C_q), 144.85(C_q), 144.55(C_q), 136.53(C_q), 133.58(CH), 132.29(C_q), 132.10(C_q), 131.97(C_q), 129.93(CH), 128.76(CH), 126.50(CH), 126.35(CH), 31.87(CH_2), 13.31(CH_3). $-\text{EI MS}$ (70eV, m/z (%)): 296.1($[\text{M}]^+$, 25), 281.0(100). $-\text{IR(KBr)}$: 3439 cm^{-1} (b, m), 3076(w), 2962(w), 1687(s), 1668(vs), 1656(vs), 1627(m), 1595(m), 1413(m), 1379(w), 1326(vs), 1291(vs), 1273(m), 1235(m), 1172(s), 1130(vs), 1110(m), 1065(s), 979(m), 871(m), 762(m), 715(w). $-\text{元素分析}$: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$, 实测值C, 72.89%; H, 4.38%; Cl, 11.83%, 计算值C, 72.85%; H, 4.42%; Cl, 11.95%。

[0229] 实施例1.6: 2-甲基-3-(4-甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM31)

[0230] 使用甲萘醌和4-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:1, UV)之后, 分离出1.97g(6.74mmol, 45%产率)的P_TM31, 为黄色固体。

[0231] 熔点: 112–113°C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.03–8.09(m, 2H), 7.64–7.69(m, 2H), 7.14(d, 3J=8.77Hz, 2H), 6.78(d, 3J=8.74Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.23(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.45(C_q), 184.71(C_q), 158.14(C_q), 145.59(C_q), 144.02(C_q), 133.43(CH), 133.40(CH), 132.10(C_q), 132.04(C_q), 130.02(C_q), 129.60(CH), 126.42(CH), 126.21(CH), 114.04(CH), 55.21(CH_3), 31.53(CH_2), 13.19(CH_3). $-\text{EI MS}$ (70eV, m/z (%)): 292.1($[\text{M}]^+$, 24), 277.0(100), 250.1(14), 219.1(19). $-\text{IR(KBr)}$: 3441 cm^{-1} (b, m), 2933(w), 2841(w), 1662(vs), 1618(m), 1595(s), 1511(vs), 1458(w), 1375(w), 1332(m), 1297(vs), 1247(s), 1178(m), 1035(m), 823(m), 793(w), 707(s). $-\text{元素分析}$: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 实测值C, 77.80%; H, 5.51%, 计算值C, 78.06%; H, 5.51%。

[0232] 实施例1.7: 2-甲基-3-(2-甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM32)

[0233] 使用甲萘醌和2-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:1, UV)之后, 分离出

3.59g(12.28mmol, 82%产率)的P_TM32, 为黄色固体。

[0234] 熔点: 117-118°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ =8.04-8.10(m, 2H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.13-7.19(m, 1H), 7.03(d, 3J=6.53Hz, 1H), 6.79(m, 2H), 3.99(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.15(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.45(C_q), 184.65(C_q), 157.17(C_q), 145.64(C_q), 144.88(C_q), 133.39(CH), 133.30(CH), 132.27(C_q), 132.22(C_q), 129.32(CH), 127.54(CH), 126.45(CH), 126.26(C_q), 126.22(CH), 120.56(CH), 110.30(CH), 55.34(CH_3), 26.81(CH_2), 13.05(CH_3). -EI MS(70eV, m/z(%)): 292.1($[\text{M}]^+$, 39), 277.1(100), 250.1(42). -IR(KBr): 3432 cm^{-1} (b, m), 2960(w), 2836(w), 1695(w), 1661(s), 1617(w), 1596(m), 1493(m), 1459(w), 1334(w), 1295(s), 1259(w), 1245(m), 1110(w), 1029(m), 754(w), 711(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 实测值C, 77.77%; H, 5.43%, 计算值C, 78.06%; H, 5.52%。

[0235] 实施例1.8: 2-甲基-3-(4-羟基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM36)

[0236] 使用甲萘醌和4-羟基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯=3:1, UV)之后, 分离出596mg(2.1mmol, 7%产率)的P_TM36, 为黄色固体。

[0237] 熔点: 165-166°C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.04-8.09(m, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.06-7.10(m, 2H), 6.69-6.73(m, 2H), 4.70(bs, 1H), 3.93(s, 2H), 2.23(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.52(C_q), 184.80(C_q), 154.09(C_q), 145.60(C_q), 144.13(C_q), 133.50(CH), 133.47(C_q), 130.12(C_q), 129.78(CH), 129.01(CH), 126.45(CH), 126.26(CH), 115.58(CH), 115.48(CH), 31.56(CH_2), 13.23(CH_3). -FAB MS(NBA): 277.9($[\text{M}]^+$, 49). -IR(KBr): 3480 cm^{-1} (b, s), 1659(vs), 1616(m), 1595(s), 1513(vs), 1336(m), 1295(vs), 1260(m), 1217(m), 1203(w), 1176(w), 708(s). -元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 实测值C, 77.47%; H, 5.07%, 计算值C, 77.68%; H, 5.07%。

[0238] 实施例1.9: 2-甲基-3-(4-硝基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM37)

[0239] 使用甲萘醌和4-硝基苯乙酸, 作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯=3:1, UV)之后, 分离出7.97g(25.9mmol, 89%产率)的P_TM37, 为黄色固体。

[0240] 熔点: 156-157°C. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.03-8.13(m, 4H), 7.68-7.74(m, 2H), 7.38(d, 3J=8.71Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 2.24(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =184.94(C_q), 184.39(C_q), 146.69(C_q), 145.83(C_q), 145.17(C_q), 143.82(C_q), 133.81(CH), 133.76(CH), 132.05(C_q), 131.81(C_q), 129.39(CH), 126.57(CH), 126.49(CH), 123.91(CH), 32.51(CH_2), 13.45(CH_3). -EI MS(70eV, m/z(%)): 307.0($[\text{M}]^+$, 37), 292.0(100). -IR(KBr): 3441 cm^{-1} (b, m), 3106(w), 3076(w), 1662(vs), 1625(s), 1604(s), 1595(vs), 1510(vs), 1494(m), 1381(m), 1348(vs), 1324(vs), 1297(vs), 1260(m), 1184(m), 982(m), 951(s), 847(s), 786(s), 742(s), 724(vs), 694(s). -元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$, 实测值C, 70.24%; H, 4.11%; N, 4.65%, 计算值C, 70.35%; H, 4.26%; N, 4.56%。

[0241] 实施例1.10: 2-甲基-3-(4-氰基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM41)

[0242] 使用甲萘醌和4-氰基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯=3:1, UV)之后, 分离出565g(1.9mmol, 63%产率)的P_TM41, 为黄色固体。

[0243] 熔点:159-160℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ =8.03-8.11(m,2H),7.67-7.73(m,2H),7.55(d,3J=8.32Hz,2H),7.32(d,3J=8.28Hz,2H),4.06(s,2H),2.22(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃): δ =184.98(C_q),184.42(C_q),145.09(C_q),143.91(C_q),143.71(C_q),133.78(CH),133.73(CH),132.47(CH),132.06(C_q),131.82(C_q),129.35(CH),126.56(CH),126.47(CH),118.75(C_q),110.49(C_q),32.69(CH₂),13.42(CH₃)。-EIMS(70eV,m/z(%)):287([M]⁺,8),286.1(33),271.0(100)。-IR(KBr):3430cm⁻¹(b,m),3087(w),3069(w),3054(w),2941(w),2227(vs,CN),1664(vs),1622(s),1604(s),1594(s),1505(m),1336(s),1328(s),1296(vs),1264(w),1178(m),976(m),952(m),822(m),749(s),710(s),691(m),631(m),567(w)。-元素分析:对于C₁₉H₁₃NO₂,实测值C,79.16%;H,4.52%;N,4.89%,计算值C,79.43%;H,4.56%;N,4.88%。

[0244] 实施例1.11:2-甲基-3-(4-叔丁基-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM43)

[0245] 使用甲萘醌和4-叔丁基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷:醋酸乙酯=3:1,UV)之后,分离出995g(3.1mmol,67%产率)的P_TM43为黄色固体。

[0246] 熔点:60-61℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ =8.04-8.09(m,2H),7.64-7.70(m,2H),7.27(d,3J=8.35Hz,2H),7.15(d,3J=8.33Hz,2H),3.98(s,2H),2.25(s,3H),1.26(s,9H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃): δ =185.47(C_q),184.70(C_q),149.28(C_q),145.52(C_q),144.21(C_q),134.90(C_q),133.45(CH),133.41(CH),132.15(C_q),132.10(C_q),128.28(CH),126.46(CH),126.24(CH),125.56(CH),34.36(C_q),31.93(CH₂),31.08(CH₃),13.30(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):318.0([M]⁺,23),303(100),261.0(31),247.0(12)。-IR(KBr):3400cm⁻¹(b,m),2961(m),2905(w),2868(w),1659(vs),1619(m),1594(m),1512(w),1462(w),1369(w),1333(m),1314(m),1294(vs),1270(w),976(w),81818(w),717(m),692(w),571(w),541(w)。-元素分析:对于C₂₂H₂₂O₂·0.1EtOAc,实测值C,82.35%;H,6.80%,计算值C,82.22%;H,7.01%。

[0247] 实施例1.12:[4-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4,4a,8a-四氢-萘(naphthalen)-2-基甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(P_TM45)

[0248] 使用甲萘醌和(4-叔丁氧基羰基氨基-苄基)-醋酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷:醋酸乙酯=3:1,UV)之后,分离出527mg(1.4mmol,12%产率)的P_TM45,为黄色固体。

[0249] 熔点:148-149℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ =8.05-8.08(m,2H),7.66-7.71(m,2H),7.23(d,3J=8.26Hz,2H),7.12(d,3J=8.57Hz,2H),6.36(s,1H),3.95(s,2H),2.21(s,3H),1.47(s,9H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃): δ =185.42(C_q),184.68(C_q),152.73(C_q),145.38(C_q),144.21(C_q),136.70(C_q),133.47(CH),133.44(CH),132.61(C_q),132.10(C_q),132.03(C_q),129.14(CH),126.45(CH),126.25(CH),118.88(CH),80.49(C_q),31.74(CH₂),28.30(CH₃),13.22(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):377.2([M]⁺,18),321.1(66),305.9(100),261.1(59),201.3(14),160.1(18),121.1(21)。-IR(KBr):3439(b,vs),1704(w),1685(w),1660(s),1618(m),1596(m),1521(m),1370(w),1315(m),1296(m),1236(w),1162(s),709(w)。-元素分析:对于C₂₃H₂₃NO₄,实测值C,72.94%;H,6.16%;N,3.74%,计算值C,73.19%;H,6.14%,N,3.71%。

[0250] 实施例1.13:4-(3-甲基-1,4-二氧化-1,4,4a,8a-四氢-萘-2-基甲基)-苯甲酸(P_{TM50})

[0251] 使用甲萘醌和4-羧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3,UV)之后,分离出102mg(0.33mmol,12%产率)的P_{TM50},为黄色固体。

[0252] 熔点:206-208℃。¹H-NMR(300MHz,DMSO): δ =7.99-8.04(m,2H),7.79-7.89(m,4H),7.35(d,3J=8.15Hz,2H),4.06(s,2H),2.15(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,DMSO): δ =184.57(C_q),184.03(C_q),167.26(C_q),144.76(C_q),143.79(C_q),143.33(C_q),133.95(CH),133.90(CH),131.71(C_q),131.43(C_q),129.51(CH),128.40(CH),125.98(CH),125.88(CH),31.78(CH₂),13.05(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):305.9([M]⁺,22),290.9(100),260.9(21)。-IR(KBr):3455cm⁻¹(b,vs),3071(m),2932(m),1701(vs),1659(vs),1610(s),1594(s),1423(m),1376(m),1319(m),1295(vs),1234(m),1181(m),1114(w),949(w),778(m),757(m),719(m),695(m),631(w)。-元素分析:对于C₁₉H₁₄O₄·0.25H₂O,实测值C,73.28%;H,4.84%,计算值C,73.42%;H,4.70%。

[0253] 实施例1.14:2-(3,4-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM54})

[0254] 使用甲萘醌和3,4-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出4.25g(13.2mmol,65%产率)的P_{TM54},为橙色固体。

[0255] 熔点:102-103℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ =8.06-8.08(m,2H),7.67-7.69(m,2H),6.79(s,1H),6.71-6.74(m,2H),3.95(s,2H),3.83(s,3H),3.80(s,3H),2.25(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃): δ =185.43(C_q),184.78(C_q),149.01(C_q),147.67(C_q),145.41(C_q),144.13(C_q),133.48(CH),133.46(CH),132.11(C_q),132.04(C_q),130.47(C_q),126.45(CH),126.26(CH),120.46(CH),112.19(CH),111.27(CH),55.88(CH₃),31.99(CH₂),13.26(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):322.2([M]⁺,28),307.1(100)。-IR(KBr):3400cm⁻¹(b,s),3002(w),2954(w),2935(w),2834(w),1660(vs),1618(m),1594(m),1514(vs),1461(m),1444(m),1419(w),1376(w),1334(m),1295(vs),1262(vs),1238(s),1184(w),1143(s),1027(m),976(w),748(m),701(m)。-元素分析:对于C₂₀H₁₈O₄,实测值C,74.28%;H,5.64%,计算值C,74.52%;H,5.63%。

[0256] 实施例1.15:2-(2,4-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM56})

[0257] 使用甲萘醌和2,4-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出922mg(2.86mmol,37%产率)的P_{TM56},为橙色固体。

[0258] 熔点:103-105℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ =8.03-8.09(m,2H),7.64-7.70(m,2H),6.95(d,3J=8.33Hz,1H),6.41(d,4J=2.40Hz,1H),6.35(dd,3J=8.34Hz,4J=2.44Hz,1H),3.91(s,2H),3.78(s,3H),3.74(s,3H),2.16(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃): δ =185.95(C_q),185.18(C_q),159.87(C_q),158.47(C_q),146.21(C_q),145.03(C_q),133.76(CH),133.67(CH),132.69(C_q),132.62(C_q),130.21(CH),126.82(CH),126.59(CH),118.98(C_q),104.46(CH),98.90(CH),55.74(CH₃),26.67(CH₂),13.39(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):322.2([M]⁺,23),307.2(89),138.1(25)。-IR(KBr):3445cm⁻¹(b,m),2994(w),2937(w),2836

(w), 1660(vs), 1614(s), 1591(s), 1506(s), 1462(m), 1421(w), 1376(w), 1331(m), 1295(vs), 1262(s), 1209(m), 1183(m), 1157(m), 1119(m), 1037(m), 828(w), 707(m). -元素分析: 对于C₂₀H₁₈O₄, 实测值C, 74.33%, H, 5.75%, 计算值C, 74.52%; H, 5.63%。

[0259] 实施例1.16: 2-甲基-3-五氟苯基甲基-4a, 8a-二氢[1, 4]萘醌(P_{TM57})

[0260] 使用甲萘醌和2, 3, 4, 5, 6-五氟苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1, UV)之后, 分离出306mg(0.87mmol, 44%产率)的P_{TM57}, 为黄色固体。

[0261] 熔点: 103-104°C. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.00-8.07(m, 2H), 7.67-7.70(m, 2H), 4.02(s, 2H), 2.24(s, 3H). ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=184.70(C_q), 183.67(C_q), 146.93(CF), 145.43(C_q), 143.66(CF), 141.85(C_q), 139.15(CF), 138.36(CF), 135.77(CF), 133.73(CH), 133.71(CH), 131.97(C_q), 131.73(C_q), 126.48(CH), 126.47(CH), 111.95(C_q), 20.90(CH₂), 12.98(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 352.1([M]⁺, 100), 332.1(9), 303.1(25). -IR(KBr): 3438cm⁻¹(b, m), 1667(vs), 1621(m), 1594(s), 1523(vs), 1501(vs), 1459(w), 1375(s), 1331(vs), 1294(vs), 1258(m), 1119(s), 1066(m), 1027(w), 1002(s), 972(s), 952(vs), 729(m), 713(m). -元素分析: 对于C₁₈H₉F₅O₂, 实测值C, 61.18%; H, 2.68%, 计算值C, 61.37%; H, 2.58%。

[0262] 实施例1.17: 2-(3, 5-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_{TM58})

[0263] 使用甲萘醌和3, 5-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1, UV)之后, 分离出555mg(1.72mmol, 75%产率)的P_{TM58}, 为黄色固体。

[0264] 熔点: 127-128°C. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.02-8.06(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 6.35(d, 4J=2.17Hz, 2H), 6.26(t, 4J=2.20Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.72(s, 6H), 2.21(s, 3H). ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=185.21(C_q), 184.49(C_q), 160.84(C_q), 144.87(C_q), 144.55(C_q), 140.22(C_q), 133.39(CH), 133.37(CH), 132.05(C_q), 131.95(C_q), 126.40(CH), 126.18(CH), 106.78(CH), 97.94(CH), 55.18(CH₃), 32.43(CH₂), 13.20(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 322.1([M]⁺, 20), 307.1(30), 292.1(10). -IR(KBr): 3438cm⁻¹(b, m), 2958(w), 2941(w), 2837(w), 1661(vs), 1600(vs), 1471(s), 1426(m), 1376(m), 1332(s), 1292(vs), 1262(w), 1208(s), 1157(vs), 1071(m), 1055(m), 975(w), 822(m), 737(vs), 691(m). -元素分析: 对于C₂₀H₁₈O₄, 实测值C, 74.24%; H, 5.61%, 计算值C, 74.52%; H, 5.63%。

[0265] 实施例1.18: 2-甲基-3-(3, 4, 5-三甲氧基-苄基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_{TM59})

[0266] 使用甲萘醌和3, 4, 5-三甲氧基-苯乙酸作为偶联反应的原料。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3, UV)之后, 分离出1.98g(5.62mmol, 85%产率)的P_{TM59}, 为黄色固体。

[0267] 熔点: 147-149°C. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.01-8.07(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 6.42(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.77(s, 6H), 3.75(s, 3H), 2.24(s, 3H). ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=185.23(C_q), 184.63(C_q), 153.18(C_q), 144.97(C_q), 144.23(C_q), 136.59(C_q), 133.54(C_q), 133.44(CH), 131.98(C_q), 131.89(C_q), 126.37(CH), 126.20(CH), 106.61(CH), 105.75(CH), 60.73(CH₃), 56.06(CH₃), 32.57(CH₂), 13.28(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)):

352.1([M]⁺,54),337.1(100).-IR(KBr):3481cm⁻¹(b,s),2942(w),2836(w),1658(vs),1592(s),1507(m),1458(m),1330(m),1296(s),1127(vs),731(m).-元素分析:对于C₂₁H₂₀O₅,实测值C,71.25%;H,5.75%,计算值C,71.58%,H,5.72%。

[0268] 实施例1.19:2-(2,5-二甲氧基-苄基)-3-甲基-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM60)

[0269] 使用甲萘醌和2,5-二甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3,UV)之后,分离出1.96g(6.08mmol,80%产率)的P_TM60,为黄色固体。

[0270] 熔点:140-142℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.05-8.08(m,2H),7.64-7.69(m,2H),6.76(d,3J=8.80Hz,1H),6.66(dd,3J=8.81Hz,4J=2.96Hz,1H),6.59(d,4J=2.92Hz,1H),3.98(s,2H),3.78(s,3H),3.67(s,3H),2.15(s,3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.35(C_q),184.55(C_q),153.52(C_q),151.50(C_q),145.40(C_q),144.94(C_q),133.36(CH),133.28(CH),132.22(C_q),132.21(C_q),127.62(C_q),126.43(CH),126.20(CH),116.20(CH),111.14(CH),110.91(CH),55.93(CH₃),55.61(CH₃),26.68(CH₂),12.99(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):322.1([M]⁺,100),307.1(67),291.1(38),277.0(20)。-IR(KBr):3450cm⁻¹(b,m),3006(w),2955(w),2833(w),1660(vs),1612(s),1590(s),1499(vs),1465(m),1372(m),1325(m),1295(vs),1280(s),1261(s),1235(vs),1163(m),1051(s),1022(m),793(m),708(s)。-元素分析:对于C₂₀H₁₈O₄.0.1CH₂Cl₂,实测值C,73.16%;H,5.51%,计算值C,72.97%;H,5.54%。

[0271] 实施例1.20:2-甲基-3-(2,3,4-三甲氧基-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM61)

[0272] 使用甲萘醌和2,3,4-三甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:9,UV)之后,分离出544mg(1.540mmol,76%产率)的P_TM61,为黄色固体。

[0273] 熔点:102-103℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.04-8.08(m,2H),7.64-7.69(m,2H),6.70(d,3J=8.69Hz,1H),6.52(d,3J=8.60Hz,1H),3.94(s,2H),3.87(s,3H),3.83(s,3H),3.78(s,3H),2.15(s,3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.40(C_q),184.59(C_q),152.40(C_q),151.68(C_q),145.70(C_q),144.53(C_q),142.28(C_q),133.38(CH),133.31(CH),132.18(C_q),132.16(C_q),126.40(CH),126.21(CH),123.98(C_q),123.36(CH),107.18(CH),60.75(CH₃),60.69(CH₃),55.94(CH₃),26.52(CH₂),12.99(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):m/z=352.2([M]⁺,61),337.2(100),191.1(28)。-IR(KBr):3440cm⁻¹(b,m),2974(w),2941(w),2927(w),1663(vs),1616(m),1594(s),1493(s),1465(s),1416(m),1332(m),1296(vs),1260(m),1202(w),1101(vs),1044(s),973(w),786(w),713(w),696(w)。-元素分析:对于C₂₁H₂₀O₅,实测值C,71.49%,H,5.76%,计算值C,71.58%;H,5.72%。

[0274] 实施例1.21:2-甲基-3-苄基-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM62)

[0275] 使用甲萘醌和苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3,UV)之后,分离出2.50g(9.53mmol,86%产率)的P_TM62,为黄色吸湿性的固体。

[0276] 熔点:103-104℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.03-8.09(m,2H),7.63-7.68(m,2H),7.16-7.33(m,5H),4.02(s,2H),2.24(s,3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.16(C_q),

184.45(C_q), 145.17(C_q), 144.26(C_q), 137.95(C_q), 133.33(CH), 133.30(CH), 131.97(C_q), 131.89(C_q), 128.53(CH), 128.50(CH), 126.31(CH), 126.11(CH), 32.29(CH₂), 13.14(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 262.2([M]⁺, 30), 247.1(100). -IR(KBr): 3454cm⁻¹(b, m), 3061(w), 3028(w), 2937(w), 1662(vs), 1654(vs), 1620(m), 1593(m), 1333(m), 1293(vs), 718(s), 698(m). -元素分析: 对于C₁₈H₁₄O₂, 实测值C, 82.39%; H, 5.47%, 计算值C, 82.42%; H, 5.38%。

[0277] 实施例1.22: 3-(4-溴-苄基)-5-羟基-2-甲基-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_{TM42})

[0278] 使用白花丹素和4-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所描述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯=3:1, UV)之后, 分离出1.35g(3.8mmol, 71%产率)的P_{TM42}, 为红色固体。

[0279] 熔点: 163-164°C. -¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=12.07(s, 1H), 7.54-7.63(m, 2H), 7.38(d, 3J=8.38Hz, 2H), 7.22(dd, 3J=7.94Hz, 4J=1.53Hz, 1H), 7.09(d, 3J=8.33Hz, 2H), 3.94(s, 2H), 2.22(s, 3H). -¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=189.68(C_q), 184.42(C_q), 161.33(C_q), 146.01(C_q), 144.54(C_q), 136.72(C_q), 136.17(CH), 132.07(C_q), 131.81(CH), 130.21(CH), 124.07(CH), 120.47(C_q), 119.09(CH), 114.86(C_q), 31.32(CH₂), 13.44(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 356.0([M]⁺, 26), 341(100), 261.1(25), 107(40), 77.0(80). -IR(KBr): 3440cm⁻¹(b, m), 3047(w), 1658(s), 1635(vs), 1610(s), 1486(s), 1456(s), 1376(w), 1359(w), 1315(w), 1294(vs), 1266(vs), 1198(m), 1163(w), 1070(w), 1011(m), 831(w), 752(m), 742(w). -元素分析: 对于C₁₈H₁₃BrO₃, 实测值C, 60.54%; H, 3.75%; Br, 22.52%, 计算值C, 60.52%; H, 3.67%; Br, 22.37%。

[0280] 实施例1.23: 3-(4-叔丁基-苄基)-5-羟基-2-甲基-[1, 4]萘醌(P_{TM81})

[0281] 使用白花丹素和4-叔丁基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所描述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂=1:3, UV)之后, 分离出1.25g(3.73mmol, 70%产率)的P_{TM81}, 为红色固体。

[0282] 熔点: 112-113°C. -¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=12.15(s, 1H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.29(d, 3J=8.34Hz, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 3.97(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.28(s, 9H). -¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=189.82(C_q), 184.55(C_q), 161.16(C_q), 149.39(C_q), 145.57(C_q), 145.18(C_q), 135.91(CH), 134.48(C_q), 132.05(C_q), 128.11(CH), 125.57(CH), 123.83(CH), 118.84(CH), 114.88(C_q), 34.32(C_q), 31.27(CH₂), 31.26(CH₃), 13.36(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 334.14([M]⁺, 31), 319.11(100), 277.07(38), 263.06(5), 173.05(8), 152.03(9). -IR(KBr): 3443cm⁻¹(b, w), 2964(m), 1660(s), 1634(vs), 1612(vs), 1514(m), 1456(vs), 1384(w), 1360(s), 1323(m), 1305(vs), 1294(vs), 1270(vs), 1199(m), 1163(m), 1058(w), 831(m), 761(s), 748(s), 710(m). -元素分析: 对于C₂₂H₂₂O₃, 实测值C, 78.61%; H, 6.60%, 计算值C, 79.02%; H, 6.63%。

[0283] 实施例1.24: 2-(3-甲氧基-苄基)-3-甲基-[1, 4]萘醌(P_{TM96})

[0284] 使用甲萘醌和3-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所描述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH₂Cl₂=1:1, UV)之后, 分离出1.64g(5.61mmol, 75%产率)的P_{TM96}, 为黄色固体。

[0285] 熔点: 87-88°C. -¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.05-8.08(m, 2H), 7.66-7.69(m, 2H), 7.16(t, 3J=7.87Hz, 1H), 6.69-6.81(m, 3H), 3.99(s, 2H), 3.74(s, 3H), 2.23(s, 3H). -¹³C-

NMR(75MHz, CDCl_3): δ = 185.36(C_q), 184.62(C_q), 159.78(C_q), 145.14(C_q), 144.53(C_q), 139.58(C_q), 133.49(CH), 133.46(CH), 132.13(C_q), 132.04(C_q), 129.59(CH), 126.49(CH), 126.27(CH), 120.97(CH), 114.68(CH), 111.42(CH), 55.16(CH_3), 32.37(CH_2), 13.29(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 292.19($[\text{M}]^+$, 39), 277.16(100), 172.10(12). -IR(KBr): 3066 cm^{-1} (w), 2978(w), 2945(w), 2838(w), 1659(vs), 1617(s), 1599(vs), 1490(vs), 1470(s), 1434(m), 1383(s), 1327(vs), 1294(vs), 1264(vs), 1256(vs), 1163(s), 1040(vs), 976(m), 849(m), 799(s), 788(m), 745(vs), 710(m), 697(s). -元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 实测值C, 78.31%; H, 5.53%, 计算值C, 78.06%; H, 5.52%。

[0286] 实施例1.25: 2-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苄基)-[1,4]萘醌(P_TM97)

[0287] 使用甲萘醌和4-(三氟甲氧基)苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:1, UV)之后, 分离出494mg(1.43mmol, 78%产率)的P_TM97, 为黄色固体。熔点: 64-65 $^{\circ}\text{C}$. ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 8.03-8.10(m, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 7.34(d, 3J=8.74Hz, 2H), 7.09(d, 3J=8.08Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 2.23(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ = 185.17(C_q), 184.52(C_q), 147.42(C_q), 144.72(C_q), 144.57(C_q), 136.76(C_q), 133.57(CH), 132.07(C_q), 131.92(C_q), 129.87(CH), 126.47(CH), 126.33(CH), 121.15(CH), 120.44(q, $^1J_{\text{CF}}$ =256.91Hz), 31.78(CH_2), 13.27(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 346.0($[\text{M}]^+$, 32), 331.1(100), 261.1(8), 175.1(71), 76.0(10), 28.0(49). -IR(KBr): 3077 cm^{-1} (w), 3047(w), 3021(w), 3003(w), 2963(w), 2948(w), 2853(w), 2143(w), 2004(w), 1975(w), 1901(w), 1876(w), 1664(vs), 1620(m), 1596(s), 1508(s), 1446(w), 1435(w), 1378(m), 1333(s), 1297(vs), 1271(vs), 1217(vs), 1188(vs), 1166(vs), 1111(m), 1019(w), 976(m), 793(w), 770(w), 708(s), 692(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$, 实测值C, 65.78%; H, 3.98%, 计算值C, 65.90%; H, 3.78%。

[0288] 实施例1.26: 2-甲基-3-(2-溴-苄基)-4a, 8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM98)

[0289] 使用甲萘醌和2-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:1, UV)之后, 分离出1.75g(5.14mmol, 88%产率)的P_TM98, 为黄色固体。

[0290] 熔点: 94-95 $^{\circ}\text{C}$. ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 8.06-8.11(m, 2H), 7.66-7.72(m, 2H), 7.56(dd, 3J=7.87Hz, 4J=1.32Hz, 1H), 7.13(dt, 3J=7.47Hz, 4J=1.35Hz, 1H), 7.04(dt, 3J=7.69Hz, 4J=1.75Hz, 1H), 6.89(dd, 3J=7.61Hz, 4J=1.56Hz, 1H), 4.11(s, 2H), 2.10(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ = 184.98(C_q), 184.30(C_q), 145.85(C_q), 144.53(C_q), 137.31(C_q), 133.55(CH), 133.53(CH), 132.87(CH), 132.13(C_q), 131.96(C_q), 128.59(CH), 127.93(CH), 127.55(CH), 126.53(CH), 126.33(CH), 124.67(C_q), 32.65(CH_2), 13.26(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 261.1($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 100), 231.1(11), 202.1(11), 130.1(8), 76.0(10). -IR(KBr): 3441 cm^{-1} (b, s), 3068(w), 3017(w), 2923(w), 1660(vs), 1621(s), 1594(s), 1467(m), 1439(m), 1376(w), 1318(m), 1296(vs), 1263(m), 1223(w), 1184(w), 1025(m), 976(m), 787(w), 749(s), 729(m), 695(w), 663(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$, 实测值C, 63.12%; H, 3.91%; Br, 23.31%, 计算值C, 63.36%; H, 3.84%; Br, 23.42%。

[0291] 实施例1.27: 2-甲基-3-(3-溴-苄基)-4a, 8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM99)

[0292] 使用甲萘醌和3-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序中所述

述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出328mg(0.96mmol,52%产率)的P_{TM99},为黄色固体。

[0293] 熔点:108-109℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=7.98-8.02(m,2H),7.59-7.65(m,2H),7.28(s,1H),7.24(td,3J=6.78Hz,4J=1.97Hz,1H),7.02-7.09(m,2H),3.92(s,2H),2.16(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.16(C_q),184.45(C_q),144.78(C_q),144.50(C_q),140.35(C_q),133.59(CH),132.10(C_q),131.94(C_q),131.52(CH),130.16(CH),129.65(CH),127.26(CH),126.54(CH),126.36(CH),122.72(C_q),32.09(CH₂),13.35(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):340.0([M]⁺,28),325.06(100),246.13(18),215.14(7),202.12(8),184.99(12),76.0(10)。-IR(KBr):3430cm⁻¹(b,w),1658(vs),1620(vs),1595(vs),1568(s),1474(s),1431(m),1381(s),1334(vs),1290(vs),1261(s),1180(s),1074(m),974(s),955(s),793(s),780(vs),728(vs),692(s),687(s),422(m)。-元素分析:对于C₁₈H₁₃BrO₂,实测值C,63.55%;H,3.94%;Br,23.69%,计算值C,63.36%;H,3.84%;Br,23.42%。

[0294] 实施例1.28:2-甲基-3-(4-异丙基-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM100})

[0295] 使用甲萘醌和4-异丙基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出395mg(1.30mmol,58%产率)的P_{TM100},为黄色固体。

[0296] 熔点:64-65℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.05-8.09(m,2H),7.65-7.69(m,2H),7.14(d,3J=8.24Hz,2H),7.11(d,3J=8.24Hz,2H),3.99(s,2H),2.83(sep,3J=6.90Hz,1H),2.25(s,3H),1.19(d,3J=6.94Hz,6H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.45(C_q),184.68(C_q),146.99(C_q),145.52(C_q),144.20(C_q),135.26(C_q),133.44(CH),133.40(CH),132.13(C_q),132.07(C_q),128.53(CH),126.68(CH),126.45(CH),126.23(CH),33.66(CH),32.02(CH₂),23.97(CH₃),13.29(CH₃)。-EIMS(70eV,m/z(%)):304.1([M]⁺,31),289.2(100),261.2(31)。-IR(KBr):3447cm⁻¹(b,m),2960(m),2928(w),2870(w),1660(vs),1618(m),1594(s),1511(m),1460(w),1419(w),1377(w),1333(m),1294(vs),1259(w),1181(w),975(w),818(w),788(w),718(m),694(m)。-元素分析:对于C₂₁H₂₀O₂,实测值C,82.94%;H,6.54%,计算值C,82.86%;H,6.62%。

[0297] 实施例1.29:2-(4-溴-苄基)-3-二氟甲基-[1,4]萘醌(P_{TM101})

[0298] 使用二氟甲萘醌和4-溴苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出132mg(0.35mmol,73%产率)的P_{TM101},为黄色固体。

[0299] 熔点:103-104℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.07-8.13(m,1H),7.99-8.05(m,1H),7.70-7.79(m,2H),7.36(d,3J=8.46Hz,2H),7.24(t,¹J=53.87Hz,1H,CHF₂),7.18(d,3J=8.42Hz,2H),4.19(s,2H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=184.38(C_q),182.79(C_q),149.21(C_q),136.03(C_q),134.41(CH),131.76(C_q),131.63(CH),130.89(CH),126.87(CH),126.54(CH),120.67(C_q),110.45(CHF₂,¹J=239.85Hz),31.66(CH₂)。-EI MS(70eV,m/z(%)):377.1([M]⁺,21),325.1(11),257.1(10),169.0(100),90.1(18)。-IR(KBr):3436cm⁻¹(b,w),3100(w),3076(w),3049(w),3018(w),2936(w),1672(vs),1657(vs),1625(s),1594(s),1487(vs),1406(m),1329(s),1297(vs),1181(m),1123(s),1082(s),1071(m),1035(vs),1013(s),876(m),831(s),788(s),733(s),713(m),535(m)。-元素分析:对于C₁₈H₁₁BrF₂O₂,实

测值C,57.01%;H,3.12%,计算值C,57.32%;H,2.94%。

[0300] 实施例1.30:2-(2-溴-4-甲氧基-苄基)-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM102)

[0301] 使用甲萘醌和2-溴-4-甲氧基苯乙酸作为偶联反应的原料。根据在实施例1的一般程序所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:1,UV)之后,分离出857mg(2.31mmol,57%产率)的P_TM102,为黄色油。

[0302] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=7.99-8.08(m,2H),7.63-7.69(m,2H),7.09(d,4J=2.63Hz,1H),6.79(d,3J=8.57Hz,1H),6.66(dd,3J=8.61Hz,4J=2.63Hz,1H),3.99(s,2H),3.70(s,3H),2.08(s,3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=185.06(C_q),184.40(C_q),158.55(C_q),145.64(C_q),144.90(C_q),133.54(CH),133.51(CH),132.14(C_q),132.01(C_q),129.22(C_q),129.08(CH),126.52(CH),126.31(CH),124.71(C_q),118.13(CH),113.67(CH),55.48(CH₃),31.76(CH₂),13.27(CH₃)。-EIMS(70eV,m/z(%)):370.11([M]⁺,2),355.08(8),291.17(100),276.14(8),248.14(5),202.12(3)。-IR(薄膜):3295cm⁻¹(w),3069(w),3004(w),2940(w),2987(w),1685(m),1660(vs),1596(vs),1566(m),1491(vs),1439(m),1331(m),1295(vs),1239(vs),1186(m),1029(s),861(m),712(s),696(s)。-元素分析:对于C₁₉H₁₅BrO₃,实测值C,61.64%;H,4.35%,计算值C,61.47%;H,4.07%。

[0303] 实施例22-(3,6-二氧化-环己-1,4-二烯基甲基(dienylmethyl))-3-甲基-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM63)

[0304] 通过温和加热,将根据实施例1.19得到的P_TM60(200mg,0.62mmol)溶于40mL CH₃CN和10mL H₂O的混合物中,生成黄色溶液。将在10mL CH₃CN/H₂O中的硝酸铈(IV)铵(CAN)(918mg,1.67mmol)(v/v=1:1)加入在室温的前述混合物中,生成橙红色溶液,将其搅拌1.5小时。真空去除CH₃CN,用CH₂Cl₂(5x20mL)萃取产物,在MgSO₄上干燥,并通过快速色谱法纯化。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3,UV)之后,分离出74mg(0.25mmol,41%产率)的P_TM63,为黄色固体。熔点:142-144℃。-¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.10(dd,3J=6.62Hz,4J=2.27Hz,1H),8.05(dd,3J=6.86Hz,4J=1.99Hz,1H),7.69-7.74(m,2H),6.81(d,3J=10.10Hz,1H),6.71(dd,3J=10.10Hz,4J=2.49Hz,1H),6.35(d,4J=1.85Hz,1H),3.79(s,2H),2.17(s,3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=187.14(C_q),186.48(C_q),184.49(C_q),183.90(C_q),146.28(s,C_q),145.70(C_q),142.11(C_q),136.69(CH),136.43(CH),133.85(CH),133.76(CH),132.61(CH),132.06(C_q),131.79(C_q),126.56(CH),126.54(CH),26.32(CH₂),13.32(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):292.1(M⁺,100),264.1(15),235.1(19),221.1(13)。-IR(KBr):3423cm⁻¹(b,m),3027(w),2937(w),1659(vs),1624(m),1596(m),1379(w),1334(m),1295(vs),731(m),694(m)。-元素分析:对于C₁₂H₁₄O₄·0.2H₂O,实测值C,72.83%,H,4.26%,计算值C,73.07%;H,4.22%。

[0305] 实施例32-甲基-3-(4-氨基-苄基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_TM103)

[0306] 向根据实施例1.12得到的P_TM45(100mg,0.265mmol)在7mL干燥的CH₂Cl₂中的溶液中,加入在0℃的三氟醋酸(157μL,2.04mmol)。在室温搅拌溶液16h。通过加入20mL饱和的Na₂CO₃溶液,淬灭混合物,用CH₂Cl₂(4x10mL)萃取产物,在MgSO₄上干燥,并通过硅胶上的快速色谱法(CH₂Cl₂:MeOH=9:1,UV)纯化,生成62mg(0.22mmol)的分析纯的P_TM103,为红色固体,产率为84%。

[0307] 熔点:152-153℃。-¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.04-8.06(m,2H),7.65-7.68(m,

2H), 7.00(d, 3J=8.32Hz, 2H), 6.57(d, 3J=8.36Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 2.23(s, 3H). ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3): δ =185.54(C_q), 184.78(C_q), 145.83(C_q), 144.77(C_q), 144.71(C_q), 143.83(C_q), 133.38(CH), 133.34(CH), 132.11(C_q), 129.51(CH), 126.39(CH), 126.17(CH), 115.39(C_q), 115.36(CH), 31.53(CH_2), 13.17(CH_3). -EI MS(70eV, m/z(%)): 277.1($[\text{M}]^+$, 52), 262.2(100), 106.1(12). -IR(KBr): 3439 cm^{-1} (b, s), 3380(m), 1659(vs), 1619(s), 1594(m), 1515(s), 1334(w), 1295(vs), 1261(w), 819(w), 786(w), 771(w), 708(m), 693(w), 630(w), 605(w), 572(w), 512(w), 458(w), 423(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 0.3\text{CH}_3\text{OH}$, 实测值C, 76.46%; H, 5.41%; N, 4.85%, 计算值C, 76.46%; H, 5.69%; N, 4.88%。

[0308] 实施例4将苄基衍生物氧化成对应的苯甲酰基-衍生物的一般程序

[0309] 通过剧烈搅拌, 将 H_5IO_6 (1.40g, 6.16mmol)溶于25mL乙腈中, 然后将 CrO_3 (17.6mg, 0.18mmol)溶于混合物中, 生成橙色溶液。在搅拌下, 将苄基-衍生物(0.88mmol)加入上述溶液中。溶液在几秒内变成橙色悬浮液, 其在几分钟后变成黄色。在室温搅拌溶液, 直到耗尽所有原料(TLC控制)。真空去除溶剂, 通过快速色谱法纯化残余物, 生成对应的苯甲酰基-衍生物。

[0310] 实施例4.1: 4-(3-甲基-1,4-二氧化-1,4,4a,8a-四氢-萘-2-羰基)-苯甲酸(P_{TM22})

[0311] 使用根据实施例1.1合成的P_{TM21}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 :MeOH: CH_3COOH =19:1:0.1, UV)之后, 分离出389mg(1.22mmol, 67%产率)的P_{TM22}, 为黄色固体。

[0312] 熔点: 201 $^{\circ}\text{C}$ 分解。 ^1H -NMR(300MHz, DMSO): δ =13.38(s, 1H), 7.87-8.19(m, 8H), 1.95(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, DMSO): δ =193.64(C_q), 184.07(C_q), 183.37(C_q), 166.40(C_q), 144.34(C_q), 142.58(C_q), 138.23(C_q), 135.79(C_q), 134.51(CH), 134.16(CH), 131.96(C_q), 131.17(C_q), 129.94(CH), 129.31(CH), 126.19(CH), 125.70(CH), 13.47(CH_3). -HR-EI MS m/z(%): 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$, 实测值320.0699, 计算值320.0685。 -IR(KBr): 3437 cm^{-1} (b, m), 3070(w), 1774(w), 1685(vs), 1669(vs), 1594(m), 1502(w), 1407(w), 1292(vs), 1226(m), 1110(w), 979(w), 763(m), 730(w), 714(w), 691(w), 652(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5$, 实测值71.07%; H, 4.00%, 计算值C, 71.25%; H, 3.78%。

[0313] 实施例4.2: 2-甲基-3-(4-溴-苯甲酰基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM25})

[0314] 使用根据实施例1.2制备的P_{TM24}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:3, UV)之后, 分离出133mg(0.38mmol, 43%产率)的P_{TM25}, 为黄色固体。

[0315] 熔点: 170-171 $^{\circ}\text{C}$. ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ =8.14-8.17(m, 1H), 8.03-8.06(m, 1H), 7.73-7.81(m, 4H), 7.64(t, 3J=2.08Hz, 1H), 7.61(t, 3J=1.95Hz, 1H), 2.05(s, CH_3). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ =192.72(C_q), 184.63(C_q), 183.32(C_q), 144.30(C_q), 143.85(C_q), 134.49(C_q), 134.30(CH), 134.19(CH), 132.48(CH), 131.87(C_q), 131.49(C_q), 130.52(CH), 130.01(C_q), 126.78(CH), 126.44(CH), 13.60(CH_3). -EI MS(70eV, m/z(%)): 353.9($[\text{M}]^+$, 41), 275.0(100), 182.9(71), 115.0(50), 76.0(41). -IR(KBr): 3442 cm^{-1} (b, m), 1669(vs), 1653(vs), 1627(vs), 1586(m), 1568(m), 1398(m), 1378(m), 1329(s), 1291(vs), 1272(s), 1241(m), 1176(m), 1069(m), 1011(m), 978(s), 864(m), 784(s), 722(m), 692(m). -元素分析:

对于C₁₈H₁₁BrO₃,实测值C,60.96%;H,3.24%;Br,22.60%,计算值C,60.87%;H,3.12%;Br,22.50%。

[0316] 实施例4.3:2-甲基-3-(氟-苯甲酰基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM27})

[0317] 使用根据实施例1.3制备的P_{TM26}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3,UV)之后,分离出110mg(0.37mmol,35%产率)的P_{TM27},为黄色固体。

[0318] 熔点:157-158°C。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.13-8.16(m,1H),8.03-8.06(m,1H),7.90-7.95(m,2H),7.75-7.78(m,2H),7.12-7.18(m,2H),2.05(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=192.02(C_q),184.69(C_q),183.33(C_q),166.58(¹J_{CF}=257.5Hz,CF),144.13(C_q),144.07(C_q),134.23(³J_{CF}=7.1Hz,CH),132.30(⁴J_{CF}=2.8Hz,C_q),132.01(CH),131.88(CH),131.54(C_q),126.77(CH),126.45(CH),116.41(²J_{CF}=22.2Hz,CH),13.56(CH₃)。-HR-EI MS(m/z):对于C₁₈H₁₁FO₃,实测值294.0674,计算值294.0692。-IR(KBr):3436cm⁻¹(b,m),1674(vs),1655(vs),1623(m),1597(vs),1507(w),1412(w),1332(m),1293(vs),1274(m),1240(s),1156(m),979(w),866(w),841(w),768(w),712(w),618(m)。-元素分析:对于C₁₈H₁₁FO₃,实测值C,73.21%;H,3.97%,计算值C,73.47%;H,3.77%。

[0319] 实施例4.4:2-甲基-3-(4-三氟甲基-苯甲酰基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM33})

[0320] 使用根据实施例1.4制备的P_{TM29}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3,UV)之后,分离出174mg(0.51mmol,36%产率)的P_{TM33},为黄色固体。

[0321] 熔点:155-156°C。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.13-8.16(m,1H),7.99-8.04(m,3H),7.72-7.81(m,4H),2.05(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=192.87(C_q),184.46(C_q),183.32(C_q),144.65(C_q),143.57(C_q),138.28(C_q),135.51(²J_{CF}=32.8Hz,C-CF₃),134.36(CH),134.23(CH),131.83(C_q),131.39(C_q),129.38(CH),126.80(CH),126.39(CH),126.15(³J_{CF}=3.68Hz,CH),123.36(¹J_{CF}=273.1Hz,CF₃),13.54(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):344.0([M]⁺,100),315(14),275(51),173.0(98),145.0(47)。-IR(KBr):3433cm⁻¹(b,m),3071(w),3032(w),2972(w),1659(vs),1617(m),1594(m),1490(m),1407(w),1377(w),1333(m),1296(vs),1103(w),1091(w),1013(w),970(w),813(w),786(w),734(m),703(m),691(m),651(m)。-元素分析:对于C₁₉H₁₁F₃O₃,实测值C,66.03%;H,3.33%,计算值C,66.28%;H,3.22%。

[0322] 实施例1.52-甲基-3-(4-氯-苯甲酰基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM38})

[0323] 使用根据实施例1.5制备的P_{TM30}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序,进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:10,UV)之后,分离出560mg(1.80mmol,48%产率)的P_{TM38},为黄色固体。

[0324] 熔点:136-137°C。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.13-8.16(m,1H),8.02-8.05(m,1H),7.83(d,3J=8.60Hz,2H),7.75-7.78(m,2H),7.45(d,3J=8.59Hz,2H),2.04(s,3H)。¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=192.50(C_q),184.65(C_q),183.34(C_q),144.27(s,C_q),143.89(s,C_q),141.16(s,C_q),134.30(CH),134.20(CH),134.10(C_q),131.87(C_q),131.49(C_q),130.49(CH),129.49(CH),126.77(CH),126.44(CH),13.59(CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):310.9([M]⁺,100),284.9(41)。-IR(KBr):3453cm⁻¹(b,m),1668(vs),1628(m),1587(vs),1571(m),

1401(m), 1380(w), 1329(m), 1292(vs), 1274(s), 1236(m), 1091(s), 978(m), 829(w), 784(m), 730(w), 704(w), 691(w), 531(w). -元素分析: 对于 $C_{18}H_{11}ClO_3$, 实测值C, 69.28%; H, 3.63%; Cl, 11.18%, 计算值C, 69.58%; H, 3.57%; Cl, 11.41%。

[0325] 实施例4.6: 2-甲基-3-(4-甲氧基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM34)

[0326] 使用根据实施例1.6制备的P_TM31作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:10, UV)之后, 分离出541mg (1.77mmol, 64%产率)的P_TM34, 为黄色固体。

[0327] 熔点: 150-151°C. 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ =8.11-8.14(m, 1H), 8.02-8.05(m, 1H), 7.86(d, 3J=8.92Hz, 2H), 7.71-7.78(m, 2H), 6.93(d, 3J=8.93Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.03(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): δ =191.88(C_q), 184.92(C_q), 183.36(C_q), 164.65(C_q), 144.55(C_q), 143.59(C_q), 134.05(CH), 134.01(CH), 131.86(C_q), 131.62(CH), 128.88(C_q), 126.59(CH), 126.36(CH), 114.32(CH), 55.58(CH_3), 13.54(CH_3). -EIMS(70eV, m/z(%)): 306.0($[M]^+$, 85), 275(14), 134.9(100). -IR(KBr): 3400(b, m), 3076(w), 3006(w), 2937(w), 2843(w), 1668(vs), 1653(vs), 1624(m), 1598(s), 1573(s), 1511(s), 1423(s), 1379(m), 1344(m), 1329(s), 1291(vs), 1265(vs), 1246(vs), 1171(vs), 1026(m), 978(m), 834(m), 765(s), 715(m), 618(m). -元素分析: 对于 $C_{19}H_{14}O_4$, 实测值C, 74.15%; H, 4.60%, 计算值C, 74.50%; H, 4.61%。

[0328] 实施例4.7: 2-甲基-3-(2-甲氧基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM35)

[0329] 使用根据实施例1.7制备的P_TM32作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 : 醋酸乙酯=1:1, UV)之后, 分离出279mg (0.91mmol, 33%产率)的P_TM35, 为黄色固体。

[0330] 熔点: 146-147°C. 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ =8.12-8.18(m, 1H), 8.02-8.11(m, 2H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.51-7.61(m, 1H), 7.10(t, 3J=2.93Hz, 1H), 6.85(d, 3J=3.26Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 2.02(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): δ =191.70(C_q), 185.74(C_q), 183.33(C_q), 159.90(C_q), 147.88(C_q), 139.86(C_q), 135.93(CH), 133.85(CH), 131.99(C_q), 131.77(C_q), 130.86(CH), 126.55(CH), 126.01(CH), 125.68(C_q), 121.31(CH), 112.30(CH), 55.91(CH_3), 12.91(CH_3). -EI MS(70eV, m/z(%)): 306.0($[M]^+$, 100), 274.0(32), 135.0(100). -IR(KBr): 3400 cm^{-1} (b, m), 3100(w), 3068(w), 2997(w), 2943(w), 2837(w), 1661(vs), 1652(vs), 1626(m), 1595(vs), 1484(s), 1466(m), 1435(m), 1385(m), 1330(s), 1295(vs), 1265(m), 1247(m), 1224(m), 1185(m), 1161(m), 1018(m), 981(s), 770(vs), 755(vs), 723(m). -元素分析: 对于 $C_{19}H_{14}O_4 \cdot 0.2H_2O$, 实测值C, 73.90%; H, 4.65%, 计算值C, 73.74%; H, 4.68%。

[0331] 实施例4.8: 2-甲基-3-(4-硝基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_TM40)

[0332] 使用根据实施例1.9制备的P_TM37作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:10, UV)之后, 分离出506mg (1.57mmol, 48%产率)的P_TM40, 为黄色固体。

[0333] 熔点: 170-171°C. 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ =8.30-8.33(d, 3J=8.81Hz, 2H), 8.14-8.17(m, 1H), 8.01-8.06(m, 3H), 7.74-7.82(m, 2H), 2.07(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): δ =192.47(C_q), 184.34(C_q), 183.34(C_q), 150.98(C_q), 145.12(C_q), 143.19(C_q), 140.00(C_q), 134.54(CH), 134.36(CH), 131.83(C_q), 131.33(C_q), 130.05(CH), 126.93(CH),

126.46(CH), 124.30(CH), 13.63(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 321 ([M]⁺, 51), 272.9 (100), 245.1(52), 153.0(42), 115.1(46). -IR(KBr): 3433cm⁻¹(b, s), 1689(s), 1668(vs), 1654(vs), 1627(w), 1596(m), 1527(vs), 1378(w), 1345(s), 1322(m), 1292(vs), 1272(m), 1228(m), 979(m), 856(w), 781(m), 724(m), 697(w). -元素分析: 对于C₁₈H₁₁N_{0.5}·0.2H₂O, 实测值C, 66.39%; H, 3.64%; N, 4.19%, 计算值C, 66.55%; H, 3.54%; N, 4.31%。

[0334] 实施例4.9: 2-甲基-3-(4-氰基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_{TM46})

[0335] 使用根据实施例1.10制备的P_{TM41}作为原料。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:3, UV)之后, 分离出148mg(0.49mmol, 47%产率)的P_{TM46}, 为黄色固体。

[0336] 熔点: 185-186°C. -¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.15-8.18(m, 1H), 8.02-8.05(m, 1H), 7.98(d, 3J=8.46Hz, 2H), 7.77-7.79(m, 4H), 2.06(s, 3H). -¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=192.63(C_q), 184.36(C_q), 183.35(C_q), 145.03(C_q), 143.26(C_q), 138.58(C_q), 134.51(CH), 134.34(CH), 132.91(CH), 131.84(C_q), 131.36(C_q), 129.37(CH), 126.92(CH), 126.46(CH), 117.64(C_q), 117.58(C_q), 13.70(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 300.8([M]⁺, 60), 270.9 (14), 130.0(41), 102.0(45). -IR(KBr): 3444cm⁻¹(b, m), 2233(w), 1685(vs), 1658(vs), 1626(m), 1594(m), 1407(w), 1377(w), 1330(m), 1292(vs), 1271(m), 1234(m), 1184(m), 978(m), 870(w), 834(w), 792(w), 752(m), 711(m), 545(w). -元素分析: 对于C₁₉H₁₁N_{0.3}, 实测值C, 75.47%; H, 3.96%; N, 4.50%, 计算值C, 75.74%; H, 3.68%; N, 4.65%。

[0337] 实施例4.10: 2-甲基-3-(4-叔丁基-苯甲酰基)-4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_{TM48})

[0338] 使用根据实施例1.11制备的P_{TM43}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:10, UV)之后, 分离出103mg(0.31mmol, 33%产率)的P_{TM48}, 为黄色固体。

[0339] 熔点: 64-65°C. -¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.11-8.14(m, 1H), 8.02-8.05(m, 1H), 7.82(d, 3J=8.56Hz, 2H), 7.72-7.76(m, 2H), 7.47(d, 3J=8.58Hz, 2H), 2.04(s, 3H), 1.31(s, 9H). -¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=193.17(C_q), 184.84(C_q), 183.38(C_q), 158.48(C_q), 144.53(C_q), 143.71(C_q), 134.06(CH), 134.01(CH), 133.10(C_q), 131.85(C_q), 131.54(C_q), 129.13(CH), 126.60(CH), 126.32(CH), 126.02(CH), 35.27(C_q), 30.95(CH₃), 13.53(CH₃). -EI MS(70eV, m/z(%)): 332([M]⁺, 4), 317.1(18), 275(100), 161.1(41). -IR(KBr): 3447cm⁻¹(b, m), 2965(w), 1668(s), 1657(s), 1632(s), 1604(s), 1328(w), 1291(s), 729(w), 701(w), 691(w), 668(w), 652(w), 547(w), 505(w). -元素分析: 对于C₂₂H₂₀O₃·0.2H₂O, 实测值C, 78.38%; H, 6.12%, 计算值C, 78.64%; H, 6.12%。

[0340] 实施例4.11: 3-(4-溴-苯甲酰基)-5-羟基-2-甲基4a, 8a-二氢-[1, 4]萘醌(P_{TM47})

[0341] 使用根据实施例1.22制备的P_{TM42}作为原料。根据在实施例4的一般程序中所述的一般程序, 进行合成。在硅胶上的色谱法(石油醚:醋酸乙酯=3:1, UV)之后, 分离出216mg(0.58mmol, 52%产率)的P_{TM47}, 为橙色固体。熔点: 161-162°C. -¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=11.59(s, 1H), 7.77(d, 3J=8.63Hz, 2H), 7.62-7.71(m, 4H), 7.28(dd, 3J=7.84Hz, 4J=1.70Hz, 1H), 2.03(s, 3H). -¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=192.12(C_q), 188.28(C_q), 183.83(C_q), 161.50(C_q), 145.73(C_q), 143.78(C_q), 136.85(CH), 134.36(C_q), 132.59(CH), 131.66(C_q), 130.47(CH), 130.28(C_q), 124.80(CH), 119.75(CH), 114.44(C_q), 13.70(CH₃). -EI MS

(70eV, m/z (%)): 370([M]⁺, 41), 290.2(100), 183.0(81). -IR(KBr): 3450cm⁻¹(b, m), 1677(vs), 1636(vs), 1615(s), 1585(vs), 1570(m), 1456(s), 1399(m), 1382(m), 1367(m), 1296(s), 1273(vs), 1238(s), 1068(m), 1009(m), 972(m), 766(m), 743(m). -元素分析: 对于C₁₈H₁₁BrO₄, 实测值C, 58.21%; H, 3.13%, 计算值C, 58.24%; H, 2.99%。

[0342] 实施例5: 4-(3-甲基-1,4-二氧化-1,4-二氢-萘-2-羰基)-苯甲酸甲酯(P_{TM28})

[0343] 将根据实施例4.1制备的P_{TM22}(500mg, 1.56mmol)悬浮于4mLSOCl₂中, 回流3小时。真空去除SOCl₂, 加入5mL甲醇。在室温搅拌反应混合物3小时, 生成黄色悬浮液。真空去除甲醇, 通过色谱法纯化残余物。

[0344] 在硅胶上的色谱法(石油醚: 醋酸乙酯=1:1, UV)之后, 分离出351mg(1.05mmol, 67%产率)的P_{TM28}, 为黄色固体。

[0345] 熔点: 162-162°C. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.15-8.18(m, 1H), 8.13(d, 3J=8.52Hz, 2H), 8.04-8.06(m, 1H), 7.95(d, 3J=8.21Hz, 2H), 7.77-7.81(m, 2H), 3.93(s, 3H), 2.06(s, 3H). ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): δ=193.33(C_q), 184.62(C_q), 183.36(C_q), 165.93(C_q), 144.44(C_q), 143.89(C_q), 138.75(C_q), 135.06(C_q), 134.35(CH), 134.24(CH), 131.89(C_q), 131.49(C_q), 130.26(CH), 129.00(CH), 126.83(CH), 126.47(CH), 52.62(CH₃), 13.63(CH₃). -EI MS(70eV, m/z (%)): 334.1([M]⁺, 69), 275.1(86), 163.0(100). -IR(KBr): 3425cm⁻¹(b, w), 1725(s), 1670(s), 1655(s), 1595(w), 1436(w), 1407(w), 1328(m), 1291(vs), 1231(w), 1110(m), 978(w), 777(w), 733(w), 720(w), 697(w), 692(w). -元素分析: 对于C₂₀H₁₄O₅, 实测值C, 71.46%; H, 4.30%, 计算值C, 71.85%; H, 4.22%。

[0346] 实施例6: 2-甲基-3-(4-羟基-苯甲酰基)-4a,8a-二氢-[1,4]萘醌(P_{TM39})

[0347] 将根据实施例4.6制备的P_{TM34}(100mg, 0.33mmol)溶于5mL干燥的二氯甲烷中, 并冷却至-78°C。在20分钟内逐滴加入1.0mL BBr₃(1M, 在CH₂Cl₂中), 生成红色溶液。使混合物温热至室温, 并搅拌过夜。加入1mL H₂O, 搅拌5分钟, 加入2mL H₂O, 将混合物另外搅拌10分钟。用CH₂Cl₂(5x5mL)萃取产物, 在MgSO₄上干燥, 并通过色谱法纯化。

[0348] 在硅胶上的色谱法(环己烷: 醋酸乙酯=1:2, UV)之后, 分离出75mg(0.25mmol, 78%产率)的P_{TM39}, 为黄色固体。

[0349] 熔点: 184-185°C. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ=8.13-8.16(m, 1H), 8.03-8.06(m, 1H), 7.72-7.81(m, 4H), 6.84(d, 3J=8.77Hz, 2H), 6.24(bs, 1H), 2.04(s, 3H). ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃): =192.01(C_q), 184.92(C_q), 183.67(C_q), 161.58(C_q), 144.48(C_q), 143.88(C_q), 134.25(CH), 134.13(CH), 132.01(CH), 131.90(C_q), 131.58(C_q), 128.84(C_q), 126.72(CH), 126.46(CH), 116.00(CH), 13.64(CH₃). -EI MS(70eV, m/z (%)): 292.0([M]⁺, 63), 275(6), 121.0(100). -IR(KBr): 3443cm⁻¹(b, vs), 1667(vs), 1599(vs), 1517(w), 1442(w), 1331(w), 1292(vs), 1245(m), 1167(m), 773(w). -元素分析: 对于C₁₈H₁₂O₄·0.3H₂O, 实测值C, 72.76%; H, 4.21%, 计算值C, 72.62%; H, 4.27%。

[0350] 实施例7: (4-溴-苯基)-(1,4-二甲氧基-3-甲基-萘-2-基)-甲醇(P_{TM7})

[0351] 在氮气氛围下, 将在-78°C的7.0mL nBuLi(1.6M, 在己烷中)在20mL绝对(absolute)THF中的溶液逐滴加入2-溴-3-甲基-1,4-二甲氧基萘(3.0g, 10.67mmol)在30mL绝对THF中的溶液。在-78°C搅拌该黄色溶液30分钟。然后, 通过转移管, 加入在-78°C的4-溴苯甲醛(1.97g, 10.67mmol)在15mL绝对THF中的溶液。在-78°C搅拌得到的混合物30分钟, 然后温热

至室温。颜色从黄色变成橙色,再变成黄色。在室温搅拌2小时后,通过加入15mL饱和的NH₄Cl-溶液,淬灭反应。加入20mL二乙醚,并分离各相。用10mL二乙醚萃取水相2次。合并有机相,并在无水MgSO₄上干燥。真空去除溶剂,生成浅黄色粗产物,通过色谱法进行纯化。在硅胶上的色谱法(CH₂Cl₂:石油醚=1:2,然后4:1,然后纯的醋酸乙酯,UV)之后,分离出3.5g (9.06mmol,85%产率)的P_TM7,为浅黄色固体。

[0352] 熔点:67-68℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.01-8.05(m,1H), 7.89-7.93(m, 1H),7.37-7.49(m,4H),7.14-7.18(m,2H),6.19(s,1H),3.80(s,3H),3.48(s,3H),2.28(s, 3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=150.76(C_q),150.59(C_q),143.52(C_q),131.96(CH),131.54 (C_q)131.32(C_q),127.58(CH),127.19(C_q),126.53(C_q),126.05(CH),125.59(CH),122.37 (CH),122.29(CH),120.83(C_q),70.42(CH),62.69(CH₃),61.52(CH₃),12.66(CH₃)。-EI MS (70eV,m/z(%)):386.1([M]⁺,53),260.1(14),184.9(34),61.1(100)。-IR(KBr):3427cm⁻¹ (bs),3068(w),2935(w),2839(m),1624(w),1590(m),1486(m),1456(m),1378(w),1351 (vs),1268(w),1193(w),1172(w),1098(m),1068(vs),1030(m),1009(s),961(m),774(m), 727(w)。-元素分析:对于C₂₀H₁₉BrO₃,实测值C,61.92%;H,5.00%,计算值C,62.03%,H, 4.95%。

[0353] 实施例8:2-[(4-溴-苯基)-羟基-甲基]-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM23)

[0354] 将根据实施例7制备的P_TM7(500mg,1.29mmol)溶于40mLCH₃CN/H₂O(v/v=3:1)中。在室温加入硝酸铈(IV)铵(2.13g,3.89mmol),生成橙色溶液,将其在室温搅拌过夜。真空去除CH₃CN,用CH₂Cl₂(4x15mL)萃取产物,在MgSO₄上干燥,并通过快速色谱法纯化。在硅胶上的色谱法(石油醚:CH₂Cl₂=1:10,UV)之后,分离出395mg(1.11mmol,86%产率)的P_TM23,为黄色固体。

[0355] 熔点:61-62℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.07-8.11(m,1H),7.97-8.01(m,1H), 7.67-7.76(m,2H),7.45(d,3J=8.36Hz,2H),7.26(d,3J=8.95Hz,2H),5.92(d,3J= 9.84Hz,1H),4.33(d,3J=10.78Hz,1H),2.21(s,3H)。-¹³C-NMR(75MHz,CDCl₃):δ=184.87 (C_q),186.43(C_q),144.80(C_q),143.77(C_q),140.63(C_q),134.11(CH),133.84(CH),131.83 (C_q),131.68(CH),127.05(CH),126.53(CH),126.40(CH),121.51(C_q),71.06(CH),12.54 (CH₃)。-EI MS(70eV,m/z(%)):356.0([M]⁺,8),340.9(100),275.1(25),202.1(39),184.9 (42),115.1(80),77.0(41)。-IR(KBr):3443cm⁻¹(bs),1657(s),1619(m),1592(m),1485(w), 1329(w),1292(s),1187(w),1072(w),1010(w),785(w),718(w),536(w)。-元素分析:对于 C₁₈H₁₃BrO₃,实测值C,60.25%;H,3.73%,计算值C,60.52%;H,3.67%。

[0356] 实施例9:N-(2-氰基-乙基)-4-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4,4a,8a-四氢萘-2-基甲基)-苯甲酰胺(P_TM53)

[0357] 将根据实施例1.13制备的P_TM50(90mg,0.29mmol)溶于3mLSOCl₂,并回流加热2小时,生成橙色溶液。真空去除SOCl₂,将残余物再溶于4mL干燥的CH₂Cl₂。然后加入3-氨基丙腈 (22μL,0.29mmol),并在室温搅拌1小时。用10mL H₂O淬灭反应,用CH₂Cl₂(5x10mL)萃取产物,在MgSO₄上干燥,并通过快速色谱法纯化(环己烷:丙酮=1:1,SiO₂,UV),生成19mg P_TM53,为黄色固体,产率为18%。

[0358] 熔点:131-132℃。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=8.06-8.09(m,2H),7.66-7.71(m, 4H),7.29(d,3J=8.10Hz,2H),6.49(s,1H),4.07(s,2H),3.68(q,3J=6.10Hz,2H),2.71(t,

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

[0359] 实施例10: N-(2-氰基-乙基)-4-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4,4a,8a-四氢-萘-2-羰基)-苯甲酰胺(P_TM51)

[0360] 根据实施例9中P_TM53的合成, 制备P_TM51。原料是在根据实施例4.1中制备的P_TM22。得到的化合物为橙色固体, 产率为18%。熔点: 172-173 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H -NMR(300MHz, DMSO): δ =9.07(t, 3J=5.53Hz, 1H), 8.16(d, 3J=8.40Hz, 2H), 8.09-8.11(m, 1H), 7.88-7.98(m, 5H), 3.51(q, 3J=6.30Hz, 2H), 2.78(t, 3J=6.46Hz, 2H), 1.92(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, DMSO): δ =193.59(C_q), 184.15(C_q), 183.41(C_q), 165.64(C_q), 144.22(C_q), 142.66(C_q), 139.03(C_q), 137.26(C_q), 134.51(CH), 134.18(CH), 132.01(C_q), 131.22(C_q), 129.31(CH), 128.01(CH), 126.20(CH), 125.71(CH), 119.21(C_q), 35.51(CH_2), 17.44(CH_2), 13.50(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 372.2($[\text{M}]^+$, 100), 303.1(30), 276.1(29), 201.1(61). -IR(KBr): 3419 cm^{-1} (b, s), 3071(w), 2926(w), 2252(w), 1666(vs), 1595(m), 1540(s), 1502(w), 1440(w), 1419(w), 1406(w), 1379(w), 1328(m), 1293(vs), 1235(m), 1185(m), 978(m), 778(m), 719(m), 691(m), 651(m). -HPLC分析: R_t =17.59min。

[0361] 实施例11: 用于合成P_TM66、P_TM67和P_TM69的Suzuki偶联反应的一般程序

[0362] 用氩冲洗Schlenk-管, 相继装入1当量的根据实施例1.2制备的P_TM24(100mg, 0.29mmol)、1.1当量的硼酸衍生物(0.32mmol)、3.0当量的 K_2CO_3 (122mg, 0.88mmol), 最后溶于二噁烷/水(12mL/3mL)中。通过将氩在混合物中鼓泡20分钟, 将溶液脱气。然后加入4mol% $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10mg, 0.012mmol), 密封Schlenk-管, 并在80 $^{\circ}\text{C}$ 加热过夜。通过加入10mL H_2O , 淬灭反应。真空去除所有挥发物, 用 CH_2Cl_2 萃取产物, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过快速色谱法纯化。

[0363] 实施例11.1: 2-(4'-叔丁基-联苯基-4-基甲基)-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM66)

[0364] 使用作为硼酸的叔丁基苯基硼酸, 作为根据实施例1.2制备的P_TM24的偶联伴侣(coupling partner)。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 : 石油醚=3:1, UV)之后, 分离出113mg (0.286mmol, 97%产率)的P_TM66, 为黄色固体。

[0365] 熔点: 112-114 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ =8.06-8.13(m, 2H), 7.66-7.71(m, 2H), 7.41-7.50(m, 6H), 7.24-7.30(m, 2H), 4.06(s, 2H), 2.28(s, 3H), 1.35(s, 9H). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ =185.34(C_q), 184.63(C_q), 150.13(C_q), 145.25(C_q), 144.40(C_q), 139.24(C_q), 137.85(C_q), 136.75(C_q), 133.45(CH), 132.12(C_q), 132.03(C_q), 128.93(CH), 127.21(CH), 126.59(CH), 126.46(CH), 126.25(CH), 125.64(CH), 34.47(C_q), 32.08(CH_2), 31.32(CH_3), 13.30(CH_3). -EI MS(70eV, m/z (%)): 394.3($[\text{M}]^+$, 42), 379.2(100). -IR(KBr): 3439 cm^{-1} (b, m), 2962(w), 1659(vs), 1620(m), 1595(m), 1498(w), 1462(w), 1377(w), 1334(w), 1295(s), 1182(w), 1114(w), 976(w), 815(m), 790(w), 713(w), 568(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 实测值C, 85.16%; H, 6.66%, 计算值C, 85.25%; H, 6.64%。

[0366] 实施例11.2:2-(4'-硝基-丁基-联苯基-4-基甲基)-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM67)

[0367] 使用作为硼酸的4-硝基苯基硼酸,作为根据实施例1.2制备的P_TM24的偶联伴侣。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 :石油醚=3:1,UV)之后,分离出67mg(0.175mmol,59%产率)的P_TM67,为黄色固体。

[0368] 熔点:197-199°C。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.23-8.26(m,2H),8.05-8.11(m,2H),7.65-7.73(m,4H),7.51(d,3J=8.27Hz,2H),7.34(d,3J=8.22Hz,2H),4.08(s,2H),2.27(s,3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.27(C_q),184.65(C_q),147.18(C_q),147.00(C_q),144.86(C_q),144.68(C_q),139.16(C_q),136.95(C_q),133.63(CH),132.12(C_q),131.98(C_q),129.40(CH),127.65(CH),127.59(CH),126.52(CH),126.38(CH),124.12(CH),32.22(CH_2),13.40(CH_3)。-EI MS(70eV,m/z(%)):383.3($[\text{M}]^+$,41),368.2(100)。-IR(KBr):3436 cm^{-1} (b,m),3073(w),2934(w),1661(vs),1620(m),1596(vs),1513(vs),1485(m),1375(w),1344(vs),1295(vs),1261(w),1182(w),1111(m),974(w),852(m),821(m),787(w),745(m),711(m),693(m),555(w)。-元素分析:对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$,实测值C,72.95%;H,4.47%;N,3.56%,计算值C,72.79%;H,4.68%;N,3.54%。

[0369] 实施例11.3:2-(4'-二甲氨基-联苯基-4-基甲基)-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM69)

[0370] 使用作为硼酸的4-二甲氨基苯基硼酸,作为根据实施例1.2制备的P_TM24的偶联伴侣。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 :石油醚=3:1,UV)之后,分离出96mg(0.25mmol,86%产率)的P_TM69,为黑色固体。

[0371] 熔点:170-171°C。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.05-8.11(m,2H),7.65-7.71(m,2H),7.43(d,3J=8.39Hz,4H),7.24(d,3J=8.17Hz,2H),6.76(d,3J=8.09Hz,2H),4.03(s,2H),2.96(s,6H),2.27(s,3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ =185.47(C_q),184.74(C_q),145.43(C_q),144.34(C_q),139.43(C_q),135.69(C_q),133.49(CH),133.46(CH),132.15(C_q),132.09(C_q),128.94(CH),127.58(CH),126.53(CH),126.52(CH),126.28(CH),112.75(CH),40.60(CH_3),32.08(CH_2),13.37(CH_3)。-EI MS(70eV,m/z(%)):381.2($[\text{M}]^+$,100),366.1(19)。-IR(KBr):3432 cm^{-1} (b,m),3028(w),2922(w),2855(w),2803(w),1660(vs),1612(vs),1595(s),1534(w),1504(vs),1444(w),1375(w),1357(m),1333(m),1294(vs),1226(w),1168(w),946(w),810(s),790(s),766(w),722(w),711(w),692(w)。-元素分析:对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2$,实测值C,81.58%;H,6.19%;N,3.60%,计算值C,81.86%;H,6.08%;N,3.67%。

[0372] 实施例12:2-(4-氯-苄基)-1,4-二甲氧基-3-甲基-萘(P_TM75)

[0373] 将根据实施例1.5制备的P_TM30(2g,6.74mmol)悬浮于20mLEtOH中。将 SnCl_2 (3.83g,20.22mmol)溶于4.5mL36% HCl 中,逐滴加入至在室温的前述溶液,并搅拌40分钟。真空去除溶剂,生成白色沉淀,将其分离,并真空干燥。将该白色固体溶于34mL丙酮中,加入硫酸二甲酯(3.2mL,33.70mmol)。将 KOH (3.78g,67.4mmol)溶于15mLMeOH中,并逐滴加入至在60°C的前述溶液中。溶液变成黑色,形成白色沉淀。在60°C加热混合物4小时。通过加入30mL20% KOH -溶液,淬灭反应。用 CH_2Cl_2 (6x30mL)萃取产物,在 MgSO_4 上干燥,并通过硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 :石油醚=1:1,UV)纯化,生成1.49g(4.569mmol,68%产率)的P_TM75为白色固体。

[0374] 熔点:101-102°C。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =8.10-8.17(m,2H),7.50-7.56(m,2H),7.22(d,3J=8.42Hz,2H),7.08(d,3J=8.39Hz,2H),4.26(s,2H),3.89(s,3H),3.86(s,

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

[0375] 实施例13: P_TM75和不同胺之间的Buchwald-Hartwig偶联反应的一般程序

[0376] 用氩冲洗Schlenk-管, 相继装入1当量的根据实施例12制备的P_TM75(100mg, 0.306mmol)、2.0当量的 NaO^tBu (59mg, 0.612mmol)、5mol% 1,3-二(2,6-二异丙基苯基)咪唑鎓氯化物(7mg, 0.015mmol)、5mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (8mg, 0.015mmol)、4.0当量的胺(1.224mmol)和3mL干燥的DME。密封Schlenk-管, 并在80℃加热4-24h。真空去除溶剂, 通过快速色谱法纯化残余物。

[0377] 实施例13.1: 1-(4-叔丁基-苄基)-4-[4-(1,4-二甲氧基-3-甲基-萘-2-基甲基)-苄基]-哌嗪(P_TM78)

[0378] 使用1-(4-叔丁基苄基)哌嗪作为胺。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 :MeOH=40:1, UV)之后, 分离出390mg(0.746mmol, 81%产率)的P_TM78, 为灰色固体。

[0379] 熔点: 63-65℃. ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 8.07-8.11(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.35(d, 3J=8.35Hz, 2H), 7.27(d, 3J=8.31Hz, 2H), 7.00(d, 3J=8.62Hz, 2H), 6.80(d, 3J=8.68Hz, 4H), 4.20(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.54(s, 2H), 3.14(t, 3J=4.74Hz, 4H), 2.59(t, 3J=4.95Hz, 4H), 2.27(s, 3H), 1.33(s, 9H). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ = 150.41(C_q), 150.25(C_q), 149.97(C_q), 149.46(C_q), 134.74(C_q), 131.38(C_q), 129.63(C_q), 128.90(CH), 128.66(CH), 127.82(C_q), 127.21(C_q), 125.55(CH), 125.28(CH), 125.09(CH), 122.45(CH), 122.15(CH), 116.14(CH), 62.67(CH_2), 62.26(CH_3), 61.32(CH_3), 53.09(CH_2), 49.34(CH_2), 34.45(C_q), 31.83(CH_2), 31.39(CH_3), 12.63(CH_3). MALDI MS(Dith., m/z): 522.1(M^+). -IR(KBr): 3436 cm^{-1} (s), 2958(s), 2904(m), 2879(m), 2817(m), 1612(m), 1592(m), 1514(s), 1454(s), 1375(m), 1353(vs), 1268(m), 1242(m), 1229(m), 1147(m), 1108(m), 1097(m), 1066(s), 1014(m), 771(m). 元素分析: 对于 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$, 实测值C, 80.19%; H, 8.01%; N, 5.35%, 计算值C, 80.42%; H, 8.10%, N, 5.36%。

[0380] 实施例14: 2-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-3-甲基-[1,4]萘醌(P_TM87)

[0381] 将根据实施例13.1制备的59mg(0.0957mmol)P_TM78溶于2mL干燥的 CH_2Cl_2 中, 并冷却至-78℃。加入0.5mL(0.478mmol, 1M在 CH_2Cl_2 中) BBr_3 , 使混合物温热至室温, 将该红色悬浮液搅拌过夜。通过加入2mL H_2O , 淬灭混合物, 用 CH_2Cl_2 (5x10mL)萃取, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过色谱法纯化, 生成分析纯的P_TM87。在硅胶上的色谱法(CH_2Cl_2 :MeOH=40:1, UV)之后, 分离出37mg(0.075mmol, 78%产率)的P_TM87, 为红色固体。熔点: 81-82℃. ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 8.05-8.08(m, 2H), 7.65-7.68(m, 2H), 7.33(d, 3J=8.23Hz, 2H), 7.24(d, 3J=8.16Hz, 2H), 7.11(d, 3J=8.50Hz, 2H), 6.80(d, 3J=8.58Hz, 2H), 3.93(s, 2H), 3.51(s, 2H), 3.13(t, 3J=4.76Hz, 4H), 2.58(t, 3J=4.99Hz, 4H), 2.24(s, 3H), 1.30(s, 9H). ^{13}C -

NMR(75MHz, CDCl_3): δ = 185.48(C_q), 184.72(C_q), 149.99(C_q), 149.90(C_q), 145.67(C_q), 143.86(C_q), 134.71(C_q), 133.36(CH), 133.33(CH), 132.09(C_q), 132.05(C_q), 129.28(CH), 128.91(CH), 128.77(C_q), 126.38(CH), 126.16(CH), 125.10(CH), 116.19(CH), 62.65(CH_2), 53.01(CH_2), 49.11(CH_2), 34.43(C_q), 31.48(CH_2), 31.36(CH_3), 13.18(CH_3). -FAB MS(NBA, m/z (%)): 492.2($[\text{M}]^+$, 100). -IR(KBr): 3448 cm^{-1} (b, vs), 2961(m), 2819(w), 1660(vs), 1616(s), 1595(m), 1514(s), 1333(w), 1295(vs), 1261(w), 1243(w), 1230(w), 815(w), 803(w), 707(w), 581(w), 555(w), 537(w), 528(w). -元素分析: 对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 实测值C, 77.34%; H, 7.43%; N, 5.32%, 计算值C, 77.19%; H, 7.12%; N, 5.41%。

[0382] 实施例15: 2-二氟甲基-1,4-二甲氧基-萘(HB39)

[0383] 在 N_2 -气氛下, 在 **Teflon**[®] 瓶中, 进行反应。在 0°C , 向根据Uno等人(J. Org. Chem. 1986, 51(3), 350-8)制备的750mg(3.47mmol)1,4-二甲氧基-萘-2-甲醛在10mL干燥的 CH_2Cl_2 中的溶液中, 加入775 μL (950mg, 5.90mmol)三氟化二乙氨基硫(DAST)或相同量的 **Deoxo-Fluor**[®]和10 μL (0.17mmol)乙醇。将反应混合物在该温度搅拌1h, 然后加热过夜至 40°C 。为了使反应彻底, 加入另外140 μL DAST, 随后在 40°C 温育另外5h。分成小份加入10mL饱和的 NaHCO_3 -溶液, 以淬灭反应。分离有机相, 用 CH_2Cl_2 (2x20mL)萃取水相, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过硅胶上的快速色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:1, UV)纯化, 生成723mg HB39(3.03mmol, 88%)的几乎无色的固体。

[0384] ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 8.25-8.30(m, 1H), 8.06-8.11(m, 1H), 7.53-7.62(m, 2H), 7.16(t, 1J = 55.8Hz, 1H, CHF_2), 6.90(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.97(s, 3H). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ = 152.3(C_q), 148.5(C_q), 127.9(C_q), 126.9(CH), 126.7(CH), 122.6(C_q), 122.5(CH), 122.2(C_q), 122.0(CH), 111.7(t, 1J = 235Hz, CHF_2), 98.6(CH), 63.8(CH_3), 55.5(CH_3). ^{19}F -NMR(CDCl_3): δ = -112.37(d, 1J = 55.8Hz); MS(EI, m/z) 238.07 计算值 238.08. -元素分析: 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$, 实测值C, 65.39%; H, 5.20%, 计算值C, 65.54%; H, 5.08%。

[0385] 实施例16: 2-二氟甲基-1,4-萘醌(HB49)

[0386] 将500mg(2.10mmol)根据实施例15制备的2-二氟甲基-1,4-二甲氧基-萘(HB39)溶于10mL CH_3CN 中, 并加入3.45g(6.30mmol)CAN在8mL H_2O 中的溶液。在室温搅拌反应混合物15min, 真空去除乙腈, 用 CH_2Cl_2 (5x10mL)萃取产物, 在 MgSO_4 上干燥, 并通过硅胶上的快速色谱法(石油醚: CH_2Cl_2 =1:1, UV)纯化, 生成405mg HB49, 为黄色固体(1.95mmol, 93%)。

[0387] 熔点: 74°C . ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3): δ = 8.07-8.15(m, 2H), 7.76-7.83(m, 2H), 7.19(m, 1H), 6.83(t, 1J = 53.9Hz, CHF_2 , 1H). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3): δ 183.9(C_q), 182.4(C_q), 140.4(t, 2J = 21.2Hz, C_q), 135.1(CH), 134.9(CH), 134.3(CH), 134.2(CH), 131.6(C_q), 131.3(C_q), 126.4(CH), 109.2(t, 1J = 240.4Hz, CHF_2). ^{19}F -NMR(CDCl_3) δ = -123.85(d, 1J = 53.9Hz). -MS(EI, m/z) 208.02 计算值 208.03. -元素分析: 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2$, 实测值C, 63.58%; H, 3.02%, 计算值C, 63.47%; H, 2.91%。

[0388] 实施例17: 在稳态条件下恶性疟原虫和人谷胱甘肽还原酶的抑制。

[0389] 17.1. 材料和方法

[0390] 在1mL-比色皿中, 在 25°C 进行标准测定法。测定混合物含有在GR缓冲液(100mM磷酸钾缓冲液, 200mM KCl, 1mM EDTA, pH6.9)中的100 μM NADPH和1mM GSSG。在有0-100 μM 的7

种抑制剂浓度存在下,一式两份地评价 IC_{50} 值。在100%DMSO中制备抑制剂储备溶液。在测定比色皿中,1%DMSO浓度保持恒定。通过加入酶(8mU人GR,6.5mU恶性疟原虫GR),开始反应,在340nm($\epsilon_{340nm}=6.22mM^{-1}cm^{-1}$)监视NADPH氧化的起始速率。

[0391] 17.2结果

[0392] 它们显示在图2中。

[0393] 在稳态条件下,测得苄基-(P_TM24、P_TM26、P_TM29、P_TM30、P_TM31、P_TM36、P_TM63)和苯甲酰基-取代的衍生物(P_TM22、P_TM25、P_TM27、P_TM28、P_TM33、P_TM34、P_TM40和P_TM47)的 IC_{50} 值,并与作为参照的甲萘醌进行对比。

[0394] 在该测定中,使用1mM谷胱甘肽二硫化物(GSSG)浓度,以便选择最有效的谷胱甘肽还原酶抑制剂。使用的该高GSSG浓度不是细胞生理条件,而是细胞病理条件,GSSG浓度从此浓度开始对寄生虫是有毒的。

[0395] 甲萘醌表现出42.0 μM (对于PfGR)和27.5 μM (对于hGR)的 IC_{50} 值(Bauer等人,J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 10784-10794)。一般而言,所有苄基-和苯甲酰基-取代的衍生物都表现出0.8 μM 至8.2 μM (对于PfGR)和0.3 μM 至8.6 μM (对于hGR)的 IC_{50} 值。具体地,在PfGR测定中,苄基-系列仅表现出中等的抑制性质,其中P_TM26是该系列中最好的PfGR抑制剂,具有7.8 μM 的 IC_{50} 值。整个苄基-系列具有对人GR更高的抑制能力,其中P_TM29是该系列中最好的hGR抑制剂,具有1.6 μM 的 IC_{50} 值。与它们的对应的苄基-类似物相比,苯甲酰基-系列表现出更低的 IC_{50} 值:对于PfGR,该值为0.8 μM 至6.3 μM ,对于hGR,该值为0.3 μM 至2.0 μM ,表明还原-氧化循环萘醌-部分之后酮基对人酶的更好识别导致提高的抑制。“二苯甲醇”P_TM23也在两种酶测定中起有效的最好的GR抑制剂的作用,具有4.5(PfGR)和1.3 μM (hGR)的 IC_{50} 值。

[0396] 实施例18恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶的1,4-萘醌还原酶活性。

[0397] 18.1.材料和方法

[0398] 还原测定混合物由100mM磷酸钾缓冲液pH6.9、200mM KCl、1mM EDTA和100 μM NADPH组成,总体积1mL。通过记录在由递增的萘醌浓度(0-300 μM)存在下的初速度,测定1,4-萘醌还原酶活性。首先将1,4-萘醌溶于DMSO中,最终的1%DMSO浓度在1,4-萘醌还原酶测定中保持恒定。为了测定 K_M 和 V_{max} 值,使用非线性回归分析软件(Kaleidagraph),使稳态速率拟合米-门二氏(Michaelis-Menten)方程。从这些值,计算周转率 k_{cat} 和催化效率 k_{cat}/K_M 。

[0399] 18.2结果

[0400] 它们显示在图3中。

[0401] 在Biot等人(2004J. Med. Chem. 47, 5972-5983)中,证实了甲萘醌抗恶性疟原虫GR的催化参数 K_M 和 k_{cat} 分别是82.2 μM 和9.6 min^{-1} ,导致 k_{cat}/K_M 为1.99 $mM^{-1}s^{-1}$ 的催化效率。

[0402] 与作为参照的甲萘醌相比,携带不同取代基集合的测试化合物P_TM26、P_TM36、P_TM27、P_TM25、P_TM34和P_TM33表现出从6.1 μM (P_TM25)至56.1 μM (P_TM27)的低 K_M 值,这指示与甲萘醌相比对酶PfGR的更紧密的结合。仅具有87 μM 的 K_M 值的P_TM36表现出与甲萘醌相比类似的酶亲和力。从表达为 k_{cat}/K_M 值的催化效率看,与甲萘醌相比,P_TM27、P_TM25、P_TM34、P_TM23、P_TM39、P_TM40、P_TM47和P_TM63起PfGR的非常有效的底物的作用。具有2个还原-氧化活性部分的化合物如P_TM63(具有第二个醌)和P_TM40(具有硝基苯基)表现出与甲萘醌相比增加了17.2-倍和3.9-倍的催化效率。以白花丹素衍生物P_TM47所表现的,增加的氧化剂特征也导致与甲萘醌相比提高6.3-倍的底物效率。

[0403] 实施例19高铁血红蛋白(Fe^{3+})向氧合血红蛋白(Fe^{2+})的还原-氧化循环活性

[0404] 19.1材料和方法

[0405] 由于FPIX(Fe^{2+})是高铁血红素聚合的抑制剂,表现出将FPIX(Fe^{3+})还原成FPIX(Fe^{2+})的能力的化合物可能与GR抑制协同地促成受感染的红细胞中增加的氧化性应激。为了评价FPIX(Fe^{3+})向FPIX(Fe^{2+})的还原-氧化循环活性,我们使用萘醌、基于谷胱甘肽还原酶/NADPH的系统建立了测定,以连续再生二氢萘醌和高铁血红蛋白(Fe^{3+})(MetHb)。在300nm和700nm之间的MetHb紫外光谱的特征在于,在405nm的最大吸光度和以630nm附近为中心的宽带。还原后,氧合血红蛋白(Fe^{2+})(OxyHb)的光谱显示出从405nm至410nm的最大吸光度转移,和在536 和576nm的2个弱带。我们使用20 μM 亚甲蓝作为该还原-氧化循环活性的阳性对照。

[0406] 在含有溶于885 μL GR缓冲液(47mM磷酸钾缓冲液pH6.9,200mM KCl,100mM EDTA)中的6.4mg MetHb的埃彭道夫管中,加入10 μL 溶于DMSO中的20mM P_TM25和100 μL 溶于GR缓冲液中的NADPH。通过加入5 μL 人GR,开始反应,然后在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育。在1mL比色皿中,用980 μL GR缓冲液稀释20 μL 反应混合物,在5min、10min、20min和30min温育时间后,测定300nm和700nm之间的紫外光谱。反应混合物中的最终浓度是100 μM MetHb,200 μM P_TM25,400 μM NADPH和1.06 μmol hGR,最终DMSO浓度1%。

[0407] 在5min(蓝色)、10min(黑色)、20min(绿色)和30min(红色)后,测量光谱。

[0408] 19.2结果

[0409] 它们显示在图4中。

[0410] 在生理条件下,在有GR存在下,P_TM25可以经历高铁血红蛋白的还原-氧化循环,这支持了(虽然仅证实了P_TM25)2-苄基-和2-苯甲酰基-系列的化合物具有几个靶物,使得寄生虫中的抗性的快速发展不太可能,即:(i)在低微摩尔范围的人和恶性疟原虫谷胱甘肽还原酶与苯甲酰基系列的无竞争抑制,表现出与它们的苄基类似物相比更有效的抑制性质;(ii)在有化合物、尤其是2-苯甲酰基衍生物存在下,两种酶(破坏性的底物)的还原-氧化循环将抗氧化剂谷胱甘肽还原酶催化成促氧化剂酶,(iii)除了在有NADPH/GR系统和2-苯甲酰基甲萘醌代表性的P_TM25存在下,高铁血红蛋白的还原-氧化循环。

[0411] 图4显示了在有200 μM P_TM25,400 μM NADPH和1 μmol 人GR存在下,100 μM MetHb的还原-氧化循环效应,但是从50 μM P_TM25已经看到从405nm至410nm的最大吸光度转移,如同甲萘醌的情况(数据未显示)。在有NADPH和人GR存在下P_TM25与MetHb的反应,造成MetHb的 λ_{max} 的转移(从405至410nm)。对于P_TM25,转移从50 μM 的P_TM浓度开始可见,如同甲萘醌的情况。在相同条件下,在有20 μM 亚甲蓝(MB)存在下,观察到MetHb的 λ_{max} 的明显转移。

[0412] 实施例20:体外抗疟疾和细胞毒性效应

[0413] 20.1材料和方法

[0414] 通过使用不同寄生虫菌株和不同测定法,测定杀死50%的寄生虫所需的抑制剂浓度(IC_{50} 值),评价了萘醌对恶性疟原虫生长的抑制。

[0415] 使用 ^3H -次黄嘌呤测定法(Desjardins等人,1979),测定了针对多重耐药菌株Dd2的 IC_{50} 值,也测定了针对氯喹敏感菌株3D7和氯喹抗性菌株K1的 IC_{50} 值。使用基于还原-氧化反应的灵敏度更低的比色的基于NBT的乳酸脱氢酶测定法(Makler等人,Am.J.Trop.Med.Hyg.1993,48(6),739-741),测定了针对Pf-GHA和MRC-5的 IC_{50} 值。

[0416] 20.1.1Dd2生长抑制的 IC_{50} 值的测定。

[0417] 通过标准的体外抗增殖测定法(Desjardins等人,1979Antimicrob.Agents Chemother1979,16,710-718),测试了IC₅₀。将在96-孔平板中的在环状体期的受感染的红细胞(0.5%寄生虫血症,2.5%血细胞比容)暴露于化合物48h,然后暴露于放射性的次黄嘌呤24h。可沉淀的材料中的放射活性的量用作细胞增殖的指数。

[0418] 20.1.2用人KB细胞测定3D7、K1的IC₅₀值和细胞毒性。

[0419] 寄生虫培养物。从MR4(Malaria Research and Reference Reagent Resource Center, Manassas, VA)获得NF54分离物的CQ-敏感的3D7克隆(Ponnurai等人,1981Trop.Geogr.Med.,33,50-54)和恶性疟原虫的氯喹-、乙胺嘧啶-和环氯胍-抗性的K1菌株(泰国)。使用经改进的标准方法(Trager等人,1976Science,193,673-675),进行恶性疟原虫体外培养。简而言之,在37℃、在5%CO₂/空气混合物中,在装有人A Rh+红细胞的组织培养烧瓶中培养寄生虫,所述人A Rh+红细胞以5%血细胞比容存在于添加了25mM HEPES、24mM NaHCO₃、0.2%(w/v)葡萄糖、0.03%L-谷氨酰胺、150μM次黄嘌呤和0.5%Albumax II®(Invitrogen)的RPMI1640中,并每天更换培养基。

[0420] 体外抗寄生虫生物测定法。使用前述方法(Desjardins等人,1979)的改进方法(Cameron等人,2004J.Biol.Chem.279,31429-31439),研究了恶性疟原虫的药物敏感性。所有测定包括CQ二磷酸盐(Sigma,UK)作为标准,并作为含有未治疗的受感染的和未感染的红细胞的对照孔。通过S形回归分析(Microsoft xlfTM)衍生出IC₅₀值。

[0421] 细胞毒性的评价。使用所述的Alamar Blue测定法,评价了对人KB细胞(人口咽癌)的细胞毒性。阳性对照药物是鬼臼毒素(Sigma)。计算IC₅₀值,并与空白和未治疗的对照相对比。

[0422] 20.1.3Pf-GHA的IC₅₀值和对MRC-5细胞的细胞毒性的测定。

[0423] 体外抗寄生虫生物测定法。在添加了0.37mM次黄嘌呤、25mMHEPES、25mM NaHCO₃和10%O⁺人血清以及2-4%洗过的人O⁺红细胞的RPMI-1640培养基中培养菌株。在4%CO₂、3%O₂和93%N₂气氛下,进行所有培养和测定。在96-孔微量滴定板中进行测定,每个孔含有10μL化合物水稀溶液和190μL疟疾寄生虫接种物(1%寄生虫血症,2%HCT)。温育72h后,冷冻平板,并在-20℃保藏。融化后,将20μL每个孔与100μL Malstat试剂和20μL PES(吩噻乙基硫酸酯(ethosulfate),0.1mg/mL)和NBT(硝基蓝四唑III级,2mg/mL)的1/1混合物一起转移至另一个平板中。在655nm分光光度计地测量颜色变化。将结果表达为与对照孔相比寄生虫血症的减少百分比。在5个浓度(64-16-4-1和0.25μM或μg/mL)处理化合物。包含青蒿琥酯(IC₅₀=0.005+0.004μM)和氯喹(IC₅₀0.05+0.08μM)作为参照药物。

[0424] 细胞毒性的评价。在Earl's MEM+5%FCSi中培养人MRC-5sv2细胞。在96-孔微量滴定板中进行测定,每个孔含有约10⁴细胞/孔。温育3天后,在加入刃天青后荧光地测定细胞生存,并测量荧光(λ_{ex}550nm,λ_{em}590nm)。将结果表达为与未处理的对照孔相比细胞生长/生存的减少百分比,并测定CC₅₀。在5个浓度(64-14-4-1和0.25μM或mg/mL)测试化合物。当CC₅₀低于4μg/mL或μM时,认为化合物是有毒的。

[0425] 20.2.结果

[0426] 它们显示在图5中。

[0427] 针对Dd2寄生虫的测定揭示出16种具有低于100nM的IC₅₀值的化合物。作为参照,也测试了如阿托伐醌和氯喹等标准药物,其分别表现出<0.1nM和291nM的IC₅₀值。这16种化合

物属于携带卤化物-(P_TM24,P_TM26,P_TM30,P_TM57)、(几个)甲氧基-(P_TM31,P_TM32,P_TM58,P_TM59,P_TM60,P_TM61)、-羟基-(P_TM36)、氰基-(P_TM41)、硝基-(P_TM37)和烷基-取代基(P_TM29,P_TM43)的苄基系列。未取代的衍生物P_TM62的活性更低。与苄基系列相比,对应的苯甲酰基-系列表现出更低的抗疟疾活性,除了硝基衍生物P_TM40的情况以外,IC₅₀值高于1 μ M。在苄基链的对位具有硝基-取代基的化合物表现出103nM的IC₅₀值,它是它的苄基类似物P_TM37(具有46nM的IC₅₀值)的情况的3倍。

[0428] 当针对3D7和K1恶性疟原虫菌株测试化合物时,结果证实了以前发现的针对Dd2的高抗疟疾活性。最有活性的化合物属于苄基系列,具有低于1 μ M的IC₅₀值。使用氯喹作为对照,表现出约1 μ M(针对K1)和约20nM(针对3D7)的IC₅₀值。与Dd2测定不同,仅P_TM21表现出高活性(针对3D7是0.27 μ M,针对K1是0.10 μ M),这在以前的实验中没有检测出,表现出791nM的针对Dd2的活性。

[0429] 第三个测定(基于作为抗疟疾活性的指示剂的甲臍(formazan)染料的比色检测)仅揭示出几种对于寄生虫菌株Pf-GHA有活性的化合物。使用阿托伐醌作为参照,显示出0.31 μ M的IC₅₀值。P_TM21,P_TM24,P_TM26,P_TM29,P_TM30,P_TM33,P_TM36,P_TM38,P_TM39,P_TM41,P_TM42,P_TM46,P_TM57,P_TM58,P_TM59,P_TM66,P_TM67,P_TM69,P_TM72,P_TM79,和P_TM81,表现出抗疟疾活性,其IC₅₀值低于5 μ M,证实了抗疟疾作用,但是这些化合物都没有象阿托伐醌一样有活性。

[0430] 实施例21针对表现出对氯喹和多种已知抗疟药的不同程度的抗性的恶性疟原虫菌株的体外抗疟疾活性

[0431] 21.1.材料和方法

[0432] 恶性疟原虫培养物。在添加了10%人血清(Abcys S.A.Paris,法国)、并用25mM HEPES和25mM NaHCO₃缓冲的RPMI1640(Invitrogen,Paisley,英国)中,培养来自多个国家(非洲(3D7),巴西(Bre),柬埔寨(K2和K14),喀麦隆(FCM29),吉布提(Vo11),冈比亚(FCR3),印度支那(W2),尼日尔(L1),塞内加尔(8425),塞拉利昂(D6),和乌干达(PA))的12种寄生虫菌株或分离物。在37 $^{\circ}$ C,在95%的湿度,在由10%O₂、5%CO₂和85%N₂组成的受控气氛条件下,在A-阳性人血中培养寄生虫。

[0433] 药物。从Sanofi-Aventis(法国)得到铁氯喹碱(ferroquine base)(SR97193)(FQ)。氯喹二磷酸盐(CQ)、奎宁盐酸化物(QN)和二氢青蒿素(DHA)购自Sigma(Saint Louis, MO)。从世界卫生组织(Geneva,瑞士)得到Monodesethylamodiaquine(MDAQ),从Hoffman-LaRoche(Bale,瑞士)得到甲氟喹(MQ),并从Novartis Pharma(Basel,瑞士)得到本苄醇(LMF)。

[0434] 将FQ和合成的化合物重新悬浮,然后在RPMI-DMSO中稀释(99v/1v),以得到从0.125至500nM的终浓度。

[0435] 以5至3200nM的浓度,将CQ重新悬浮于水中。将QN、MDAQ、MQ和DHA首先溶于甲醇中,然后在水中稀释,以得到下述终浓度:5-3200nM(对于QN),1.56-1000nM(对于MDAQ),3.2-400nM(对于MQ),和0.1-100nM(对于DHA)。对于LMF,在乙醇中制备储备溶液,然后在乙醇中稀释,以得到0.5-310nM的浓度。

[0436] 体外测定法。对于体外同位素微试验,将25 μ L/孔的抗疟药和200 μ L/孔的寄生的红细胞悬浮液(最终的寄生虫血症,0.5%;最终的血细胞比容,1.5%)分布于96孔平板中。通

过在计时起点向每个孔加入1 μ Ci氚化的次黄嘌呤(具有14.1Ci/mmol的比活)(Perkin-Elmer, Courtaboeuf, 法国), 评估寄生虫生长。然后在受控的气氛条件下温育平板48h。在温育后立即冷冻和融化平板, 以裂解红细胞。在标准的过滤式微量培养板(Unifilter GF/B; Perkin-Elmer)上收集每个孔的内容物, 并用细胞采集器(Filter-Mate Cell Harvester; Perkin-Elmer)洗涤。干燥过滤式微量培养板, 将25 μ L闪烁液体混合物(Microscint 0; Perkin-Elmer)放入每个孔中。用闪烁计数器(Top Count; Perkin-Elmer)测量被寄生虫掺入的放射性。

[0437] 通过鉴别与无药物的对照孔中寄生虫对氚化的次黄嘌呤的50%摄入相对应的药物浓度, 评估IC₅₀, 即使寄生虫生长被抑制50%的药物浓度。通过基于log的剂量-反应曲线的非线性回归分析(RiasmartTM, Packard, Meriden, USA), 测定IC₅₀值。

[0438] 在统计学上(在平均值以上>2SD, 与或不与临床失败(clinical failures)关联)定义的对氯喹、奎宁、甲氟喹、monodesethylamodiaquine、本苄醇和二氢青蒿素的体外抗性或减少的敏感性的截止(cut-off)值分别是100nM、800nM、30nM、60nM、150nM和10.5nM。

[0439] 21.2. 结果

[0440] 在图6中给出了P_TM24、P_TM29、P_TM37、P_TM41、P_TM45P_TM57、P_TM58和P_TM60对表现出对氯喹(CQ)和多种已知抗疟药的不同程度的抗性的恶性疟原虫菌株的体外影响。

[0441] 从对氯喹最敏感至最有抗性, 菌株是: 3D7, D6, 8425, Vol1, L1, PA, Bres, FCR3, W2, K2, K14, 和FCM29, 并表现出对用作参照的已知抗疟剂的不同敏感性(图6)。关于氯喹(CQ), 菌株表现出从21.3(3D7)至879.0(FCM29)的IC₅₀值, 和从40.4nM(3D7)至1241.7nM(FCM29)的IC₉₀。其它已知的抗疟药是用于人药或临床研究中的化合物: 奎宁(QN), monodesethylamodiaquine(MDAQ), 本苄醇(LMF), 甲氟喹(MQ), 二氢青蒿素(DHA)和铁氯喹(FQ)。

[0442] 实施例22: 针对小鼠中的伯氏疟原虫的体内抗疟疾活性

[0443] 22.1. 材料和方法

[0444] 根据标准方法(Peters等人Handbook of Animal Models of Infection; Academic Press, London, 1999; 756-771页), 进行小鼠模型中的体内实验。使用4-天抑制实验(按照Peters的指示), 并使用氯喹作为阳性对照, 在伯氏疟原虫模型中测试化合物。简而言之, 在第+0天, 用2 $\times$ 10⁶寄生化的红细胞静脉内感染原初(naive)18-20-g ANKA BALB/c小鼠。为了给药, 在使用当天, 在10%DMSO无菌磷酸盐缓冲盐水溶液中新鲜制备化合物。感染后2小时, 通过腹膜内途径第一次治疗小鼠。在第+1-3天, 进一步治疗小鼠。在第+4天, 从尾血制备血膜, 通过显微镜检查吉姆萨染色的血膜, 测定寄生虫血症。通过腹膜内或经口途径, 以50或30mg/kg的日剂量, 测试化合物。包括10mg/kg/天的氯喹经口治疗作为阳性对照, 且产生完全抑制(数据未显示)。CQ的腹膜内给药已经表现出类似的活性(在10mg/kg腹膜内, 98.9%抑制)。按照所述, 处理小鼠, 并测定寄生虫血症的水平。

[0445] 22.2. 结果

[0446] 它们显示在图7和8中。

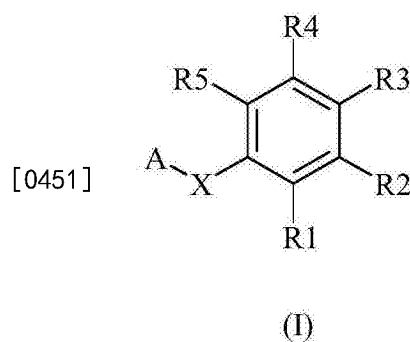
[0447] 通过腹膜内给药, 在伯氏疟原虫-感染的小鼠中测试了最有活性的化合物中的6种(P_TM24=HB67, P_TM29, P_TM31, P_TM36, P_TM37, P_TM43)。在图7中给出了根据Peters的4天实验针对氯喹-敏感的伯氏疟原虫ANKA BALB/c小鼠进行的6种化合物的体内筛选结果。

为了对比目的,包括了在相同筛选中为CQ和6种衍生物获得的数据。化合物P_TM37、P_TM43、P_TM36、P_TM29和P_TM24在4天治疗中表现出显著的活性。使用30mg/kg的日剂量,2种最有活性的药物P_TM43(BJ321)和P_TM37(BJ323)分别造成寄生虫血症的43.4%减少和42.4%减少。在该剂量水平,P_TM31、P_TM36和P_TM29仅能造成寄生虫血症的20.7-28.4%抑制,这可能源自较差的生物利用度。在腹膜内50mg/kg日剂量,化合物P_TM24(HB67)仅表现出寄生虫血症的35.6%降低。

[0448] 在图8中给出了其它数据,它们证实了腹膜内施用的化合物P_TM41、P_TM45和P_TM57在伯氏疟原虫-感染的小鼠中的抗疟疾效应。

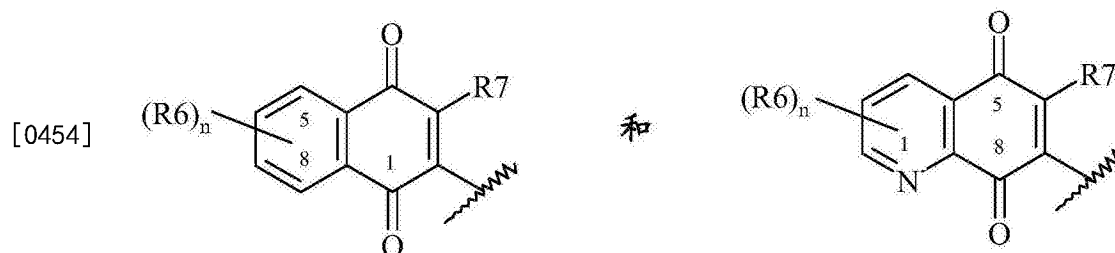
[0449] 本发明包括下述具体实施方案:

[0450] 1. 式(I)的化合物



[0452] 其中

[0453] -A选自下列环:



[0455] 其中每个R6,可以在萘醌的苯环的5、6、7或8位,或在喹啉-5,8-二酮的2、3或4位,其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,

[0456] -X代表-C(O)-或-CHY-,其中Y选自:氢原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基,

[0457] -R1、R2、R3、R4和R5彼此独立地代表:

[0458] . 氢原子,

[0459] . 卤素原子,

[0460] . 羟基,

[0461] . 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

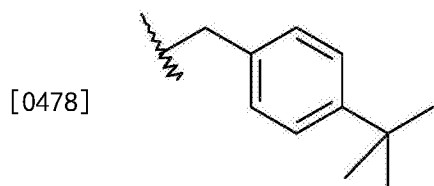
[0462] . 三氟甲基,

[0463] . 二氟甲基,

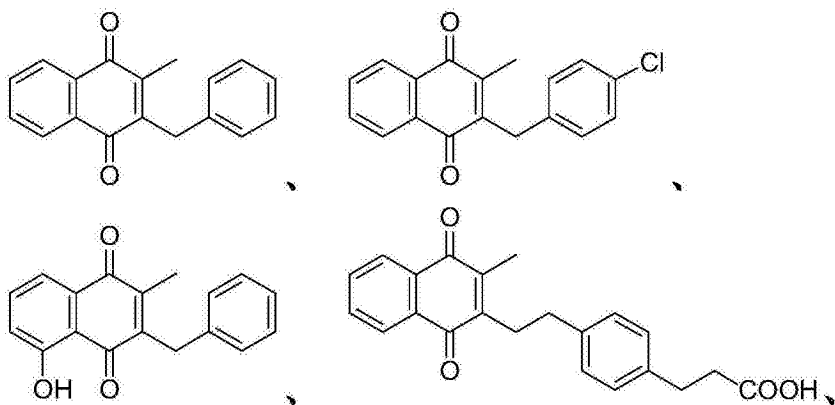
[0464] . 线性的或分支的(C₁-C₄)烷氧基,

[0465] . 三氟甲氧基,

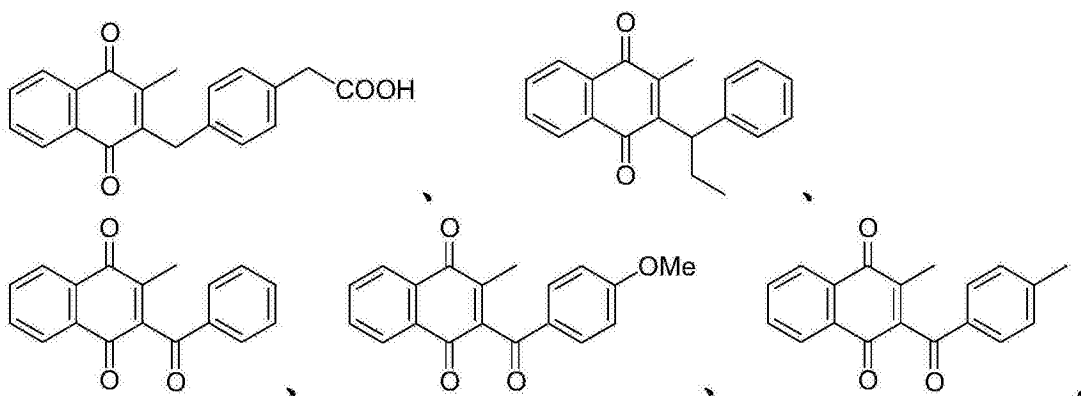
- [0466] .二氟甲氧基，
[0467] .五氟硫烷基
[0468] .-COOH，
[0469] .-COO(C₁-C₄)烷基，
[0470] .-CONR₈(CH₂)_mCN，其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基，且m=1、2或3，
[0471] .-CSNR₈(CH₂)_mCN，其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基，且m=1、2或3，
[0472] .-CONR₈Het，其中R₈是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基，Het代表吡啶-2-基，或被在-6的氨基或在-5的-CONH₂基团取代的吡啶-2-基，
[0473] .-NO₂，
[0474] .-CN，
[0475] .-NR₉R₁₀，其中R₉和R₁₀彼此独立地代表氢原子，选自Boc基团和(C₁-C₄)烷基的氨基保护基，或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的环基，或被取代的所述环基，
[0476] .芳基或被一个或几个取代基取代的芳基，所述取代基选自：(C₁-C₄)烷基、-NO₂基团、-COOR₁₁、-NR₁₂R₁₃，其中R₁₁选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基，其中R₁₂和R₁₃独立地选自氢原子和线性的或分支的(C₁-C₄)烷基，
[0477] .选自吗啉基或哌嗪基的基团的杂环基，或每个所述基团被一个或几个选自下述的取代基取代：线性的或分支的(C₁-C₄)烷基，-COOCH₂CH₃，或基团



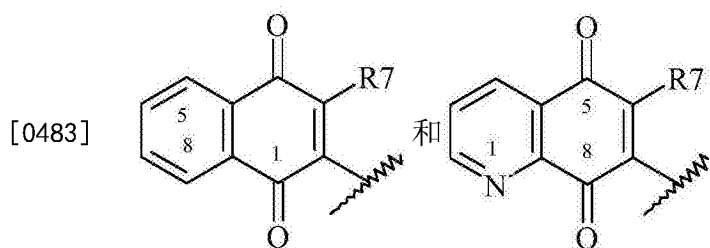
- [0479] 和其药学可接受的衍生物，
[0480] 条件是，式(I)的化合物不是选自



[0481]



[0482] 2. 根据实施方案1的化合物, 其中A选自下列环:



[0484] 其中R7代表甲基。

[0485] 3. 根据实施方案1或2中任一项的化合物, 其中X代表-C(=O)-或-CH₂-。

[0486] 4. 根据实施方案1-3中任一项的化合物, 其中:

[0487] -R1、R2、R3、R4、R5彼此独立地代表：

[0488] .氢原子,

[0489] . 卤素原子, 其选自Br、Cl和F,

[0490] .羟基,

[0491] 线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,其选自甲基和叔丁基,

[0492] .二或三氟甲基,

[0493] . 甲氧基,

[0494] .三氟甲氧基,

[0495] .五氟硫烷基

[0496] .-NO₂,

[0497] .-CN,

[0498] .-COOR₁₄, 其中R₁₄代表氢原子或甲基,

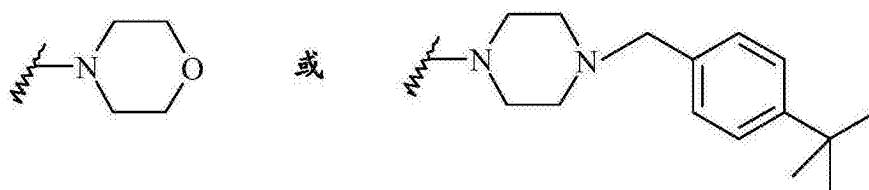
[0499] .-CONH(CH₂)₂CN

[0500] .-NHBoc,

[0501] .选自下述的基团



[0502]



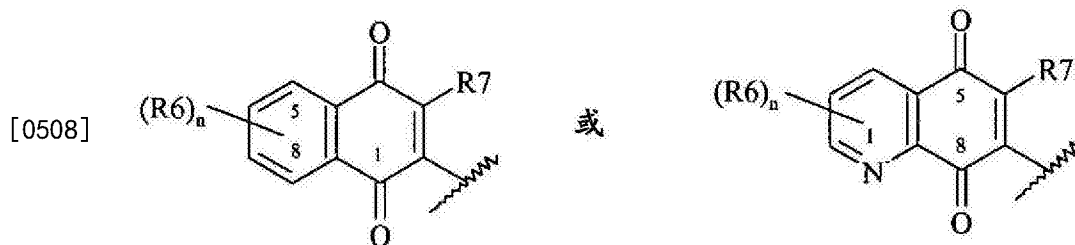
[0503] .在对位被叔丁基、-NO₂、-N(CH₃)₂或-NHC(CH₃)₃取代的苯基。

[0504] 5. 根据实施方案1-4中任一项的化合物, 其中:

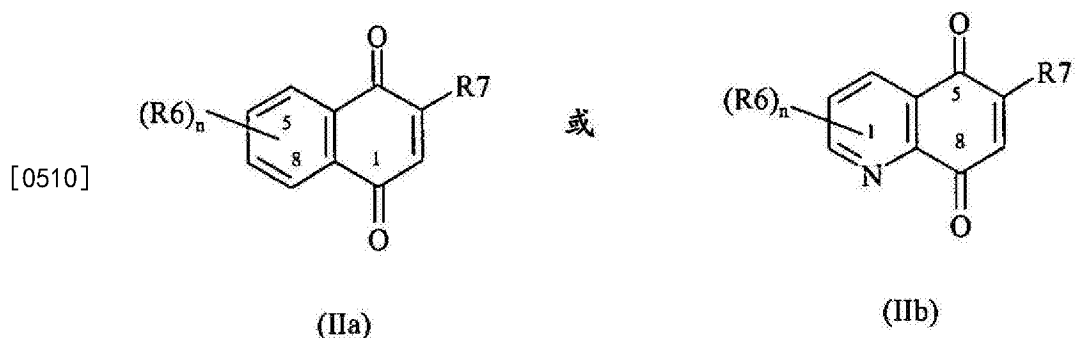
[0505] -R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自: 氢原子、羟基、甲氧基、二或三氟甲基和三氟甲氧基、五氟硫烷基或氨基。

[0506] 6. 根据实施方案1-2中任一项的化合物, 其中R₁、R₂、R₃、R₄和 R₅代表氟原子、二或三氟甲基、或三氟甲氧基、五氟硫烷基。

[0507] 7. 制备根据实施方案1的式(I)的化合物的方法, 其中A代表



[0509] 该方法包括, 使式(IIa)或(IIb)的化合物

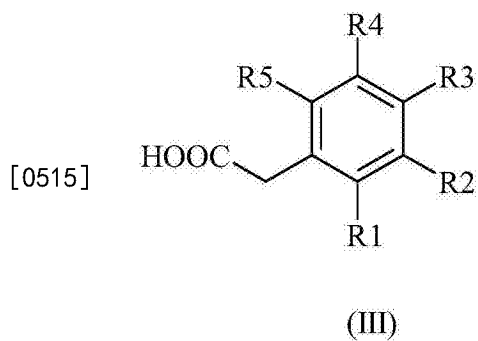


[0511] 其中

[0512] -每个R₆, 可以在1,4-萘醌的苯环的5、6、7或8位, 或在喹啉-5,8-二酮的2、3或4位, 其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基, n是0-4之间的整数, 且

[0513] -R7代表甲基，

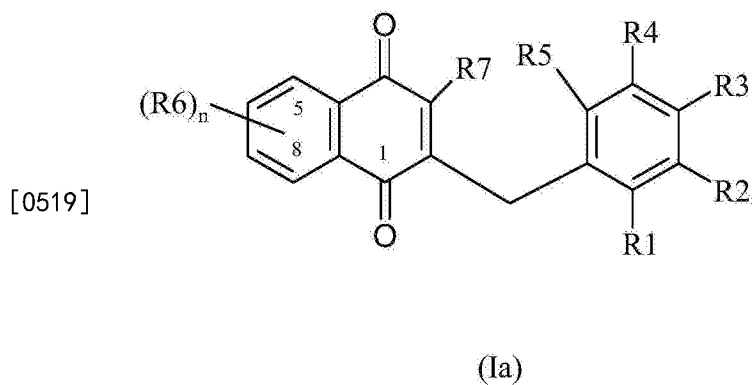
[0514] 与式(III)的苯乙酸衍生物反应



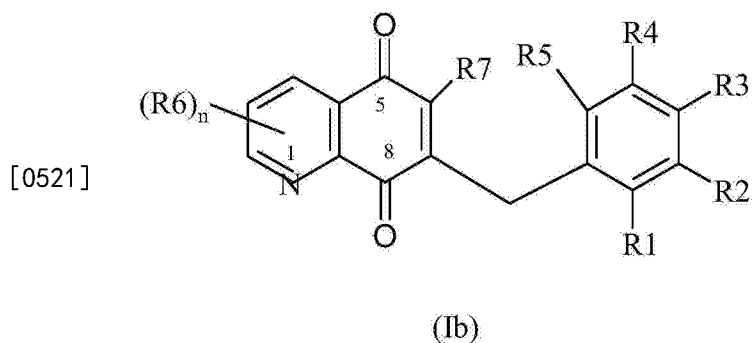
[0516] 其中

[0517] -R1、R2、R3、R4和R5如在实施方案1中所定义，

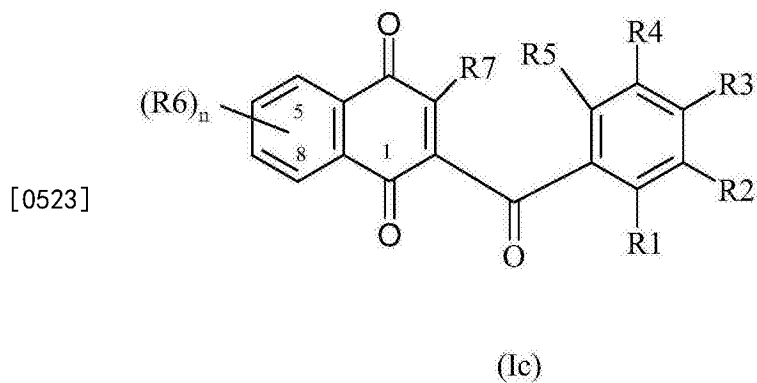
[0518] 以分别得到式(Ia)的化合物



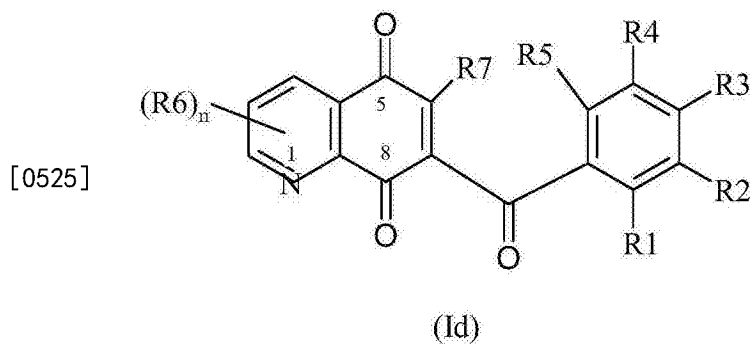
[0520] 或式(Ib)的化合物



[0522] 其可以在氧化条件下处理，以分别生成式(Ic)的化合物

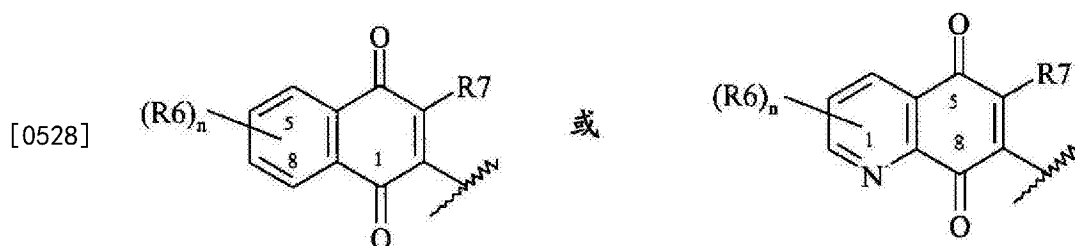


[0524] 或式(Id)的化合物



[0526] 其中R1、R2、R3、R4、R5、R6和n如在上面所定义。

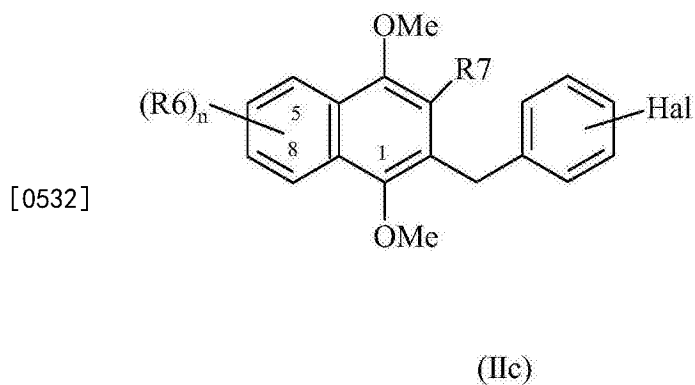
[0527] 8. 制备与根据实施方案1的式(I)化合物相对应的式(Ia1、Ib1、Ic1、Id1、Ie和If)化合物的方法,其中A代表



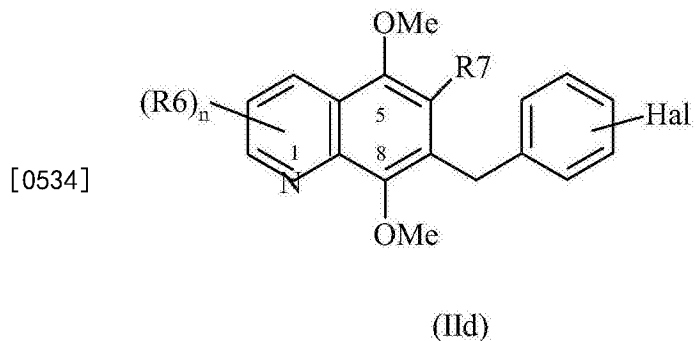
[0529] 且X代表-CH₂-,或-C(O)-

[0530] 该方法包括,

[0531] a)通过还原对应的醌,随后将二氢萘醌中间体甲基化成对应的式(IIc)的二甲氧基萘或式(IIId)的二甲氧基喹啉,制备式(IIc)的化合物



[0533] 或式(IIId)的化合物



[0535] 其中

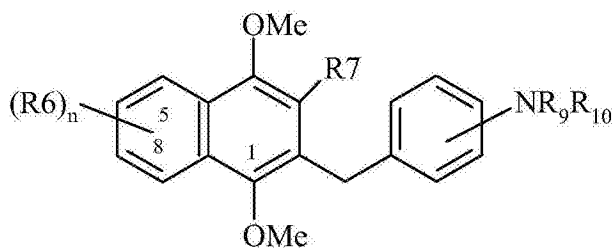
[0536] -R₆,可以在1,4-二甲氧基萘的苯环的5、6、7或8位,或在5,8-二甲氧基喹啉的2、3或4位,其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,且 n是0-4之间的整数,

[0537] -R₇代表甲基,且

[0538] -Hal代表氯、溴或碘原子,

[0539] b)在有钯催化剂和适当的钯配体存在下,使式(IIc)或(IId)的一种化合物分别与式HNR₉R₁₀的氨基化合物反应,其中R₉和R₁₀彼此独立地代表氢原子或(C₁-C₄)烷基,条件是R₉和R₁₀不同时是氢原子,或R₉和R₁₀与携带它们的氮原子一起形成选自吗啉和哌嗪基团的环基,或被取代的所述环基,

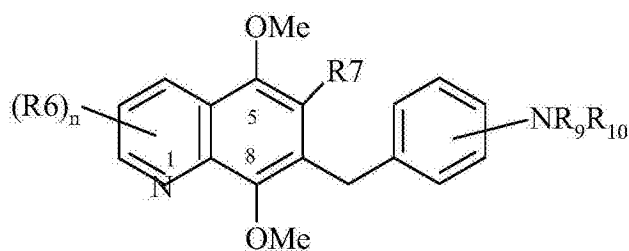
[0540] 以得到式(Ie)的化合物



[0541]

(Ie)

[0542] 或式(If)的化合物



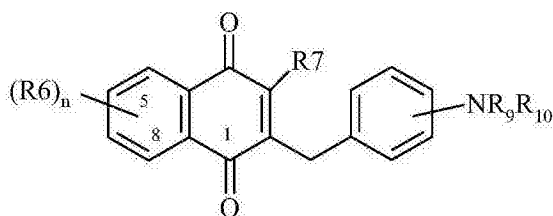
[0543]

(If)

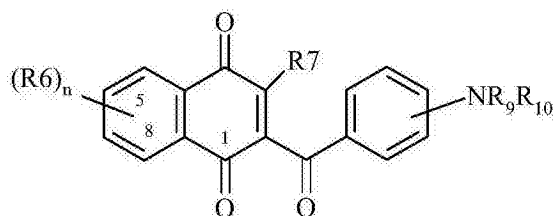
[0544] 其中R₆、R₇、R₉和R₁₀如在上面所定义,

[0545] c)再氧化式(Ie)或(If)的化合物,生成式(Ia1)或(Ic1)的最终化合物

[0546]



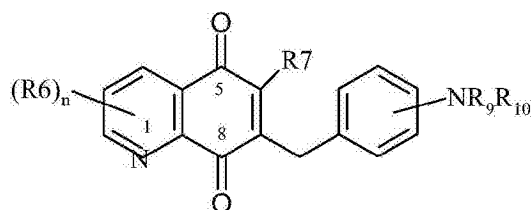
(Ia1)



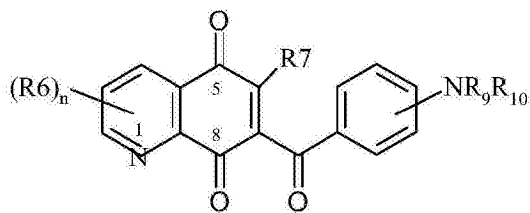
(Ic1)

[0547] 或式(Ib1)或(Id1)的化合物

[0548]



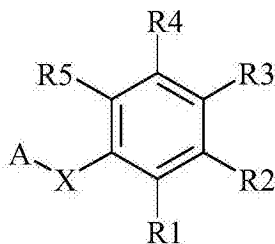
(Ib1)



(Id1)

[0549] 9. 制备式I的化合物的方法

[0550]

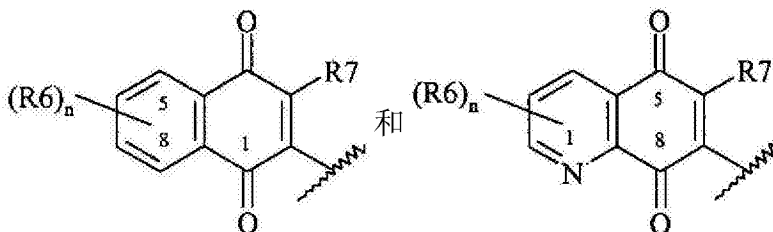


(I)

[0551] 其中

[0552] -A选自下列环:

[0553]

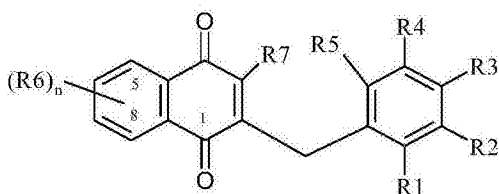


[0554] 其中每个R6,可以在萘醌的苯环的5、6、7或8位,或在喹啉-5,8-二酮的2、3或4位,其独立地代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,

[0555] -R₁、R₂、R₃、R₄、R₅之一代表在对位携带叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁或NMe₂基团的苯环,其中R₁₁是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基,

[0556] 该方法包括,在有钯催化剂和碱存在下,从式(Ia)或(Ib)或(Ic)或(Id)的对应化合物开始,

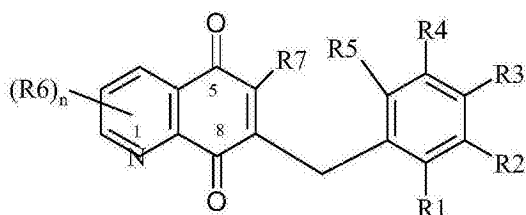
[0557]



(Ia)

[0558] 或(Ib)

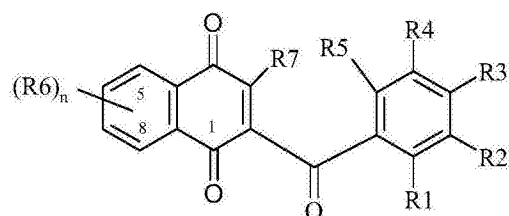
[0559]



(Ib)

[0560] 或(Ic)

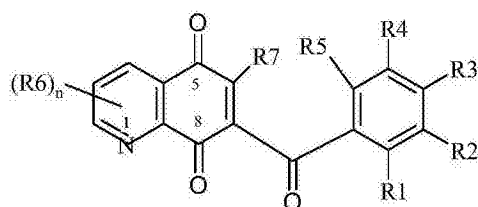
[0561]



(Ic)

[0562] 或(Id)

[0563]



(Id)

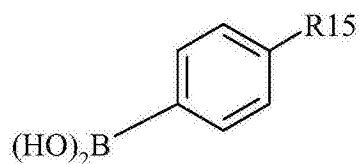
[0564] 其中

[0565] -R1、R2、R3、R4和R5之一代表卤素原子,其它是氢原子,

[0566] -X代表-C(O)-或-CHY-,其中Y选自:氢原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基,和

[0567] 与式(IV)的硼酸衍生物反应

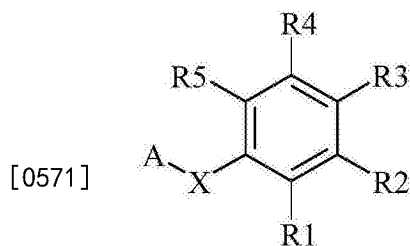
[0568]



(IV)

[0569] 其中R15代表叔丁基、-NO₂、-COOR₁₁或NMe₂基团,其中R₁₁是氢原子或线性的或分支的(C₁-C₄)烷基。

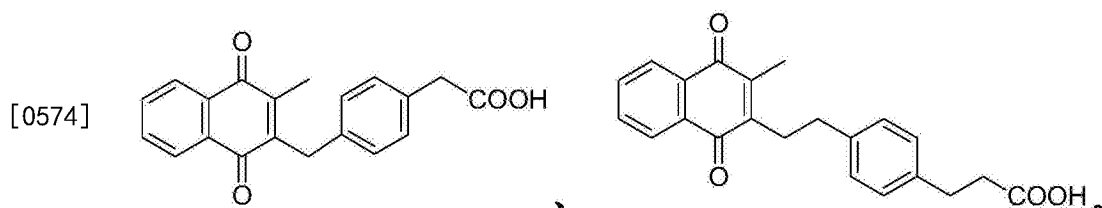
[0570] 10. 用作药物的式(I)的化合物



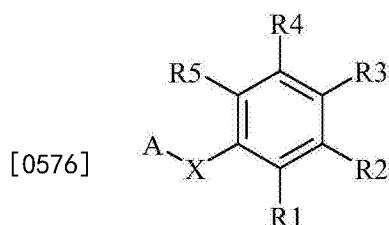
(I)

[0572] 其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在实施方案1中所定义，

[0573] 条件是，式(I)的化合物不是



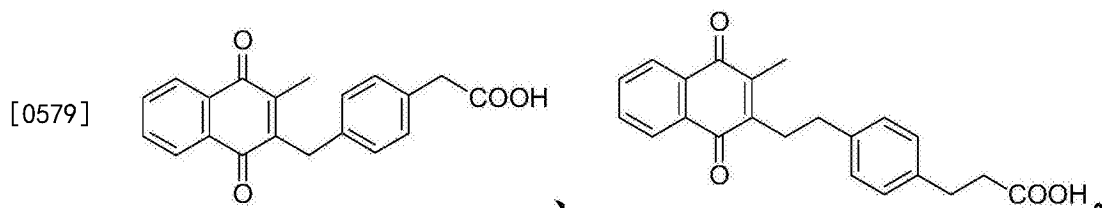
[0575] 11. 式(I)的化合物在治疗或预防中的应用，



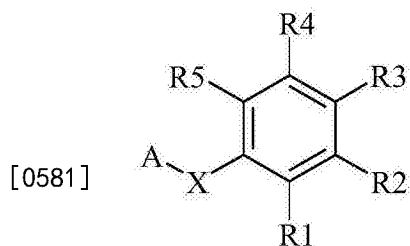
(I)

[0577] 其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在实施方案1中所定义，

[0578] 条件是，式(I)的化合物不是



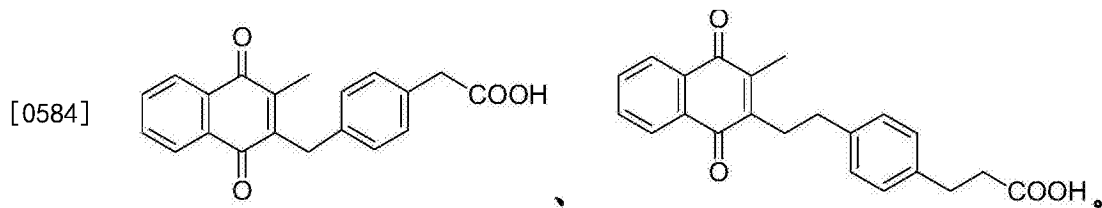
[0580] 12. 用作抗疟剂的式(I)的化合物，



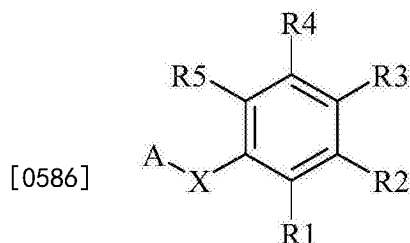
(I)

[0582] 其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在实施方案1中所定义，

[0583] 条件是,式(I)的化合物不是



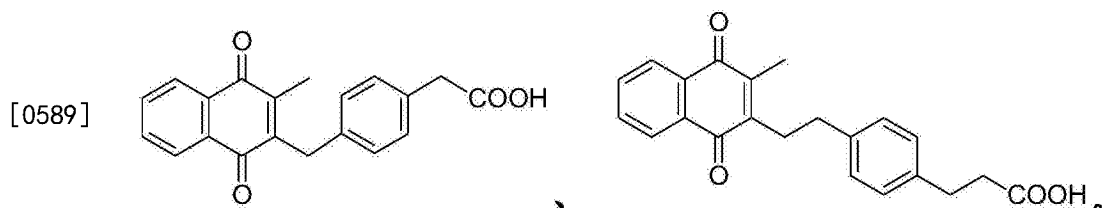
[0585] 13. 药物组合物,其包含作为活性成分的一种或多种式(I)的化合物,



(I)

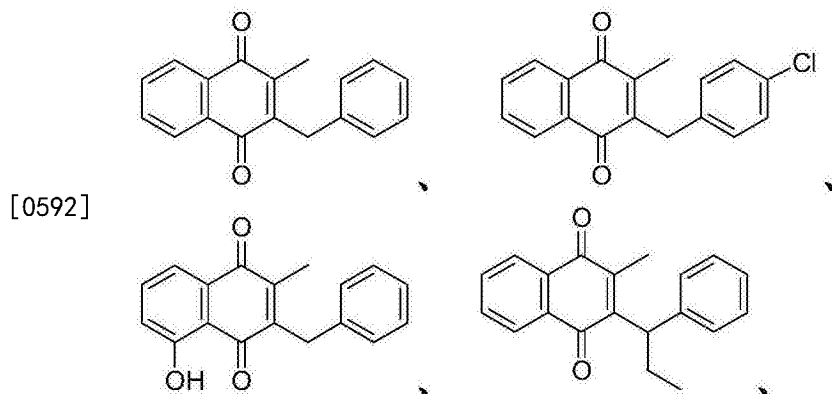
[0587] 其中A、X、R1、R2、R3、R4、R5如在实施方案1中所定义,与赋形剂和/或药学可接受的稀释剂或载体的组合,

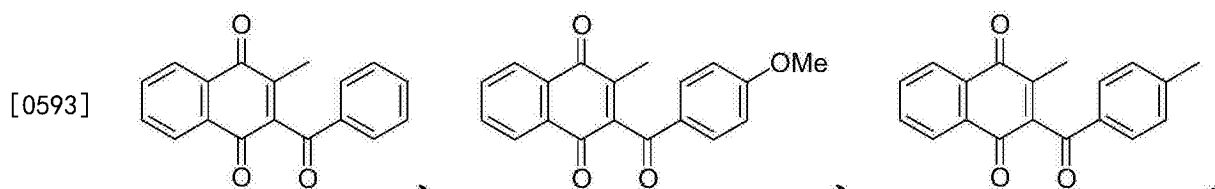
[0588] 条件是,式(I)的化合物不是



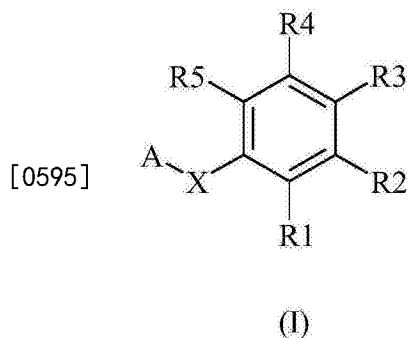
[0590] 14. 根据实施方案13的药物组合物,其另外包含作为活性成分的1-3种其它的抗疟剂,该抗疟剂选自阿托伐醌、氯喹、阿莫地喹、甲氟喹、青蒿素和来自药物市场的有关的 peroxans,如青蒿琥酯、蒿乙醚和蒿甲醚、甲萘醌、亚甲蓝、氯胍、环氯胍、氯丙胍、乙胺嘧啶、伯氨喹、哌喹、磷胺霉素、卤泛群、氨苯砒、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑、磺胺多辛,用于同时、分开或相继给药。

[0591] 15. 用于预防和/或治疗疟疾的方法中的式(I)的化合物,包括选自下述的式(I)的化合物



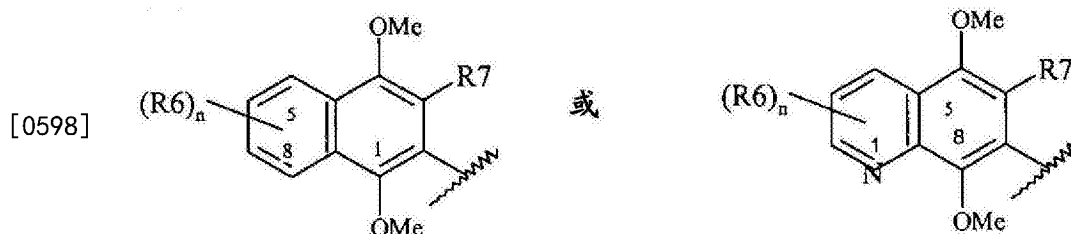


[0594] 16. 与式(I)的化合物相对应的式(II)的化合物



[0596] 其中

[0597] -(A)代表

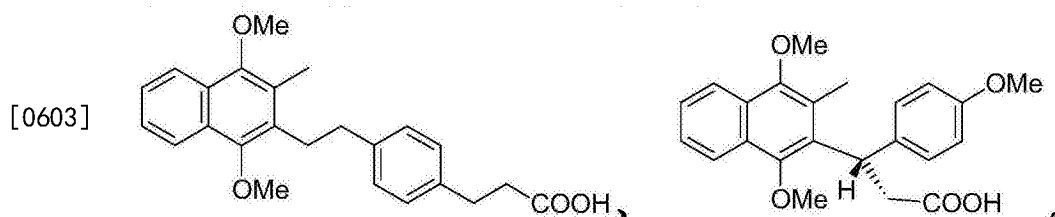


[0599] 其中R6,可以在1,4-二甲氧基苯的苯环的5、6、7或8位,或在5,8-二甲氧基喹啉的2、3或4位,其代表氢原子、卤素原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基、二或三氟甲基、三氟甲氧基、五氟硫烷基,n是0-4之间的整数,且R7代表甲基,且

[0600] -X=CH₂、C(O)或-CHY-,其中Y选自:氢原子、羟基、线性的或分支的(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基,

[0601] -R₁、R₂、R₃、R₄和R₅如在实施方案1中所定义,

[0602] 条件是,式(II)的化合物不是选自



[0604] 17. 用作合成式(I)的化合物的中间体的根据实施方案16的化合物。

苄基系列的结构 (1)

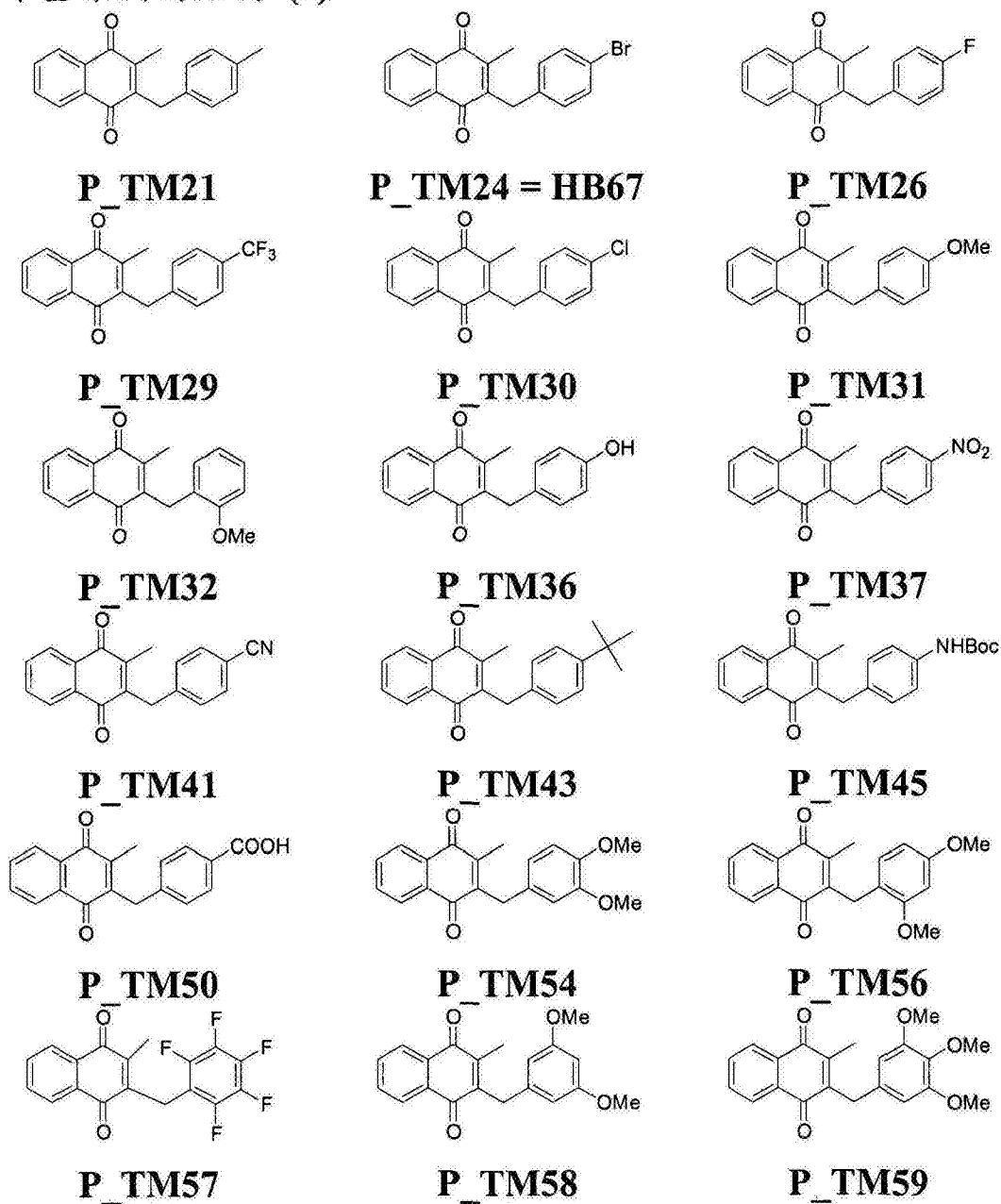


图1a

苄基-系列的结构 (2)

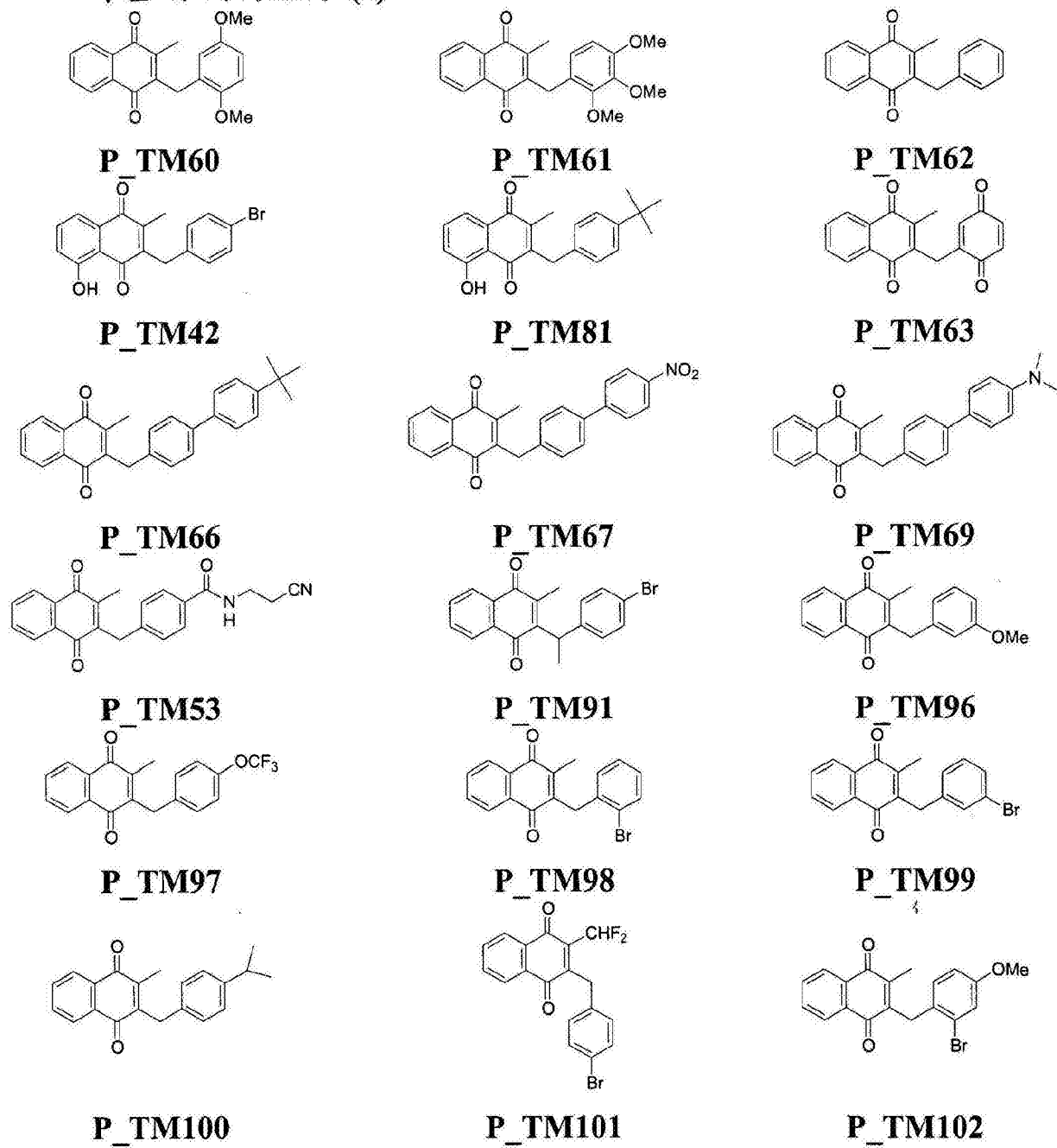
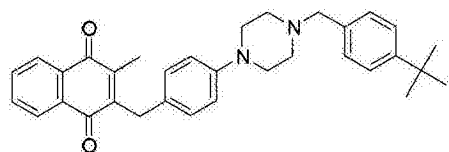
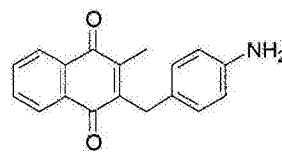


图1b

苄基-系列的结构 (3)



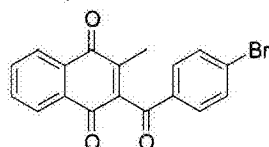
P_TM87



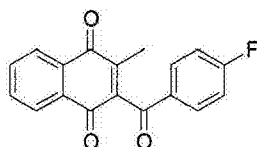
P_TM103

图1c

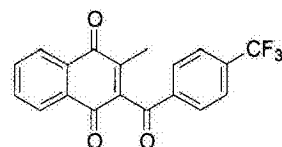
苯甲酰基系列的结构



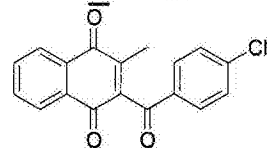
P_TM25



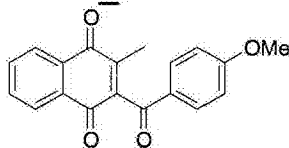
P_TM27



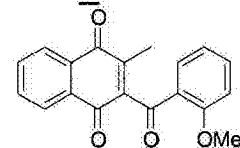
P_TM33



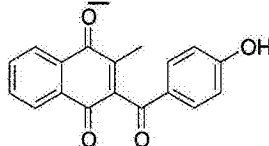
P_TM38



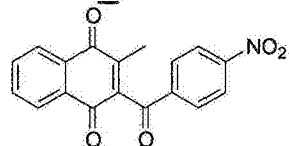
P_TM34



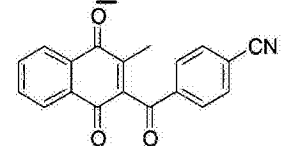
P_TM35



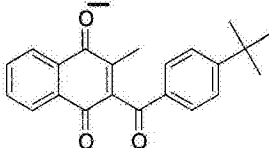
P_TM39



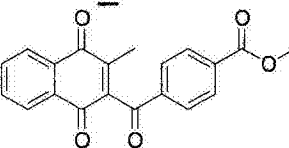
P_TM40



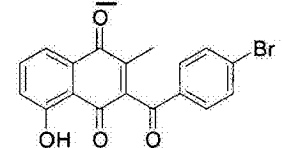
P_TM46



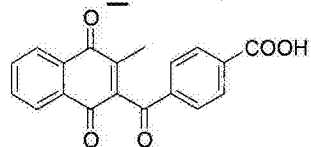
P_TM39



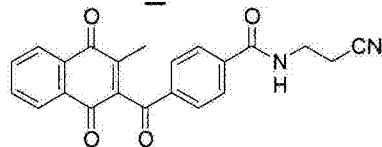
P_TM40



P_TM46



P_TM48



P_TM28

P_TM22

P_TM51

P_TM47

图1d

前体和生物代谢物的结构

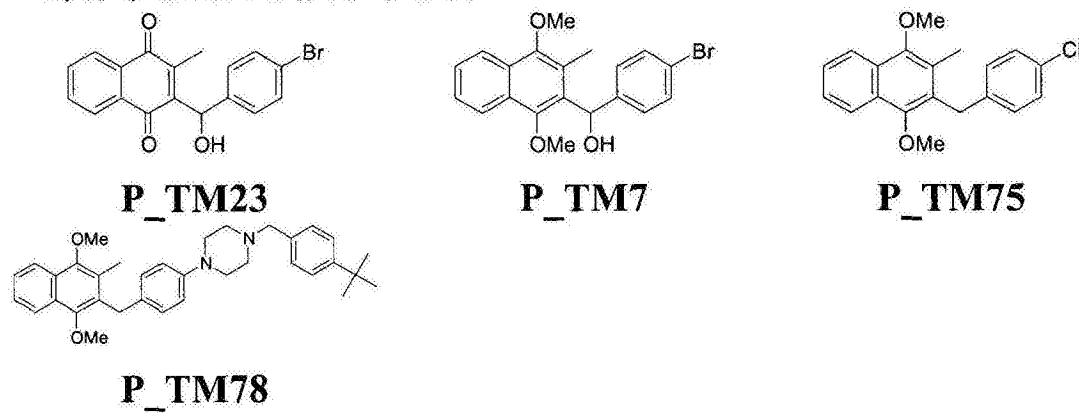


图1e

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

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

图2

谷胱甘肽还原酶-催化的萘醌还原酶活性

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

图3

在有苯甲酰基衍生物P₋TM25存在下的高铁血红蛋白还原-氧化循环活性

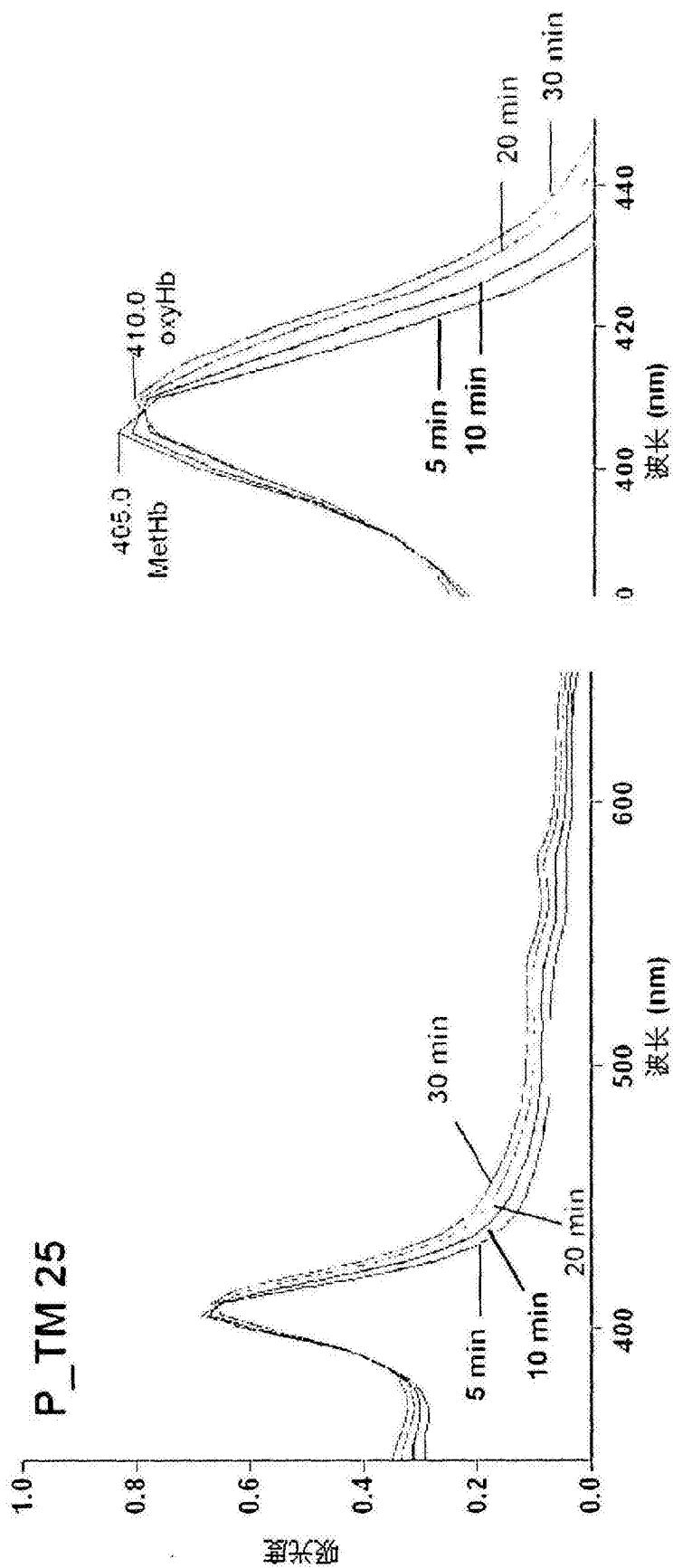


图4

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

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

图5

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

图5(续)

抗不同恶性疟原虫菌株的 IC_{50} 和 IC_{90} 值

化合物	按 nM 计的抑制浓度 50% (IC_{50}) 和抑制浓度 90% (IC_{90}) 和恶性疟原虫菌株的置信区间 95% ($CI_{95\%}$)											
	W2			K2			K14			Bres		
	IC_{50}	IC_{90}	$CI_{95\%}$	IC_{50}	IC_{90}	$CI_{95\%}$	IC_{50}	IC_{90}	$CI_{95\%}$	IC_{50}	IC_{90}	$CI_{95\%}$
CQ	21.3	67.4	[62.3, 88.5]	31.0	91.2	[81.2, 101.2]	64.6	192.8	[162.1, 223.5]	442.6	613.6	[541.2, 686.0]
	[17.2-25.3]	[57.4-80.0]	[49.4-93.4]	[26.0-36.0]	[81.2-101.2]	[69.4-117.0]	[52.3-76.9]	[162.1-223.5]	[162.1-223.5]	[397.3-507.3]	[541.2-686.0]	[494.4-731.6]
QN	103.8	593.0	[513.0, 633.0]	120.4	414.4	[384.4, 444.4]	405.5	1038.4	[938.4, 1138.4]	607.7	613.6	[541.2, 686.0]
	[83.8-123.8]	[513.0-633.0]	[494.4-731.6]	[100.4-140.4]	[384.4-444.4]	[334.4-474.4]	[305.5-435.5]	[938.4-1138.4]	[938.4-1138.4]	[541.2-686.0]	[541.2-686.0]	[494.4-731.6]
MDAQ	19.5	31.4	[24.2, 36.6]	14.2	31.4	[24.2, 36.6]	106.3	160.3	[134.2, 186.4]	180.2	143.2	[117.2, 169.4]
	[14.2-24.2]	[24.2-36.6]	[19.5-24.2]	[14.2-24.2]	[24.2-36.6]	[19.5-24.2]	[106.3-160.3]	[134.2-186.4]	[134.2-186.4]	[180.2-242.2]	[143.2-186.4]	[117.2-169.4]
LMF	23.8	67.3	[57.3, 77.3]	31.4	91.2	[81.2, 101.2]	64.6	192.8	[162.1, 223.5]	442.6	613.6	[541.2, 686.0]
	[17.2-25.3]	[57.4-80.0]	[49.4-93.4]	[26.0-36.0]	[81.2-101.2]	[69.4-117.0]	[52.3-76.9]	[162.1-223.5]	[162.1-223.5]	[397.3-507.3]	[541.2-686.0]	[494.4-731.6]
MQ	32.1	104.1	[84.1, 124.1]	31.4	91.2	[81.2, 101.2]	64.6	192.8	[162.1, 223.5]	442.6	613.6	[541.2, 686.0]
	[24.2-40.0]	[84.1-124.1]	[74.2-114.2]	[26.0-36.0]	[81.2-101.2]	[69.4-117.0]	[52.3-76.9]	[162.1-223.5]	[162.1-223.5]	[397.3-507.3]	[541.2-686.0]	[494.4-731.6]
DHA	1.3	3.5	[2.5, 4.5]	1.4	2.6	[1.4, 3.6]	1.8	2.9	[1.8, 3.9]	1.2	2.3	[1.2, 3.3]
	[1.2-1.4]	[2.4-4.6]	[1.3-3.7]	[1.3-1.5]	[1.3-1.7]	[1.3-1.9]	[1.8-2.0]	[2.8-3.0]	[1.8-2.0]	[1.2-1.4]	[2.3-2.5]	[1.2-3.3]
FQ	1.5	6.5	[4.5, 8.5]	9.0	16.3	[12.3, 20.3]	12.6	25.8	[18.6, 33.0]	1.2	3.3	[1.2, 3.3]
	[1.4-1.6]	[4.5-8.5]	[3.5-9.5]	[8.0-10.0]	[12.3-20.3]	[11.3-15.3]	[12.6-14.6]	[25.8-27.8]	[18.6-20.6]	[1.2-1.4]	[3.3-3.5]	[1.2-3.3]
PTM24	103.3	301.7	[271.7, 331.7]	210.6	270.6	[240.6, 300.6]	115.3	373.3	[343.3, 403.3]	180.6	342.3	[312.3, 372.3]
	[83.3-123.3]	[271.7-331.7]	[73.3-111.3]	[210.6-270.6]	[240.6-300.6]	[190.6-250.6]	[115.3-135.3]	[373.3-393.3]	[343.3-363.3]	[180.6-200.6]	[342.3-362.3]	[312.3-332.3]
PTM29	94.2	269.8	[239.8, 299.8]	163.3	313.3	[283.3, 343.3]	103.3	193.3	[163.3, 223.3]	193.3	343.3	[313.3, 373.3]
	[84.2-104.2]	[239.8-299.8]	[74.2-114.2]	[163.3-183.3]	[313.3-333.3]	[283.3-303.3]	[103.3-123.3]	[193.3-213.3]	[163.3-183.3]	[193.3-213.3]	[343.3-363.3]	[313.3-333.3]
PTM37	189.6	508.3	[458.3, 558.3]	31.4	91.2	[81.2, 101.2]	64.6	192.8	[162.1, 223.5]	442.6	613.6	[541.2, 686.0]
	[179.6-199.6]	[458.3-558.3]	[149.6-239.6]	[31.4-33.4]	[81.2-101.2]	[81.2-101.2]	[64.6-66.6]	[192.8-212.8]	[162.1-182.1]	[442.6-462.6]	[613.6-633.6]	[541.2-561.2]
PTM41	103.3	301.7	[271.7, 331.7]	210.6	270.6	[240.6, 300.6]	115.3	373.3	[343.3, 403.3]	180.6	342.3	[312.3, 372.3]
	[83.3-123.3]	[271.7-331.7]	[73.3-111.3]	[210.6-270.6]	[240.6-300.6]	[190.6-250.6]	[115.3-135.3]	[373.3-393.3]	[343.3-363.3]	[180.6-200.6]	[342.3-362.3]	[312.3-332.3]
PTM45	31.3	353.3	[323.3, 363.3]	14.2	31.4	[24.2, 36.6]	106.3	160.3	[134.2, 186.4]	180.2	143.2	[117.2, 169.4]
	[31.3-31.3]	[323.3-363.3]	[323.3-363.3]	[14.2-14.2]	[31.4-31.4]	[24.2-36.6]	[106.3-106.3]	[160.3-160.3]	[134.2-134.2]	[180.2-180.2]	[143.2-143.2]	[117.2-117.2]
PTM57	115.0	325.3	[315.3, 335.3]	14.2	31.4	[24.2, 36.6]	106.3	160.3	[134.2, 186.4]	180.2	143.2	[117.2, 169.4]
	[115.0-115.0]	[325.3-325.3]	[315.3-335.3]	[14.2-14.2]	[31.4-31.4]	[24.2-36.6]	[106.3-106.3]	[160.3-160.3]	[134.2-134.2]	[180.2-180.2]	[143.2-143.2]	[117.2-117.2]
PTM58	158.3	341.1	[331.1, 351.1]	14.2	31.4	[24.2, 36.6]	106.3	160.3	[134.2, 186.4]	180.2	143.2	[117.2, 169.4]
	[158.3-158.3]	[341.1-341.1]	[331.1-351.1]	[14.2-14.2]	[31.4-31.4]	[24.2-36.6]	[106.3-106.3]	[160.3-160.3]	[134.2-134.2]	[180.2-180.2]	[143.2-143.2]	[117.2-117.2]
PTM60	31.3	353.3	[323.3, 363.3]	14.2	31.4	[24.2, 36.6]	106.3	160.3	[134.2, 186.4]	180.2	143.2	[117.2, 169.4]
	[31.3-31.3]	[353.3-353.3]	[323.3-363.3]	[14.2-14.2]	[31.4-31.4]	[24.2-36.6]	[106.3-106.3]	[160.3-160.3]	[134.2-134.2]	[180.2-180.2]	[143.2-143.2]	[117.2-117.2]

图6

伯氏疟原虫 ANKA-感染的 CD1 小鼠中寄生虫血症的减少

化合物	剂量	%减少 腹膜内	%减少 经口
未治疗的对照	-	0	0
氯喹	10 mg/kg. x4	94.9	98.8
P_TM24 (HB67)	30 mg/kg x4	n. d.	0
P_TM24 (HB67)	50 mg/kg x4	35.6*	0.8
P_TM37 (BJ323)	30 mg/kg x4	42.4	10.4
P_TM43 (BJ321)	30 mg/kg x4	43.4	34.9
P_TM31	30 mg/kg x4	24.4	n. d.
P_TM36 (BJ319)	30 mg/kg x4	28.4	n. d.
P_TM29	30 mg/kg x4	20.7	n. d.

图7

伯氏疟原虫-感染的小鼠中的体内抗疟疾活性

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

图8