

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D215/52

# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/12 C07D487/04

C07D401/06 A61K 31/47

[21] 申请号 96199747.8

[43]公开日 1999年2月10日

[11]公开号 CN 1207729A

[22]申请日 96.11.22 [21]申请号 96199747.8

[30]优先权

[32]95.11.24 [33]IT [31]MI95A002462

[32]96.8.2 [33]IT [31]MI96A001688

[86]国际申请 PCT/EP96/05207 96.11.22

[87]国际公布 WO97/19926 英 97.6.5

[85]进入国家阶段日期 98.7.22

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆股份公司

地址 意大利米兰

[72]发明人 G·A·M·吉尔迪纳 M·格鲁尼

L·F·拉维格利 C·法理纳

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 谭明胜

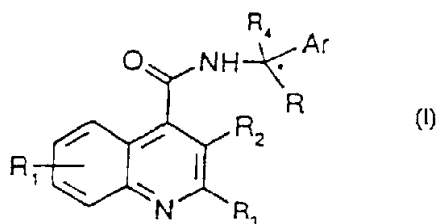
权利要求书 4 页 说明书 70 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 喹啉-4-酰胺衍生物,它们的制备以及它们作为神经激肽 3(NK-3)和神经激肽 2(NK-2)受体拮抗剂的应用

[57]摘要

通式(I)的化合物,或它们的盐,或它们的溶剂化物,其中,Ar为随意取代的芳基或C<sub>5-7</sub>环烷二烯基,或随意取代的单环或骈环芳香杂环基;R为C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>3-7</sub>环烷基,C<sub>3-7</sub>环烷基烷基,随意取代的苯基或苯基C<sub>1-6</sub>烷基,随意取代的含有至多4个选自O和N杂原子的5元杂芳基,羟基C<sub>1-6</sub>烷基,氨基C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基烷基,二C<sub>1-6</sub>烷基氨基烷基,C<sub>1-6</sub>酰基氨基烷基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基烷基,C<sub>1-6</sub>烷基羰基,羧基,C<sub>1-6</sub>烷氧羰基,C<sub>1-6</sub>烷氧羰基C<sub>1-6</sub>烷基,氨基羰基,C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基,二C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基;或R为基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-,其中p为2或3,该基团与Ar的碳原子形成环;R<sub>1</sub>代表氢或至多4个选自由下列基团组成的任意取代基:C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>1-6</sub>烯基,芳基,C<sub>1-6</sub>烷氧基,羟基,卤素,硝基,氰基,羧基,酰胺基,磺酰胺基,C<sub>1-6</sub>烷氧羰基,三氟甲基,酰氧基,邻苯二甲酰亚胺基,氨基或单和二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基;R<sub>2</sub>代表氢,C<sub>1-6</sub>烷基,羟基,卤素,氰基,

氨基,单或二-C<sub>1-6</sub>烷基氨基,烷基磺酰基氨基,单或二-C<sub>1-6</sub>烷酰基氨基,其中任何烷基为被氨基或单或二烷基氨基随意取代,或R<sub>2</sub>为基团-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y,其中X为键或-O-,并且n为1至5范围内的整数,条件是若X为-O-,n仅为2至5的整数,并且Y代表基团NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>,其中Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>为独立选自氢,C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>1-6</sub>烯基,芳基或芳基-C<sub>1-6</sub>烷基或Y为羟基,卤素或随意取代的N-键合的单环或骈环杂环基,R<sub>3</sub>为支链或直链C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>3-7</sub>环烷基,C<sub>4-7</sub>环烷基烷基,随意取代的芳基,或随意取代的单环或骈环芳香杂环基;和R<sub>4</sub>代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

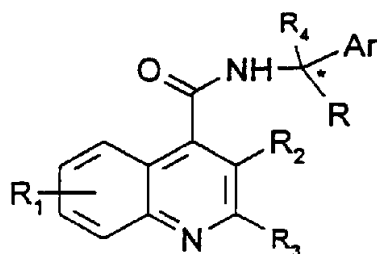


(BJ)第 1456 号



## 权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 的化合物, 或它们的盐, 或它们的溶剂化物:



(I)

5 其中, Ar 为随意取代的芳基或 C<sub>5-7</sub> 环烷二烯基, 或随意取代的单环或骈环芳香杂环基;

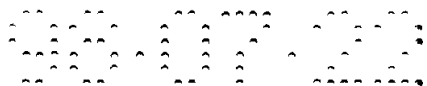
10 R 为 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-7</sub> 环烷基, C<sub>3-7</sub> 环烷基烷基, 随意取代的苯基或苯基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 随意取代的含有至多 4 个选自 O 和 N 杂原子的 5 元杂芳环, 羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氨基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基烷基, 二 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基烷基, C<sub>1-6</sub> 酰基氨基烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧烷基, C<sub>1-6</sub> 烷基羰基, 羧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 氨基羰基, C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基, 二 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基, 卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基; 或 R 为基团  
15 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> -, 其中 p 为 2 或 3, 该基团与 Ar 的碳原子形成环;

20 R<sub>1</sub> 代表氢或至多 4 个随意选自下列基团组成的取代基: C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烯基, 芳基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, 羧基, 酰胺基, 磺酰胺基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基, 三氟甲基, 酰氧基, 邻苯二甲酰亚胺基, 氨基或单和二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基;

25 R<sub>2</sub> 代表氢, C<sub>1-6</sub> 烷基, 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基, 烷基磺酰氨基, 单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基, 其中任意烷基被氨基或被单-或二-烷基氨基随意取代, 或 R<sub>2</sub> 为基团-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y, 其中 X 为一根键或 -O-, 并且 n 为 1 至 5 范围内的整数, 条件是若 X 为 -O-, n 只为 2 至 5 的整数且 Y 代表基团 NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>, 其中 Y<sub>1</sub> 和 Y<sub>2</sub> 独立选自氢, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烯基, 芳基或芳基-C<sub>1-6</sub> 烷基或 Y 为羟基, 卤素或随意取代的 N-键合的单环或骈环, 杂环基;

30 R<sub>3</sub> 为支链或直链 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-7</sub> 环烷基, C<sub>4-7</sub> 环烷基烷基, 随意取代的芳基, 或随意取代的单环或骈合的芳香杂环基; 和

R<sub>4</sub> 代表氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

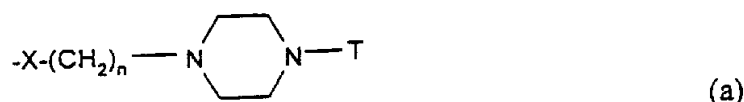


2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 代表苯基。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中 R 代表乙基。

4. 权利要求 1 至 3 中任何一个权利要求的化合物, 其中 R<sub>2</sub> 代表基团 - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Y。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任何一个权利要求的化合物, 其中基团 - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Y 为通式 (a) 的基团:



10

其中 T 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基, 芳基或芳香杂环基, 并且或者 X 为 O, n 为 2 或 3, 或者 X 为一根键, n 为 1、2 或 3。

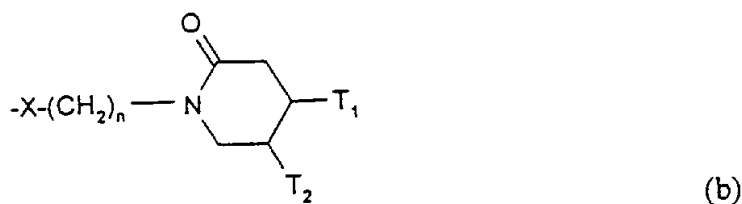
6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 T 代表甲基。

7. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 T 代表苯基, 被一个或多个烷氧基取代。

8. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 T 代表嘧啶基。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Y 为通式 (b) 的基团:

20



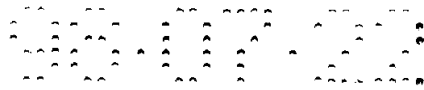
25

其中 X 为 O 或一根键, n 为 1、2 或 3, T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 各自独立代表羟基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>1-6</sub> 烷基, 芳基或单环或联合的芳香杂环基, 或 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 一起与和它们连接的碳原子形成碳环; 所述芳基或芳香杂环基为随意被 1 个或两个 C<sub>1-6</sub> 烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素, 卤代烷基取代; 或 T<sub>1</sub> 或 T<sub>2</sub> 的 1 个是氧代基团, 另一个选自上面提到的合适的基团。

30

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 一起与和它们连接的碳原子形成碳环。





其中 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和 R<sub>4</sub>'如上定义,之后随意进行下列任意步骤的 1 步或多步:

( i ) 如果需要, 分别将 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和 R<sub>4</sub>'中的任何 1 个转变为 Ar、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 或 R<sub>4</sub>, 得到通式 ( I ) 的化合物;

5 ( ii ) 将通式 ( I ) 的化合物转变为通式 ( I ) 的另一个化合物; 并且

( iii ) 制备通式 ( I ) 的化合物的盐和/或它们的溶剂化物。

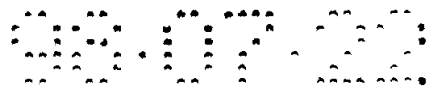
16. 一种药物制剂, 包括通式 ( I ) 的化合物, 或其药用可以接受的盐, 或其药用可以接受的溶剂化物和药用可以接受的载体。

10 17. 治疗和/或预防哺乳动物的原发病和继发病的方法, 该方法包括给需要这种治疗和/或预防的哺乳动物服用有效、无毒量的通式 ( I ) 的化合物或其药用可以接受的盐, 或它们的药用可以接受的溶剂化物。

18. 通式 ( I ) 的化合物, 或其药用可以接受的盐或其药用可以接受的溶剂化物作为活性治疗物质的应用。

15 19. 通式 ( I ) 的化合物, 或其药用可以接受的盐, 或其药用可以接受的溶剂化物用于原发病和继发病的治疗和/或预防的应用。

20. 通式 ( I ) 的化合物, 或其药用可以接受的盐, 或其药用可以接受的溶剂化物在用于原发病和继发病的治疗的药物生产中的应用。



## 说 明 书

喹啉-4-酰胺衍生物, 它们的制备  
以及它们作为神经激肽 3 (NK-3) 和  
神经激肽 2 (NK-2) 受体拮抗剂的应用

5

本发明涉及新化合物, 尤其是新的喹啉衍生物, 涉及这类化合物的制备方法, 涉及含这类化合物的药用组合物以及涉及这类化合物在医学上的应用。

哺乳动物多肽神经激肽 B ( NKB ) 属于速激肽 ( TK ) 多肽家族, 该家族还包括 P 物质 ( SP ) 和神经激肽 A ( NKA ) 。药理和分子生物  
10 证据表明了存在 TK 受体三个亚型 (  $NK_1$ 、 $NK_2$  和  $NK_3$  ) 和 NKB 优先结合到  $NK_3$  受体, 不过它还以较低的亲和力识别其它两个受体 ( Maggi 等, 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23 - 93 ) 。

已知选择性的多肽的  $NK_3$  受体拮抗剂 ( Drapeau, 1990 Regul. Pept.,  
15 31, 125 - 135 ) , 以及发现以多肽的  $NK_3$  受体激动剂提示 NKB, 通过活化  $NK_3$  受体, 在呼吸道, 皮肤, 脊髓和 nigro - 纹状体通道的神经输入端的调节中有关键作用。 ( Myers and Undem, 1993, J. Physiol., 470, 665 - 679 ; Counture 等, 1993, Regul. Peptides, 46, 426 - 429 ; Mccarson and Krause, 1994, J. Neurosci., 14 (2), 712 - 720 ; Arenas 等,  
20 1991, J. Neurosci., 11, 2332 - 8 ) 。然而, 已知的拮抗剂的多肽样的本质从代谢观点看使它们作为实用的治疗药物很可能太不稳定。

现在我们公开了一类新型非肽 NK - 3 拮抗剂, 这些拮抗剂从代谢观点看比已知的多肽的 NK - 3 受体拮抗剂稳定得多, 因此具有潜在的治疗价值。这些化合物还具有 NK - 2 拮抗剂活性, 因此认为对于预防  
25 和治疗以速激肽受体, 特别是 NK - 3 和 NK - 2 受体过分兴奋为特征的广泛多样的临床病症具有潜在用途。

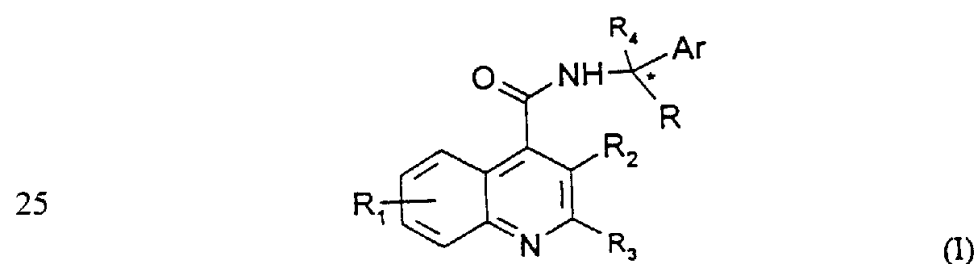
这些病症包括呼吸疾病, 例如慢性阻塞肺病 ( COPD ) , 哮喘, 呼吸道反应性过强, 咳嗽; 炎症疾病如肠炎疾病, 牛皮癣, 纤维织炎, 骨关节炎, 类风湿病关节炎和炎性疼痛; 神经原 ( 性 ) 炎症或外周神经病,  
30 过敏反应如湿疹和鼻炎; 眼病如眼炎, 结膜炎、春季结膜炎等等; 皮肤病, 皮肤病和痒病, 如皮肤疹块和突发的接触性皮炎, 特异性皮炎, 荨麻疹以及其它湿疹样皮炎; 不期望的免疫反应如移植组织的排斥和与免

疫增强或抑制有关的疾病如全身红斑狼疮；胃肠病（GI）和与胃肠道疾病如与内脏的神经元控制有关的疾病如溃疡性结肠炎，节段性回肠炎和尿失禁；肾病和膀胱功能病，（如上下文提到的“原发病”）。

5 这些化合物中的一些还显示 CNS 活性，因此被认为对于中枢神经系统疾病的治疗特别有用，这类疾病如焦虑、抑郁、精神病和精神分裂症；神经变性疾病如与爱滋病相关的痴呆，阿尔茨海默型老年痴呆，阿尔茨海默病，唐氏综合症，亨廷顿舞蹈病，帕金森病，运动障碍以及惊厥（如癫痫）；脱（神经）髓鞘病如多发性硬化和肌弛缓外侧硬化以及其它神经病理学疾病如糖尿病的神经营养不良如肩/手综合症；精神抑郁症；吃障碍（如食物摄入疾病）；纤维组织形成和胶原疾病如硬皮病和嗜曙红细胞增多片吸虫病；由血管舒张和血管痉挛疾病引起的血流障碍如绞痛，偏头痛和 Reynaud 病以及疼痛或受伤害，例如，由于或与任何前面提到的疾病有关，特别是偏头痛中疼痛的传递（如上下文提到的“继发疾病”）。

10 通式（I）的化合物还被认为作为诊断工具评价神经激肽-3受体活性（正常的，活性过高或活性过低）影响病人的综合症的程度是有用的。

20 根据本发明的通式（I）的化合物，或它们的溶剂化物，或它们的盐：



其中，Ar 为随意取代的芳基或 C<sub>5</sub>-7 环烷二烯基，或随意取代的单环或骈环芳香杂环基；

30 R 为 C<sub>1</sub>-6 烷基，C<sub>3</sub>-7 环烷基，C<sub>3</sub>-7 环烷基烷基，随意取代的苯基或苯基 C<sub>1</sub>-6 烷基，随意取代的含有至多 4 个选自 O 和 N 杂原子的 5 元杂芳环，羟基 C<sub>1</sub>-6 烷基，氨基 C<sub>1</sub>-6 烷基，C<sub>1</sub>-6 烷基氨基烷基，二 C<sub>1</sub>-6

烷基氨基烷基,  $C_{1-6}$  酰基氨基烷基,  $C_{1-6}$  烷氧烷基,  $C_{1-6}$  烷基羰基, 羧基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基, 氨基羰基,  $C_{1-6}$  烷基氨基羰基, 二  $C_{1-6}$  烷基氨基羰基, 卤代  $C_{1-6}$  烷基; 或 R 为基团  $-(CH_2)_p-$ , 其中 p 为 2 或 3, 该基团与 Ar 的碳原子形成环;

5  $R_1$  代表氢或至多 4 个选自下列基团组成的随意取代基:  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烯基, 芳基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, 羧基, 酰胺基, 磺酰胺基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基, 三氟甲基, 酰氧基, 邻苯二甲酰亚胺基, 氨基或单和二- $C_{1-6}$  烷基氨基;

10  $R_2$  代表氢,  $C_{1-6}$  烷基, 羟基, 卤素, 氰基, 氨基, 单-或二- $C_{1-6}$  烷基氨基, 烷基磺酰氨基, 单-或二- $C_{1-6}$  烷酰基氨基, 其中任意烷基被氨基或被单-或二-烷基氨基随意取代, 或  $R_2$  为基团  $-X-(CH_2)_n-Y$ , 其中 X 为一根键或  $-O-$ , 并且 n 为 1 至 5 范围内的整数, 条件是 X 为  $-O-$  时, n 只为 2 至 5 的整数且 Y 代表基团  $NY_1Y_2$ , 其中  $Y_1$  和  $Y_2$  独立选自氢,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烯基, 芳基或芳基- $C_{1-6}$  烷基或 Y 为羟基, 卤素或随意取代的 N-键合的单环或骈环, 杂环基;

15  $R_3$  为支链或直链  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-7}$  环烷基,  $C_{4-7}$  环烷基烷基, 随意取代的芳基, 或随意取代的单环或骈合的芳香杂环基; 和

$R_4$  代表氢或  $C_{1-6}$  烷基。

合适的话, Ar 代表随意取代的苯基, 优选未取代的苯基。

20 若 R 代表  $C_{1-6}$  烷基羰基时, 例子是乙酰基。

若 R 代表  $C_{1-6}$  烷氧羰基时, 例子是甲氧羰基。

合适的 R 代表  $C_{1-6}$  烷基, 如乙基。

优选 R 为乙基。

合适的  $R_1$  代表氢或  $C_{1-6}$  烷基, 如甲基。

25 优选的  $R_1$  为氢。

若  $R_2$  代表卤素, 合适的是氟。

若  $R_2$  代表单-或二- $C_{1-6}$  链酰氨基, 有利的链酰基为在端基碳原子上被氨基合适地取代的 N-己酰基。

30 若 Y 为随意取代的 N-键合的单环或骈合杂环基时, 任何单环或骈合环为合适的饱和的或不饱和的并由 5-或 6-元环原子组成, 所述环原子随意含另外 1 个或 2 个选自 O 或 N 的杂原子。

若 Y 为 N-键合的单环或骈合的杂环基, 1 个或 2 个环原子被 1 个

或 2 个氧代基或 1 个或 2 个羟基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基,  $C_{1-6}$  烷基, 芳基或单环或骈合环芳香杂环基, 或在邻近环原子上形成碳环的取代基取代; 所述芳基或芳香杂环基被 1 个或 2 个  $C_{1-6}$  烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷基随意取代。

- 5 优选 Y 代表 N - 键合的单环或骈合的杂环基, 任何单环或骈合环是饱和的或不饱和的和由 5 - 或 6 - 个环原子组成, 所述环原子随意包括 1 个或 2 个额外选自 O 或 N 的杂原子, 并且其中 1 个或 2 个环原子随意被 1 个或 2 个氧代基团或 1 个或 2 个羟基,  $C_{1-6}$  烷氧羰基,  $C_{1-6}$  烷基, 芳基或单环或骈合的芳香杂环基, 或位于邻近环原子形成一个碳环的取代基取代; 所述的芳基或芳香杂环基为随意被 1 个或 2 个  $C_{1-6}$  烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素或卤代烷基取代。

若 Y 代表上述提到的在 1 个或 2 个环原子上具有 OH 或氧代取代基的杂环基时, 所述原子优选位于与 N 原子键合邻近的位置。

- 15 包含额外杂原子的合适的 N - 键合单环 6 - 元饱和杂环基为吗啉子基或哌嗪基, 例如随意取代的 4 - 苯基哌嗪基。

合适的 N - 键合的骈合杂环基包含 5 - 或 6 - 元饱和或不饱和骈合到苯环上的杂环基。

含有 6 - 元饱和的骈合到苯环上的杂环基的合适的 N - 键合骈合环杂环基为 2 - (1, 2, 3, 4 - 四氢) 异喹啉基。

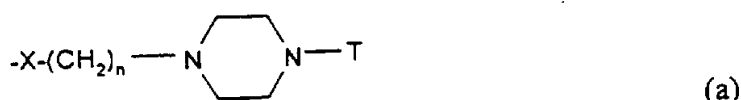
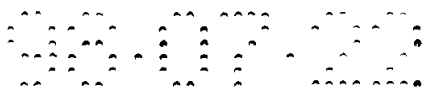
- 20 含有 5 - 元饱和的骈合到苯环上的杂环基的合适的 N - 键合的骈合环杂环基为 2 - 异二氢吲哚基。

含有 6 - 元不饱和的骈合到苯环上的杂环基并在 1 个饱和环原子上具有 1 个氧代取代基的合适的 N - 键合骈合环杂环基为 1, 4 - 二氢 - 3(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基基团或 3, 4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基基团。

- 25 含有 6 - 元不饱和的骈合到苯环上的杂环的并在 2 个饱和环碳原子上具有 1 个氧代取代基的合适的 N - 键合的骈合环杂环基为高邻苯二甲酰亚胺基团。

- 30 若  $R_2$  代表基团  $-(CH_2)_n - Y$ , Y 的例子包括氨基或单 - 或二- $C_{1-6}$  烷基氨基。在基团  $-(CH_2)_n - Y$  中进一步的 Y 的例子是吗啉子基或 4 - 苯基哌嗪基团或 N - 甲基 - N - 苄基氨基基团。

对于基团  $-X - (CH_2)_n - Y$  优选值为通式 (a) 的基团:



5 其中 T 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基, 芳基或芳香杂环基团, 或者 X 为 O 且 n 为 2 或 3, 或者 X 为一根键且 n 为 1、2 或 3。

合适的 X 为 O。合适的 X 为一根键。

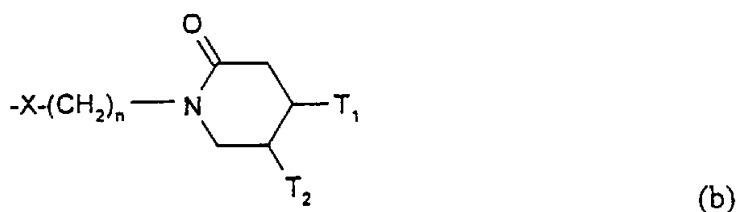
若 T 代表 C<sub>1-6</sub> 烷基时, 优选为甲基。

10 若 T 代表芳基时, 合适的是随意取代的苯基, 优选苯基被 1 个或多个取代基取代, 如至多被 3 个, 如烷氧基, 特别是甲氧基取代, 特别是在相对于连接哌嗪基的连接点的 2 位上取代。

若 T 代表芳香杂环基团, 合适的基团是具有 2 个氮原子的 6 元芳香杂环基, 合适的是嘧啶基, 优选 2-嘧啶基。

基团 -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y 进一步优选值为通式 (b) 的基团:

15



20

其中 X 为氧或一根键, n 为 1、2 或 3, T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 各自独立代表羟基, C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基, C<sub>1-6</sub> 烷基, 芳基或单环或联合环芳香杂环基, 或 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 和它们连接的碳原子形成碳环, 所述芳基或芳香杂环基为随意被 1 个或 2 个 C<sub>1-6</sub> 烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素, 卤代烷基取代; 或 T<sub>1</sub> 或 T<sub>2</sub> 中的 1 个为氧代基, 另 1 个为选自上述提到的合适的基团。

25

优选 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 一起与和它们连接的碳原子形成碳环, 尤其是环己基环。

若 R<sub>2</sub> 代表基团 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y, 合适的 n 为整数 1 或 2, 例如 1。

30

基团 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y 的例子包括氨基甲基和甲基氨基甲基, 进一步的例子是吗啉子基甲基。

若 R<sub>2</sub> 代表基团 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y, Y 的例子包括 OH, -2-异二

氢吡啶基, 高邻苯二甲酰亚胺, - 2 - ( 1, 2, 3, 4 - 四氢 ) 异喹啉基,  
 1, 4 - 二氢 - 3(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基, 尤其是 3, 4 - 二氢 - 1(2H) -  
 异喹啉酮 - 2 - 基。基团  $O - (CH_2)_n - Y$  中 Y 的进一步例子是: 邻苯二  
 甲酰亚胺; 3 - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基; 1 -  
 5 ( 2H ) - 异喹啉酮 - 2 - 基(有利的基团); 琥珀酰亚胺; 马来酰亚胺;  
 2, 2 - 二甲基 - 4 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基; 4 - ( 2 - 甲氧苯基 ) 哌嗪 -  
 1 - 基(有利的基团); 4 - ( 3 - 氯苯基 ) 哌嗪 - 1 - 基(有利的基团);  
 4 - 苯基哌嗪 - 1 - 基(有利的基团); 4 - ( 2 - 嘧啶基 ) 哌嗪 - 1  
 - 基(有利的基团); 2 - 苯基 - 4 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基和 2, 2 - 二  
 10 甲基 - 5 - 苯基 - 4 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基。

若  $R_2$  代表基团  $- O - (CH_2)_n - Y$  时,  $n$  为合适的整数 2 或 3。

优选  $R_2$  代表基团  $- X - (CH_2)_n - Y$ 。

一方面 X 为一根键。

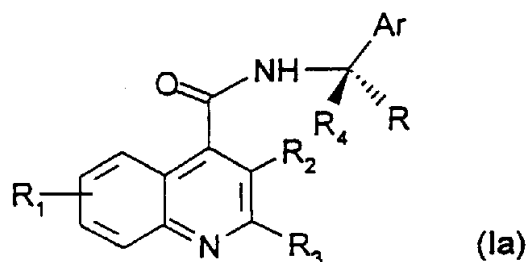
合适的 X 代表 O。若  $R_4$  为  $C_{1-6}$  烷基, 例子为甲基。

15 通式 ( I ) 的优选的化合物如下, 其中:

Ar 为苯基, R 为乙基,  $R_1$  为氢,  $R_2$  为基团  $- X - (CH_2)_n - Y$ , 其  
 中 X 优选为 O 或一根键,  $n$  为 1、2 或 3, 且 Y 为如上定义的通式 ( a )  
 或 ( b ) 基团; 特别应该提到的是实施例 18、30、33 和 40 的化合物。

20 通式 ( I ) 的化合物可具有至少 1 个不对称中心, 例如在通式 ( I )  
 的化合物中用星号 (\*) 标记的碳原子 - 因此可存在 1 个以上的立体异构  
 体形式, 本发明提供所有这些立体异构体形式和它们的混合物, 包括外  
 消旋物。本发明特别包括一些化合物, 其中通式 ( I ) 中带星号的碳原  
 子具有的立体化学如通式 ( Ia ) 中显示的:

25



30

其中 Ar、R、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  如涉及的通式 ( I ) 中定义的。

通式 ( I ) 的化合物或它们的盐或溶剂化物优选药用可以接受的或

实质上纯的形式。药用可以接受的形式特别指具有药用可以接受的纯度水平，除正常的药用添加剂，如稀释剂和载体，不包括在正常剂量水平上认为有毒性的物质。

5 实质上纯的形式通常会含通式 ( I ) 的化合物或它们的盐或溶剂化物至少 50 % ( 除正常药用添加剂 ) ，优选 75 % ，更优选 90 % ，进一步优选 95 % 。

一种优选的药用可以接受的形式是结晶形式，药物组合物中包括这种形式。在盐和溶剂化物的情况中，添加的离子部分和溶剂部分也必须是无毒性的。

10 合适的盐是药用可以接受的盐。

合适的药用可以接受的盐包括与常规的药用酸形成的酸加合盐，例如马来酸，盐酸，氢溴酸，磷酸，乙酸，富马酸，水杨酸，柠檬酸，乳酸，扁桃酸，酒石酸，琥珀酸，苯甲酸，山梨酸和甲磺酸。

15 合适的药用可以接受的盐包括通式 ( I ) 的化合物的酸性残基的盐例如羧基或酚羟基的盐。

20 合适的酸性残基的盐包括金属盐，例如铝盐，碱金属盐，如锂盐，钠盐或钾盐，碱土金属盐如钙盐或镁盐和铵盐或取代的铵盐，例如与低级烷基胺如三乙胺，羟基烷基胺如 2 - 羟基乙胺，双 - ( 2 - 羟乙基 ) - 胺或三 - ( 2 - 羟乙基 ) - 胺，环烷基胺如二环己基胺形成的盐，或与普鲁卡因二苄基哌啶，N - 苄基 -  $\beta$  - 苯乙胺，脱氢枞胺，N, N' - 双脱氢枞胺，葡萄糖胺，N - 甲基葡萄糖胺形成的盐或与吡啶类型的碱，如吡啶，可力丁，喹宁或喹啉形成的盐。

合适的溶剂化物是药用可以接受的溶剂化物。

合适的药用可以接受的溶剂化物包括水合物。

25 当单独使用或形成其它基团的一部分 ( 如 “ 烷氧基 ” ) 时，术语 “ 烷基 ” ( 只要不做相反的定义 ) 包括含 1 至 12 个碳原子，合适的是 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，例子包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基。

术语 “ 碳环 ” 指环烷基和芳环。

30 术语 “ 环烷基 ” 包括具有 3 至 12 个碳原子，合适的是 4 至 6 个环碳原子的基团。

术语 “ 芳基 ” 包括苯基和萘基，优选苯基，除非指定相反意思，随

意含有至多 5 个，优选有至多 3 个选自下述取代基：卤素，烷基，苯基，烷氧基，卤代烷基，羟基烷基，羟基，氨基，硝基，氰基，羧基，烷氧羰基，烷氧羰基烷基，烷基羧基，或烷基羧基。

术语“芳香杂环”包括包含有从 5 至 12、合适的是 5 或 6 个环原子的芳香杂环、并且在该或在每个环中含有至多 4 个选自 S、O 或 N 的杂原子的基团。

除非指定相反，对于任何杂环基合适的取代基包括至多 4 个选自烷基，烷氧基，芳基和卤素的取代基，或在邻近碳原子上的任何两个取代基一起与它们相连的碳原子可形成芳基，优选形成苯环，并且其中所述的两个取代基代表的芳基的碳原子它们本身可能被取代或未被取代。

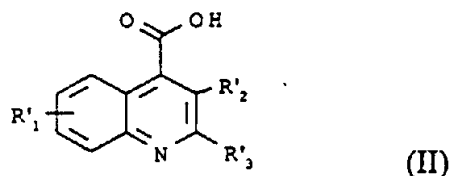
这里使用的术语“卤素”指氟，氯，溴和碘，优选氟或氯。

若这里使用的术语“酰基”包括酸的残基，特别是羧酸的残基，如烷羧基或芳羧基。

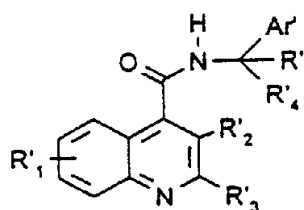
本发明还提供通式 (I) 的化合物，或它们的盐和/或它们的溶剂化物的制备方法，该方法包括通式 (III) 的化合物：



其中 R', R<sub>4</sub>' 和 Ar 是如通式 (I) 定义的 R, R<sub>4</sub> 和 Ar, 或分别可转变为 R, R<sub>4</sub> 和 Ar 的基团或原子, 与通式 (II) 的化合物或它们的活泼衍生物反应：



其中 R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>' 和 R<sub>3</sub>' 分别是如涉及通式 (I) 定义的 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 或可转变为 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 的基团, 形成通式 (Ib) 的化合物：



(Ib)

5

其中 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和 R<sub>4</sub>'如上定义,此后随意进行 1 步或多步下列任意的步骤:

( i ) 如果需要, 分别转变 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和 R<sub>4</sub>'中的任何  
10 1 个为 Ar、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和 R<sub>4</sub>, 得到通式 ( I ) 的化合物;

( ii ) 转变通式 ( I ) 的 1 个化合物为通式 ( I ) 的另 1 个化合物;  
和

( iii ) 制备通式 ( I ) 的化合物的盐和/或它们的溶剂化物。

合适的可转变为另一个基团的基团包括所述基团的保护形式。

15 合适的 Ar'、R'或 R<sub>3</sub>'每个分别代表 Ar、R、R<sub>1</sub>或 R<sub>3</sub>或它们的保护形式。

合适的 R<sub>2</sub>'代表除了通过常规方法可变为 R<sub>2</sub>的保护形式的基团。

合适地, R<sub>4</sub>'代表氢, 使得其中需要的 R<sub>4</sub>为烷基的通式 ( I ) 的化合物可从相应的其中 R<sub>4</sub>为氢的化合物常规制备。

20 优选通式 ( II ) 的化合物作为活泼衍生物存在。

合适的通式 ( II ) 的化合物的活泼衍生物是暂时的通式 ( II ) 的化合物或衍生物的活化形式, 其中通式 ( II ) 的化合物的羧基被不同的基团或原子替换, 例如被酰卤, 优选酰氯, 或酰叠氮或羧酸酐。

25 其它合适的活泼衍生物包括: 在通式 ( II ) 化合物的羧基部分和氯甲酸烷基酯之间形成的混合酸酐; 活性酯, 例如氯基甲基酯, 硫代苯酯, 对硝基苯酯, 对硝基硫代苯酯, 2, 4, 6 - 三氯苯酯, 五氯苯酯, 五氟苯酯, N - 羟基邻苯二甲酰亚氨基酯, N - 羟基哌啶酯, N - 羟基琥珀酰亚胺酯, N - 羟基苯并三唑酯, 另外, 通式 ( II ) 化合物的羧基可用碳化二亚胺或 N, N' - 羰二咪唑活化。

30 通式 ( II ) 的化合物或它们的活泼衍生物与通式 ( III ) 化合物之间的反应在对于特别选择的化合物适当的常规条件下进行。通常, 当通式 ( II ) 的化合物作为活泼衍生物存在时, 使用制备活泼衍生物相同的溶



剂和条件进行反应，优选活泼衍生物在形成通式 (Ib) 化合物之前原地制备，此后制备通式 (I) 的化合物或它们的盐和/或它们的溶剂化物。

例如，通式 (II) 的化合物活泼衍生物和通式 (III) 的化合物之间的反应可以如下进行：

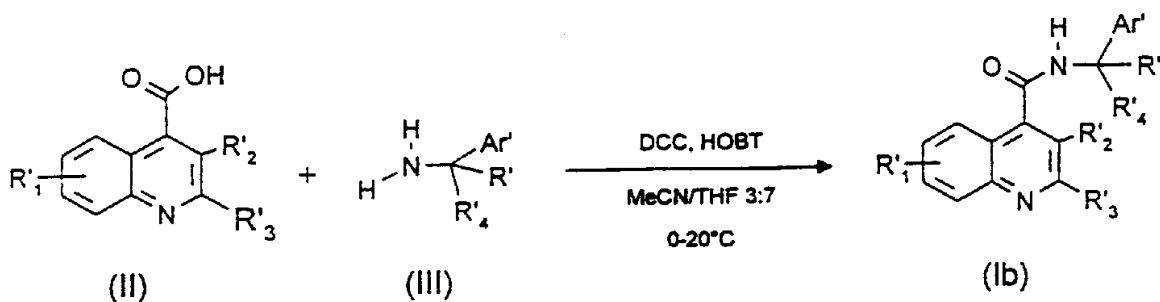
5 (a) 先制备酰氯，然后所述的酰氯与通式 (III) 的化合物偶联，在无机或有机碱的存在下，在合适的非质子溶剂，例如二甲基甲酰胺 (DMF) 中，温度在  $-70^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  范围内 (优选范围  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $20^{\circ}\text{C}$ )；或

10 (b) 通式 (II) 的化合物与通式 (III) 与通式 (III) 的化合物反应，在合适的缩合剂存在下，例如 N, N'-羰基二咪唑 (CDI) 或碳二亚胺如二环己基碳二亚胺 (DCC) 或 N-二甲基氨基丙基-N'-乙基碳二亚胺，优选在 N-羟基苯并三唑 (HOBT) 的存在下，增加收率至最大并避免消旋过程 (见 Synthesis, 453, 1972)，在非质子溶剂中，  
15 例如乙腈 (MeCN) 和四氢呋喃 (THF) 的混合物，例如 MeCN:THF 的体积比从 1:9 至 7:3 的混合物，温度范围从  $-70^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  (优选范围从  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $25^{\circ}\text{C}$ )。

优选的反应如下面反应路线 1 说明的进行：

### 反应路线 I

20



25

其中 Ar', R', R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' 和 R<sub>4</sub>' 如上定义。通过合适的取代基的互变，通式 (Ib) 的化合物可适宜地转变为通式 (I) 的化合物，或通式 (I) 的化合物中的 1 个转变为通式 (I) 的另一个化合物。因此，通式  
30 (I) 和 (Ib) 的某些化合物在形成本发明的其它化合物中是有用的中间体。

相应地本发明的进一步方面提供制备通式 (I) 的化合物，或它们

的盐和/或它们的溶剂化物的方法，该方法包括分别转变上述定义的通式 (Ib) 的化合物 (其中 Ar', R', R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' 和 R<sub>4</sub>' 中至少 1 个不为 Ar, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub>)，从而提供通式 (I) 的化合物；并且此后如果需要，进行 1 步或多步下列任意步骤：

- 5           (i) 转变通式 (I) 的化合物为通式 (I) 的另一个化合物；和  
          (ii) 制备通式 (I) 的化合物的盐和或它们的溶剂化物。

合适的通式 (Ib) 的化合物中的 Ar', R', R<sub>1</sub>' 和 R<sub>3</sub>' 分别为 Ar, R, R<sub>1</sub> 或 R<sub>3</sub>，或它们为它们的保护形式，R<sub>2</sub>' 为可通过 1 步或多步转变为 R<sub>2</sub> 的基团或原子，并且 R<sub>4</sub>' 为氢，之后如果需要转变为 C<sub>1-6</sub> 烷基。

- 10          有利的 R<sub>2</sub>' 代表 OH, CH<sub>3</sub>, 或氨基。

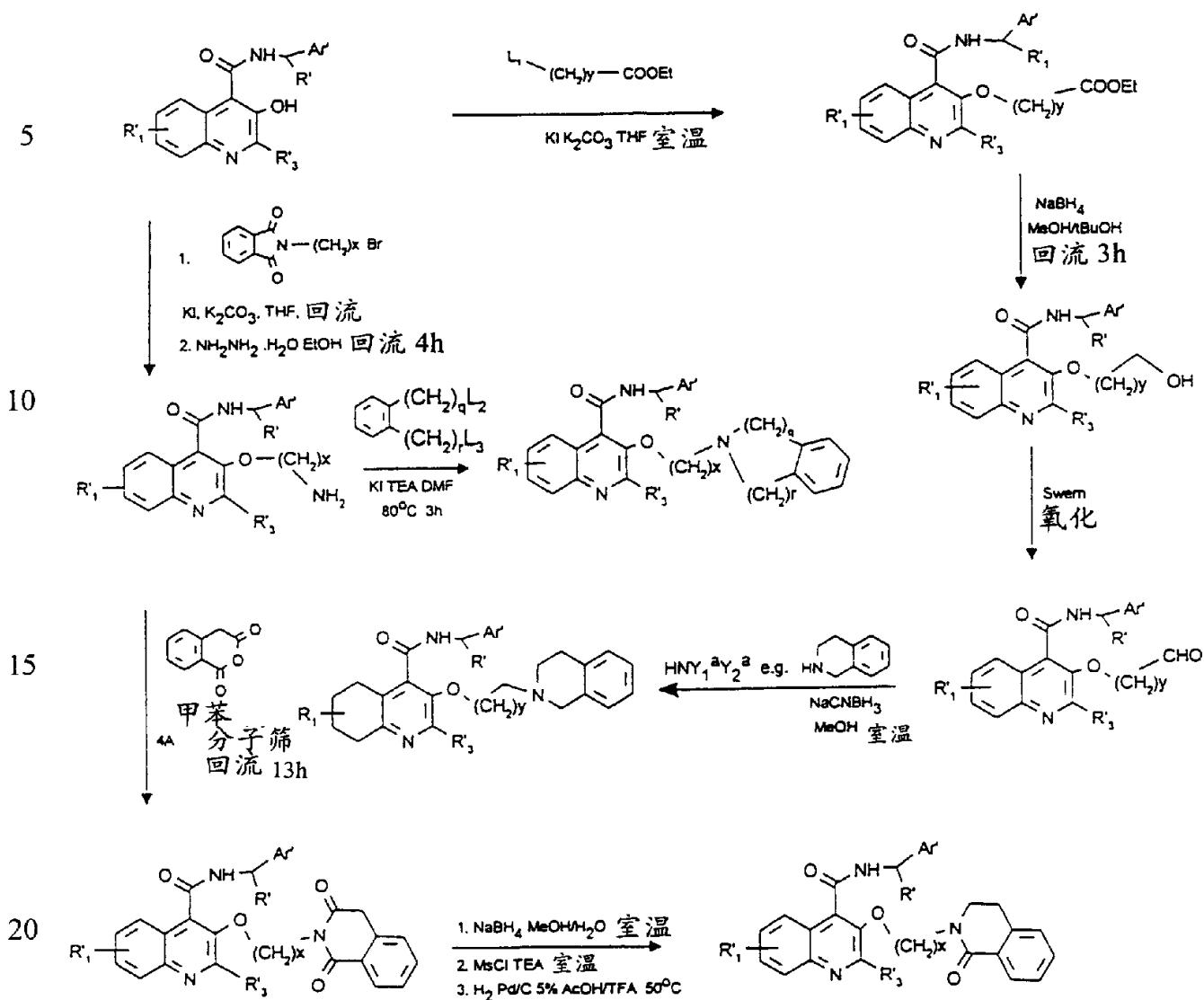
R<sub>2</sub>' 也可代表基团 - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Y'，其中 X 和 n 如通式 (I) 的化合物中定义的，Y' 为可转变为另一个基团 Y 的基团 Y，例如 Y' 代表 NH<sub>2</sub>。

- 15          任何基团 Ar', R', R<sub>1</sub>' 或 R<sub>3</sub>' 转变为 Ar, R, R<sub>1</sub> 或 R<sub>3</sub>，它们如上面说明的通常是 Ar, R, R<sub>1</sub> 或 R<sub>3</sub> 的保护形式，可用适当的常规条件例如适当的脱保护条件来进行。

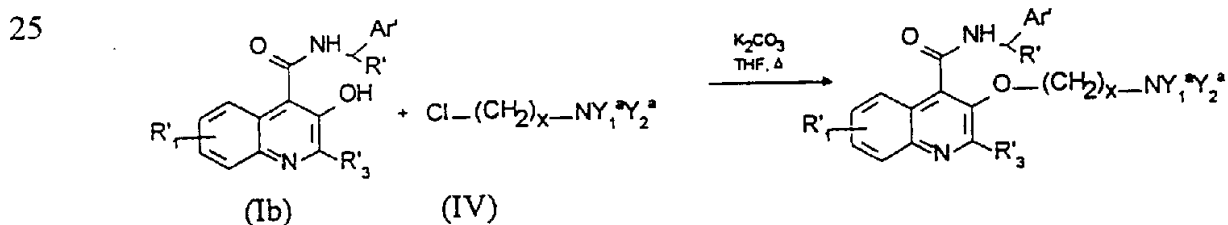
用适当的常规试剂和条件可进行任何基团 R<sub>2</sub>' 转变为 R<sub>2</sub> (包括在上面提到的基团 - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Y' 中转变任何基团 Y' 为另一基团 Y)：

- 20          例如，在反应路线 2a 和 2b 中描述的，若 R<sub>2</sub>' 为 OH，通式 (Ib) 的化合物可转变为通式 (I) 的化合物。

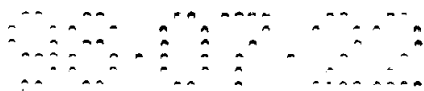
### 反应路线 2a



### 反应路线 2b



30 其中 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'和 R<sub>3</sub>'如上定义，L<sub>1</sub> 为离去基团或原子，如卤原子，例如溴，L<sub>2</sub> 和 L<sub>3</sub> 各自独立为离去基或原子，优选相同的离去基或原



子，例如卤原子如溴， $q$  为整数 1 或 2， $r$  为零或整数 1， $x$  为 2 至 5 范围内的整数， $y$  为 1 至 4 范围内的整数， $Y_1^a$  和  $Y_2^a$  与和它们的相连的氮原子一起代表 N - 键合的单环或联合环的杂环基，任何单环或联合环是饱和的或不饱和的，并且由 5 - 或 6 - 个环原子组成，所述环原子随意含有 1 个或 2 个选自 O 或 N 的另外杂原子，其中 1 个或 2 个环原子随意被 1 个或 2 个氧代基团取代或随意被 1 个或 2 个羟基， $C_{1-6}$  烷氧羰基， $C_{1-6}$  烷基，芳基或单环或联合的芳香杂环基取代，所述芳基或芳香杂环基为随意被 1 个或 2 个  $C_{1-6}$  烷基，烷氧基，羟基，卤素，卤代烷基取代。

5 在反应路线 2a 中，如说明的， $HNY_1^aY_2^a$  的例子是 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉。

10 反应路线 2a 和 2b 中的反应说明，若  $R_2'$  为 OH 时，通式 ( Ib ) 的化合物可以转变为  $R_2$  为  $-O-(CH_2)_n-Y'$  的化合物，其中  $n$  为通式 ( I ) 的化合物中的定义， $Y'$  为通式 ( I ) 中定义的  $Y$  或为通过与通式 ( IV ) 的化合物反应而向其转变的基团：

15



其中  $n$  和  $Y'$  如上定义和说明的， $L_1$  为离去基团或原子，例如卤原子，如溴和氯。

20 所用的特殊的反应条件取决于如下因素，如所需转变的特殊性和通式 ( IV ) 化合物的性质，但通常使用合适的常规条件，例如：

如在反应路线 2a 中说明的， $R_2'$  为 OH 时，可与 2 - 溴烷基邻苯二甲酰亚胺和碳酸钾 (  $K_2CO_3$  ) 在沸腾的 THF 中反应变为 2 - 氨基烷氧基，得到邻苯二甲酰亚胺的衍生物，它接着在醇介质中与水合肼反应水解。

25 在 DMF 中，在  $80^\circ C$ ，伯胺 ( 即若  $R_2'$  为  $O(CH_2)_nNH_2$  时，其中  $n$  如上定义 ) 与邻二溴烷基苯反应可转变为环叔胺，用三乙胺吸收形成的溴化氢。伯氨基烷氧基喹啉在高邻苯二甲酰亚胺烷氧基喹啉中还可被转变，通过在甲苯中与高邻苯二甲酸酐回流，用 Dean - Starck 装置共沸形成的水或用 4 Å 分子筛。在高邻苯二甲酰甲胺基的 3 位羰基可在甲醇中于室  
30 温下用硼氢化钠 (  $NaBH_4$  ) 还原为羟基，随后，该羟基与甲磺酰氯和 TEA 反应可被消除，形成的双键用氢气还原，在乙酸和三氟乙酸 (  $AcOH / TFA$  ) 的混合物中用钯碳催化剂 ( 5 % Pd/C ) 。

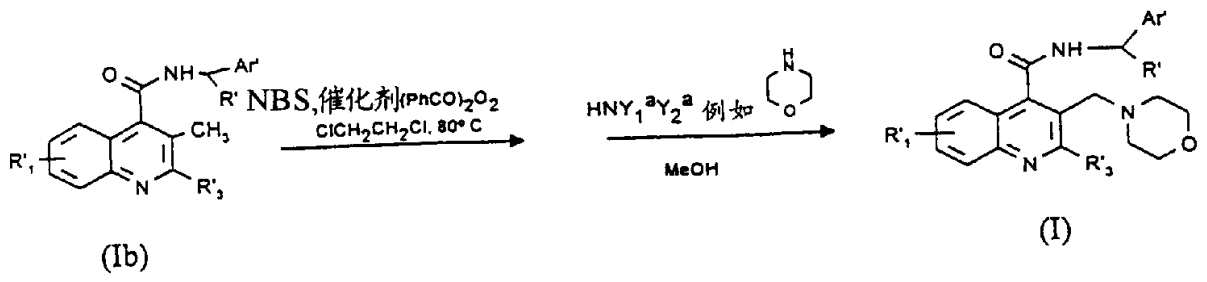
喹啉环 3 位的羟基还可用溴烷基酯烷基化, 例如与溴乙酸乙酯和  $K_2CO_3$  在 THF 中于室温下反应; 得到的酯基部分可用选择性的金属硼氢化物还原为醇, 例如用  $NaBH_4$  在沸腾的叔丁醇/甲醇中 ( Bull. Chem. Soc. Japan, 1984, 57, 1948 或 Synth. Commun., 1982, 12, 463 )。然后羟基部分在标准 Swern 条件下, 与草酰氯/DMSO 在  $-60^\circ C$  和二氯甲烷中氧化为相应的醛 ( Tetrahedron, 1978, 34, 1651 )。在甲醇中于室温下, 这样形成的醛与环仲胺, 如 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉  $NaCNBH_3$  的还原氨化作用得到相应的 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基烷氧基衍生物 ( J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897 )。

10 在反应路线 2b 中说明了其中  $R_2'$  为 OH 的通式 ( Ib ) 的化合物可与其中 Y 为如通式 ( I ) 的 Y 的定义的 N - 键合的单环或骈合的杂环基的通式 ( IV ) 的化合物反应, 分别得到其中 Y 为所述的 N - 键合的单环或骈合的杂环基的通式 ( I ) 的化合物。在反应式 2b 中, 例如杂环基  $HNY_1^a Y_2^a$  为 N - 键合的哌嗪。在非质子溶剂如四氢呋喃中用常规烷基化条件进行反应, 优选在碱的存在下, 例如碳酸钾, 通常升高温度, 合适地在溶剂的回流温度下进行。

若  $R_2'$  为  $CH_3$ , 化合物 ( Ib ) 可如反应式 3 中描述的转变通式 ( I ) 的另一个化合物。

反应路线 3

20



25

其中  $Ar'$ ,  $R'$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$  和  $R_3'$  如上定义, 且其中  $Y_1^a$  和  $Y_2^a$  如反应路线 2a 或 2b 中定义的。

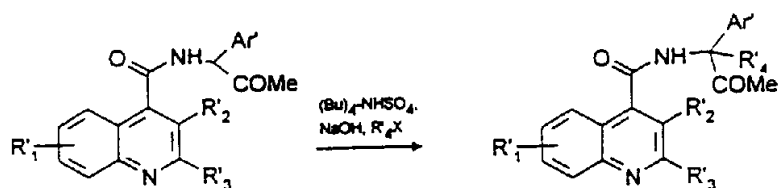
尤其是, 若  $R_2'$  为  $CH_3$ , 通过反应中间体溴甲基衍生物 (用 N - 溴琥珀酰亚胺在二氯甲烷中在催化量的过氧化苯甲酰的存在下制备的) 与适当的胺反应, 如生成 3 - 吗啉基甲基衍生物, 它可转变为 (单烷基) 或 (二烷基) 氨基甲基喹啉衍生物。

30



### 反应路线 4

5



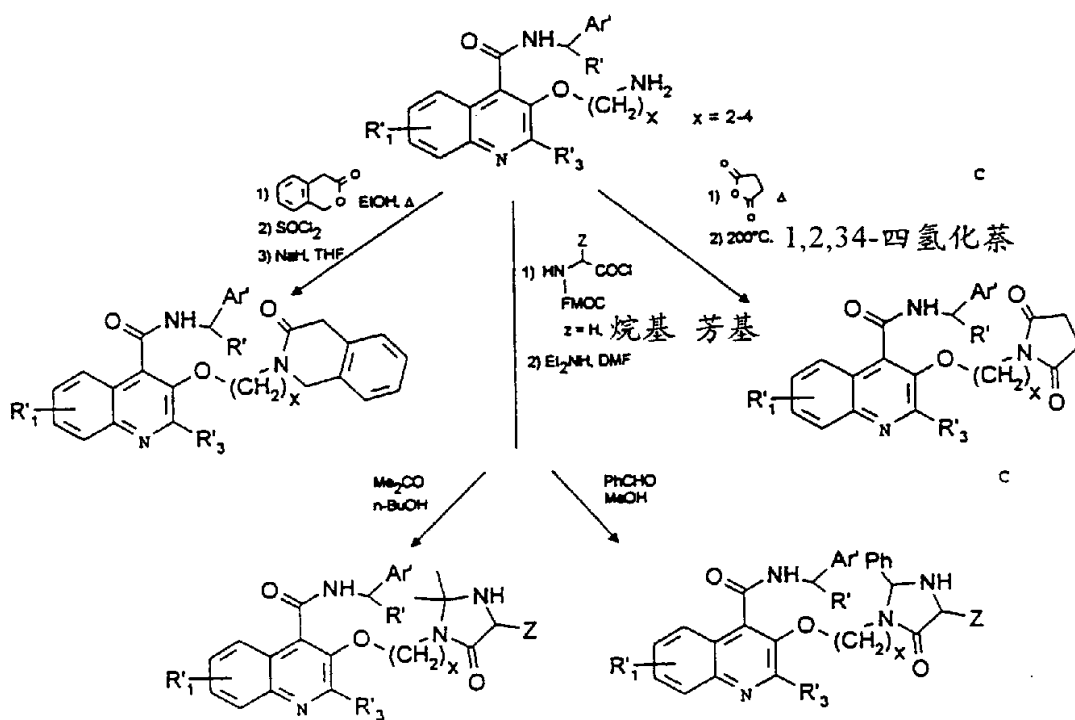
其中  $Ar'$ 、 $R'$ 、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3'$ 和  $R_4'$ 如上定义。

合适的 1 个通式 (I) 化合物转变为另一个通式 (I) 化合物包括其中 1 个基团  $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 或  $R_4$ 分别转变为另一个基团  $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 或  $R_4$ 的转变,用常规的方法通过合适的基团  $Ar'$ 、 $R'$ 、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $R_3'$ 和  $R_4'$ 可方便地进行所述的转变,例如这里的反应式中描述的那些方法。

通式 (I) 化合物转变为通式 (I) 的另一个化合物的例子包括那些其中  $R_2$  转变为  $R_2$  的另一种形式。因此,若  $R_2$  为基团  $-O-(CH_2)_n-NH_2$  时,其中  $n$  为通式 (I) 中定义的,合适的转变为  $R_2$  另一个形式的情况在反应路线 5 中说明。

### 反应路线 5

20



25

30

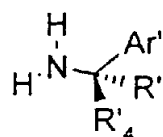
其中 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'和 R<sub>3</sub>'如通式 ( II ) 和 ( III ) 的化合物中定义的。

通式 ( I ) 的化合物，其中 R<sub>2</sub> 为基团 - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NH<sub>2</sub> (“伯胺”)，与 FMOC 保护的甘氨酸或合适的它的取代衍生物反应，得到具有 N - 键合的 4 - 氧代咪唑烷基的化合物，或它的取代衍生物，该反应可方便地在惰性溶剂如二氯甲烷中，在任何温度下进行，得到形成的需要产物的常例比例，通常降低到环境温度，例如范围在 0 °C 到环境温度，初步得到氨基乙酰氨基乙氧基中间体或合适的它的取代的衍生物。取决于所需环的性质，通过与合适的醛或酮反应得到该中间体关环产物。因此，当需要的环是 2, 2 - 二甲基取代的环时，则用丙酮，通常在正丁醇溶剂中回流，或当需要 2 - 苯基取代的环时，用苯甲醛，在回流的甲醇中进行。

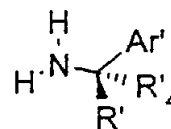
另外，当伯胺中间体与琥珀酸酐反应时，在如甲苯的芳香烃溶剂中进行，通常升温，例如在溶剂的回流温度下进行，得到的 3 - 羧基丙酰基中间体可以通过与四氢萘加热环合得到琥珀酰胺基。

其中 Y 为 1, 4 - 二氢 - 3(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基基团的化合物或它的衍生物从伯胺中间体通过与合适的异苯并二氢吡喃 - 4 - 酮反应制备，用链烷醇溶剂，如乙醇，合适的用无水乙醇，升高温度，如在溶剂的回流温度，得到 2 - ( 2 - 羟甲基 ) 苯基乙酰基中间体，该中间体进行环化，即先活化，如用氯化亚砷氯化羟甲基，随后与碱如氢氧化钠在四氢吡喃中反应实现环化，优选环化在催化量的 1, 3 - 二甲基 - 2 - 咪唑烷酮存在下进行。

如前所述，通式 ( I ) 的化合物可存在不止一种立体异构体形式并且本发明的方法可产生消旋物以及对映体纯的形式。因此，通式 ( I ) 化合物纯的对映体通过上面定义的通式 ( II ) 的化合物与合适的通式 ( IIIa ) 或 ( IIIc ) 对映纯伯胺进行反应得到：



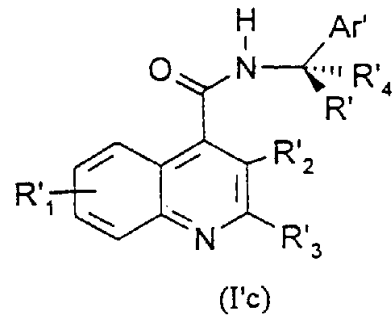
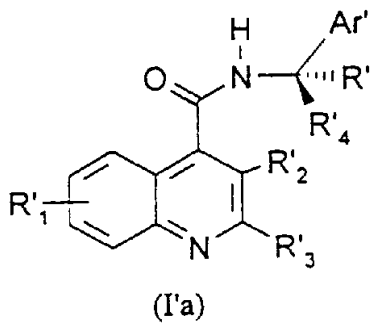
(IIIa)



(IIIc)

其中 R'、R<sub>4</sub>'和 Ar'如上定义，得到通式 (I'a) 或 (I'c) 的化合物

5

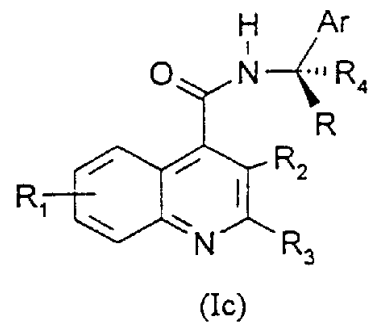
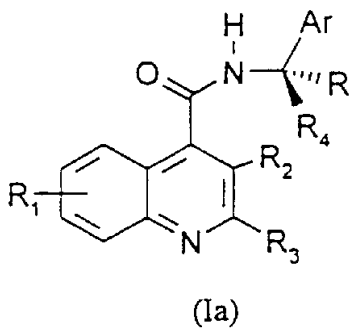


10

其中 Ar'、R'、R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>'和 R<sub>4</sub>'如上定义。

通式 (I'a) 或 (I'c) 的化合物可随后通过前面提到的转化方法转变为通式 (Ia) 或 (Ic) 的化合物:

15



20

其中 Ar、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和 R<sub>4</sub>如上定义。

在上面提到的通式 (Ia)、(Ic)、(I'a)、(I'c)、(III'a) 和 (III'c) 中，R<sup>4</sup> 合适地是代表氢。

25

分离光学异构体的另一个方法，例如通式 (I) 的那些其中 R<sub>4</sub> 不为氢化合物，用常规的组分分离方法，特别是分级析晶方法。因此，得到通式 (I) 的化合物的纯对映体是通过非对映体盐形式的分级析晶法，盐的生成是通过通式 (I) 的消旋化合物与旋光活性强酸拆分试剂，如樟脑磺酸，在合适的醇溶剂，如乙醇或甲醇中，或在酮溶剂，如丙酮中反应。盐形成过程应在温度在 20 °C 和 80 °C 之间，优选在 50 °C 进行。

30

在其它碱性官能团，如伯胺，仲胺或叔胺存在于分子中的情况下，广泛的光学活性酸拆分试剂都可使用，包括酒石酸，O, O'-二-对甲苯酰酒石酸和扁桃酸。

通式 ( II ) 的化合物, 其中  $R_2$  为  $CH_3$ ,  $OH$ , 或  $NH_2$  以及这些化合物的保护形式, 或是已知的化合物, 或是根据用于制备已知化合物的方法来制备, 例如 3 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 喹啉羧酸 (  $R_2$  为  $CH_3$ , CAS = [ 43071 - 45 - 0 ] ) 根据在 Synthesis ( 1993 ), 第 993 页中描述的方法制备; 3 - 羟基 - 2 - 苯基 - 4 - 喹啉羧酸 (  $R_2$  为  $OH$ , CAS = [ 485 - 89 - 2 ] ) 根据在 U. S. 专利 2, 776, 290 ( 1957 ) 中描述的方法制备, 和 3 - 氨基 - 2 - 苯基 - 4 - 喹啉羧酸 (  $R_2$  为  $NH_2$ , CAS = [ 36735 - 26 - 9 ] ) 根据在 CA ( 化学文摘 ) 77: 61769u ( c. f. Khim. Geterotsikl. Soedin. ( 1972 ), 4, 525 - 6 ) 中描述的方法制备。

通式 ( III ) 和 ( V ) 的化合物为商业可以买到的化合物 ( 特别是当  $R^1 =$  烷基时 ) 或它们可用已知的方法从已知化合物制备。例如通式 ( III ) 的化合物, 其中  $R^1$  为烷氧羰基,  $R_4'$  为氢,  $Ar'$  如通式 ( I ) 化合物中定义的, 在 Liebigs Ann. der Chemie, 523, 199, 1936 中描述。

通式 ( IV ) 的化合物为已知化合物, 或它们用类似于那些用于制备已知化合物的方法, 例如那些在 USP 4386091 ( Mead Johnson ) 和 USP 4487773 ( Mead Johnson ) 中公开的方法制备。

在上面提到的任何反应中, 在基本分子中任何反应性基团可根据常规化学实践保护。

在上面提到的任何反应中, 合适的保护基是那些技术人员习惯用的。因此, 合适的羟基保护基的例子包括苄基或三烷基甲硅烷基。

生成和除去这些保护基的方法是那些适合于被保护的分子的常规方法。因此例如苄氧基被制备可用合适的化合物与苄基卤化物, 例如溴苄反应制备, 此后, 如果需要, 用催化氢化或温和的醚切除试剂如三甲基甲硅烷基碘化物或三溴化硼可方便地除去苄基。

如上述说明的, 通式 ( I ) 的化合物具有有用的药用性, 因此本发明还提供通式 ( I ) 的化合物, 或药用可接受的它们的盐或它们的溶剂化物, 用作为活性治疗物质。

本发明进一步提供含有通式 ( I ) 的化合物或药用可以接受的它们的盐或溶剂化物, 以及药用可以接受的载体的药用组合物。

本发明还提供通式 ( I ) 的化合物或药用可以接受的它们的盐或溶剂化物在制备用于治疗一级和二级病情的药物方面的应用。

这种药物, 以及本发明的组合物可通过本发明的化合物与合适的载

体混合制备。这种药物以常规方式可含有稀释剂，粘合剂，填充剂，崩解剂，香味剂，着色剂，润滑剂或防腐剂。

这些常规的赋形剂，例如可以象在制备治疗该病情的已知药物组合物的制备中那样使用。

5 优选本发明的药用组合物是以单位剂量形式和以在医疗或兽医疗领域适合的形式。例如这些制剂作为包装形式，并在其上写上或打印治疗病情的药的应用说明。

本发明的化合物合适的剂量范围取决于所用的化合物和病人的情况，特别还将取决于相对吸收能力和给药次数以及给药途径。

10 本发明的化合物或组合物可根据任何给药途径加工，并且优选以单位剂量形式或以病人自己以单一剂量服用的形式。有利的制剂是适合于口服，直肠的，表皮的，非肠道的，静脉内的或肌内的给药。制剂可设计为活性成分的缓慢释放。

例如，制剂可以片剂，胶囊，药袋，小药水瓶，粉末，颗粒，锭剂，15 可重新组合的粉末的形式或液体制剂，例如溶液或悬浮液的形式或栓剂的形式。

制剂，例如那些适合于口服给药的制剂，可含常规赋形剂，例如，20 粘合剂，如糖浆，阿拉伯胶，明胶，山梨糖醇，黄蓍胶，或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，如乳糖，蔗糖，玉米淀粉，磷酸钙，山梨糖醇或甘氨酸；片剂润滑剂，如硬脂酸镁；崩解剂，如淀粉，聚乙烯吡咯烷酮，淀粉乙醇酸钠或微晶纤维素；或药用可以接受的凝固剂例如十二烷基硫酸钠。

用掺合，填充，压片等常规法可得到固体制剂。反复混合的操作可用于将活性组分分布到那些所用的大量填充料组分中。若制剂是以片剂，粉剂或锭剂的形式，则可以使用合适的用于形成固体药物组合物的25 任何载体，如硬脂酸镁，淀粉，葡萄糖，乳糖，蔗糖，玉米粉和白垩。根据已知的方法，片剂可按正常的药品操作包衣，特别是肠包衣，制剂还可以可吸收的胶囊的形式，如含有化合物的明胶，如果需要，可用载体或其它赋形剂。

作为液体的用于口服给药的制剂可以例如乳化剂，糖浆或酞剂的形式，30 或可以用于与水或其它合适的赋形剂在使用之前重新混合的干燥产物存在。这些液体制剂可含常规添加剂，如悬浮剂，如山梨糖醇，糖浆，甲基纤维素，明胶，羟乙基纤维素，羧甲基纤维素，硬脂酸凝胶铝，氢



用。

本发明还提供哺乳动物，尤其是人的原发病和继发病的治疗和/或预防的方法，包括给需要这种治疗和/或预防的哺乳动物有效量的通式 ( I ) 的化合物或它们的药用可以接受的盐或溶剂化物。

5 本发明化合物的活性，作为 NK<sub>3</sub> 的配基，是通过它们的抑制幅射标记 NK<sub>3</sub> 配基的结合的能力来测定。[ <sup>125</sup>I ] - [ Me - Phe<sup>7</sup> ] - NKB 或 [ <sup>3</sup>H ] - Senktide，对于豚鼠和人的 NK<sub>3</sub> 受体 ( Renzetti 等, 1991, Neuropeptide, 18, 104 - 114; Buell 等, 1992, FEBS, 299(1), 90 - 95; Chung 等, 1994, Biochem. Biophys. Res. Commun., 198(3), 967 - 972 )。

10 利用结合能力的测试允许在平衡状态下测定使 [ <sup>125</sup>I ] - [ Me - Phe<sup>7</sup> ] - NKB 和 [ <sup>3</sup>H ] - Senktide 结合到 NK<sub>3</sub> 受体上的专一性减少 50 % 所需要的各别化合物的浓度。

对于每个被测试化合物，结合能力的测试提供重复两次或三次完成的 2 至 5 个单独实验的 IC<sub>50</sub> 平均值。本发明最有潜力的化合物表明 IC<sub>50</sub> 值的范围在 0.1 - 1000nM。本发明化合物的 NK<sub>3</sub> 拮抗活性通过它们抑制 Senktide 诱导的豚鼠回肠收缩的能力来测定 ( Maggi 等, 1990, Br. J. Pharmacol., 101, 996 - 1000 ) 和抑制分离的兔虹膜扩约肌条收缩的能力的测定 ( Hall 等, 1991, Eur. J. Pharmacol., 199, 9 - 14 ) 以及抑制人 NK<sub>3</sub> 受体介导的 Ca<sup>2++</sup> 迁移的能力的测定 ( Mochizuki 等, 1994, J. Biol. Chem., 269, 9651 - 9658 )。对于每个被测化合物，豚鼠和兔在体外的功能测试提供了 3 至 8 次单独实验的 K<sub>B</sub> 平均值，其中 K<sub>B</sub> 为在 Senktide 浓度 - 响应曲线上所需要的各别化合物产生 2 倍向右边移动的浓度。人受体功能测试允许减少激动剂 NKB 诱导的 Ca<sup>2++</sup> 迁移的 50 % ( IC<sub>50</sub> 值 ) 所需要的各别化合物的浓度测定。在这一测试中本发明的化  
25 合物表现为拮抗剂。

用啮齿动物疾病模型可以估计在治疗病情时本发明的化合物治疗潜力。

如上述说明的，通式 ( I ) 的化合物还被视为有用的诊断工具。因此，本发明包括通式 ( I ) 的化合物作为诊断工具估计神经激肽 - 3 受体活性对病人病症所起作用的程度 ( 正常的，超活性的，低活性的 )。这种应用包括通式 ( I ) 的化合物作为所述活性拮抗剂的应用，例如，包括，但不限制于，速激肽激动剂诱导的肌醇磷三酯转变或从病人那里

得到的细胞样品的电生理活性。这种活性在通式 ( I ) 的化合物存在或不存在下进行的比较将揭示 NK - 3 受体在组织中激动剂作用的介导作用中起作用的程度。

5 下面的描述说明中间体的制备，而实施例说明本发明化合物的制备。实施例的化合物总结在下面的表 1 至 3。

描述 1

3 - 吗啉子基甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸盐

10 5.60g ( 21.27mmol ) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸 ( CAS [ 43071 - 45 - 0 ] ) 溶解在 100ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，加入 7.60g ( 42.50mmol ) N - 溴琥珀酰亚胺和 0.52g ( 2.00mmol ) 二苯甲酰过氧化物，并悬浮回流 24 小时。

15 冷却后，反应混合物在真空中蒸发至干，溶解在 100ml THF 中，并加至 50ml ( 573.92mmol ) 吗啉中。然后，在室温下搅拌过夜，真空中蒸发至干，用梯度闪式柱层析，在 230 - 400 目硅胶上用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的 95 : 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 的混合物作为开始的洗脱液，用含 2 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的 80 : 20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 的混合物作为最后的洗脱液纯化。得到的产物溶解在丙酮中，用 HCl/EtO 酸化，减压过滤收集这样形成的沉淀，得到 0.85g 标题化合物，为白色固体。

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl

20 M. P. = 173-175 °C

M. W. = 384.87

I. R. ( 液体石蜡 ) : 3700-3100; 2750-2000; 1710; 1630cm<sup>-1</sup>。

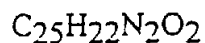
描述 2

25 ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

30 2.49g ( 9.4mmol ) 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸 ( CAS [ 485 - 89 - 2 ] ) 悬浮在 150ml THF/CH<sub>3</sub>CN 7/3 的混合物中；加入溶解在 20ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 1.40g ( 10.3mmol ) 1 - 羟基苯并三唑 ( HOBT ) 和 1.27g ( 9.4mmol ) ( S ) - α - 乙基苄胺，反应混合物在室温下搅拌 30 分钟，滴加溶解在 20ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 2.13g ( 10.3mmol ) 的二环己基碳二亚胺 ( DCC )，反应在室温中停留过夜，用 20ml H<sub>2</sub>O 淬灭，真空中蒸发至干，并溶解在乙酸乙酯中。过滤掉沉

淀的二环己基脲，有机层用水，20%柠檬酸，饱和的碳酸氢钠水溶液。饱和的氯化钠水溶液洗涤。分离出有机层，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，真空中蒸发至干；残留物在60-240目硅胶柱层析，梯度地用己烷/乙酸乙酯9:1混合物为开始的洗脱液，用己烷/乙酸乙酯7:3混合物为最终的洗脱液。

5 粗产品用异丙醇重结晶得1.75g标题化合物，为白色固体。



M.P. = 168-168.4°C

M.W. = 382.47

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28.5 (c=0.5, MeOH)

10 元素分析：计算值：C, 78.51; H, 5.80; N, 7.33;

实测值：C, 78.49; H, 5.84; N, 7.26.

I.R. (KBr): 3370; 1625; 1525 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.80 (s, 1H); 9.11 (d, 1H); 8.00-7.94 (m, 3H); 7.61-7.42 (m, 8H); 7.38 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.06 (dt, 1H); 1.82 (ddq, 2H); 0.97 (t, 3H).

15

MS(EI; TSQ 700; 源 200 C; 70 V; 200 uA): 382 (M<sup>+</sup>); 264; 247; 219.

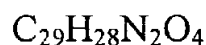
描述 3

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (乙氧羰基甲氧基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

20 氮气氛下，2.0g (5.2mmol) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺(描述 2 的化合物)溶解在 20ml THF 中，加入 2.0g (14.5mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，0.87ml (7.8mmol) 溴代乙酸乙酯和催化量的 KI，混合物在室温搅拌 2 小时 30 分钟。

25 过滤掉无机盐后，溶液在真空中蒸发至干，溶解在乙酸乙酯中，用水洗涤；分出有机层，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，真空蒸发至干得 3.3g 黄色油状物。

该油状物在 230 - 400 目硅胶闪式柱层析纯化，用含 0.5% NH<sub>4</sub>OH (28%) 的己烷/乙酸乙酯 7:3 洗脱。得到的粗固体用异丙醚/异丙醇研磨，过滤，洗涤并干燥，得 2.1g 标题化合物，为白色固体。



30 M.P. = 102 - 105 °C

M.W. = 468.56

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -42.5 (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值: C, 74.34; H, 6.02; N, 5.98;

实测值: C, 74.44; H, 6.01; N, 6.00

I.R. (KBr): 3320-3140; 3100-3020; 2980-2920; 1758; 1630; 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.28 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.05-7.98 (m, 2H); 7.80-7.71 (m, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.55-7.48 (m, 3H); 7.43 (d, 2H); 7.35 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.06 (dt, 1H); 4.26 (ABq, 2H); 4.04 (q, 2H); 1.86-1.67 (m, 2H); 1.12 (t, 3H); 0.96 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 468 (M $^+$ ); 439; 334; 306; 278.

#### 10 描述 4

(S) - N - ( $\alpha$  - 乙基苄基) - 2 - 苯基 - 3 - (2 - 邻苯二甲酰亚胺乙氧基) 喹啉 - 4 - 酰胺

1.90g (5.0mmol) (S) - N - ( $\alpha$  - 乙基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (描述 2 的产品) 溶解在 20ml THF 中。3.80g (14.9mmol) N - (2 - 溴乙基) 邻苯二甲酰亚胺溶解在 15ml THF 中, 加入 2.00g (14.5mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  和 0.25g KI, 该悬浮液在室温搅拌 2.5 小时, 然后再回流 2 小时。

再加 1.90g (7.4mmol) N - (2 - 溴乙基) 邻苯二甲酰亚胺和催化量的 KI, 反应回流 3.5 小时, 再加入 0.50g (2.0mmol) N - (2 - 溴乙基) 邻苯二甲酰亚胺和催化量的 KI, 反应回流 5 小时。

25 过滤掉无机盐, 反应混合物在真空中蒸发至干, 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用水洗涤; 分离出有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在真空中蒸发至干。残留物在 230 - 400 目硅胶上用闪式柱层析纯化, 开始用含 0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) 的己烷/乙酸乙酯 8:2 的混合物洗脱, 然后用含 0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) 的己烷/乙酸乙酯 3:2 的混合物洗脱。得到的粗产物固体 (2.60g) 用异丙醇研磨, 过滤, 洗涤, 干燥得 2.5g 标题化合物。

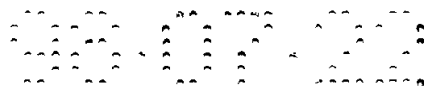
$\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$

M.P. = 172-175°C

M.W. = 555.64

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

I.R. (KBr): 3280; 3060; 2960; 1780; 1715; 1660; 1530  $\text{cm}^{-1}$ .



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

5

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 555 ( $\text{M}^+$ ), 526, 421, 174.

描述 5

(S) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氨基乙氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

2.2g ( 3.9mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 2 - 苯基 - 3 - ( 2 - 邻苯二甲酰亚胺乙氧基 ) 喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 4 的化合物 ) 溶解在 150ml 96 % EtOH 中; 溶液加热至回流; 加入 0.38ml ( 7.8mmol ) 水合肼, 反应混合物回流 4 小时。

15 反应混合物回流时每 12 小时再加入 0.4ml ( 8.2mmol ), 0.2ml ( 4.1mmol ), 0.2ml ( 4.1mmol ) 0.4ml ( 8.2mmol ), 6.4ml ( 8.2mmol ) 的水合肼, 然后在真空中蒸发至干, 加入 20ml 水; 用冰浴冷却, 加入 10ml 浓 HCl。

20 反应混合物回流 1 小时, 然后过滤掉邻苯二甲酰肼, 得到的水溶性过滤液用 EtOAc 洗涤, 用 2N NaOH 碱化, 用 EtOAc 萃取。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并在真空中蒸发至干。残留物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含有 1.2 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % ) 的 EtOAc/MeOH 96 : 4 的混合物洗涤, 得 1.2g 标题化合物。

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

25 M.P. = 62-66°C

M.W. = 425.54

I.R. (KBr): 3360; 3250; 3060; 3020; 2960; 2920; 2870; 1640; 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.45 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.00 (dd, 1H); 7.94 (s br, 3H); 7.76 (ddd, 1H); 7.65-7.51 (m, 4H); 7.48-7.40 (m, 3H); 7.31 (dd, 1H); 5.09 (dt, 1H); 3.83 (t, 2H); 2.72 (m, 2H); 1.93-1.80 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

30

MS(FAB POS; 硫甘油基质; FAB 气体; 8kV; 源 50): 426(MH $^+$ ).

## 描述 6

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

在氮气中, 0.64ml (7.4mmol) 的草酰氯溶解在 5ml 干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。该溶液在 -55 °C 冷却, 滴加 0.53ml (7.4mmol) 的 DMSO 溶解在 1.5ml 的干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 温度保持在 -55 °C, 该溶液维持搅拌 7 分钟, 然后滴加溶解在 50ml 干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 2.1g (4.9mmol) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (2 - 羟乙氧基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺溶液 (实施例 2 的化合物), 温度维持在 -55 °C 和 -50 °C 之间。30 分钟后滴加 4.6ml (33.0mmol) 的 TEA, 允许温度升至室温。加入 10ml 水, 分出有机相, 用水, 20% 柠檬酸, 饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 饱和的 NaCl 水溶液洗涤, NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 饱和的 NaCl 水溶液洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中蒸发至干。

残留物用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用含 0.5% NH<sub>4</sub>OH (28%) 的己烷/EtOAc 70:30 洗脱, 最后用含 0.5% NH<sub>4</sub>OH (28%) 的 EtOAc 洗脱。粗产品用异丙醚研磨, 得 0.53g 标题化合物, 不进一步纯化可使用。

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M. W. = 424.50.

## 20 实施例 1

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 吗啉子基甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

在氮气下, 0.8g (2.1mmol) 3 - 吗啉子基甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸盐 (描述 1 的化合物) 溶解在 25ml THF/CH<sub>3</sub>CN 8:2 的混合物中; 冷却至 -10 °C 后, 加入 0.31g (2.3mmol) 1 - 羟基苯并三唑 (HOBT), 0.21ml (2.9mmol) TEA 和 0.34g (2.5mmol) (S) - α - 乙基苄胺。在温度范围 -10 至 -5 °C 反应混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.47g (2.3mmol) 二环己基碳二亚胺 (DCC)。

允许温度升至室温, 维持反应搅拌 6 小时, 并保持过夜, 然后在真空中蒸发至干, 溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤。有机相在真空中蒸发至干, 溶解在 1N HCl 中, 用异丙醚洗涤, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液碱化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。溶剂在真空中蒸发至干, 残留物用 60 -

240 目硅胶层析, 先用含 1 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 7 : 3 的混合物洗脱, 然后用含 1 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 3 : 2 的混合物洗脱。

粗产品溶解在丙酮中, 溶液用 HCl/Et<sub>2</sub>O 酸化; 减压过滤得到固体, 用温甲苯研磨得 0.43g 标题化合物, 为灰黄色固体。

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl

M.P. = 173-176°C

M.W. = 502.06

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +11.0 (c=0.5, MeOH)

I.R. (Nujol): 3600-3300; 3150; 2750-2020; 1655; 1630; 1545 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.42 (d br, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.85 (ddd, 1H); 7.79 (d br, 1H); 7.66-7.11 (m, 11H); 5.04 (dt, 1H); 4.05 (s br, 2H); 3.46 (t, 4H); 2.50-2.30 (m, 4H); 2.10-1.84 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 465 (M<sup>+</sup>); 380; 330; 261; 217 .

实施例 2

( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 羟乙氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

在氮气下, 0.65g ( 1.4mmol ) 的 ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - ( 乙氧羰基甲氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 3 的化合物 ) 溶解在 50ml 叔丁醇中; 加入 55mg ( 1.4mmol ) 的 NaBH<sub>4</sub>, 混合物加热至回流。滴加 7ml 甲醇, 反应回流 3 小时, 然后用 5ml 饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 淬灭, 在真空中蒸发至干, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶解, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤。萃取的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中蒸发至干得 0.75g 粗产品, 该粗产品经梯度闪式柱层析, 在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 混合物洗脱, 最后用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 混合物洗脱。得到的纯化的产品用温异丙醇研磨, 得 0.28g 标题化合物, 为白色固体。

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M.P. = 129 - 130 °C

M.W. = 426.52

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -41.2 (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值 C, 76.03; H, 6.14; N, 6.57;

实测值: C, 76.02; H, 6.17; N, 6.58.

I.R. (KBr): 3240; 3060; 2980-2920; 1625; 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.30 (d, 1H); 8.07-7.90 (m, 3H); 7.76-7.67 (m, 1H);  
7.60-7.49 (m, 5H); 7.45 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.29  
(dd, 1H); 5.08 (dt, 1H); 4.57 (t, 1H); 3.69 (m, 2H);  
3.34 (dt, 2H); 1.82 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 426 ( $\text{M}^+$ ); 397; 292; 264.

### 实施例 3

10 (S) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - 羟基 - 7 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

在氮气下, 0.5g ( 1.8mmol ) 3 - 羟基 - 7 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸溶解在 35ml 干燥 THF 中, 加入 20ml  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0.25g ( 1.8mmol ) ( S ) -  $\alpha$  - 乙基苄胺和 0.45g ( 3.4mmol ) HOBT; 该  
15 溶液冷至 0  $^\circ\text{C}$ , 滴加溶解在 12ml 干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的 0.41g ( 2.0mmol ) DCC, 该混合物在 0  $^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时, 在室温下搅拌 2 小时。在 40  $^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时; 冷却后, 过滤掉沉淀二环己基脲, 滤液在真空中蒸发至干, 残留物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用 20 % 柠檬酸, 饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和饱和的  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤; 有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 在真空中蒸发至干, 粗产物  
20 用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % ) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 产品用制备 HPLC 进一步纯化, 得 30mg 标题化合物, 为白色固体。

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

M.P. = 111-114 $^\circ\text{C}$

25 M.W. = 396.48

I.R. (KBr): 3310; 3100-3020; 2980-2820; 1625; 1578; 1555; 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.60 (s br, 1H); 9.02 (s br, 1H); 7.96 (d br, 2H); 7.76 (s br, 1H); 7.54-7.24 (m, 10H); 5.05 (dt, 1H); 2.47 (s, 3H); 1.80 (m, 2H); 0.95 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 396 ( $\text{M}^+$ ); 367; 278; 261; 233.

### 实施例 4

( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - 氟 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰

胺

在氮气下, 0.54g ( 4.0mmol ) ( S ) -  $\alpha$  - 乙基苄胺和 0.7ml ( 5.0mmol ) TEA 溶解在 10ml 干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 滴加溶解在 20ml 干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  混合物中的 1.14g ( 4.0mmol ) 3 - 氟 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酰氯 ( 在室温下相应的羧酸与草酰氯反应得到 ), 反应混合物在室温下维持过夜。

反应混合物在真空中蒸发至干, 残留物溶解在 EtOAc 中, 用水, 5% 柠檬酸, 饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和饱和  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤。有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 在真空中蒸发至干。残留物的油状物用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶柱上纯化, 先用己烷洗脱, 最后用己烷/EtOAc 9:1 混合物洗脱, 得 0.5g 标题化合物。

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$

M.P. = 67-68°C

M.W. = 384.46

15  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.8$  (c = 0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3250; 3060; 2960; 2930; 1640; 1600; 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.50 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.01 (m, 2H); 7.81 (dd, 1H); 7.76-7.66 (m, 2H); 7.64-7.56 (m, 3H); 7.46-7.35 (m, 4H); 7.29 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 1.88-1.74 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

20

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 384 (M+); 355; 250; 222.

实施例 5

( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 2 - 异二氢氮 ( 杂 ) 茛基 ) 乙氧 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺二盐酸盐

25 1.5g ( 3.5mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氨基乙氧 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 5 的化合物 ) 和 1.0g ( 3.9mmol )  $\alpha, \alpha'$  - 二溴 - 邻二甲苯溶解在 150ml DMF 中; 加入 1.1ml ( 7.8mmol ) TEA 和催化量的 KI, 混合物加热至 80 °C 3 小时。反应混合物在真空中蒸发至干, 溶解在 10% HCl 中, 用己烷洗涤。然后用 20% NaOH 碱化, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取; 有机相用饱和  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 真空中蒸发至干, 残留物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28% ) 的己烷/EtOAc 7:3 的混合物洗

脱; 产品用制备 HPLC 进一步纯化, 溶解在 EtOAc 中, 溶液用 HCl/Et<sub>2</sub>O 酸化, 得 100mg 标题化合物, 为灰色固体。

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl

M.P. = 95°C dec.

5 M.W. = 600.59

I.R. (KBr): 3700-3100; 3080-3020; 2980-2820; 2740-2020; 1650; 1550 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.38 (s br, 1H); 9.49 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.95 (m, 2H); 7.78 (ddd, 1H); 7.67-7.55 (m, 5H); 7.48-7.22 (m, 9H); 5.06 (dt, 1H); 4.50-3.50 (m, 2H); 4.30-4.12 (m, 2H); 4.12-3.97 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 1.98-1.72 (m, 2H); 0.94 (t, 3H).

10

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 527 (M<sup>+</sup>); 525; 383; 249 .

实施例 6

15 (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (2 - 高邻苯二甲酰亚胺乙氧) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

0.95g ( 2.2mmol ) 描述 5 的化合物和 0.47g ( 2.9mmol ) 高邻苯二甲酸酐溶解在 20ml 甲苯中, 加入一些研磨碎分子筛, 溶液回流, 磁力搅拌下用 Dean - Stark 装置蒸馏掉形成的水。

20 然后反应回流 13 小时, 冷却后, 过滤掉分子筛, 在真空中蒸发至干。残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 用水, 20 % 柠檬酸, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空中蒸发至干。粗产品用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 70 : 30 的混合物洗脱, 最后用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 50 : 50 的混合物洗脱, 粗产品用温异丙醚/异丙醇研磨得 0.55g 标题化合物, 为白色固体。

25

C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M.P. = 159-161°C.

M.W. = 569.67

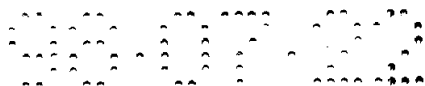
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -29.7 (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值: C, 75.90; H, 5.48; N, 7.38;

30

实测值: C, 75.73; H, 5.45; N, 7.36.

I.R. (KBr): 3360; 3100-3020; 2980-2820; 1715; 1668; 1610; 1510 cm<sup>-1</sup>.



300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.25 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.79 (m, 2H); 7.71 (m, 2H); 7.58-7.35 (m, 8H); 7.27-7.23 (m, 4H); 4.98 (dt, 1H); 4.09-3.79 (m, 6H); 1.79 (m, 2H); 0.93 (t, 3H).

5

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 10 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 569 (M<sup>+</sup>); 382; 187.

### 实施例 7

(S) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 2 - 苯基 - [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 异喹啉基 ) 乙氧 ] 喹啉 - 4 - 酰胺盐酸盐

10 在氮气下, 0.5g ( 1.2mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - 甲酰基甲氧基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 6 的化合物 ) 和 0.3ml ( 2.4mmol ) 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉溶解在 10ml  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 加入一些磨碎的分子筛, 溶液在室温维持搅拌 30 分钟, 然后在 30 分钟内加入 0.2g ( 3.2mmol )  $\text{NaCNBH}_3$ , 反应混合物在室温下维持过夜, 然后用 15 %  
15  $\text{NaOH}$  淬灭, 搅拌下维持 20 分钟, 在真空中蒸发至干。残留物溶解在 10 %  $\text{HCl}$  中, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤, 用 15 %  $\text{NaOH}$  碱化, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  萃取。有机相用水溶液,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 真空中蒸发至干, 残留物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % ) 己烷/ $\text{EtOAc}$  7 : 5 的混合物洗脱, 得 140mg 产品, 溶解在甲醇中, 用  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$  酸化, 溶剂  
20 在真空蒸发至干, 残留物用温异丙醚/异丙醇研磨, 得 120mg 标题化合物。

$\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

M. P. = 120-130  $^\circ\text{C}$  分解。

M.W. = 578.16

25  $[\alpha]_D^{20} = -14.8$  (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3700-3100; 3080-3000; 2980-2820; 2800-2020; 1670-1640; 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.89 (s br, 1H); 9.60 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.95 (m, 2H); 7.78 (ddd, 1H); 7.65-7.52 (m, 5H); 7.44-7.22 (m, 8H); 7.08 (d br, 1H); 4.30-4.00 (m, 4H); 3.50-2.90 (m, 6H); 1.80 (m, 2H); 0.90 (m, 3H).

30

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 541 (M<sup>+</sup>); 383; 247; 159; 146; 132.

描述 7

( R, S ) - N - [  $\alpha$  - ( 1 - 羟乙基 ) 苄基 ] - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

如描述 2 中描述的从 0.98g ( 3.7mmol ) 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸 ( CAS [ 485 - 89 - 2 ] ), 1.5g ( 3.9mmol ) 1 - 氨基 - 1 - 苯基 - 2 - 丙醇 ( 非对映异构体混合物 ) ( Viscontini, M., 1961 ; Helvetica Chimica Acta, 71, 631 ) 0.95g ( 7.1mmol ) HOBT、0.51ml ( 4.6mmol ) N - 甲基吗啉和 0.84g ( 4.1mmol ) DCC 在 50ml THF/CH<sub>3</sub>CN 2 : 1 混合物中制备。

10 反应混合物的后处理以描述 2 中描述的相同方式进行。残留的油状物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的 EtOAc/MeOH 混合物洗脱, 得粗产品, 该粗产品用异丙醇研磨, 得 690mg 标题化合物。

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

15 M.W. = 398.46

I.R. (KBr): 3410; 3320; 3100-3000; 1635; 1580 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.70 (s br, 1H); 9.15 (s br, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.98 (dd, 2H); 7.67 (m, 1H); 7.59-7.42 (m, 7H); 7.35 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.16 (dd, 1H); 4.99 (s br, 1H); 4.02 (dq, 1H); 1.10 (d, 3H).

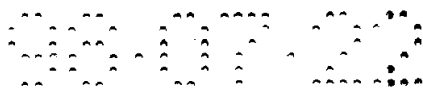
20

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 398 (M<sup>+</sup>); 354; 248; 106 .

描述 8

( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 2' - 羟甲基苯基乙酰基 ) 氨基乙氧基 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

25 0.7g ( 4.7mmol ) 异苯并二氢吡喃 - 4 - 酮溶解在 25ml 无水乙醇中; 加入 2.0g ( 4.7mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氨基乙氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 5 的化合物 ), 反应回流 12 小时。补加 0.3g ( 2.0mmol ) 异苯并二氢吡喃 - 4 - 酮, 反应混合物回流 5 小时; 补加 0.5g ( 3.4mmol ) 异苯并二氢吡喃 - 4 - 酮, 30 反应回流 10 小时。冷却后, 在真空中蒸发至干, 残留物用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化; 开始用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 50 : 50 的混合物洗脱, 最后用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己



烷/EtOAc 20 : 80 的混合物洗脱。这样得到的粗产品用异丙醚/异丙醇研磨，得 1.8g 标题化合物。

$C_{36}H_{35}N_3O_4$

M.P. = 160-163°C

M.W. = 573.69

$[\alpha]_D^{20} = -31.5$  (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值. C, 75.36; H, 6.15; N, 7.32;

实测值: C, 75.09; H, 6.14; N, 7.34.

I.R. (KBr): 3600-3100; 3100-3000; 1641; 1558  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.30 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.98 (m, 2H); 7.89 (t br, 1H); 7.73 (ddd, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.57-7.48 (m, 3H); 7.45 (m, 2H); 7.41-7.33 (m, 3H); 7.28 (dd, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.09 (dd, 1H); 5.09 (t, 1H); 5.08 (dt, 1H); 4.48 (d, 1H); 3.70-3.59 (m, 2H); 3.37 (s, 2H); 3.12-2.92 (m, 2H); 1.90-1.75 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu A$ ): 555; 438; 411; 382; 247; 218; 192; 174; 119.

描述 9

(S) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 3 - 羧丙酰基 ) 氨基乙氧 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

2.0g ( 4.7mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氨基乙氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 5 的化合物 ) 和 0.6g ( 6.2mmol ) 琥珀酸酐溶解在 50ml 甲苯中, 加入一些磨碎分子筛, 反应混合物在 Dean - Stark 装置中回流 4 小时。反应混合物在真空中蒸发至干, 溶解在 100ml  $CH_2Cl_2$  中, 用饱和 NaCl 水溶液, 20% 柠檬酸和饱和 NaCl 水溶液洗涤。有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 在真空中蒸发至干, 得 2.3g 粗产品, 用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用  $CH_2Cl_2$  / MeOH 9 : 1 的混合物洗脱, 然后用  $CH_2Cl_2$  / MeOH 8 : 2 的混合物洗脱, 得到的粗固体用异丙醚/异丙醇研磨, 过滤, 洗涤, 干燥, 得 1.4g 标题化合物。

$C_{31}H_{31}N_3O_5$

M.P. = 118-122°C

M.W. = 525.60

$[\alpha]_D^{20} = -32.1$  (c=0.5, MeOH)

5 I.R. (KBr): 3600-3120; 3100-3000; 1740-1700; 1680-1600  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.98 (s br, 1H); 9.28 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.99 (dd, 2H); 7.73 (ddd, 1H); 7.66 (t br, 1H); 7.61-7.48 (m, 5H); 7.46 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.30 (dd, 1H); 5.05 (dt, 1H); 3.69-3.57 (m, 2H); 3.12-2.91 (m, 2H); 2.34 (m, 2H); 2.21 (m, 2H); 1.90-1.75 (m, 2H); 1.00 (t, 3H).

10

MS(FAB POS; 硫甘油基质; FAB 气体; 8kV; 源 50): 526(MH+); 383; 291.

描述 10

(S, Z) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 3 - 羧丙烯酰基 )

15 氨基乙氧 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

2.0g ( 4.7mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氨基乙氧 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 5 的化合物 ) 和 0.61g ( 6.2mmol ) 马来酸酐溶解在 50ml 甲苯中, 加入一些分子筛, 反应混合物回流 5 小时, 冷却后, 反应混合物在真空中蒸发至干, 溶解在  $CH_2Cl_2$  中, 用饱和 NaCl 水溶液, 20 % 柠檬酸, 饱和 NaCl 水溶液洗涤。有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 在真空中蒸发至干。粗产品用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5 % of 85 % 甲酸的异丙醚/EtOAc 70 : 30 混合物洗脱, 然后用异丙醚研磨, 得 2.0g 标题化合物。

20

$C_{31}H_{29}N_3O_5$

25 M. P. = 158-162 °C

M.W. = 523.59

$[\alpha]_D^{20} = -38.6$  (c=0.5, MeOH)

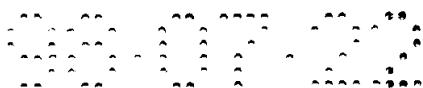
元素分析: 计算值: C, 71.11; H, 5.58; N, 8.03;

实测值: C, 70.90; H, 5.56; N, 7.95 .

30

I.R. (KBr): 3280; 3150-3000; 1710; 1640-1620  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.80 (s br, 1H); 9.30 (d, 1H); 9.08 (t br, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.94 (dd, 2H); 7.79-7.70 (m, 1H); 7.60 (m, 2H);



7.52-7.38 (m, 7H); 7.29 (dd, 1H); 6.32 (d, 1H); 6.27 (d, 1H); 5.07 (dt, 1H); 3.76-3.64 (m, 2H); 3.28-3.00 (m, 2H); 1.90-1.74 (m, 2H); 1.00 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 425; 407.

## 5 描述 11

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (2 - 氨基乙酰基氨基乙氧) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

在氮气下, 3.0g (7.1mmol) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (2 - 氨基乙氧) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (描述 5 的化合物) 溶解在 60ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 加入 1.2ml (8.5mmol) TEA; 该溶液冷至 0 °C, 滴加 2.7g (8.5mmol) (9 - 苄基甲氧羰基) 甘酰氯 (Fmoc - 甘酰氯) 溶解在 60ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液。反应混合物在室温搅拌 3 小时, 然后用饱和 NaCl 水溶液, 20% 柠檬酸, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干。粗产品用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用己烷/EtOAc 1:1 的混合物洗脱, 最后用 EtOAc/MeOH 9:1 的混合物洗脱, 该产品 (5.0g) 溶解在 100ml 10% 二乙胺的 DMF 溶液, 室温搅拌 30 分钟。然后反应混合物在真空蒸发, 用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用 EtOAc/MeOH 9:1 混合物洗脱, 最后用 EtOAc/MeOH 7:3 混合物洗脱, 得 0.6g 标题化合物。

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

M. P. = 55-60 °C 分解

M.W. = 482.58

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -33.7 (c=0.5, MeOH)

25 元素分析: 计算值: C, 72.12; H, 6.27; N, 11.61;

实测值: C, 70.12; H, 6.45; N, 10.81.

I.R. (KBr): 3500-3110; 3100-3000; 1680-1650; 1638 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.98 (dd, 2H); 7.74 (ddd, 1H); 7.68 (t br, 1H); 7.60-7.38 (m, 9H); 7.30 (dd, 1H);

5.09 (dt, 1H); 3.70-3.55 (m, 2H); 3.18-3.00 (m, 2H); 2.99 (s, 2H); 1.90-1.78 (m, 2H); 1.00 (t, 3H).



MS(EI; TSQ 700;源 180 C; 70 V; 200 uA): 482 (M+); 382; 291; 264; 247; 219; 190; 141; 119; 101; 91。

描述 12

5 (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - [ 2 - (S) - α - 氨基苯基乙酰基氨基乙氧 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

为得到 TMOC - 保护的标题化合物的反应按在描述 11 中描述的进行, 原料用 2.8g ( 6.7mmol ) ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氨基乙氧 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 5 的化合物 ), 1.1ml ( 8.0mmol ) TEA 和 3.1g ( 8.0mmol ) ( S ) - FMOC - 苯基甘氨酸。反应在室温下搅拌 20 小时。后处理如描述 11 所描述的, 得 4.5g FMOC 保护的标题化合物, 用 90ml 10 % 二乙胺的 DMF 溶液在室温下搅拌 30 分钟可脱除上述 FMOC 保护。反应混合物在真空中蒸发, 用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用 EtOAc 洗脱, 最后用 EtOAc / MeOH 9 : 1 的混合物洗脱, 用异丙醚研磨后得 1.4g 标题化合物。

15

$C_{35}H_{34}N_4O_3$

M.P. = 140-145°C

M.W. = 558.68

$[\alpha]_D^{20} = -17.0$  (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值. C, 75.25; H, 6.13; N, 10.03;

实测值: C, 72.70; H, 6.11; N, 9.80.

20

I.R. (KBr): 3440-3110; 3100-3000; 1650-1630; 1585  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): δ 9.30 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.97 (dd, 2H); 7.92 (t br, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.60-7.48 (m, 5H); 7.45 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.30-7.20 (m, 6H); 5.09 (dt, 1H); 4.21 (s, 1H); 3.65 (t, 2H); 3.07 (dt, 2H); 2.10 (s br, 2H); 1.90-1.75 (m, 2H); 0.95 (t, 3H).

25

MS(EI; TSQ 700;源 180 C; 70 V; 200 uA): 541; 453; 382; 292; 291; 247; 219; 106。

描述 13

30 (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - [ 2 - (R) - α - 氨基苯基乙酰基氨基乙氧 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

反应如描述 12 中描述的严格地进行, 用 ( R ) - FMOC - 苯基甘氨酸代替 ( S )。所有试剂使用相同的量。得 0.8g 标题化合物。

$C_{35}H_{34}N_4O_3$

M.P. = 92-94°C

M.W. = 558.68

$[\alpha]_D^{20} = -52.8$  (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值. C, 75.25; H, 6.13; N, 10.03;

实测值: C, 74.15; H, 6.19; N, 9.91.

I.R. (KBr): 3440-3110; 3100-3000; 1670-1630  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.30(d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.96 (d, 2H); 7.90 (t br, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.44 (d, 2H); 7.38 (dd, 2H); 7.29-7.19 (m, 6H); 5.09 (dt, 1H); 4.20 (s, 1H); 3.60 (m, 2H); 3.16-2.91 (m, 2H); 2.11 (s br, 2H); 1.90-1.75 (m, 2H); 0.96 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 541; 453; 382; 292; 291; 247; 219; 106.

描述 14

2 - 乙氧羰甲基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉

在氮气下, 6.0g ( 45.0mmol ) 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉溶解在 60ml 干燥 THF 中。加入 17.34g  $K_2CO_3$  和 5.0ml ( 45.2mmol ) 溴乙酸乙酯, 反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤掉无机盐, 溶剂在真空中蒸发至干。残留物溶解在  $CH_2Cl_2$  中, 用饱和 NaCl 水溶液, 5% 柠檬酸水溶液, 饱和  $NaHCO_3$  水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 在真空蒸发至干, 得 6.6g 标题化合物, 不经进一步纯化直接使用。

$C_{13}H_{17}NO_2$

M.W. = 219.28

I.R. (KBr): 3100-3000; 1752  $cm^{-1}$ .

描述 15

2 - ( 2 - 羟乙基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉

在氮气下, 1.9g ( 50.0mmol )  $LiAlH_4$  悬浮在 100ml 干燥 THF 中, 反应混合物冷至 0°C, 滴加 5.0g ( 22.8mmol ) 2 - 乙氧羰甲基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉 ( 描述 14 的化合物 ) 的 100ml 干燥 THF 溶液。反应在室温搅拌 2 小时, 冰冷并用 2.5ml 水, 7.5ml 15% NaOH, 2.5ml 水搅拌 30 分钟淬灭, 过滤。滤液在真空中蒸发至干, 溶解在  $CH_2Cl_2$  中, 用饱和



NaCl 洗涤。有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，在真空中蒸发至干得 3.9g 标题化合物，不经进一步纯化可直接使用。

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$

M.W. = 177.24

5 I.R. (KBr): 3700-3100; 3100-3000; 1586  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 描述 16

2 - (2 - 羟乙基) - 3,4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮

3.8g (21.4mmol) 2 - (2 - 羟乙基) - 1,2,3,4 - 四氢异喹啉(描述 15 的化合物), 20.0g (53.6mmol) 乙二胺四乙酸二钠盐二水合物和 17.1g (53.6mmol) 醋酸汞(II) 溶解在 95ml 水中, 加入 65ml 2N NaOH, 反应液回流 4 小时。冷却后, 反应液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用 5% HCl, 饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 饱和的 NaCl 水溶液洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在真空中蒸发至干得 2.6g 标题化合物, 不经进一步纯化可直接使用。

15

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

M.W. = 191.23

I.R. (KBr): 3700-3100; 1633; 1604; 1576  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d, 1H); 7.40-7.10 (m, 3H); 3.90 (s br, 2H); 3.85-3.60 (m, 4H); 3.20 (s br, 1H); 3.05-2.95 (m, 2H).

20

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 191 (M<sup>+</sup>); 173; 160.

#### 描述 17

2 - (2 - 氯乙基) - 3,4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮

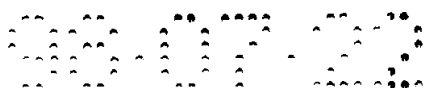
2.5g (13.1mmol) 2 - (2 - 羟乙基) - 3,4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮(描述 16 的化合物) 溶解在 150ml  $\text{CHCl}_3$  中, 滴加 1.24ml (17.0mmol)  $\text{SOCl}_2$  溶解在 30ml  $\text{CHCl}_3$  的溶液, 反应混合物加热至 55  $^\circ\text{C}$  2 小时。在真空中蒸发至干。残留物溶解在 EtOAc 中, 用饱和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液碱化, 用饱和 NaCl 水溶液萃取并洗涤 2 次。有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在真空中蒸发至干得 2.7g 标题化合物, 不经进一步纯化可直接使用。

30

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}$

M.W. = 209.67

I.R. (KBr): 3700-3300; 1647; 1605; 1582  $\text{cm}^{-1}$ .



300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 (d, 1H); 7.45-7.10 (m, 3H); 3.85-3.60 (m, 6H); 3.00 (t, 2H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 209 ( $\text{M}^+$ ); 174; 160.

## 5 描述 18

3 - ( N - 苄基 - N - 甲基氨基 ) 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸  
10.0g ( 37.98mmol ) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸 ( CAS  
[ 43071 - 45 - 0 ] ) 溶解在 500ml 二氯乙烷中。加入 13.7g  
( 76.12mmol ) N - 溴代琥珀酰亚胺和 1.0g ( 3.85mmol ) 二苯甲酰过  
10 氧化物, 该溶液回流 8 小时。反应混合物在真空中蒸发至干, 残留物溶  
解在 250ml THF 中; 加入 20ml ( 155.50mmol ) N - 苄基 - N - 甲胺,  
溶液在室温下搅拌 24 小时。

过滤掉沉淀物, 滤液在真空中蒸发至干, 残留物溶解在 300ml 10%  
 $\text{K}_2\text{CO}_3$  中, 在真空中蒸发至干, 黑色油状物溶解在 200ml 丙酮中, 过滤  
15 掉沉淀, 滤液在真空中蒸发至干。100ml 水加到残留物中, 溶液用 6N  
HCl 酸化, 在真空中蒸发至干。

残留物溶解在 28 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  中, 溶液在真空中蒸发至干。粗产品用  
闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 1.5 % 的 28 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  的  
EtOAc/MeOH 85 : 15 的混合物洗脱, 得 8.0g 标题化合物, 为白色固体。

20  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$   
M.P. = > 250  $^\circ\text{C}$   
M.W. = 382.46  
I.R. (KBr): 3650-3200; 1700; 1660; 1627  $\text{cm}^{-1}$ .  
300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.45 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.70-7.05 (m, 12H); 4.20 (s br,  
25 2H); 3.70 (s br, 2H); 3.40 (s br, 1H); 2.00 (s, 3H).

## 实施例 8

( R, S ) - N - (  $\alpha$  - 乙酰基苄基 ) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 -  
4 - 酰胺

30 如描述 6 中描述的从 0.24ml ( 2.8mmol ) 草酰氯, 0.4ml  
( 5.6mmol ) DMSO, 0.69g ( 1.7mmol ) ( R, S ) - N - [  $\alpha$  - ( 1  
- 羟乙基 ) 苄基 ] - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 7 的化

合物) 和 1.7ml ( 12.2mmol ) TEA 制备。

反应混合物的后处理以描述 6 中描述的相同的方式进行。残留物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的石油醚/EtOAc 80 : 20 的混合物洗脱, 然后用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的石油醚/EtOAc 70 : 30 的混合物洗脱, 得到粗产品, 用异丙醚研磨得 96mg 标题化合物, 为白色固体。

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M.P. = 163-166°C

M.W. = 396.45

10 I.R. (KBr): 3400-3000; 1725, 1630, 1570, 1550 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.75 (s br, 1H); 9.55 (s br, 1H); 7.95 (m, 3H); 7.82 (m, 1H); 6.60-6.32 (m, 10H); 5.82 (d, 1H); 2.19 (s, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 396 (M<sup>+</sup>); 353; 248; 220; 160 .

15 实施例 9

( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - ( 3 - 邻苯二甲酰亚胺丙氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

20 4.0g ( 0.5mmol ) ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 2 的产物 ) 溶解在 450ml THF 中, 加入溶解在 35ml THF 中的 13.8g ( 54.1mmol ) N - ( 2 - 溴丙基 ) 邻苯二甲酰亚胺, 4.21g ( 30.5mmol ) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 0.53gKI, 该悬浮液回流 20 小时。

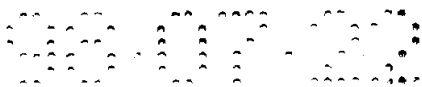
25 过滤掉无机盐, 反应混合物在真空中蒸发至干, 溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 用水洗涤, 分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干, 2.0g 残留物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 8 : 2 的混合物洗脱, 然后用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的己烷/EtOAc 3 : 2 的混合物洗脱, 这样得到的粗固体用异丙醚研磨, 过滤, 洗涤, 干燥, 得 1.1g 标题化合物。

C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

30 M.P. = 125 - 128 °C

M.W. = 569.60

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -38.2 (c=0.5, MeOH)



元素分析: 计算值. C, 75.91; H, 5.49; N, 7.38;

实测值: C, 75.53; H, 5.50; N, 7.26.

I.R. (KBr): 3400-3120; 3100-3000; 1770; 1740-1700; 1635; 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.23 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.89 (dd, 2H); 7.86 (m, 4H); 7.72 (ddd, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.40 (m, 4H); 7.30 (m, 3H); 7.16 (dd, 1H); 5.03 (dt, 1H); 3.61 (t, 2H); 3.31 (dt, 2H); 1.90-1.58 (m, 4H); 0.96 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 569 ( $\text{M}^+$ ); 188; 160.

实施例 10

10 (S) - N - ( $\alpha$  - 乙基苄基) - 3 - {2 - [3 - (R, S) - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基] - 乙氧} - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (非对映体混合物)

在氮气下, 2.5g (4.4mmol) (S) - N - ( $\alpha$  - 乙基苄基) - 3 - (2 - 高邻苯二甲酰亚胺乙氧) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (实施例 6 的化合物) 溶解在 25ml MeOH 中, 该溶液冷至 0  $^{\circ}\text{C}$ , 加入 0.25g (6.6mmol)  $\text{NaBH}_4$ . 允许温度升至室温, 30 分钟后补加 0.25g (6.6mmol)  $\text{NaBH}_4$ , 维持反应混合物搅拌 1 小时 15 分钟. 补加 0.5g (13.2mmol)  $\text{NaBH}_4$ , 反应混合物维持在室温过夜, 加入 2ml 30% NaOH, 减压蒸发除去有机溶剂, 水溶液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用饱和的 NaCl 溶液洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在真空中蒸发至干. 粗产品用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用含 0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) 的石油醚/EtOAc 7:3 的混合物洗脱, 最后用含 0.5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) 的石油醚/EtOAc 3:7 的混合物洗脱. 这样得到的粗产物固体用异丙醚研磨, 过滤, 洗涤, 干燥, 得 1.2g 标题化合物.

25  $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$

M. P. = 100-110  $^{\circ}\text{C}$

M. W. = 571.68

元素分析: 计算值: C, 75.64; H, 5.82; N, 7.35;

实测值: C, 74.44; H, 5.95; N, 7.12.

30 I.R. (KBr): 3600-3200; 3100-3000; 1732; 1635; 1610; 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.29 and 9.25 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.92 (m, 2H);

7.86 (dd, 1H); 7.70 (ddd, 1H); 7.56-7.22 (m, 13H); 5.96 and 5.92 (d, 1H); 5.09-4.84 (m, 2H); 3.99-3.81 (m, 2H); 3.24-3.05 (m, 2H); 2.90-2.80 (m, 2H); 1.90-1.65 (m, 2H); 0.92 and 0.78 (t, 3H).

5 MS(EI; TSQ 700;源 180 C; 70 V; 200 uA): 553; 382; 219; 190; 172 .

### 实施例 11

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

4.1g ( 7.4mmol ) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (3 - 邻  
10 苯二甲酸亚胺丙氧基) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 实施例 9 的化合物 )  
溶解在 200ml 96 % EtOH 中, 将 0.71ml ( 13.65mmol ) 水合肼加到上  
述沸腾的溶液中, 反应混合物回流 24 小时, 然后补加 0.71ml  
( 13.65mmol ) 的水合肼, 该溶液回流 4 小时。冷却后, 反应混合物在  
真空中蒸发至干, 加入 50ml 水, 溶液用 37 % 的 HCl 酸化至 pH = 1。  
15 该混合物回流 1 小时, 过滤掉不溶物, 加 30 % NaOH 至 pH = 10。该溶  
液用 EtOAc 萃取, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中  
蒸发至干。粗产品用梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含  
0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的 EtOAc/MeOH 95 : 5 的混合物作开始的洗脱液,  
含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的 EtOAc/MeOH 85 : 15 的混合物作最后的洗  
20 脱液。这样得到的粗产品固体用异丙醚/EtOAc 温混合物研磨, 过滤, 洗  
涤, 干燥, 得 1.4g 标题化合物, 为游离碱。0.9g 该游离碱溶解在 EtOAc  
中, 用 HCl/Et<sub>2</sub>O 酸化, 在真空中蒸发至干, 用 EtOAc/丙酮混合物研磨,  
得 0.8g 标题化合物。

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl

25 M. P. = 160-165 °C 分解。

M.W. = 476.02

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28.6 (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 1653; 1550 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.32(d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.92 (m, 2H); 7.80-7.70 (m,  
4H); 7.60-7.50 (m, 5H); 7.47-7.39 (m, 4H); 7.31 (dd,  
1H); 5.08 (dt, 1H); 3.57 (t, 2H); 2.50 (m, 2H); 1.91-  
1.60 (m, 4H); 0.99 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 439(M+); 394; 383; 304; 277; 261; 248; 219; 119。

### 实施例 12

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - [2 - (1-(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基]-乙氧基] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

0.8g (1.4mmol) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - {2 - [3 - (R, S) - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 1(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基]-乙氧基} - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (实施例 10 的化合物) 溶解在 20ml 干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。该溶液冷至 -10 °C, 加入 0.21ml (1.5mmol) TEA, 滴加 0.12ml (1.5mmol) 甲磺酰氯的 2.5ml 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液。温度允许升至 25 °C, 反应混合物搅拌过夜。加入 5ml 饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 萃取有机相, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干。粗产物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH (28 %) 的己烷/EtOAc 7:3 的混合物洗脱。这样得到的粗产品固体用异丙醚的温混合物研磨, 过滤, 洗涤, 干燥得 0.4g 标题化合物。

C<sub>36</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

M. P. = 60 °C 分解

M.W. = 553.67

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.7 (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值: C, 78.09; H, 5.64; N, 7.59;

实测值: C, 76.86; H, 6.05; N, 7.00。

I.R. (KBr): 3350-3120; 3100-3000; 2968; 2874; 1653; 1594 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29(d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.79-7.68 (m, 5H); 7.60 (m, 2H); 7.52 (dd, 1H); 7.48-7.39 (m, 4H); 7.29 (dd, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.00 (m, 3H); 6.57 (d, 1H); 5.03 (dt, 1H); 3.95-3.74 (m, 4H); 1.89-1.71 (m, 2H); 0.90 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 553(M+); 249; 172。

### 实施例 13

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - [(S) - α - 乙基苄基] 氨基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺盐酸盐

5.0g ( 15.50mmol ) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸叔丁基酯 ( 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酰氯与叔丁醇反应得到的 ), 3.0g ( 17.00mmol ) N - 溴代琥珀酰亚胺和催化量的二苯甲酰过氧化物溶解在 100ml CCl<sub>4</sub> 中, 该泥浆物回流 3 小时。

5 加入 1.5g ( 8.43mmol ) N - 溴代琥珀酰亚胺, 该泥浆物再回流 2 小时。然后在真空中蒸发至干, 得 11.1g 粗产品。1.0g 该残留物溶解在 30ml 的无水乙醇中, 加入 1.0g ( 7.4mmol ) 的 ( S ) - ( - ) -  $\alpha$  - 乙基苄胺, 该溶液在室温搅拌 1 小时。

10 反应混合物在真空中蒸发至干。粗产品经梯度层析在 70 - 230 目硅胶上纯化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ( 从 0 至 2 % ) 洗脱得 0.6g 标题化合物, 为游离碱。该游离碱溶解在 Et<sub>2</sub>O 中, 该溶液用 HCl/Et<sub>2</sub>O 酸化, 得相应的盐酸盐, 用 EtOAc 重结晶, 得 0.25g 标题化合物, 为白色粉末。

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O·HCl

M.P. = 193-195 °C

15 M.W. = 550.15

$[\alpha]_D^{20} = -59.8$  (c = 0.5, MeOH)

元素分析: 计算值. C, 76.41; H, 6.60; N, 7.64; Cl, 6.45;

实测值: C, 76.03; H, 6.66; N, 7.52; Cl, 6.53.

I.R. (KBr): 3441; 3173; 3056; 2968-2582; 1665; 1649; 1539 cm<sup>-1</sup>.

20 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373K. on the free base):  $\delta$  8.88 (d br, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.80-7.65 (m, 4H); 7.55-7.28 (m, 9H); 7.20-7.10 (m, 3H); 7.00 (d, 2H); 5.12 (dt, 1H); 4.60 (d, 2H); 3.20 (m, 1H); 2.00-1.80 (m, 3H); 1.65-1.30 (m, 2H); 1.00 (t, 3H); 0.68 (t, 3H).

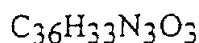
25 MS(Cl; 异丁烷气体试剂; P 4000 m Torr; 源 150 C): 514(MH+); 394; 379; 349; 136.

实施例 14

( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 1,4 - 二氢 - 3(2H) - 异喹啉酮 - 2 - 基 ) 乙氧基 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

30 1.2g ( 2.1mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 2' - 羟甲基苄基乙酰基 ) 氨基乙氧基 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 8 的化合物 ) 溶解在 30ml CHCl<sub>3</sub> 中, 加 HCl/Et<sub>2</sub>O 使 pH = 4, 滴加 0.2ml ( 2.7mmol ) 的 SOCl<sub>2</sub> 的 6ml CHCl<sub>3</sub> 的溶液。反应混合物温至 50 °C 5

小时; 补加 0.1ml ( 1.4mmol ) SOCl<sub>2</sub>, 反应回流 1 小时, 混合物在真空中蒸发至干, 溶解在 EtOAc 中, 用饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干, 得 1.3g ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 2' - 氯甲基苯基乙酰基 ) 氨基乙氧基 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺, 为白色固体。该产品溶解在 25ml 干燥 THF 中, 滴加到 100mg ( 4.2mmol ) NaH 的 10ml 干燥 THF 和 1ml 1, 3 - 二甲基 - 2 - 咪唑啉酮的悬浮液中。反应混合物在室温搅拌 4 小时, 用水淬火, 在真空中蒸发至干, 溶解在 EtOAc, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤。有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干。粗产物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用己烷/EtOAc 1 : 1 的混合物洗涤, 得 113mg 标题化合物。



M.P. = 153-156°C

M.W. = 555.68

15 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.8 (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3300-3100; 3100-3000; 1660; 1640; 1550 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.30 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.82 (d, 2H); 7.72 (ddd, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.46-7.36 (m, 5H); 7.31-7.22 (m, 6H); 7.16 (m, 1H); 5.05 (dt, 1H); 4.26 (Abq, 2H); 7.80-7.70 (m, 2H); 3.44 (s, 2H); 3.34 (m, 2H); 1.89-1.72 (m, 2H); 0.94 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 382; 264; 247; 219; 172; 119; 91.

### 实施例 15

25 ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 琥珀酰亚胺乙氧基 ) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

0.8g ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 3 - 羧基丙酰基 ) 氨基乙氧 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 9 的化合物 ) 和 4ml 四氢萘加热至 140 °C 2.5 小时, 随后加热至 200 °C 2 小时。冷却后加入 30 80ml EtOAc, 该溶液用饱和 NaCl 水溶液, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 20 % 柠檬酸, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干。残留物用闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用己烷/EtOAc 1 : 1 的

混合物洗脱, 得 148mg 标题化合物。

$C_{31}H_{29}N_3O_4$

M. P. = 80 °C 分解

M.W. = 507.59

5  $[\alpha]_D^{20} = -25.4$  (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3280; 3100-3000; 1710-1690; 1670-1635; 1530  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.29 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.84 (dd, 2H); 7.73 (ddd, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.56-7.50 (m, 3H); 7.47 (d, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.08 (dt, 1H); 3.77-3.70 (m, 2H); 3.46-3.32 (m, 2H); 2.54 (s, 4H); 1.90-1.78 (m, 2H); 1.00 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 507(M+); 478; 374; 221; 126.

实施例 16

15 (S) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 马来酰亚胺乙氧基 )  
- 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

0.3g ( 5.73mmol ) ( S, Z ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( 3 - 羧基丙烯酰基 ) 氨基乙氧基 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 10 的化合物 ) 溶解在 3ml 丙酮中, 加入 1.6ml ( 11.5mmol ) TEA, 反应混合物加热至回流。将 0.82ml ( 8.6mmol ) 醋酐滴加到沸腾的回流了 22 个小时的溶液中。冷却后, 反应混合物倾倒入冰中, 搅拌 30 分钟, 然后用 EtOAc 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液, 20 % 柠檬酸, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干。残留物经梯度闪式层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 开始用己烷 /EtOAc 80 : 20 洗脱, 最后用 EtOAc 洗脱, 用异丙醚研磨后得 100mg 标题化合物。

$C_{31}H_{27}N_3O_4$

M.P. = 74-78°C

M.W. = 505.57

$[\alpha]_D^{20} = -21.7$  (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值. C, 73.65; H, 5.38; N, 8.31;

30 实测值: C, 72.50; H, 5.59; N, 7.81.

I.R. (KBr): 3400-3100; 3100-3000; 1710; 1660-1625  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.27 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.31 (dd, 2H); 7.73 (ddd,

1H); 7.58 (m, 2H); 7.48-7.38 (m, 7H); 7.29 (dd, 1H);  
6.95 (s, 2H); 5.05 (dt, 1H); 3.80-3.70 (m, 2H); 3.51-  
3.35 (m, 2H); 1.88-1.78 (m, 2H); 0.99 (t, 3H).

5 MS(EI; TSQ 700;源 180 C; 70 V; 200 uA): 505(M+); 476; 372; 220; 124 .

#### 实施例 17

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - [2 - (2, 2 - 二甲基 - 4 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基) 乙氧] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

10 0.5g ( 1.0mmol ) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - (2 - 氨基乙酰基氨基乙氧) - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (描述 11 的化合物) 溶解在 100ml 正丁醇中; 加入 3.5ml 丙酮, 反应混合物回流 30 小时, 溶剂在真空中蒸发至干, 粗产物经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用 EtOAc/MeOH 9 : 1 的混合物洗脱, 最后用 EtOAc/MeOH 6 : 4 的混合物洗脱, 用异丙醚研磨后得 0.36g 标题化合物。

15

$C_{32}H_{34}N_4O_3$

M.P. = 160-162°C

M.W. = 522.65

$[\alpha]_D^{20} = -50.0$  (c=0.5, MeOH)

元素分析: 计算值. C, 73.54; H, 6.56; N, 10.72;

实测值: C, 72.87; H, 6.60; N, 10.63.

20

I.R. (KBr): 3285; 3100-3000; 1679; 1650-1625; 1587  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.28 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.93 (dd, 2H); 7.74 (ddd, 1H); 7.61-7.49 (m, 5H); 7.47 (d, 2H); 7.39 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 5.10 (dt, 1H); 3.64 (t, 2H); 3.10 (s br, 2H); 3.10-2.90 (m, 2H); 2.79 (s br, 1H); 1.90-1.75 (m, 2H); 1.00 (t, 3H); 1.00 (s, 3H); 0.95(s, 3H).

25

MS(EI; TSQ 700;源 180 C; 70 V; 200 uA): 522(M+); 383; 360; 248; 141 .

#### 实施例 18

(S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - {3 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪 - 1 - 基]丙氧} - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺二盐酸盐

30 1.0g ( 2.6mmol ) (S) - N - (α - 乙基苄基) - 3 - 羟基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 (描述 2 的化合物), 1.0g ( 3.7mmol ) 1 - (2 - 甲氧基苯基) - 4 - (3 - 氯丙基) 哌嗪和 1.6g ( 11.7mmol )  $K_2CO_3$

5 悬浮在 20ml THF 中, 反应混合物回流 17 小时。补加 1.1g ( 4.1mmol )  
1 - ( 2 - 甲氧苄基 ) - 4 - ( 3 - 氯丙基 ) 哌嗪和催化量 KI, 反应混  
合物回流 4 小时。过滤掉无机盐, 滤液在真空中蒸发至干, 用闪式柱层  
析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/  
MeOH 98 : 2 的混合物洗脱, 得 0.6g 游离碱, 该游离碱溶解在 MeOH 中,  
用 HCl/Et<sub>2</sub>O 酸化使 pH = 1。在真空中除去溶剂, 产物用湿 EtOAc 研磨,  
得 0.6g 标题化合物。

C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·2HCl

M.P. = 151-155°C

10 M.W. = 687.71

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.7 (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3600-3300; 3300-3100; 3100-3000; 2800-2000; 1659 cm<sup>-1</sup>.

15 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.85(s br, 1H); 9.36 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.95 (d,  
2H); 7.76 (ddd, 1H); 7.66-7.53 (m, 5H); 7.48-7.41 (m,  
4H); 7.31 (dd, 1H); 7.08-6.90 (m, 4H); 5.11 (dt, 1H);  
3.82 (s, 3H); 3.69 (m, 2H); 3.45 (d br, 2H); 3.28 (dd br,  
2H); 3.08-2.89 (m, 4H); 2.86-2.70 (m, 2H); 1.91-1.76  
(m, 4H); 1.02 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 614(M+); 599; 452; 382; 317; 268;  
247; 205; 190; 136。

20 实施例 19

( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - { 2 - [ 2 - ( R, S ) - 苄基 -  
4 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基 ] 乙氧 } - 2 - 苄基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 非对映体混  
合物 )

25 0.8g ( 1.7mmol ) ( S ) - N - ( α - 乙基苄基 ) - 3 - ( 2 - 氯  
基乙酰氨基乙氧 ) - 2 - 苄基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 11 的化合物 ) 溶  
解在 8ml 甲醇中; 加入 0.25ml ( 2.5mmol ) 苯甲醛, 反应混合物回流 10  
小时, 溶剂在真空中蒸发至干, 残留物经梯度闪式柱层析在 230 - 400  
目硅胶上纯化, 先用己烷/EtOAc 1 : 1 混合物洗脱, 最后用 EtOAc/ MeOH  
9 : 1 洗脱, 得 0.52g 标题化合物。

30 C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

M. P. = 80-85 °C 分解

M.W. = 570.69

$[\alpha]_D^{20} = -45.6$  (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3400-3120; 3100-3000; 1710-1685; 1680-1650; 1650-1630  $\text{cm}^{-1}$ .

5 300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  + TFA):  $\delta$  9.20 and 9.10 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.80-7.70 (m, 3H); 7.60-7.20 (m, 15H); 5.88 and 5.80 (s, 1H); 4.95 (dt, 1H); 4.00 (dd, 1H); 3.85 (dd, 1H); 3.75-3.63 (m, 1H); 3.61-3.40 (m, 3H); 1.80-1.68 (m, 2H); 0.91 and 0.81 (t, 3H).

10 MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 570(M<sup>+</sup>); 467; 435; 408; 383; 334; 305; 264; 247; 219; 189; 118; 91 .

实施例 20

( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - { 2 - [ 2, 2 - 二甲基 - 5 - ( S ) - 苄基 - 4 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基 ] 乙氧 } - 2 - 苄基喹啉 - 4 - 酰胺

15 0.5g ( 0.9mmol ) ( S ) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - [ 2 - ( S ) -  $\alpha$  - 氨基苄基乙酰基氨基乙氧 ] - 2 - 苄基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 描述 12 的化合物 ) 溶解在 10ml 正丁醇; 加入 3.5ml 丙酮, 反应混合物回流 17 小时。溶剂在真空中蒸发至干, 残留物用异丙醚研磨, 得到 440mg 标题化合物。

20

$\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$

M.P. = 167-168°C

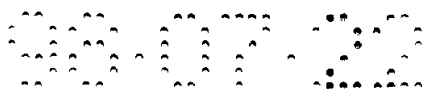
M.W. = 598.74

$[\alpha]_D^{20} = -42.2$  (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3280; 3100-3000; 1690-1670; 1660-1640; 1581  $\text{cm}^{-1}$ .

25 300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.29 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.94 (dd, 2H); 7.73 (ddd, 1H); 7.62-7.20 (m, 15H); 5.09 (dt, 1H); 4.49 (d, 1H); 3.70 (t, 2H); 3.29 (d, 1H); 3.06 (t, 2H); 1.90-1.74 (m, 2H); 1.12 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 0.96 (t, 3H).

30 MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 598(M<sup>+</sup>); 583; 463; 452; 436; 146 .



### 实施例 21

(S)-N-( $\alpha$ -乙基苄基)-3-{2-[2,2-二甲基-5-(R)-苯基-4-氧代-3-咪唑烷基]乙氧}-2-苯基喹啉-4-酰胺

0.5g (0.9mmol) (S)-N-( $\alpha$ -乙基苄基)-3-[2-(R)- $\alpha$ -氨基苯基乙酰基氨基乙氧]-2-苯基喹啉-4-酰胺 (描述 13 的化合物) 溶解在 10ml 正丁醇中, 加入 3.5ml 丙酮, 反应混合物回流 17 小时。溶剂在真空中蒸发至干。残留物经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用己烷/EtOAc 1:1 的混合物洗脱, 最后用 EtOAc 洗脱, 得 0.41g 标题化合物。

10  
 $C_{38}H_{38}N_4O_3$   
M.P. = 147-150°C  
M.W. = 598.74  
 $[\alpha]_D^{20} = -42.4$  (c=0.5, MeOH)  
I.R. (KBr): 3272; 3100-3000; 1700-1670; 1660-1630; 1586  $cm^{-1}$ .  
15 300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.30 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.95 (dd, 2H); 7.74 (ddd, 1H); 7.62-7.22 (m, 15H); 5.09 (dt, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.78-3.65 (m, 2H); 3.23 (d, 1H); 3.19-3.08 (m, 1H); 3.05-2.93 (m, 1H); 1.90-1.75 (m, 2H); 1.10 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 0.99 (t, 3H).

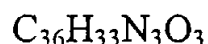
20 MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu A$ ): 598(M<sup>+</sup>); 583; 463; 452; 436; 146.

### 实施例 22

(S)-N-( $\alpha$ -乙基苄基)-3-[2-(3,4-二氢-1(2H)-异喹啉酮-2-基)乙氧]-2-苯基喹啉-4-酰胺

25 在氮气下, 1.0g (2.6mmol) (S)-N-( $\alpha$ -乙基苄基)-3-羟基-2-苯基喹啉-4-酰胺 (描述 2 的化合物) 溶解在 12ml 干燥 THF。加入 1.1g  $K_2CO_3$  和 130mg KI, 然后滴加溶解在 9ml THF 中的 1.1g (5.2mmol) 2-(2-氯乙基)-3,4-二氢-1(2H)-异喹啉酮 (描述 17 的化合物) 反应液回流 4 小时, 过滤, 在真空中蒸发至干。  
30 残留物溶解在  $CH_2Cl_2$  中, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 在真空中蒸发至干。粗产物经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用己烷/EtOAc 1:1 的混合物洗脱, 最后用 EtOAc 洗脱, 得

1.2g 标题化合物。



M. P. = 71 °C 分解。

M.W. = 555.67

5  $[\alpha]_D^{20} = -24.2$  (c=0.5, MeOH)

I.R. (KBr): 3360-3120; 3100-3000; 1660; 1650-1610; 1600; 1580  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.29 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.84 (d, 1H);  
7.71 (ddd, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.49 (dd, 1H); 7.44-7.24  
(m, 10H); 4.99 (dt, 1H); 3.90-3.78 (m, 2H); 3.60-3.49

10 (m, 1H); 3.40-3.25 (m, 3H); 2.81 (t, 2H); 1.88-1.67 (m,  
2H); 0.87 (t, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu A$ ): 555(M<sup>+</sup>); 393; 174 .

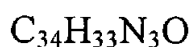
实施例 23

15 (S) - N - (  $\alpha$  - 乙基苄基 ) - 3 - ( N' - 苄基 - N' - 甲基氨基 )  
甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

8.0g ( 20.90mmol ) 3 - ( N - 苄基 - N - 甲基氨基 ) 甲基 - 2 -  
苯基喹啉 - 4 - 羧酸 ( 描述 18 的化合物 ) , 5.7g ( 41.8mmol ) ( S )  
- ( - ) -  $\alpha$  - 乙基苄胺和 5.7g ( 41.80mmol ) HOBT 溶解在 60ml  
20  $CH_2Cl_2$  中。加入溶解在 20ml  $CH_2Cl_2$  中的 11.9g ( 57.90mmol ) DCC。  
溶液在室温下搅拌过夜。

加入 50ml 20 % 柠檬酸, 该溶液在室温搅拌 2 小时, 过滤掉沉淀的  
二环己基脲。泥浆物用固体  $K_2CO_3$  碱化, 用 50ml 水和 50ml  $CH_2Cl_2$  稀  
释, 分离有机相, 水相用  $CH_2Cl_2$  萃取; 有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 在真空  
25 中蒸发至干。

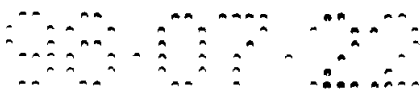
粗产品在 230 - 400 目硅胶上闪式层析, 用己烷/EtOAc 8 : 2 洗脱,  
得 4.5g 粗产品, 该粗产品用  $Et_2O$  处理, 过滤沉淀标题化合物, 用戊烷研  
磨, 再过滤, 得 1.6g 纯标题化合物, 为白色粉末。



30 M.P. = 76 - 78 °C

M.W. = 499.65

$[\alpha]_D^{20} = -43.1$  (c=1.2, MeOH)



I.R. (KBr): 3290; 3061; 3029; 2970-2789; 1633; 1537  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.90 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.80-7.05 (m, 16H); 6.85 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.15 (s, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.65 (s, 3H); 0.95 (t 3H).

5

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 408; 380; 273 .

实施例 24

( - ) - N - (  $\alpha$  - 乙酰苄基 ) - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

10 3.8g ( 10.0mmol ) ( - ) -  $\alpha$  - 氨基乙酰苯 ( 酮 ) D - 10 樟脑磺酸酯 ( Benjamin, B. M., Collins, C. J., 1961, J. Am. Chem. Soc., 83, 3662 ) 溶解在 1000ml 96 % EtOH 中。加入 270mg  $\text{PtO}_2$ , 反应混合物在 Parr 装置中在 10 psi 压力下氢化 10 分钟。过滤掉催化剂, 溶剂在真空中蒸发至干。得 4.0g 相应的 1 - 氨基 - 1 - 苯基 - 2 - 丙醇 D - 10 - 樟脑磺酸酯。

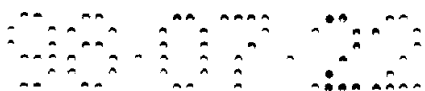
15 1.5g ( 3.9mmol ) 该化合物溶解在 1 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$  混合物中; 加入 1.36ml ( 9.7mmol ) TEA, 反应混合物冷至  $-15^\circ\text{C}$ , 滴加溶解在 50ml 1 : 4  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  混合物中的 1.32g ( 4.7mmol ) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 碳酰氯(从相应的羧酸 ( CAS [ 43071 - 45 - 0 ] ) 与草酰氯在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中室温下反应得到), 维持温度在  $-10^\circ\text{C}$  以下。反

20 应混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时, 然后维持在室温下过夜。过滤掉无机盐, 滤液在真空中蒸发至干。溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 20 % 柠檬酸, 饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 饱和  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤, 有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在真空中蒸发至干, 粗产品经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用含 0.5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % )  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99 :

25 1 的混合物洗脱, 最后用含 0.5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % )  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98 : 2 的混合物洗脱, 得 0.86g N - [  $\alpha$  - ( 1 - 羟乙基 ) 苄基 ] - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺。

在氮气下, 0.24ml ( 2.8mmol ) 草酰氯溶解在 6ml 干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 该溶液冷至  $-55^\circ\text{C}$ , 滴加溶解在 1.1ml 干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 0.40ml

30 ( 5.6mmol ) DMSO 溶液, 维持温度在  $-50^\circ\text{C}$  以下, 反应液在  $-55^\circ\text{C}$  搅拌 9 分钟, 然后保持温度在  $-50^\circ\text{C}$  和  $-55^\circ\text{C}$  之间加入溶解在 20ml 干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 0.69g ( 1.7mmol ) N - [  $\alpha$  - ( 1 - 羟乙基 ) 苄基 ] -



3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺, 在没有超过 - 40 °C 的条件下在 - 55 °C 30 分钟后, 加入 1.7ml ( 12.2mmol ) TEA, 然后允许反应混合物达到室温, 再搅拌 15 分钟。

反应用 5ml 水淬火, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取; 有机相用水, 20 % 柠檬酸, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和饱和食盐水洗涤; 分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干。

残留的油状物经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用含 0.3 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 石油醚/EtOAc 8 : 2 的混合物洗脱, 最后用含 0.5 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 石油醚/EtOAc 6 : 4 的混合物洗脱, 得 0.44g 标题化合物, 为非结晶固体。

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M. P. = 55 - 88 °C

M.W. = 394.48

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -96.0 (c=0.5, MeOH)

e.e. = 74 % ( 手性 HPLC )

I.R. (KBr): 3420-3120; 3100-3000; 1730; 1670-1630; 1580 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.51 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.81 (m br, 1H); 7.71 (ddd, 1H); 7.58-7.32 (m, 11H); 5.95 (d, 1H); 2.28 (s br, 3H); 2.18 (s, 3H).

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 394(M<sup>+</sup>); 351; 246; 217 .

#### 实施例 25

( + ) - N - ( α - 乙酰基苄基 ) - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

如实施例 24 中的描述进行制备, 1.69g ( + ) - α - 氨基乙酰基苯盐酸盐 ( Benjamin, B. M., Collins, C. J., 1961, J. Am. Chem. Soc., 83, 3662 ) 转变为 1.7g 相应的 1 - 氨基 - 1 - 苄基 - 2 - 丙醇盐酸盐。 1.6g ( 8.5mmol ) 该化合物用 2.9g ( 10.2mmol ) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酰氯在 3ml ( 21.2mmol ) TEA 的存在下进行酰化, 得 1.9g N - [ α - ( 1 - 羟乙基 ) 苄基 ] - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺。 1.9g ( 4.8mmol ) 该化合物如实施例 24 描述的在 Swern 条件下氧化 ( 0.7ml 草酰氯, 1.16ml DMSO, 3.5ml TEA ) 得 1.4g 标题化合物, 为非晶形固体。

$C_{26}H_{22}N_2O_2$

M. P. = 72 - 95 °C

M.W. = 394.48

$[\alpha]_D^{20} = +83.7$  (c=0.5, MeOH)

5 e.e. = 60 % (手性 HPLC)

I.R. (KBr): 3420-3120; 3100-3000; 1730; 1670-1630; 1580  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.51 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.81 (m br, 1H); 7.71 (ddd, 1H); 7.58-7.32 (m, 11H); 5.95 (d, 1H); 2.28 (s br, 3H); 2.18 (s, 3H).

10

MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 394(M+); 351; 246; 217.

实施例 26

(R, S) - N - [  $\alpha$  - (甲氧羰基) -  $\alpha$  - (甲基)苄基 ] - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

15 如描述 2 中描述的制备, 从 1.0g ( 4.0mmol ) 2 - 苯基喹啉 - 4 - 羧酸, 0.9g ( 4.2mmol )  $\alpha$  - 甲基苄基甘氨酸 ( glicinate ) 甲酯盐酸盐 [ 从相应的酸 ( Steiger, R. E., Organic Synthesis, Coll, Vol. 3, 88 ) 用甲醇和  $SOCl_2$  反应得到 ], 1.0g ( 7.7mmol ) HOBT, 0.55ml ( 5.0mmol ) N - 甲基吗啉和 0.92g ( 4.4mmol ) DCC 溶解在 2 : 1 THF 和  $CH_3CN$  的  
20 混合物中。反应混合物的后处理以描述 2 中描述的相同方式进行。残留物经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用含 0.3 %  $NH_4OH$  ( 28 % ) 石油醚/EtOAc 9 : 1 的混合物洗脱, 最后用含 0.5 %  $NH_4OH$  ( 28 % ) 的石油醚/EtOAc 8 : 2 的混合物洗脱, 用异丙醚研磨后得 38mg 的标题化合物。

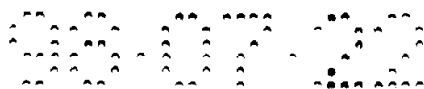
25  $C_{26}H_{22}N_2O_3$

M.P. = 154-157°C

M.W. = 410.48

I.R. (KBr): 3400-3100; 3100-3000; 1740; 1660; 1600  $cm^{-1}$ .

300 MHz  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.48 (s, 1H); 8.31 (d, 2H); 8.20 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.63-7.51 (m, 5H); 7.41 (dd, 2H); 7.35 (dd, 1H); 3.77 (s, 3H); 2.00 (s, 3H).



MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 410(M<sup>+</sup>); 351; 232; 204 .

#### 实施例 27

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

- 5 5.9g ( 27.4mmol ) α - 甲基苄基甘氨酸 ( glicinate ) 甲酯盐酸盐 ( 见实施例 26 的参考文献 ) 用甲醇和 SOCl<sub>2</sub> 反应 ) 溶解在 100ml 干燥 Et<sub>2</sub>O 中; 加入 9.6ml ( 68.9mmol ) TEA, 该溶液冷至 0 °C, 8.6g ( 30.4mmol ) 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 碳酰氯 ( 从相应的羧酸 ( CAS [ 43071 - 45 - 0 ] ) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中在室温下与草酰氯反应得到 ) 溶解在 180ml
- 10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF 的 1 : 1 混合物中, 滴加到上述 Et<sub>2</sub>O 溶液中, 滴加时维持温度在 5 °C 以下。然后反应液维持在室温下过夜。溶剂在真空中蒸发至干, 残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 20 % 柠檬酸, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 饱和 NaCl 水溶液洗涤。有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中蒸发至干, 经梯度闪式柱层析在 230 - 400 目硅胶上纯化, 先用含
- 15 0.3 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 石油醚 / EtOAc 8 : 2 的混合物洗脱, 最后用含 0.3 % NH<sub>4</sub>OH ( 28 % ) 石油醚/EtOAc 7 : 3 的混合物洗脱, 用异丙醚研磨后得 23mg 标题化合物。

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M.P. = 192-195°C

20 M.W. = 424.50

I.R. (KBr): 3400-3100; 3100-3000; 1741; 1658 cm<sup>-1</sup>.

300 MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.50 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.60-7.49 (m, 8H); 7.42-7.31 (m, 3H); 3.78 (s br, 3H); 2.40 (s br, 3H); 2.05 (s br, 3H).

25 MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA): 424(M<sup>+</sup>); 365; 246; 217 .

#### 实施例 28

( R, S ) - N - [ α - ( 乙酰基 ) - α - ( 甲基 ) 苄基 ] - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺

- 30 265mg ( 0.78mmol ) Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> 悬浮在 1.5ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 加入 250mg ( 0.63mmol ) ( R, S ) - N - ( α - 乙酰基苄基 ) - 3 - 甲基 - 2 - 苯基喹啉 - 4 - 酰胺 ( 实施例 24 的消旋物 ), 0.1ml ( 1.6mmol ) MeI 和 0.6ml 10 % NaOH, 反应混合物允许在室温保持过夜。反应混合

物用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液洗涤两次，然后用饱和  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤， $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，在真空中蒸发至干。残留物溶解在 1 : 1 己烷/ $\text{EtOAc}$  的混合物中，过滤掉不溶的无机盐。滤液在真空中蒸发至干，然后经梯度闪式柱层析经 230 - 400 目硅胶上纯化，先用含 0.3 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % ) 石油醚 /  $\text{EtOAc}$  8 : 2 的混合物洗脱，最后用含 0.4 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 28 % ) 石油醚 /  $\text{EtOAc}$  7 : 3 的混合物洗脱，然后用制备 HPLC，用异丙醚研磨后得 17mg 标题化合物。

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

M.P. = 167-169°C

10 M.W. = 408.50

I.R. (KBr): 3290; 3100-3000; 1720; 1641; 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

300 MHz  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.43(s br, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.88 (s br, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.62-7.49 (m, 7H); 7.42 (dd, 2H); 7.34 (dd, 1H); 2.40 (s br, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.01 (s, 3H).

15

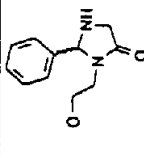
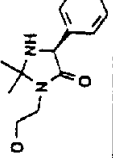
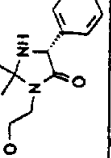
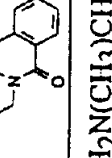
MS(EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200  $\mu\text{A}$ ): 408(M<sup>+</sup>); 365; 246; 217.



表 I (续)

实例	Ar	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	*	分子式	熔点 °C	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> c=0.5, MeOH
10	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	100-110	--
11	Ph	Et	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	(S)	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	160-165	-28.6
12	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>36</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	60 分解	+9.7
13	Ph	Et	H	(S) CH <sub>2</sub> NHCH(Et)Ph	H	(S)	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O·HCl	193-195	-59.8
14	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	153-156	-20.8
15	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	80 分解	-25.4
16	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	74-78	-21.7
17	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	160-162	-50.0
18	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>39</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> ·2HCl	151-155	-7.7

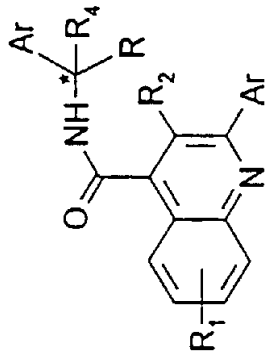
表 1 (续)

实例	Ar	R	R1	R2	R4	*	分子式	熔点 °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0.5, MeOH
19	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>36</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	80-85 分解	-45.6
20	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	167-168	-42.2
21	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	147-150	-42.4
22	Ph	Et	H		H	(S)	C <sub>36</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	71 分解	-24.2
23	Ph	Et	H	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Ph	H	(S)	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O	76-78	-43.1 <sup>#</sup>
24	Ph	COCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	(-)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	55-88	-96.0
25	Ph	COCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	(+)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	72-95	+83.7
26	Ph	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	(R,S)	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	154-157	--
27	Ph	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(R,S)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	192-195	--
28	Ph	COCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(R,S)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	167-169	--

<sup>#</sup>c=1.2, MeOH

按实施例 1-28 中描述合成方法, 已经制备下面的化合物:

表 2



实施 例	Ar	R	R1	R2	R4	*	分子式	分子量	熔点 °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0.5, MeOH
29	Ph	Et	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	(S)	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$	449.590	87-88	-38.4
30	Ph	Et	H	$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)$	H	(S)	$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$	540.71	142-145	-44.1
31	Ph	Et	H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})$	H	(S)	$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl}$	632.070	160-170	-9.6
32	Ph	Et	H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$	H	(S)	$\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	692.130	120-130	-1.6
33	Ph	Et	H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)$	H	(S)	$\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2.5\text{HCl}$	675.910	86 分解	-7.7

实施例	Ar	R	R1	R2	R4	*	分子式	分子量	熔点 °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0.5, MeOH
34	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{38}H_{39}ClN_4O_2 \cdot 2HCl$	692.130	115-135	- 2.1
35	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{38}H_{39}ClN_4O_2 \cdot 2HCl$	692.130	128 分解	- 0.6
36	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{39}H_{42}N_4O_3 \cdot 2HCl$	687.714	127 分解	- 3.9
37	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{39}H_{42}N_4O_2 \cdot 2.5HCl$	689.945	160-170	- 6.8
38	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{37}H_{44}N_4O_4$	608.789	70-80	- 29.8
39	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{32}H_{36}N_4O_2 \cdot 3HCl$	618.044	105 分解	- 10.8
40	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{36}H_{38}N_6O_2 \cdot 2.5HCl$	677.896	140 分解	- 1.9
41	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{38}H_{45}N_3O_2 \cdot HCl$	612.259	140-150	- 8.1
42	Ph	Et	H		H	(S)	$C_{34}H_{29}N_5O_4$	571.634	100-105	- 32.3



表 3 实施例 29 - 46 的化合物的分析和光谱数据

实例	元素分析	IR (Kbr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 源 200 $^{\circ}\text{C}$ ; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	$300 \text{ MHz } ^1\text{H NMR (DMSO), 303 K}$
29			408; 380; 273; 261; 216; 91.	(33 K): 8.68(d, 1H); 7.72(m, 2H); 7.57-7.42(m, 8H); 7.37(dd, 2H); 7.28(dd, 1H); 5.40(ddt, 1H); 2.63(d, 2H); 2.50(s, 3H); 2.10-1.82(m, 2H); 0.99(t, 3H).
30		3293; 3060-2824; 1633; 1599; 1533.	540 (M+); 378; 259; 216; 161; 132; 119; 105; 91; 56.	(353K): 8.84(d br, 1H); 8.02(d, 1H); 7.75(m, 2H); 7.60-7.52(m, 3H); 7.49-7.42 (m, 5H); 7.36(dd, 2H); 7.25(dd, 1H); 7.19- 7.12(m, 2H); 6.79(d, 2H); 6.72(dd, 1H); 5.10(dt, 1H); 3.58(s, 2H); 2.80(t, 4H); 2.21- 2.10(m, 4H); 2.02 1.79(m, 2H); 0.98(t, 3H).
31	计算值C, 62.71; H, 6.54; N, 8.86; Cl, 16.83; 实测值C, 56.69; H, 6.51; N, 7.94; Cl, 15.06.	3700-3100; 3100-2850; 1670-1630; 1551.	522 (M+); 452; 383; 139; 113; 91; 70.	12.20(s br, 2H); 9.37(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.92(d, 2H); 7.76(ddd, 1H); 7.62-7.50 (m, 5H); 7.49-7.41(m, 4H); 7.32(m, 1H); 5.12(dt, 1H); 3.70-3.60(m, 4H); 3.60-3.35 (m, 4H); 3.35-3.20(m, 2H); 2.81(s, 3H); 2.81-2.60(m, 2H); 1.90-1.72(m, 4H); 0.99(t, 3H).

实例	元素分析	IR (Kbr); cm <sup>-1</sup>	MS (EI); 源 200 °C; 70 eV; 200 μA	300 MHz <sup>1</sup> H NMR (DMSO), 303 K
32	计算值C,65.94; H,5.97; N,8.09; Cl,15.36; 实测值C,65.42; H,6.03; N,7.91; Cl,13.36.	3700-3150; 3150-2800; 2750-2000; 1654; 1588; 1547.	618 (M+); 452; 247; 209; 119; 91.	11.25(s br, 1H); 9.39(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.95(d, 2H); 7.75(ddd, 1H); 7.68-7.50 (m, 6H); 7.50-7.40(m, 5H); 7.39-7.29 (m, 2H); 7.20(d, 1H); 7.11(dd, 1H); 5.11 (dt, 1H); 3.75-3.63(m, 2H); 3.40-3.29 (m, 4H); 3.19(dd, 2H); 3.00-2.75(m, 4H); 1.90-1.75(m, 4H); 1.01(t, 3H).
33	计算值C,67.52; H,6.34; N,8.29; Cl,13.11; 实测值C,64.99; H,6.44; N,7.89; Cl,12.65.	3700-3150; 3150-2800; 2750-2000; 1658; 1600; 1538.	584 (M+); 366; 337; 232; 206; 175.	11.19(s br, 1H); 9.39(d, 1H); 8.10(d, 1H); 7.94(dd, 2H); 7.76(ddd, 1H); 7.66- 7.53(m, 5H); 7.49-7.40(m, 4H); 7.33- 7.26(m, 3H); 7.01(d, 2H); 6.88(dd, 1H); 5.10(dt, 1H); 3.79-3.63(m, 4H); 3.29(dd, 2H); 3.13(dd, 2H); 2.95- 2.82(m, 2H); 2.82-2.68(m, 2H); 1.91- 1.75(m, 4H); 0.99(t, 3H).
34	计算值C,65.94; H,5.97; N,8.09; Cl,15.36; 实测值C,64.89; H,6.04; N,7.83; Cl,13.86.	3700-3150; 3150-2800; 2750-2000; 1654; 1595; 1539.	618 (M+); 452; 138; 104.	11.13(s br, 1H); 9.38(d, 1H); 8.10(d, 1H); 7.98(d, 2H); 7.78(ddd, 1H); 7.61- 7.50(m, 5H); 7.50-7.40(m, 4H); 7.30- 7.21(m, 2H); 7.00(s, 1H); 6.95(d, 1H); 6.85(d, 2H); 5.10(dt, 1H); 3.82(d, 2H); 3.72- 3.62(m, 2H); 3.28(dd, 2H); 3.19(dd, 2H); 2.90-2.70(m, 4H); 1.90-1.70(m, 4H); 0.98(t, 3H).

实例	元素分析	IR (KBr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 源 200 °C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 k
35	计算值C,65.94; H,5.97; N,8.09; Cl,15.36; 实测值C,64.99; H,6.22; N,7.82; Cl,13.65.	1650; 1495; 1240.	A) 619 (MH+); 641 (MNa+); B (ESI DAU+ 619) 237; 210.	10.71(s br, 1H); 9.37(d, 1H); 8.08(d, 1H); 7.93(dd, 2H); 7.76(ddd, 1H); 7.65- 7.52(m, 5H); 7.48-7.40(m, 4H); 7.33- 7.28(m, 1H); 7.30(d, 2H); 7.02(d, 2H); 5.10(dt, 1H); 3.78(d, 2H); 3.71-3.63 (m, 2H); 3.31(dd, 2H); 3.10(dd, 2H); 2.95- 2.70 (m, 4H); 1.90-1.75(m, 4H); 1.00(t, 3H).
36	计算值C,68.11; H,6.45; N,8.15; Cl,10.31; 实测值C,66.66; H,6.70; N,7.87; Cl, 9.78.	1650; 1450; 1240; 1020.	A) 615 (MH+); 637 (MNa+); B (ESI DAU+ 615) 233.	11.00(s br, 1H); 9.38(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.94(dd, 2H); 7.75(ddd, 1H); 7.68- 7.52(m, 5H); 7.49-7.41(m, 4H); 7.31(dd, 1H); 6.99(d, 2H); 6.89(d, 2H); 5.10(dt, 1H); 3.71(s, 3H); 3.71-3.65 (m, 2H); 3.60(d, 2H); 3.30(dd, 2H); 3.10(dd, 2H); 3.00-2.85(m, 2H); 2.85- 2.70(m, 2H); 1.90-1.78 (m, 4H); 0.99(t, 3H).
37	计算值C,67.89; H,6.50; N,8.12; Cl,12.84; 实测值C,64.53; H,6.65; N,7.53; Cl,12.95	1660; 1510; 1440.	A) 599 (MH+); B (CID Offset 46 V) 217; 189.	10.80(s br, 1H); 9.38(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.94(dd, 2H); 7.76(ddd, 1H); 7.65- 7.52(m, 5H); 7.48-7.40(m, 4H); 7.30(dd, 1H); 7.09(d, 2H); 6.90(d, 2H); 5.10(dt, 1H); 3.75-3.62(m, 4H); 3.29(dd, 1H); 3.05(dd, 1H); 2.97- 2.70(m, 6H); 2.23(s, 3H); 1.90-1.75(m, 4H); 0.99(t, 3H).

实例	元素分析	IR (Kbr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 源: 200 $^{\circ}\text{C}$ ; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 k
38		3290; 2970; 1690; 1640; 1530; 1420; 1170.	A) 609 (MH+); 631 (MNa+)	9.28(d, 1H); 8.06(d, 1H); 7.92(dd, 2H); 7.72(ddd, 1H); 7.63-7.50(m, 5H); 7.45(d, 2H); 7.38(dd, 2H); 7.28(dd, 1H); 5.09(dt, 1H); 3.69-3.58 (m, 2H); 3.17(m, 4H); 2.01(m, 6H); 1.89-1.74 (m, 2H); 1.51-1.41(m, 2H); 1.39(s, 9H); 0.90(t, 3H).
39	计算值C, 62.18; H, 6.36; N, 9.06; Cl, 17.21; 实测值C, 57.72; H, 6.58; N, 8.31; Cl, 16.11.	1650; 1450; 1300.	A) 509 (MH+); 531 (MNa+); B (ESI DAU+ 509) 127.	11.99(s br, 1H); 10.09(s br, 1H); 9.89(s br, 1H); 9.38(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.92(dd, 2H); 7.75 (ddd, 1H); 7.64- 7.55(m, 5H); 7.48-7.41(m, 4H); 7.32(m, 1H); 5.10(dt, 1H); 3.72-3.62 (m, 2H); 3.53-3.30(m, 6H); 3.30- 3.05(m, 2H); 2.82-2.62 (m, 2H); 1.91- 1.75(m, 4H); 0.99(t, 3H).
40	计算值C, 63.78; H, 6.02; N, 12.40; Cl, 13.07; 实测值C, 60.79; H, 6.46; N, 11.81; Cl, 13.10.	1660; 1540; 1350.	A) 587 (MH+); 609 (MNa+); B (ESI DAU+ 587) 205.	11.30(s br, 1H); 9.38(d, 1H); 8.49(d, 2H); 8.09(d, 1H); 7.92(dd, 2H); 7.75(ddd, 1H); 7.65-7.50(m, 5H); 7.48-7.38(m, 4H); 7.27(dd, 1H); 6.79(dd, 1H); 5.10(dt, 1H); 5.65(d, 2H); 3.75-3.62 (m, 2H); 3.39(dd, 2H); 3.29(dd, 2H); 2.81-2.65 (m, 4H); 1.90-1.75(m, 4H); 0.99(t, 3H).

实例	元素分析	IR (Kbr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI; 源 200 °C; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$ )	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 K
41		1650; 1550; 1450; 1300.	A) 576 (M <sup>II+</sup> ); B (ESI DAU+ 576) 194; 166.	10.19(s br, 1H); 9.35(d, 1H); 8.09(d, 1H); 7.93(dd, 2H); 7.75(ddd, 1H); 7.65- 7.53(m, 5H); 7.47-7.39(m, 4H); 7.30(dd, 1H); 5.10(dt, 1H); 3.72- 3.60(m, 2H); 2.99(dd, 2H); 2.79- 2.62(m, 4H); 1.88-1.72(m, 4H); 1.68(d, 2H); 1.53(ddd, 2H); 1.45-1.35(m, 8H); 1.22(m, 2H); 0.99(t, 3H).
42		* 3280; 1728; 1660- 1640.	219; 190; 163	9.27(d, 1H); 9.01(s, 2H); 8.06(d, 1H); 7.91(d, 2H); 7.71(ddd, 1H); 7.58(m, 2H); 7.48-7.31(m, 7H); 7.21(dd, 1H); 5.08(dt, 1H); 3.69(t, 2H); 3.51-3.35 (m, 2H); 1.90-1.69(m, 4H); 0.97(t, 3H).
43		3230; 1660; 1550.	A) 447 (M <sup>H+</sup> ); B (ESI DAU+447) 261; 119; 91.	9.50 (2d, 1H); 7.70-8.10 (m, 3H); 7.10-7.55 (m, 11H); 6.48-6.90 (m, 3H); 5.30 (s, 1H); 4.85-5.15 (m, 2H); 1.65-1.95 (m, 2H); 0.90 (2t, 3H).
44		3498; 3185; 2968-2637; 1650; 1535.	408; 273; 380.	8.89 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.74 (m, 2H); 7.62 (dd, 2H); 7.57-7.44 (m, 6H); 7.39 (dd, 2H); 7.29 (dd, 1H); 7.20-7.10 (m, 3H); 6.89 (m, 2H); 5.13 (dt, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.10 (s, 2H); 2.02-1.80 (m, 2H); 1.68 (s, 3H); 0.98 (t, 3H).

实例	元素分析	IR (Kbr); $\text{cm}^{-1}$	MS (EI); 源 200 $^{\circ}\text{C}$ ; 70 eV; 200 $\mu\text{A}$	300 MHz $^1\text{H}$ NMR (DMSO), 303 k
45		3419; 3163; 3059-2933; 1656; 1542.	514; 223; 210; 132; 91.	9.52 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.86 (dd, 2H); 7.79 (ddd, 1H); 7.63 (m, 2H); 7.49-7.36 (m, 16H); 7.30-7.20 (m, 3H); 5.01 (dt, 1H); 4.09 (m, 4H); 3.99 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 1.81-1.71 (m, 2H); 0.82 (t, 3H).
46		3388; 2930; 1630; 1563.	438 ; 383; 320; 303; 291; 247; 219; 204; 119; 105; 91; 56.	9.48(d,1H); 8.91(s br,1H); 8.09(d,1H); 7.98(dd,2H); 7.76(ddd,1H); 7.61(m,2H); 7.58-7.50(m,3H); 7.48-7.25(m,8H); 7.21(d,2H); 5.07(dt,1H); 3.98-3.85 (m,2H); 2.85(s br,6H); 1.90-1.74(m,2H); 0.93(t,3H).

\*液体石蜡模制 A) ESI POS; TSQ 700; 溶剂 : 甲醇/喷雾 : 4.5 kV/ 雾化器 : 60 eV/ 毛细管 220  $^{\circ}\text{C}$ .

表 4 药理数据

实施例号	在 hNK-3-CHO <sup>a</sup> 中结合的亲和力 IC <sub>50</sub> (nM)
2	1.6
5	1.2
6	0.8
9	3.2
11	2.6
14	1.7
17	3.4
18	0.4
21	0.9
22	1.3
30	1.1
31	3.3
33	0.7
34	0.8
40	1.1
42	2.7

<sup>a</sup> hNK - 3 - CHO 即为 CHO 细胞株中表达的人神经激肽 - 3 - 受体; 使用的幅射配位基为 [<sup>125</sup>I] - [Me-Phe<sup>7</sup>] - NKB。