

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D215/46

A61K 31/47 C07D401/12

C07D405/12



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96198358.2

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1166639C

[22] 申请日 1996. 11. 7 [21] 申请号 96198358.2

[30] 优先权

[32] 1995. 11. 16 [33] CH [31] 3250/1995

[86] 国际申请 PCT/EP1996/004866 1996. 11. 7

[87] 国际公布 WO1997/018193 英 1997. 5. 22

[85] 进入国家阶段日期 1998. 5. 15

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 W·霍海兹 R·马斯凯德里

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

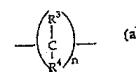
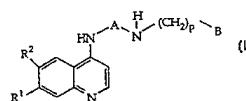
代理人 刘金辉

权利要求书 4 页 说明书 71 页

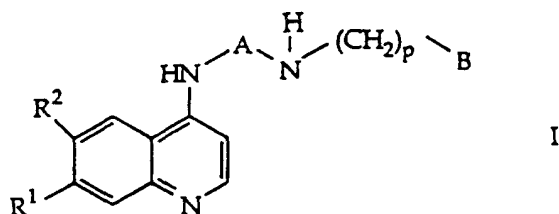
[54] 发明名称 抗疟的喹啉衍生物，其制备方法及其用途

[57] 摘要

公开了用作治疗活性物质，特别是用作抗疟疾的活性物质的通式 I 的 N₁-芳烷基-N₂-喹啉-4-基-二胺衍生物及通式 I 的碱性化合物的可药用的盐，其中 R¹表示卤素或三氟甲基、R²表示氢、卤素或三氟甲基、A 表示 (a) 或 (C₅-C₆)-环亚烷基、n 表示 1 至 4、R³和 R⁴各自独立地表示氢或甲基、p 表示 0-3 和 B 表示芳基。



1. 如下通式 I 的化合物及通式 I 的碱性化合物的可药用盐:



其中

R^1 表示卤素或三氟甲基;

R^2 表示氢、卤素或三氟甲基;

A 表示 $\text{---}\left(\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ C \\ | \\ R^4 \end{array}\right)_n\text{---}$ 或 (C₅-C₆)-环亚烷基;

n 表示 1 至 4

R^3 和 R^4 各自独立地表示氢或甲基;

p 表示 1-3, 和

B 表示萘基, 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基, 具有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子的单环芳族杂环, 苯基或被卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、三氟甲基、氰基、二 C₁-C₄ 烷基氨基或其 N-氧化物、苯氧基、苯基或甲硫基单取代、二取代或三取代的苯基, 其中当 A 为 $\text{---}(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_n\text{---}$ 时, B 不为未取代苯基或被甲基单取代的苯基或被烷氧基三取代的苯基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 B 表示苯基, 萘基, 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基和被 1-3 个选自卤素、羟基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、三氟甲基、氰基、二 C₁-C₄ 烷基氨基或其 N-氧化物、苯氧基、苯基或甲硫基的取代基取代的苯基。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 表示氯, R^2 表示氢, p 表示 1 或 2, A 表示 $\text{---CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{---}$, B 表示单-、二-或三取代苯环。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 为 N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3-氯-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺、

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺、

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-羟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺、

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-羟基-5-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺、

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-羟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺。

5. 根据权利要求2的化合物,其中 R^1 表示氯、 R^2 表示氢、p表示1、A表示环己烷-1,2-二基或环己烷-1,4-二基和B表示未取代或单取代或二取代苯环。

6. 根据权利要求5的化合物,为(1S,2S)- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(苄基)-环己烷-1,2-二胺、

(1S,2S)- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-氯苄基)-环己烷-1,2-二胺、

(1S,2S)- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-二甲氨基苄基)-环己烷-1,2-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-二甲氨基苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3-氯苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2-羟基-4-甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3,5-二甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-甲硫基苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-二乙氨基苄基)-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(联苯-4-基甲基)-环己烷-1,4-二胺、

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[2-(3,5-二甲氧基苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺、

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺、

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-二甲氨基苄基)-环己烷-1,4-二胺、

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2,6-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺。

7. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 为氯, R^2 为氢,p为1,A为- $CH_2C(CH_3)_2$ -。

8. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 为氯, R^2 为氢,p为2,A为环己烷-1,4-二基且B为二取代苯环。

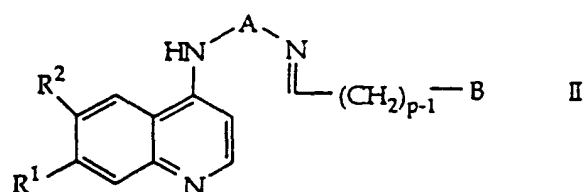
9. 根据权利要求8的化合物,为反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基)环己烷-1,4-二胺。

10. 一种用于治疗或预防疟疾的药物组合物, 含有根据权利要求 1-9 任何一项的通式 I 化合物和药物上惰性的无机或有机载体。

11. 根据权利要求 10 的药物组合物, 还含有防腐剂、加溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、抗氧剂和包衣剂。

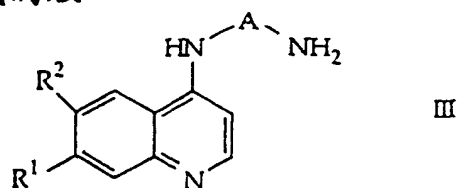
12. 一种制造权利要求 1-9 任何一项的化合物的方法, 该方法包括:

a) 将如下通式的 Schiff 碱还原



其中取代基具有权利要求 1 中描述的含义,
或

b) 使如下通式的胺

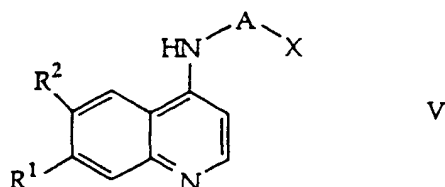


与如下通式的化合物反应



其中 X 表示离去基团, 其它取代基具有权利要求 1 中描述的含义,
或

c) 使如下通式的化合物

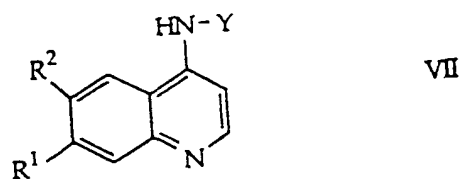


与如下通式的胺反应



其中所有取代基具有权利要求 1 中描述的含义,
或

d) 使如下通式的酮或醛与通式 VI 的胺和还原剂反应,



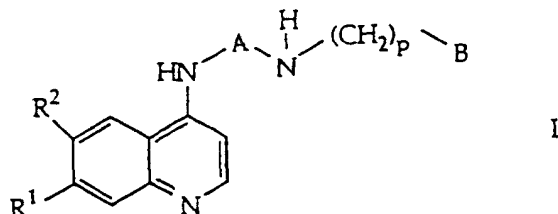
其中 Y 表示 $-\left(\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ C \\ | \\ R^4 \end{array}\right)_{n-1} \begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C=O \end{array}$ 或氧代-(C₅-C₆)-环烷基, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有权利要求 1 中描述的含义, 和

e) 若需要, 将获得的化合物转化为可药用的酸加成盐。

13. 根据权利要求 1-9 任何一项的化合物在生产抗疟药物中的用途。

抗疟的喹啉衍生物、其制备方法及应用

本发明涉及喹啉衍生物，特别是如下通式的 N_1 -芳烷基- N_2 -喹啉-4-基-二胺衍生物及通式 I 的碱性化合物的可药用的盐：



其中

R^1 表示卤素或三氟甲基；

R^2 表示氢、卤素或三氟甲基；

A 表示 $\left(\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ C \\ | \\ R^4 \end{array} \right)_n$ 或 (C_5-C_6) -环亚烷基；

n 表示 1 至 4；

R^3 和 R^4 各自独立地表示氢或甲基；

p 表示 1-3 和

B 表示芳基，条件是当 B 为未取代苯基时，A 不表示 $CH(CH_3)(CH_2)_3$ ；且当 B 为被甲氧基三取代的苯基时，A 不表示 $CH(CH_3)(CH_2)_2$ 或 $CH(CH_3)(CH_2)_3$ 。所有可能的立体异构体和它们的外消旋体都包括在通式 I 中。

这些新化合物具有的性能使得它们不仅对氯喹敏感的疟疾病原体，而且对耐氯喹的疟疾病原体具有活性。因此，它们特别适合预防和治疗疟疾，特别是当疟疾病原体耐氯喹时。

具有抗疟活性的氯喹衍生物类似物是广为已知的。在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)，(1971)，14，183 中公开了某些对敏感性疟疾菌株具有疟疾活性的 7-氯-4-(取代氨基)喹啉。

WO 93/07126 和 J. Med. Chem. (1992)，35, 2129 公开了对耐氯喹

的疟疾菌株具有活性的双喹啉衍生物。

《化学文摘》(Chemical Abstract), (1980), 92:18031v 也提到了 4 - 氯 - 7 - 碘喹啉。公开了某些用于黑瘤检测的非芳基取代的化合物。

本发明的目的是上述通式 I 的化合物及其可药用的盐和治疗活性物质, 制备这些化合物和盐的方法, 和其用于治疗目的, 特别是用于预防或治疗疟疾的用途, 以及含通式 I 的化合物或其盐的药物, 和生产这些药物的方法。

用于本说明书中的术语“低级烷基”表示直链或支化饱和烃残基如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。“卤素”是指氯、溴、氟或碘。

当通式 I 中的 A 表示脂族烃链时，支化链如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 是特别优选的。

术语“环亚烷基”优选包括环戊基或环己基。

术语“芳基”通常包括苯基或取代苯基，其中取代基个数优选为 1-3，取代基选自卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、 CF_3 、氰基、二低级烷氧基或其 N-氧化物、苯氧基、苯基或甲硫基 (methyl sulphanyl)。

此外术语“芳基”通常包括萘基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯、或具有 1 或 2 个杂原子，特别是 N 和/或 O 的单环或双环芳族杂环，例如吡啶基、喹啉基或呋喃基。环如苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、萘-1-基、萘-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基或喹啉-4-基是优选的。

通式 I 的优选化合物特别为其中 R^1 表示氯、 R^2 表示氢、p 表示 1，A 表示 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ，B 表示未取代、单取代或二取代的苯环的那些化合物。

这些化合物的例子是：

$\text{N}_1-(7\text{-氯-喹啉-4-基})-\text{N}_2-(3\text{-氯-苄基})-2\text{-甲基-丙烷-1,2-二胺}$ 、

$\text{N}_1-(7\text{-氯-喹啉-4-基})-\text{N}_2-(\text{苄基})-2\text{-甲基-丙烷-1,2-二胺}$ 、

$\text{N}_1-(7\text{-氯-喹啉-4-基})-\text{N}_2-(2\text{-羟基-3-甲氧基-苄基})-2\text{-甲基-丙烷-1,2-二胺}$ 、

$\text{N}_1-(7\text{-氯-喹啉-4-基})-\text{N}_2-(2\text{-羟基-5-甲氧基-苄基})-2\text{-甲基-丙烷-1,2-二胺}$ 和

$\text{N}_1-(7\text{-氯-喹啉-4-基})-\text{N}_2-(4\text{-羟基-3-甲氧基-苄基})-2\text{-甲基-丙烷-1,2-二胺}$ 。

通式 I 中 R^1 表示氯、 R^2 表示氢、p 表示 1 或 2、A 表示环己烷-1,2-二基或环己烷-1,4-二基和 B 表示未取代、单取代、二取代或三取代苯环的那些化合物也是优选的。

这些化合物的例子特别为:

(1S, 2S) - N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(苄基)-环己烷-1, 2-二胺、

(1S, 2S) - N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-氯苄基)-环己烷-1, 2-二胺、

(1S, 2S) - N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-二甲氨基苄基)-环己烷-1, 2-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-二甲氨基苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3-氯苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2-羟基-4-甲氧基-苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3, 5-二甲氧基-苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-甲硫基苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-二乙氧基苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(联苯-4-基)甲基-环己烷-1, 4-二胺、

反- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(3, 5-二甲氧基苄基)-乙基]-环己烷-1, 4-二胺、

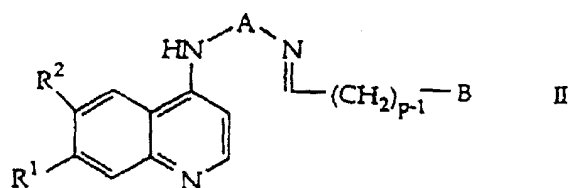
顺- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-甲氧基-苄基)-环己烷-1, 4-二胺、

反- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-二甲氨基苄基)-环己烷-1, 4-二胺和

反- N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2, 6-二氯-苄基)-环己烷-1, 4-二胺。

本发明通式 I 的化合物可按照本发明通过如下方法制备:

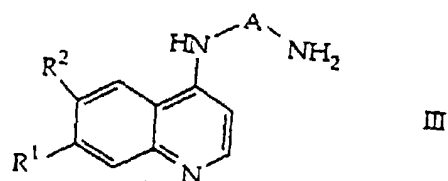
a) 将如下通式的 Schiff 碱还原



其中取代基具有上述含义,

或

b) 使如下通式的胺



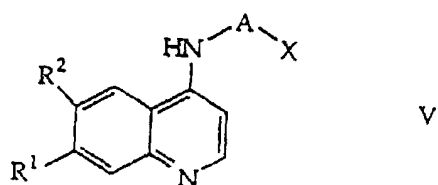
与如下通式的化合物反应



其中 X 表示离去基团, 其它取代基具有上述含义,

或

c) 使如下通式的化合物



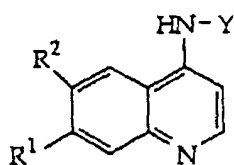
与如下通式的胺反应



其中所有取代基具有上述含义,

或

d) 使如下通式的酮或醛与通式 VI 的胺和还原剂反应,



VII

其中 Y 表示 $\begin{pmatrix} R^3 \\ | \\ C \\ | \\ R^4 \end{pmatrix}_{n-1} \cdot C=O$ 或氧代-(C₅-C₆)-环烷基, R¹和 R²具有上述含义, 和

e) 若需要, 将获得的化合物转化为可药用的酸加成盐。

按照本发明方法的方法变体 a), 通式 II 的 Schiff 碱被还原。合适的还原剂是复合氢化物、乙硼烷、活性金属或甲酸。使用复合氢化物如硼氢化钠是特别优选的。在温度 0 至 30 °C, 优选室温下还原。合适的溶剂是醇或醇与氯代烃的混合物。对于用硼氢化钠还原, 乙醇或乙醇-二氯甲烷混合物是优选的。当用甲酸作为还原剂时, 甲酸或另一种稀释酸也可用作溶剂。

通式 I 的化合物按照方法变体 b) 通过通式 III 的胺与通式 IV 的化合物反应获得。卤素或脂族或芳族磺酰氧基作为通式 IV 中的离去基团是合适的。反应可方便地在溶剂中, 例如在醇如甲醇或乙醇中, 或在非质子传递溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 在温度范围 0 至 100 °C 中进行 1 至 24 小时。精确的反应条件取决于相应的反应物。

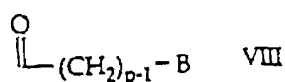
通式 V 的化合物与通式 VI 的胺的反应按照方法变体 c) 进行。卤素或脂族或芳族磺酰氧基这里作为离去基团 X 也是合适的。反应方便地在温度 120 至 180 °C 之间进行。苯酚、乙氧基乙醇、二甲基乙酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮作为溶剂是合适的。反应时间可为 2 至 28 小时。

通式 VII 的醛或酮与通式 VI 的胺根据方法变体 d) 的反应以本身已知的方式进行。VII 和 VI 方便地在溶剂如醇或甲苯中进行, 其中非必要地加入水分离剂如分子筛, 然后加入还原剂如复合氢化物 (例如硼氢化钠)、乙硼烷或金属。VII 和 VI 还可在还原剂如氢气和催化剂存在下反应或与甲酸反应。

通过加入酸使其转化为可药用的盐。盐酸、甲磺酸或乙酸是特别优选的, 因为其相应盐具有生理相容性。特别合适的溶剂通常为: 水、甲醇、乙醇、异丙醇、二乙醚、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺或二噁烷。

可按照本身已知的方法制备方法变体 a)-d) 所需的中间体。实施例 118-124 描述了制备所需中间体的某些可能性。

通式 II 的 Schiff 碱方便地通过通式 III 的二胺与如下通式的醛反应得到:



该反应方便地在惰性气体气氛中在温度 20 °C 至溶剂（如乙醇、甲苯或二氯甲烷）的沸腾温度之间进行。反应时间可为 1 至 24 小时，合适地为 2 至 12 小时。形成的反应水可通过水结合试剂，如分子筛（优选 4 Å）、无水硫酸钠，通过与溶剂一起蒸发或通过在水分离器上共沸蒸馏除去。

如上所述，本发明通式 I 的 N₁-芳烷基-N₂-喹啉-4-基-二胺衍生物和其可药用的盐具有特别有价值的药理性能。

它们特别具有极好的抗疟疾病原体的活性。它们对病原体的耐氯喹菌株的活性与对氯喹敏感菌株一样良好。因此，本发明的化合物甚至在病原体对氯喹不反应的情况下也可用于预防和治疗疟疾。

本发明的化合物不仅对耐氯喹的疟疾病原体、而且对氯喹敏感的疟疾病原体的活性本身表现在对人病原性恶性疟原虫的各种菌株强的体外可测量生长抑制，如下表 1 中列出的。特别耐氯喹菌株的生长抑制与对氯喹敏感菌株的生长抑制比例（作为“耐药指数”）给出与氯喹无交叉耐药的测量值。由于本发明所有化合物的耐药指数在 0.7 至 2.5 之间，因此它们等效抑制疟疾病原体的敏感和耐药菌株的生长。因此甚至当氯喹无效时，它们同样适合预防疟疾和治疗疟疾。抗疟疾病原体的良好活性同样在动物实验中显示。对被疟疾病原体感染的小鼠口服和皮下给药后测量的有效剂量在下表 2 中给出。

体外测定抗恶性疟原虫活性的试验方法

按照 Desjardin 等人的方法（Desjardins, R. E. 等人：通过半自动化微稀释工艺在体外定量评估抗疟活性，Antimicrob. Agents

Chemother. 16, 710-718, (1979)), 对来自异步性培养物的恶性疟原虫红细胞内阶段进行制剂试验。

培养基由其中加入 25 mM HEPES、25 mM NaHCO₃、100 µg/ml 新霉素和 105 人血清(A⁺)的 RPMI 1640 组成。人 A⁺红血球用作恶性疟原虫的宿主细胞。寄生虫保持在 37 °C 下在 3 % O₂、4 % CO₂、93 % N₂ 和 95 % 相对湿度的气氛中。

为了测定活性, 将制剂溶于 DMSO 中, 在培养基中预稀释至合适的起始浓度, 然后在第二阶段在 6-7 步内滴定至微滴定板上。加入寄生虫培养物 (0.7 % 寄生物血症, 在 2.5 % 红血球悬浮液中) 后, 将试验板在上面给定条件下孵育约 72 小时。用 [G-³H]-次黄嘌呤混合物测定与在相同试验板上的未处理对比培养物相比的寄生虫在不同制剂浓度中的生长。由所得剂量-活性曲线按照分对数回归分析计算 50 % 生长抑制 (IC₅₀)。

对至少一种耐氯喹和一种氯喹敏感恶性疟原虫菌株试验制剂。为了进一步的表征, 包括另一些敏感和耐药菌株。

体内测定抗贝氏疟虫 (Plasmodium berghei) 活性的试验方法

对被疟疾病原体 (贝氏疟虫) 感染的小鼠试验制剂。将重约 25 g 的雄性白化鼠 (IBM: MORO (SPF), FUELLINS DORF) 用作试验动物。将它们按每笼 5 个动物一组保持在 21-22 °C 的气候室中。它们任意接受具有低 PABA 含量的规定食物 (NAFAG FUTTER" No. 9009 PAB-45, PABA 含量 45 mg/kg) 和饮用水。在试验的第一天 (D0), 试验动物感染上贝氏疟虫 (菌株 ANKA)。为此, 使用具有约 30 % 寄生物血症的给体鼠的肝素化血液, 将该血液用生理盐水稀释, 使其含 10⁸ 寄生的红细胞/ml。将 0.2 ml 此悬浮液静脉注射 (i. v.) 至要处理的小鼠和对比小鼠内。在未处理的对比动物中, 感染后第三天 (D+3) 寄生物血症通常达到 30-40 %, 而试验的动物通常在 +5 至 +7 天内死亡。

将要试验的物质溶于或悬浮于蒸馏水或 7 % Tween 80、3 % 醇 (96%) 和水的混合物中。通常, 将 0.25 ml 此溶液或悬浮液对 5 个试验

动物形成的组皮下和口服给药一次。感染后治疗进行 24 小时。将 10 个对比动物按相同方式每次试验用溶剂或悬浮介质治疗。

在第一次试验中，所有物质以单一剂量 10 mg/kg 试验。只有在此试验 (10 mg/kg) 中显示寄生物血症降低 90 % 的那些物质用于滴定。试验物质的合适稀释液可用于获得活性的准确滴定。

治疗 48 小时 (D+3) 后，用来自所有动物尾静脉的血液制备涂片并用吉姆萨 (giemsa) 染色。通过在显微镜下计数测量对比组和已用试验物质治疗组中的平均红细胞感染率 (寄生物血症, %)。计算对比组 (100 %) 与治疗组的感染率平均值之差，表示为百分比降低 (GI %)。通过 JMP 程序 (非线性拟合) 用数学方式测定 ED_{50} 或 ED_{90} 。 ED_{50} (ED_{90}) (mg/kg) 是一次给药后与对比组相比平均红细胞感染率降低 50 % (90 %) 的剂量。

表 1：在体外对人病原性恶性疟原虫菌株 NF54（作为氯喹敏感菌株）和人病原性恶性疟原虫 K1（作为耐氯喹菌株）的生长抑制测量值（ IC_{50} values, ng/ml），以及“耐药指数”：耐氯喹菌株 K1 的 IC_{50} 值与氯喹敏感菌株 NF54 的 IC_{50} 值的比值，作为耐试验物质的测量值。

	IC_{50} (ng/ml) 对恶性疟原虫 NF54	IC_{50} (ng/ml) 对恶性疟原虫 K1	耐药指数
氯喹	6.7	95.0	14.2
二磷酸盐			
氯酚喹	2.5	3.5	1.4
实施例 1	12.6	17.5	1.4
实施例 2	7.1	14.8	2.1
实施例 3	13.7	18.3	1.3
实施例 4	9.1	8.8	1.0
实施例 5	49.3	57.2	1.2
实施例 6	10.3	14.5	1.4
实施例 7	24.0	34.9	1.5
实施例 8	16.1	18.9	1.2
实施例 9	13.2	16.7	1.3
实施例 10	51.7	50.4	1.0
实施例 11	29.3	48.0	1.6
实施例 12	84.7	197.0	2.3
实施例 13	2.7	16.1	6.0
实施例 14	4.8	28.4	5.9
实施例 15	4.3	14.7	3.4
实施例 16	2.0	17.0	8.5
实施例 17	6.4	17.4	2.8
实施例 18	5.5	21.0	3.8
实施例 19	4.9	14.3	2.9
实施例 20	4.4	10.8	2.5

实施例 21	5.1	9.3	1.8
实施例 22	11.6	18.9	1.6
实施例 23	29.6	32.5	1.1
实施例 24	7.9	13.2	1.7
实施例 25	17.3	12.9	0.7
实施例 26	26.3	37.3	1.4
实施例 27	16.0	23.3	1.5
实施例 28	4.0	10.7	2.7
实施例 29	7.7	16.2	2.1
实施例 30	6.7	11.4	1.7
实施例 31	6.5	9.9	1.5
实施例 32	7.6	14.7	1.9
实施例 33	6.3	7.1	1.1
实施例 34	7.2	15.0	2.1
实施例 35	6.4	13.3	2.1
实施例 36	16.2	20.7	1.3
实施例 37	11.0	11.0	1.0
实施例 38	10.1	15.1	1.5
实施例 39	7.8	10.3	1.3
实施例 40	3.6	7.1	2.0
实施例 41	13.5	18.7	1.4
实施例 42	8.7	12.6	1.4
实施例 43	16.0	18.1	1.1
实施例 44	10.8	15.4	1.4
实施例 45	12.3	12.5	1.0
实施例 46	10.1	12.6	1.2
实施例 47	9.4	13.6	1.4
实施例 48	12.3	15.9	1.3
实施例 49	8.2	12.4	1.5
实施例 50	14.2	14.3	1.0
实施例 51	12.3	9.1	0.7
实施例 52	34.6	55.6	1.6
实施例 53	15.9	14.9	0.9
实施例 54	19.3	29.0	1.5
实施例 55	7.8	14.5	1.9
实施例 56	31.3	53.7	1.7
实施例 57	21.7	28.2	1.3
实施例 58	29.3	69.0	2.4

实施例 59	166.4	185.7	1.1
实施例 60	7.7	12.2	1.6
实施例 61	12.7	11.2	0.9
实施例 62	50.8	64.2	1.3
实施例 63	10.1	14.6	1.4
实施例 64	35.7	82.3	2.3
实施例 65	9.9	25.3	2.6
实施例 66	5.6	10.5	1.9
实施例 67	9.1	23.0	2.5
实施例 68	5.9	14.6	2.5
实施例 69	3.7	4.6	1.2
实施例 70	3.8	6.6	1.7
实施例 71	7.1	9.3	1.3
实施例 72	11.6	11.2	1.0
实施例 73	15.0	19.0	1.3
实施例 74	23.3	14.5	0.6
实施例 75	25.0	18.0	0.7
实施例 76	7.2	6.1	0.8
实施例 77	96.6	63.2	0.7
实施例 79	4.1	7.7	1.9
实施例 80	8.9	18.4	2.1
实施例 81	4.3	9.7	2.3
实施例 82	5.7	8.5	1.5
实施例 83	8.6	5.9	0.7
实施例 84	6.9	7.8	1.1
实施例 85	4.6	3.9	0.8
实施例 86	5.6	7.0	1.3
实施例 87	6.2	10.2	1.6
实施例 88	7.4	21.4	2.9
实施例 89	2.2	17.5	8.0
实施例 90	49.7	98.8	2.0
实施例 91	3.4	10.9	3.2
实施例 92	2.2	8.0	3.6
实施例 93	3.4	8.3	2.4
实施例 94	2.9	9.8	3.4
实施例 95	2.7	9.3	3.4
实施例 96	1.6	9.0	5.6
实施例 97	4.1	17.8	4.3

实施例 98	4.5	8.5	1.9
实施例 99	3.3	4.2	1.3
实施例 100	1.9	4.0	2.1
实施例 101	2.7	2.9	1.1
实施例 102	2.1	3.6	1.7
实施例 103	2.1	4.6	2.2
实施例 104	3.6	20.2	5.6
实施例 105	3.4	15.3	4.5
实施例 106	1.5	4.4	2.9
实施例 107	1.4	3.4	2.4
实施例 108	4.6	18.4	4.0
实施例 109	1.8	3.8	2.1
实施例 110	2.8	17.2	6.1
实施例 111	2.9	10.4	3.6
实施例 112	4.3	17.2	4.0
实施例 113	3.0	7.6	2.5
实施例 114	2.9	8.4	2.9

表 2：在小鼠体内测量的抗贝氏疟虫活性：GI%为一次口服(po)或皮下(sc)给药剂量 10 mg/kg 试验物质后寄生虫血症降低百分比；ED₅₀是试验物质的有效口服给药剂量

	po 给药后的 生长抑制%	sc 给药后的 生长抑制%
氯喹	99.9	99.9
二磷酸盐		
氯酚喹	99.9	99.9
实施例 3	96.0	8.0
实施例 4	68.0	73.0
实施例 5	83.0	69.0
实施例 6	99.7	95.0
实施例 7	96.0	54.0
实施例 8	99.0	95.0
实施例 9	66.0	74.0
实施例 10	99.2	99.3

实施例 11	99.9	99.8
实施例 12	98.0	4.0
实施例 13	99.9	99.9
实施例 14	100.0	100.0
实施例 15	600	92.0
实施例 16	99.8	99.9
实施例 17	32.0	87.0
实施例 18	100.0	100.0
实施例 19	21.0	toxic
实施例 20	94.0	98.0
实施例 21	99.9	100.0
实施例 22	42.0	84.0
实施例 23	97.0	98.0
实施例 24	81.0	95.0
实施例 25	99.2	99.8
实施例 27	99.0	98.0
实施例 28	79.0	96.0
实施例 29	74.0	99.0
实施例 30	70.0	95.0
实施例 31	39.0	98.0
实施例 33	10.0	97.0
实施例 40	84.0	95.0
实施例 43	30.0	98.0
实施例 44	98.0	99.0
实施例 45	98.0	97.0
实施例 46	99.7	99.0
实施例 47	70.0	79.0
实施例 48	99.9	99.9
实施例 49	88.0	87.0
实施例 50	93.0	96.0
实施例 51	82.0	99.0
实施例 56	98.0	97.0
实施例 57	99.4	99.7
实施例 58	72.0	88.0
实施例 60	67.0	87.0
实施例 61	99.6	99.6
实施例 62	99.8	99.8
实施例 63	99.9	99.9

实施例 64	87.0	66.0
实施例 66	99.9	99.6
实施例 67	99.0	99.0
实施例 68	99.9	99.6
实施例 69	100.0	100.0
实施例 70	99.9	99.9
实施例 71	99.8	99.9
实施例 72	99.5	99.9
实施例 73	23.0	96.0
实施例 74	83.0	84.0
实施例 75	99.8	99.7
实施例 76	96.0	96.0
实施例 77	99.0	98.0
实施例 78	99.9	100.0
实施例 79	99.9	100.0
实施例 80	99.9	100.0
实施例 81	100.0	100.0
实施例 82	99.9	99.9
实施例 83	100.0	100.0
实施例 84	100.0	100.0
实施例 85	99.9	100.0
实施例 86	99.9	99.9
实施例 87	98.0	94.0
实施例 88	66.0	99.9
实施例 89	99.8	99.9
实施例 90	45.0	60.0
实施例 91	88.0	86.0
实施例 92	85.0	99.7
实施例 93	98.0	99.0
实施例 94	99.0	99.9
实施例 95	98.0	99.7
实施例 96	95.0	98.0
实施例 97	49.0	99.0
实施例 98	50.0	93.0
实施例 99	91.0	96.0
实施例 100	14.0	99.0
实施例 101	72.0	84.0
实施例 102	72.0	81.0

实施例 103	89.0	99.8
实施例 104	63.0	100.0
实施例 105	55.0	99.0
实施例 106	98.0	99.5
实施例 107	84.0	95.0
实施例 108	110.0	100.0
实施例 109	75.0	91.0
实施例 110	45.0	99.6
实施例 111	25.0	99.8
实施例 112	99.0	99.9
实施例 113	99.7	99.9
实施例 114	99.0	99.9

通式 I 的化合物和通式 I 化合物的可药用酸加成盐可用作例如药物制剂形式的药剂。药物制剂可以例如片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液形式口服给药。然而，给药还可以例如栓剂形式通过直肠进行，例如以注射溶液形式通过胃肠外进行，或通过鼻给药。

通式 I 的化合物和通式 I 化合物的可药用酸加成盐可与药物上惰性的无机或有机载体一起加工，生产药物制剂。例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可用作诸如片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬质明胶胶囊的载体。用于软质明胶胶囊的合适载体是（例如）植物油、蜡、脂肪、半固态和液态多醇等。然而，根据活性组分的性能，对于软质明胶胶囊通常不需要载体。生产溶液和糖浆的合适载体是（例如）水、多醇、甘油、植物油等。用于栓剂的合适载体是（例如）天然或硬化油、蜡、脂肪、半固态或液态多醇等。

药物制剂还可含有防腐剂、加溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、使渗透压变化的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂等。它们还可含有其它治疗上有用的物质。

与其制备方法一样，含通式 I 的化合物或其可药用的酸加成盐和治疗惰性载体的药剂也是本发明的一个目的，所述方法包括将一种或多种通式 I 的化合物和/或其可药用的酸加成盐与一种或多种治疗惰性载体结合成为盖仑制剂给药形式。

根据本发明，通式 I 的化合物及其可药用的酸加成盐可被用于治疗或预防疟疾，以及生产相应的药剂产物。剂量可在宽范围内变化，当然在每一特殊情况下应与个体要求相适应。在口服给药情况下每天

的剂量范围在约 10 mg 至约 2.5 g 通式 I 的化合物或相应量的其可药用的酸加成盐，尽管当发现需要时上限也可超过。

在下面解释本发明而不是用于以任何方式限制本发明范围的实施例中，所有的温度均以摄氏度给出。250MHz-¹H-NMR 光谱于室温下测定；化学位移 δ (ppm)相对于 δ (TMS) = 0.0 ppm。

实施例 1

(2R)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-二甲氨基-苄基)-丙烷-1,2-二胺三盐酸盐

将 0.35 g (2R)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-丙烷-1,2-二胺(见实施例 118)和 0.22 g 4-二甲氨基苯甲醛在 50 ml 乙醇中回流过夜。蒸发溶剂后，将残余物再次溶入 20 ml 乙醇中，接着将 0.05 g 硼氢化钠加入其中并使混合物在室温下反应过夜。然后加入 5 ml 冰醋酸使过量的硼氢化钠分解并将溶剂蒸发。加入 10 ml 甲醇后，将混合物再次蒸发，再次重复加入甲醇和蒸发，然后将混合物在 30 g 硅胶上通过色谱用体积比 10:1 的二氯甲烷与甲醇的混合物纯化。将含产物的级分合并并蒸发，将残余物溶入 5 ml 乙醇中。加入 5 ml 3N 异丙醇盐酸化物后，沉淀出产物的盐酸盐，然后用乙醇/乙醚重结晶。

产量: 0.5 g (70%) 无色晶体 (2R)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-二甲氨基-苄基)-丙烷-1,2-二胺三盐酸盐; m. p. 220 °C。

ISP 质谱: 峰位于

369 (M+H⁺, 8%), 236 (58%), 134 (100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.92 (s, 6H), 3.58 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.0 - 4.5 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.86 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.65 (m, 2H), 9.90 (m, 1H), 14.65 (br.s, 1H)。

实施例 2

(2S)-N₂-(7-氯-喹啉-4-基)-N₁-(4-二甲氨基-苄基)-丙烷-1,2-二胺三盐酸盐

与实施例 1 类似，由 4-二甲氨基苯甲醛和 (2S)-N₂-(7-氯-喹啉-4-基)-丙烷-1,2-二胺(见实施例 119)，得到 (2S)-N₂-(7-氯-喹啉-

4-基)-N₁-(4-二甲氨基-苄基)-丙烷-1,2-二胺三盐酸盐, m. p. 189 °C
(由 EtOH/Et₂O), 收率: 理论值的 57 %。

ISP 质谱: 峰位于

369 (M+H⁺, 20%), 236 (34%), 134 (100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.89 (s, 6H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.35 (m, 1H), 9.55 (m, 1H), 14.45 (br.s, 1H).

实施例 3

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

将 1.25 g N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺和 0.88 g 3,4-二氯苯甲醛在 10 ml 乙醇中回流 3 小时。为了完成反应, 将溶剂在真空中蒸发。将所得的 Schiff 碱再次溶入 20 ml 乙醇中, 并加入 0.19 g 硼氢化钠使其还原为胺。2 小时后加入 10 ml 冰醋酸使过量的还原剂分解。然后将该浑浊溶液在旋转蒸发器上蒸发。将 10 ml 甲醇加入残余物中并将混合物再次蒸发。将加入甲醇和蒸发重复两次。将蒸发的残余物溶入 25 ml 水中。加入氢氧化钠稀溶液将 pH 值调至 10, 分离出产物。将该产物通过用 45 ml 乙酸乙酯重结晶纯化。产量: 1.09 g (53 %), m. P. 178-179 °C。

¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.17 (s, 6H), 3.24 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 6.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.70 (br. t, 1H), 7.35 (dd, J = 2 Hz 和 8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 6 Hz, 1H)。

下面的产物用相应的芳醛按类似方式以游离碱形式获得。

实施例 4

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3-氯苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

M. p. 125-126 °C (由 AcOEt): ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.18 (s,

6H), 3.24 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.45-7.74 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 5

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2,4-二氯苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

M. p. 138-139 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.19 (s, 6H), 3.25 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.59 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 2$ Hz 和 8 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 6

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(3-氯-4-氟-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

M. p. 164-165 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.17 (s, 6H), 3.24 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2$ Hz 和 7 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 7

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-氯-3-三氟甲基苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

M. p. 158-160 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.23 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 8

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(3-三氟甲基苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

M. p. 156-157 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.19 (s, 6H), 3.25 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.45-7.74 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 9

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-三氟甲基苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺

M. p. 145-147 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.19 (s, 6H), 3.25 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.60 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 10

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(3, 5-双-三氟甲基苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺

M. p. 140-141 °C (由 AcOEt): $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.19 (s, 6H), 2.65 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 11

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(吡啶-4-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺

M. p. 157-159 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.17 (s, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 7$ Hz, 2H).

实施例 12

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2,6-二氯苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺

M. p. 154-155 °C (由 MeCN): $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.25 (s, 6H), 2.0 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.59 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 4H), 7.81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 13

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -苄基-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用苯乙醛。收率: 10 %, 分解温度 >250 °C

EI 质谱: 峰位于 380 ((M+H) $^+$, 100%), 276 (80%), 219 (50%); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.96 (br, 9H), 3.08 (br, 4H), 3.32 (br, 1H), 4.10 (br, 1H), 8.93 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.80 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.24 (br, 2H), 14.55 (br, 1H).

实施例 14

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2,4,6-三甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 2,4,6-三甲氧基苯甲醛。收率: 37 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 195 °C

EI 质谱: 峰位于 455 (M^+ , 4%), 196 (28%), 181 (100%); $^1\text{H NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.7-2.2 (m, 8H), 3.14 (br, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (2xs, 6H), 4.03 (br, 3H), 6.30 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.60 (br, 3H), 8.75 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 14.75 (br, 1H).

实施例 15

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2,6-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 2,6-二氯苯甲醛。收率: 43 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. >270 °C

ISP 质谱: 峰位于 434 (M⁺, 100%), 436 ((M+2H)⁺, 90 %);

游离碱的 ¹H-NMR, 在 CDCl₃ 中, δ (ppm): 1.60-2.00 (m, 9H), 2.73 (br, 1H), 3.73 (br, 1H), 4.09 (s, 2H), 5.05 (d, 1H), 6.43 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 2 和 9Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5Hz, 1H).

实施例 16

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2,6-二甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 2,6-二甲氧基苯甲醛。收率: 58 % 的米黄色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 205 °C

ISP 质谱: 峰位于 426 ((M+H)⁺, 100 %); 米黄色晶体的 ¹H-NMR (由碱, 在 CDCl₃ 中), δ (ppm): 1.60-2.00 (m, 8H), 2.70 (br, 2H), 3.75 (br, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.94 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 6.41 (d, J = 7Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9Hz, 2H), 7.17 (t, J = 9Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2 和 10Hz, 1H), 7.72 (d, J = 10Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7Hz, 1H).

实施例 17

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2,3,6-三氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 2,3,6-三氯苯甲醛。收率: 44 % 的白色晶体 (由

甲醇/乙醚), m. p. >270 °C

EI 质谱: 峰位于 469 (M^+ , 90%), 467 (95 %), 258 (80%); 219 (100%);

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.50-2.05

(m, 9H), 2.80 (br, 1H), 3.70 (br, 1H), 4.12 (s, 2H), 5.05 (d, 1H),
6.43 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5\text{Hz}$,
1H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9Hz , 1H), 7.63 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J =$
2Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H).

实施例 18

顺-2-{[4-(7-氯-喹啉-4-基氨基)-环己氨基]-甲基}-3,5-二甲氧基-
苯酚二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 4,6-二甲氧基水杨醛。收率: 23 % 的米黄色晶
体 (由甲醇/乙醚), m. p. 244 °C

ISP 质谱: 峰位于 442 ($(M+H)^+$, 100 %); ; 游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3
中,

δ (ppm): 1.60-2.00 (m, 9H), 2.90 (br, 1H), 3.75
(s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 5.00 (d, 1H), 6.00 (d, $J = 2\text{Hz}$,
1H), 6.06 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J = 2$ 和
10Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J =$
7Hz, 1H).

实施例 19

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2,6-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐
酸盐

与实施例 3 类似, 使用 2,6-二氯苯甲醛。收率: 62 % 的白色晶体 (由
甲醇/乙醚), m. p. 225 °C

ISP 质谱: 峰位于 402 ($(M+H)^+$, 100%), 276 (25 %), 201 (75%); 游离

碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.50–2.00 (m, 9H), 2.75 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 5.05 (d, 1H), 6.42 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9Hz , 1H), 7.62 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H).

实施例 20

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3-苄基-丙基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 3-苄基丙醛。收率: 15 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), 分解温度 160°C

ISP 质谱: 峰位于 445 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100%), 223 ($1/2 (\text{M}+2\text{H})^{2+}$, 25 %);

二盐酸盐的 $^1\text{H-NMR}$, 在 d_6 -DMSO 中, δ

(ppm): 1.64–2.25 (m, 10H), 2.69 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.90 (br, 2H), 3.24 (br, 1H), 4.08 (br, 1H), 6.90 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.75 (dd, $J = 2$ 和 9Hz , 1H), 8.16 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.75 (d, br, 2H), 8.88 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 9.18 (br, 2H), 14.4 (br, 1H).

实施例 21

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用茴香醛。收率: 34 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), M. p. $>185^\circ\text{C}$

EI 质谱: 峰位于 395 (M^+ , 26%), 260 (65 %), 219 (34%), 121 (100%);

二盐酸盐的 $^1\text{H-NMR}$, 在 d_6 -DMSO 中, δ (ppm):

1.66–2.25 (m, 8H), 3.18 (br, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (br, 3H), 6.90 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.78 (dd, $J = 2$ 和 9Hz , 1H), 8.11 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J = 7\text{Hz}$,

1H), 8.64 (d, br, 2H), 8.87 (d, J = 9Hz, 1H), 9.32 (br, 2H), 14.5 (br, 1H).

实施例 22

顺-N₁-(2-氯-6-硝基-苄基)-N₄-(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 3 类似, 使用 2-氯-6-硝基苯甲醛。收率: 23 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), M. p. >260 °C

ISP 质谱: 峰位于 445 ((M+H)⁺, 100%), 223 (1/2 (M+2H)²⁺, 25 %);

游离碱的 ¹H-NMR, 在 CDCl₃ 中, δ (ppm):

1.50-2.00 (m, 9H), 2.85 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 5.03 (d, 1H), 6.43 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.95 (d, J = 2Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5Hz, 1H).

实施例 23

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3,5-二氯-苄基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

将 1.25 g -N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺和 0.88 g 3,5-二氯苯甲醛在 10ml 乙醇中回流 3 小时。将溶剂在真空下蒸发以完成反应。将所得的 Schiff 碱再次溶于 10 ml 乙醇中, 并加入 0.19 g 硼氢化钠使其还原为胺。3 小时后加入 10 ml 冰醋酸使过量的还原剂分解。然后将该浑浊溶液在旋转蒸发器上蒸发。将残余物溶于 10 ml 甲醇中并将混合物再次蒸发。将加入甲醇和蒸发重复两次。将蒸发的残余物溶于 15 ml 热甲醇中。加入 3.6ml 3N 异丙醇盐酸化物后, 将该产物的盐酸盐冷却结晶。将粗盐 (1.1 g) 用 30 ml 甲醇重结晶纯化。产量: 0.63 g (26 %), m. P. >250 °C。

¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 4.03 (br.s, 2H), 4.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz), 7.89 (m, 2H), 8.11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.65 (br., 1 H), 9.8 (m, 2H), 14.5 (br.s, 1H).

按类似方法用相应苯甲醛获得如下产物的盐酸盐。

实施例 24

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 i-PrOH); EI 质谱: 碎片位于 192 (16%), 148 (100%), 91 (96%); $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.53 (s, 6H), 4.06 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.70-7.82 (m, 3H), 8.17 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.70 (m, 3H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 25

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-氯-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 i-PrOH); EI 质谱: 碎片位于 192 (43%), 182 (75 %), 125 (100%); $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.52 (s, 6H), 4.05 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.75-7.80 (m, 3H), 7.70-7.82 (m, 3H), 8.15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.5-10.0 (m, 3H), 14.30 (br.s, 1H).

实施例 26

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2,3-二氯-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 i-PrOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.55 (s, 6H), 4.08 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.02 (dd, $J = 2$ Hz 和 8 Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.70 (m, 1H), 10.00 (m, 2H), 14.90 (br.s, 1H).

实施例 27

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-氯-3-氟-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.50 (s, 6H) 4.04 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 2$ Hz 和 8 Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 2$ Hz 和 10 Hz), 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.6 (m, 1H), 9.85 (m, 2H), 14.5 (br.s, 1H).

实施例 28

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-羟苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

将 1.25 g N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺和 0.54 g 水杨醛在 1.25 g 分子筛 (E. Merck, 3Å) 存在下在回流下搅拌过夜。然后将混合物过滤并将溶剂蒸发。由少量乙醚和乙酸乙酯获得结晶产物, 将该产物再次溶入 20ml 乙醇中。加入 0.19 g 硼氢化钠后, 将该混合物反应过夜, 然后加入 5 ml 冰醋酸并将该混合物蒸发至干燥。加入 10 ml 甲醇后, 将该混合物再次蒸发。将加入甲醇和蒸发重复两次。然后将残余物用 10 ml 乙醇结晶。得到 0.9 g (40 %) 无色晶体产物, m. p. 150 °C。

ISP 质谱: 峰位于 336 ($M+H^+$, 65%), 250 (80 %), 107 (100%); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 中, δ (ppm): 1.20 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 6.63-6.74 (m, 3H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

实施例 29

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-羟基-4-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

将 1.25 g N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺和 0.76 g 2-羟基-4-甲氧基-苯甲醛在 1.25 g 分子筛 (E. Merck, 3Å) 存在下在 20 ml 乙醇中在回流下搅拌过夜。将混合物过滤, 将溶剂蒸发, 并将残余物再次溶于 20ml 乙醇。加入 0.19 g 硼氢化钠后, 将该混合物在室温下搅拌 6 小时, 然后加入 5 ml 冰醋酸并将该混合物蒸发至干燥。将 10 ml 甲醇加入残余物中, 并将该混合物再次蒸发。将加入甲醇和蒸发重复两次。然后将残余物溶于 10 ml 热甲醇中, 加入 10 ml 3N 异丙醇盐酸化物, 将产物静置结晶出二盐酸盐。产量 1.8 g (78%) 无色结晶粉末, m. p. 220 °C。

ISP 质谱: 峰位于 386 ($M+H^+$, 20%), 250 (70 %), 137 (100%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.48 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.44 (dd, $J = 2$ 和 8 Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.30 (m, 2H), 9.57 (m, 1H), 10.40 (m, 1H), 14.94 (br.s, 1H)。

按类似方法用相应芳族醛获得如下产物的盐酸盐。

实施例 30

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-羟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 82%, M. p. 210-212 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 386 ($M+H^+$, 44%), 250 (100 %); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.49 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 1.5$ 和 8 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.36 (m, 3H), 9.59 (m, 1H), 14.65 (br.s, 1H)。

实施例 31

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-羟基-5-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 44%, M. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); IISP 质谱: 峰位于 386 ($M+H^+$, 67%), 250 (100 %); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 6.80-6.94 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.34 (m, 2H), 9.50 (m, 1H), 9.75 (m, 1H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 32

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(3-羟基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 56%, M. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 386 ($M+H^+$); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 4.04 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.04-7.30 (m, 4H), 7.81 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.65 (m, 3H), 9.74 (s, 1H), 14.80 (br.s, 1H).

实施例 33

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-羟基-3-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 68%, M. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 386 ($M+H^+$, 100%), 250 (52%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 2$ 和 8 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2$, 1H), 7.79 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.60 (m, 3H), 14.83 (br.s, 1H).

实施例 34

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二

盐酸盐

收率 68%, M. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 370 (M+H⁺, 100%), 250 (75%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ

(ppm): 1.50 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 2 和 8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2 和 8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.45 (m, 2H), 9.65 (m, 1H), 14.83 (br.s, 1H).

实施例 35

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 EtOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz), 8.14 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.63 (m, 3H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 36

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(2, 3-二甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.54 (m, 3H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 37

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(2, 4-二甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

收率 42 %, m. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); EI 质谱: 碎片位于 301, 208, 191, 151 (100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.49 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 6.54 -6.63 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7Hz, 1H), 9.08 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.35 (m, 2H), 9.63 (m, 1H), 14.90 (br.s, 1H).

实施例 38

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(2, 5-二甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

收率 72 %, m. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱: 峰 400 (M+H⁺, 100 %), 384 (27%), 250 (85%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7Hz, 1H), 9.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.60 (m, 3H), 14.80 (br.s, 1H).

实施例 39

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3, 4-二甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

收率 72%, m. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.53 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2 Hz 和 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2 和 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.75 (m, 3H), 15.00 (br.s, 1H).

实施例 40

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3, 5-二甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二

胺二盐酸盐

M. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 EtOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.51 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 4.05 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 8.14 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 9.01 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 9.67 (m, 3H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 41

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(3,4,5-三甲氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 60 %, m. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 EtOH/*i*-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 430 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.51 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.05 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 8.10 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 8.97 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 9.64 (m, 3H), 14.55 (br.s, 1H).

实施例 42

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 61 %, m. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 EtOH/*i*-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 384 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.49, (s, 6H), 4.04 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 7 Hz , 1H), 7.30 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 8.14 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 9.00 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 9.63 (m, 3H), 14.58 (br.s 1H).

实施例 43

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-苯氧基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm): 1.51 (s, 6H), 4.05 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 9 Hz), 8.14 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 9.01 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 9.66 (m, 3H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 44

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-甲硫基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm): 1.50 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 8.11 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 9.6 (m, 3H), 14.50 (br.s, 1H).

实施例 45

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-二甲氨基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm): 1.49 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 4.01 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.82 (dd, $J = 2\text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 8.12 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 9.45 (m, 2H), 9.55 (m, 1H), 14.60 (br.s, 1H).

实施例 46

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-二乙氨基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

收率 21 %, m. p. $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (由 EtOH); ISP 质谱: 峰位于 411 ($\text{M}+\text{H}^+$, 5%), 250 (24%), 233 (16%), 206 ($[\text{M}+2\text{H}^+]/2$, 100%), 162 (98%); $^1\text{H-}$

NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.05 (t, $J = 7$ Hz, 6H), 1.51 (s, 6H), 3.44 (q, $J = 7$ Hz, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.65 (m, 1H), 9.85 (m, 1H), 14.58 (br.s, 1H).

实施例 47

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-硝基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 EtOH/异丙醚); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.54 (s, 6H), 4.08 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.68 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.66 (m, 1H), 10.0 (m, 2H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 48

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(3-氟基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.51 (s, 6H), 4.04 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.6 (m, 1H), 9.8 (m, 2H), 14.50 (br.s, 1H).

实施例 49

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-氟基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 EtOH/异丙醚); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.52 (s, 6H), 4.07 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz), 7.92-8.00 (m, 4H), 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.66 (m, 3H), 14.65 (br.s, 1H).

实施例 50

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(4-异丙基-苄基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. 210 °C (分解) (由 i-PrOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H), 1.50 (s, 6H), 2.92 (sept, $J = 7$ Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.60 (m, 3H), 14.60 (br.s, 1H).

实施例 51

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(联苯-4-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.54 (s, 6H), 4.06 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.65-7.85 (m, 7H), 8.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.60 (m, 1H), 9.70 (m, 2H), 14.60 (br.s, 1H).

实施例 52

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(萘-1-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

M. p. 180 °C (分解) (由 MeOH); $^1\text{H-NMR}$, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.46 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.75-7.95 (m, 4H), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.42-8.47 (m, 2H).

实施例 53

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_2 -(萘-2-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺二

盐酸盐

M. p. >250 °C (由 MeOH/H₂O); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.55 (s, 6H), 4.08 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.80-8.05 (m, 5H), 8.12 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.69 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.70 (m, 1H), 9.75 (m, 2H), 14.60 (br.s, 1H).

实施例 54

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(呋喃-2-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

收率 36%, m. p.: > 250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.47 (s, 6H), 4.02 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.65 (m, 1H), 9.90 (m, 2H), 14.90 (br.s, 1H).

实施例 55

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(呋喃-3-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

收率 74.5%, m. p.: > 250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.48 (s, 6H), 4.02 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 2.5 和 9 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.65 (m, 3H), 14.6 (br.s, 1H).

实施例 56

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(吡啶-2-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p.: > 250 °C (由 EtOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.51 (s, 6H)
4.08 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.55 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50-
7.60 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 2H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2 Hz,
1H), 8.60-8.75 (m, 2H), 9.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.70 (m, 1H), 9.90
(m, 2H), 14.90 (br.s, 1H).

实施例 57

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(吡啶-3-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺
三盐酸盐

M. p.: 180 °C (分解) (由 EtOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.54 (s,
6H), 4.07 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (dd,
J = 6 Hz 和 8.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.16 (d,
J = 2 Hz, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.60 (dd, J = 2 Hz 和 6 Hz, 1H),
8.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 9 Hz,
1H), 9.70 (m, 1H), 10.0 (m, 2H), 14.8 (br., 1H).

实施例 58

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(喹啉-4-基-甲基)-2-甲基-丙烷-1, 2-二胺
二盐酸盐

M. p.: 207-209 °C (由 MeOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.66 (s,
6H), 4.25 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.09 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7 Hz, 1H),
7.76 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.23 (d,
J = 2 Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.66 (m, 2H), 9.10 (d, J = 9 Hz, 1H),
9.34 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.85 (m, 1H), 10.66 (m, 2H), 15.00 (br.s, 1H).

实施例 59

N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(2, 4-双-三氟甲基-苄基)-2-甲基-丙烷-
1, 2-二胺二盐酸盐

M. p.: 260 °C (分解) (由 MeOH); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.54

(s, 6H), 4.12 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.60-8.70 (m, 2H), 9.08 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.75 (m, 1H), 10.35 (m, 2H), 14.80 (br.s, 1H).

实施例 60

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐 (1: 2)

将 0.3 g N-(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1, 2-二胺和 0.13 ml 苯甲醛在 20 °C 下在 3 ml 乙醇中搅拌 3 小时。蒸发溶剂使反应完成。将所得的 Schiff 碱再溶于 3 ml 乙醇中, 在氩气下在冰中冷却, 然后分批加入 0.3 g 硼氢化钠进行处理, 并在不冷却下进一步搅拌 20 小时。加入 3 ml 丙酮使过量的还原剂分解。然后, 将混合物用 30 ml 0.3 N NaOH 稀释, 每次用 30 ml 二氯甲烷萃取两次。将由这些萃取液获得的粗产物通过快速色谱在硅胶上用乙酸乙酯和乙酸乙酯/甲醇 5:1 纯化。将纯化的粗产物用乙醇盐酸化物转化为盐酸盐, 并通过用 2-丁酮稀释沉淀。收率: 260 mg (54%), m. p. >200 °C (分解)。

ISP 质谱: 峰特别在 366 ($M+H^+$); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 3.75 (m, 1H), 4.30 (m, 3H),

7.18 (d, $J = 7$, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.10 (d, 1H, $J = 2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.40 (m, 1H).

下列化合物按类似方式用相应的取代苯甲醛获得。

实施例 61

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-氯-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. 210 °C (由 EtOH/2-丁酮); EI 质谱: 碎片位于 399 (M^+), 274; ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H),

3.75 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 7$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.76 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.32 (m, 1H).

实施例 62

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(2, 4-二氯-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. 204-220 °C (由 EtOH/2-丁酮); ISP 质谱: 峰位于 434 ($M+H^+$); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 3.83 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 2.1$ Hz 和 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.50 (m, 1H).

实施例 63

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3, 4-二氯-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. 210 °C (开始分解) (由 EtOH/2-丁酮); EI 质谱: 碎片位于 433 (M^+ , 8%), 274 (100%), 179 (45%), 159 (38%); ISP 质谱: 峰位于 434 ($M+H^+$); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 3.75 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.78 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.30 (m, 2H), 9.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 10.25 (m, 1H), 14.55 (br.s, 1H).

实施例 64

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(2, 4-双-三氯甲基-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. 从 185 °C 开始 (由 EtOH/2-丁酮); 分解; ISP 质谱: 峰位于 502 ($M+H^+$); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 3.2-3.7 (m, 2H), 4.27 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7$ Hz,

2H), 7.73 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 9$, 1H), 9.36 (m, 1H).

实施例 65

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(3, 4, 5-三甲氧基-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. >250 °C (由 EtOH/2-丁酮); ISP 质谱: 峰位于 456 ($M+H^+$); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 3.60

(s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.75-4.50 (m, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.48 (m, 1H)

实施例 66

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-二甲氨基-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. 220-223 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 409 ($M+H^+$, 50%), 276 (70%), 134 (100%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ

(ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 2.90 (s, 6H), 3.60 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.91 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.05 (m, 1H), 9.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9.75 (m, 1H), 14.55 (br.s, 1H).

实施例 67

(1S, 2S)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₂-(4-氟基-苄基)-环己烷-1, 2-二胺二盐酸盐

M. p. 226-230 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 391 ($M+H^+$, 100%), 276 (33%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.25-2.40 (m, 8H), 3.71 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.77-7.81 (m, 3H), 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 9.50 (m, 1H), 10.5 (m 1H), 14.40 (br.s, 1H).

实施例 68

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₃-(4-氯-苄基)-环戊烷-1,3-二胺二盐酸盐

将 0.24 g 顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环戊基-1,3-二胺和 0.21g 4-氯苯甲醛在 50 ml 乙醇中在回流下煮沸过夜，蒸发出溶剂后，将残余物再次溶入 50 ml 乙醇中，然后将 0.1 g 硼氢化钠加入其中并使混合物在室温下反应 6 小时。然后滴加入 5 ml 冰醋酸使过量的硼氢化钠分解并将溶剂蒸发。加入 10 ml 甲醇后，将混合物再次蒸发。将加入甲醇和蒸发再重复一次。然后将残余物在 30 g 硅胶上通过色谱用体积比 10:1 的二氯甲烷与甲醇的混合物纯化。将含此产物的级分合并并蒸发，将残余物溶入 5 ml 乙醇中。加入 5 ml 3N 异丙醇盐酸化物后，分离出产物的盐酸盐，然后用乙醇/乙醚重结晶。

产量: 0.55g (78 %) 无色晶体顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₃-(4-氯-苄基)-环戊烷-1,3-二胺二盐酸盐; m. p. 191-193 °C (由 EtOH/Et₂O)。

EI 质谱: 峰位于 385 (M⁺, 38%), 246 (92%), 205

(98%), 178 (44%), 125 (100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm):

2.00-2.30 (m, 5H), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.50 (m, 1H), 9.90 (m, 1H), 14.30 (br.s, 1H)。

实施例 69

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-二甲氨基-苄基)-环己烷-1,4-二胺三盐酸盐

将 1 g 顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环己基-1,4-二胺和 0.54 g 4-二甲氨基苯甲醛在 50 ml 甲苯中在水分离器上煮沸过夜。蒸发出甲苯后，将残余物溶入 20 ml 乙醇和 5 ml 二氯甲烷中，将 0.13 g 硼氢化钠加入其中并使混合物在室温下反应 6 小时。然后用 2.5 ml 冰醋酸使过量

的硼氢化钠分解并将溶剂蒸发。加入 10 ml 甲醇后，将混合物再次蒸发。将加入甲醇和蒸发再重复一次。然后将残余物在 50 g 硅胶上通过色谱用体积比 8:3:0.6 的二氯甲烷、甲醇和水的混合物纯化。将含此产物的级分合并并蒸发，将残余物溶于 5 ml 乙醇中。加入 5 ml 3N 异丙醇盐酸化物后，分离出产物的盐酸盐，然后用乙醇/乙醚重结晶。

产量: 1.5 g (80 %) 无色晶体三盐酸盐; m. p.

228 °C。ISP 质谱: 峰位于 409 ($M+H^+$, 100%), 276 (75%),

134 (76%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.70-2.20 (m, 8H), 2.97 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.35 (m, 2H), 14.65 (br.s, 1H).

下列化合物按类似方式用相应的取代苯甲醛获得。

实施例 70

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率: 68 %; m. p. >250 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱:

峰位于 366 ($M+H^+$, 100%), 276 (85%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1.68-1.84 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.44 (m, 2H), 9.32 (m, 1H), 14.53 (s, 1H).

实施例 71

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3-氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 70 %; m. p. 198-200 °C (由 EtOH/Et₂OH); ISP 质谱: 峰位于 400 ($M+H^+$, 100%), 276 (62%); 1H -NMR, DMSO- d_6 , δ

(ppm): 1.70-2.24 (m, 8H), 3.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.78 (dd, $J = 2$ 和 9Hz , 1H), 7.80 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 9.56 (m, 2H), 14.60 (br.s, 1H).

实施例 72

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 39 %; m. p. 190-195 °C (由 EtOH/Et₂OH); ISP 质谱: 峰位于 400 ($M+H^+$, 100%), 276 (90%), 125 (100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-2.23 (m, 8H), 3.16 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.77 (dd, $J = 2\text{Hz}$ 和 9Hz , 1H), 8.18 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.92 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 9.65 (m, 2H), 14.83 (s, 1H).

实施例 73

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2,4-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 55 %; m. p. 204-205 °C (由 EtOH/Et₂OH); ISP 质谱: 峰位于 434 ($M+H^+$, 100%), 159 (25%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.74-2.25 (m, 8H), 3.34 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J = 2$ 和 8Hz , 1H), 7.76 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 2$ 和 9Hz , 1H), 7.92 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.88 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 9.55 (m, 2H), 14.53 (br.s, 1H).

实施例 74

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3,4-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 35 %; m. p. 212 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 434 (M+H⁺, 100%), 276 (68%), 159 (86%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.72-2.25 (m, 8H), 3.24 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.5 和 8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.89 (d, J = 9Hz, 1H), 9.60 (m, 2H), 14.57 (br.s, 1H).

实施例 75

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3,5-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 16 %; m. p. 204-205 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 434 (M+H⁺, 100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.72-2.23 (m, 8H), 3.26 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 3H), 8.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.88 (d, J = 9Hz, 1H), 9.55 (m, 2H), 14.47 (br.s, 1H).

实施例 76

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-氯-3-氟-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 70 %; m. p. 158 °C (由 EtOH/iPrOH); ISP 质谱: 峰位于 418 (M+H⁺, 100%), 276 (88%), 143 (61%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-1.85 (m, 2H), 1.90-2.20 (m, 6H), 3.11 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.69 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.76-7.86 (m, 2H), 8.11 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.87 (d, J = 9Hz, 1H), 9.60 (m, 2H), 14.50 (br.s, 1H).

实施例 77

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-环己烷-1,4-

二胺二盐酸盐

收率 41 %; m. p. 215 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于

502 (M+H⁺, 67%), 276 (100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm):

1.75-2.25 (m, 8H), 3.36 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.60 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.70 (m, 2H), 14.60 (br.s, 1H).

实施例 78

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2-羟基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 92 %; m. p. 200-202 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 382

(M+H⁺, 100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.72-2.24

(m, 8H), 3.21 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 6.85 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 2 和 8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2 和 8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.00 (m, 2H), 10.27 (s, 1H), 14.55 (br.s, 1H).

实施例 79

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2-羟基-4-甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 75 %; m. p. 200 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 412

(M+H⁺, 100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-2.22 (m, 8H), 3.14 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.04 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 2 和 8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.86 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.88 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 14.53 (br.s, 1H).

实施例 80

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2-羟基-5-甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 86 %; m. p. 185-185 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 412 (M+H⁺, 100%), 269 (49%), 187 (83%), 165 (100%);

¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-2.25 (m, 8H), 3.21 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.09 (m, 3H), 6.80-6.92 (m, 3H), 7.16 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.02 (m, 2H), 9.75 (m, 1H), 14.45 (br.s, 1H).

实施例 81

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2,4-二甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 87 %; m. p. >250 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 426 (M+H⁺, 100%), 276 (54%), 187 (55%), 165 (60%), 151

(49%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-2.20 (m, 8H), 3.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (m, 3H), 6.59 (dd, J = 2 和 8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.92 (m, 2H), 14.52 (s, 1H).

实施例 82

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3,5-二甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 67 %; m. p. 197-198 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱: 峰位于 426 (M+H⁺, 100%), 276 (90%), 151 (93%);

$^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.70-2.23 (m, 8H), 3.20 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 6.53 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.44 (m, 2H), 14.50 (br.s, 1H).

实施例 83

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-甲硫基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 83 %; m. p. 181-182 $^{\circ}\text{C}$ 分解; (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 412 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%), 276 (26%); $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.68-1.85 (m, 2H), 1.90-2.25 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.38 (m, 2H), 14.50 (br.s, 1H).

实施例 84

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-硝基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 52 %; m. p. >260 $^{\circ}\text{C}$ (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱: 峰位于 411 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%), 276 (25%); $^1\text{H-NMR}$, DMSO-d_6 , δ (ppm): 1.70-2.24 (m, 8H), 3.25 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.64 (m, 2H), 14.45 (br.s, 1H).

实施例 85

顺- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-二乙氨基-苄基)-环己烷-1,4-二胺三盐酸盐

收率 52 %; m. p. >260 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱:

峰位于 411 (M+H⁺, 100%), 276 (25%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-2.24 (m, 8H), 3.25 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.88 (d, J = 9Hz, 1H), 9.64 (m, 2H), 14.45 (br.s, 1H).

实施例 86

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-氯基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 60 %; m. p. >250 °C (由 EtOH/i-PrOH); ISP 质谱:

峰位于 391 (M+H⁺, 100%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.71-1.87 (m, 2H), 1.92-2.25 (m, 8H), 3.22 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2 Hz 和 9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.89 (d, J = 9Hz, 1H), 9.71 (m, 2H), 14.56 (br.s, 1H).

实施例 87

顺-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(联苯-4-基-甲基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

收率 86 %; m. p. 210-212 °C (由 EtOH/Et₂O); ISP 质谱:

峰位于 442 (M+H⁺, 100%), 167 (55%); ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.70-1.86 (m, 2H), 1.93-2.30 (m, 6H), 3.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60-7.83 (m, 7H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.91 (d, J = 9Hz, 1H), 9.50 (m, 2H), 14.56 (br.s, 1H).

实施例 88

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

将 275 mg 4-(7-氯喹啉-4-基氨基)-环己酮 (见实施例 124) 和 181 mg 高藜芦胺在 5 ml 乙醇中在分子筛存在下在回流下煮沸 3 小时。将冷却的且无分子筛的溶液浓缩至干燥。将残余物再次溶入 5 ml 甲醇中并在氩气下在 +5 °C 下用 37 mg 硼氢化钠处理。1 小时后, 将该混合物浓缩并将残余物悬浮于二氯甲烷中。加入 2 ml 3N 氢氧化钠溶液使过量的还原剂分解。将该混合物用水稀释并分离出二氯甲烷。将干燥的有机相浓缩, 将残余物在硅胶色谱上用二氯甲烷/甲醇 (3:1) 纯化。将获得的游离碱通过用在甲醇中的 3N 盐酸处理以二盐酸盐形式结晶。产量 280 mg (54%) 的白色晶体, m. p. 210 °C。

ISP 质谱: 峰位于 440.5 ((M+H)⁺, 23%), 276.4 (75%), 221 (100%), 在 CDCl₃ 中的游离碱的 ¹H-NMR δ (ppm): 1.32 (br, 5H), 2.06 (br, 2H), 2.23 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.42 (d, J = 6Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 2 和 9Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6Hz)。

实施例 89

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-苯乙基-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 但使用苯乙胺。收率 23 % 白色晶体 (由乙醇/乙醚)。分解温度: 自 210 °C。

ISP 质谱: 峰位于 380 ((M+H)⁺, 35%), 276 (100%), ¹H-NMR, DMSO-d₆, δ (ppm): 1.65 (m, 4H), 2.05 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 3.09 (br, 5H), 3.90 (br, 1H), 7.05 (d, J = 7Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.75 (dd, J = 2 和 7.5Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7Hz, 1H), 8.84 (d, J = 7.5Hz, 1H), 9.15 (d, J = 9Hz, 1H), 9.46 (br, 2H), 14.6 (br, 1H)。

实施例 90

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3,5-二甲氧基-苯基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 但使用 3,5-二甲氧基苯胺并回流 72 小时, 形成亚胺。收率: 8 %, 分解 204 °C。

EI 质谱: 峰位于 411 (M⁺, 100%), 258 (35%), 192 (30%) ;

游离碱的 ¹H-NMR, 在 CDCl₃ 中, δ (ppm): 1.66 (br, 4H), 2.05 (br, 4H), 3.40 (br, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.85 (br, 1H), 6.52 (br, 3H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2 和 9Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2Hz, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.81 (d, J = 9Hz, 1H), 9.09 (d, J = 7.5Hz, 1H), 14.4 (br, 1H)。

实施例 91

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2,4-二氯苯乙胺。收率: 35 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), 分解 230 °C。

ISP 质谱: 峰位于 448 ((M+H)⁺, 100%); 游离碱的

¹H-NMR, CDCl₃, δ (ppm): 1.25 (br, 4H), 1.75 (br, 1H), 2.15 (br, 2H), 2.24 (br, 2H), 2.60 (br, 1H), 2.92 (m, 5H), 3.55 (br, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.43 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 2 和 9Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5Hz, 1H)。

实施例 92

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 但使用 4-甲氧基苯乙胺。收率: 35 % 的白色

晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 220 °C.

ISP 质谱: 峰位于 410 ($(M+H)^+$, 100%); 游离碱的

1H -NMR, $CDCl_3$, δ (ppm): 1.29 (br, 5H), 2.05 (br, 1H), 2.22 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.50 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.77 (d, 1H), 6.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 93

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-环己烷-1, 4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 4-硝基苯乙胺。收率: 50 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 205 °C.

EI 质谱: 峰位于 434 (M^+ , 8%), 407 ($M-OH$, 100%), 288 (44%), 259 (72%), 179 (48%); 游离碱的 1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm) 1.3 (m, 4H), 2.06 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 2.56 (br, 1H), 2.95 (m, 5H), 3.50 (br, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

实施例 94

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[2-(3, 5-二甲氧基-苯基)-乙基]-环己烷-1, 4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 3, 5-二甲氧基苯乙胺。收率: 45 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 210 °C.

EI 质谱: 峰位于 439 (M^+ , 8%), 288 (100%), 259 (50%), 179 (20%);

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.32 (m, 4H), 2.06 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 2.56 (br, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.50 (br, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.78 (d, 1H), 6.40 (m, 4H), 7.26 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H).

实施例 95

反- N_1 -(2-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)- N_4 -(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 3,4-亚甲基二氧基苯乙胺。收率: 59 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. $215\text{ }^\circ\text{C}$.

EI 质谱: 峰位于 423 (M^+ , 8%), 388 ($\text{M}-\text{Cl}$, 8%), 288 (100%), 259 (68%);

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.3 (m, 5H), 2.06 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 2.56 (br, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.48 (br, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.43 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.42 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H).

实施例 96

反- N_1 -[2-(3-氯-苯基)-乙基]- N_4 -(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2-(3-氯苯基)乙胺。

收率: 57 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. $249\text{ }^\circ\text{C}$.

EI 质谱: 峰位于 414 (M^+ , 5%), 288 (100%), 259 (48%);

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.0 - 1.5 (m, 4H), 2.07 (br,

2H), 2.23 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.50 (br, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

实施例 97

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2,5-二甲氧基苯乙胺。

收率: 46 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 227°C 。

EI 质谱: 峰位于 439 (M^+ , 8%), 288 (100%), 259 (84%), 152 (92%);

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.2 - 1.6 (m, 5H),

2.08(br,2H), 2.25(br,2H), 2.58(br,1H), 2.84(m,4H), 3.50(br,1H),

3.77(s,3H), 3.79(s,3H), 4.78(d,1H), 6.43(d, $J=5.4$ Hz,1H), 6.77(m,3H),

7.36(dd, $J=2$ 和 9 Hz,1H), 7.60(d, $J=9$ Hz,1H), 7.95(d, $J=2$ Hz,1H),

8.52(d, $J=5.4$ Hz,1H).

实施例 98

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 4-苯氧基苯乙胺。

收率: 53 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. $>250^{\circ}\text{C}$ 。

EI 质谱: 峰位于 471 ($M-H$) $^+$, 2%), 288 (100%), 259 (44%);

游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.35 (m, 4H),

1.55 (br, 1H), 2.10 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 2.64 (br, 1H), 2.84 (m,

2H), 2.96 (m, 2H), 3.50 (br, 1H), 4.84 (d, 2H), 6.43 (d, $J = 5.5$, 1H),

6.9-7.4 (m, 10 H), 7.72 (d, $J = 9$, 1H), 7.96 (d, $J = 2$, 1H), 8.52 (d, $J = 5.4$, 1H).

实施例 99

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 3,4-二氯苯乙胺。

收率: 20 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. >250 °C。

ISP 质谱: 峰位于 450.2 (M+H)⁺, 10%), 276.3 (23%), 225.9 (100%); 游离碱的 ¹H-NMR, 在 DMSO-d₆ 中, δ (ppm): 1.63 (br, 4H), 2.00 (br, 2H), 2.20 (br, 2H), 3.0-3.4 (m, 5H), 3.8 (br, 1H), 7.06 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2 和 8 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 2 和 10 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 10 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.34 (br, 2H), 14.4 (br, 1H)。

实施例 100

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(4-甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 4-甲氧基苄胺。收率: 20 % 的米黄色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. >250 °C。

ISP 质谱: 峰位于 396 (M+H)⁺, 85%), 276 (100%); 游离碱的 ¹H-NMR, 在 DMSO-d₆ 中, δ (ppm): 1.50 (br, 4H), 2.20 (br, 4H), 3.10 (br, 1H), 3.60 (br, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.10 (br, 2H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.46 (dd, J = 2 和 12 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H)。

实施例 101

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(2,6-二氯-苄基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2,6-二氯苄胺。收率: 38 % 的白色晶体 (由甲醇-乙醚), m. p. >250 °C.

ISP 质谱: 峰位于 448 (M⁺, 35%), 276 (35%), 225

(100%); 游离碱的 ¹H-NMR, 在 DMSO-d₆ 中, δ (ppm): 1.46 (br,

4H), 2.11 (br, 4H), 2.99 (m, 3H), 3.21 (br, 4H), 3.55 (br, 1H), 6.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.33 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

实施例 102

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(3,4-二氯-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 3,4-二氯苄胺。收率: 50 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. >250 °C.

ISP 质谱: 峰位于 434 (M⁺, 35%), 276 (100%); 游离碱的

¹H-NMR, 在 DMSO-d₆ 中, δ (ppm): 1.32 (br, 4H), 1.98 (br, 4H), 3.40 (br, 1H), 3.80 (s, 2H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.38 (dd, J = 2 和 9.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2 和 8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

实施例 103

反-N₁-苯并[1.3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-N₄-(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似，使用胡椒基胺。收率： 41 % 的白色晶体（由甲醇/乙醚）， m. p. >250 °C。

EI 质谱：峰位于 410 ($(M+H)^+$, 35%), 278 (55%), 276 (100%); 游离碱的 1H -NMR，在 $CDCl_3$ 中， δ (ppm): 1.34 (br, 4H), 2.08 (br, 4H), 2.60 (br, 1H), 3.55 (br, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.80 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.81 (br, 4H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 104

反-4-{2-[4-(7-氯-喹啉-4-基氨基)-环己氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯酚 二盐酸盐

与实施例 88 相似，使用 4-羟基-3-甲氧基苯乙胺。收率： 41 % 的米黄色晶体（由甲醇/乙醚）， M. p. 209 °C。

ISP 质谱：峰位于 426 (M^+ , 100%), 428 ($M+2H^+$, 35%); 游离碱的 1H -NMR，在 $DMSO-d_6$ 中， δ (ppm): 1.50-2.00 (m, 8H), 2.65 (br, 2H), 2.70-3.00 (m, 3H), 3.60 (br, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 2$ 和 8 Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.42 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

实施例 105

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似，使用 2,3-二甲氧基苯乙胺。收率： 25 % 的米黄色晶体（由甲醇/乙醚）， m. p. 284 °C。

ISP 质谱: 峰位于 440 (M^+ , 100%), 442 ($M+2H^+$, 35%); 游离碱的

1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.85 (br, 4H), 2.10 (br, 2H), 2.30 (br, 2H), 2.65 (br, 1H), 2.96 (br, 4H), 3.49 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.80 (d, 1H), 6.44 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 10 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 106

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3,5-二甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺

与实施例 88 相似, 使用 3,5-二甲氧基苄胺。收率: 50 % 的白色晶体 (由二氯甲烷/乙醚), m. p. 150 °C。

ISP 质谱: 峰位于 426 (M^+ , 100%), 428 ($M+2H^+$, 55%); 游离碱的

1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.33 (br, 4H), 1.99 (br, 4H), 3.45 (br, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.41 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5$ Hz, 1H).

实施例 107

反- N_1 -(3-氯-苄基)- N_4 -(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 3-氯苄胺。收率: 50 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. >280 °C。

ISP 质谱: 峰位于 400 (M^+ , 100%), 402 ($M+2H^+$, 90%);

游离碱的 1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.25 (M, 4H), 2.08 (br, 2H), 2.23 (br, 2H), 2.60 (br, 1H), 3.49 (br, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.90 (d, 1H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.51

(d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 108

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -[(2, 4, 6-三甲氧基-苄基)-环己烷-1, 4-二胺

与实施例 88 相似, 使用 2, 4, 6-三甲氧基苄胺。收率: 26 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 271 °C。

ISP 质谱: 峰位于 456 (M^+ , 100%), 458 ($M+2H^+$, 35%); 游离碱的

1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.32 (br, 4H), 2.08 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 2.48 (br, 1H), 3.48 (br, 1H), 3.81 (s, 9H), 3.81 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 6.13 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 109

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2, 4-二氯-苄基)-环己烷-1, 4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2, 4-二氯苄胺。收率: 53 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚), m. p. 232 °C。

ISP 质谱: 峰位于 434 (M^+ , 100%), 436 ($M+2H^+$, 85%); 游离碱的

1H -NMR, 在 $DMSO-d_6$ 中, δ (ppm): 1.23 - 1.50 (m, 4H), 1.98 (br, 4H), 2.48 (br, 2H), 3.50 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 6.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 2$ 和 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 110

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3, 4-二甲氧基-苄基)-环己烷-1, 4-二胺

二盐酸盐

与实施例 88 相似，使用 藜芦基胺。收率： 22 % 的白色晶体（由 甲醇/乙醚）， m. p. >270 °C。

ISP 质谱： 峰位于 426 ($(M+H)^+$, 2%); 游离碱的 1H -NMR， 在 $CDCl_3$ 中， δ (ppm): 1.25-1.50 (m, 4H), 2.10 (br, 2H), 2.28

(br, 2H), 2.60 (br, 1H), 3.49 (br, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.80 (d, 1H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 111

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2,4-二甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似，使用 2,4-二甲氧基苄胺。收率： 20 % 的白色晶体（由 甲醇/乙醚）， m. p. >270 °C。

ISP 质谱： 峰位于 426 (M^+ , 2%), 274 (100%), 151 (90%);

游离碱的 1H -NMR， 在 $DMSO-d_6$ 中， δ (ppm): 1.40 (m, 4H), 2.00

(br, 4H), 2.50 (br, 1H), 3.48 (br, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.50 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 2$ 和 9.5 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5$ Hz, 1H).

实施例 112

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(3,4,5-三甲氧基-苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似，使用 3,4,5-三甲氧基苄胺。收率： 36 % 的白色晶体（由 甲醇/乙醚）， m. p. >250 °C。

ISP 质谱: 峰位于 456 $((M+H)^+, 100\%)$, 游离碱的 1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.37 (br, 4H), 2.15 (br, 2H), 2.30 (br, 2H), 2.70 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 4.80 (d, 1H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 10 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 113

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(4-二甲氨基-苄基)-环己烷-1,4-二胺三盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 4-二甲氨基苄胺。收率: 20 % 的米黄色晶体 (由甲醇/乙醚), 自 240 $^{\circ}C$ 分解。

ISP 质谱: 峰位于 409 $((M+H)^+, 75\%)$, 276 (75%); 游离碱的 1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.25-1.50 (m, 4H), 2.20 (br, 4H), 2.60 (br, 1H), 2.93 (s, 6H), 3.50 (br, 1H), 3.76 (s, 2H), 4.80 (d, 1H), 6.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 114

反- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)- N_4 -(2,6-二氟苄基)-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2,6-二氟苄胺。收率: 42 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚)。M. p. 262 $^{\circ}C$ 。

ISP 质谱: 峰位于 402 $((M+H)^+, 100\%)$, 276 (95%), 202 $(1/2 (M+2H)^{2+}, 95\%)$; 游离碱的 1H -NMR, 在 $CDCl_3$ 中, δ (ppm): 1.35

(m, 4H), 1.75 (br, 1H), 2.10 (br, 2H), 2.25 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 3.49 (br, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.84 (d, br, 1H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 115

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-(2-吡啶-2-基-乙基)-环己烷-1, 4-二胺三盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 2-(2-氯乙基)-吡啶。收率: 26 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚)。M. p. 225 °C。

EI 质谱: 峰位于 380 (M^+ , 20%), 288 (20%), 259 (35%), 179 (85%), 93 (100%); 游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm):

1.21-1.43 (m, 4H), 2.09 (br, 2H), 2.22 (br, 2H), 2.60 (br, 1H), 3.04 (AB 体系, 4H), 3.50 (br, 1H), 4.81 (d, br, 1H), 6.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

实施例 116

反-N₁-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-N₄-(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1, 4-二胺三盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用 (2-氯乙基)-苯并咪唑。收率: 22 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚)。M. p. >250 °C。

ISP 质谱: 峰位于 406 ($(M+H)^+$, 55%), 276 (50%), 224 (35%), 204 ($1/2 (M+2H)^{2+}$; 100%); 游离碱的 $^1\text{H-NMR}$, d_6 -DMSO, δ (ppm): 1.18-1.50 (m, 4H), 2.01 (d, br, 4H), 3.64 (br, 1H), 4.01 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 2$ 和 9 Hz, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 12.2 (br, 1H).

实施例 117

反-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-N₄-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-环己烷-1,4-二胺二盐酸盐

与实施例 88 相似, 使用色胺。收率: 19 % 的白色晶体 (由甲醇/乙醚)。M. p. >250 °C。

ISP 质谱: 峰位于 $(M+H)^+$, 40%), 276 (100%); 游离

碱的 ¹H-NMR, 在 d₆-DMSO 中, δ (ppm): 1.12-1.50 (m, 4H), 1.99

(br, 4H), 3.08-3.64 (m, 4H), 4.42 (m, 2H), 6.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H),
6.88-7.12 (m, 3H), 6.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2 Hz, 1H),
7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5
Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H),
10.80 (s, br, 1H)。

前面实施例中使用的中间体部分按照已知的且公开的方法或按照下列方式制备。

实施例 118

(2R)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-1,2-丙烷二胺 (用于实施例 1 的原料)

将 2.9 g (S)-2-氨基-1-氯-N-(7-氯-喹啉-4-基)-丙烷在弹管内在 110 °C/40 巴下在 30 ml 甲醇和 30 ml 液氨中保持 20 小时。冷却后, 将氨小心蒸发, 然后将残余物倒入 100 ml 饱和氯化钠溶液中并用 100 ml 二氯甲烷萃取两次。将有机相在硫酸钠上干燥并蒸发。将粗产物通过色谱在中性氧化铝上用 10:1 二氯甲烷/甲醇纯化, 然后用二氯甲烷/甲苯结晶。得到 1.9 g (80%) (2R)-N₁-(7-氯-喹啉-4-基)-1,2-丙烷二胺, 为白色晶体; m. p. 145 °C。

实施例 119

(S)-N₂-(7-氯-喹啉-4-基)-1, 2-丙烷二胺二盐酸盐(用于实施例 2 的原料)

步骤 1

将 23 g L-alaninol 和 57.4 g 4, 7-二氯喹啉在 150 °C 下在 100 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中保持 6 小时。冷却后, 将该反应混合物倒入 500 ml 冷 2N 盐酸中并用 200 ml 二氯甲烷萃取 3 次。将酸性水相用 28 % NaOH 调至碱性, 并分离出产物。在冰浴中搅拌 30 min 后, 滤出产物, 然后用 300 ml 2-丙醇/ 150 ml 乙醇重结晶。得到 51.2 g (74%) (S)-2-氨基-N-(7-氯喹啉-4-基)-1-丙醇; 白色晶体, m. p. 225 °C, $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$ (c = 1.0, MeOH)。

¹H-NMR (250 MHz), 在 d₆-DMSO 中, 信号δ (ppm): 1.24 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2 和 9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9 Hz, 1H)。

步骤 2

将 27.3 g (S)-2-氨基-N-(7-氯-喹啉-4-基)-1-丙醇悬浮于 270 ml 氯仿中。然后, 在冰冷却下在 30 分钟内将 72 ml 亚硫酸(二)氯在 70 ml 氯仿中的溶液滴加入其中, 在此期间温度应不超过 25 °C。然后, 将该混合物在室温下再搅拌 30 分钟, 然后在 70 °C 下搅拌 90 分钟。将反应混合物冷却并蒸发, 然后用甲苯处理并再次蒸发。将所得泡沫在微热下溶于 500 ml 乙醇中、过滤并浓缩至约 300 ml, 此时出现结晶。得到 31.6 g (94%) 的 (S)-2-氨基-1-氯-N-(7-氯喹啉-4-基)-丙烷盐酸盐; m. p. 210 °C, $[\alpha]_D^{25} = +90^\circ$ (c = 1.0, MeOH)。

¹H-NMR (250 MHz), 在 d₆-DMSO 中, 信号δ (ppm): 1.41 (d,

$J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 3.88-4.06 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 2 \text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 8.15 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.89 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 9.44 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 14.66 (s, 1H).

步骤 3:

将 7.1 g (S)-2-氨基-N-(7-氯-喹啉-4-基)-1-丙醇在氩气下悬浮于 70 ml 二氯甲烷中, 用 6.2 ml 三乙胺处理, 然后在冰中冷却。将 3.2 ml 甲磺酰氯在 5°C 下在 10 min. 内滴加入其中, 并将混合物微热 1 小时, 用 70 ml 二氯甲烷稀释, 然后用 100 ml 水萃取两次。干燥和蒸发后, 将该粗产物溶于 70 ml N,N-二甲基甲酰胺并在 70°C 下与 2 g 叠氮化钠一起搅拌 3 小时。冷却后, 将该混合物用 200 ml 乙酸乙酯萃取两次并用 200 ml 水萃取两次。将该粗产物通过色谱在硅胶上用乙酸乙酯纯化, 并用 15 ml 热乙酸乙酯和 30 ml 己烷结晶。得到 4.3 g (55%) (S)-2-氨基-1-叠氮基-N-(7-氯喹啉-4-基)-丙烷; 白色晶体, m. p. 137°C , $[\alpha]_D = +130^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz), 在 $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$ 中, 信号 δ (ppm): 1.41 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 3.49-3.65 (m 2H), 3.96 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J = 2 \text{ Hz}$ 和 9 Hz , 1H), 7.68 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H)。

步骤 4

将 2 g (S)-2-氨基-1-叠氮基-N-(7-氯喹啉-4-基)-丙烷溶于 38 ml 甲醇中, 然后加入 5.3 ml 三乙胺和 3.8 ml 丙烷-1,3-二硫醇, 并将此混合物在室温下搅拌 72 小时。将该反应混合物蒸发并在真空中进一步干燥 4 小时。为进行结晶, 将所得油用 15 ml 甲苯研制。得到 0.98 g (54%) 白色晶体, m. p. 113°C 。为制备盐酸盐, 将 0.5 g 游离碱溶于 10 ml 丙酮中, 然后用 2.3 ml 2N HCl 处理。得到 0.63 g (96%) (S)-N₂-(7-氯喹啉-4-基)-1,2-丙烷二胺二盐酸盐; 白色晶体; m. p. 210°C , $[\alpha]_D = +104^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz), 在 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 中, 信号 δ (ppm): 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 8.52 (m, 3H), 8.61 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 9.47 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 14.7 (br. s, 1H).

实施例 120

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺 (用于实施例 3-59 的原料)

将 198 g 4,7-二氯喹啉、97 g 1,2-二氨基-2-甲基丙烷和三乙胺在 1 升 N -甲基-2-吡咯烷酮中在 150 °C 和氩气气氛下搅拌 5 小时。然后, 在真空下蒸发溶剂并将残余物溶入 1 升水中。用 220 ml 25 % 盐酸将 pH 调至 1 并将混合物用 6 升水稀释, 然后每次用 0.5 升乙酸乙酯萃取 4 次。接着用约 900 g KOH 处理该透明溶液, 由此将 pH 升至 14 并将该产物以晶体形式分离。这通过在抽吸下过滤, 用约 3 升水漂洗以进一步纯化, 然后用 4 升乙腈重结晶纯化进行。如此获得 126.7 g (73%)

N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)-2-甲基-丙烷-1,2-二胺, m. p. 182-184 °C.

$^1\text{H-NMR}$, 在 CDCl_3 中, δ (ppm): 1.25 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 3.08 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 2$ Hz 和 8 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 6$ Hz, 1H).

实施例 121

(1S,2S)- N_1 -(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,2-二胺 (用于实施例 60-67 的原料)

将 13.6 g (1S,2S)-(+)-1,2-二氨基环己烷、23.6 g 4,7-二氯喹啉和 16.6 ml 三乙胺在 150 °C 下在 150 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中在氩

气氛下保持 16 小时。然后在 0.1 Torr/80 °C 下蒸出大部分溶剂，并将残余物用 300 ml 1.5 N HCl 研磨。将所得含水悬浮液用 300 ml 二氯甲烷萃取 3 次，然后用浓氨水调至碱性，分离出胶块。滗出上层清液并用 400 ml 二氯甲烷萃取 2 次。将从这些萃取液中获得的粗产物用二倍快速色谱在中性氧化铝 (Brockmann 活性 II) 上用二氯甲烷和 30:1 二氯甲烷/乙醇纯化。由 40 ml 二氯甲烷和 60 ml 乙酸乙酯通过蒸馏前者结晶。收率: 4 g (12%) 的 (1S, 2S)-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1, 2-二胺; m. p. 160 °C, , $[\alpha]_D = +129.3^\circ$ (MeOH, $c = 1.0$)。

实施例 122

顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环戊烷-1, 3-二胺 (用于实施例 68 的原料)

将 29.5 g 环戊烷-1, 3-二胺二氢溴酸盐 [按照 O. Diels, J. H. Blom 和 W. Knoll, Liebigs Ann. 443, 242 (1925) 中的描述制备] 在加热浴中在 180 °C 下与在 100 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中的 19.8 g 4, 7-二氯喹啉和 27.8 ml 三乙胺一起保持 6 小时。将冷却的反应混合物倒入 1 l 水中，用 10 % KOH 水溶液将混合物的 pH 调至 7。将混合物先用 5 部分 0.5 l 乙酸乙酯萃取，然后用 KOH 将 pH 升至 12，再将混合物用 3 部分 0.5 l 乙酸乙酯萃取。蒸出溶剂后，后一萃取物得到 29.9 g 粗产物，将该粗产物进一步用色谱在 500 g 硅胶上用体积比 97:3 的二氯甲烷-甲醇混合物纯化。流出 2.5 l 粗馏物 (由产物和副产物的混合物组成) 后，在随后的 3.75 l 洗脱液中，获得几乎纯的产物，该产物蒸出溶剂后，得到黄色油，同时该产物本身可用于进一步的反应中。收率: 5.1 g 顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环戊烷-1, 3-二胺。

$^1\text{H-NMR}$, 在 d_6 -DMSO 中, δ (ppm): 1.44 (m, 2H), 1.71-2.13 (m, 5H), 2.22 (quint., $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz), 7.44 (dd, $J = 2$ Hz 和 9 Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 6$ Hz, 1H)。

实施例 123

顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环己烷-1,4-二胺 (用于实施例 69-87 的原料)

步骤 1

反-N-(7-氯-喹啉-4-基)-4-氨基环己醇

将 414.2 g 4,7-二氯喹啉、380 g 反-4-氨基-环己醇盐酸盐和 255 g 三乙胺在 1.05 l 1-甲基-2-吡咯烷酮中在氩气气氛下加热回流过夜。该反应混合物冷却后,在搅拌和冷却下将 3.8 l 水和 380 ml 28 % 氢氧化钠溶液加入其中。将分离的反应产物抽滤,用水洗涤至洗涤水为中性,然后在 100 °C/12 毫巴下干燥。收率 491 g (84.9 %) 的反-N-(7-氯喹啉-4-基)-氨基环己醇。

步骤 2

反-N-(7-氯-喹啉-4-基)-4-甲烷磺酰氧基-环己胺

将 447 ml 甲烷磺酰氯在用冰浴冷却下在 20 分钟内滴加入在 6.1 l 二氯甲烷中的 1157 g 反-N-(7-氯-喹啉-4-基)-4-氨基环己醇和 868 ml 三乙胺的混合物中。瞬间形成透明溶液后,产物开始分离,2 小时后,将混合物过滤并将滤液蒸发至干燥。将滤渣和蒸发残余物合并,在 8 l 水中研制。将该混合物再次过滤,进一步用 8 l 水洗涤,接着用 4 l 异丙醇洗涤,并将获得的产物在 50 °C/12 毫巴下干燥。产量: 2028 g (90%) 的反-N-(7-氯-喹啉-4-基)-4-甲烷磺酰氧基-环己胺, m. p.: 154-159 °C。

步骤 3:

顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环己基-1,4-二胺

将 433 g 反-N-(7-氯-喹啉-4-基)-4-甲烷磺酰氧基-环己胺在 80 °C 下与在 2.16 l N,N-二甲基甲酰胺中的 80.7 g 叠氮化钠反应 10 小时。冷却至室温后,将 2.36 l 乙酸乙酯和 2 l 水顺序加入其中,通过加入

28 % 氢氧化钠溶液将 pH 调至 9，并使相静置分离。将水相每次用 0.5 l 乙酸乙酯再反萃取 7 次。将收集的乙酸乙酯萃取物合并蒸发。加入 0.5 l 正己烷后，将蒸发的残余物结晶。将该结晶物抽滤并在 40 °C/12 毫巴下干燥。如此获得的粗产物 (256 g) 除 18 % 的消除产物和 7 % 的未反应反-N-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲烷磺酰氧基-环己胺外，含 78 % 的反-N-(7-氯-喹啉-4-基)-4-叠氮基-环己基胺 (相当于 192 g, 53 %)。

将 220 g 此粗产物悬浮于 2.5 l 异丙醇中。将 203 ml 三乙胺、7.24 ml 1,3-丙烷二硫醇和 54.8 g 硼氢化钠连续加入其中，并在搅拌下温热混合物至 40 °C。16 小时后，再加入 54.5 g 硼氢化钠。总共反应 40 小时后，将该混合物用冰浴冷却并慢慢加入 180 ml 冰醋酸使过量氢化物分解。当不再放出氢气后，将反应混合物在旋转蒸发器上蒸发。然后，将 0.3 l 甲醇加入其中并将该混合物再次蒸发。每次与 0.3 l 甲醇一起蒸发，重复蒸发五次。然后，将残余物溶入 3 l 3N 氢氧化钠溶液中，每次用 1 l 二氯甲烷萃取 3 次，然后将合并的二氯甲烷相用 1.5 l 水萃取，并通过加入约 2 l 1N 盐酸将水相的 pH 值调至 7。在保持此 pH 下用 2 l 水/稀盐酸重复萃取两次。合并水相萃取物后，用 28 % 的氢氧化钠溶液将 pH 调至 12-13，将产物用 1 l 乙酸乙酯萃取 3 次。蒸发出纯溶剂后，最后得到 128 g 的结晶顺-N-(7-氯-喹啉-4-基)-环己基-1,4-二胺，并可在不进一步纯化下使用。可用甲醇-乙醚重结晶 (在 50 ml 甲醇和 400 ml 乙醚中由 32 g 粗产物得到 20.6 g)；
m. p. 139-140 °C

¹H-NMR, 在 DMSO-d₆ 中, δ (ppm): 1.65 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 6.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2 Hz 和 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

实施例 124

4-(7-氯-喹啉-4-基氨基)-环己酮 (用于实施例 88-177 的原料和类似物)

将 13.6 g 反-4-(7-氯-喹啉-4-基氨基)-环己醇 (实施例 123, 步骤 1) 溶于 100 ml 二甲亚砜和 68 ml 三乙胺中, 并在氩气下冷却至 +10 °C。滴加入 25.5 g 三氧化硫吡啶配合物在 100 ml 二甲亚砜中的溶液, 滴加方式应使内部温度不超过 +15 °C。进一步搅拌 90 分钟后, 快速滴加入 800 ml 水。获得的乳液在 +10 °C 下剧烈搅拌后变为可过滤的悬浮液。将过滤物质用乙醇-乙醚重结晶。产量: 10.1 g (75%) 的米黄色晶体; 分解温度: 195 °C。

EI 质谱: 峰位于 274 (M⁺, 65%), 217 (100%); ¹H-NMR, 在 DMSO-d₆ 中, δ (ppm): 1.85 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 4.06,

(m, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2 和 10 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9 Hz, 1H)。

上面描述的任何化合物可按本身已知的方式作为活性组分配料得到下列组成的药物制剂

1. 500 mg 片剂

活性组分	500 mg
乳糖粉末	149 mg
聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
磺基丁二酸二辛酯钠	1 mg
羧甲基淀粉钠	30 mg
硬脂酸镁	5 mg
	700 mg

2. 50 mg 片剂

活性组分	50 mg
乳糖粉末	50 mg

微晶纤维素	82 mg
羧甲基淀粉钠	<u>15 mg</u>
	200 mg

3. 100 mg 胶囊

活性组分	100.0 mg
乳糖粉末	104.7 mg
玉米淀粉	70.0 mg
羟丙基甲基纤维素	10.0 mg
磺基丁二酸二辛酯钠	0.3 mg
滑石	12.0 mg
硬脂酸镁	<u>3.0 mg</u>
	300.0 mg

4. 500 mg 栓剂

活性组分	500 mg
栓剂基料	ad 2000 mg

5. 100 mg 软明胶胶囊

活性组分	100 mg
中等链甘油三酯	<u>300 mg</u>
	400 mg