



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94119877.4

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/70

[43]公开日 1995年9月27日

[22]申请日 94.12.7

[30]优先权

[32]93.12.9 [33]DE[31]P4342024.9

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 C·麦西尔 G·里斯 J-P·科莱姆

M·略瑟 A·帕瑟斯

M·布伦科

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 黄泽雄

A61K 31/495 A61K 31/535

说明书页数:

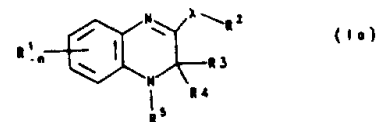
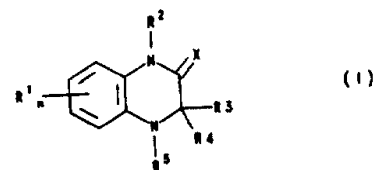
附图页数:

[54]发明名称 含有啉啉和核苷的组合物制剂

[57]摘要

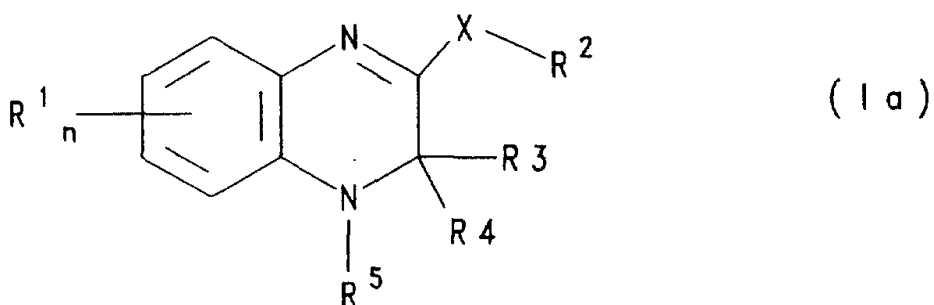
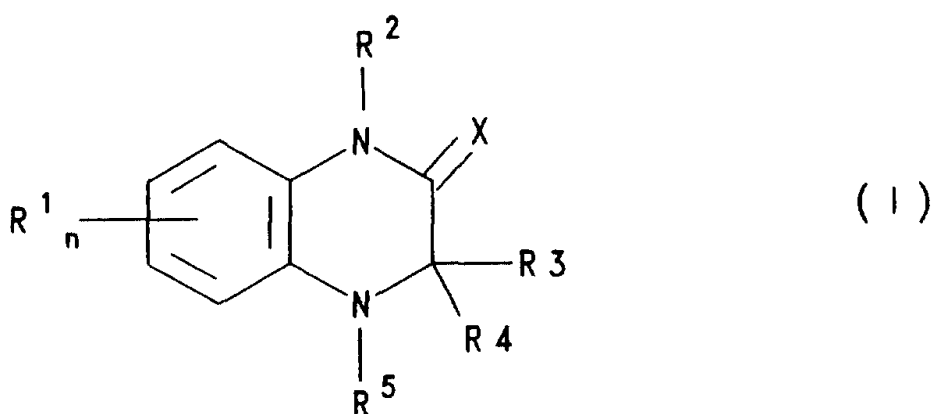
含有至少一种核苷和至少一种式 I 和 (或) I a 化合物或其药物盐的组合物制剂具有抗病毒活性。

式中 X、n 及取代基 R¹-R⁵ 的含义如正文中所述。



权利要求书

1. 含有至少一种核苷和至少一种式 I 和 (或) Ia 化合物或其药用盐或前药的组合物制剂。



式 I 中,

1) n 为 0、1、2、3 或 4,

各个取代基 R^1 各自独立地为

氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_6-C_8 —环烷基、 C_1-C_6 —烷氧基，(C_1-C_6 —烷氧基)—(C_1-C_4 —烷氧基)， C_1-C_6 —烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 —烷基磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 —烷基胺基、二—(C_1-C_6 —烷基)胺基、吡啶子基、吗啉代基、1—吡咯烷基、4—甲基哌嗪基、硫代吗啉代基、咪唑基、三唑基、四唑基、 C_1-C_6 —酰基、 C_1-C_6 —酰氧基、 C_1-C_6 —酰胺基、氰基、氰甲酰基、羧基、(C_1-C_6 —烷基)—氧羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基，或

为内 1—5 个相互独立的 R^6 基取代的下述基团：

苯基、苯氧基、苯氧羰基、苯硫基、苯亚磺酰基、苯磺酰基、苯氧磺酰基、苯磺酰氧基、苯胺基磺酰基、苯磺酰胺基、苯甲酰基、2—吡啶基—、3—吡啶基—或 4—吡啶基，其中 R^6 可以是：

氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 —烷基、 C_3-C_8 —环烷基、 C_1-C_6 —烷氧基、 C_1-C_6 —烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 —烷基磺酰基、 C_1-C_6 —烷基胺基、二—(C_1-C_6 —烷基)胺基、，(C_1-C_6 —烷基)氧羰基，苯基、苯氧基、2—、3—、或 4—吡啶基。

R^2 和 R^5 相同或不相同，各自分别是：

氢、羟基、 C_1-C_6 —烷氧基，芳氧基、 C_1-C_6 —酰氧基、氰基、氨基、 C_1-C_6 —烷基胺基、二—(C_1-C_6 —烷基)胺基、芳胺基、 C_1-C_6 —酰胺基、 C_1-C_8 —烷基，其上可任选由如下基团取代；氟、氯、

溴、碘、氟基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基； C_2-C_8 -链烯基，烯链上可任选由以下基团取代：氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -丙二烯基，任选由以下基团取代：氟、氯或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_3-C_8 -炔基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烷基，任选由以下基团取代；氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烯基，可任选由以下基团取代：氟、氯、溴、碘、氟

基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

(C_3-C_8 -环烷基) — (C_1-C_4 -烷基)，任选地被如下基团取代：
氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

(C_3-C_8 -环烯基) — (C_1-C_4 -烷基)，任选地被如下基团取代：
氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_1-C_6 -烷羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_2-C_8 -链烯羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

(C₃—C₈—环烷基) 羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

(C₅—C₈—环烯基) 羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

(C₃—C₈—环烷基) — (C₁—C₃—烷基) 羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

(C₅—C₆—环烯基) — (C₁—C₃—烷基) 羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

C₁—C₈—烷氧羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、羟基、C₁—C₄—烷氧基、C₁—C₄—烷胺基、二—(C₁—C₄—烷基) 胺基、C₁—C₄—烷硫基；

C₂—C₈—链烯氧羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

C₂—C₈—炔氧羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

C₁—C₈—烷硫羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

C₂—C₈—链烯硫羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

C₁—C₈—烷胺—和二—(C₁—C₈—烷基) 胺—羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羰基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基；

吡咯烷—1—基—，吗啉代基—，哌啶子基—，哌嗪基—，或 4—甲基哌嗪—1—基羰基，任选地被如下基团取代： $C_1—C_4$ —烷基， $C_2—C_6$ —链烯基， $C_1—C_4$ —酰基，氧代、硫代、羧基或苯基；

$C_2—C_8$ —链烯胺基—，和二—($C_1—C_6$ —链烯基)胺基—羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、氧代、苯基；

$C_1—C_6$ —烷磺酰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、氧代、苯基；

$C_1—C_6$ —链烯磺酰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、氧代、苯基；

或为具有至多五个各自独立的基团 R^6 取代的下述基团；芳基、芳羰基、芳基（硫代羰基）、（芳硫代）羰基、（芳硫代）硫羰基、芳氧羰基、芳胺羰基、（芳胺）硫代羰基、芳烷胺羰基、芳磺酰基、芳烷基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基炔基、芳烷羰基、芳基链烯羰基、芳烷氧羰基、芳基（烷硫代）羰基，其中烷基可含 1—5 个碳原子， R^6 的定义同前，

或为具有至多三个各自独立的基团 R^6 取代的下述基团：杂芳基、杂芳烷基、杂芳链烯基、杂芳烷羰基、或杂芳链烯羰基、杂芳氧羰基、（杂芳硫代）羰基、杂芳胺羰基、杂芳烷氧羰基、杂芳（烷硫代）羰基、杂芳烷胺羰基、其中烷基可含 1—3 个碳原子，

R^3 和 R^4 相同或不相同，各自独立代表

氢、 C_1-C_8 -烷基，烷基任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；

C_2-C_8 -链烯基基，链烯基任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烷基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烯基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；或

为由至多五个各自独立的基团 R^6 取代的芳基，芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基，其中烷基可含有 1—3 个碳原子， R^6 的含义同前；

R^3 和 R^4 或 R^3 和 R^5 还可以是

具有 3—8 个碳原子的饱和或不饱和的碳环或杂环的一部分，任

选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、C₁—C₆—烷基、C₂—C₆—链烯基、C₂—C₆—炔基、C₁—C₆—酰氧基、苯甲酰氧基、C₁—C₆—烷氧基、氧代、硫代、羧基、氨甲酰基或苯基，

X 为氧、硫、硒或取代的氮 N—R²，其中 R² 的定义同前所述，

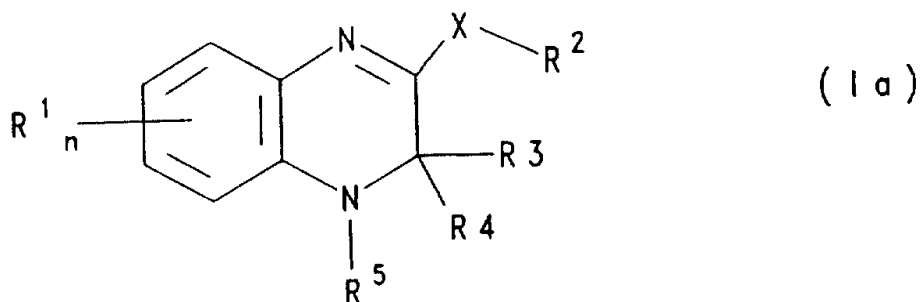
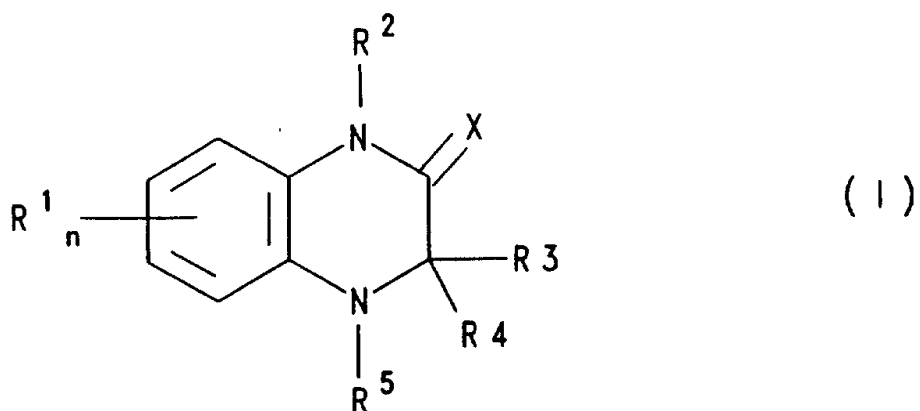
2. 权利要求 1 的组合物制齐，其特征是，核苷选自以下药物：齐多夫定，地达诺辛、二脱氧胞苷，拉米乌定、司他乌定、BW 935U83 和 BW 1592U89。
3. 权利要求 1 或 2 的组合物制剂，其特征是，含有齐多夫定和 S—4—异丙氧羰基—6—甲氧基—3—(甲硫基甲基)—3,4—二氢—喹啉—2 (1H) —硫酮。
4. 药剂含用任选有效量的按权利要求 1—3 的一个或多个组合物和必要时常规的助剂和 (或) 载体。
5. 按权利要求 1—3 中一个或多个的用作药物的组合物制剂。
6. 按权利要求 1—3 中一个或多个的用于制造治疗病毒疾病的药物的组合物制剂。
7. 制备药物的方法，其特征是，权利要求 1—3 中一个或多个组合物制剂与任选的常规助剂和 (或) 载体制成适宜的药用剂型。

说 明 书

含有喹喔啉和核苷的组合物制剂

本发明涉及含有至少 1 种喹喔啉和至少 1 种核苷的组合物制剂。喹喔啉是一类已知的化合物 (O. Hinsberg, J. Liebigs Ann. chem. 237: 327 (1866))。在专利文献中叙述了喹喔啉衍生物的各种药物用途。奥地利专利 284848 (1967; 12, 19) 提及 1-N-二烷基氨基-3, 4-二氢-喹喔啉-2 (1H)-酮为解痉药。在日本住友化学株式会社的一系列专利申请中, 叙述了有抗炎作用的 4-N-芳酰基-、芳脂酰基-、芳磺酰基-3, 4-二氢-喹喔啉-2 (1H)-酮 (JA 17137/69 (1966, 4, 11), JA 17136/69 (1966, 4, 8), JA 7008/442 (1966, 8, 9), BE 706623 (1966, 11, 16))。在美国专利 US 3654275 (1972, 4, 4) 包括了 3, 4-二氢-喹喔啉-2 (1H)-酮-3-羧酰胺, 它们也有抗炎作用。美国家用产品公司在美国专利 US 4203987 (1979, 5, 21) 和 4032639 (1976, 3, 22) 叙述了作为降压药和抗分泌药的吡啶烷基-四氢-吡嗪并[1, 2-a]喹喔啉酮衍生物。Pfizer 公司在欧洲专利 (EP 266 102A (1986, 10, 30) 包含了作为醛糖还原酶抑制剂的 4-N-苯磺酰基-3, 4-二氢-喹喔啉-2 (1H)-酮-1-烷基羧酸。但迄今尚未证明有抗病毒作用。有关喹喔啉的其它文件有 EP 0509398, 在这方面表现出有明确的关系。

如今意外地发现，式 I 和 Ia 的喹啉及式 Ia 的互变异构体



及其药用盐或前药与至少一种核苷合用显示有抗病毒作用，尤其是对逆转录病毒例如“人免疫缺陷病毒 (HIV)”有抗病毒作用。

本发明的式 I 和 Ia 化合物的定义为

1) n 为 0、1、2、3 或 4，

各个取代基 R^1 各自独立地为

氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 C_1-C_8 -烷基、

C_5-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基, (C_1-C_6 -烷氧基) — (C_1-C_4 -烷氧基), C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 -烷胺基、二—(C_1-C_6 -烷基)胺基、哌啶子基、吗啉代基、1—吡咯烷基、4—甲基哌嗪基、硫代吗啉代基、咪唑基、三唑基、四唑基、 C_1-C_6 -酰基、 C_1-C_6 -酰氧基、 C_1-C_6 -酰胺基、氰基、氨基甲酰基、羧基、(C_1-C_6 -烷基) — 氧羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基, 或

为内 1—5 个相互独立的 R^6 基取代的下述基团:

苯基、苯氧基、苯氧羰基、苯硫基、苯亚磺酰基、苯磺酰基、苯氧磺酰基、苯磺酰氧基、苯胺基磺酰基、苯磺酰胺基、苯甲酰基、2—吡啶基—、3—吡啶基—或 4—吡啶基, 其中 R^6 可以是:

氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -烷胺基、二(C_1-C_6 -烷基)胺基、, (C_1-C_6 -烷基)氧羰基, 苯基、苯氧基、2—、3—、或 4—吡啶基。

R^2 和 R^5 相同或不相同, 各自分别是:

氢、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基, 芳氧基、 C_1-C_6 -酰氧基、氰基、氨基、 C_1-C_6 -烷胺基、二—(C_1-C_6 -烷基)胺基、芳胺基、 C_1-C_6 -酰胺基、 C_1-C_8 -烷基, 其上可任选由如下基团取代; 氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、

苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基； C_2-C_8 -链烯基，烯链上可任选由以下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -丙二烯基，任选由以下基团取代：氟、氯或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_3-C_8 -炔基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烷基，任选由以下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烯基，可任选由以下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯

氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、
氮甲酰基；

(C_3-C_8 -环烷基) — (C_1-C_4 -烷基)，任选地被如下基团取代：
氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲
酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二-
(C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰
基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

(C_3-C_8 -环烯基) — (C_1-C_4 -烷基)，任选地被如下基团取代：
氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲
酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二-
(C_1-C_6 -烷基) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰
基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_1-C_6 -烷羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰
基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯
氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷基) 胺
基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、
羧基、氮甲酰基；

C_2-C_8 -链烯羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、
 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

(C_3-C_8 -环烷基) 羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或

羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

(C_5-C_8 -环烯基)羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

(C_3-C_8 -环烷基) — (C_1-C_3 -烷基)羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

(C_5-C_6 -环烯基) — (C_1-C_3 -烷基)羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_1-C_8 -烷氧羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基；

C_2-C_8 -链烯氧羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、或羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_2-C_8 -炔氧羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_1-C_8 -烷硫羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_2-C_8 -链烯硫羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

C_1-C_8 -烷胺—和二- (C_1-C_8 -烷基)胺—羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羰基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧代、苯基；

吡咯烷—1—基—，吗啉代基—，哌啶子基—，哌嗪基—，或 4—

甲基哌嗪—1—基羰基，任选地被如下基团取代： $C_1—C_4$ —烷基， $C_2—C_6$ —链烯基， $C_1—C_4$ —酰基，氧代、硫代、羧基或苯基；

$C_2—C_8$ —链烯胺基—，和二—（ $C_1—C_6$ —链烯基）胺基—羰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、氧代、苯基；

$C_1—C_6$ —烷磺酰基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、氧代、苯基；

$C_1—C_6$ —链烯磺酰基，任选地被如下基团取代；氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、氧代、苯基；

或为具有至多五个各自独立的基团 R^6 取代的下述基团：芳基、芳羰基、芳基（硫代羰基）、（芳硫代）羰基、（芳硫代）硫羰基、芳氧羰基、芳胺羰基、（芳胺）硫代羰基、芳烷胺羰基、芳磺酰基、芳烷基、芳基链烯基、芳基炔基、芳基炔基、芳烷羰基、芳基链烯羰基、芳烷氧羰基、芳基（烷硫代）羰基，其中烷基可含 1—5 个碳原子， R^6 的定义同前，

或为具有至多三个各自独立的基团 R^6 取代的下述基团：杂芳基、杂芳烷基、杂芳链烯基、杂芳烷羰基、或杂芳链烯羰基、杂芳氧羰基、（杂芳硫代）羰基、杂芳胺羰基、杂芳烷氧羰基、杂芳（烷硫代）羰基、杂芳烷胺羰基、其中烷基可含 1—3 个碳原子，

R^3 和 R^4 相同或不相同，各自独立代表

氢、 $C_1—C_8$ —烷基，烷基任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、

氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；

C_2-C_8 -链烯基基，链烯基任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烷基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烯基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基；或

为由至多五个各自独立的基团 R^6 取代的芳基，芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基，其中烷基可含有 1—3 个碳原子， R^6 的含义同前；

R^3 和 R^4 或 R^3 和 R^5 还可以是

具有 3—8 个碳原子的饱和或不饱和的碳环或杂环的一部分，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -

链烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基或苯基，

X 为氧、硫、硒或取代的氮 $N-R^2$ ，其中 R^2 的定义同前所述，式 I 或

Ia 化合物的优选一组为这些，其中，

2) n 为 0、1、2 或 3

各个取代基 R^1 各自独立为

氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_6 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、(C_1-C_4 -烷氧) — (C_1-C_4 -烷氧基)、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷亚磺酰基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、硝基、氨基、 C_1-C_4 -烷胺基、二—(C_1-C_4 -烷基)胺基、哌啶子基、吗啉代基、1-吡咯烷基、4-甲基哌嗪基、硫代吗啉代基、咪唑基、 C_1-C_4 -酰基、 C_1-C_4 -酰氧基、 C_1-C_4 -酰胺基、氰基、氮甲酰基、羧基、(C_1-C_4 -烷基) — 氧羰基、羟磺酰基、氮磺酰基，或

用至多两个各自独立的 R^6 基取代的下述基团：苯基、苯氧基、苯氧羰基、苯硫基、苯亚磺酰基、苯磺酰基、苯氧磺酰基、苯磺酰氧基、苯胺磺酰基、苯磺酰胺基、苯甲酰基、2-吡啶基、3-吡啶基、或 4-吡啶基，其中

R^6 为

氟、氯、溴、氟基、三氟甲基、硝基、氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷亚磺

酰基、 C_1-C_4 -烷磺酰基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷) 胺基、(C_1-C_4 -烷) -氧羰基、苯基、苯氧基；

R^2 为氢和 R^5 为

氢、羟基、氰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基，任选由如下基团取代：
氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_2-C_8 -链烯基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_3-C_8 -丙二烯基，

C_3-C_8 -炔基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_3-C_8 -环烷基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_3-C_8 —环烯基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 —酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷胺基、二—(C_1-C_4 —烷)胺基、 C_1-C_4 —烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

(C_3-C_8 —环烷基) — (C_1-C_2 —烷基)，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 —酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷胺基、二—(C_1-C_4 —烷)胺基、 C_1-C_4 —烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

(C_3-C_8 —环烯基) — (C_1-C_2 —烷基)，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 —酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷胺基、二—(C_1-C_4 —烷)胺基、 C_1-C_4 —烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_1-C_6 —烷羰基，任选由如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_4 —酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷胺基、二—(C_1-C_4 —烷)胺基、 C_1-C_4 —烷硫基、氧代、硫代、羧基、氮甲酰基；

C_2-C_6 —链烯羰基，任选由如下基团取代：氟、氯、或羟基、 C_1-C_4 —烷氧基、氧代、苯基；

(C₃—C₆—环烷) 羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、或羟基、
C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基;

(C₅—C₆—环烯) 羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、或羟基、
C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基;

(C₃—C₆—环烷) — (C₁—C₂—烷基) 羰基, 任选由如下基团取
代: 氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基;

(C₅—C₆—环烯) — (C₁—C₂—烷基) 羰基, 任选由如下基团取
代: 氟、氯、或羟基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基;

C₁—C₆—烷氧羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、溴、羟基,
C₁—C₄—烷氧基、C₁—C₄—烷胺基, 二—(C₁—C₄—烷) 胺基, C₁—
C₄—烷硫基;

C₂—C₆—链烯氧羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、或羟基、
C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基;

C₂—C₆—炔氧羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、或羟基、C₁—
C₄—烷氧基、氧代、苯基;

C₁—C₆—烷硫羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、或羟基、C₁—
C₄—烷氧基、氧代、苯基;

C₂—C₆—链烯硫羰基, 任选由如下基团取代: 氟、氯、或羟基、
C₁—C₄—烷氧基、氧代、苯基;

C₁—C₆—烷胺基—, 二—(C₁—C₆—烷) 胺基羰基, 任选由如下
基团取代: 氟, 氯, 羟基, C₁—C₄—烷氧基, 氧代, 苯基;

吡咯烷—1—基，吗啉代基—，哌啶子基—，哌嗪基—，或 4—甲基哌嗪—1—基羰基；

$C_2—C_6$ —链烯胺基—，二—($C_2—C_6$ —链烯)胺基羰基，任选由如下基团取代：氟，氯，羟基， $C_1—C_4$ —烷氧基，氧代，苯基；

$C_1—C_4$ —烷磺酰基，任选由如下基团取代：氟，氯，羟基， $C_1—C_4$ —烷氧基，氧代，苯基；

$C_1—C_4$ —链烯磺酰基，任选由如下基团取代：氟，氯，羟基， $C_1—C_4$ —烷氧基，氧代，苯基；

或为由至多三个相互独立的 R^6 取代的如下基团：芳基，芳羰基，芳基（硫代羰基），（芳硫代）羰基，

（芳硫代）硫羰基，芳氧羰基，芳胺羰基，（芳胺）硫羰基，芳烷胺羰基，芳磺酰基，芳烷基，芳基链烯基，芳炔基，芳烷羰基，芳基链烯羰基，芳基（烷硫代）羰基，芳烷氧羰基，其中每个烷基可含 1—5 个碳原子， R^6 的定义同前；

或为由至多二个相互独立的 R^6 取代的如下基团：1—或 2—萘甲基，2—，3—或 4—吡啶甲基，2—或 3—咪唑甲基，2—或 3—噻吩甲基，2—或 3—吡咯甲基，2—，3—或 4—吡啶羰基，2—或 3—咪唑羰基，2—或 3—噻吩羰基，2—或 3—噻吩乙酰基，2—，3—，4—吡啶甲氧羰基，2—或 3—咪唑甲氧羰基，2—或 3—噻吩甲氧羰基，

R^3 或 R^4 相同或不相同, 各自独立地代表

氢,

C_1-C_6 -烷基, 任选由如下基团取代: 氟, 氯, 羟基, 氨基, 巯基, C_1-C_4 -酰氧基, 苯甲酰氧基, 苄氧基, 苯氧基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷胺基, 二- (C_1-C_4 -烷) 胺基, C_1-C_4 -烷硫基, C_1-C_4 -烷磺酰基, C_1-C_4 -烷亚磺酰基, 羧基, 氨基甲酰基;

C_2-C_8 -链烯基, 任选由如下基团取代: 氟, 氯, 羟基, 氨基, 巯基, C_1-C_4 -酰氧基, 苯甲酰氧基, 苄氧基, 苯氧基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷胺基, 二- (C_1-C_4 -烷) 胺基, C_1-C_4 -烷硫基, C_1-C_4 -烷磺酰基, C_1-C_4 -烷亚磺酰基, 羧基, 氨基甲酰基;

C_3-C_8 -环烷基, 任选由如下基团取代: 氟, 氯, 羟基, 氨基, 巯基, C_1-C_4 -酰氧基, 苯甲酰氧基, 苄氧基, 苯氧基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷胺基, 二- (C_1-C_4 -烷) 胺基, C_1-C_4 -烷硫基, C_1-C_4 -烷磺酰基, C_1-C_4 -烷亚磺酰基, 羧基, 氨基甲酰基;

C_3-C_8 -环烯基, 任选由如下基团取代: 氟, 氯, 羟基, 氨基, 巯基, C_1-C_4 -酰氧基, 苯甲酰氧基, 苄氧基, 苯氧基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷胺基, 二- (C_1-C_4 -烷) 胺基, C_1-C_4 -烷硫基, C_1-C_4 -烷磺酰基, C_1-C_4 -烷亚磺酰基, 羧基, 氨基甲酰基;

由至多三个相互独立的 R^6 取代的下述基团: 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 或杂芳烷基, 其中每个烷基可含有 1—3 个碳原子, R^6 的定义

同前，

R^3 和 R^4 还可以是具有 3—7 个碳原子的饱和或不饱和的碳环环或杂环的一部分，并任选有如下基团取代：氟，氯，羟基，氨基， $C_1—C_4—$ 烷基， $C_2—C_4—$ 链烯基， $C_2—C_4—$ 炔基， $C_1—C_4—$ 酰氧基，苯甲酰氧基， $C_1—C_4—$ 烷氧基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基或苯基，

X 为氧，硫或硒。

式 I 或 Ia 化合物还可优选如下一组，其中：

3) n 为 0, 1 或 2

各取代基 R^1 相互独立为

氟，氯，溴，三氟甲基，羟基， $C_1—C_4—$ 烷基， $C_1—C_4—$ 烷氧基， $(C_1—C_4—$ 烷氧基) — $(C_1—C_4—$ 烷氧) 基， $C_1—C_4—$ 烷硫基，硝基，氨基， $C_1—C_4—$ 烷胺基，二— $(C_1—C_4—$ 烷) 胺基，吡啶子基，吗啉代基，1—吡咯烷基，4—甲基哌嗪基， $C_1—C_4—$ 酰基， $C_1—C_4—$ 酰氧基， $C_1—C_4—$ 酰胺基，氰基，氨基甲酰基，羧基， $(C_1—C_4—$ 烷) 氧羰基，羟磺酰基，氨基磺酰基，或

为由至多二个各自独立的 R^6 取代的苯基，苯氧基，苯硫基，苯磺酰基，苯氧磺酰基，苯甲酰基，2—吡啶基，3—吡啶基，4—吡啶基，

其中 R^6 为氟，氯，溴，氰基，三氟甲基，硝基，氨基， $C_1—C_4—$ 烷基， $C_1—C_4—$ 烷氧基， $(C_1—C_4—$ 烷) 氧羰基—，苯基，苯氧基，

R^2 是氫， R^5 是

C_1-C_6 -烷基，任選由以下基團取代：氟，氯，羟基， C_1-C_4 -酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷胺基，二- (C_1-C_4 -烷) 胺基， C_1-C_4 -烷硫基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基；

C_2-C_6 -链烯基，任選由以下基團取代：氟，氯，羟基， C_1-C_4 -酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷胺基，二- (C_1-C_4 -烷) 胺基， C_1-C_4 -烷硫基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基；

C_3-C_8 -丙二烯基；

C_3-C_8 -炔基，任選由以下基團取代：氟，氯，羟基， C_1-C_4 -酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷胺基，二- (C_1-C_4 -烷) 胺基， C_1-C_4 -烷硫基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基；

C_3-C_8 -环烷基，任選由以下基團取代：氟、氯、羟基， C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷

氨基、二—(C₁—C₄—烷)—胺基、C₁—C₄—烷硫基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

C₃—C₈—环烯基，任选由以下基团取代：氟，氯，羟基，C₁—C₄—酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基，C₁—C₄—烷氧基，C₁—C₄—烷胺基，二—(C₁—C₄—烷)胺基，C₁—C₄—烷硫基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基；

(C₃—C₆—环烷基)—(C₁—C₂—烷基)，任选由以下基团取代：氟，氯，羟基，C₁—C₄—酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基，C₁—C₄—烷氧基，C₁—C₄—烷胺基，二—(C₁—C₄—烷)胺基，C₁—C₄—烷硫基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基；

(C₃—C₆—环烯基)—(C₁—C₂—烷基)，任选由以下基团取代：氟，氯，羟基，C₁—C₄—酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基，C₁—C₄—烷氧基，C₁—C₄—烷胺基，二—(C₁—C₄—烷)胺基，C₁—C₄—烷硫基，氧代，硫代，羧基，氨基甲酰基；

C₁—C₆—烷羰基，任选由以下基团取代：氟，氯，羟基，C₁—C₄—烷基，C₁—C₄—酰氧基，苯甲酰氧基，苄氧基，苯氧基，C₁—C₄—烷胺基，C₂—C₄—链烯胺基，二—(C₁—C₄—烷)胺基，1—吡咯烷基，哌啶子基，吗啉代基，4—甲基哌嗪—1—基，C₁—C₄—烷硫基，氧代，

硫代，羧基，氧甲酰基；

C_2-C_6 —链烯羰基，任选由以下基团取代：氟，氯，或羟基；

(C_3-C_6 —环烷) 羰基，

(C_5-C_6 —环烯) 羰基，

(C_3-C_6 —环烷基) — (C_1-C_2 —烷) 羰基，

(C_3-C_6 —环烯基) — (C_1-C_2 —烷) 羰基，

C_1-C_6 —烷氧羰基，任选由以下基团取代：氟，氯，溴，羟基，

C_1-C_4 —烷氧基， C_1-C_4 —烷胺基，二—(C_1-C_4 —烷) 胺基， C_1-

C_4 —烷硫基；

C_2-C_6 —烯氧羰基，任选被如下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-

C_4 —烷氧基；

C_2-C_6 —炔氧羰基，任选被如下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-

C_4 —烷氧基；

C_1-C_6 —烷硫氧羰基，任选被如下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-

C_4 —烷氧基；

C_2-C_6 —链烯硫氧羰基，任选被如下基团取代：氟、氯、羟基、

C_1-C_4 —烷氧基；

C_2-C_6 —烷胺基—和二—(C_1-C_6 —烷) 胺基—羰基，任选被如

下基团取代：氟、氯、羟基、 C_1-C_4 —烷氧基；

吡咯烷—1—基，吗啉代基—，哌啶子基—、哌嗪基—、或 4—甲基哌嗪—1—基羰基；

$C_2—C_6$ —链烯胺基—和二—($C_2—C_6$ —链烯)胺基—羰基，任选由如下基团取代：氟、氯羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基；

$C_1—C_4$ —烷磺酰基，任选由如下基团取代；氟、氯、羟基、 $C_1—C_4$ —烷氧基；

$C_1—C_4$ —链烯磺酰基；

或由至多 2 个各自独立的 R^6 基取代的如下基团：

芳基，芳羰基，(芳硫代)羰基，芳氧羰基，芳胺羰基，(芳胺)硫羰基，芳磺酰基，芳烷胺羰基，芳烷基，芳基链烯基，芳烷羰基，芳烷氧羰基，芳(烷硫代)羰基，基中每个烷基可含有 1—3 个碳原子， R^6 的定义同前；

或者为由至多 2 个各自独立的 R^6 取代的如下基团：

1—或 2—萘甲基，2—，3—或 4—吡啶甲基，2—或 3—咪喃甲基，2—或 3—噻吩甲基，2—或 3—吡咯甲基，2—，3—或 4—吡啶羰基，2—或 3—咪喃羰基，2—或 3—噻吩羰基，2—或 3—噻吩乙酰基，2—，3—或 4—吡啶甲氧羰基，2—或 3—咪喃甲氧羰基，2—或 3—噻吩甲氧羰基，和

R^3 和 R^4 相同或不相同，各自独立地代表

氢， $C_1—C_4$ —烷基，任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、巯基、 $C_1—C_4$ —酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、

C₁—C₄—烷胺基，二—(C₁—C₄—烷)胺基，C₁—C₄—烷硫基，C₁—C₄—烷磺酰基，C₁—C₄—烷亚磺酰基，羧基，氨基甲酰基；

C₂—C₆—链烯基，任选地由如下基团取代：氟或氯；

C₃—C₆—环烷基，任选地由如下基团取代，氟、氯、羟基、氨基、巯基、C₁—C₄—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C₁—C₄—烷氧基、C₁—C₄—烷胺基、二—(C₁—C₄—烷)胺基，C₁—C₄—烷硫基、C₁—C₄—烷磺酰基，C₁—C₄—烷亚磺酰基、羧基，氨基甲酰基；

C₃—C₈—环烯基，任选地被氟或氯取代；

为由至多 2 个各自独立的 R⁶ 取代的芳基、苄基、杂芳基或杂芳甲基，

R³ 和 R⁴ 还可以是具有 3—6 个碳原子的饱和或不饱和碳环或杂环的一部份，并任选地被如下基团取代：氟、氯、羟基、氨基、C₁—C₄—酰氧基、苯甲酰氧基、C₁—C₄—烷氧基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基，

X 代表氧或硫。

式 I 或 Ia 化合物还可以优选以下一组，其中：

4) n 为 0、1 或 2，

各取代基 R¹ 各自独立地代表：

氟、氯、溴、三氟甲基、羟基、C₁—C₄—烷基、C₁—C₄—烷氧基、(C₁—C₄—烷氧) — (C₁—C₂—烷氧基)，C₁—C₄—烷硫基，硝基、氨基，C₁—C₄—烷胺基、二—(C₁—C₄—烷)胺基，哌啶子基、吗啉代

基、1—吡咯烷基、4—甲基哌嗪基、 $C_1—C_4$ —酰基、 $C_1—C_4$ —酰氧基、 $C_1—C_4$ —酰胺基、氰基、氨基甲酰基、羧基、($C_1—C_4$ —烷)氧羰基、羟磺酰基、氨基磺酰基，或

为由至多2个相互独立的 R^6 取代的苯基、苯氧基、苯硫基、苯磺酰基、苯氧磺酰基、苯甲酰基、2—吡啶基、3—吡啶基或4—吡啶基，

其中 R^6 为氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、硝基、氨基、 $C_1—C_4$ —烷基、 $C_1—C_4$ —烷氧基、($C_1—C_4$ —烷)氧羰基、苯基、苯氧基，

R^2 为氢， R^5 为

$C_1—C_6$ —烷基，任选由如下基团取代： $C_1—C_4$ —烷氧基或 $C_1—C_4$ —烷硫基；

$C_2—C_6$ —烯基，任选由如下基团取代：氧代；

$C_3—C_6$ —丙二烯基；

$C_3—C_8$ —炔基，尤其是2—丁炔基；

$C_3—C_6$ —环烷基；

$C_5—C_6$ —环烯基；

($C_3—C_6$ —环烷) — ($C_1—C_2$ —烷基)，尤其是环丙甲基，任选被 $C_1—C_4$ —烷基取代；

($C_3—C_6$ —环烯) — ($C_1—C_2$ —烷基)，尤其是环己丙甲基；

$C_1—C_6$ —烷羰基，任选被如下基团取代；氟、氯、羟基、苄氧基、苯

氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、 C_1-C_4 -链烯胺基、二-
(C_1-C_4 -烷)胺基，1-吡咯烷基，哌啶子基、吗啉代基、4-甲基
哌嗪-1-基，

C_1-C_4 -烷硫基；

C_2-C_6 -链烯羰基；

C_1-C_6 -烷氧羰基，任选被如下基团取代：氟、氯、溴、羟基、 C_1-C_4 -
 C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二- (C_1-C_4 -烷)胺基， C_1-C_4 -
烷硫基；

C_2-C_6 -链烯氧羰基，尤其是乙烯氧羰基，烯丙氧羰基，异丙烯氧羰
基、丁烯氧羰基、戊烯氧羰基；

C_2-C_6 -炔氧羰基，尤其是丙炔氧羰基，丁炔氧羰基，

C_1-C_6 -烷硫羰基；

C_2-C_6 -链烯硫羰基，尤其是烯丙硫代羰基；

C_1-C_6 -烷胺-和二- (C_1-C_6 -烷)胺-羰基；

吡咯烷-1-基，吗啉代基-、哌啶子基、哌嗪基-、或4-甲
基哌嗪-1-羰基；

C_2-C_6 -链烯胺-和二- (C_2-C_6 -烯)胺-羰基；

C_1-C_4 -烷磺酰基；

C_2-C_4 -链烯磺酰基；

或者为由至多2个各自独立的 R^6 取代的如下基团：

芳基，尤其是苯基，

芳羰基，尤其是苯甲酰基，(芳硫代)羰基，芳氧羰基，芳胺羰基，(芳胺)硫代羰基，芳烷胺羰基，

芳磺酰基，

芳烷基，尤其是苄基、苯乙基、芳基链烯基，

芳烷羰基，芳烷氧羰基，芳(烷硫代)羰基，其中各个烷基可含有 1—3 个碳原子， R^6 的定义同前；

或者为由至多 2 个各自独立的 R^6 取代的如下基团：

1—或 2—萘甲基，2—、3—或 4—吡啶甲基，2—或 3—咪喃甲基，2—或 3—噻吩甲基，2—或 3—吡咯甲基，2—、3—或 4—吡啶羰基，2—或 3—咪喃羰基，2—或 3—噻吩羰基，2—或 3—噻吩乙酰基，2—、3—或 4—吡啶甲氧羰基，2—或 3—咪喃甲氧羰基，2—或 3—噻吩甲氧羰基，

R^3 和 R^4 相同或不相同，各自独立为

氢，

$C_1—C_4—$ 烷基，任选地被如下基团取代：羟基、巯基、 $C_1—C_4—$ 烷氧基， $C_1—C_4—$ 烷硫基， $C_1—C_4—$ 烷磺酰基， $C_1—C_4—$ 烷亚磺酰基，羧基，氨基酰基，

$C_2—C_4—$ 链烯基，

为由至多 2 个各自独立的 R^6 取代的芳基、苄基、噻吩基或噻吩甲基， R^6 的定义同前；

R^3 和 R^4 也可以是具有 3—6 个碳原子的饱和或不饱和的碳环

或杂环的一部分，还可任选地被氧化或硫代；

X 为氧或硫，

式 I 和 Ia 中特别有意义的一组化合物的特征是其取代基具有如下的意义：

n 为 0 和 1，

各个 R¹ 取代基各自独立为；氟、氯、溴、C₁—C₂—烷基、C₁—C₂—烷氧基，C₂—C₄—酰基，氰基。

R² 为氢，R⁵ 为

C₂—C₆—链烯基，

C₃—C₈—炔基，尤其是 2—丁炔基，

(C₃—C₆—环烷) — (C₁—C₂—烷基)，尤其是环丙甲基，可任选被 C₁—C₄—烷基取代；

(C₃—C₆—环烯) — (C₁—C₂—烷基)，尤其是环己烯甲基，

C₂—C₆—烷羰基；

C₂—C₆—链烯羰基；

C₁—C₆—烷氧羰基；

C₂—C₆—链烯氧羰基，尤其是乙烯氧羰基，烯丙氧羰基，异丙烯氧羰基，丁烯氧羰基，戊烯氧羰基；

C₂—C₆—炔氧羰基，尤其是丙炔氧羰基，丁炔氧羰基；

C₂—C₆—链烯硫代羰基，尤其是烯丙硫代羰基；

C₁—C₄—烷磺酰基；

C₁—C₄—链烯磺酰基；

或者为由至多 2 个各自独立的 R⁶ 取代的芳烷基，尤其是苄基，或芳烯基，每个烷基上可含有 1—3 个碳原子，链烯基上可含有 2—3 个碳原子；

或者为由至多 2 个各自独立的 R⁶ 取代的 1—萘甲基，2—或 3—吡啶甲基，2—咪喃甲基，2—或 3—噻吩甲基，

其中 R⁶ 为氟、氯、溴、氰基、C₁—C₂—烷基，C₁—C₂—烷氧基；
和

R³ 和 R⁴ 相同或不相同，各自独立为

氢，C₁—C₄—烷基，任选地被如下基团取代：羟基，巯基，C₁—C₄—烷氧基，C₁—C₂—烷硫基，且 X 为氧或硫。

上述定义中所说烷基可为直链或支链的。除非另行指定，它优选含有 1—8 个碳原子，尤其优选为 1—6 个，特别是 1—4 个碳原子。例如甲基、乙基、丙基、1—甲基乙基、丁基、1—甲基丙基、2—甲基丙基、1, 1—二甲基乙基，等。

上述定义中所说链烯基可为直链或支链的，含有 1—3 个双键，除非另行指定，优选含有 2—8 个，尤其优选为 2—6 个碳原子，例如 2—丙烯基、1—甲基乙烯基、2—丁烯基、3—丁烯基、2—甲基—2—丙烯基、3—甲基—2—丁烯基、2, 3—二甲基—2—丁烯基、3, 3—二氯—2—丙烯基，戊二烯基，等。

上述定义中所说炔基可为直链或支链的，含有 1—3 个叁键。除

非另行指定, 优选含有 2—8 个、特别优选含 3—6 个碳原子。例如 2—丙炔基和 3—丁炔基, 等。

上述定义中所说的环烷基和环烯基, 除非另行指定, 优选含 3~8 个、特别是 4—6 个碳原子。例如环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、或环己烯基。

上述定义中所说的酰基可以是脂肪族、环脂族或芳香族的酰基。除非另行指定, 优选含有 1—8 个、特别是 2—7 个碳原子。例如酰基是甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、羟乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、环己甲酰基或苯甲酰基。

上述定义中所说的芳基优选为具有 6—14 个碳原子的芳香基, 尤其是 6—10 个碳原子, 如苯基、萘基。

上述定义中所说的杂环基或杂芳基可例如含杂原子 O、S、N。此时是饱和的含氮环 N—Z, Z 为 H 或具有上述定义的 R⁵。

除非另行指定, 杂环优选有 1—3 个碳原子和 1—6 个杂原子, 尤其是含 3—9 个碳原子和 1—4 个杂原子。

上述的杂芳基可考虑是例如 2—或 3—噻吩基、2—或 3—咪唑基、2—、3—或 4—吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基或异喹啉基。

上述的芳烷基例如是苄基、苯乙基、萘甲基或苯乙烯基。

上述的取代基 R¹—R⁵ 优选由 3 个、尤其是 2 个、特别是一个给定的取代基取代。

对于各个组合使用的取代基的定义(如芳烷氧羰基), 在所述的

优选范围内对各单个取代基也是优选的。

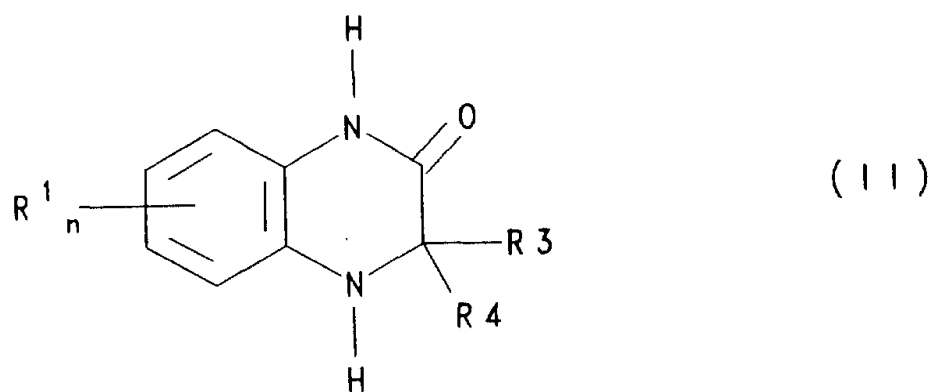
式 I 和 Ia 的化合物可含有多个不对称碳原子，这取决于不同的取代基。因而本发明内容既可为纯的主体异构体，也可是它们的混合物，例如相应的消旋体。式 I 和 Ia 化合物的纯立体异构体可用已知方法或类似于已知方法直接加以制备或用后续分离方法得到。

按本发明，可加入不同的核苷，特别有意义的是齐多夫定 (AZT)、地达诺辛 (DDI)、二脱氧胞苷 (DDC) 和拉米乌定 (3-TC^R)、司他乌定 (D4T)、BW 935U83、BW 1592U89，特别是辛多夫定。所提及的核苷可按通常已知的方法制备 (见 Merck-Index, 11, Rahway 版, 新泽西州 1989, 药物 45 (4), P 488, 45 (5) 637, 1993, Gruds 44 (4) 656, 1992, Clin. Pharmacol. Ther. 55, NO. 2, 198, 1994, Anti-viral-chem. chemother 2, NO. 3, 125-32, 1991, Antivirat-Rest, 23, Suppl. 1, 67, 1994, 第 34 次 JCAAC 摘要集, 奥兰多, 1994, 10, 4-7.)

式 I 和 Ia 化合物可按已知的方法或改进的方法制备 (例如见 Rodd 碳化合物化学, S. Coffey, M. F. Ansell (编者); Elsevier, 阿姆斯特丹, 1989, Vol. IV, IJ 部, S. 30-311。杂环化合物, R. C. Elderfield (编者); Wiley, 纽约, 1957; Vol. 6, 491-495)。

式 I 和 Ia 化合物的制备如上述 1) - 4) 所述, 其中 A) 为了制备式 I 中 X 为氧、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的定义为 1) ~ 4) 所述的化合物, 将式 II 的 R¹、R³ 和 R⁴ 的定义如 1) - 4) 所述的

化合物与式 III 化合物反应：

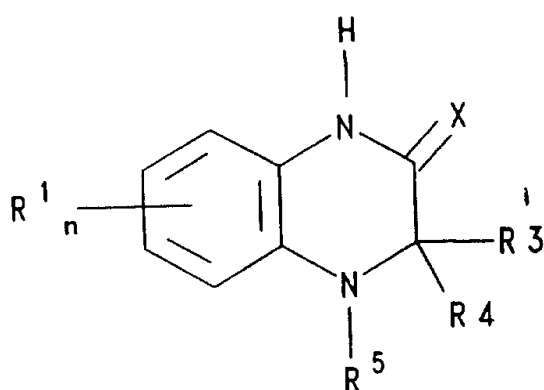


R-Z (III)

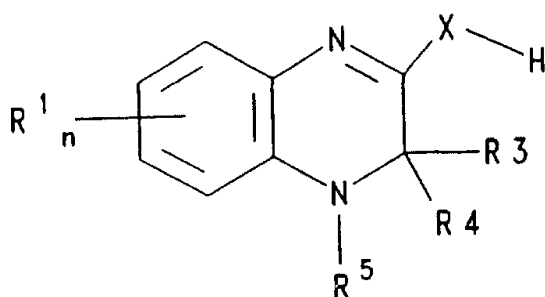
III 中的 R 如上面 1) — 4) 中所述的 R⁵ 和 R² 的含义, 但氢、羟基、C₁—C₆—烷氧基、芳氧基、C₁—C₆—酰氧基、氨基、C₁—C₆—烷胺基、二—(C₁—C₆—烷)胺基、芳胺基、C₁—C₆—酰胺基除外; Z 为离去基团, 或

B) X 为硫, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的定义如 1) — 4) 所述的式 I 化合物的制备方法是, 将式 I 的 X 为氧, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的定义如 1) — 4) 所述的化合物与硫化试剂反应, 或

C) 制备式 Ia 中 X 和 R¹—R⁵ 的定义如 1) — 4) 所述的化合物, 是将 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的定义如 1) — 4) 所述的 IV 或 IVa 化合物



(IV)



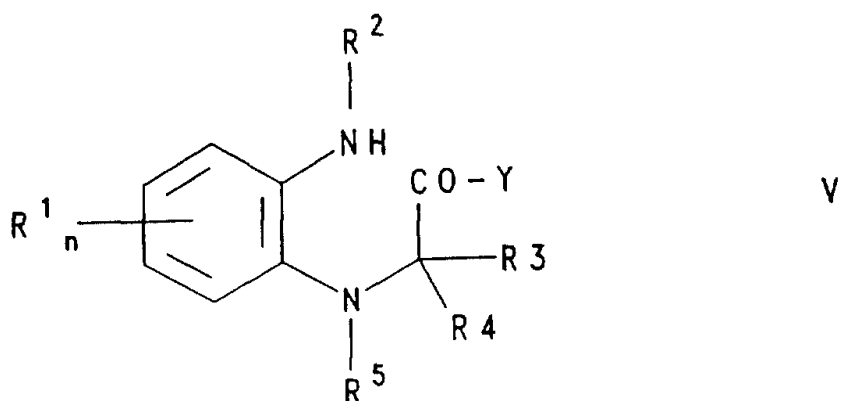
(IVa)

与式 III 化合物反应，



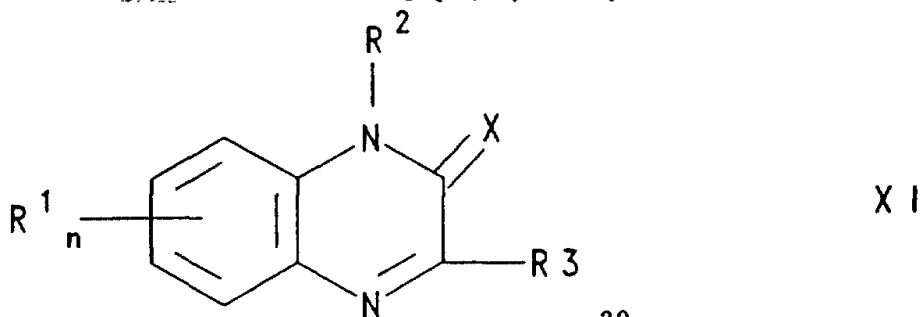
式中 R^2 为在式 I 及 Ia 中所述的含义，只是以下基团除外：氢、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、芳氧基、 C_1-C_6 -酰氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷) 胺基、芳胺基、 C_1-C_6 -酰胺基；Z 为离去基团，或

D) 式 I 中 X 为氧, R^1-R^5 的定义如 1) —4) 所述的化合物的制法
是, 将式 V 化合物环合:

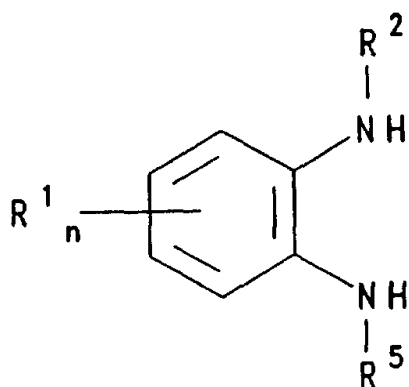


式中 R^1-R^5 定义如 1) —4) 所述, Y 为羟基, C_1-C_4 -烷氧基, 任
选卤代了的 C_1-C_4 -酰氧基、氯、溴或碘, 或

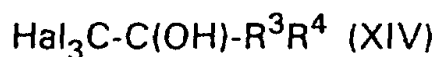
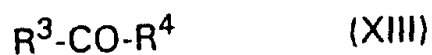
E) X 为氧, R^4 和 R^5 为氢、 R^1-R^3 的定义如 1) —4) 所述的式 I 化
合物的制备, 是由式 XI 的 R^1-R^3 为 1) —4) 所定义的喹啉酮化合
物通过其 $C=N$ -链加氢所得, 或



F) X 为氧, R^1-R^5 的定义如 1) —4) 所述的式 I 化合物的制备, 是由式 VI 的 R^1 、 R^2 和 R^5 的定义为 1) —4) 的化合物与氯仿或溴仿和式 X III 的 R^3 与 R^4 的定义为 1) —4) 所述的羰基化合物反应, 或与式 X IV α — (三卤甲基) 烷醇反应, 式中 Hal 代表 Cl, Br, I, R^3 、 R^4 的含义如 1) —4) 所述。



VI



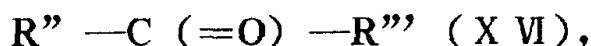
G) X 为氧, R^1-R^5 的定义如 1) —4) 所述的式 I 化合物的制备, 是式 I 中 X 为氧、 R^1 、 R^2 、 R^5 及 R^3 和 R^4 为 1) —4) 所定义, 只是 R^3 或 R^4 中至少一个是氢的化合物与式 XV 的烷化试剂反应,



式中 R^1 为上述 R^3 和 R^4 所定义的意义, 但氢除外, Z 为离去基团, 或 H) 制备下述式 I 化合物, 其中 X 为氧; R^1-R^4 的定义如 1) —4) 所述; R^5 为 C_1-C_8 —烷基, 它任选被如下基团取代: 氟、氯、溴、碘、羟基、 C_1-C_6 —酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、 C_1-C_6 —烷氧基、 C_1-C_6 —烷胺基、二—(C_1-C_6 —烷) 胺基, C_1-C_6 —烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基; C_3-C_8 —链烯基, 它任选被如下基团取代: 氟、氯、溴、碘、羟基、 C_1-C_6 —酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、 C_1-C_6 —烷氧基、 C_1-C_6 —烷胺基、二—(C_1-C_6 —烷) 胺基、 C_1-C_6 —烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基; C_4-C_8 —炔基, 它任选由以下基团取代: 氟、氯、溴、碘、羟基、 C_1-C_6 —酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、 C_1-C_6 —烷氧基、 C_1-C_6 —烷胺基、二—(C_1-C_6 —烷) 胺基、 C_1-C_6 —烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基; C_5-C_8 —环烯基, 任选由下基团取代: 氟、氯、溴、碘、羟基、 C_1-C_6 —酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、 C_1-C_6 —烷氧基、 C_1-C_6 —烷胺基、二—(C_1-C_6 —烷) 胺基、 C_1-C_6 —烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基; (C_1-C_6 —烷氧) — (C_1-C_6 —烷基), 二—(C_1-C_6 —烷胺基) — (C_1-C_6 —烷基) 或 (C_3-C_6 —环烷基) 烷基, (C_6-C_8 —环烯基) —烷基, 被至多 5 个各自独立的 R^6 取

代的下述基团：芳烷基、萘烷基、杂芳烷基、其中的烷基可各含有1—3个碳原子，

这些式I化合物的制备方法是，将式I化合物，式中R⁵为氢，X为氧，R¹—R⁴的定义为1) —4)所述与式XVI的羰基化合物进行还原性烷化反应，



式中R''和R'''相同或不相同，各自独立代表

氢、C₁—C₇—烷基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、羟基、C₁—C₆—酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、C₁—C₆—烷氧基、C₁—C₆—烷胺基、二—(C₁—C₆—烷)胺基、C₁—C₆—烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基；C₃—C₇—链烯基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、羟基、C₁—C₆—酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、C₁—C₆—烷氧基、C₁—C₆—烷胺基、二—(C₁—C₆—烷)胺基、C₁—C₆—烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基；C₃—C₇—链烯基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、羟基、C₁—C₆—酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、C₁—C₆—烷氧基、C₁—C₆—烷胺基、二—(C₁—C₆—烷)胺基、C₁—C₆—烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基；C₄—C₈—环烷基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、羟基、C₁—C₆—酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、C₁—C₆—烷氧基、C₁—C₆—烷胺基、二—(C₁—C₆—烷)胺基、C₁—C₆—烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基；C₆—环烯基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、羟基、C₁—C₆—酰氧基、苯甲酰氧基、

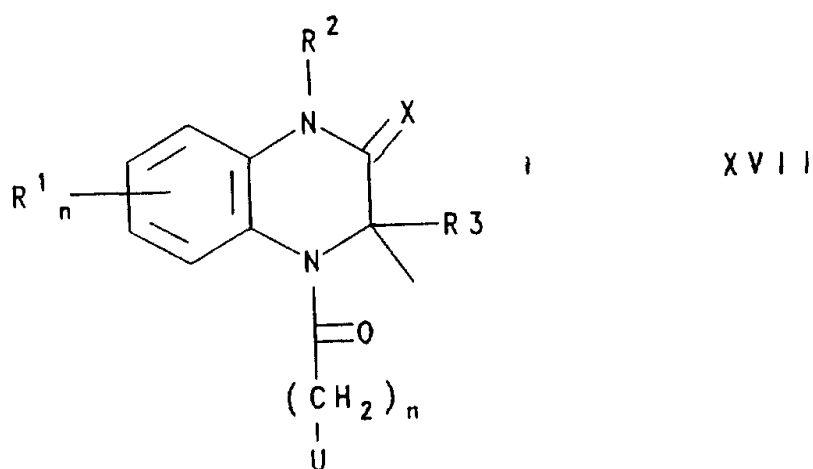
苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷) 胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、氰基、羧基、氨基甲酰基；(C_1-C_6 -烷氧) — (C_1-C_5 -烷基)，[二- (C_1-C_6 -烷) 胺基] — (C_1-C_5 -烷基) 或 (C_4-C_6 -环烷基) 烷基，(C_6 -环烯基) 烷基，由至多 5 个各自独立的 R^6 取代的下述基团：芳烷基、萘烷基或杂芳烷基，其中每个烷基含有 0—2 个碳原子；

R'' 和 R''' 可相互连结形成一个 4—8 圆环，或 I) 制备式 I 化合物，其中 X 为氧， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同 1) — 4) 所述， R^5 为 C_1-C_8 -烷氧羰基、 C_1-C_8 -烷硫羰基、 C_2-C_8 -链烯氧羰基、 C_2-C_8 -链烯硫羰基、 C_2-C_8 -炔氧羰基、 C_1-C_6 -烷胺羰基、 C_3-C_6 -链烯胺羰基、二- (C_1-C_6 -烷) 胺羰基，吡咯烷—1—基，吗啉代基—、哌啶子基、哌嗪基、—4—甲基哌嗪—1—基羰基，任选被如下基团取代：氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、巯基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二- (C_1-C_6 -烷) 胺基， C_1-C_6 -烷硫基， C_1-C_6 -烷磺酰基、苯磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基；

或者为由至多 5 个各自独立的 R^6 取代的下列基团：

芳氧羰基、芳硫(羰基)、芳胺羰基、杂芳氧羰基、杂芳硫羰基、杂芳胺羰基、芳烷氧羰基、(芳烷硫) 羰基、芳烷胺羰基、杂烷氧羰基、(杂烷硫) 羰基、杂烷胺羰基，其中各个烷基可含有 1—3 个碳原子，

该反应是在式 XVII 化合物与式 XVIII 化合物之间进行；



Nu - H (XVIII),

式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义如 1) — 4) 所述， n 等于 0、1、2 或 3， X 为氧， U 是离去基团； Nu 为 C_1 — C_8 —烷氧基、 C_2 — C_8 —链烯氧基、 C_2 — C_8 —炔氧基， C_1 — C_8 —烷硫基、 C_2 — C_8 —链烯硫基、 C_1 — C_8 —烷胺基、二—(C_1 — C_8 —烷)胺基， C_2 — C_8 —链烯胺基和二—(C_1 — C_6 —烷)胺基，任选地被如下基团取代：氟、氯、溴、羟基、 C_1 — C_4 —烷氧基、 C_1 — C_4 —烷胺基、二—(C_1 — C_4 —烷)胺基、 C_1 — C_4 —烷硫基、吡咯烷—1—基、吗啉代基—、哌啶子基—、哌嗪基、或 4—甲基哌

嗪—1—基，任选地被 $C_1—C_4$ —烷、 $C_2—C_6$ —链烯基、 $C_1—C_4$ —酰基、氧代、硫代、羧基或苯基，或者为由至多 5 个各自独立的 R^6 取代的 (R^6 定义同前) 下列基团：芳氧基、芳硫基、芳胺基、芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷胺基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳胺基、杂芳烷氧基、杂芳烷硫基、杂芳烷胺基，其中每个烷基可含 1—3 个碳原子。

上述方法 A 可优选地按如下条件进行：

式 III 中取代基 Z 是个适宜的离去基团，如氯、溴或碘，硫酸的适宜基团，脂肪族或芳香族磺酸酯，或任选卤代的酰氧基。

该反应宜于惰性溶剂中进行。适宜的有芳香烃如甲苯或二甲苯，低碳醇如甲醇、乙醇或 1—丁醇，醚类如四氢呋喃或乙二醇二甲醚，非质子性极性溶剂如 N, N—二甲基甲酰胺、N—甲基吡咯烷酮，乙腈，硝基苯、二甲基亚砷、或这些溶剂的混合物。也可以在相转移催化剂如苄基三乙铵氯化物存在下与碱的水溶液的两相系统中进行。

适宜碱的存在用于与反应中生成的酸相结合，碱例如有碱金属的或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐，如碳酸钠、碳酸钙或碳酸氢钠，碱金属的或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化钡，醇盐如乙醇钠或叔丁醇钾，有机锂化物如丁基锂或二异丙胺锂，碱金属的或碱土金属的氢化物，如氢化钠或氢化钙；碱金属的氟化物如氟化钾，或有机碱如三乙胺或吡啶。

在许多情况下宜加入碘盐，例如碘化钾。反应一般在温度为

-10~160°C之间进行，优选为室温下进行。

这类反应需要有亲核性取代基，例如羟基—、巯基—、或氨基，只是在式 II 或 III 的化合物的 1—位或（和）4—位除外。在进行反应时，要以适当的方式衍生化或用可以除掉的保护基如乙酰基或苄基保护。

为进行前述的 B) 反应，适宜的硫化试剂优选是 2, 4—双（4—甲氧苯基）—1, 3—二硫—2, 4—二磷杂丁烷—2, 4—二硫化物（芳森试剂），双（三环己锡）硫化物，双（三正丁锡）硫化物，双（三苯锡）硫化物，双（三甲基甲硅烷基）硫化物或五硫化磷。

反应宜于在有机溶剂或溶剂混合物中，室温或较高温度下、优选为溶剂混合物的沸点下进行，尽可能在无水条件下进行。适宜的溶剂是二硫化碳、甲苯、二甲苯、吡啶、1, 2—二氯乙烷、在用前述的锡—或硅—硫化物时，硫化反应在路易斯酸如三氯化硼存在下进行。

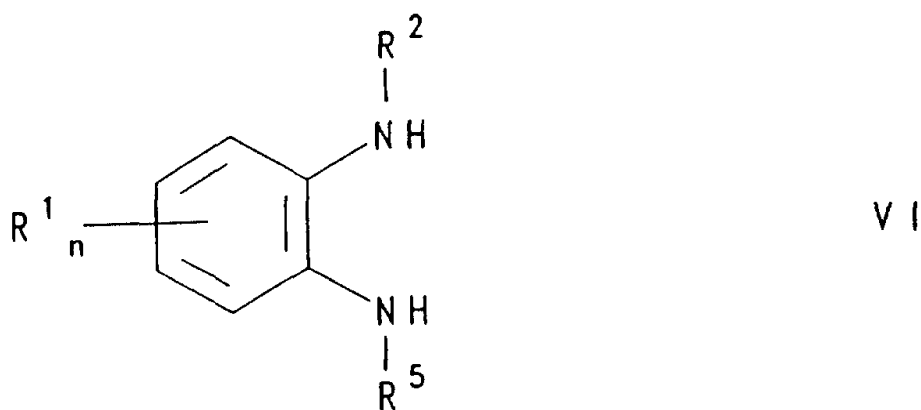
式 I 化合物有其它的羰基存在时，例如化合物中 X 为氧， R^1-R^6 中有一个或多个是酰基时，在硫化反应之前，该羰基要以已知方法用适当的保护基保护，例如缩醛化，以后再脱保护基生成所需的化合物。

上述的 C 反应中，取代基 Z 是适当的离去基团，优选为氟、溴、碘、硫酸的适当基团，脂族或芳族磺酸酯或任选卤代的酰氧基。

该反应条件与方法 A 所述的相同。

D) 项所述的环化反应在适宜的溶剂中进行, 如甲醇、乙醇、N, N—二甲基甲酰胺或N—甲基吡咯烷酮。反应在碱存在下进行, 适宜的有碱金属的或碱土金属的碳酸盐或—碳酸氢盐、如碳酸钠、碳酸钙或碳酸氢钠, 碱金属的或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化钡, 醇化物如乙醇钠或叔丁醇钾, 有机锂化物如丁基锂或二异丙胺锂, 碱金属的或碱土金属的氢化物, 如氢化钠或氢化钙, 或有机碱如三乙胺或吡啶, 后者也可以作为溶剂, 或用有机或无机酸如乙酸、三氟乙酸、盐酸或磷酸。反应优选于20—120°C进行, 尤其优选于室温下进行。

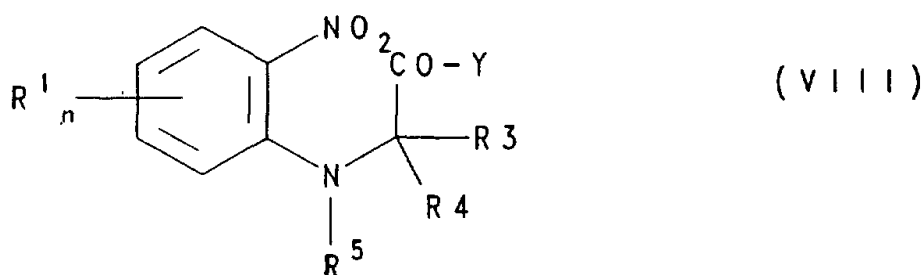
通式V的化合物, 其中R¹—R⁵及Y的定义和1) —5) 所述, 制备是由式VI化合物 (R¹、R²和R⁵的定义如1) ~4) 所述) 经式VII化合物的烷化作用得到的。



式VII中R³、R⁴、Y的定义如1)~5)所述，Z如A)中所定义。该烷化的反应条件如方法A所示。

在适宜的条件下同时发生闭环反应，生成通式I的二氢喹啉。

通式V化合物，其中R¹、R³—R⁵及Y的定义如1)~5)所述，R²为氢，还可由式VIII的化合物制备，其中R¹、R³—R⁵及Y的定义如1)~5)所述，这是按已知方法将硝基还原成氨基而实现的。

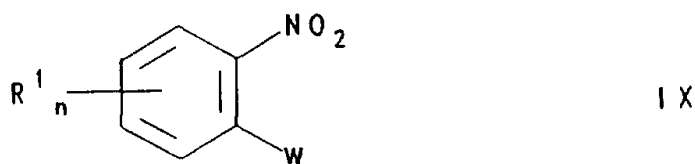


在适宜条件下，例如在酸存在下通过还原反应，同时发生闭环反应，生成通式I的二氢喹啉。

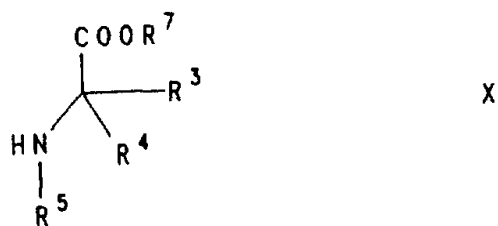
该还原反应按标准方法进行(例如参阅“有机化学方法”(Houben—Weyl), E. Müller (编者), G. Thieme 出版社, 斯图加特, 1957, 卷 XI/1, 360~490 页), 例如用乙酸中的氯化亚锡, 盐酸中的 TiCl_3 , 或催化氢化法进行。试剂的选择取决于不同取代基 R^1 、 R^3 — R^5 的化学稳定性而定。例如链烯基存在时选用第一个法, 以便保留双键。

所述合成方法中用作用原料的通式 VI 苯二胺是文献已知的, 或可买到或按文献已知方法来合成。

式 III 的 N—邻—硝基苯基氨基酸衍生物, 其中 R_n^1 , R^3 ~ R^5 的定义如 1) ~4) 所述, Y 为 OR^7 , R^7 为氢、 C_1 — C_6 —烷基, 必要时例如被卤素取代的苯基、苄基或 9—芴甲基, 例如可将式 XI 的邻—卤代硝基芳香化物



式中 R^1 定义如 1) ~4) 所述, W 为氟、氯、溴或碘, 胺化用通式 X 氨基酸或其酯进行胺化,



式中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 的定义如 1) ~5) 所述。反应可在无机或有机辅助碱 (Hilfsbase) 存在下进行, 如碳酸钠或—钾, 氢氧化钠或三乙胺。宜用惰性溶剂, 温度为 $0\sim 150^\circ\text{C}$, 优选于回流温度下进行。适宜的溶剂用开链或环状醚, 例如四氢呋喃或乙二醇二甲醚, 芳香烃如甲苯、氯苯、醇类如乙醇, 异丙醇或乙二醇单甲醚, 非质子性极性溶剂例如 N, N—二甲基甲酰胺, N—甲基吡咯烷酮或 1, 3—二甲基—四氢—2 (1H) 嘧啶酮。

式 VIII 的 Y 为羟基的 N—邻—硝基苯基氨基酸, 必要时可按已知的标准方法转变成其 Y 为 $C_1\text{—}C_4$ —烷氧基、任选卤代的 $C_1\text{—}C_4$ —酰氧基、氟、氯、溴或碘的式 VIII 羧酸衍生物。

通式为 IX 的邻—卤代硝基芳香物和通式 X 的氨基酸是文献已知的, 可以买到或按文献已知的方法制备。

上述 E) 的反应优选催化氢化 (用氢气) 或甲硅烷化 (用烷基甲硅烷如二苯基甲硅烷) 方法, 于氢化催化剂如阮内镍或钨碳存在下、氢压为 1~5 巴, 或用复合金属氢化物类还原剂还原, 如硼氢化钠或氰基硼氢化钠, 或用金属或金属盐与酸反应, 如锌/乙酸或

SnCl₂/HCl。反应宜于在惰性溶剂中进行，如低碳醇如甲醇或异丙醇，醚类如四氢呋喃或乙二醇二甲醚，非质子性极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺，芳烃如甲苯或二甲苯，或这些溶剂的混合物，温度为-20~100℃，优选于室温下进行。

若所述的反应中用手性的氢化催化剂如二-μ-氯-双[(环辛-1C, 5C-二烯) 铷 (I)] / (+) 或 (-) -4, 5-双苯膦-甲基)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊烷，或手性的复合金属氢化物如三(N-苄氧羰-L-脯氨酸氧) 硼氢化钠，从而选择性地产生了单一的对映体。

式XI化合物中存在有取代基例如氧代基、且这些基团可在上述条件下进行氢化或还原时，应用所具有的取代基不被发生反应、但可衍生所需基团例如羟基的式XI中间体是必须的。这些取代基也可用常规保护基进行保护，例如生成缩醛保护基，进行上述反应后，再将保护基除去。

其R¹-R³定义为1)~4)所述的通式XI喹啉酮可按已知方法制备，它是通过其R¹和R²的定义如1)~4)所述，R⁵为氢的式VI苯二胺与其R³定义为1)~4)所述的式XII α-酮基羧酸缩合而成，



式中 R^3 的定义如 1) —4) 所述。

反应宜在惰性溶剂中 $0\sim 150^\circ\text{C}$ 温度下进行。适宜的溶剂如醇类，例如乙醇或异丙醇，开链或环状醚类如乙二醇二甲醚或四氢呋喃。或非质子极性溶剂如 N, N—二甲基甲酰胺或乙腈。

上述 F) 反应宜于在两相系统中进行，是由有机的、与水不混合的溶剂或溶剂混合物例如由卤代烃如二氯甲烷或 1,2 二氯乙烷或芳烃如甲苯或二甲苯构成，水相是碱金属的或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钡的浓水溶液。相转移催化剂的存在是有利的，例如氯化苄基三乙铵或溴化四丁铵。

反应通常在 $0\sim 50^\circ\text{C}$ 下进行，优选于室温下反应。

式 VI、X III 或 X IV 化合物的取代基若在反应条件下不稳定，必须使该基团进行反应，以使它们能够衍生成所需基团。取代基也可用常规的保护基保护，待上述反应完成后，再把保护基除掉。

上述 G) 反应中，式 XV 的 Z 是适宜的离去基团，如氯、溴、碘、硫酸的适宜基团，脂族或芳族磺酸酯，或任选卤素取代的酰氧基。

这个反应的反应条件与方法 A 的相同。

于 H) 中所述的反应优选于氢化催化剂如钨碳存在下用氢气催化氢化，氢压为 1~5 巴，或用复合金属氢化物等还原剂还原，如用硼氢化钠，三乙氧硼氢化钠或氰基硼氢化钠。

反应宜在惰性溶剂中进行，如低碳醇类，如甲醇或异丙醇，醚类如四氢呋喃或乙二醇二甲醚，卤代烃如二氯甲烷或二氯乙烷，温

度为 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选于室温下进行。酸的存在是有利的，如乙酸或三氟乙酸，或路易斯酸如四氯化钛。在式 I 和 X VI 化合物中若有可能被氢化或还原的基团如氧代基，则用式 I 和 X VI 的中间体，它所具有的取代基不被反应，但它可被衍生化成必须的基团如羟基。对酸敏感的基团如缩醛或在反应条件下有反应性的基团如伯胺，也可以被避免或用常规的保护基保护。

于 1) 所述的反应宜于在惰性溶剂中进行。适宜的例如用芳烃如甲苯或二甲苯，低碳醇如甲醇、乙醇或正丁醇，醚类如四氢呋喃或乙二醇二甲醚，非质子性极性溶剂如 N, N—二甲基甲酰胺，N—甲基—2—吡咯烷酮，乙腈，硝基苯、二甲基亚砷或这些溶剂的混合物。也可以在两相系统中，在相转移催化剂如氯化苄基三乙铵的存在下与碱的水溶液反应。

适宜的碱例如有碱金属的或碱土金属的氢氧化物，如氢氧化钾或氢氧化钡，醇盐如乙醇钠或叔丁醇钾，有机锂化合物如丁基锂或三异丙胺锂，碱金属的或碱土金属的氢化物如氢化钠或氢化钙，碱金属氟化物如氟化钾，或用有机碱如三乙胺或吡啶。反应通常在 $-10^{\circ}\sim 160^{\circ}\text{C}$ 进行，优选于室温下反应。

反应中可能有的亲核取代基如化合物 X VII 和 X VIII 中的羟基、巯基或氨基，为不使其参与反应，以适当的方式使之衍生化或用可裂解掉的常规保护基加以保护，如乙酰基或苄基。

该反应所必需的化合物 X VII，式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义如

1) ~4) 所述, n 为 0、1、2、3、X 为氧, U 为适宜的离去基团如卤素如氯、溴、碘, 卤代的脂族或芳族醇根如 2, 2, 2-三氯乙氧基, 氯苯氧基或径氮原子相连的杂环如咪唑基、三唑基, 苯并三唑基, 其制备方法是, 使式 I 化合物 (R^5 为氢、X 为氧、 R^1 、 R^2 、 R^3 的 R^4 的定义如 1) ~4) 所述) 与适宜的碳酸衍生物如光气、双光气, 三光气, 氯代甲酸三氯乙醇酯或羰基二咪唑反应或与适宜的卤代羧酰卤如溴乙酰氯反应。

该反应宜在惰性溶剂中进行, 适宜的有芳烃如甲苯或二甲苯, 醚类如四氢呋喃或乙二醇二甲醚, 或卤代烷类如二氯甲烷或二氯乙烷。

可以使用适宜的碱, 如碱金属的或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化钡, 或有机碱如三乙胺或吡啶。

反应一般在 $-30 \sim 160^\circ\text{C}$ 进行, 优选于室温下反应。

于 1) —4) 所述的化合物与作为药物的核苷合用也属于本发明的内容, 优选用于治疗病毒性疾病。

作为人药的适应症范围例如可有:

- 1) 人的逆转录病毒感染的治疗和预防
- 2) HIVI (人免疫缺陷病毒) 的治疗和预防; 和 HIVII 引起的疾病 (爱滋病) 以及与它相关的状态如 ARC (与受滋病有关的复杂状态) 及 LAS (淋巴脉症候群) 以及由这种病毒引起的免疫减弱和脑疾患。
- 3) 治疗和预防 HTLV—I 或 HTLV—II 感染。

4) 治疗和预防爱滋病携带者状态。

作为兽药用的适应症例如有：

- a) Maedivisna (绵羊和山羊)
- b) 进行性肺炎病毒 (PPV) (绵羊和山羊)
- c) 羊关节炎脑膜炎病毒 (绵羊和山羊)
- d) Zwoegerziekte 病毒 (绵羊)
- e) 贫血性感染病毒 (马)
- f) 猫白血病毒引起的感染，
- g) 猫免疫缺陷病毒引起的感染。

本发明组合物在抗 HIV 和 HIV 引起的疾病方面特别有意义。

本发明还涉及含有至少一种按本发明的化合物组合物的药物、涉及这些化合物制备的药物的应用，优选用于治疗病毒性疾病，特别是因 HIV 引起的疾病。

上述化合物的组合物在制备治疗病毒疾病的药物方面的应用也属于本发明的内容。

本发明的药物可用于口服，肠胃外（静脉注射）用药、直肠、皮下、肌肉、局部用药。

它们可以溶液、散剂（片剂、胶囊，微型胶囊）、软膏（霜剂或凝胶）或栓剂。用于这些制剂的助剂可考虑是药剂学上常规的液体或固体添加剂和稀释剂、助溶剂、乳化剂、润滑剂、矫味剂，色素和（或）缓冲剂。

适宜的剂量是每日每公斤体重 0.1—10mg，优选为 0.2—8mg。所用的剂型单元取决于所用物质的各自药代动力学或所用的格林制剂。

本发明化合物所用的剂型单元例如是 1—1500mg，优选为 50—500mg。

本发明的配方制剂的组成可以扩大范围并借助现有技术方法加以优化。适宜的组成为例如 1:1000—1000:1，优选为 1:100—100:1。

试验说明

细胞培养中的 HIV 感染

HIV 试验按照 Pauwels 等 (见 J. Virological Methods 20, (1988, 309—321) 的方法经改进后进行。正常人血淋巴细胞 (PBL) 经 Ficoll—Hypaque 富集，并于 RPMI1640，20% 胎牛血清中用植物凝集素 (90 μ g/ml) 和白介素—2 (40 μ g/ml) 刺激。为了用可感染的 HIV 感染，刮取 PBL，然后将细胞刮皮悬浮于 1ml HIV—病毒溶液中使其吸附，于 37 $^{\circ}$ C 温育 1 小时。

将病毒吸附溶液离心，被接种的细胞刮皮置于生长介质中，使每 ml 细胞数为 1×10^5 个。在 96 个微型滴盘的每个井中加入被感染的细胞，使成 1×10^4 细胞/井。

另一种代替 PBL 细胞的用于抗病毒试验的细胞是 H₉。

受试化合物的组合作用试验是用方格盘滴定法进行。微型滴板

的第1竖行只含有培养基和细胞，未作感染，而其它方面，严格按上述条件处理（对照细胞）。微型滴板的第2竖行是在培养基中只含HIV—感染的细胞（病毒对照），其它井中含有本发明化合物—单独或组合的—并含有不同的浓度，从第三竖行开始，受试物质按2阶加以稀释（每井中含100 μ l）。对于组合物的第二个物质的稀释操作在另一个96井的微型滴板上进行，然后加到已制成的第1个板上。这样，每个井中含有制成的HIV—感染细胞液100 μ l。受试物浓度范围在IC₅₀浓度之上和之下的大约是10—50倍。

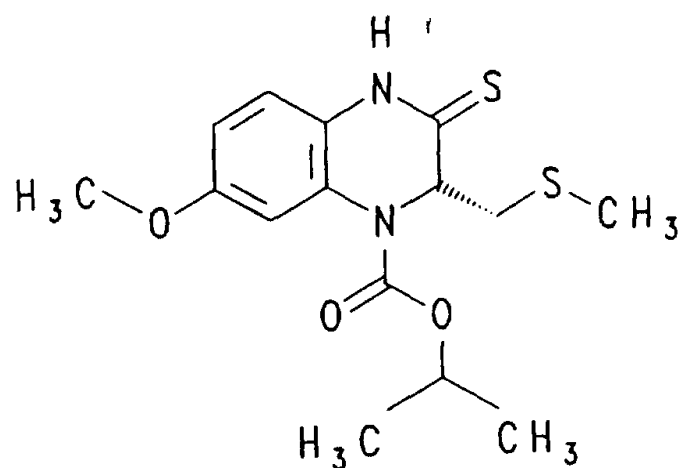
试验组分于37 $^{\circ}$ C温育，直到未加受试物的病毒对照组中用显微镜检查到宿主细胞上有典型的合胞体出现（感染后的第3—6天之间）。在该试验条件下未经处理的病毒对照组生成20—50个合胞体，而未经处理的细胞对照组无合胞体出现。

然后收获96井滴板的培养物，并在HIV特异的ELISA试验中，用HIV—特异的抗原加以研究。

由相应的细胞对照、病毒对照和内部受试对照试验得出的截断值计算百分抑制率，并估算给药的感染细胞的药物浓度为IC₅₀值，为50%病毒特异的抗原被抑制时受试化合物的浓度。为了分析化合物的协同作用，可由每个组合物的抑制作用的计算值与测定值的差值求出（Prichard, M. N. 等 *Antimicrob. Agents chemorh.* 1993, 37: 540—545）。

差值大于零表示有协同作用，例如与下式A的化合物有如下结

果：



化学表征：S—4—异丙氧羰—6—甲氧基—3—（甲硫甲基）—3,4—
二氢喹啉—2（1H）—硫酮，mp. 101℃。

表 1 a

A Z T 与式(A)化合物的活性计算值与测定值的差异表

式(A)化合物 n m	50	25	12	6	3	1
AZT nM						
50	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	-17	-4
12	0	0	4	18	23	23
6	0	0	7	29	23	-17
3	0	0	10	33	10	-13
1,5	0	0	-2	40	17	3
0,7	-17	-20	-5	7	17	3

表 1 b

式(A)化合物与 3' - T C 抑制作用的计算值与测定值间的差异表

式(A)化合物 n m	50	25	12	6	3	1.5
3TC nM						
50	0	0	0	2	-7	-60
25	0	0	0	40	70	30
12	0	0	0	47	60	20
6	0	0	0	30	40	22
3	0	0	0	34	17	0

AZT 的浓度范围为 0.7—12nM 且喹喔啉浓度为 1—6nM 时, 该组合物有协同作用。喹喔啉浓度范围为 1.5—6nM、3TC 浓度为 3—25nM 时也有协同作用。为了测定化合物的协同毒性作用, 试验了各个化合物的 TOX—50 值浓度, 并以同样方式表示。没有一种受试的组合物有协同毒性作用。

下面的实施例对本发明作进一步说明。

实施例 1

(3S) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H) —酮

A) (S) —N— (3—氯—6—硝基苯基) 丙氨酸

2, 4—二氯硝基苯 (21. 0g, 0. 109mol) 和 23. 0g (0. 258mol) L—丙氨酸于 400ml 2—甲氧基乙醇中加入 120ml 2N 氢氧化钠, 加热回流 48h。真空浓缩, 剩余物用碳酸氢钠水溶液处理, 乙酸乙酯萃取 3 次, 加入 6N 盐酸酸化, 黄色产物用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次, 硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得 14. 7g (55%) 黄色固体, mp. 167—169°C (乙酸乙酯结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.47$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 4.57 (五重峰 $J = 7$ Hz, 1 H), 6.77 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 8.41 (br. d, $J = 7$ Hz, 1 H), 13.2 ppm (br., 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 245$

B) (3S) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮

实施例 1A 得之产物 14.0g (0.057mol) 溶于 400ml 甲醇, 加入阮内镍, 室温下 1atm 氢压下氢化。吸收完计量氢后, 滤除催化剂, 真空浓缩反应液, 剩余物于硅胶层析, 乙酸乙酯/庚烷=1: 2 和 1: 1 洗脱, 得 6.0g (53%) 褐色固体, mp. 122—123°C (异丙醇/庚烷重结晶后)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.23 (d, J = 11 Hz, 3 H), 3.81 (dq, J = 11, 4 Hz, 1 H), 6.27 (br., 1 H), 6.3 - 6.9 (m, 3 H), 10.3 ppm (br., 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 197

$[\alpha]_D^{23}$ = + 77.3° (c = 1, MeOH)

C) (3R) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢—喹啉—2— (1H) —酮

本化合物按实施例 1A 和 1B 所述的方法, 自 D—丙氨酸制备, 其 mp. 123—124°C (异丙醇/庚烷重结晶后)。

NMR 数据与实施例 1B 所述化合物的相同。

$$[\alpha]_D^{23} = -81.0^\circ \text{ (C=1, MeOH)}$$

D) (3RS) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢—喹喔啉—2
(1H) —酮

由 DL—丙氨酸起始, 按实施例 1A₁ 和 1B 所述的方法制得产物,
mp. 110°C (异丙醇/庚烷重结晶)。

NMR 数据与实施例 1B 所述化合物的相同。

按照类似的方法, 用相应的卤化芳香烃和氨基酸衍生物制得如
下的式 I 化合物:

实施例 II

(3S) —3—苄基—7—氯—3, 4—二氢喹喔啉—2 (1H) —酮

A) (S) —N— (4—氯—2—硝基苯基) 苯丙氨酸

L—苯丙氨酸 (8.3g, 0.05mol) 和 4.8g (0.025mol) 2, 5—二
氯硝基苯溶于 40ml 无水二甲基亚砷 (DMSO), 氩气氛中、80°C 下加
热搅拌。4.2g 叔丁醇钾 (0.025mol) 溶解于 30ml DMSO 的溶液于 40
分钟内滴加到上述反应液中。于 80—90°C 再搅拌 3 小时。冷却后, 滤
除未反应的苯丙氨酸, 水洗。碱性的滤液用乙醚萃取 2 次, 除去未
反应的二氯硝基苯, 用冰乙酸酸化, 乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥, 蒸
干。

产物为红色油状物, 6.7g (84%) 不需纯化, 进入下步反应。

B) (3S) —3—苄基—7—氯—3, 4—二氢喹喔啉—2 (1H) —酮

由实施例 II A 得之产物 12g 溶解于 300ml 无水甲醇中, 加入钨

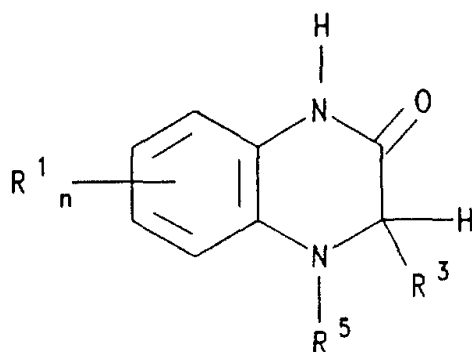
碳催化剂，于 1atm 氢压下室温氢化，反应毕，滤除催化剂，浓缩，硅胶层析，异丙醚洗脱，得 1.32g 所需产物，异丙醇结晶，mp. 185°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 2.9$ (m, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 6.09 (d, 1 H), 6.7 (m, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 7.2 (m, 5 H), 10.34 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 273$, $(M - 92)^+ = 181$.

表 2 中所列的化合物按上述实例所述方法制备。

表 2



№	R^1_n	R^3	R^5	熔点 °C
1	5-Cl	CH_3	H	蜡状物
2	6-Cl	C_2H_5	H	120
3	6-Cl	C_2H_4COOH	H	
4	6-Cl	$-CH_2CH_2CO-$		
5	6-Cl	$(CH_3)_2CH$	H	
6	6-Cl	$(CH_3)_2CHCH_2$	H	油状物
7	6-Cl	$C_2H_5(CH_3)CH$	H	油状物、
8	6-Cl	$C_6H_5CH_2$	H	156-157
9	6-Cl	$CH_3SCH_2CH_2$	H	97
10	6-Cl	CH_3SCH_2	H	149

№	R ¹ _n	R ³	R ⁵	熔点 °C
11	6-Cl	CH ₂ (OH)	H	
12	6-Cl	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	75 - 77
13	7-Cl	CH ₃	H	142
14	7-Cl	(CH ₃) ₂ CH	H	Oil
15	7-Cl	CH ₃ SC ₂ H ₄	H	98
16	8-Cl	CH ₃	H	
17	6,7-Cl ₂	CH ₃	H	
18	7-F	CH ₃	H	230
19	6-F	CH ₃	H	蜡状物
20	6-F	CH ₃	C ₃ H ₅	182
21	6-F	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₃ H ₅	
22	7-CF ₃	CH ₃	H	147
23	6-CH ₃ OC ₂ H ₄ O	C ₂ H ₅	H	107
24	6-Cl	C ₂ H ₄ OH	H	211
25	6-Cl	CH ₂ -S-Bn	H	170
26	6-Cl	CH ₂ -S-i.-Pr	H	190
27	6-Cl	CH ₂ O-t.-Bu	H	128
28	6-Cl	C ₄ H ₉	H	115

Bn = 苄基

i-Pr = 异丙基

t-Bu = 叔丁基

实施例 III

(3S) —4—N— (苄氧羰基) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H) —酮

实施例 IB 的化合物 1.0g (5.1mmol) 溶解于 20ml 二氯甲烷。加入 10ml 2N 碳酸氢钠水溶液，冰冷却和剧烈搅拌下，滴加入 0.9ml (90%，5.7mmol) 氯代甲酸苄酯。然后在室温下搅拌该两相系统 60 小时。在 30 小时后，再加入 0.2ml (1.3mmol) 氯代甲酸苄酯。反应完全后，分开两相，有机相用水洗涤，硫酸镁干燥，真空蒸除溶剂。硅胶层析纯化，叔丁基甲醚/庚烷=1:1 洗脱，得 1.65g (98%) 白色泡沫状产品。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.15$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 4.85 (q, $J = 7$ Hz, 1 H), 5.20 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.3 - 7.45 (m, 5 H), 7.67 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 10.81 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 381$

实施例 IV

(3S) —4—N— (苄氧羰基) —6—氯—3—甲基—8—硝基—3, 4—二氢—喹喔啉 2 (1H) —酮

实施例 III 的化合物 1.5g (4.5mmol) 在 15ml 乙酸中进行亚硝化。总共 5ml (124.3mmol) 发烟硝酸于 0℃ 到室温的温度下 4 小时内滴入。然后倾入到 100ml 冰水中, 吸滤析出的黄色固体, 用水充分洗涤, 干燥, mp. 85℃ (升华)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.22 (d, J = 8 Hz, 3 H), 4.89 (q, J = 8 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.31 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.35 - 7.5 (m, 5 H), 7.69 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 11.11 ppm (br. s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 376

实施例 V

(3S) —8—氨基—4—N— (苄氧羰基) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H) —酮

实施例 IV 的化合物 1.5g (4.0mmol) 溶解于 150ml 甲醇, 加入阮内镍催化剂, 于 1atm 氢压室温下氢化。吸收理论量的氢后, 滤除催化剂, 真空浓缩。硅胶层析纯化, 乙酸乙酯/庚烷 = 2: 1 洗脱。褐色固体产量 0.68g (49%), mp. 152—154℃。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.11 (d, J = 8 Hz, 3 H), 4.79 (q, J = 8 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.38 (br. s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.3 - 7.4 (m, 6 H), 10.59 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 346$

实施例 VI

A) (3S) —6—氯—3—甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮

实施例 1B 的化合物 1.0g (5.0mmol) 溶解于 20ml 乙腈中, 在 1.0g (7.0mmol) 粉状碳酸钾存在下于室温下用 0.92ml (90%, 7.0mmol) 溴化 3—甲基—2—丁—1—烯进行烷基化, 7 小时后反应结束。过滤、浓缩, 硅胶层析, 用乙酸乙酯/庚烷=1: 2 洗脱, 收率 0.97g (72%), 为褐色固体, mp. 117—118°C (用甲基叔丁基醚/庚烷结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.02 (d J = 8 Hz, 3 H), 1.74 (s, 6 H), 3.69 (dd, J = 14, 8 Hz, 1 H), 3.85 - 3.9 (m, 2 H), 5.19 (m, 1 H), 6.65 - 6.8 (m, 3 H), 10.47 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 265$

$[\alpha]_D^{23} = + 168.0^\circ$ ($c = 1$, MeOH)

B) (3R) —6—氯—3—甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H) —酮

按照实施例 VIA 所述的方法, 由实施例 1C 化合物开始制备该化合物, 得 mp. 115—117°C (自异丙醇/乙醚重结晶), 其 NMR 数据与实施例 VIA 所述的相同。

$$[\alpha]_D^{25} = -172^\circ \text{ (C=1, MeOH)}$$

C) (3RS) —6—氯—3—甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢喹喔啉—2 (1H) —酮

该化合物由实施例 1D 化合物开始, 按照实施例 VIA 所述的方法制得, mp. 148—149°C (自异丙醇/乙醚重结晶)。其 NMR 数据与实施例 VIA 所述的相同。

实施例 VII

(3S) —6—氯—3—甲基—4—N—(2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H) —酮

本物质按照实施例 VIA 所述化合物制法制备, 只是用 1—溴代—2—丁烯作烷化试剂。mp. 87—88°C (乙醚/庚烷结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.01$ (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 1.70 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 3 H), 3.63 (dd, $J = 16, 6$ Hz, 1 H), 3.85 - 4.0 (m, 2 H), 5.47 (m, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 6.65 - 6.8 (m, 3 H), 10.48 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 251$

实施例VIII

4-N-(异丙烯氧羰基)-3,3,7-三甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)酮

3,3,7-三甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 0.4g (2.1mmol) 溶于 10ml 无水吡啶中, 室温搅拌下与 0.24ml (2.2mol) 氯代甲酸异丙烯酯混合。室温下搅拌 6 小时, 加入水, 滤集生成的沉淀, 水洗后, 干燥。得 0.4g (69%) 无水结晶, mp. 185°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.5$ (s, 6 H), 1.9 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.7 (m, 2 H), 6.7 - 6.9 (m, 2 H), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 10.6 ppm (br. s, 1 H). MS: $M^+ = 274$

实施例 IX

(3S) —6—氯—4—N— (4—甲氧基苯氧羰基) —3—甲基—3, 4—二氢—喹喔啉—2— (1H) —酮

实施例 1B 的化合物 0.5g (2.55mmol) 溶解于 10ml 无水 N, N—二甲基甲酰胺, 加入 0.41ml (2.8mmol) 三乙胺。搅拌下先滴加入 0.42ml (2.8mmol) 氯代甲酸—4—甲氧基苯酯, 2 小时后再滴加入 0.21ml (1.9mmol)。反应完全后, 减压蒸除溶剂, 剩余物用乙酸乙酯处理, 水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩后, 得 0.48g (54%) 白色固体, mp. 187—190°C (异丙醇重结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.24 (d, J = 8 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.94 (q, J = 8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.2 - 7.3 (m, 3 H), 7.78 (s, 1 H), 10.89 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 347$

实施例 X

(3S) —6—氯—4—N— (4—氟苯氧羰基) —3—甲基—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H) —酮

本化合物的制法类似于实施例VIA所述的化合物，只是用氯代甲酸—4—氯苯酯作为酰化试剂。mp. 168—170°C（异丙醇结晶）。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.24$ (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 4.94 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.03 (d, 8 Hz, 1 H), 7.2 - 7.5 (m, 5 H), 7.83 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 10.90 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 335$

实施例 XI

(3S) —6—氯—4—N—(4—氯苯氧羰基)—3—甲基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮。

本化合物的制法类似于实施例VIA所述的化合物，只是用氯代甲酸 4—氯苯酯作为酰化试剂。mp. 185—188°C（用异丙醇/乙醚结晶后）。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.25$ (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 4.94 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.04 (d, 8 Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.6 (m, 4 H), 7.80 (s, 1 H), 10.91 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 351$

实施例 XII

(3S) —4—N— (2—溴甲氧羰基) —6—氯—3—甲基—3, 4—二氢
喹啉—2 (1H) —酮

本化合物的制备类似于实施例 VIA 所述的化合物, 只是用氯代
甲酸—2—溴乙酯作为酰化试剂。mp. 133—136°C (异丙醇结晶)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.16$ (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 3.7 - 3.8 (m, 2 H), 4.4 - 4.6 (m, 2 H), 4.86 (q, $J = 8$ Hz), 6.99 (d, 8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, 8, 2 Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 10.84 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 348$

实施例 X III

(3S) —6—氯—N— (异丙烯氧羰基) —3—甲基—3, 4—二氢—喹
啉—2 (1H) —酮

本化合物的制法类似于实施例 VIA 所述的化合物, 只是用氯代
甲酸异丙烯酯作为酰化试剂, mp. 158—159°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 4.79 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 5.17 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.74 (br. s, 1 H), 9.28 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 281$

实施例 X IV

(3S) —6—氯—3—甲基—4—N—(乙烯氧羰基)—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

本化合物的制法类似于实施例 VIA 所述的化合物, 只是用氯代甲酸乙烯酯作为酰化试剂, mp. 177—179°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 4.96 (dd, $J = 14$, 2 Hz, 1 H), 5.20 (q, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 7.2 - 7.3 (m, 2 H), 7.71 (br. s, 1 H), 9.42 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 267$

实施例 XV 和 XVI

按照实施例 VIA 所述的方法, 6—氯—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮与 3—甲基—2—丁烯—1—基溴化物反应。经硅胶层析分

离两个产物, 6-氯-4-N-(3-甲基-2-丁烯-1-基)-3, 4-二氢-喹喔啉-2(1H)-酮, mp. 150-151°C (乙酸乙酯重结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.72 (s, 6 H), 3.67 (s, 2 H), 3.80 (d, J = 7 Hz, 2 H), 5.20 (m, 1 H), 6.7 - 6.8 (m, 3 H), 10.49 ppm (br. s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 251

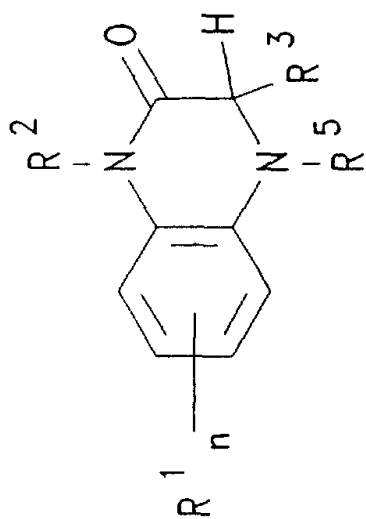
6-氯-4-N-(3-甲基-2-丁烯-1-基)-3-(1, 1-二甲基-2-丙烯-1-基)-3, 4-二氢-喹喔啉-2(1H)-酮, mp. 110-112°C (庚烷重结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.94 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 3.77 (dd, J = 16, 7 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 16, 7 Hz, 1 H), 4.8 - 4.9 (m, 2 H), 5.02 (m, 1 H), 5.75 (dd, J = 17, 11 Hz, 1 H), 6.6 - 6.7 (m, 3 H), 10.49 ppm (br. s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 319

用类似的方法, 由相应未取代的喹喔啉酮合成下面的式 I 化合物, 并任选地进一步衍生化:

表 3



No	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
1		H	CH ₃	C ₂ H ₄ OCH ₃	59
2		H	CH ₃	C ₄ H ₇	110
3		H	CH ₃	sC ₆ H ₁₁	100
4	6-Cl	H	CH ₃	C ₅ H ₁₁	Oil
5	6-Cl	H	CH ₃	sC ₆ H ₁₁	135
6	6-Cl	H	CH ₃	ALAC	180 - 182
7	6-Cl	H	CH ₃	ALOC	124 - 127

Nº	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
8	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	184
9	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ C ₆ H ₅	253
10	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	259 - 262
11	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ C ₆ H ₄ -4-Cl	> 270
12	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ C ₆ H ₄ -4-NO ₂	> 270
13	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ CH=CH ₂	180 - 182
14	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ OCH ₃	202
15	6-Cl	H	CH ₃	CSNH-C ₆ H ₄ -4-CN	216
16	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	泡沫状物
17	6-Cl	H	CH ₃	COC ₆ H ₅	108 - 109
18	6-Cl	H	CH ₃	COCl	138
19	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	泡沫状物
20	6-Cl	H	CH ₃	C ₂ H ₄ OCH ₃	78 - 79
21	6-Cl	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	155 - 156

№	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
22	6-Cl	H	CH ₃	2-CO-C ₄ H ₉ O	105 - 107
23	6-Cl	H	CH ₃	COOCH ₂ CH ₃	149 - 153
24	6-Cl	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ CH ₃	113 - 116
25	6-Cl	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₃ CH ₃	80 - 82
26	6-Cl	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	131 - 132
27	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ CH = CH ₂	130
28	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ CH = CHCH ₃	155
29	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₅ H ₉	128
30	6-Cl	H	C ₂ H ₅	IPOC	175
31	6-Cl	H	C ₂ H ₅	CHO	204
32	6-Cl	H	C ₂ H ₅	ALOC	148 - 150
33	6-CH ₃ OC ₂ H ₄ O	H	C ₂ H ₅	IPOC	173
34	6-Cl	H	C ₃ H ₇	IPOC	149-150
35	6-Cl	H	C ₃ H ₇	ALOC	135

No	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
36	6-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	C ₅ H ₉	126 - 128
37	6-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	IPOC	144 - 145
38	6-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	ALOC	
39	6-Cl	H	C ₂ H ₄ COOH	C ₅ H ₉	
40	6-Cl	H	C ₄ H ₉	C ₅ H ₉	
41	6-Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₅ H ₉	134
42	6-Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	IPOC	165
43	6-Cl	H	C ₂ H ₄ SCH ₃	C ₅ H ₉	油状物
44	6-Cl	H	C ₂ H ₄ SCH ₃	IPOC	135
45	6-Cl	H	C ₂ H ₄ SOCH ₃	IPOC	油状物
46	6-Cl	H	CH ₂ (OH)	C ₅ H ₉	
47	6-Cl	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₅ H ₉	油状物
48	6-Cl	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	ALOC	140
49	6-Cl	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	IPOC	148

№	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
50	6,7-Cl ₂	H	CH ₃	C ₅ H ₉	
51	8-Cl	H	CH ₃	C ₅ H ₉	
52	5-Cl	H	CH ₃	C ₅ H ₉	150 分解
53	7-Cl	H	CH ₃	C ₅ H ₉	油状物
54	7-Cl	H	CH ₃	ALOC	129
55	7-Cl	H	CH ₃	IPOC	166
56	7-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	C ₅ H ₉	221
57	7-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	IPOC	151
58	7-Cl	H	CH(CH ₃) ₂	ALOC	142
59	7-Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₅ H ₉	油状物
60	7-Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	IPOC	178
61	7-Cl	H	C ₂ H ₄ SCH ₃	C ₅ H ₉	98
62	7-Cl	H	C ₂ H ₄ SCH ₃	IPOC	148
63	7-Cl	H	C ₂ H ₄ SCH ₃	ALOC	116

No	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
64	7-F	H	CH ₃	C ₅ H ₉	75
65	7-F	H	CH ₃	ALOC	155
66	7-F	H	CH ₃	IPOC	168
67	6-F	H	CH ₃	C ₅ H ₉	153
68	6-F	H	CH ₃	ALOC	120
69	6-F	H	CH ₃	IPOC	175
70	7-CF ₃	H	CH ₃	C ₅ H ₉	145
71	7-CF ₃	H	CH ₃	IPOC	186
72	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	C ₅ H ₉	107
73	7-C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	IPOC	172
74	6-Cl	H	C ₂ H ₄ SO ₂ CH ₃	IPOC	160 分解
75	6-Cl	H	CH ₂ SCH ₃	C ₅ H ₉	118
76	6-Cl	H	CH ₂ SCH ₃	IPOC	182
77	6-Cl	H	CH ₂ SOCH ₃	IPOC	202 分解

№	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
78	6-Cl	H	CH ₂ SO ₂ CH ₃	IPOC	212 分解
79	6-Cl	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	C ₅ H ₉	87
80	6-Cl	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	ALOC	74
81	6-Cl	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	IPOC	142
82	6-F	H	CH ₃	COCH ₃	186
83	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ OH	185
84	6-Cl	H	CH ₃	2-COC ₄ H ₃ S	112
85	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ C ₆ H ₅	80
86	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ Cl	168
87	6-Cl	H	CH ₃	CO(CH ₂) ₃ CH ₃	油状物
88	6-Cl	H	CH ₃	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	68
89	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ CH ₃	148
90	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₃	232
91	6-Cl	H	C ₂ H ₄ OCOOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	139-140

No	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
92	6-Cl	CH ₂ C≡CH	CH ₃	H	152-154
93	6-Cl	2-CH ₂ C ₅ H ₄ N	CH ₃	H	128-130
94	6-Cl	CH ₂ Ph	CH ₃	H	126-127
95	6-Cl	C ₂ H ₅ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	70-72
96	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	油状物
97	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	115
98	6-Cl	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	82-83
99	7-Cl	C ₅ H ₉	CH ₃	C ₅ H ₉	树脂状物
100	7-Cl	C ₅ H ₉	CH ₃	H	108
101	7-PhOSO ₂	C ₅ H ₉	CH ₃	C ₅ H ₉	油状物
102	7-PhOSO ₂	C ₅ H ₉	CH ₃	H	油状物
103		C ₂ H ₄ OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₄ OCH ₃	油状物
104	6-Cl	H	CH ₃	SO ₂ C ₄ H ₃ S	264
105	6-Cl	H		-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	210

No	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
106	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	108
107	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	166
108	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ N(C ₂ H ₄) ₂ O	190
109	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ N(CH ₂) ₄	185
110	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ N(CH ₂) ₅	164
111	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ -(4-甲基哌嗪-1-基)yl	176
112	6-Cl	H	CH ₃	CO-4-C ₅ H ₄ N	214
113	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	152
114	6-Cl	H	CH ₃	COCH ₂ C ₄ H ₃ S	155-156
115	6-Cl	H	CH ₂ O-t.-Bu	C ₅ H ₉	油状物
116	6-Cl	H	CH ₂ O-t.-Bu	ALOC	油状物
117	6-Cl	H	CH ₂ O-t.-Bu	IPOC	154
118	6-Cl	H	CH ₂ S-i.-Pr	C ₅ H ₉	油状物

No	R ¹ _n	R ²	R ³	R ⁵	熔点 °C
119	6-Cl	H	CH ₂ S-i-Pr	IPOC	158
120	6-Cl	H	CH ₂ S-Bn	C ₅ H ₉	油状物
121	6-Cl	H	CH ₂ -S-Bn	IPOC	油状物
122	6,7-Cl ₂	H	CH ₃	C ₅ H ₉	160
123	6,7-Cl ₂	H	CH ₃	IPOC	
124	6-Cl	H	C ₄ H ₉	IPOC	158
125	6-Cl	H	C ₄ H ₉	ALOC	100
126	6-Cl	H	CH ₃	(C ₄ H ₃ S)-2-CH ₂ CO	156
127	6-Cl	H	CH ₂ SCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	157
128	6-CH ₃ O	H	CH ₂ SCH ₃	IPOC	152
129	6-CH ₃ O	H	CH ₂ SCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	165

注:	C_5H_9	= 3-甲基-2-丁烯-1-基
	C_4H_7	= 2-丁烯基
	C_5H_{11}	= 3-甲基-1-丁基
	C_6H_{11}	= 2, 2-二甲基环丙-1-甲基
	sC_6H_{11}	= 4-甲基-3-戊烯-2-基
	C_3H_3	= 2-丙烯-1-基
	$(CH_3)_2CCHCO$	= 3, 3-二甲基丙烯基
	IPOC	= 异丙烯氧羰基
	ALAC	= 烯丙胺羰基
	ALOC	= 烯丙氧羰基
	C_4H_3O	= 呋喃基
	C_4H_3S	= 噻吩基
	C_5H_4N	= 吡啶基
	Ph	= 苯基

实施例 X VII

6, 7—二甲氧基—3—甲基—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮

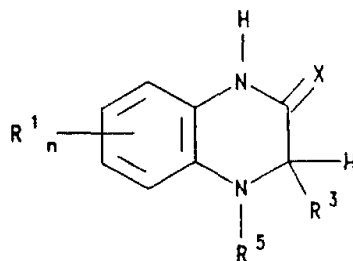
4, 5—二甲氧基—1, 2—二硝基苯 34. 2g (0. 15mol) 于 500ml 甲醇中, 加入阮内镍催化剂, 于 1atm 氢压下氢化。吸收完理论量氢后, 滤除催化剂, 真空除去溶剂, 为了除掉所有的水, 两次溶于甲醇并蒸干。得到褐色油状 4, 5—二甲氧基—1, 2—苯二胺 24. 0g, 将其溶于 200ml 乙醇 (96%)。加入 21. 0ml (0. 15mol) 三乙胺和 17. 1ml (0. 15mol) 2—氯丙酸甲酯, 加热回流 48 小时。浓缩深暗色溶液, 溶于乙酸乙酯中, 水洗两次, 硫酸钠干燥, 真空除去溶剂, 粗产品用乙醚结晶, 得 6. 2g (19%), 硅胶层析, 乙酸—乙酯洗脱后, 分析纯样品的 mp. 151°C。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz d_6 -DMSO): δ = 1.22 (d, J = 7 Hz, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.67 (s, 1 H), 3.6 - 3.7 (m, 1 H), 5.62 (br. s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.45 (s, 1H), 9.90 ppm (br. s, 1 H).

MS: M^+ = 222

用类似方法合成如下的式 I 化合物, 并任选地进一步衍生化:

表 4



№	R^1_n	R^3	R^5	X	熔点 °C
1	6,7-(CH ₃ O) ₂	CH ₃	IPOC	O	133
2	6,7-(CH ₃ O) ₂	CH ₃	IPOC	S	
3	6-C ₆ H ₅ S	CH ₃	C ₅ H ₉	O	115
4	7-C ₆ H ₅ S	CH ₃	C ₅ H ₉	O	107
5	6-C ₆ H ₅ S	CH ₃	H	O	
6	7-C ₆ H ₅ S	CH ₃	H	O	
7	6,7(CH ₃ O) ₂	CH ₃	H	O	151

注: C₅H₉ = 3-甲基-2-丁烯-1-基
 IPOC = 异丙烯氧羰基

实施例 X VIII

(3RS) —6—氯—4—N—(环丙基)—3—甲基—3, 4—二氢喹啉
—2 (1H) —酮

A) (2RS) —N—(4—氯—2—环丙胺基苯基)—(2—溴丙酰胺)

4—氯—2—环丙胺基—硝基苯 2.10g (0.01mol) 于 100ml 甲醇中加入阮内镍催化剂, 于 1atm 氢压下氢化。吸收完计算量氢后, 滤除催化剂, 真空除去溶剂。为了除去所有水份, 两次加入甲醇并浓缩干。褐色油状物 4—氯—2—环丙胺基苯胺 (1.80g) 溶解于 50ml 无水 1, 2—二甲氧基乙烷, 搅拌下冷却到 -60°C 。1.1ml (0.01mol) 2—溴丙酰氯于 5ml 无水 1, 2—二甲氧基乙烷的溶液慢慢滴入, 于 $-60\sim-70^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应混合物 2 小时。然后温热到大约 -20°C , 倾入到 150ml 浴冷的饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 有机相用水洗涤 1 次, 硫酸钠干燥, 真空浓缩。于乙醚/戊烷结晶后得 2.51g (79%) 所需产物, mp. 130°C 。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 0.4 - 0.5$ (m, 2 H), $0.7 - 0.8$ (m, 2 H), 1.75 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 4.72 (q, $J = 7$ Hz, 1 H), 5.6 (br. s, 1 H), 6.66 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.36 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 319, 317$

B) (3RS) —6—氯—4—N—(环丙基)—3—甲基—3,4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮

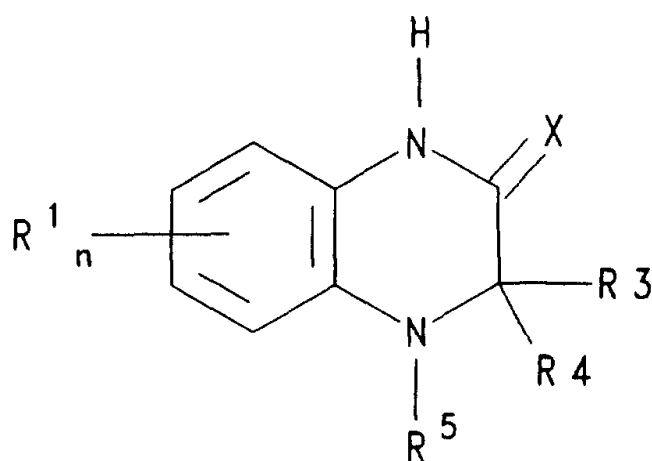
实施例 X VIII A 化合物 318mg (1.0mmol) 溶解于 20ml 乙醇 (96%), 加入 0.28ml (2.0mmol) 三乙胺后加热回流 18 小时。减压蒸除溶剂, 反应产物经硅胶层析纯化, 乙酸乙酯/庚烷=1:2 洗脱。产量 200mg (85%), 为白色结晶, mp. 167°C (戊烷中重结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.40 (m, 1 H), 0.63 (m, 1 H), 0.76 (m, 1 H), 0.98 (m, 1 H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 3.87 (q, J = 7 Hz, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 10.46 ppm (br. s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 237

下面的式 I 化合物按照实施例 X VIII 所述的反应步骤、用相应的邻位取代的硝基苯和 2—卤代羧酸衍生物反应而合成, 并在必要时进一步衍生化:

表 5



No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	X	熔点 °C
1	6-Cl	CH ₃	H	C ₆ H ₅	O	191
2	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₅	O	
3	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₅	S	
4	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₅	O	
5	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₅	S	

注: C₃H₅ = 环丙基
C₆H₅ = 苯基

实施例 XIX

7—氯—1—N—(环丙基)—3,3—二甲基—3,4—二氢—喹啉—
2 (1H) —酮

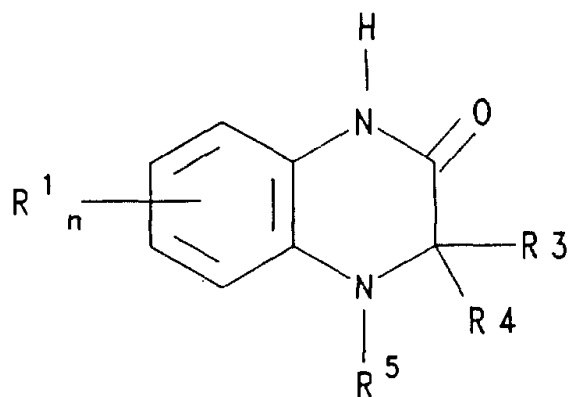
4—氯—2—环丙胺基—硝基苯 2.0g (9.4mmol) 按实施例 XVIII A 所述方法氢化。生成的 4—氯—2—环丙胺基苯胺 1.70g 溶于 20ml 二氯乙烷中。加入 1.6ml (2.0mmol) 氯仿、1.8ml (2.45mmol) 丙酮和 0.10g (0.4mmol) 氯化苄基三乙铵，反应液冷却到 10°C。剧烈搅拌下慢慢滴入 4ml 50% 氢氧化钠，温度不得超过 10°C。于 10°C 搅拌 5 小时后，稀释两相并分开。有机相用水洗涤 1 次，硫酸镁干燥，真空浓缩。粗产物经硅胶层析纯化，乙酸乙酯/庚烷=1:2 洗脱，产量 1.0g (42%)。为白色结晶，mp. 132—133°C (甲苯/庚烷重结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.45 - 0.55 (m, 2 H), 1.05 - 1.1 (m, 2 H), 1.19 (s, 6 H), 2.71 (m, 1 H), 6.09 (br. s, 1 H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.19 ppm (d, J = 2 Hz, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 251$

用类似的方法合成下列式 I 的化合物，并必要时进一步衍生化：

表 6



№	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
1	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	179
2	7-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	171
3	6,7-(CH ₃ O) ₂	CH ₃	CH ₃	H	
4	6,7-(CH ₃ O) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	
5		CH ₃	CH ₃	sC ₆ H ₁₁	113
6		C ₆ H ₅	CH ₃	H	
7		C ₆ H ₅	CH ₃	C ₅ H ₉	
8	6-Cl	CH ₃	CH ₃	IPOC	128
9	7-Cl	CH ₃	CH ₃	IPOC	169
10	7-CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	168
11	6-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	H	200
12	6-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	138
13	6/7-COOH	CH ₃	CH ₃	H	> 240
14	6/7-COOH	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	180
15	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	140

No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
16	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	160
17	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	IPOC	127
18	6/7-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	160
19	6-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₅ H ₉	100
20	7-CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₅ H ₉	110
21	7-F	CH ₃	CH ₃	H	120
22	7-F	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	155
23	7-C ₂ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	H	155
24	7-C ₂ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	123
25	6-COOH	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	245
26	7,8-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	196
27	7,8-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	155
28	6,7-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H	248
29	6,7-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	200
30	6-Cl,7- (2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ O)	CH ₃	CH ₃	H	211
31	6-Cl,7- (2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ O)	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	205
32	7-F	CH ₃	CH ₃	IPOC	175
33	7-C ₂ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	IPOC	150
34	6/7-CH ₃	CH ₃	CH ₃	IPOC	152
35	7,8-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	IPOC	147
36	6,7-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	IPOC	161

№	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
37	7-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	167
38	7-C ₆ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	138
39	7-C ₆ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	IPOC	181
40	5-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	182
41	6-CH ₃ O, 7-(4-吡啶基)	CH ₃	CH ₃	H	> 240
42	6-Cl, 7- 哌啶子基	CH ₃	CH ₃	H	219
43	6/7-Cl,7/6- 吗啉代基 (混合物)	CH ₃	CH ₃	H	236
44	6/7-(N-甲基 哌嗪-1-基)	CH ₃	CH ₃	H	> 240
45	6/7-Cl,7/6- (N-甲基哌嗪 -1-基)	CH ₃	CH ₃	H	147
46	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	152-154
47	7-Cl	CH ₃	CH ₃	H	
48	6-Cl	CH ₃	CH ₃	ALOC	128-129
49	7-Cl	CH ₃	CH ₃	ALOC	144
50	6-Cl	CH ₃	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	118
51	7-Cl	CH ₃	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	171
52	7-(4-F-Ph-SO ₂ O)	CH ₃	CH ₃	H	
53	7-(4-F-Ph-SO ₂ O)	CH ₃	CH ₃	IPOC	204
54	6-Cl,7-哌啶子基	CH ₃	CH ₃	IPOC	152

No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
55	6-Cl,7- 吗啉代基	CH ₃	CH ₃	IPOC	113
56	6-Cl,7- (N-甲基哌 -1-基)	CH ₃	CH ₃	IPOC	168
57	6-Cl,7-NEt ₂	CH ₃	CH ₃	H	141
58	6-Cl,7-NEt ₂	CH ₃	CH ₃	IPOC	油状物
59	6,7-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	H	232
60	6,7-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	IPOC	171
61	7-(N-甲基哌 -1-基)	CH ₃	CH ₃	H	198
62	7-(N-甲基 哌-1-基)	CH ₃	CH ₃	IPOC	123
63	6-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	IPOC	128
64	7-Cl	-(CH ₂) ₃ -		IPOC	172
65	7-Cl	-(CH ₂) ₄ -		IPOC	181
66	6-Cl	-(CH ₂) ₃ -		IPOC	157-158
67	6-Cl	-(CH ₂) ₄ -		IPOC	179-180
68	6-Clq	CH ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅	137
69	6-Cl	CH ₃	CH ₃	COOC ₃ H ₇	125

注: C₅H₉ = 3-甲基-2-丁烯-1-基
sC₆H₁₁ = 4-甲基-3-戊烯-2-基
IPOC = 异丙烯氧羰基

实施例 XX

3, 3—二甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H)—酮

本化合物由 3, 3—二甲基—3, 4—二氢喹喔啉—2 (1H) 酮 (J. T. Lai, Synthesis 1982, 71) 按实施例 VIA 所述的化合物合成的类似方法合成。mp. 146—147°C (甲基叔丁醚/庚烷结晶后)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.27 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 3.88 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 6.60 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.67 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.87 (t, J = 7 Hz, 1 H), 10.33 ppm (br. s, 1 H). MS: (M + H)⁺ = 245

实施例 XXI

4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H)—酮—3—螺—1'—环己烷

本化合物由螺—[环己烷—1, 3'—(3', 4'—二氢—喹喔啉—(1' H)—酮)] (J. T. Lai, Synthesis, 1982, 71) 按照类似于实施例 VIA 所述的化合物进行合成。mp. 82—83°C (庚烷结晶)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.25 - 1.75$ (m, 10 H), 3.75 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 5.07 (m, 1 H), 6.7 - 7.0 (m, 4 H), 10.15 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 285$

实施例 XXII

4-N-(3-甲基-2-丁烯-1-基)-3,4-二氢-喹啉-2(1H)-硫酮-3-螺-1'-环己烷

于氩气氛下, 将实施例 XXI 的化合物 500mg (1.8mmol) 与 370mg (0.9mmol) 2,4-双-(4-甲氧苯基)-1,3-二硫-2,4-二膦杂丁烷-2,4-二硫化物 (Lawesson 试剂) 于 10ml 无水甲苯中加热回流 1.5 小时, 然后真空浓缩, 产物经硅胶层纯化, 甲基叔丁醚/庚烷=10:1 洗脱。产量 50mg (9%), 黄色结晶 mp. 125°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.1 - 1.9$ (m, 16 H), 3.64 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 6.95 - 7.1 (m, 3 H), 7.18 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 12.2 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 301$

另一个产物为 3,4-二氢-喹啉-2(1H)-硫酮-3-螺-

1' 一环己烷, 产量 110mg (26%), 黄色结晶, mp. 178°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25 - 2.2$ (m, 10 H), 4.18 (br. s, 1 H), 6.7 - 6.8 (m, 3 H), 6.97 (m, 1 H), 9.42 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 233$.

实施例 XX III

(3S) —6—氯—4—N—(异丙烯氧羰基)—3—甲基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —硫酮

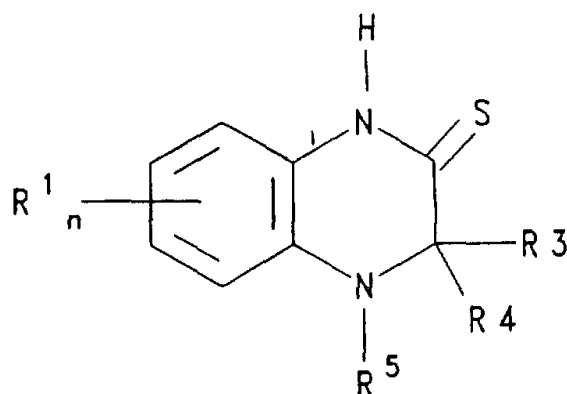
实施例 X III 的化合物 0.5g (1.78mmol) 溶解于 10ml 无水吡啶中, 加入 0.47g (2.12mmol) 五硫化磷, 加热回流 4 小时。真空浓缩, 硅胶层析, 乙酸乙酯/庚烷=1:1 洗脱, 得到 0.25g (47%) 黄色结晶性固体, mp. 148°C~150°C (乙酸乙酯/庚烷重结晶)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.24$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 4.8 - 4.9 (m, 2 H), 5.28 (q, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.72 (br. s, 1 H), 12.84 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 297$.

下面所述的式 I 化合物以类似的方法由相应的 3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮合成:

表 7



№	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
1		CH ₃	H	C ₅ H ₉	119
2	6-Cl	CH ₃	H	C ₅ H ₉	109 - 110
3	6-Cl	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂	92
4	6-Cl	H		-CH ₂ CH ₂ CS-	
5	6-Cl	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CS-	
6		C ₆ H ₅	CH ₃	C ₅ H ₉	
7	6-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	157
8	7-Cl	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	160
9	7-Cl	CH ₃	CH ₃	H	170
10	6-Cl	CH ₃	H	ALOC	143 - 145
11	6-Cl	CH ₃	CH ₃	IPOC	153
12	7-Cl	CH ₃	CH ₃	IPOC	174
13	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	175
14	6-Cl	C ₂ H ₅	H	IPOC	176-177

15	6-Cl	C ₂ H ₅	H	ALOC	159-161
16	6,7-(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉	173
17	6-Cl	C ₃ H ₇	H	IPOC	154-155
18	6-Cl	C ₃ H ₇	H	ALOC	98-100
19	6-Cl	CH ₃	H	(2-C ₅ H ₄ N)-CH ₂	175-178
20	6-Cl	CH ₃	H	(3-C ₅ H ₄ N)-CH ₂	77
21	6-Cl	CH ₃	CH ₃	ALOC	153-154
22	6-Cl	CH ₃	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	151
23	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	IPOC	128
24	6-Cl	CH ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅	163
25	6-Cl	CH ₃	CH ₃	COOC ₃ H ₇	164
26	6-Cl	C ₂ H ₅	H	(2-C ₅ H ₄ N)-CH ₂	162-164
27	6-Cl	C ₄ H ₉	H	IPOC	132
28	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	COOCH(CH ₃) ₂	124
29	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	J	(2-C ₅ H ₄ N)-CH ₂	159
30	6-CH ₃ O	CH ₂ SCH ₃	H	IPOC	154
31	6-CH ₃ O	CH ₂ SCH ₃	H	COOCH(CH ₃) ₂	163
32	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	油状物

注: C₅H₉ = 3-甲基-2-丁烯-1-基
ALOC = 烯丙氧羰基
IPOC = 异丙烯氧羰基
C₅H₄N = 吡啶基

实施例 XXIV

(3RS) —3—甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—2—甲硫基—3, 4—二氢—喹喔啉

(3RS) —3—甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢—喹喔啉—2 (1H)—硫酮 (表 7, NO.1) 0.49g (2.0mmol) 溶解于 20ml 乙醇 (96%) 并与 5.1ml (2.2mmol) 1% 乙醇钠溶液混合。室温下搅拌 15 分钟, 滴加 0.14ml (2.2mmol) 碘甲烷, 再于室温下搅拌 2 小时。反应混合物浓缩, 剩余物经硅胶层析, 乙酸乙酯/庚烷=1:6 洗脱, 得 500mg (96%) 产品, 为黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 0.96$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.72 (s, 6 H), 2.44 (s, 3 H), 3.71 (dd, $J = 15, 6$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 15, 6$ Hz, 1 H), 4.00 (q, $J = 7$ Hz, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 6.65 - 6.75 (m, 2 H), 7.02 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.11 ppm (d, $J = 8$ Hz, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 261$

用相同的方法合成如下的式 I 化合物:

4—异丙烯氧羰基—2—(异丙烯氧羰基)—硫代—3, 3, 7, 8—

四甲基—3, 4—二氢喹啉, mp. 115°C。

实施例 XXV

(3RS) —3—甲基—4—N—(3—甲基—2—丁烯—1—基)—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

(3RS) —3—甲基—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮 4.86g (0.03mol) 溶解于 50ml N, N—二甲基甲酰胺中, 在 4.6g (0.033mol) 粉状碳酸钾存在下, 用 4.2ml (0.033mol) 3—甲基—2—丁烯—1—基溴化物烷基化。室温下搅拌反应混合物, 使所有原料发生转化。真空蒸除溶剂, 剩余物用乙酸乙酯和水处理, 分开两相, 水相用乙酸乙酯萃取二次, 合并有机相, 用水洗涤 2 次, 硫酸钠干燥, 真空浓缩, 从戊烷中结晶, 得 5.80g (84%) 白色结晶性产物, mp. 92—93°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.99 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.72 (s, 6 H), 3.67 (dd, J = 15, 7 Hz, 1 H), 3.86 (q, J = 7 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J = 15, 7 Hz, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 6.65 - 6.9 (m, 4 H), 10.31 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 231$

实施例 XXVI

3, 3a—二氢吡咯并 [1, 2—a] 喹啉—1, 4 (2H, 5H) —酮

2—氟硝基苯 14.1g (0.1mol) 与 L—谷氨酸 45.0g (0.3mol) 于 100ml 2—甲氧基乙醇中搅拌下加热 95℃ 并滴入 300ml 2N 氢氧化钠, 然后再于此温度下搅拌 3 小时。冷却后, 溶液中加入甲醇 400ml, 加入阮内镍催化剂, 常压下氢化。吸氢毕, 滤除催化剂, 减压蒸除溶剂, 剩余物用 250ml 2N 盐酸酸化, 于蒸汽浴上加热约 30 分钟。滤集生成的沉淀, 用水、乙醇洗涤, 干燥, mp. 255℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.9 - 2.7$ (m, 4 H), 4.5 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.8 - 7.3 (m, 3 H), 7.8 - 8.2 (m, 1 H), 10.7 ppm (br. s, 1 H).

MS: $M^+ = 202$

实施例 XXVII

7—苯氧磺酰基—3, 3a—二氢吡咯并 [1, 2—*a*] 喹啉—1, 4—(2H, 5H) —二酮

按类似的方法, 用 4—氯—3—硝基苯磺酸苯酯与 L—谷氨酸反应, 得本化合物, mp. 140℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.6 - 2.5$ (m, 4 H), 4.07 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.7 - 7.6 (m, 8 H), 10.57 ppm (br. s, 1 H).

MS: $M^+ = 358$

实施例 XXVIII

3-羧甲基-3, 4-二氢-喹啉-2 (1H) -酮

2-氟硝基苯 14.1g (0.1mol) 与 L-天冬氨酸 40.0g (0.3mol) 于 100ml 2-甲氧基乙醇中搅拌下加热到 95°C, 滴加 300ml 2N 氢氧化钠。然后再于此温度下搅拌 1 小时。冷却后, 与 500ml 甲醇混合, 用阮内镍催化剂, 常压氢化。吸氢毕, 滤除催化剂, 溶液减压浓缩, 剩余物 500ml 2N 盐酸酸化, 浓缩, 乙酸钠中和, 乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 先得到油状剩余物, 用水搅拌后结晶化。mp. 152—154°C

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO): δ = 2.5 - 2.7 (dd 部分遮盖, 2 H), 4.1 (td, J = 6, 2 Hz, 1 H), 5.98 (br. s, 1 H), 6.5 - 6.9 (m, 4 H), 10.30 (br. s, 1 H), 12.37 ppm (br. s, 1 H).

MS: M^+ = 206

CHN- 分析: 计算值 C 58.2; H 4.8; N 13.6 %,
 实测值 C 58.4; H 4.7; N 13.7 %

实施例 XXIX

7-苯氧磺酰基-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

A) N— [(2—硝基—4—苯氧磺酰基) 苯基] 甘氨酸甲酯

4—氯—3—硝基苯磺酸苯酯 62.7g (0.2mol) 和甘氨酸甲酯盐酸盐 100.4g (0.8mol) 溶解于 250ml 甲醇中, 加入三乙胺 200ml, 加热回流 15 分钟。冷却后, 加入 1 升 2N 乙酸, 吸滤, 水洗。剩余物用乙酸乙酯重结晶, 甲醇和异丙醚洗涤, mp. 120—123°C。

B) 7—苯氧磺酰基—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮

N— [(2—硝基—4—苯氧磺酰基) 苯基] 甘氨酸甲酯 36.6g (0.1mol) 溶于 250ml N,N—二甲基甲酰胺和 250ml 甲醇的混合物中, 加入阮内镍催化剂, 常压下氢化、吸氢毕, 滤除催化剂, 溶液真空蒸发。剩余物溶于 40ml 2—甲氧基乙醇, 于蒸汽浴上加热。滤集生成的沉淀, 甲醇洗涤, mp. 253~254°C。

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 4.0$ (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.6 - 7.6 (m, 9 H), 10.43 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M+H)^+ = 305$

实施例 XXX

4— (3—甲基—2—丁烯—1—基) —7—苯氧磺酰基—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮

7—苯氧磺酰基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮 1.52g

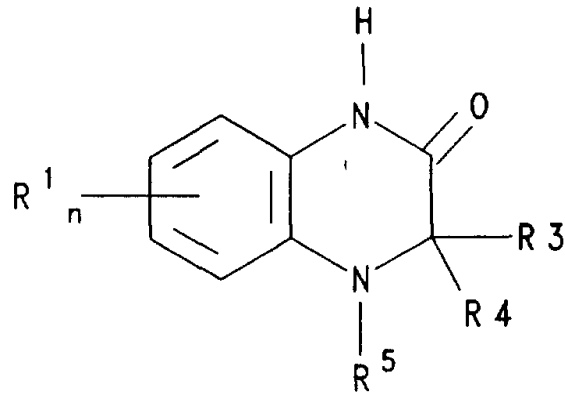
(5.0mmol) 于 20ml N,N-二甲基甲酰胺和 2ml 3-甲基-2-丁烯-1-基溴化物于 100°C 搅拌 8 小时。冷却后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。硫酸 镁干燥, 浓缩溶液, 硅胶层析, 乙酸乙酯/庚烷=1:1 洗脱。收集含有产物的组分, 用戊烷捣碎, 滤集, mp. 132°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1.73$ (s, 6 H), 3.90 (s, 2 H), 3.93 (部分遮盖 d, $J = 6$ Hz, 2 H), 5.20 (br. t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.75 - 7.45 (m, 8 H), 10.66 ppm (s, 1 H).

MS: $(M+H)^+ = 373$

用类似方法, 由相应的卤代芳香物与氨基酸衍生物合成下面的式 I 化合物并于氮原子-4 位进一步衍生化:

表 8



№	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
1	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ OH	H	199
2	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ OH	C ₅ H ₉	120
3	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ COOH	H	230 分解
4	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ COOH	C ₅ H ₉	
5	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ CONH ₂	H	272 分解
6	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ CONH ₂	C ₅ H ₉	
7	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ -4-Imi	H	216 分解
8	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₂ -4-Imi	C ₅ H ₉	
9	7-C ₆ H ₅ -CO	H	H	H	280 分解
10	7-C ₆ H ₅ -CO	H	H	C ₆ H ₅ -CO	277 分解
11	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₃	H	148
12	7-C ₆ H ₅ -O-SO ₂	H	CH ₃	C ₅ H ₉	油状物
13	7-C ₆ H ₅ -SO ₂	H	CH ₃	H	198
14	7-C ₆ H ₅ -SO ₂	H	CH ₃	C ₅ H ₉	油状物

No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
15	7-C ₆ H ₅ -SO ₂	H	CH ₃	IPOC	108
16	7-C ₆ H ₅ O-SO ₂	H	H	H	
17	7-C ₆ H ₅ SO ₂	H	H	COCH ₃	270
18	7-C ₆ H ₅ -OSO ₂	H	CH ₃	IPOC	树脂状物

注: C₅H₉ = 3-甲基-2-丁烯-1-基
 4-Imi = 4-咪唑基
 IPOC = 异丙烯氧羰基

实施例 XXXI

6-氯-7-苯氧磺酰基-1, 2, 3, 3a-四氢吡咯并 [2, 1-c] -喹啉-4 (5H) -酮

A) 2, 4-二氯-3-硝基-苯磺酸苯酯

2, 6-二氯硝基苯与过量氯磺酸于 130°C 下搅拌 7 小时。冷却后倾入冰内, 滤集酰氯, 洗成中性, 氢氧化钠干燥剂上干燥, mp.

91℃。得到的磺酰氯 29.05g (0.1mol) 与苯酚 11.5g (0.12mol) 溶于 150ml 丙酮, 于 10℃ 与 14ml 三乙胺混合。冷却下搅拌 1 小时, 室温下搅拌 4 小时, 加入 200ml 水, 10℃ 下滤集析出的固体, 用水洗涤, 真空下 80℃ 干燥, mp. 102℃。

B) N— [(3—氯—2—硝基—4—苯氧磺酰基) 苯基] 脯氨酸

2, 4—二氯—3—硝基—苯磺酸苯酯 34.8g (0.1mol)、69.0g (0.6mol) L—脯氨酸、200ml 2N 氢氧化钠和 200ml 2—甲氧基乙醇于 80℃ 搅拌 10 分钟。该澄清溶液于 50℃ 加浓盐酸酸化, 并倾入冰中。滤集析出的沉淀, 用水洗至中性, 80℃ 干燥, mp. 148℃ (甲醇中重结晶)。

C) 6—氯—7—苯氧磺酰基—1, 2, 3, 3a—四氢吡咯并 [2, 1—c] 喹啉 4 (5H) —酮

N— [(3—氯—2—硝基—4—苯氧磺酰基) 苯基] 脯氨酸 38.0g (0.075mol) 于 500ml 甲醇和 25ml 浓氨水中, 用阮内镍催化剂常压氢化。吸氢毕, 滤除催化剂, 溶液浓缩, 加入 2N 盐酸, 于蒸汽浴上加热 30 分钟。冷却, 滤集固体, 水洗至中性, mp. 197℃ (乙酸中重结晶)。

实施例 XXXII

8— (4—甲基—1—哌嗪基) —3— (2—甲基丙基) —5—苯氧磺酰基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

A) 2—氯—4— (4—甲基—1—哌嗪基) —3—硝基苯磺酸苯酯

2, 4—二氯—3—硝基苯磺酸苯酯 17.4g (0.05mol) 与 25ml 甲基哌嗪于 100ml 异丙醇中加热回流 10 分钟, 然后浓缩。剩余物与 50ml 50% 甲醇搅拌, 滤集, 先用 50% 甲醇、后用水洗涤, mp. 94—95°C (环己烷重结晶)。

B) N— [(3— (4—甲基—1—哌嗪基) —2—硝基—6—苯氧磺酰基) —苯基] 亮氨酸盐酸盐

2—氯—4— (4—甲基—1—哌嗪基) —3—硝基苯磺酸苯酯 41.1g (0.1mol) 与 L—亮氨酸 39.3g (0.3mol) 于 100ml N, N—二甲基甲酰胺、50ml 2—甲氧基乙醇和 100ml 2N 氢氧化钠的混合物中于 95°C 搅拌 8 小时。冷却的反应混合物用浓盐酸酸化, 析出的沉淀用乙酸乙酯溶解, 硫酸钠干燥, 真空蒸除溶剂, 得橙色油状物。

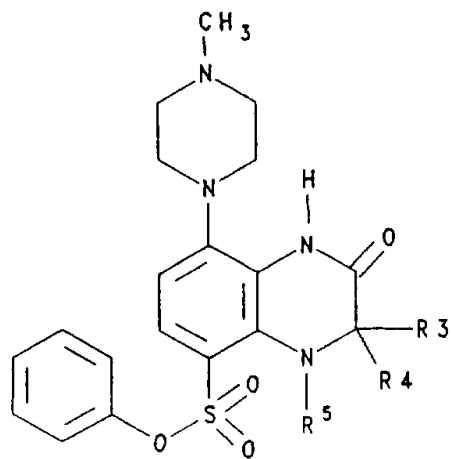
C) 8— (4—甲基—1—哌嗪基) —3— (2—甲基丙基) —5—苯氧磺酰基—3, 4—二氢—喹啉—2 (1H) —酮盐酸盐

N— [(3— (4—甲基—1—哌嗪基) —2—硝基—6—苯氧磺酰基) 苯基] 亮氨酸盐酸盐 25.3g (0.05mol) 于 250ml 甲醇和 25ml 乙酸中用阮内镍催化剂作常压氧化, 吸氢毕, 滤除催化剂, 浓缩溶液, 加入 2N 盐酸, 于蒸汽浴上加热 10 分钟。真空浓缩, 剩余物溶于水, 用氨水调成碱性, 乙酸乙酯溶解。浓缩后得油状物, 溶于 400ml 二异丙醚中, 用醇和氯化氢中和, 滤集沉淀, 异丙醚洗涤, 干燥, mp. 90°C (分解)。

MS: $M^+ = 458$

用类似的方法，由相应的卤代芳香化物和氨基酸衍生物合成如下的式 I 化合物并任选地于氮原子—4 位上衍生化：

表 9



No	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
1	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	C ₅ H ₉	
2	H	CH ₃	H	100 分解 (HCl)
3	H	CH ₃	C ₅ H ₉	
4	H	H	H	126 - 127 (碱)
5	H	H	C ₅ H ₉	

注： C₅H₉ = 3-甲基-2-丁烯-1-基

实施例 XXXIII

(3RS) —4—N—环己基—3—甲基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —
酮

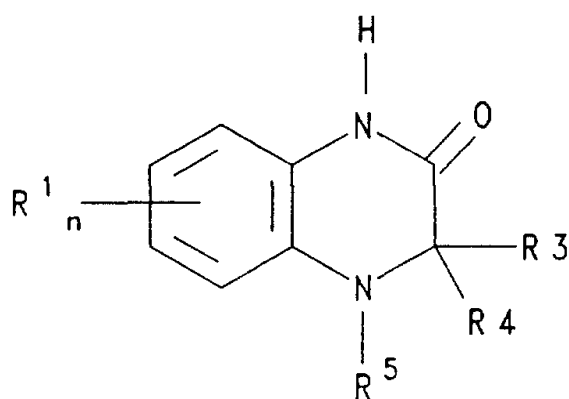
向 (3RS) —3—甲基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮 0.81g (0.005mol) 和 1ml (0.1mmol) 环己酮于 20ml 1, 2—二氯乙烷的溶液中滴加三氟乙酸 1.9ml (0.025mol), 滴加时, 稍温热使呈澄清溶液。加入 2.1g (0.01mol) 三乙酰硼氢化钠后, 搅拌反应液使放热 30 分钟, 加入饱和碳酸氢钠溶液使反应迅速中止。分开两相, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩。产物经硅胶层析纯化, 乙酸乙酯/庚烷=1: 1 洗脱, 得 1.15g (94%) 所需产物, mp. 131—132°C (甲苯/庚烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.97 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.0 - 2.0 (m, 10 H), 3.39 (m, 1 H), 3.91 (q, J = 7 Hz, 1 H), 6.68 - 6.94 (m, 4 H), 10.27 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 245$.

用类似的方法合成如下的式 I 化合物:

表 10



№	R^1_n	R^3	R^4	R^5	熔点 °C
1		CH ₃	H	C ₂ H ₅	106 - 107
2		CH ₃	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃	162
3		CH ₃	H	c-C ₅ H ₉	120
4	6-Cl	CH ₃	H	c-C ₄ H ₇	100

No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
5	6-Cl	CH ₃	H	C ₅ H ₁₁	94 - 95
6	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃	158 - 160
7	6-Cl	C ₂ H ₅	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃	158 - 159
8	6-Cl	CH ₃	H	CH=CHCHO	140 - 146
9	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C≡CH	166 - 168
10	6-Cl	CH ₃	H	2-吡啶甲基	198 - 199
11	6-Cl	CH ₃	H	3-吡啶甲基	136
12	6-Cl	CH ₃	H	4-吡啶甲基	191 - 193
13	6-Cl	CH ₃	H	咪喃-2-甲基	116 - 118
14	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Br	149 - 150
15	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CN	95 - 96
16	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-NO ₂	117
17	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-NO ₂	125
18	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-NO ₂	153 - 154
19	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Cl	122 - 123
20	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-Cl	156 - 157
21	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	138
22	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	147
23	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-C ₆ H ₅	164-165
24	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-OC ₆ H ₅	油状物
25	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	60-62
26	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-COOCH ₃	139
27	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₃ -2,6-Cl ₂	190-191
28	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₃ -3,5-Cl ₂	139-140

No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
29	6-Cl	CH ₃	H	萘-1-甲基	164-166
30	6-Cl	CH ₃	H	萘-2-甲基	161-164
31	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	78-79
32	6-Cl	CH ₃	H	环己-2-烯基	油状物
33	6-Cl	CH ₃	H	C ₂ H ₄ -C ₆ H ₅	128
34	6-Cl	CH ₃	H	噻吩-3-甲基	141-142
35	6-Cl	CH ₃	H	(5-甲基噻吩) -2-甲基	58-60
36	6-Cl	CH ₃	H	(3-甲基噻吩) -2-甲基	124
37	6-Cl	CH ₃	H	噻吩-2-甲基	121-123
38	6-Cl	CH ₃	H	CH ₂ CH=CH-C ₆ H ₅	59
39	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	128
40	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-NO ₂	134
41	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	2-吡啶甲基	油状物
42	6-Cl	CH ₂ SCH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂	143
43	6-Cl	CH ₂ S-i.Pr	H	CH ₂ C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂	油状物
44	6-Cl	CH ₂ S-Bn	H	CH ₂ C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂	油状物
45	6-Cl	CH ₂ -S-H	H	CH ₂ C ₆ H ₃ -2,4-Cl ₂	
46	6-Cl	C ₂ H ₅	H	2-吡啶甲基	160-162
47	6-Cl	CH ₃	H	(6-CH ₃)2-吡啶甲基	158

注: C₅H₁₁ = 3-甲基-1-丁基
c-C₄H₇ = 环丁基
c-C₅H₉ = 环戊基

实施例 XXXIV

(3RS) —3—甲基—4—N—(3—氯代—1—丁基)—3,4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

3—甲基—3,4—二氢喹啉—2 (1H) —酮 0.5g (3.1mmol) 与 0.35ml (4.3mmol) 甲基乙烯基酮和催化量的三乙胺于 20ml 无水乙醇中、室温下搅拌 20 小时。经硅胶层析纯化, 甲基叔丁基醚/庚烷=2:1 洗脱, 得 620mg (87%) 所需产物, mp. 108—109°C (甲基叔丁基醚/庚烷)

$^1\text{H.NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,03 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,11 (s, 3H), 2,77 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,30 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,88 (q, J = 7 Hz, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 10,31 ppm (br. s, 1 H).

MS : (M + H) $^+$ = 233, M $^+$ = 232

实施例 XXXV

(3S) —6—氯—4—N—氯代羰基—3—甲基—3,4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

实施例 1B 的化合物 2.0g (0.01mol) 于 100ml 无水甲苯中在 2ml (0.014mol) 三乙胺存在下, 与双—(三氯甲基)—碳酸酯 (三光气) 1.5g (0.005mol) 于 80°C 下加热 1 小时。冷却后, 用水和饱和

氯化钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂，剩余物与庚烷搅拌，结晶，得到足够纯的目的物。硅胶层析，用乙酸乙酯/庚烷 1:1 洗脱得分析纯样品，mp. 142—144°C。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): 1,25 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 3,83 (q, $J = 7$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1 H), 6,70 (s, 2H), 10,3 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 259$

实施例 XXXVI

(3S) —6—氯—4—N— (2—甲氧乙氧羰基) —3—甲基—3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

将含 55% 的氯化钠的矿物油悬浮物 0.16g 加到 0.24ml (3.0mmol) 2—甲氧基乙醇于 10ml 无水乙二醇二甲醚的溶液中，反应混合物室温下搅拌 30 分钟。冰冷却下加入实施例 XXXV 的化合物 0.50g (1.9mmol)，然后温热至室温，搅拌 30 分钟，加入饱和氯化钠水溶液，用乙酸乙酯萃取数次。有机相用饱和含盐水溶液洗涤一次，硫酸镁干燥，真空蒸除溶剂，硅胶层析，乙酸乙酯/庚烷=1:

1 洗脱，乙醚/庚烷结晶，得所需产物 0.29g (51%)，mp. 93—94°C。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,13$ (d, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,6 (m, 2H), 4,24 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,81 (q, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 9$ Hz), 1 H), 7,2 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 10,81 ppm (br. 2, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 299$

实施例 XXXVII

(3S) —6—氯—3—甲基—4—N— [(苯硫代) 羰基] 3, 4—二氢喹啉—2 (1H) —酮

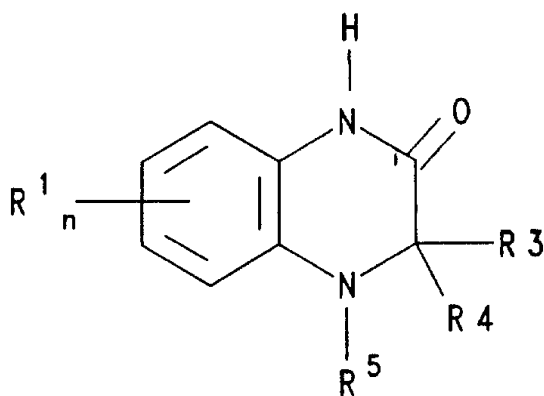
冰冷却下，将 0.17g 含氢氧化钠 55% 矿物油悬浮物加到 0.31ml (3.0mmol) 硫酚于 10ml 乙二醇二甲醚中的溶液中。室温下搅拌 1 小时。再于冰冷却下将 0.5g (1.9mmol) 实施例 XXXV 的化合物加入，室温下再搅拌 2 小时。加入饱和氯化钠溶液，乙酸乙酯萃取 2 次，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，固体剩余物用庚烷/异丙醇重结晶，得 0.35g (35%)，mp. 194—195°C。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,10 (d, J = 7 Hz, 3 H), 4,93 (q, J = 7 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,4 - 78,6 (m, 5 H), 7,78 (d, J = 3 Hz, 1 H), 10,16 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 333$, $(M - C_6H_5SH + H)^+ 223$

用类似的方法合成如下的式 I 化合物

表 11



No.	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
1	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ CH=CHCH ₃	116-117
2	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ =C(CH ₃) ₂	87-89
3	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C≡CH	147
4	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C≡CCH ₃	135
5	6-Cl	CH ₃	H	COSCH ₂ C ₆ H ₅	158
6	6-Cl	CH ₃	H	COSCH ₂ CH=CH ₂	油状物
7	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	125-127
8	6-Cl	CH ₃	H	COOC(CH ₃) ₃	
9	6-Cl	CH ₃	H	环己-2-烯-1-基	
10	6-Cl	CH ₃	H	COOCH(CH ₂ OCH(CH ₃) ₂) ₂	油状物
11	6-Cl	CH ₃	H	COOCH(CH ₃) ₂	141-142
12	6-Cl	CH ₃	H	COOC ₂ H ₄ N(CH ₃) ₂	油状物
13	6-Cl	CH ₃	H	COOC ₂ H ₄ SCH ₃	108-110
14	6-Cl	CH ₃	H	COSC ₆ H ₅	194-195

No	R ¹ _n	R ³	R ⁴	R ⁵	熔点 °C
15	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C ₆ H ₄ -2-NO ₂	227-231
16	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C ₆ H ₄ -3-NO ₂	183-185
17	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C ₆ H ₄ -4-Cl	177-180
18	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	164
19	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	油状物
20	6-Cl	CH ₃	H	COO (3 - 吡啶甲基)	160-161
21	6-Cl	CH ₃	H	COO (2 - 吡啶甲基)	114-116
22	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ C ₆ H ₄ -4-NO ₂	230-233
23	6-Cl	CH ₃	H	COOCH ₂ CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	油状物
24	6-Cl	CH ₃	H	CO-(4-甲基哌嗪-1-基)	油状物
25	6-Cl	CH ₃	H	CO-N(CH ₂) ₅	218-220
26	6-Cl	CH ₃	H	CO-N(CH ₂) ₄	200-203
27	6-Cl	CH ₃	H	CO-吗啉-1-基	193-195
28	6-Cl	CH ₃	H	CO-HNCH ₂ Ph	94-96
29	6-Cl	CH ₃	H	环丙基-甲氧羰基	119-122

表7的化合物31在本发明中具有特别的意义。