

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D403/04



# [12] 发明专利说明书

C07D401/04 C07D471/04

C07D487/04 A61K 31/4709

A61K 31/505 A61P 13/08

[21] ZL 专利号 01143291.8

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1191249C

[22] 申请日 1998.1.6 [21] 申请号 01143291.8

分案原申请号 98801748.2

[30] 优先权

[32] 1997.1.11 [33] GB [31] 9700504.5

[71] 专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 D·N·A·福克斯

审查员 谢 蓉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

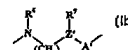
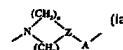
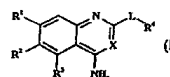
代理人 王景朝 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 59 页

[54] 发明名称 用于治疗、特别是治疗良性前列腺增生的喹啉和喹啉啉化合物

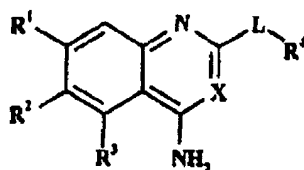
[57] 摘要

式(I)化合物和其可药用盐,其中 R<sup>1</sup>代表任选地被一个或多个氟原子取代的 C<sub>1-4</sub>烷氧基; R<sup>2</sup>代表氢或任选地被一个或多个氟原子取代的 C<sub>1-6</sub>烷氧基; R<sup>3</sup>代表可任选地被取代的 5 元或 6 元杂环, R<sup>4</sup>代表 4-、5-、6-或 7-元杂环,该杂环任选地与苯环或 5 元或 6 元杂环稠合,整个环系可任选地被取代; X 代表 CH 或 N; 以及 L 不存在,或代表式 (Ia) 所示的环状基团,或代表式 (Ib) 所示的链状基团。式(I)化合物和其可药用盐可用于治疗,特别是治疗良性前列腺增生。



ISSN 1008-4274

## 1. 式 I 化合物或其可药用盐,



## 5 其中

R<sup>1</sup> 代表任选地被一个或多个氟原子取代的 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

R<sup>2</sup> 代表氢或任选地被一个或多个氟原子取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基;

R<sup>3</sup> 代表含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂环, 该杂环任选地被一个或多个选自卤素、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基和 CF<sub>3</sub> 的基团

## 10 取代;

R<sup>4</sup> 代表含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-、5-、6-、或 7-元杂环, 该杂环任选地与苯环或含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂环稠合, 整个环系任选地被一个或多个独立地选自 OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、CONR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> 和 NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub> 烷基) 的基团取代, 并且当 S 是环系中的原子时, 其可被一个或两个

## 15

氧原子取代;

R<sup>b</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立地代表氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基, 或可以与它们所连接的 N 原子一起代表含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂环;

b 代表 0、1、2 或 3;

## 20 X 代表 CH; 以及

L 不存在。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自代表甲氧基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 代表 2-吡啶基或 2-嘧啶基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 R<sup>4</sup> 包含与苯环或吡啶

## 25 环稠合的饱和的 6 元含氮杂环。

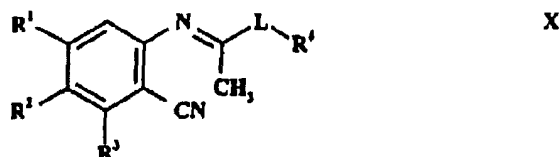
5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中苯环被 NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub> 烷基) 取代。

6. 药物组合物, 其中含有如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐和可药用辅助剂、稀释剂或载体。

7. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐在制备用于治疗良性前列腺增生的药物中的用途。

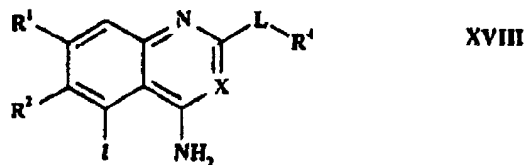
8. 制备如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐的方法，其中包括：

5 (a) 环化式 X 化合物，



其中 R<sup>1-4</sup> 和 L 的定义同权利要求 1 中；

(b) 在钯催化剂存在下，将式 XVIII 化合物与式 XIX 化合物反应，

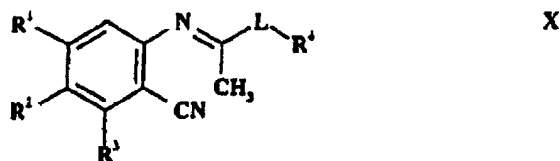


10 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、X 和 L 的定义同权利要求 1 中，



其中 R<sup>3</sup> 的定义同权利要求 1 中，且 M 代表取代的硼、锌或锡。

9. 式 X 化合物



15 其中 R<sup>1-4</sup> 和 L 的定义同权利要求 1。

用于治疗、特别是治疗良性前列腺增生的喹啉和喹唑啉化合物

### 技术领域

5 本发明涉及用于治疗、特别是治疗良性前列腺增生的新的化合物。

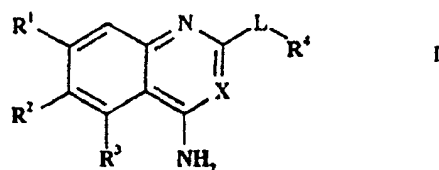
### 背景技术

国际专利申请 WO 89/05297 公开了一些被指出作为胃酸分泌抑制剂的取代喹唑啉化合物。

10 国际专利申请 WO 97/23462 (在本申请优先权日之后公开) 公开了具有 5-苯基取代基的喹啉和喹唑啉化合物。此申请指出这些化合物能治疗良性前列腺增生。

### 发明内容

本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐 (下文一起称为“本发明化合物”),



15

其中

$R^1$  代表任选地被一个或多个氟原子取代的  $C_{1-4}$  烷氧基;

$R^2$  代表 H 或任选地被一个或多个氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷氧基;

20  $R^3$  代表含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂环, 其中所述杂环任选地被一个或多个选自卤素、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基和  $CF_3$  的基团取代;

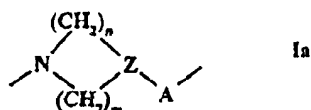
25  $R^4$  代表含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-、5-、6-、或 7-元杂环, 该杂环任选地与苯环或含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂环稠合, 整个环系任选地被一个或多个独立地选自 OH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、卤素、 $CONR^8R^9$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_bNR^8R^9$  和  $NHSO_2(C_{1-4}$  烷基) 的基团取代, 并且当 S 是环系中的原子时, 其可被一个或两个氧原子取代;

$R^8$  和  $R^9$  独立地代表氢或  $C_{1-4}$  烷基, 或可以与它们所连接的 N 原子一起代表含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂环;

b 代表 0、1、2 或 3;

X 代表 CH 或 N; 以及

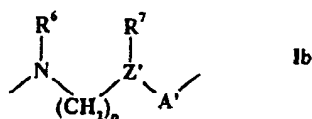
- 5 L 不存在,  
或代表式 Ia 所示的环状基团,



其中 N 连在喹啉环或喹唑啉环的 2-位;

A 不存在或代表 CO 或  $SO_2$ ;

- 10 Z 代表 CH 或 N;  
m 代表 1 或 2, 另外, 当 Z 代表 CH 时, m 可以代表 0; 且  
n 代表 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 之和为 2、3、4 或 5;  
或代表式 Ib 所示的链状基团,



- 15 其中 N 连在喹啉环或喹唑啉环的 2-位;  
A' 和 Z' 各自具有与上述 A 和 Z 相同的定义,  
 $R^6$  和  $R^7$  独立地代表氢或  $C_{1-4}$  烷基; 且  
p 代表 1、2 或 3, 另外, 当 Z' 代表 CH 时, p 可以代表 0.

可药用盐包括酸加成盐, 例如盐酸盐和氢溴酸盐, 和磷酸盐。

- 20  $R^{1-4}$  可代表或包括的烷基或烷氧基可以是直链的、支链的、环状的或三者的组合。

$R^3$  优选为芳环, 例如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基或咪唑基。

$R^4$  包含的杂环基可以是饱和或不饱和的。然而, 连在 L 上或当 L 不存在时连在喹啉环或喹唑啉环上的环优选是饱和的。

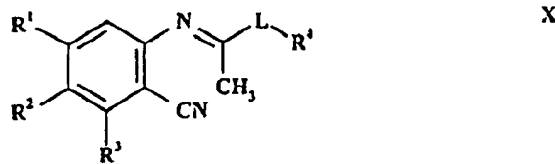
- 25 本发明化合物可以是旋光的。特别是, 当  $R^3$  取代基在环的邻位时, 对于连接  $R^3$  与分子其它部分的键, 可存在旋转对映异构现象。本发明包括式 I 化合物所有的旋光异构体和非对映异构体。

可提及的优选化合物包括其中各基团具有如下定义的化合物:

- (a)  $R^1$  代表甲氧基;  
 (b)  $R^2$  代表甲氧基;  
 (c)  $R^3$  代表 2-吡啶基或 2-嘧啶基;  
 (d)  $R^4$  包含与苯环或吡啶环稠合的饱和的 6 元含氮环; 例如,  $R^4$  可  
 5 以是与被  $\text{NHSO}_2$  ( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 取代的苯环稠合的饱和 6 元含氮环;  
 (e) X 代表 N; 且  
 (f) L 不存在。

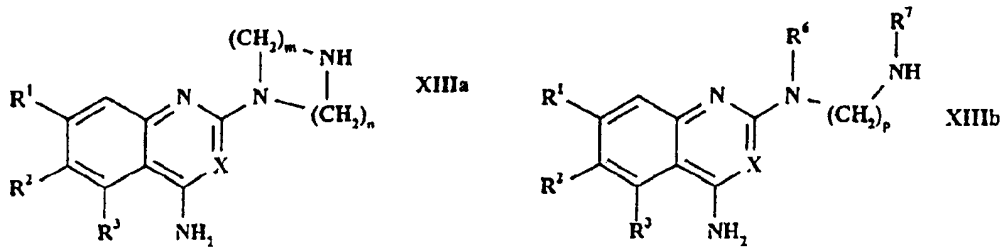
本发明也提供了制备本发明化合物的方法, 其中包括:

- 10 (a) 当 X 代表 CH 时, 环化式 X 化合物,



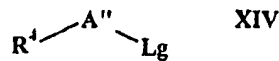
其中  $R^{1-4}$  和 L 的定义同上;

- (b) 当存在 A 或 A', 并且 Z 或 Z' 代表 N 时, 视情况而定, 将式 XIIIa 或 XIIIb 化合物与式 XIV 化合物反应,



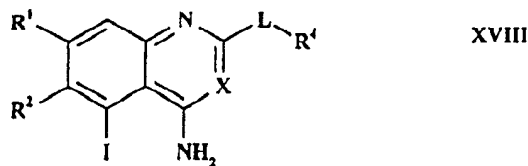
15

其中  $R^{1-3}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、X、m、n 和 p 的定义同上,



其中  $R^4$  的定义同上,  $A''$  代表 CO 或  $\text{SO}_2$ , 且 Lg 代表离去基团;

- (c) 在钨催化剂存在下, 将式 XVIII 化合物与式 XIX 化合物反应,



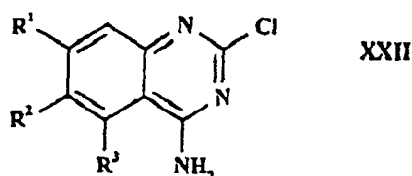
20

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、X 和 L 的定义同上,



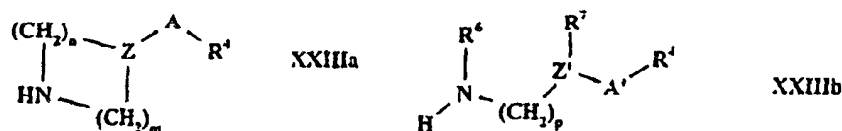
其中  $R^3$  的定义同上, 且 M 代表取代的硼、锌或锡;

(d) 当 X 代表 N 时, 视情况而定, 将式 XXII 化合物与式 XXIIIa 或 XXIIIb 化合物反应,



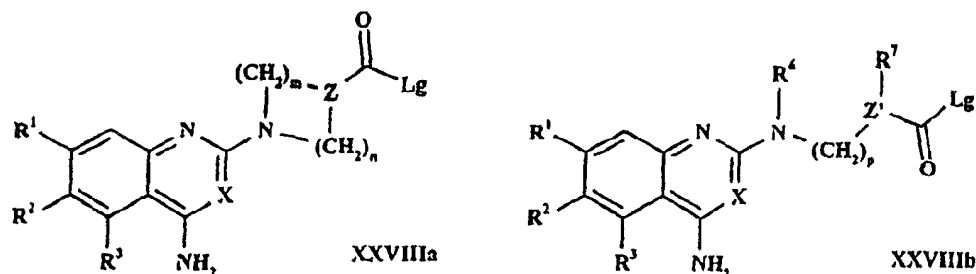
5

其中  $R^{1-3}$  的定义同上,



其中  $R^4, R^6, R^7, A, A', Z, Z', m, n$  和  $p$  的定义同上;

(e) 当 A 或 A' 代表 CO, 并且  $R^4$  在与 L 连接的杂环中包含亲核氮原子时, 视情况而定, 将式 XXVIIIa 或 XXVIIIb 化合物与式 XXIX 化合物反应,



其中  $R^{1-3}, R^6, R^7, X, Z, Z', m, n$  和  $p$  定义同上, 并且 Lg 是离去基团,

15



其中  $R^{4a}$  代表用上述  $R^4$  定义的基团, 并且在环中含有亲核氮原子, 此亲核氮原子与氢相连;

(f) 通过强碱的作用, 将其中 L 代表式 Ia 环状基团的式 I 化合物转化成相应的其中 L 代表式 Ib 链状基团且  $R^6$  和  $R^7$  各自代表 H 的式 I 化合物;

(g) 当 A 或 A' 不存在且 Z 或 Z' 代表 N 时, 将如上所述的式 XIIIa 或 XIIIb 化合物与式 XXX 化合物反应,



5

其中 R<sup>4</sup> 的定义同上, 并且 Hal 代表连在环上的卤素原子; 或

(h) 当 X 代表 N, L 不存在并且 R<sup>4</sup> 在与喹啉环或喹唑啉环相连的杂环中含有亲核氮原子时, 将如上所述的式 XXII 化合物与如上所述的式 XXIX 化合物反应;

10 并且, 需要或必要时, 将得到的式 I 化合物转化成可药用盐, 或反之, 将式 I 化合物的盐转化成式 I 化合物。

在方法 (a) 中, 环化反应可在强碱 (例如二异丙基氨基化锂) 存在下、在对反应没有不利影响的溶剂 (例如四氢呋喃) 中、在大约室温下进行, 并且可用水中止反应。在一种变化中, 环化反应可在高温条件下、使用氢氧化钾在溶剂如 DMSO 中进行。另外, 可用氯化锌, 在对反应没有不利影响的溶剂 (例如四氢呋喃) 中, 在溶剂的回流温度下进行环化反应。

15 在方法 (b) 中, 合适的离去基团是 OH 和 Cl。当通式 XIV 化合物是羧酸时, 反应可在常规偶联剂 (例如 1-羟基苯并三唑一水合物、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐和 4-甲基吗啉) 存在下、在对反应没有不利影响的溶剂 (例如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 中、在室温或大约室温下进行。当离去基团是 Cl 时, 反应可在约 0℃、在对反应没有不利影响的溶剂 (例如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 中进行。

25 在方法 (c) 中, 钯催化剂可以是四(三苯基膦)钯。M 可以是 B(OH)<sub>2</sub>、B(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、Sn(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 或 ZnCl<sub>2</sub>。反应可在对反应没有不利影响的溶剂 (例如当 M 是 B(OH)<sub>2</sub> 时, 用甲苯、乙醇和 1M 碳酸钠水溶液的混合物) 中、在高温 (例如溶剂的回流温度) 下反应。任选地, 当 M 是 ZnCl<sub>2</sub> 或取代 Sn 时, 可使用碘化铜(I) 作为助催化剂。

30 在方法 (d) 中, 反应可在对反应没有不利影响的溶剂 (例如正丁醇) 中、在碱 (例如三乙胺) 存在下、在高温 (例如 100℃) 下进行。



在方法(e)中,合适的离去基团包括 Cl。反应可在对反应没有不利影响的溶剂(例如 THF)中、在碱(例如三乙胺)存在下、在室温下进行。

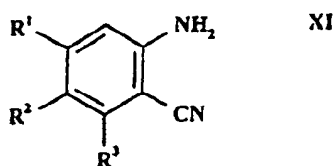
5 反应可在不分离式 XXVIIIa 或 XXVIIIb 化合物的情况下,通过将式 XIIIa 或 XIIIb 化合物与三光气以及式 XXIX 化合物反应来进行。在这种情况下,离去基团是 -Cl。反应可在对反应没有不利影响的溶剂(例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )中、在碱(例如三乙胺)存在下、在室温或大约室温下进行。

10 在方法(f)中,合适的强碱包括二异丙基氨基锂。反应可在对反应没有不利影响的溶剂(例如 THF)中进行。

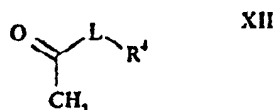
在方法(g)中,反应可在对反应没有不利影响的溶剂(例如正丁醇和二甲基乙酰胺的混合物)中、在碱(例如三乙胺)存在下、在高温(例如  $80^\circ\text{C}$ )下进行。

15 在方法(h)中,反应可在对反应没有不利影响的溶剂(例如正丁醇和二甲基乙酰胺的混合物)中、在碱(例如三乙胺)存在下、在高温(例如  $100^\circ\text{C}$ )下进行。

20 式 X 化合物[见方法(a)]可通过将式 XI 化合物与式 XII 化合物和三氯氧磷的混合物在二氯甲烷中、在二氯甲烷的回流温度下反应来制备,



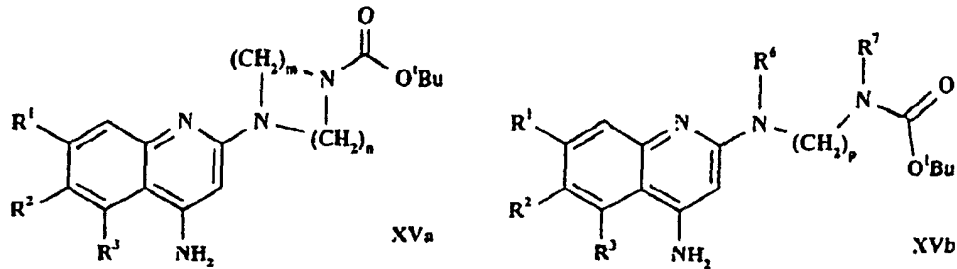
其中  $\text{R}^{1-3}$  的定义同上,



其中  $\text{R}^4$  和 L 的定义同上。

25

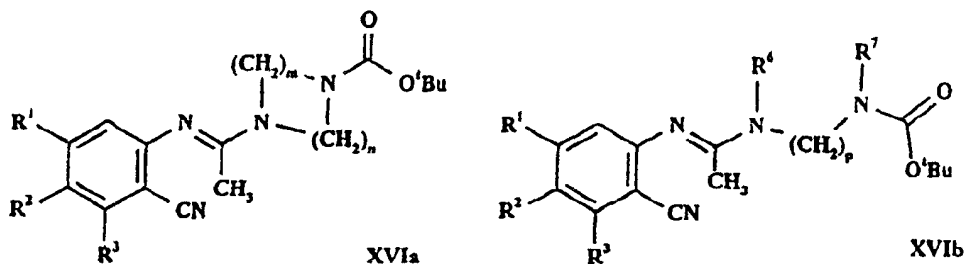
其中 X 代表 CH 的式 XIIIa 或 XIIIb 化合物 [见方法 (b)] 可通过在式 XVa 或 XVb 化合物 (视情况而定) 的二氯甲烷溶液中通入 HCl 气来制备,



5 其中  $R^{1-3}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 、 $n$  和  $p$  的定义同上。

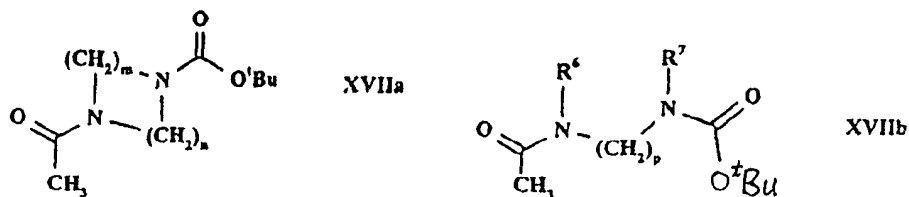
式 XVa 或 XVb 化合物可用式 XVIa 或 XVIb 化合物 (视情况而定) 按如下方法制备: 高温下 (例如  $90^{\circ}\text{C}$ )、在 DMSO 中用氢氧化钾进行环化反应, 或室温下、在对反应没有不利影响的溶剂 (例如四氢呋喃)

10 中用二异丙基氨基锂进行环化反应, 并且用水中止反应,



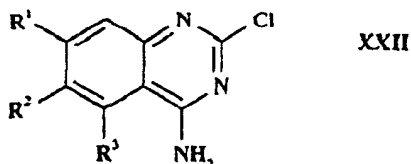
其中  $R^{1-3}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 、 $n$  和  $p$  的定义同上。

式 XVIa 或 XVIb 化合物可按照上述制备式 X 化合物的方法, 通过  
15 用上述式 XI 化合物与式 XVIIa 或 XVIIb 化合物 (视情况而定) 反应来制备,

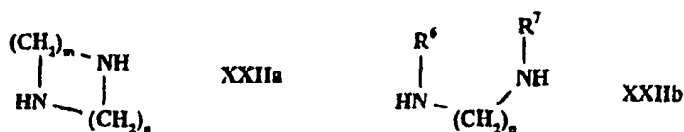


其中  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 、 $n$  和  $p$  的定义同上。

其中 X 代表 N 的式 XIIIa 或 XIIIb 化合物可在上面方法 (d) 中所述的反应条件下, 通过将式 XXII 化合物与式 XXIIa 或 XXIIb 化合物(视情况而定) 反应来制备,

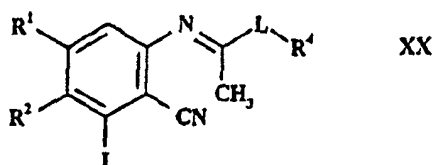


5 其中  $R^{1-3}$  的定义同上,



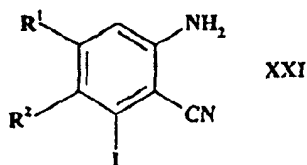
其中  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $m$ 、 $n$  和  $p$  的定义同上。

其中 X 代表 CH 的式 XVIII 化合物 [见方法 (c)] 可通过在上面方法 10 (a) 中所述的反应条件下, 环化式 XX 化合物来制备,



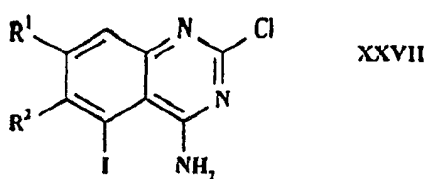
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  和  $L$  的定义同上。

式 XX 化合物可按照上述制备式 X 化合物的方法, 用式 XXI 化合物 15 与上述的式 XII 化合物反应来制备,



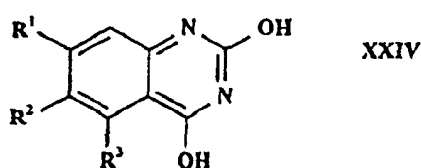
其中  $R^1$  和  $R^2$  的定义同上。

其中 X 代表 N 的式 XVIII 化合物可在方法 (d) 中所述的反应条件 20 下, 通过用式 XXVII 化合物与上述的式 XXIIIa 或 XXIIIb 化合物 (视情况而定) 反应来制备,



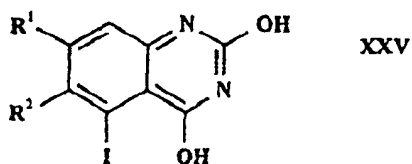
其中  $R^1$  和  $R^2$  的定义同上。

式 XXII 化合物 [见方法 (d) 和 (h)] 可通过将式 XXIV 化合物与  $POCl_3$  及  $N,N$ -二甲基苯胺反应, 然后用氨处理来制备,



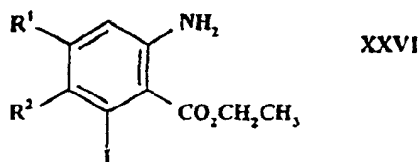
其中  $R^{1-3}$  的定义同上。

式 XXIV 化合物可在方法 (c) 中所述的反应条件下, 通过用式 XXV 化合物与上述的式 XIX 化合物反应来制备,



其中  $R^1$  和  $R^2$  的定义同上。

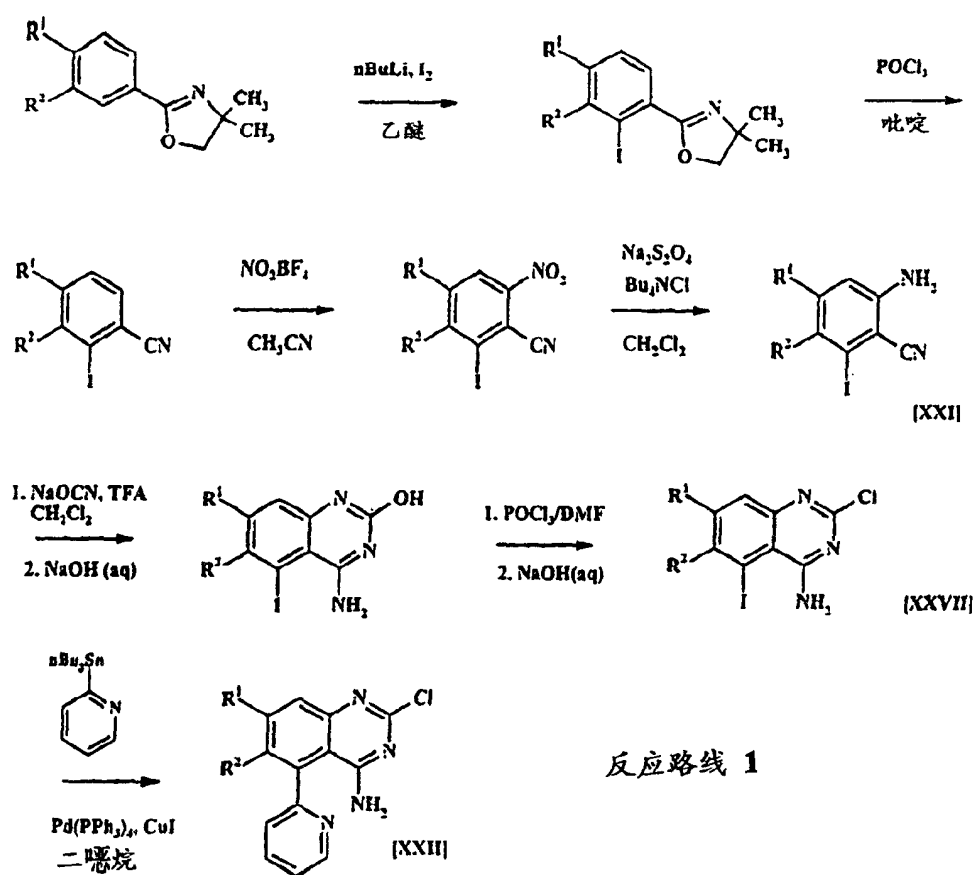
式 XXV 化合物可用常规方法从式 XXVI 化合物制备,



15

其中  $R^1$  和  $R^2$  的定义同上。

式 XXII 化合物也可以依据反应路线 1 来制备:



其中 Lg 代表 Cl 的式 XXVIIIa 和 XXVIIIb 化合物 [见方法 (e)] 可通过将式 XIIIa 或 XIIIb 化合物 (视情况而定) 与三光气反应来制备。反应可在对反应没有不利影响的溶剂 (例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 中、在碱 (例如三乙胺) 存在下、在约  $-10^\circ\text{C}$  进行。

式 X 化合物也可以在方法 (c) 中所述的反应条件下, 通过用式 XX 化合物与式 XIX 化合物反应来制备。

式 XI、XII、XIV、XVIIa、XVIIb、XIX、XXI、XXIIa、XXIIb、XXIIIa、XXIIIb、XXVI、XXIX 和 XXX 是已知的, 或可通过用如实施例所示的已知技术制备。

式 X、XIIIa、XIIIb、XXII、XXVIIIa 和 XXVIIIb 的中间体化合物构成了本发明的另一方面。

对于本领域技术人员显而易见的是, 在合成本发明化合物过程中, 可能需要将敏感的官能团保护和脱保护。这可用常规方法完成, 例如在 T W Greene 和 P G M Wuts, John Wiley 以及 Sons Inc 所著的《有机合成中的保护基》(1991) 中描述的方法。

本发明化合物是有用的，因为它们表现出在动物中表现出了药理活性。尤其是，本发明化合物能用于治疗多种疾病，包括高血压、心肌梗塞、男性勃起功能障碍、高脂血症、心律失常以及良性前列腺增生。本发明化合物治疗良性前列腺增生效果最好。因此，根据本发明另一方面，

5 本发明提供了治疗良性前列腺增生的方法，包括将治疗有效量的本发明化合物对患有所述疾病的病人给药。本发明还提供了本发明化合物作为药物的用途，和本发明化合物在制备用于治疗良性前列腺增生的药物中的用途。

本发明化合物可通过任何常规途径给药，例如口服给药、非经胃肠道给药（例如静脉注射、透皮给药）或直肠给药。需要的日剂量当然根据所用的具体化合物、所治疗的具体疾病以及疾病的严重程度的不同而不同。然而，通常合适的总的日剂量约为 0.01 - 10 mg/kg 体重，

10 优选约 0.05 - 1 mg/kg 体重，每天给药 1 - 4 次。口服给药是特别有利的。

本发明化合物通常以合适的药物剂型给药。因此，依据本发明的另一方面，本发明提供了药物制剂，其中含有优选低于 50% 重量的本发明化合物，并且混和有可药用辅助剂、稀释剂或载体。药物制剂优选制成单位剂型。这些剂型包括固体剂型，例如用于口服、非经胃肠道或直肠给药的片剂、丸剂、胶囊、粉剂、粒剂、和栓剂；和液体剂

15 型，例如无菌注射液或悬浮液，具有合适味道的糖浆剂，用可食用油例如椰子油、芝麻油、椰子油和花生油制成的有味乳剂，以及酞剂和类似的药物载体。

20

固体制剂可这样制备：将活性组分与药物载体例如常用片剂组分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙、树脂，和其它稀释剂如水混合，以形成活性组分在其中均匀地分散的均匀预制剂，这样可容易地将预制剂分成一般含有 0.1 - 约

25 500 mg 活性组分的等效单位剂型。可将固体剂型包衣或配制来延长制剂的活性作用。

本发明的制剂也可以含有人 5- $\alpha$  还原酶抑制化合物 [参见国际专利申请 WO 95/28397]，或本发明化合物可存在于也含有人 5- $\alpha$  还原酶抑制化合物的药物包装中，作为联合用药制剂来同时、独立或顺序施用。

30

可用下述筛选试验来测试本发明化合物。

### 人前列腺的收缩反应

将前列腺组织切成长条(约 $3 \times 2 \times 10$  mm), 将其以1 g的静止张力悬挂在盛有具有如下组分(mM)的 Krebs Ringer 重碳酸盐液的器官浴中: NaCl (119)、KCl (4.7)、CaCl<sub>2</sub> (2.5)、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.2)、MgSO<sub>4</sub> (1.2)、NaHCO<sub>3</sub> (25)、葡萄糖(11), 向溶液中通以95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>气体。此溶液中还含有10 mM的可卡因和10 mM的皮质甾酮。将组织置于敏感剂量的(-)-去甲肾上腺素(100 mM)中, 并洗涤45分钟。获得对累积加入(-)-去甲肾上腺素起反应的等长收缩以形成在所有组织中的对照曲线。然后在存在或不存在拮抗剂(培养2小时)的条件下产生另一曲线。用竞争性拮抗剂的单一浓度确定拮抗剂亲和力估计值( $pA_2$ ),  $pA_2 = -\log [A]/(DR-1)$ , 其中剂量比(DR)是, 相对于相应的对照组, 假定竞争性拮抗作用和 Schild 回归接近一致, 由拮抗剂[A]的单一浓度确定的。

### 前列腺压和血压的麻醉狗模型

将雄性成年小猎兔犬(12-15 kg 体重)用戊巴比妥钠(30-50 mg/kg 静脉注射)麻醉, 并且插入气管插管。随后静脉输注戊巴比妥来维持麻醉。用 Bird Mk8 呼吸器(Bird Corp., Palm Springs, CA, USA)使动物呼吸空气, 调节呼吸器使血液中的气体水平维持在  $pO_2$  90-110 mm Hg,  $pCO_2$  35-45 mm Hg, pH 7.35-7.45。用热的手术台使动物体温维持在36-37.5°C。把导管插入左股动脉来记录血压, 把导管插入左股静脉来将化合物给药。在心电图(E.C.G.)第二导联位记录心率。作剖腹手术来插入两个输尿管以防止膀胱内液体体积发生变化。将7F心导管(顶端有1.5 ml 容量的气球)经尿道插入膀胱中。将气球充满空气并且把导管抽出直到气球定位在前列腺中, 通过数字压力证实。用 Druck 换能器记录气球压力。前列腺压和血动力参数在 Grass 多种波动记录仪(Grass Instrument, Quincy, Mass, U.S.A.)上测定, 并且通过与 Motorola 68000 型微机系统(Motorola Inc., Temple, AZ, U.S.A.)联机测定数据。将化合物在 PEG 300 中制成制剂, 并且通过在股静脉上的导管来静脉注射给药。获得对脱羟肾上腺

素 (1-16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 静脉注射, 溶在生理盐水中) 的反应, 以产生对照剂量-反应曲线 (每一试验有 2 条对照曲线)。在建立脱羟肾上腺素曲线 (在测试化合物存在下, 建立到 128  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的最高剂量) 之前 5 分钟将化合物以 10-300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的剂量静脉注射 (以化合物为基础)。

5 由于脱羟肾上腺素的  $\alpha_1$  相关的节律障碍特性, 没有获得绝对最大反应, 而是把绝对最大反应视为比用 16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  脱羟肾上腺素给药所获得的对照反应大 10% 的反应。以化合物摩尔量/kg 体重为基础计算药物的浓度, 因此可以用得自脱羟肾上腺素剂量-反应曲线中的移位的剂量比通过 Schild 分析进行“假  $pA_2$ ”的计算。

10 本发明化合物具有下述优点, 即与现有技术化合物相比, 它们更有效, 作用持续时间更长, 具有更广的活性范围, 更稳定, 副作用更小或选择性更强 (尤其是它们对良性前列腺增生具有有益疗效, 而不会引起不利的心血管副作用, 这是因为例如它们能选择性地拮抗  $\alpha_1$ -肾上腺素受体的前列腺受体亚型), 或具有更有用的特性。

15 具体实施方式

通过下述实施例来具体说明本发明, 其中可能用到下述缩写词:

BuOH = 丁醇

DMA = 二甲基乙酰胺

DMF = 二甲基甲酰胺

20 DMPU = 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮

DMSO = 二甲亚砜

EDTA = 乙二胺四乙酸

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

25 h = 小时

MeOH = 甲醇

min = 分钟

n-BuOH = 正丁醇

p. s. i. = 磅/平方英寸

30 THF = 四氢呋喃

tlc = 薄层色谱法



### 中间体 1

#### 1-(叔丁氧基羰基)-1,4-二氮杂萘

在 0℃, 将二碳酸二叔丁酯 (195 g, 0.89 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) 溶液加到高哌嗪 (homopiperazine) (100 g, 1.0 mol) 和三乙胺 (210 ml, 152 g, 1.5 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) 溶液中。将混合物的温度升至室温并且搅拌 18 小时, 然后把 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 减压蒸发掉。把得到的剩余物在乙醚和 2 N 的柠檬酸水溶液两相之间分配, 用乙醚 (4 × 200 ml) 萃取水层。用 2 N 的 NaOH 水溶液将水层碱化, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 400 ml) 萃取。合并 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取液, 依次用水 (2 ×)、饱和盐水 (1 ×) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ×) 共沸, 得到了此标题化合物, 为黄色蜡状固体 (94.3 g, 53%)。R<sub>f</sub> 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 201 (MH<sup>+</sup>)。 10

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.05. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

实测值: C, 58.86; H, 10.03; N, 13.58%;

15 计算值: C, 59.02; H, 9.91; N, 13.70%。

### 中间体 2

#### 1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘

在 0℃, 通过滴加 4-吗啉酰氯 (64.0 ml, 82.0 g, 0.55 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 溶液来处理中间体 1 (92.0 g, 0.46 mol) 和三乙胺 (96.0 ml, 69.7 g, 0.69 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) 溶液, 在室温、通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物搅拌 18 小时。然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) 稀释反应混合物, 依次用 2 N 的柠檬酸水溶液 (3 × 400 ml)、饱和盐水 (1 × 500 ml) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发, 得到了此标题化合物, 为黄白色固体 (141.7 g, 98%)。R<sub>f</sub> 0.80 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 314 (MH<sup>+</sup>)。 25

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

实测值: C, 57.50; H, 8.69; N, 13.41%;

计算值: C, 57.50; H, 8.69; N, 13.41%。 30

### 中间体 3

#### 1-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘盐酸盐

在 0℃, 将中间体 2 (140.0 g, 0.44 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1/1, 体积比, 600 ml) 溶液用 HCl 气饱和, 在室温、通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物搅拌 18 小时, 然后将反应混合物减压蒸发, 用 EtOAc 研浆, 过滤后, 得到了白色吸湿性固体。通过在丙酮中研浆、过滤、用乙醚洗涤以及在 60℃ 真空干燥来进一步纯化, 得到了此标题化合物, 为无色固体 (99.0 g, 90%)。R<sub>f</sub> 0.41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 84/14/2, 体积比)。MS m/z 214 (MH<sup>+</sup>)。5

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> HCl 0.2. H<sub>2</sub>O

实测值: C, 47.50; H, 8.10; N, 16.55%;

10 计算值: C, 47.41; H, 8.12; N, 16.59%。

#### 中间体 4

#### 1-乙酰基-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草

在 5℃, 用约 15 分钟将醋酸酐 (23 ml, 24.9 g, 0.24 mol) 滴加到中间体 3 (50 g, 0.2 mol) 和三乙胺 (42 ml, 30.5 g, 0.3 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) 溶液中, 然后在室温、通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物搅拌 2 小时。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) 稀释反应混合物, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (2×200 ml) 洗涤, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×100 ml) 萃取合并的水层。合并 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层并且用饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发得到了浅棕色油状物。将油状物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml), 并且用三乙胺 (8 ml, 5.8 g, 0.06 mol) 和 EtOH (5 ml) 处理, 在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×) 萃取水层。将合并的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了黄色油状物, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) 共沸, 得到了标题化合物, 为黄色油状物 (47.1 g, 92%)。15  
20  
25 R<sub>f</sub> 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 256 (MH<sup>+</sup>)。

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0.3. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

实测值: C, 52.62; H, 8.18; N, 15.02%;

计算值: C, 52.61; H, 7.75; N, 14.96%。

#### 30 实施例 1

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]-5-(噻吩-3-基)喹啉

(a) 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基- $\Delta^2$ -咪唑啉

此副标题化合物是依据 Meyers 等人的《有机化学杂志》(J. Org. Chem) 39, 2787 (1974) 中的方法, 用 3,4-二甲氧基苯甲酸制备的。

5

(b) 2-(3,4-二甲氧基-2-碘苯基)-4,4-二甲基- $\Delta^2$ -咪唑啉

在 0℃, 将正丁基锂 (溶在己烷中, 2.5 M, 8.9 ml, 22.3 mmol) 滴加到步骤 (a) 产物 (4.2 g, 17.8 mmol) 的无水乙醚 (200 ml) 溶液中, 在通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物搅拌 2 小时。然后滴加碘 (5.46 g, 21.55 mmol) 的乙醚 (100 ml) 溶液, 10 用约 1 小时使反应混合物的温度升至室温。把反应混合物倒入水中, 分离乙醚层, 依次用饱和硫代硫酸钠水溶液 (1×)、饱和盐水 (1×) 洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了此副标题化合物, 为黄色油状物 (5.2 g, 80%)。R<sub>f</sub> 0.60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 362 (MH<sup>+</sup>)。

15

(c) 3,4-二甲氧基-2-碘苯甲腈

将三氯化磷 (2.7 ml, 4.4 g, 28.8 mmol) 加到步骤 (b) 产物 (5.2 g, 14.4 mmol) 的吡啶 (30 ml) 溶液中, 将反应混合物在 85℃ 加热 18 小时。把反应混合物冷却, 用饱和碳酸钠水溶液 (300 ml) 20 分配, 然后用乙醚萃取 (2×100 ml)。依次用 2 N HCl (2×75 ml)、H<sub>2</sub>O (1×) 洗涤乙醚层, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了黄色油状物。通过用己烷研浆并且过滤来纯化后, 得到了此副标题化合物, 为灰白色固体 (2.82 g, 68%)。R<sub>f</sub> 0.80 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, 体积比)。MS m/z 307 (MH<sup>+</sup>)。

25 元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>I 0.05. 环己烷:

实测值: C, 38.03; H, 2.88; N, 4.64%;

计算值: C, 38.05; H, 2.97; N, 4.77%。

(d) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-硝基苯甲腈

30 在 0℃, 将四氟硼酸硝鎓 (1.73 g, 13.0 mmol) 分批滴加到步骤 (c) 产物 (2.67 g, 9.2 mmol) 的乙腈 (40 ml) 溶液中。在通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用

EtOAc (1×) 萃取。用饱和盐水 (1×) 洗涤有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发, 把得到的剩余物在己烷中研浆, 并且过滤, 得到了此副标题化合物, 为灰白色固体 (2.51 g, 82%)。R<sub>f</sub> 0.46 (EtOAc/己烷 1/1, 体积比)。MS m/z 352 ( $\text{MNH}_4^+$ )。

5

(e) 6-氨基-3,4-二甲氧基-2-碘苯甲腈

将连二亚硫酸钠 (20.11 g, 0.11 mol) 的水 (60 ml) 溶液加到步骤 (d) 产物 (3.50 g, 0.01 mol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) 溶液中。向反应混合物中加入氯化四正丁铵 (1.45 g, 5.24 mmol), 剧烈搅拌 1.5 小时。把混合物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  两相之间分配, 分离有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。将剩余物在 EtOAc 和 2 N 的 HCl 水溶液两相之间分配, 用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化水层, 并用 EtOAc (3×) 萃取。合并有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发, 将获得的剩余物用硅胶纯化, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (1.69 g, 53%)。R<sub>f</sub> 0.55 (EtOAc/己烷 1/1, 体积比)。MS m/z 322 ( $\text{MNH}_4^+$ )。

15

(f) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-[1-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]亚乙基氨基]苯甲腈

将三氯氧化磷 (0.6 ml, 6.08 mmol) 加到中间体 4 (2.82 g, 11.0 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟。加入步骤 (e) 产物 (1.68 g, 5.52 mmol), 将反应混合物加热回流 18 小时, 冷却后, 倒入冰中, 用碳酸氢钠水溶液碱化混合物, 用 EtOAc (3×) 萃取产物。合并有机萃取液, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97/3, 体积比) 为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (2.60 g, 87%)。R<sub>f</sub> 0.15 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。MS m/z 542 ( $\text{MH}^+$ )。

25

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{I}$  0.1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 46.00; H, 5.17; N, 12.44%;

计算值: C, 46.08; H, 5.17; N, 12.74%。

30

(g) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-碘-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]喹啉

把步骤 (f) 产物 (2.0 g, 3.7 mmol) 在 THF (50 ml) 和 DMPU (10 ml) 混合物中的溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 在  $\text{N}_2$  下用二异丙基氨基化锂的环己烷溶液 (1.5 M, 2.7 ml) 处理. 将反应混合物的温度升至  $0^{\circ}\text{C}$ , 搅拌 30 分钟, 然后将反应混合物再一次冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并且再加入一部分二异丙基氨基化锂的 THF 溶液 (1.5 M, 2.7 ml). 将反应混合物的温度升至室温, 搅拌 30 分钟, 然后再一次冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并且再加入一部分二异丙基氨基化锂的 THF 溶液 (1.5 M, 2.0 ml). 再将反应混合物的温度升至室温, 搅拌 20 分钟, 然后用水中止反应, 用 EtOAc (3 $\times$ ) 萃取. 依次用  $\text{H}_2\text{O}$  和饱和盐水洗涤有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发. 用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98/2, 体积比) 为洗脱液. 获得了此副标题化合物, 为浅棕色固体 (1.30 g, 65%).  $R_f$  0.50 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  90/10/1, 体积比). MS  $m/z$  542 ( $\text{MH}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{I}$  0.25.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 45.71; H, 5.26; N, 12.44%;

15 计算值: C, 45.37; H, 5.07; N, 12.46%.

(h) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]-5-(噻吩-3-基)喹啉

将噻吩-3-硼酸 (236 mg, 1.85 mmol)、四(三苯基膦)钨 (32 mg, 0.03 mmol) 和 1M 的碳酸钠水溶液 (1ml) 加到步骤 (g) 产物 (500 mg, 0.92 mmol) 在甲苯 (6 ml) 和 EtOH (3 ml) 混合物的溶液中, 通入  $\text{N}_2$  下将反应混合物加热回流 18 小时. 冷却后, 用  $\text{H}_2\text{O}$  稀释反应混合物, 用 EtOAc (3 $\times$ ) 萃取, 合并有机相, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发. 用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 获得了标题化合物, 为无色泡沫体 (230 mg, 47%).

$R_f$  0.50

( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$  90/10/1, v/v). MS  $m/z$  498 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (2H, m), 3.13 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.63 (6H, m), 3.71 (2H, m), 3.97 (5H, m), 4.30 (2H, bs), 5.76 (1H, s), 7.10 (2H, m), 7.45 (2H, m).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  0.3.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 57.90; H, 6.19; N, 13.04%;

计算值: C, 57.85; H, 6.07; N, 13.32%.

实施例 24-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]-5-(噻吩-2-基)喹啉

- 5 按照实施例 1 (h) 的方法, 用实施例 1 (g) 化合物和噻吩-2-硼酸制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 获得了标题化合物, 为无色泡沫体 (26%)。

MS  $m/z$  498 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (2H, m), 3.13 (4H, m).

3.32 (2H, m), 3.61 (9H, m), 3.74 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.60 (2H, bs), 5.77 (1H, s), 7.0-7.3 (1H, bs), 7.06 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 7.52 (1H, d).

10

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  0.7.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 55.25; H, 5.92; N, 12.63%;

计算值: C, 55.40; H, 5.86; N, 12.57%。

实施例 3

- 15 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-呋喃基)-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]喹啉

- 按照实施例 1 (h) 的方法, 用实施例 1 (g) 化合物和呋喃-2-硼酸 [Florentin 等人, 《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic Chem) 13, 1265(1976)] 制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此标题化合物 (62%), 为无色泡沫体。

$R_f$  0.52

( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 90/10/1, v/v). MS  $m/z$  482 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06 (2H, m), 3.16 (4H, m), 3.37 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.60 (7H, m), 3.71 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.00 (5H, m), 5.80 (1H, s), 6.50 (1H, bs), 6.60 (1H, bs), 7.0-7.3 (1H, bs), 7.62 (1H, bs).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$  0.25.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 60.36; H, 6.52; N, 13.46%;

- 25 计算值: C, 60.29; H, 6.31; N, 13.92%。

实施例 4

4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(3-咪喃基)-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]喹啉

按照实施例 1 (h) 的方法, 用实施例 1 (g) 化合物和咪喃-3-硼酸 [Florentin 等人, 《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic Chem) 13, 1265(1976)] 制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此标题化合物 (60%), 为无色泡沫体。

MS m/z 482

(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.05 (2H, m), 3.13 (4H, m), 3.32 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.65 (6H, m), 3.74 (2H, m), 3.99 (5H, m), 4.55 (2H, bs), 5.77 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.1-7.4 (1H, bs), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, s).

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 0.25. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

10 实测值: C, 60.22; H, 6.38; N, 13.76%;  
计算值: C, 60.29; H, 6.31; N, 13.92%.

实施例 5

15 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]-5-(2-吡啶基)喹啉

20 将 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶 (1.42 g, 3.88 mmol)、四(三苯基膦)钼 (150 mg, 0.13 mmol)、碘化铜(I) (37 mg, 0.19 mmol) 和氯化锂 (271 mg, 6.5 mmol) 加到实施例 1 (g) 化合物 (700 mg, 1.29 mmol) 的二噁烷 (15 ml) 溶液中, 在通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物加热回流 18 小时。冷却后, 将反应混合物减压浓缩, 把剩余物在 2 N 的 HCl 水溶液和 EtOAc 两相之间分配, 再用 3 份 EtOAc 洗涤水相, 然后用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化。然后用 EtOAc (3 $\times$ ) 萃取产物, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 获得了标题化合物, 为无色固体 (210 mg, 33% )。

25

$R_f$  0.23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 90/10/1, v/v). MS  $m/z$  493 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.32 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.68 (4H, m), 3.72 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.00 (3H, s), 5.80 (1H, s), 7.16 (1H, bs), 7.38 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.74 (1H, bs).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$  0.3.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 60.89; H, 6.41; N, 16.03%;

计算值: C, 60.71; H, 6.32; N, 16.14%.

5

### 实施例 6

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]-5-(噻吩-3-基)喹啉

#### 10 (a) 3,4-二甲氧基-2-碘苯甲酸

将实施例 1 (b) 化合物 (115 g, 0.32 mol) 在 3 N 的 HCl 水溶液 (530 ml) 和 EtOH (200 ml) 混合物中的溶液加热回流 36 小时。冷却后, 将产物过滤, 在空气中干燥, 然后用己烷洗涤。将固体溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发, 获得了此副标题化合物, 为白色固体。15  $R_f$  0.38 (EtOAc). MS  $m/z$  309 ( $\text{MH}^+$ ).

#### (b) 3,4-二甲氧基-2-碘苯甲酸乙酯

在  $0^\circ\text{C}$ , 将草酰氯 (25 ml, 0.27 mol) 和 DMF (0.9 ml, 11.3 mmol) 加到步骤 (a) 产物 (69.3 g, 0.23 mol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  悬浮液中, 在室20 温下将反应混合物搅拌 18 小时。然后向反应物中加入 EtOH (20 ml, 0.34 mol), 再搅拌 30 分钟, 用三乙胺 (78 ml, 0.56 mol) 处理。将反应混合物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  两相之间分配, 分离有机相, 依次用 2 N 的 HCl 水溶液 (3 $\times$ ) 和饱和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发, 得到了棕色油状物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  作为洗脱液, 获得了25 此副标题化合物, 为棕色油状物 (30 g, 39%)。  $R_f$  0.73 (EtOAc). MS  $m/z$  337 ( $\text{MH}^+$ ).

#### (c) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-硝基苯甲酸乙酯



在 0℃, 将四氟硼酸硝鎊 (11 g, 84 mmol) 加到步骤 (b) 产物 (30 g, 64 mmol) 的乙腈 (300 ml) 溶液中, 在通入 N<sub>2</sub> 下将反应混合物搅拌 1.5 小时。然后用乙醚稀释反应混合物, 用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化, 用乙醚萃取水层 (3×), 合并有机层, 用饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以己烷/EtOAc (85/15, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此副标题化合物, 为黄色固体 (21.3 g, 87%)。R<sub>f</sub> 0.77 (EtOAc)。MS m/z 382 (MH<sup>+</sup>)。5

(d) 6-氨基-3,4-二甲氧基-2-碘苯甲酸乙酯

按照实施例 1 (e) 的方法, 从步骤 (c) 产物制备此副标题化合物。获得的此副标题化合物 (84%) 为无色固体。R<sub>f</sub> 0.67 (EtOAc)。MS m/z 352 (MH<sup>+</sup>)。10

(e) 2,4-二羟基-6,7-二甲氧基-5-碘喹啉

在搅拌下将氰酸钠 (9 g, 0.14 mol) 和三氟乙酸 (11 ml, 0.14 mol) 加到步骤 (d) 产物 (12 g, 34.2 mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中, 继续搅拌 18 小时。然后将反应混合物减压蒸发。加入 H<sub>2</sub>O, 过滤得到固体, 用水洗涤。用 NaOH 小粒 (10 g) 处理此固体在水 (50 ml) 中的悬浮液, 将混合物在 60℃ 加热 30 分钟, 冷却反应混合物, 用浓盐酸中和, 过滤分离生成的固体, 用水和乙醚洗涤。获得了此副标题化合物, 为无色固体 (8.4 g, 71%)。15  
20

R<sub>f</sub> 0.30 (EtOAc)。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO)

δ: 3.70 (3H, s), 3.94 (3H, s), 9.13 (2H, bs), 12.10 (1H, bs).

(f) 2,4-二羟基-6,7-二甲氧基-5-(噻吩-3-基)喹啉

按照实施例 1 (h) 的方法, 用步骤 (e) 产物制备此副标题化合物。获得的此副标题化合物 (84%) 为浅黄色固体。R<sub>f</sub> 0.28 (EtOAc)。MS m/z 305 (MH<sup>+</sup>)。25

(g) 4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基-5-(噻吩-3-基)喹啉

将步骤 (f) 产物加到三氯化磷 (9 ml, 96 mmol) 和 N,N-二甲基苯胺 (1 ml, 8 mmol) 的混合物中, 把反应混合物在 110℃ 加热 5 30

小时。冷却后，将反应混合物倒入冰中，并且在 2 N 的 HCl 水溶液和乙醚两相之间分配。分离有机层，用饱和盐水洗涤，蒸发后得到棕色油状物。把此油状物加到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 和 MeOH (100 ml) 的混合物中，冷却至 0℃，用  $\text{NH}_3$  饱和。将反应混合物搅拌 20 小时，再一次用  $\text{NH}_3$  饱和，再搅拌 5 小时。减压蒸发反应混合物至干，把剩余物在 EtOAc 和 2 N 的 HCl 水溶液两相之间分配。用饱和盐水洗涤有机层，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，减压蒸发。用甲醇研制，过滤后得到了此副标题化合物，为无色固体 (255 mg, 25%)。R<sub>f</sub> 0.78 (EtOAc)。MS m/z 322 (MH<sup>+</sup>)。5

10 (h) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]-5-(噻吩-3-基)喹唑啉

在通入  $\text{N}_2$  下，将步骤 (g) 产物 (220 mg, 0.68 mmol)、三乙胺 (0.24 ml, 1.7 mmol) 和中间体 3 (250 mg, 1.0 mmol) 在正丁醇 (50 ml) 中的混合物在 100℃ 加热 5 天。冷却后，将反应混合物在 2 N 的 NaOH 水溶液和 EtOAc 之间分配，分离有机层，再用 2 N 的 NaOH 水溶液 (2×) 洗涤，然后用饱和盐水洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥并且减压蒸发后，用 EtOAc 研制产物，过滤，用甲苯重结晶，得到了此标题化合物，为无色固体 (33 mg, 10%)。15

R<sub>f</sub> 0.08

(EtOAc)。MS m/z 499 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.03 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.65 (4H, m), 3.84 (2H, m), 3.99 (5H, m), 4.71 (2H, bs),

20 6.90 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.50 (1H, dd).

元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$

实测值: C, 57.86; H, 6.03; N, 16.45%;

计算值: C, 57.82; H, 6.07; N, 16.85%.

25 实施例 7

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]-5-(3-吡啶基)喹唑啉

(a) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-羟基-5-碘喹唑啉钠盐

在室温、通入  $N_2$  下，通过滴加氰酸钠 (7.9 g, 120 mmol) 和三  
氟乙酸 (8.4 ml, 105 mmol) 来处理实施例 1 (e) 化合物 (9.16 g,  
30 mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (200 ml) 悬浮液，将反应混合物搅拌 60 小时。  
将混合物减压蒸发，把得到的固体悬浮在 NaOH 水溶液 (20 g NaOH 溶  
5 于 150 ml 水) 和 MeOH (200 ml) 的混合物中，将反应混合物在室温  
下搅拌 1 小时。然后将得到的橙色溶液减压蒸发来除去 MeOH，用 EtOAc  
处理形成的水悬浮液，过滤，依次用  $H_2O$  (3 $\times$ )、丙酮 (3 $\times$ ) 和乙醚  
洗涤固体，得到了此副标题化合物，为浅黄色固体 (7.75 g, 69%)。  
 $R_f$  0.53 ( $CH_2Cl_2/MeOH/0.88 NH_3$  84/14/2, 体积比)。MS  $m/z$  322 ( $MH^+$ )。

10

(b) 4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基-5-碘喹唑啉

将 DMF (1.8 ml, 23.0 mmol) 滴加到三氯化磷 (5.4 ml, 57.6  
mmol) 中，然后加入步骤 (a) 产物 (4.0 g, 11.5 mmol)。把得到的  
混合物在 90 $^{\circ}C$  加热 30 分钟，然后再加入一定量的三氯化磷 (5 ml)，  
15 继续加热 18 小时。将反应混合物冷却，小心地倒入 EtOAc (400 ml)  
和  $H_2O$  (200 ml) 的混合物中，用碳酸氢钠水溶液中和混合物，用 EtOAc  
(2 $\times$ ) 萃取水层，合并有机层，用饱和盐水洗涤，用  $MgSO_4$  干燥，减  
压蒸发，得到了棕色固体。将此棕色固体悬浮在 2 N 的 NaOH 水溶液 (300  
ml) 中，加入二噁烷 (100 ml)，快速搅拌下，将混合物在 90 $^{\circ}C$  加热 2  
20 分钟。冷却后，分离出固体，过滤收集，依次用  $H_2O$  和丙酮洗涤，在  
60 $^{\circ}C$  真空干燥，得到了此副标题化合物，为灰白色固体 (2.79 g, 66  
%)。  $R_f$  0.76 (EtOAc)。MS  $m/z$  366, 368 ( $MH^+$ )。

25 (c) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-碘-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂  
草-1-基]喹唑啉

按照实施例 6 (h) 的方法，用步骤 (b) 产物制备此副标题化合物。  
以定量产率制得了此副标题化合物，为浅棕色泡沫体。  $R_f$  0.41  
(EtOAc)。MS  $m/z$  543 ( $MH^+$ )。

30 (d) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-  
基]-5-(3-吡啶基)喹唑啉

5 将 3-吡啶基二乙基硼烷 (485 mg, 3.3 mmol)、四(三苯基膦)钨 (64 mg, 0.055 mmol) 和氢氧化钾 (600 mg, 10.7 mmol) 加到步骤 (c) 产物 (300 mg, 0.55 mmol) 在 THF (25 ml) 和 H<sub>2</sub>O (5 ml) 混合物中的溶液, 通入 N<sub>2</sub> 下把混合物加热回流 18 小时。冷却后, 将反应混合物在 EtOAc 和 2 N 的 NaOH 水溶液两相之间分配, 分离水层, 再用另外的 EtOAc 萃取两次。合并有机层, 用饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了泡沫体。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 获得了标题化合物, 为无色泡沫体 (42 mg, 15%)。

R<sub>f</sub> 0.10

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, v/v). MS m/z 494 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.67 (4H, m), 3.84 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.48 (2H, bs), 6.97 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.68 (1H, m), 8.74 (1H, m).

10

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 0.2. EtOAc 0.5. H<sub>2</sub>O

实测值: C, 59.85; H, 6.42; N, 18.54%;

计算值: C, 59.57; H, 6.51; N, 18.85%。

### 15 实施例 8

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]-5-(2-吡啶基)喹啉

20 按照实施例 5 的方法, 用实施例 7(c) 化合物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 然后用己烷/EtOAc 研制, 用甲苯重结晶, 获得了此标题化合物 (19%), 为无色固体。

R<sub>f</sub> 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, v/v). MS m/z

494 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.00 (2H, p), 3.15 (4H, t), 3.30 (2H, dd), 3.45-3.58 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.65 (4H, t), 3.82 (2H, t), 3.94 (2H, t), 3.97 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.82 (1H, t), 8.77 (1H, d).

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 0.5. H<sub>2</sub>O

实测值: C, 59.91; H, 6.27; N, 19.23%;

计算值: C, 59.75; H, 6.42; N, 19.50%。

### 实施例 9

#### 5 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹唑啉

##### (a) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-碘-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹唑啉

10 按照实施例 6 (h) 的方法, 用实施例 7 (b) 化合物和 5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘 [Shiozawa 等人, 《药物化学公报》(Chem. Pharm. Bull.,) 32, 2522 (1984)] 制备此副标题化合物。以定量产率制得了此副标题化合物, 为棕色泡沫体。R<sub>f</sub> 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 464 (MH<sup>+</sup>)。

##### 15 (b) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹唑啉

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (a) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此标题化合物 (30%), 为浅黄色固体。

20 R<sub>f</sub> 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, v/v)。MS m/z 415 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.08 (2H, t), 3.52 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.67 (2H, bs), 5.00 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.84 (1H, dt), 8.40 (1H, d), 8.78 (1H, d)。

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O

实测值: C, 65.17; H, 5.27; N, 19.64%;

计算值: C, 65.24; H, 5.48; N, 19.84%。

### 25 实施例 10

#### 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹唑啉

按照实施例 5 的方法, 用实施例 9 (a) 化合物和 2-(三正丁基甲锡烷基)嘧啶 [Sandosham 等人, 《四面体》(Tetrahedron), 50, 275

(1994)]制备此标题化合物。用硅胶纯化产物，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液，然后在 2 N 的  $\text{HCl}$  水溶液和  $\text{EtOAc}$  两相之间分配，用  $\text{EtOAc}$  (3×) 洗涤水层，用 2 N 的  $\text{NaOH}$  水溶液碱化，用  $\text{EtOAc}$  (3×) 萃取。合并有机层，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，减压蒸发，得到了此标题化合物 (21%)，为浅黄色固体。

$R_f$  0.39 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1, v/v).

MS  $m/z$  416 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.06 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.61 (2H, bs), 5.00 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.50 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.92 (2H, d).

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$  0.15.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.1.  $\text{EtOAc}$

实测值: C, 61.99; H, 5.08; N, 22.11%;

计算值: C, 61.98; H, 5.10; N, 22.44%.

10

#### 实施例 11

4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘-6-基)喹唑啉

#### 15 (a) 1-(叔丁氧基羰基)-3-(N,N-二甲氨基亚甲基)-4-哌啶酮

20 搅拌下，将 DMF 二甲基乙缩醛 (5.82 ml, 0.044 mol) 加到 1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶酮 [Ashwood 等人, 《化学会志》(J. Chem. Soc.), Perkin 1, 641 (1995)] (8.73 g, 0.044 mol) 的 DMF (80 ml) 溶液中，通入  $\text{N}_2$  下，将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  加热 18 小时。冷却后，减压除去 DMF，把剩余物在  $\text{EtOAc}$  和  $\text{H}_2\text{O}$  两相之间分配，用  $\text{H}_2\text{O}$  和饱和盐水洗涤有机层，然后用  $\text{MgSO}_4$  干燥，蒸发得到了此副标题化合物，为固体 (8.44 g, 76%)。  $R_f$  0.33 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  90/10/1, 体积比)。 MS  $m/z$  255 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 25 (b) 6-(叔-丁氧基羰基)-(5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘)

将钠 (762 mg, 0.033 mol) 加到  $\text{EtOH}$  (150 ml) 中，然后加入乙酸甲脒 (3.45 g, 0.033 mol)，在室温、通入  $\text{N}_2$  下，将反应混合物搅拌 30 分钟。然后加入步骤 (a) 产物 (8.43 g, 0.033 mol) 的  $\text{EtOH}$

(50 ml) 溶液, 将反应混合物加热回流 18 小时, 冷却后, 减压浓缩。把剩余物在 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 两相之间分配, 用饱和盐水洗涤有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。用硅胶纯化, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96/4, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此副标题化合物, 为油状物 (5.09 g, 65%)。R<sub>f</sub> 0.57  
5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 236 (MH<sup>+</sup>)。

(c) 5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘盐酸盐

在 0℃, 将 HCl 通入步骤 (b) 产物 (4.80 g, 0.020 mol) 在 MeOH 和乙醚混合物 (50 ml, 1/1, 体积比) 中的溶液直到饱和。然后约 2  
10 小时使混合物的温度升至室温, 生成了沉淀。将上层溶液倒出, 分离到了沉淀, 用乙醚 (2×) 洗涤, 真空干燥, 获得了此副标题化合物, 为无色固体 (2.85 g, 81%)。R<sub>f</sub> 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 136 (MH<sup>+</sup>)。

15 (d) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-碘-2-(5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘-6-基)喹唑啉

按照实施例 6 (h) 的方法, 用步骤 (c) 产物和实施例 7 (b) 化合物制备此副标题化合物。获得的副标题化合物为无色固体 (65%)。R<sub>f</sub>  
20 0.52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 465 (MH<sup>+</sup>)。

(e) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘-6-基)喹唑啉

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (d) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)嘧啶制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, 体  
25 积比) 作为洗脱液, 获得了此标题化合物 (15%), 为无色泡沫体。

R<sub>f</sub> 0.30

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, v/v)。MS m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.03 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.00 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.47 (2H, bs), 5.00 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.38 (1H, t), 8.55 (1H, s), 8.95 (2H, d), 9.00 (1H, s)。

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 0.5. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

实测值: C, 56.61; H, 4.73; N, 28.84%;

计算值: C, 56.26; H, 4.61; N, 24.42%。

### 实施例 12

#### 5 4-氨基-2-(7-氨基磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)喹唑啉

##### (a) 4-氨基-2-氯-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)喹唑啉

10 将 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶 (1.1 g, 3.0 mmol)、氯化锂 (1.5 g, 35 mmol)、四(三苯基膦)钨 (320 mg, 0.27 mmol) 和碘化铜(I) (78 mg, 0.41 mmol) 加到实施例 7 (b) 化合物 (1.0 g, 2.7 mmol) 的二噁烷 (20 ml) 溶液中, 将反应混合物在 100℃ 加热 2 小时。冷却后, 把反应混合物在 2 N 的 HCl 水溶液和 EtOAc 两相之间分配, 再用 EtOAc (3×) 萃取水层, 然后用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化, 用 EtOAc (3×) 萃取。合并有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了浅黄色  
15 固体。将固体悬浮在乙醚中, 过滤, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (660 mg, 76%)。R<sub>f</sub> 0.53 (EtOAc)。MS m/z 317, 319 (MH<sup>+</sup>)。

##### (b) 4-氨基-2-(7-氨基磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)喹唑啉

20 将 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰胺盐酸盐 (300 mg, 1.2 mmol) 和三乙胺 (0.33 ml, 2.4 mmol) 加到步骤 (a) 产物 (250 mg, 0.8 mmol) 的正丁醇/DMA (3:1, 体积比, 8 ml) 的溶液中, 通入 N<sub>2</sub> 下, 将反应混合物在 100℃ 加热 18 小时。冷却后, 把反应混合物在 EtOAc 和 2 N 的氢氧化钠水溶液两相之间分配, 分离水层, 用 EtOAc 萃取, 合并有机层, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化, 以  
25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (95/5/0.5, 体积比) 作为洗脱液, 获得了油状物, 将其溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 用己烷将产物再沉淀, 过滤, 真空干燥, 得到了此标题化合物, 为无色固体 (198 mg, 50%)。

R<sub>f</sub> 0.50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88NH<sub>3</sub>, 84/14/2, v/v)。MS m/z 493 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ: 0.90 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (2H, m), 4.94 (2H, s), 5.50 (2H, bs), 6.94 (1H, s), 7.26 (2H, s), 7.32 (1H, d), 7.40-7.55 (2H, m), 7.55-7.68 (2H, m), 7.94 (1H, t), 8.71 (1H, d)。



元素分析  $C_{24}H_{24}N_6O_4S$  0.4. 己烷 0.9.  $H_2O$

实测值: C, 58.57; H, 5.35; N, 15.75% ;

计算值: C, 58.97; H, 5.73; N, 15.64% .

### 5 实施例 13

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(2-异二氢吲哚基)-5-(2-吡啶基)喹啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用实施例 12 (a) 化合物和异二氢吲哚盐酸盐制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 EtOAc 作为洗脱液, 然后用  $CH_2Cl_2$  和乙醚研制, 获得了此标题化合物 (51%), 为无色泡沫

10 体。

$R_f$  0.42 (EtOAc). MS  $m/z$  400 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR

( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.55 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.97 (4H, s), 7.08 (1H, s), 7.21-7.50 (6H, m), 7.84 (1H, t), 8.88 (1H, d).

元素分析  $C_{23}H_{21}N_5O_2$  0.4.  $CH_2Cl_2$  0.25. 乙醚

实测值: C, 65.15; H, 5.21; N, 15.54% ;

计算值: C, 64.83; H, 5.42; N, 15.50% .

15

### 实施例 14

4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘-6-基)喹啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用实施例 12 (a) 化合物和实施例 11 (c) 化合物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 用 EtOAc/MeOH (95/5, 体积比) 洗脱, 然后用乙醚研制, 获得了此标题化合物 (35%), 为无色固体。

20

$R_f$  0.18 ( $CH_2Cl_2/MeOH/0.88NH_3$ , 90/10/1, v/v).

MS  $m/z$  416 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.03 (2H, t), 3.52 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.74 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.84 (1H, t), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d), 9.00 (1H, s).

元素分析  $C_{22}H_{21}N_7O_2$  0.3.  $CH_2Cl_2$

25 实测值: C, 60.94; H, 5.13; N, 21.93% ;

计算值: C, 60.74; H, 4.94; N, 22.24%.

### 实施例 15

#### 5 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(7-甲磺酰氨基-2,3,4,5-四氢-1H.3-苯并氮杂萘-3-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

##### (a) 3-叔丁氧基羰基-7-硝基-2,3,4,5-四氢-1H.3-苯并氮杂萘

在 0℃, 将二碳酸二叔丁酯的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液滴加到 7-硝基-2,3,4,5-四氢-1H.3-苯并氮杂萘[Pecherer 等人, 《杂环化学杂志》(J. Heterocyclic Chem.) 8, 779 (1971)] (1.92 g, 0.01 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) 溶液中, 在室温下将反应混合物搅拌 18 小时。把反应混合物减压蒸发, 得到了油状物, 将其加到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 依次用碳酸钠水溶液 (3×)、1 N 的 HCl 水溶液 (3×) 和饱和盐水 (2×) 洗涤。分离有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发, 得到了油状物。用己烷研制, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (2.33 g, 80%)。R<sub>f</sub> 0.8 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, 体积比)。熔点 106-108℃。

##### (b) 7-氨基-3-叔丁氧基羰基-2,3,4,5-四氢-1H.3-苯并氮杂萘

在室温, 将步骤 (a) 产物 (2.1 g, 7.2 mmol) 在 EtOAc (20 ml) 和 MeOH (20 ml) 混合物中的溶液用钯/炭 (5% 重量比, 100 mg)、在 345kPa (50 p. s. i.) 压力下氢化 3 小时。过滤后, 将滤液减压蒸发, 得到了此副标题化合物, 为油状物 (2.0 g, 定量)。R<sub>f</sub> 0.7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, 体积比)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

25 实测值: C, 68.96; H, 8.63; N, 10.33%;

计算值: C, 68.67; H, 8.45; N, 10.68%.

##### (c) 3-叔丁氧基羰基-7-甲磺酰氨基-2,3,4,5-四氢-1H.3-苯并氮杂萘

30 在 0℃, 将甲磺酰氯 (0.56 ml, 7.3 mmol) 滴加到步骤 (b) 产物 (1.9 g, 7.2 mmol) 的吡啶 (40 ml) 溶液中, 把得到的橙色溶液搅拌 18 小时。将反应混合物减压蒸发, 得到了油状物, 将其溶于

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 依次用碳酸氢钠水溶液 (3×) 和饱和盐水 (3×) 萃取。分离有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了油状物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 然后用乙醚研制, 得到了此副标题化合物, 为白色固体 (1.2 g, 49%)。R<sub>f</sub> 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5 95/5, 体积比)。熔点 153-154°C。

(d) 7-甲磺酰氨基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草盐酸盐

按照实施例 11 (c) 的方法, 用步骤 (d) 产物制备此副标题化合物。获得了此副标题化合物 (71%), 为无色固体。R<sub>f</sub> 0.25 10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 84/14/2, 体积比)。

(e) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(7-甲磺酰氨基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草-3-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (d) 产物和实施例 12 (a) 化 15 合物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (97/3/0.5, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此标题化合物 (40%), 为无色固体。

R<sub>f</sub> 0.31 (EtOAc/MeOH 95/5, v/v)。MS m/z 521 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ: 2.90 (4H, bm), 3.00 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.00 (7H, bm), 4.65 (2H, bs), 6.68 (1H, bs),  
 6.96 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.95 (1H, t), 8.80 (1H,  
 d)。

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S 0.5. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

20 实测值: C, 56.65; H, 5.26; N, 14.66%;  
 计算值: C, 56.53; H, 5.19; N, 14.93%。

实施例 16

25 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[7-(4-吗啉磺酰氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-5-(2-吡啶基)喹唑啉

(a) 7-(4-吗啉磺酰氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

将吗啉 (0.74 ml, 8.5 mmol) 加到 2-三氟乙酰基-1,2,3,4-四氢  
 异喹啉-7-磺酰氯 [Blank 等人, 《药物化学杂志》 (J. Med. Chem.) 23,  
 837 (1980)] (1.0 g, 3.3 mmol) 的 THF (40 ml) 溶液中, 立即生成  
 了稠的白色沉淀. 5 分钟后, 加入碳酸钠 (1.7 g, 16.5 mmol) 的水  
 5 (20 ml) 溶液, 然后加入 MeOH 和 H<sub>2</sub>O 的混合物 (20 ml, 1/1, 体积比).  
 将得到的澄清溶液在室温下搅拌 18 小时, 然后把反应混合物在 EtOAc  
 和 2 N 的 NaOH 水溶液两相之间分配, 分离水层, 用 EtOAc (8×) 萃  
 取. 合并有机层, 用饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发, 得到了此  
 副标题化合物, 为无色固体 (650 mg, 70%). R<sub>f</sub> 0.50  
 10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比). MS m/z 283 (MH<sup>+</sup>).

(b) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[7-(4-吗啉磺酰氨基)-1,2,3,4-四氢  
 异喹啉-2-基]-5-(2-吡啶基)喹唑啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (a) 产物和实施例 12 (a) 化  
 15 合物制备此标题化合物。

MS m/z 563 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

3.00 (6H, m), 3.53 (3H, s), 3.73 (4H, m), 3.98 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.70 (2H, bs), 5.07 (2H,  
 s), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.84  
 (1H, t), 8.78 (1H, d).

实施例 17

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘-  
 6-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

20

(a) 6-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘

把钠 (690 mg, 30.0 mmol) 加到 EtOH (75 ml) 中来制备乙醇钠  
 的 EtOH 溶液, 将其用实施例 11 (a) 化合物 (7.62 g, 30.0 mmol)  
 和乙酰胺盐酸盐 (3.12 g, 33.0 mmol) 处理. 把反应混合物加热回  
 25 流 18 小时, 然后在 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液两相之间分配, 分离有机  
 层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了油状物. 用硅胶纯化产物, 以  
 EtOAc/MeOH (98/2, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物,  
 为固体结晶 (6.47 g, 87%).

$R_f$  0.31 (EtOAc/MeOH 95/5, v/v).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.68 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.73 (2H, m), 4.57 (2H, s), 8.38 (1H, s)

(b) 2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘盐酸盐

按照实施例 11 (c) 的方法, 用步骤 (a) 产物制备此副标题化合物。把产物在 EtOAc 和 2 N 的 NaOH 水溶液两相之间分配, 用 EtOAc 反复萃取水层。合并有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发, 得到了此副标题化合物 (7%), 为黄色油状物, 放置后会结晶。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70 (3H, s), 2.90 (2H, t), 3.25 (2H, t), 4.00 (2H, s), 8.38 (1H, s).

(c) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,3,6-三氮杂萘-6-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

10 按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (b) 产物和实施例 12 (a) 化合物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 EtOAc/MeOH (94/6, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (32%), 为无色泡沫体。

$R_f$

0.33 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 90/10/1, v/v). MS  $m/z$  430 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.65 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.15 (2H, t), 4.73 (2H, bs), 4.93 (2H, bs), 7.00 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.82 (1H, t), 8.42 (1H, s), 8.75 (1H, d).

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$  0.3.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

15 实测值: C, 56.65; H, 5.26; N, 14.66%;  
计算值: C, 56.53; H, 5.19; N, 14.93%.

实施例 18

20 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,3,7-三氮杂萘-7-基)喹唑啉

(a) 1-三苯甲基-3-吡啶酮

25 搅拌下, 将三苯甲基氯 (13.1 g, 47.0 mmol) 加到 3-吡啶酮盐酸盐 (5.79 g, 42.7 mmol) 和三乙胺 (14.9 ml, 107 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 悬浮液中, 在室温、通入  $\text{N}_2$  下, 将反应混合物搅拌 16 小时。过滤得到的混合物, 依次用  $\text{H}_2\text{O}$  和 5% 的柠檬酸水溶液洗涤滤液,

用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。用戊烷研制, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (4.8 g, 33%)。  $R_f$  0.23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{戊烷}$  2/3, 体积比)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.85 (2H, s), 7.06-7.55 (15H, m)。

(b) 4-(N,N-二甲基氨基亚甲基)-1-三苯甲基-3-哌啶酮

- 5 按照实施例 11 (a) 的方法, 用步骤 (a) 产物制备此副标题化合物。用乙醚结晶, 得到了此副标题化合物 (52%), 为无色固体。  $R_f$  0.23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{戊烷}$  2/3, 体积比)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.97 (2H, s), 3.13 (6H, s), 7.13 (3H, m), 7.24 (7H, m), 7.50 (6H, m)。

(c) 7-三苯甲基-5,6,7,8-四氢-1,3,7-三氮杂萘

- 10 按照实施例 11 (b) 的方法, 用步骤 (b) 产物制备此副标题化合物。通过硅胶色谱法纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{乙醚}$  (9/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (51%)。  $R_f$  0.33 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{乙醚}$  85/15, 体积比)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60 (2H, t), 2.97 (2H, t), 3.58 (2H, s), 7.06-7.37 (8H, m), 7.52 (7H, m), 8.45 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

15 (d) 5,6,7,8-四氢-1,3,7-三氮杂萘盐酸盐

按照实施例 11 (c) 的方法, 用步骤 (c) 产物制备此副标题化合物。用  $\text{MeOH}/\text{乙醚}$  结晶产物, 得到了此副标题化合物 (65%), 为橙色吸湿性固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 3.06 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.26 (2H, s), 8.68 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.96 (2H, bs)。

20 (e) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,3,7-三氮杂萘-7-基) 喹唑啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (d) 产物和实施例 12 (a) 化合物制备此标题化合物。用硅胶对产物进行纯化, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (66%), 为浅棕色固体。

R<sub>f</sub>

0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, v/v). MS m/z 416 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.92 (2H, t), 3.52 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.18 (2H, t), 4.70 (2H, bs), 5.18 (2H, bs), 7.05 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.83 (1H, t), 8.50 (1H, s), 8.79 (1H, d), 9.02 (1H, s).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 0.25. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

实测值: C, 61.24; H, 4.91; N, 22.35% ;

计算值: C, 61.20; H, 4.96; N, 22.46% .

5

### 实施例 19

#### 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲基磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

##### 10 (a) 5-甲基磺酰氨基异喹啉

将甲磺酰氯 (3.2 ml, 42 mmol) 加到 5-氨基异喹啉 (5.0 g, 35 mmol) 的吡啶 (40 ml) 溶液中, 将混合物放置 72 小时。然后将反应混合物倒入柠檬酸水溶液 (10%, 400 ml) 中, 用 EtOAc (2 × 230 ml) 萃取。蒸发有机层, 用硅胶纯化得到的剩余物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 作为洗脱液, 获得了此副标题化合物, 为固体 (3.55 g, 46%)。R<sub>f</sub> 0.03 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙醚 4/1, 体积比)。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3.07 (3H, s), 7.68 (1H, t), 7.75 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.54 (1H, d), 9.32 (1H, s), 9.79 (1H, bs).

##### (b) 5-甲基磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

用二氧化铂 (1.5 g) 和 1 N 的 HCl 水溶液 (15.7 ml) 处理步骤 20 (a) 产物 (3.50 g, 15.7 mmol) 的 EtOH (205 ml) 溶液。在 414 kPa (60 p. s. i.) 的压力下将混合物氢化 16 小时, 然后过滤反应混合物。减压蒸发滤液, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 研制, 获得了此副标题化合物, 为无色固体。把过滤得到的固体剩余物置于 MeOH/H<sub>2</sub>O (1/2, 体积比) 中, 过滤此悬浮液, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×) 洗涤, 蒸发滤液, 又得到了一部分此副标题化合物 (总共得到了 3.45 g, 84%)。R<sub>f</sub> 0.21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.96-3.10 (2H, m), 3.31 (3H, m), 4.21 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.26 (2H, m), 9.24 (1H, s), 9.61 (2H, bs).

(c) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲基磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (b) 产物和实施例 12 (a) 化合物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (80%), 为浅棕色固体。

$R_f$   
0.21 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, v/v). MS  $m/z$  507 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80 (2H, t), 3.02 (3H, s), 3.53 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.67 (2H, bs), 4.97 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.84 (1H, t), 8.79 (1H, d).

元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  0.56.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 55.09; H, 4.90; N, 14.94%;

10 计算值: C, 55.38; H, 4.93; N, 15.16%.

实施例 20

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[7-(1-哌嗪磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-5-(2-吡啶基)喹唑啉

15

(a) 7-(4-叔丁氧基羰基-1-哌嗪磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

按照实施例 16 (a) 方法, 用 1-叔丁氧基羰基哌嗪和 2-三氟乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-磺酰氯制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (93/7, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (35%), 为无色固体。  $R_f$  0.56 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9/1, 体积比)。 MS  $m/z$  382 ( $\text{MH}^+$ )。 20

(b) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[7-(4-叔丁氧基羰基-1-哌嗪磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-5-(2-吡啶基)喹唑啉



按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (a) 产物和实施例 12 (a) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96/4, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (69%), 为无色固体。 $R_f$  0.25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96/4, 体积比)。

5

(c) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[7-(1-哌嗪磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-5-(2-吡啶基)喹唑啉三盐酸盐

按照实施例 11 (c) 的方法制备此标题化合物。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  研制产物, 得到了此标题化合物 (58%), 为无色固体。

MS m/z 562

( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.03-3.25 (11H, m), 3.50 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.12 (2H, t), 5.17 (2H, bs), 5.58 (1H, bs), 7.52-7.68 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.07 (1H, t), 8.62 (1H, bs), 8.80 (1H, d), 9.20 (2H, bs), 12.72 (1H, bs).

10

元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S} \cdot 3 \cdot \text{HCl} \cdot 2.5 \cdot \text{H}_2\text{O}$

实测值: C, 46.88; H, 5.61; N, 13.68%;

计算值: C, 46.96; H, 5.48; N, 13.69%.

## 15 实施例 21

4-氨基-2-[5-(N,N-二乙基氨基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)喹唑啉

(a) 5-(三氟甲磺酸根合)异喹啉

20 将吡啶 (8.35 ml, 0.10 mol) 加到 5-羟基异喹啉 (5.0 g, 0.034 mol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中, 把溶液冷却到  $-40^\circ\text{C}$ , 然后滴加三氟甲磺酸酐 (8.47 ml, 0.052 mol)。将反应混合物的温度升至室温并且搅拌 18 小时, 然后加入  $\text{H}_2\text{O}$ , 分离有机层, 用饱和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98/2, 体积比) 作为洗  
25 脱液, 得到了此副标题化合物, 为固体 (6.93 g, 73%)。  $R_f$  0.70 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1, 体积比)。

(b) 5-(N,N-二乙基甲酰氨基)异喹啉

将乙酸钬 (12 mg, 0.054 mmol)、三苯基膦 (28 mg, 0.11 mmol) 和二乙胺 (3.7 ml, 36 mmol) 加到步骤 (a) 产物 (500 mg, 1.8 mmol) 的 DMF (4 ml) 溶液中, 在通入 CO 下, 将反应混合物在 60°C 加热 20 小时。冷却后, 用饱和盐水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3×) 萃取, 合并有机萃取液, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97/3, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为固体 (220 mg, 53%)。R<sub>f</sub> 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, 体积比)。MS m/z 229 (MH<sup>+</sup>)。5

10 (c) 5-(N,N-二乙基甲酰氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

按照实施例 19 (b) 的方法, 用步骤 (b) 产物制备此副标题化合物。把粗产物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和碳酸氢钠水溶液两相之间分配, 再用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水层。合并有机萃取液, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (66%), 为油状物。R<sub>f</sub> 0.09 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 233 (MH<sup>+</sup>)。15

(d) 5-(N,N-二乙基氨基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

将硼烷的 THF 溶液 (1 M, 18 ml, 18.0 mmol) 滴加到步骤 (c) 产物 (1.39 g, 6.0 mmol) 的 THF (20 ml) 溶液中。在通入 N<sub>2</sub> 下, 将反应混合物加热回流 18 小时, 然后把反应混合物冷却, 加到 2 N 的 HCl 水溶液/MeOH (1/1, 体积比, 100 ml) 混合物中, 搅拌 2 小时。减压蒸发除去 MeOH, 把反应混合物碱化至 pH 为 10, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) 萃取。合并有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 得到了此副标题化合物, 为油状物 (840 mg, 64%)。25

MS m/z 219

(MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (6H, t), 2.40 (1H, bs), 2.52 (4H, q), 2.89 (2H, t), 3.20 (2H, t), 3.47 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.90 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.20 (1H, d).

(e) 4-氨基-2-[5-(N,N-二乙基氨基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)喹啉

按照实施例 12 (b) 的方法, 用步骤 (d) 产物和实施例 12 (a) 化合物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (30%), 为无色泡沫体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (6H, t), 2.53 (4H, q), 3.00 (2H, t), 3.50 (3H, s), 3.53 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.08 (2H, t), 4.73 (2H, bs), 4.98 (2H, s), 7.0-7.3 (4H, m), 7.40 (2H, m), 7.82 (1H, t), 8.77 (1H, d).

5

元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$  0.2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 68.36; H, 6.71; N, 15.96%;

计算值: C, 68.01; H, 6.72; N, 16.30%.

## 10 实施例 22

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-嘧啶基)喹啉

(a) 2-乙酰基-(5-甲磺酰氨基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

15 在  $0^\circ\text{C}$ , 将乙酸酐 (1.2 ml, 13.1 mmol) 和三乙胺 (3.4 ml, 24.0 mmol) 加到实施例 19 (b) 化合物 (2.87 g, 10.9 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中, 在室温下将反应搅拌 16 小时, 然后把反应混合物在 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液两相之间分配, 再用另一部分 EtOAc 萃取水相。合并有机萃取液, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 蒸发, 得到了油状物。将油状物溶于 MeOH

20 (15 ml), 用碳酸钠水溶液 (7%, 重量比, 15 ml) 处理, 在室温下将此混合物搅拌 16 小时, 减压蒸发除去 MeOH, 用 2 N 的 HCl 水溶液将 pH 调至 8, 用 EtOAc (2 $\times$ ) 萃取产物。合并有机萃取液, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 蒸发得到了油状物, 用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了油状产物 (2.0 g, 68%)。R<sub>f</sub> 0.20

25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/5, 体积比)。MS m/z 269 ( $\text{MH}^+$ )。

(b) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-[1-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]苯甲腈

按照实施例 1 (f) 的方法, 用步骤 (a) 产物和实施例 1 (e) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98/2, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (93%), 为无色泡沫体。  $R_f$  0.30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, 体积比)。MS  $m/z$  555 ( $\text{MH}^+$ )。

5

(c) 3,4-二甲氧基-6-[1-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-2-(2-嘧啶基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (b) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)嘧啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96/4, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (32%), 为泡沫体。  $R_f$  0.11 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, 体积比)。MS  $m/z$  507 ( $\text{MH}^+$ )。

10

(d) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-嘧啶基)喹啉

将氯化锌的 THF 溶液 (0.5 M, 10.6 ml, 5.3 mmol) 加到步骤 (c) 产物 (180 mg, 0.36 mmol) 的 THF (5 ml) 溶液中, 把反应混合物加热回流 70 小时, 再加入一部分氯化锌的 THF 溶液 (0.5 M, 3.5 ml), 继续加热回流 7 小时。冷却后, 将反应混合物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  与 EDTA 的 2 N NaOH 水溶液两相之间分配, 用饱和盐水洗涤有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物, 为无色固体 (38 mg, 66%)。

20

$R_f$  0.28 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 90/10/1, v/v). MS  $m/z$  507 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.96 (5H, m), 4.46 (2H, bs), 4.77 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.0-7.2 (1H, bs), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.22 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.50 (1H, bs), 8.96 (2H, d).

### 实施例 23

4-氨基-6-乙氧基-2-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-7-甲氧基-5-(2-吡啶基)喹啉

25

(a) 3-羟基-2-碘-4-甲氧基-6-硝基苯甲腈

将碘化锂 (4.0 g, 30 mmol) 加到实施例 1 (d) 化合物 (10.0 g, 30 mmol) 的可力丁 (100 ml) 溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后在 100°C 加热 1.5 小时。冷却后, 将反应混合物在 2 N 的 NaOH 水溶液和 EtOAc 两相之间分配, 分离水层和有机层, 再用 3 份 EtOAc 萃取产物。合并有机层, 用 2 N 的 HCl 水溶液 (2×) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97/3, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (6.96 g, 73%)。R<sub>f</sub> 0.16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, 体积比)。MS m/z 338 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>)。5

10 (b) 3-乙氧基-2-碘-4-甲氧基-6-硝基苯甲腈

将碳酸钾 (4.49 g, 32.5 mmol) 加到步骤 (a) 产物 (6.95 g, 21.7 mmol) 和溴乙烷 (1.78 ml, 23.8 mmol) 的 DMF (70 ml) 溶液中, 将反应在 60°C 加热 18 小时。冷却后, 将反应混合物在 2 N 的 HCl 水溶液和 EtOAc 两相之间分配, 分离有机层, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97/3, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (2.94 g, 39%)。R<sub>f</sub> 0.68 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, 体积比)。MS m/z 366 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>)。15

(c) 6-氨基-3-乙氧基-2-碘-4-甲氧基苯甲腈

20 按照实施例 1 (e) 的方法, 用步骤 (b) 产物制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (72%), 为无色固体。R<sub>f</sub> 0.11 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, 体积比)。MS m/z 336 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>)。

25 (d) 3-乙氧基-2-碘-6-[1-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-4-甲氧基苯甲腈

按照实施例 1 (f) 的方法, 用步骤 (c) 产物和实施例 22 (a) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (53%), 为无色泡沫体。30 R<sub>f</sub> 0.14 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, 体积比)。MS m/z 569 (MH<sup>+</sup>)。

(e) 3-乙氧基-6-[1-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-4-甲氧基-2-(2-吡啶基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (d) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (94/6, 5 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (54%), 为泡沫体。R<sub>f</sub> 0.14 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, 体积比)。MS m/z 520 (MH<sup>+</sup>)。

(f) 4-氨基-6-乙氧基-2-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-7-甲氧基-5-(2-吡啶基)喹啉

10 将步骤 (e) 产物 (1.14 g, 2.19 mmol) 的 THF (10 ml) 溶液冷却至 -78°C, 用二异丙基氨基化锂的环己烷溶液 (1.5 M, 4.4 ml, 6.6 mmol) 处理。然后约 1 小时使反应温度升至室温, 将反应混合物在 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 两相之间分配, 再用另外 3 份 EtOAc 萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化产物, 以 15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (93/7/1, 体积比) 作为洗脱液, 然后用乙醚研制, 得到了此标题化合物, 为无色泡沫体 (510 mg, 45%)。

R<sub>f</sub> 0.23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$  90/10/1, v/v)。MS m/z 520 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t), 2.84 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.82 (4H, m), 3.98 (3H, s), 4.22 (2H, q), 4.77 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.20-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.77 (1H, d)。

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  0.25.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

实测值: C, 60.32; H, 5.66; N, 12.60%;

20 计算值: C, 60.51; H, 5.50; N, 12.95%。

实施例 24

4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹啉

25

(a) 6-乙酰基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

在 0°C, 将三乙胺 (6.1 ml, 43.8 mmol) 和乙酰氯 (3.11 ml, 43.8 mmol) 滴加到 5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘 (4.9 g, 36.5 mmol)

的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中, 将反应温度升至室温, 并且再搅拌 18 小时。把反应混合物在  $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  两相之间分配, 分离水层和有机层, 再用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水层 2 次。合并有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发, 用硅胶纯化得到的剩余物, 以  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/0.88 \text{NH}_3$  (95/5/1, 体积比) 作为洗脱液。得到了此副标题化合物 (58%), 为油状物。

$R_f$  0.60

( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 84/14/2, v/v).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.15 (3H, s), 3.04 (2H, m), 3.75 and 3.90 (2H, 2xm), 4.60 and 4.70 (2H, 2xs), 7.10 (1H, m), 7.42 (1H, m), 8.42 (1H, m).

(b) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-[1-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]苯甲腈

按照实施例 1 (f) 的方法, 用步骤 (a) 产物和实施例 1 (e) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (80%), 为浅黄色固体。 $R_f$  0.58 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 92/7/1, 体积比)。MS  $m/z$  463 ( $\text{MH}^+$ )。

(c) 3,4-二甲氧基-2-(2-吡啶基)-6-[1-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (b) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$  (95/5/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (51%), 为泡沫体。 $R_f$  0.26 ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 90/10/1, 体积比)。MS  $m/z$  414 ( $\text{MH}^+$ )。

(d) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-吡啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹啉

按照实施例 23 (f) 的方法, 用步骤 (c) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物, 以  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$  (96/3.5/0.5, 体积比) 作为洗脱液, 然后用乙醚研制, 得到了此标题化合物 (22%), 为浅棕色固体。 $R_f$  0.31 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 92/7/1, 体积比)。MS  $m/z$  414 ( $\text{MH}^+$ )。

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.13 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.82 (2H, bs), 3.98 (5H, m), 4.83 (2H, s), 5.98 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.22 (1H, bs), 7.38 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.53 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.43 (1H, d), 8.76 (1H, d).

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S 0.4. 乙醚 0.6H<sub>2</sub>O

实测值: C, 67.74; H, 6.26; N, 15.43%;

计算值: C, 67.86; H, 6.07; N, 15.33%.

5

### 实施例 25

4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹啉

10

(a) 3,4-二甲氧基-2-嘧啶基-6-[1-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用实施例 24 (b) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)嘧啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98/2, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物 (75%), 为泡沫体。R<sub>f</sub> 0.21 (乙醚)。MS m/z 415 (MH<sup>+</sup>).

15

(b) 4-氨基-6,7-二甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)喹啉

20 将氢氧化钾粉末 (72 mg, 1.29 mmol) 加到步骤 (a) 产物 (530 mg, 1.28 mmol) 的 DMSO (5 ml) 溶液中。将反应混合物在 95℃ 加热 45 分钟。冷却后, 把反应混合物倒入柠檬酸中, 用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化。然后用 EtOAc (4×) 萃取产物。合并有机层, 依次用 H<sub>2</sub>O、饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。用硅胶纯化产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (96/3.5/0.5, 体积比) 作为洗脱液。用乙醚研制产物, 得到了此副标题化合物, 为橙色固体 (91 mg, 17%)。

25



R<sub>f</sub>

0.11 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, v/v). MS m/z 415 (MH<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 3.10 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.00 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.05 (1H, m), 7.40 (1H, t), 7.50 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.90 (2H, m).

### 实施例 26

4-氨基-7-甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂草-1-基]-5-(2-吡啶基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

5

#### (a) 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯

将浓硫酸 (25 ml) 加到 3-羟基-4-甲氧基苯甲酸 (33.63 g, 0.2 mol) 的 MeOH (500 ml) 悬浮液中, 把反应混合物加热回流 2 小时。冷却后, 将反应混合物减压浓缩至 100 ml, 用 EtOAc 萃取剩余物。依次用 H<sub>2</sub>O (2×)、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 获得了此副标题化合物, 为无色晶体 (33.0 g, 91%)。R<sub>f</sub> 0.59 (EtOAc)。MS m/z 183 (MH<sup>+</sup>)。10

#### (b) 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯

在 -40℃, 用约 45 分钟将 2,2,2-三氟乙醇 (28.0 g, 0.28 mol) 和三乙胺 (29.3 g, 0.29 mol) 的混合物滴加到三氟甲磺酸酐 (80.4 g, 0.3 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) 溶液中。滴加完后, 将反应混合物的温度升至室温, 依次用 H<sub>2</sub>O 和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。获得了此副标题化合物的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 将其直接用于下一步骤。15

20

#### (c) 4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸甲酯

把步骤 (b) 产物 (65.0 g, 0.28 mol) 的溶液加到步骤 (a) 产物 (33.0 g, 0.181 mol) 在碳酸钾 (41.4 g, 0.3 mol) 和 DMF (100 ml) 混合物中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压蒸发反应混合物。把剩余物在乙醚和 H<sub>2</sub>O 两相之间分配, 用饱和盐水洗涤有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用己烷研制粗产物, 获得了此副标题化合物, 为无色固体 (42.55 g, 2 步反应的产率为 93%)。R<sub>f</sub> 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。MS m/z 265 (MH<sup>+</sup>)。25

(d) 4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸

将 2 N 的 NaOH 水溶液 (160 ml, 0.32 mol) 加到步骤 (c) 产物 (42.25 g, 0.16 mol) 的 MeOH 溶液中。把反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在 50°C 搅拌 1 小时。冷却后, 减压蒸发反应混合物。把剩余物在 EtOAc 和 2 N 的 HCl 水溶液两相之间分配, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层, 减压蒸发, 获得了此副标题化合物, 为无色固体 (40.4 g, 100%)。R<sub>f</sub> 0.13 (己烷/EtOAc 1/1, 体积比)。MS m/z 251 (MH<sup>+</sup>)。5

10 (e) 4,4-二甲基-2-[4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]- $\Delta^2$ -咪唑啉

在 0°C, 用 15 分钟将草酰氯 (40.6 g, 0.32 mol) 加到步骤 (d) 产物 (40.0 g, 0.16 mol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) 和 DMF (0.5 ml) 的悬浮液中。在 0°C 将反应混合物搅拌 30 分钟, 用约 1.5 小时使反应混合物的温度升至室温, 减压蒸发。将剩余物再溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) 中, 在 0°C, 用 15 分钟将其加到 2-氨基-2-甲基丙醇 (17.8 g, 0.2 mol) 和三乙胺 (20.2 g, 0.2 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) 溶液中。然后将此反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 依次用 5% 的柠檬酸水溶液和稀碳酸氢钠水溶液洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发至 200 ml。向溶液中滴加亚磺酰氯 (21.4 g, 0.18 mol), 将得到的混合物搅拌 1 小时。然后依次用 H<sub>2</sub>O 和 0.5 N 的 NaOH 水溶液萃取产物。合并水相, 用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$ ) 萃取产物。合并有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 获得了一批粗产物。将 2 N 的 NaOH 水溶液加到最初的有机提取液中, 一起振摇, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 $\times$ ) 萃取产物, 合并有机萃取液, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。把剩余物再溶于 HCl 的乙醚溶液 (150ml) 中, 滤除生成的白色固体, 再用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 $\times$ ) 萃取。合并有机萃取液, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 获得了另一批粗产物。合并粗产物, 用硅胶纯化, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (38.8 g, 80%)。R<sub>f</sub> 0.54 (EtOAc)。MS m/z 304 (MH<sup>+</sup>)。20  
25  
30

(f) 4,4-二甲基-2-[2-碘-4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]- $\Delta^2$ -咪唑啉

按照实施例 1 (b) 的方法, 用步骤 (e) 产物制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc/己烷 (60/40, 体积比) 作为洗脱液。然后  
5 后用乙醚研制产物, 得到了此副标题化合物, 为橙色固体 (53%)。R<sub>f</sub> 0.27 (乙醚/己烷 1/3, 体积比)。MS m/z 430 (MH<sup>+</sup>)。

(g) 2-碘-4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 1 (c) 的方法, 用步骤 (f) 产物制备此副标题化合物。  
10 用己烷/乙醚 (60/40, 体积比) 研制粗产物, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (96%)。R<sub>f</sub> 0.5 (EtOAc/己烷 1/1, 体积比)。MS m/z 358 (MH<sup>+</sup>)。

(h) 2-碘-4-甲氧基-6-硝基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 1 (d) 的方法, 用步骤 (g) 产物制备此副标题化合物。  
15 用乙醚研制粗产物 (棕色固体), 得到了此副标题化合物 (72%)。R<sub>f</sub> 0.25 (己烷/EtOAc 2/1, 体积比)。MS m/z 403 (MH<sup>+</sup>)。

(i) 6-氨基-2-碘-4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 1 (e) 的方法, 用步骤 (h) 产物制备此副标题化合物。  
20 通过硅胶洗涤粗产物, 得到了此副标题化合物, 为橙色固体 (70%)。R<sub>f</sub> 0.74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 93/7/1, 体积比)。MS m/z 373 (MH<sup>+</sup>)。

(j) 2-碘-4-甲氧基-6-[1-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]亚乙基氨基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 1 (f) 的方法, 用步骤 (i) 产物和中间体 4 制备此副  
25 标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90/10, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为橙色油状物, 用 EtOAc 重结晶, 生成了无色固体 (64%)。R<sub>f</sub> 0.12 (EtOAc)。MS m/z 610 (MH<sup>+</sup>)。

30

(k) 4-甲氧基-6-[1-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]亚乙基氨基]-2-(2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (j) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基) 吡啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96/4, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为黄色泡沫体 (91%)。  $R_f$  0.43 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  93/7/1, 体积比)。MS  $m/z$  561 ( $\text{MH}^+$ )。

5

(1) 4-氨基-7-甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]-5-(2-吡啶基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

在  $-20^\circ\text{C}$ , 将新制备的二异丙基氨基化锂 (4 ml, 2 mmol) 加到步骤 (k) 产物 (0.56 g, 1 mmol) 的 THF (10 ml) 溶液中。然后将反应混合物的温度缓慢地升至室温, 搅拌 20 分钟, 然后用  $\text{H}_2\text{O}$  中止反应, 倒入 EtOAc 中。依次用 2 N 的 NaOH 水溶液和饱和盐水洗涤有机层, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液, 获得了此标题化合物, 为棕色泡沫体 (0.39 g, 70%)。

15

$R_f$  0.37 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$ , 93/7/1, v/v)。MS  $m/z$  561 ( $\text{MH}^+$ )。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00 (2H, m), 3.10 (5H, m), 3.30 (2H, m), 3.50-3.90 (10H, m), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.80 (1H, s), 7.10 (1H, bs), 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.80 (1H, m), 8.70 (1H, d)。

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$  0.33. EtOAc

实测值: C, 51.49; H, 5.72; N, 14.35%;

计算值: C, 51.69; H, 5.71; N, 14.35%。

20 实施例 27

4-氨基-7-甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

(a) 2-碘-4-甲氧基-6-[1-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 1 (f) 的方法, 用实施例 26 (i) 产物和实施例 24 (a) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc/MeOH (80/20, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色泡沫

体 (70%)。  $R_f$  0.63 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  90/10/1, 体积比)。 MS  $m/z$  531 ( $\text{MH}^+$ )。

5 (b) 4-甲氧基-2-(2-嘧啶基)-6-[1-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (a) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)嘧啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (94/6/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为无色固体 (49%)。  $R_f$  0.29 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  93/7/1, 体积比)。 MS  $m/z$  483 ( $\text{MH}^+$ )。

10 (c) 4-氨基-7-甲氧基-5-(2-嘧啶基)-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉

按照实施例 25 (b) 的方法, 用步骤 (b) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物, 为泡沫体 (8%)。

$R_f$  0.07 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, v/v)。 MS  $m/z$  483 ( $\text{MH}^+$ )。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (2H, m), 3.80 (2H, bs), 4.00 (5H, m), 4.30 (2H, m), 4.90 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (2H, d)。

### 实施例 28

20 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[4-(4-吗啉羰基)-1,4-二氮杂萘-1-基]-5-(咪唑-2-基)喹啉

在  $-78^\circ\text{C}$ 、通入氮气下, 将正丁基锂 (溶于己烷, 1.6 M, 2.75 ml, 4.4 mmol) 滴加到咪唑 (276 mg, 4 mmol) 的 THF (15 ml) 溶液中。将反应混合物在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 20 分钟, 然后加入氯化锌溶液 (溶于乙醚, 1.0 M, 12 ml, 12 mmol), 把所得溶液的温度升至室温。加入实施例 25 1 (f) 化合物 (1.05 g, 1.94 mmol), 然后加入四(三苯基膦)钯 (200 mg)。将反应混合物加热回流 3 小时。再加入一定量的咪唑锌酸盐, 其中所述量的咪唑锌酸盐是按照上述方法用咪唑 (552 mg, 8 mmol)、正丁基锂 (溶于己烷, 1.6 M, 5.5 ml, 8.8 mmol) 和氯化锌溶液 (溶

于乙醚, 1.0 M, 24 ml, 24 mmol) 以及四(三苯基膦)钯(100 mg) 制备的。把反应混合物加热回流 4 小时, 然后加入碘化铜(I)(100 mg)。把反应混合物加热回流 24 小时。将反应混合物冷却, 然后倒入 EtOAc 中, 用 EDTA 水溶液洗涤, 用 2 N 的 NaOH 水溶液碱化, 分离有机层, 5 用饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (92/8/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (87 mg, 9%)。

R<sub>f</sub> 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88NH<sub>3</sub>, 93/7/1, v/v). MS m/z 483 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.10 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.50-3.90 (12H, 多重峰), 3.95 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.20 (1H, bs), 5.85 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.90 (1H, s).

### 实施例 29

10 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

(a) 6-乙酰基-2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

在 0℃, 将乙酰氯 (1.57 ml, 0.0221 mol) 加到 2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘 [Shiozawa 等人, 《药物化学公报》(Chem. Pharm. Bull.) 32, 2522, (1984)] (2.73g, 0.0184mol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) 和三乙胺 (5.1 ml, 0.0368 mol) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后依次用饱和碳酸氢钠水溶液、H<sub>2</sub>O、饱和盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 获得了此副标题化合物 (3.27 g, 93%)。20 R<sub>f</sub> 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 191 (MH<sup>+</sup>)。

(b) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-[1-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]苯甲腈

按照实施例 1 (f) 的方法, 用步骤 (a) 产物和实施例 1 (e) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc/己烷 (96/4, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为泡沫体 (87%)。R<sub>f</sub> 0.42 (EtOAc)。MS m/z 477 (MH<sup>+</sup>)。25

(c) 3,4-二甲氧基-6-[1-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)亚乙基氨基]-2-(2-吡啶基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (b) 化合物和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc/MeOH (97/3, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为泡沫体 (25%)。R<sub>f</sub> 0.29 (EtOAc)。MS m/z 428 (MH<sup>+</sup>)。5

(d) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

按照实施例 26 (1) 的方法, 用步骤 (c) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (93/7/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物, 为泡沫体 (10%)。10

R<sub>f</sub> 0.25

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88NH<sub>3</sub>, 90/10/1, v/v)。MS m/z 233 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (2H, bs), 2.50 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.85 (2H, m), 3.95-4.00 (6H, m), 4.80 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.75 (1H, m)。

实施例 30

15 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

(a) 5-甲氧基异喹啉

将甲醇钠的甲醇溶液 (30% 重量比, 13.8 ml, 72.4 mmol) 加到 20 5-羟基异喹啉 (10 g, 69 mmol) 的 MeOH (100 ml) 溶液中, 然后加入氯化苄基三甲基铵 (12.4 g, 72.4 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 然后过滤, 将滤液减压蒸发, 获得了油状物, 将其溶于 DMF (50 ml)。把此反应混合物加热回流 2 小时, 然后将反应混合物减压蒸发。把得到的油状物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 1 N 的 NaOH 水溶液两相之间分配, 25 用 1 N 的 NaOH 水溶液将有机层洗涤 2 次, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc/己烷 (1/1, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为黄色油状物 (6.11 g, 56%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.05 (3H, s), 7.00 (1H, d), 7.55 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.55 (1H, d), 9.22 (1H, s).

(b) 5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

- 将氧化铂 (0.611 g) 加到步骤 (a) 产物 (6.11 g, 384 mmol) 的 EtOH (200 ml) 溶液中, 然后加入浓盐酸 (3.2 ml, 38.4 mmol).  
5 在室温、345kPa (50 p. s. i.) 压力下, 将反应混合物氢化 4 小时, 然后过滤除去催化剂, 用 EtOH 洗涤。将滤液减压蒸发, 获得了此副标题化合物, 为无色固体 (7.27 g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 2.80 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.80 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.20 (1H, t), 9.45 (2H, bs).

(c) 2-乙酰基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

- 10 在  $0^\circ\text{C}$ , 用 15 分钟将乙酰氯 (2.7 ml, 37.7 mmol) 加到步骤 (b) 产物 (6.26 g, 31.4 mmol) 和三乙胺 (9.6 ml, 69.0 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) 溶液中。在室温下将反应混合物搅拌 18 小时, 然后依次用  $\text{H}_2\text{O}$  和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为橙色油  
15 状物 (6.07 g, 94%)。  $R_f$  0.65 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  90/10/1, 体积比)。 MS  $m/z$  206 ( $\text{MH}^+$ )。

(d) 3,4-二甲氧基-2-碘-6-[1-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]苯甲腈

- 20 按照实施例 1 (f) 的方法, 用步骤 (c) 产物和实施例 1 (e) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 得到了此副标题化合物, 为橙色晶体 (69%)。  $R_f$  0.77 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, 体积比)。 MS  $m/z$  492 ( $\text{MH}^+$ )。

- 25 (e) 3,4-二甲氧基-6-[1-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-2-(2-吡啶基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (d) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 用乙醚洗脱, 得到了



此副标题化合物，为无色固体（62%）。 $R_f$  0.73 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10, 体积比)。MS  $m/z$  443 ( $\text{MH}^+$ )。

5 (f) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

按照实施例 25 (b) 的方法，用步骤 (e) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液，得到了此标题化合物，为无色固体（10%）

$R_f$  0.5 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10, v/v).

MS  $m/z$  443 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90 (2H, t), 3.55 (3H, s), 3.75-3.90 (7H, m), 4.00 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.95 (1H, bs), 6.70 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.25 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.75 (1H, d).

10 元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  0.2. 乙醚 0.6.  $\text{H}_2\text{O}$

实测值: C, 68.58; H, 5.93; N, 12.66% ;

计算值: C, 68.76; H, 6.29; N, 11.97% .

实施例 31

15 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-噻啶基)喹啉

(a) 2-乙酰基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

20 按照实施例 30 (c) 的方法，用 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物，用 EtOAc 洗脱，得到了此副标题化合物，为无色固体（99%）。

$R_f$  0.15 (EtOAc).  $^1\text{H}$

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.05 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, d), 3.55 (2H, m), 3.65 (6H, s), 4.25 (2H, d), 6.70 (2h, d).

(b) 3,4-二甲氧基-6-[1-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-2-碘苯甲腈

25 按照实施例 1 (f) 的方法，用步骤 (a) 产物和实施例 1 (e) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱，得到了此副标题化合物（71%）。 $R_f$  0.74 (EtOAc)。MS  $m/z$  522 ( $\text{MH}^+$ )。

(c) 3,4-二甲氧基-6-[1-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-2-(2-嘧啶基)苯甲腈

- 5 按照实施例 5 的方法, 用步骤 (b) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)嘧啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化, 得到了此副标题化合物 (33%)。R<sub>f</sub> 0.38 (EtOAc)。MS m/z 474 (MH<sup>+</sup>)。

(d) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-嘧啶基)喹啉

- 10 按照实施例 26 (1) 的方法, 用步骤 (c) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (95/5/0.5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物, 为泡沫体 (29%)。

R<sub>f</sub> 0.16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, v/v)。MS m/z 474 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.90 (2H, m), 3.70 (5H, s), 3.90 (9H, m), 4.00 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, t), 8.95 (2H, m)。

实施例 32

- 15 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

(a) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-碘喹啉

- 20 按照实施例 1 (g) 的方法, 用实施例 31 (b) 化合物制备此副标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 EtOAc/己烷 (1/1, 体积比), 然后 EtOAc 作为洗脱液, 得到了此副标题化合物, 为黄白色固体 (67%)。R<sub>f</sub> 0.5 (EtOAc)。MS m/z 522 (MH<sup>+</sup>)。

- 25 (b) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

按照实施例 5 的方法, 用步骤 (a) 产物和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (95/5/0.5, 体积比) 作为洗脱液, 得到了此标题化合物 (20%)。

R<sub>f</sub> 0.28

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5, v/v). MS m/z 473 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85 (2H, t), 3.50 (3H, s), 3.70-3.90 (10H, m), 4.00 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.75 (1H, d).

实施例 334-氨基-6,7-二甲氧基-2-[2-(4-吗啉代)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基]-5-(2-吡啶基)喹啉

5

(a) 6-苄基-3,4,5,6,7,8-六氢-1,6-二氮杂萘-2-酮

将吡咯烷 (190 ml, 2.25 mol) 加到 1-苄基-4-哌啶酮 (213 g, 1.13 mol) 的甲苯 (700 ml) 溶液中, 把反应混合物放在安装有 Dean-Stark 头的容器中, 在 150℃ 加热 18 小时。将反应混合物冷却, 减压蒸发, 然后向剩余物中加入对甲苯磺酸 (4.0 g, 0.022 mol), 再加入丙烯酰胺 (160 g, 2.25 mol)。快速搅拌下, 将反应混合物在 90℃ 加热 1.5 小时, 然后在 120℃ 再加热 2 小时。将混合物冷却, 然后过滤, 依次用丙酮和乙醚洗涤获得的固体。合并母液, 减压蒸发, 把剩余物在 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 两相之间分配。分离有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发, 获得了另一部分固体。合并固体, 与 4-甲苯磺酸 (10 g, 0.056 mol) 在二噁烷 (400 ml) 中加热回流 18 小时。冷却后, 生成了无色晶体产物, 过滤, 用 EtOAc 洗涤, 获得了此副标题化合物, 为无色晶体 (176 g, 65%)。

R<sub>f</sub> 0.1 (EtOAc).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20 (4H, d), 2.50 (2H, t), 2.70 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.65 (2H, s), 7.20-7.45 (5H, m).

20 (b) 6-苄基-2-氮-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

搅拌下, 依次将三氯化磷 (57.7 ml, 0.619 mol)、四氢-1,4-苯醌 (31.98 g, 0.13 mol) 加到步骤 (a) 产物 (30 g, 0.124 mol) 的甲苯 (400 ml) 悬浮液中。通入氮气下, 将反应混合物加热回流 18 小时, 减压蒸发掉甲苯, 然后用 4N 的 NaOH 水溶液碱化剩余物, 用乙醚 (3×) 萃取产物。合并有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用硅胶

25

纯化粗产物，用 EtOAc 洗脱，得到了此副标题化合物，为固体 (13.29 g, 41%)。R<sub>f</sub> 0.8 (EtOAc)。MS m/z 259 (MH<sup>+</sup>)。

(c) 2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

5 在 0℃、搅拌下，将氯甲酸 1-氯乙酯 (5.54 ml, 0.0513 mol) 滴加到步骤 (b) 产物 (13.28 g, 0.0513 mol) 的甲苯 (150 ml) 溶液中。把反应混合物加热回流 2 小时。冷却后，减压蒸发掉甲苯，把  
10 剩余物在 EtOAc/H<sub>2</sub>O 两相之间分配，依次用 1 N 的 HCl 水溶液和饱和盐水洗涤有机层，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，减压蒸发。把得到的剩余物溶于 MeOH  
(150 ml)，加热回流 3 小时，然后将反应混合物减压蒸发，把剩余物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 2 N 的 NaOH 水溶液两相之间分配，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×) 萃取  
产物。合并有机层，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，减压蒸发。用硅胶纯化粗产物，  
以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液，得到了此  
15 副标题化合物 (3.57 g, 41%)。R<sub>f</sub> 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1,  
体积比)。MS m/z 169 (MH<sup>+</sup>)。

(d) 2-氯-6-二苯基甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

将二苯基氯甲烷 (2.13 ml, 0.012 mol) 加到步骤 (c) 产物 (1.78 g, 0.01 mol) 和三乙胺 (2.21 ml, 0.016 mol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml)  
20 溶液中。把反应混合物在室温下搅拌 20 小时，减压蒸发。将剩余物溶于 DMA (20 ml)，在 100℃ 加热 18 小时，一旦冷却后，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释，  
依次用饱和碳酸氢钠水溶液、H<sub>2</sub>O 和饱和盐水洗涤，然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。  
减压蒸发，得到了此副标题化合物，为固体 (1.01 g, 30%)。R<sub>f</sub> 0.7  
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 335 (MH<sup>+</sup>)。

25

(e) 6-二苯基甲基-2-(4-吗啉代)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

在 0℃，将溴化乙基镁 (2.4 ml, 7.17 mmol) 加到吗啉 (0.62 ml, 7.17 mmol) 的 THF (15 ml) 溶液中，在室温下将反应混合物搅拌 1  
小时，然后加入步骤 (d) 产物 (0.8 g, 2.389 mmol) 的 THF (15 ml)  
30 溶液，再加入乙酰丙酮化钨(II) (0.073 g, 0.239 mmol) 和三苯基磷 (0.125 g, 0.478 mmol)，将反应混合物在 60℃ 加热 18 小时。冷却后，  
将此溶液在 EtOAc 和饱和氯化铵水溶液两相之间分配，分离有

机层,依次用 H<sub>2</sub>O、饱和盐水洗涤,用 MgSO<sub>4</sub>干燥,减压蒸发。用硅胶纯化粗产物,以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97/3,体积比)作为洗脱液,得到了此副标题化合物 (0.81 g, 88%)。R<sub>f</sub> 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5,体积比)。MS m/z 386 (MH<sup>+</sup>)。

5

(f) 2-(4-吗啉代)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘

将 20% 的氢氧化钡/碳 (0.2 g) 加到步骤 (e) 产物 (0.8, 2.08 mmol) 的 MeOH/1N HCl (10/1, 体积比, 33 ml) 溶液中。在 50℃、345 kPa (50 p. s. i.) 压力下,将反应混合物氢化 56 小时,过滤除去催化剂,用 MeOH 洗涤。将得到的溶液减压蒸发,把剩余物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和饱和碳酸氢钠水溶液两相之间分配。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8×) 萃取产物,合并有机层,用 MgSO<sub>4</sub>干燥,减压蒸发。用硅胶纯化粗产物,以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液,得到了此副标题化合物 (0.13 g, 28%)。R<sub>f</sub> 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88 NH<sub>3</sub> 90/10/1, 体积比)。MS m/z 220 (MH<sup>+</sup>)。

15

(g) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-[2-(4-吗啉代)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6-基]-5-(2-吡啶基)喹啉

按照实施例 12 (b) 的方法,用实施例 12 (a) 化合物和步骤 (f) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化粗产物,以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5, 体积比) 作为洗脱液,得到了此标题化合物,为无色泡沫体 (29%)。

20

R<sub>f</sub> 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/0.88NH<sub>3</sub> 90/10/1, v/v)。MS m/z 450 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (2H, s), 2.50 (3H, s), 3.10 (2H, m), 3.90-4.1(8H, 多重峰), 4.80 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.75 (1H, m)。

实施例 34

4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉

25

(a) 3,4-二甲氧基-6-[1-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)亚乙基氨基]-2-(2-吡啶基)苯甲腈

按照实施例 5 的方法，用实施例 22 (b) 化合物和 2-(三正丁基甲锡烷基)吡啶制备此副标题化合物。用硅胶纯化产物，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5, 体积比) 作为洗脱液，得到了此副标题化合物 (45%)，为泡沫体。 $R_f$  0.11 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5, 体积比)。

5

(b) 4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉盐酸盐

按照实施例 23 (f) 的方法，用步骤 (a) 产物制备此标题化合物。用硅胶纯化产物，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88 \text{ NH}_3$  (90/10/1, 体积比) 作为洗脱液，然后用过量的  $\text{HCl}$  的乙醚溶液处理，得到了此标题化合物 (10%)，为无色固体。

$R_f$  0.21 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0.88\text{NH}_3$  93/7/1, v/v). MS  $m/z$  506 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.08 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.5-3.7 (5H, m), 3.80 (2H, m), 4.00 (3H, m), 4.78 (2H, s), 6.00 (1H, bs), 6.19 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.28 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, t), 8.77 (1H, d), 12.04 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4 \cdot \text{S} \cdot 0.8 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

实测值: C, 50.91; H, 5.46; N, 10.89%;

15 计算值: C, 51.26; H, 5.07; N, 11.15%.

### 实施例 35

将实施例 28 的化合物在上述第一个筛选试验 (“人前列腺的收缩反应”) 中测试，结果  $pA_2$  值为 9.2.