

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710180027.3

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009年5月13日

[11] 公开号 CN 101429198A

[22] 申请日 2007.11.9

[21] 申请号 200710180027.3

[71] 申请人 新疆华世丹药物研究有限责任公司

地址 830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市
河南东路 175 号

[72] 发明人 曹日晖 武嘉林 于富生 王子厚
彭文烈

[74] 专利代理机构 乌鲁木齐中科新兴专利事务所
代理人 张 莉

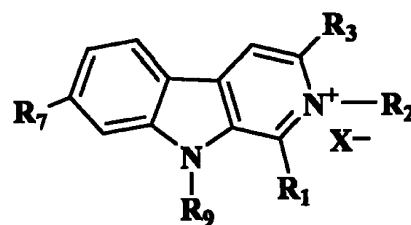
权利要求书 8 页 说明书 73 页

[54] 发明名称

去氢骆驼蓬碱衍生物及其应用

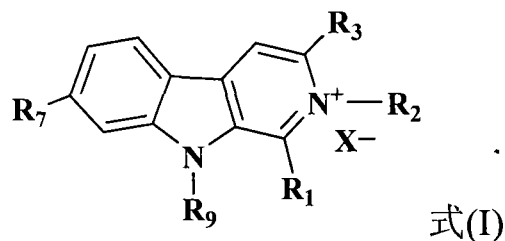
[57] 摘要

本发明涉及一种去氢骆驼蓬碱衍生物以及这些化合物的盐, 本发明通过对去氢骆驼蓬碱的 β -咪唑母核的 1、2、3、7 和 9 五个位点进行结构修饰, 合成具有增强抗肿瘤活性, 并且降低神经系统毒性的新的去氢骆驼蓬碱衍生物类化合物。通过体外和体内抗肿瘤实验模型的筛选研究, 这些化合物可用于制备治疗各种肿瘤疾病的药物。



式 (I)

1、一种去氢骆驼蓬碱衍生物，其特征在于下述通式(I)的化合物及其盐：



其中，

R₁ 是选自氢、C₁₋₆烷基、杂环基、醛基、羧基、羧酸酯、羧酸盐、CH=NNHC(O)NH₂、CH=NNHC(S)NH₂、CH=NOH、CH=NOCH₃、CONHRa、COORb、CH=CHRc、CH=NRd 和 NHRd，其中，

Ra 为氢、C₁₋₆烷基、单 C₁₋₆烷基氨基或氨基酸残基；

Rb 为糖残基，其中，糖为六碳糖、五碳糖、二糖或无环糖；

Rc 为芳基或杂环基；

Rd 为 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷基氨基；

R₂ 是选自氢、C₁₋₆烷基、芳基(C₁₋₆)烷基；

X 选自有机酸根或无机酸根；或者，R₂ 和 X 同时不存在；

R₃ 选自氢、醛基、CH(OH)SO₃Na、CH=NNHC(O)NH₂、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa、COORb、CH=CHRc 和 CH=NRd，

其中，Ra、Rb、Rc 和 Rd 是如上所定义的；

R₇ 是选自氢、羟基、C₁₋₁₅烷氧基、芳基(C₁₋₆)烷氧基、COCH₂CONHRa、COCH₂COORb；其中，

Ra 和 Rb 是如上所定义的；

R₉ 是选自氢、C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、芳基(C₁₋₆)烷基；

条件是：

- (1)、当 R₁、R₂、R₇ 和 R₉ 都为氢时，R₃ 不能为氢或 CONHCH₂CH₂NH₂；
- (2)、当 R₁ 为甲基时，R₂、R₃、R₇、R₉ 不能同时为氢；
- (3)、当 R₁ 为甲基、R₇ 为甲氧基且 R₂、R₃ 均为氢时，R₉ 不能为氢、C₁₋₄烷基、羟乙基、苄基或苯丙基；

- (4)、当 R_1 为甲基且 R_2 、 R_3 和 R_9 均为氢时， R_7 不能为 C_{1-10} 烷氧基；
- (5)、当 R_1 为甲基、 R_7 为甲氧基、 R_9 为正丙基且 R_2 为甲基时， X 不为溴和碘；
- (6)、当 R_1 、 R_3 和 R_7 都为氢且 R_9 为苯丙基时， R_2 不能为氢、苄基、4-氟代苄基、3-氯代苄基或苯丙基；
- (7)、当 R_1 、 R_3 、 R_7 都为氢时， R_2 和 R_9 不能同时为甲基、苄基或乙基；
- (8)、当 R_1 为甲基、 R_3 为氢、 R_7 为甲氧基且 R_9 为苯丙基时， R_2 不能为乙基、丁基、苄基、4-氟代苄基和苯丙基；
- (9)、当 R_1 为甲基、 R_2 和 R_3 都为氢且 R_9 为苯丙基时， R_7 不能为氢、羟基、 C_{3-8} 烷氧基和苯基(C_{1-3})烷氧基；
- (10)、当 R_1 为甲基、 R_2 为苄基、 R_3 为氢且 R_9 为苯丙基时， R_7 不能为氢、羟基、 C_{1-8} 烷氧基和苯基(C_{1-3})烷氧基；
- (11)、当 R_1 为 3-氯代苄基且 R_2 、 R_3 、 R_7 全为氢时， R_9 不能是苯丙基；
- (12)、当 R_1 为 NHR_d 且 R_2 、 R_3 、 R_7 全为氢时， R_9 不能是氢； R_d 是如上所定义的；
- (13)、当 R_1 为氢或甲基、 R_2 、 R_7 、 R_9 均为氢时， R_3 不能是 $CONH(CH_2)_nNH_2$ ($n=2$ 或 4)、 $CONHCH_2CH_2OH$ ；
- (14)、当 R_1 为氢或甲基、 R_3 为 $CONH(CH_2)_nNH_2$ ($n=2$ 或 4) 或 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 R_2 和 R_7 均为氢时， R_9 不能是甲基、乙基、正丁基、苄基或五氟苄基。

2、权利要求 1 所述的化合物及其盐，其中，

R_1 是选自氢、吡啶基、醛基、羧基、羧酸酯、羧酸盐、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、 $CONHR_a$ 、

$COOR_b$ 、 $CH=CHR_c$ 和 NHR_d ，其中，

R_a 为 C_{1-2} 烷基、单 C_{2-6} 烷基氨基或 L-氨基酸残基，

R_b 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖，

R_c 为苯基或杂环基，

R_d 为 C_{1-2} 烷基或 C_{2-6} 烷基氨基。

3、权利要求 2 所述的化合物及其盐，其中，

R_1 是选自氢、吡啶基、羧酸乙酯、羧酸钠、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、 $CONHR_a$ 、 $COOR_b$ 、

$CH=CHR_c$ 和 NHR_d ，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基、L-酪氨酸残基，

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖，

Rc 为 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基，

Rd 为 C₂₋₄ 烷基氨基。

4、权利要求 1 所述的化合物及其盐，其中，

R₂ 是选自氢、苄基、苯丙基、磺酸基；X 为氯或溴；或者，R₂ 和 X 同时不存在。

5、权利要求 1 所述的化合物及其盐，其中，

R₃ 选自氢、醛基、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa、COORb、CH=CHRc 和 CH=NRd，其中，

Ra 为 C₁₋₂ 烷基、单 C₂₋₆ 烷基氨基或 L-氨基酸残基，

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖，

Rc 为苯基或杂环基，

Rd 为 C₁₋₂ 烷基或 C₂₋₆ 烷基氨基。

6、权利要求 5 所述的化合物及其盐，其中，

R₃ 选自氢、醛基、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa、COORb、CH=CHRc 和 CH=NRd，其中，

Ra 为单 C₂₋₆ 烷基氨基、L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖，

Rc 为 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基，

Rd 为 C₂₋₄ 烷基氨基。

7、权利要求 6 的化合物及其盐，其中，

R₃ 选自氢、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa 和 CH=CHRc，其中，

Ra 为 C₆ 烷基氨基 L-苯丙氨酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rc 为代表 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基。

8、权利要求 1 所述的化合物及其盐，其中，

R₇ 选自氢、正丁氧基、COCH₂CONHRa 和 COCH₂COORb，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖。

9、权利要求 8 所述的化合物及其盐，其中 R_7 为氢或正丁氧基。

10、权利要求 1 的化合物及其盐，其中 R_9 选自氢、正丁基和苯丙基。

11、权利要求 10 所述的化合物及其盐，其中 R_9 为正丁基。

12、权利要求 10 所述的化合物及其盐，其中 R_9 为苯丙基。

13、权利要求 1 所述的化合物及其盐，其中，

R_1 是选自氢、吡啶基、醛基、羧酸基、羧酸酯、羧酸盐、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、

$CONHRa$ 、 $COORb$ 、 $CH=CHRc$ 和 $NHRd$ ，其中，

Ra 为 C_{1-2} 烷基、单 C_{2-6} 烷基氨基或 L-氨基酸残基，

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖，

Rc 为苯基或杂环基，

Rd 为 C_{1-2} 烷基或 C_{2-6} 烷基氨基；

R_2 是选自氢、苄基、苯丙基、磺酸基；

X 为氯或溴；或者， R_2 和 X 同时不存在；

R_3 选自氢、醛基、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、 $CONHRa$ 、 $COORb$ 、 $CH=CHRc$ 和 $CH=NRd$ ，

其中，

Ra 为 C_{1-2} 烷基、单 C_{2-6} 烷基氨基或 L-氨基酸残基，

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖，

Rc 为苯基或杂环基，

Rd 为 C_{1-2} 烷基或 C_{2-6} 烷基氨基；

R_7 选自氢、正丁氧基、 $COCH_2CONHRa$ 和 $COCH_2COORb$ ，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色氨酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖；

R_9 选自氢、正丁基和苯丙基。

14、权利要求 13 所述的化合物及其盐，其中，

R_1 选自氢、吡啶基、羧酸钠、(4'-甲氧基)苯乙烯基、(4'-硝基)苯乙烯基、醛基、缩氨基硫脲基、 $CONHRa$ 和 $NHRd$ ，其中，

Ra 为 L-酪氨酸残基或 L-苯丙氨酸残基，

Rd 代表 C_{2-4} 烷基氨基；

R₂ 选自氢、苄基、苯丙基或磺酸基；

X 选自氯或溴；或者，R₂ 和 X 同时不存在；

R₃ 选自氢、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa 和 CH=CHRc，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rc 为 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基；

R₇ 选自氢、正丁氧基、COCH₂CONHRa 和 COCH₂COORb，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色氨酸残基或 L-酪氨酸残基；

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖；

R₉ 选自氢、正丁基和苯丙基。

15、权利要求 14 所述的化合物及其盐，其中，

R₁ 选自吡啶基、羧酸钠、(4'-甲氧基)苯乙烯基、(4'-硝基)苯乙烯基、

CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa 或 NHRd，其中，

Ra 为 L-酪氨酸残基或 L-苯丙氨酸残基，

Rd 为 C₂₋₄ 烷基氨基；

R₂ 选自氢和苄基；X 选自氯和溴；或者，R₂ 和 X 同时不存在；

R₃ 为氢；

R₇ 选自氢、正丁氧基、COCH₂CONHRa 和 COCH₂COORb，其中，

Ra 选自 L-苯丙氨酸残基和 L-酪氨酸残基；

Rb 选自葡萄糖、核糖和脱氧核糖；

R₉ 选自正丁基和苯丙基。

16、式 I 的化合物，所述化合物选自：

7-羟基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉，

7-羟基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉，

7-羟基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉，

7-异丁氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉，

7-苄氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉，

7-苯丙氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉，

7-异丁烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉，

7-(3',3',3'-三氟-2-羟基)丙烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-苄氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正丁氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正十烷氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-苯丙氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-异丁氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苄氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苯丙氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苄氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-异丁氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-正丁氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-正十烷氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苯丙氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉-3-羧酸乙酯,
乙基 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸酯,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸,
N-羟乙基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰胺,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉,
乙基 β-咔啉-1-羧酸酯,
乙基 9-正丁基-β-咔啉-1-羧酸酯,
9-正丁基-β-咔啉-1-羧酸,
3-羟甲基-9-苄基-β-咔啉,
3-羟甲基-9-苯丙基-β-咔啉,
3-羟甲基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-3-羟甲基-9-正丁基-β-咔啉,
3-醛基-9-苄基-β-咔啉,
3-醛基-9-苯丙基-β-咔啉,

3-醛基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉，
3-醛基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咔啉，
1-(3',4',5'-三甲氧基)苄基-3-醛基-9-正丁基- β -咔啉，
9-苄基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲，
9-苯丙基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲，
9-正丁基-1-甲基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲，
1-(3',4',5'-三甲氧基)苄基-9-正丁基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲，
3-羟甲基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐，
3-醛基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐，
3-醛基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉亚硫酸氢钠加成盐，
1-醛基-9-苯丙基- β -咔啉，
9-苯丙基- β -咔啉-1-醛基缩氨基硫脲，
9-苯丙基- β -咔啉-1-醛缩甲氧胺，
N-(4- β -咔啉-苯氧乙酰) 苯丙氨酸乙酯，
N-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯，
N-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯，
N-(9-苄基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯，
N-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰) 缬氨酸乙酯，
N-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯，
N-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸，
N-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸，
N-(2-苄基-9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯溴盐，
N-(β -咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸乙酯，
N-(β -咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸，
1-*O*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃型核糖，
1-*O*-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃型核糖，
1-*O*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃型葡萄糖，
1-*O*-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃型葡萄糖，

7- β -D-吡喃型葡萄糖氧基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉，
7- β -D-吡喃型木糖氧基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉，
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-正丁基- β -咔啉，
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-苯丙基- β -咔啉，
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基- β -咔啉，
1-(4'-硝基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基- β -咔啉，
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-2-苄基-9-正丁基- β -咔啉溴盐，
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐，
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐，
1-(4'-硝基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐，
1-(3'-吡啶基)-9-正丁基- β -咔啉，
1-(3'-吡啶基)-9-苄基- β -咔啉，
1-(2'-氨基乙基)氨甲酰基-9-苯丙基- β -咔啉，
1-(2'-氨基)乙胺基-9-正丁基- β -咔啉， 和
1-(2'-氨基)乙胺基-9-苯丙基- β -咔啉。

17. 权利要求 1-16 任一项的式 I 的化合物在制备治疗抗癌药物中的应用。

18. 一种药物组合物，所述药物组合物包含一种或多种权利要求 1-16 任一项的式 I 的化合物以及通常的药用赋型剂和/或辅料。

去氢骆驼蓬碱衍生物及其应用

技术领域

本发明属于药物化合物领域，其涉及 β -咔啉生物碱类化合物及其应用，更具体地，涉及去氢骆驼蓬碱衍生物及其在抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

去氢骆驼蓬碱及其类似物具有广泛的药理作用，主要有两个方面：神经活性和抗肿瘤活性。去氢骆驼蓬碱及其衍生物的神经活性主要表现在对大脑皮层及运动中枢、脊髓等具有兴奋作用，可引起幻觉、震颤、阵发性惊厥、兴奋脑桥以及引起某些特异性动作及四肢僵直；在对从骆驼蓬种子中提取的骆驼蓬总碱的抗肿瘤作用的研究中，发现去氢骆驼蓬碱和骆驼蓬碱的两种混合生物碱对 6 种体外培养人肿瘤细胞株有显著的细胞毒作用，对 3 种杂种鼠移植性肿瘤和 3 种人癌裸鼠移植物有明显的抑瘤作用，与顺铂或阿霉素合用有协同作用。

孙殿甲等对去氢骆驼蓬碱单体开展抗肿瘤药学、药理和毒理等临床前研究，包括对胶囊剂、脉冲释药胶囊剂和微球等剂型及其质量标准、稳定性、药代动力学、药理毒理等研究，但由于发现去氢骆驼蓬碱的显著神经毒性（主要表现为跳跃、震颤和扭曲等）而未能申报临床。

其后，研究人员对去氢骆驼蓬碱的化学结构进行改造和修饰，以期获得抗肿瘤的理想结构。但目前已经公开的去氢骆驼蓬碱衍生物的抗肿瘤活性仍较低。例如 CN1552711A 和 WO/2004/106335 公开了对去氢骆驼蓬的化学结构进行了系统的改造，发现了体内抗肿瘤活性明显提高且神经毒性显著降低的去氢骆驼蓬衍生物，但是这些改造的化合物对荷瘤小鼠试验模型的抑瘤率最高也只有 46.9%。

综上所述，现有的去氢骆驼蓬碱衍生物大多由于抗肿瘤活性较低或神经毒性较大，而无临床应用前景，因此亟待一种改进的去氢骆驼蓬碱衍生物来满足临床需求。

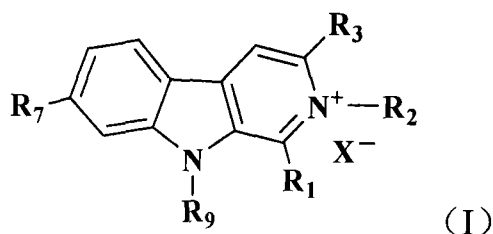
发明内容

为解决上述现有技术的缺陷，本发明提供一类新的抗肿瘤活性高、没有神经毒性且具有临床应用前景的去氢骆驼蓬衍生物。

本发明的另一目的是提供上述化合物在制备治疗癌症的药物方面的用途。

本发明还提供一种药物组合物，其包含这些化合物以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明提供式 I 的化合物：



其中，

R_1 是选自氢、 C_{1-6} 烷基、杂环基、醛基、羧基、羧酸酯、羧酸盐、 $CH=NNHC(O)NH_2$ 、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、 $CH=NOH$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CONHRa$ 、 $COORb$ 、 $CH=CHRc$ 、 $CH=NRd$ 和 $NHRd$ ，其中，

Ra 为氢、 C_{1-6} 烷基、单 C_{1-6} 烷基氨基或氨基酸残基；

Rb 为糖残基，其中，糖为六碳糖、五碳糖、二糖或无环糖；

Rc 为芳基或杂环基；

Rd 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氨基；

R_2 是选自氢、 C_{1-6} 烷基、芳基(C_{1-6})烷基；

X 选自有机酸根或无机酸根；或者， R_2 和 X 同时不存在；

R_3 选自氢、醛基、 $CH(OH)SO_3Na$ 、 $CH=NNHC(O)NH_2$ 、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、 $CONHRa$ 、 $COORb$ 、 $CH=CHRc$ 和 $CH=NRd$ ，

其中， Ra 、 Rb 、 Rc 和 Rd 是如上所定义的；

R_7 是选自氢、羟基、 C_{1-15} 烷氧基、芳基(C_{1-6})烷氧基、 $COCH_2CONHRa$ 、 $COCH_2COORb$ ；其中，

Ra 和 Rb 是如上所定义的；

R_9 是选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、芳基(C_{1-6})烷基;

条件是:

- (1)、当 R_1 、 R_2 、 R_7 和 R_9 都为氢时, R_3 不能为氢或 $CONHCH_2CH_2NH_2$;
- (2)、当 R_1 为甲基时, R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_9 不能同时为氢;
- (3)、当 R_1 为甲基、 R_7 为甲氧基且 R_2 、 R_3 均为氢时, R_9 不能为氢、 C_{1-4} 烷基、羟乙基、苄基或苯丙基;
- (4)、当 R_1 为甲基且 R_2 、 R_3 和 R_9 均为氢时, R_7 不能为 C_{1-10} 烷氧基;
- (5)、当 R_1 为甲基、 R_7 为甲氧基、 R_9 为正丙基且 R_2 为甲基时, X 不为溴和碘;
- (6)、当 R_1 、 R_3 和 R_7 都为氢且 R_9 为苯丙基时, R_2 不能为氢、苄基、4-氟代苄基、3-氯代苄基或苯丙基;
- (7)、当 R_1 、 R_3 、 R_7 都为氢时, R_2 和 R_9 不能同时为甲基、苄基或乙基;
- (8)、当 R_1 为甲基、 R_3 为氢、 R_7 为甲氧基且 R_9 为苯丙基时, R_2 不能为乙基、丁基、苄基、4-氟代苄基和苯丙基;
- (9)、当 R_1 为甲基、 R_2 和 R_3 都为氢且 R_9 为苯丙基时, R_7 不能为氢、羟基、 C_{3-8} 烷氧基和苯基(C_{1-3})烷氧基;
- (10)、当 R_1 为甲基、 R_2 为苄基、 R_3 为氢且 R_9 为苯丙基时, R_7 不能为氢、羟基、 C_{1-8} 烷氧基和苯基(C_{1-3})烷氧基;
- (11)、当 R_1 为 3-氯代苄基且 R_2 、 R_3 、 R_7 全为氢时, R_9 不能是苯丙基;
- (12)、当 R_1 为 NHR_d 且 R_2 、 R_3 、 R_7 全为氢时, R_9 不能是氢; R_d 是如上所定义的;
- (13)、当 R_1 为氢或甲基、 R_2 、 R_7 、 R_9 均为氢时, R_3 不能是 $CONH(CH_2)_nNH_2$ ($n=2$ 或 4)、 $CONHCH_2CH_2OH$;
- (14)、当 R_1 为氢或甲基、 R_3 为 $CONH(CH_2)_nNH_2$ ($n=2$ 或 4) 或 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 R_2 和 R_7 均为氢时, R_9 不能是甲基、乙基、正丁基、苄基或五氟苄基。

式 I 的化合物及其盐, 其中,

R_1 优选是选自氢、吡啶基、醛基、羧基、羧酸酯、羧酸盐、 $CH=NNHC(S)NH_2$ 、

$CONHR_a$ 、 $COOR_b$ 、 $CH=CHR_c$ 和 NHR_d , 其中,

R_a 为 C_{1-2} 烷基、单 C_{2-6} 烷基氨基或 L-氨基酸残基,

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖，

Rc 为苯基或杂环基，

Rd 为 C₁₋₂ 烷基或 C₂₋₆ 烷基氨基。

式 I 的化合物及其盐，其中，

R₁ 更优选是选自氢、吡啶基、羧酸乙酯、羧酸钠、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa、

COORb、CH=CHRc 和 NHRd，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基、L-酪氨酸残基，

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖，

Rc 为 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基，

Rd 为 C₂₋₄ 烷基氨基。

式 I 的化合物及其盐，其中，

R₂ 优选是选自氢、苄基、苯丙基、磺酸基；

X 为氯或溴；或者，R₂ 和 X 同时不存在。

式 I 的化合物化合物及其盐，其中，

R₃ 优选是选自氢、醛基、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa、COORb、CH=CHRc 和 CH=NRd，其中，

Ra 为 C₁₋₂ 烷基、单 C₂₋₆ 烷基氨基或 L-氨基酸残基，

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖，

Rc 为苯基或杂环基，

Rd 为 C₁₋₂ 烷基或 C₂₋₆ 烷基氨基。

式 I 的化合物及其盐，其中，

R₃ 更优选是选自氢、醛基、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa、COORb、CH=CHRc 和 CH=NRd，其中，

Ra 为单 C₂₋₆ 烷基氨基、L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖，

Rc 为 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基，

Rd 为 C₂₋₄ 烷基氨基。

式 I 的化合物及其盐，其中，

R_3 特别优选是选自氢、 $\text{CH}=\text{NNHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 CONHRa 和 $\text{CH}=\text{CHRc}$, 其中,
 Ra 为 C_6 烷基氨基 L-苯丙氨酸残基或 L-酪氨酸残基,
 Rc 为代表 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基。

式 I 的化合物及其盐, 其中,

R_7 优选是选自氢、正丁氧基、 $\text{COCH}_2\text{CONHRa}$ 和 $\text{COCH}_2\text{COORb}$, 其中,
 Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基或 L-酪氨酸残基,
 Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖。

式 I 的化合物及其盐, 其中 R_7 更优选为氢或正丁氧基。

式 I 的化合物及其盐, 其中 R_9 优选为氢、正丁基或苯丙基。

式 I 的化合物及其盐, 其中 R_9 更优选为正丁基或苯丙基。

式 I 的化合物及其盐, 其中,

R_1 优选是选自氢、吡啶基、醛基、羧酸基、羧酸酯、羧酸盐、 $\text{CH}=\text{NNHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、
 CONHRa 、 COORb 、 $\text{CH}=\text{CHRc}$ 和 NHRd , 其中,

Ra 为 C_{1-2} 烷基、单 C_{2-6} 烷基氨基或 L-氨基酸残基,

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖,

Rc 为苯基或杂环基,

Rd 为 C_{1-2} 烷基或 C_{2-6} 烷基氨基;

R_2 是选自氢、苄基、苯丙基、磺酸基;

X 为氯或溴; 或者, R_2 和 X 同时不存在;

R_3 选自氢、醛基、 $\text{CH}=\text{NNHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 CONHRa 、 COORb 、 $\text{CH}=\text{CHRc}$ 和
 $\text{CH}=\text{NRd}$, 其中,

Ra 为 C_{1-2} 烷基、单 C_{2-6} 烷基氨基或 L-氨基酸残基,

Rb 为葡萄糖、木糖、核糖、脱氧核糖或无环糖,

Rc 为苯基或杂环基,

Rd 为 C_{1-2} 烷基或 C_{2-6} 烷基氨基;

R_7 选自氢、正丁氧基、 $\text{COCH}_2\text{CONHRa}$ 和 $\text{COCH}_2\text{COORb}$, 其中,

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色胺酸残基或 L-酪氨酸残基,

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖;

R₉选自氢、正丁基和苯丙基。

式 I 的化合物及其盐，其中，

R₁更优选是选自氢、吡啶基、羧酸钠、(4'-甲氧基)苯乙烯基、(4'-硝基)苯乙烯基、醛基、缩氨基硫脲基、CONHRa 和 NHRd，其中，

Ra 为 L-酪氨酸残基或 L-苯丙氨酸残基，

Rd 代表 C₂₋₄ 烷基氨基；

R₂选自氢、苄基、苯丙基或磺酸基；

X 选自氯或溴；或者，R₂和 X 同时不存在；

R₃选自氢、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa 和 CH=CHRc，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基或 L-酪氨酸残基，

Rc 为 4-甲氧基苯基或 4-硝基苯基；

R₇选自氢、正丁氧基、COCH₂CONHRa 和 COCH₂COORb，其中，

Ra 为 L-苯丙氨酸残基、L-色氨酸残基或 L-酪氨酸残基；

Rb 为葡萄糖、核糖或脱氧核糖；

R₉选自氢、正丁基和苯丙基。

式 I 的化合物及其盐，其中，

R₁特别优选是选自吡啶基、羧酸钠、(4'-甲氧基)苯乙烯基、(4'-硝基)苯乙烯基、CH=NNHC(S)NH₂、CONHRa 或 NHRd，其中，

Ra 为 L-酪氨酸残基或 L-苯丙氨酸残基，

Rd 为 C₂₋₄ 烷基氨基；

R₂选自氢和苄基；X 选自氯和溴；或者，R₂和 X 同时不存在；

R₃为氢；

R₇选自氢、正丁氧基、COCH₂CONHRa 和 COCH₂COORb，其中，

Ra 选自 L-苯丙氨酸残基和 L-酪氨酸残基；

Rb 选自葡萄糖、核糖和脱氧核糖；

R₉选自正丁基和苯丙基。

按照本发明，优选的化合物选自下列任意一个化合物：

7-羟基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉，

7-羟基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-羟基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-乙氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-异丙氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-正丁氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-异丁氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-正十烷氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-苄氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-五氟苄氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-苯丙氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉,
7-乙氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-异丙氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正丁烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-异丁烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-(3'-戊烷)氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-(3',3',3'-三氟-2-羟基)丙烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正辛烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正十烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-苄氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-五氟苄氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-苯丙烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正丁氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-异丁氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-正十烷氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-苄氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-苯丙氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-乙氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-正丁氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,

7-异丁氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苄氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-五氟苄氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苯丙氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苄氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-正辛氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-异丁氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-正丁氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-异丁氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-正十烷氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苄氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
7-苯丙氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉溴盐,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉-3-羧酸乙酯,
乙基 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-乙基-β-咔啉-3-羧酸酯,
乙基 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸酯,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸,
N-羟乙基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉-3-甲酰胺,
N-羟乙基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-乙基-β-咔啉-3-甲酰胺,
N-羟乙基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰胺,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-乙基-β-咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉,
乙基 β-咔啉-1-羧酸酯,
乙基 9-正丁基-β-咔啉-1-羧酸酯,
9-正丁基-β-咔啉-1-羧酸,
3-羟甲基-9-乙基-β-咔啉,
3-羟甲基-9-正丁基-β-咔啉,
3-羟甲基-9-苄基-β-咔啉,

3-羟甲基-9-(4'-氟)苄基- β -咔啉,
3-羟甲基-9-苯丙基- β -咔啉,
3-羟甲基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉,
3-羟甲基-9-苄基-1-甲基- β -咔啉,
3-羟甲基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咔啉,
3-羟甲基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-3-羟甲基-9-正丁基- β -咔啉,
3-醛基-9-乙基- β -咔啉,
3-醛基-9-正丁基- β -咔啉,
3-醛基-9-苄基- β -咔啉,
3-醛基-9-苯丙基- β -咔啉,
3-醛基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉,
3-醛基-9-苄基-1-甲基- β -咔啉,
3-醛基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咔啉,
3-醛基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-3-醛基-9-正丁基- β -咔啉,
9-乙基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
9-正丁基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
9-苄基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
9-苯丙基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
9-正丁基-1-甲基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
9-苄基-1-甲基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲
1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲,
3-羟甲基-2-苄基-9-正丁基- β -咔啉溴盐,
3-羟甲基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐,
3-醛基-2-苄基-9-正丁基- β -咔啉溴盐,
3-醛基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐,

3-醛基-9-正丁基-β-咔啉亚硫酸氢钠加成盐,
3-醛基-9-苯丙基-β-咔啉亚硫酸氢钠加成盐,
3-醛基-9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉亚硫酸氢钠加成盐,
1-醛基-β-咔啉-3-羧酸乙酯,
1-醛基-9-丁基-β-咔啉-3-羧酸乙酯,
1-醛基-9-丁基-β-咔啉,
1-醛基-9-苯丙基-β-咔啉,
3-羧酸乙酯基-9-丁基-β-咔啉-1-醛基缩氨基硫脲,
9-苯丙基-β-咔啉-1-醛基缩氨基硫脲,
3-羧酸乙酯基-9-丁基-β-咔啉-1-醛基缩羟胺,
9-丁基-β-咔啉-1-醛基缩羟胺,
3-羧酸乙酯基-9-苯丙基-β-咔啉-1-醛基缩羟胺,
9-苯丙基-β-咔啉-1-醛基缩甲氧胺,
N-(4-β-咔啉-苯氧乙酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(4-β-咔啉-苯氧乙酰) 酪氨酸乙酯,
N-(4-β-咔啉-苯氧乙酰) 苯丙氨酸,
N-(4-β-咔啉-苯氧乙酰) 酪氨酸,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸甲酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 缬氨酸甲酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 丙氨酸甲酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 色氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 色氨酸甲酯,
N-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,

N-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰) 色氨酸甲酯,
N-(1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 丙氨酸甲酯,
N-(1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(1-甲基-β-咔啉-3-甲酰) 色氨酸甲酯,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 丙氨酸甲酯,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 缬氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 酪氨酸甲酯,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸,
N-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸,
N-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 酪氨酸,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 丙氨酸,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸,
N-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 缬氨酸,
N-(2-苄基-9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯溴盐,
N-(2-苄基-9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯溴盐,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰) 酪氨酸乙酯,
N-(9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰) 酪氨酸乙酯,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰) 甲硫氨酸,
N-(9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰) 酪氨酸,
N-(9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰) 酪氨酸,
N-(β-咔啉-1-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(β-咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,

N-(9-甲基-β-咔啉-1-甲酰) 甲硫氨酸乙酯,
N-(9-甲基-β-咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸乙酯,
N-(β-咔啉-1-甲酰) 甲硫氨酸,
N-(β-咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸,
N-(9-甲基-β-咔啉-1-甲酰) 甲硫氨酸,
N-(9-甲基-β-咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸,
1-*O*-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-β-*D*-吡喃型核糖,
1-*O*-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-β-*D*-吡喃型核糖,
1-*O*-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-β-*D*-吡喃型核糖,
1-*O*-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基-β-*D*-吡喃型葡萄糖,
1-*O*-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基-β-*D*-吡喃型葡萄糖,
1-*O*-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基-β-*D*-吡喃型葡萄糖,
7-β-*D*-吡喃型葡萄糖氧基-1-甲基-9-正丁基-β-咔啉,
7-β-*D*-吡喃型葡萄糖氧基-9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉,
1-(*p*-β-*D*-吡喃型葡萄糖氧基-苯基)-β-咔啉,
7-β-*D*-吡喃型木糖氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉,
7-β-*D*-吡喃型木糖氧基-9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉,
1-苯乙炔基-β-咔啉,
1-(4'-甲氧基-苯乙炔基)-β-咔啉,
1-(3',4',5'-三甲氧基-苯乙炔基)-β-咔啉,
1-(4'-甲氧基-苯乙炔基)-9-正丁基-β-咔啉,
1-(4'-甲氧基-苯乙炔基)-9-苯丙基-β-咔啉,
1-(4'-甲氧基-苯乙炔基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-β-咔啉,
1-(4'-硝基-苯乙炔基)-9-乙酰基-β-咔啉,
1-(4'-硝基-苯乙炔基)-9-苯丙基-β-咔啉,
1-(4'-硝基-苯乙炔基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-β-咔啉,
1-(4'-甲氧基-苯乙炔基)-2-苄基-β-咔啉溴盐,
1-(4'-甲氧基-苯乙炔基)-2-苄基-9-正丁基-β-咔啉溴盐,

1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐,
1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐,
1-(4'-硝基-苯乙烯基)-9-乙酰基-2-苄基- β -咔啉溴盐,
1-(4'-硝基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐,
1-(3'-吡啶基)-9-正丁基- β -咔啉,
1-(3'-吡啶基)-9-苄基- β -咔啉,
1-(2'-氨基乙基)氨甲酰基-9-苯丙基- β -咔啉,
1-(2'-氨基)乙胺基-9-正丁基- β -咔啉,
1-(2'-氨基)乙胺基-9-苯丙基- β -咔啉。

上述优选化合物以及它们与药学上可接受的酸或碱所形成的加成盐构成本发明完整内容的一部分。本发明的化合物根据取代的不同而得到的合适的盐是指所有的酸加成盐或所有带有碱的盐。特别提及的是通常用于制药业的药理学上可接受的无机酸、有机酸、无机碱和有机碱制成的盐。这些合适的盐,一方面是水溶性的,特别地是水溶性的酸加成盐,所述酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、扑酸、硬酯酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸或 3-羟基-2-萘甲酸。

本发明还涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种式 I 的化合物以及通常的药用赋型剂和/或辅料。

在按照本发明的药物组合物中,可以特别提到适用于口服、胃肠外(静脉内、肌肉或皮下)、经皮或透皮、经鼻、经舌、经眼或呼吸、直肠给药的那些,尤其是片剂或糖衣丸、舌下片、胶囊剂、栓剂、气雾剂、霜剂、软膏剂、皮肤凝胶、可注射或可饮用制剂、滴眼剂、滴鼻剂等。

本发明的化合物具有抗肿瘤活性,故本发明还提供这些化合物在制备治疗肿瘤药物中的应用。

作为药物,有用剂量因患者年龄与体重、给药途径、疾病性质与严重性以及其所接受的任何其它治疗而异。

定义

本发明中提及的“C₁₋₆烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、“C₁₋₆烷基氨基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基氨基、“C₁₋₆烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基氧基，依此类推；

“苯基”可以任意地被一个或多个相同或不同的取代基团取代，所述取代基包括羟基、氨基、硝基、卤素、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂烷基氨基；

“芳基”应为苯基、萘基、四氢萘基、二氢萘基，各自任选地被一个或多个相同或不同的基团取代；所述取代基选自羟基、硝基、卤素、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基氨基；

“杂环基”应为饱和或不饱和的单一或二环基团，具有芳族或非芳族特征，具有 5 至 12 环原子，含有 1 个、2 个或 3 个相同或不同的杂原子，杂原子选自氧、氮、硫，杂环可以被理解为可以任选地被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基，例如，可以是但并不限于吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、吡咯基和吡唑基；

“氨基”应为可以任选地被一个或两个 C₁₋₆烷基取代；

“糖”应为可以任选地被一个或多个相同或不同的基团取代，该基团选自 C₁₋₄烷基酰基或芳基酰基；

其他本申请中使用的符号、术语和缩写，除另有说明外，都具有本领域所熟知的含义。

具体实施方式

以下结合具体实施例对本发明作详细说明。

一、 仪器及试剂

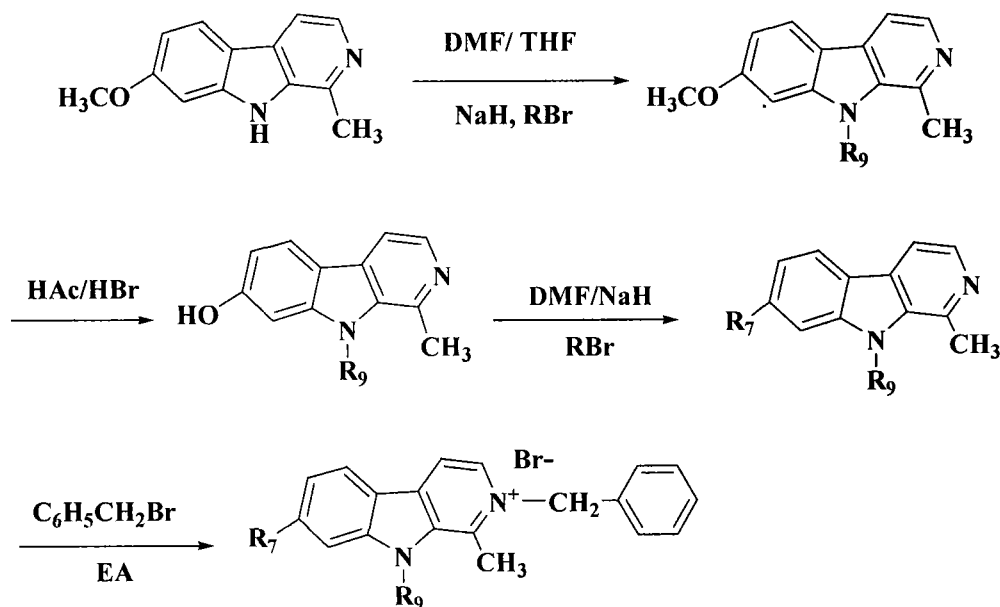
RE-52C 旋转蒸发器购自河南予华仪器厂；

UV-8 型紫外点样分析仪购自无锡科达仪器厂；

YRT-3 熔点测定仪购自天津大学精密仪器厂；

ZAB-HS 双聚焦磁质谱仪购自英国 VG 公司；
 Bruker Equinox 55 型傅立叶变换红外光谱仪，KBr 压片；
 INOVA500 超导核磁共振仪购自美国 Varian 公司；
 Mercury-Plus300 超导核磁共振仪购自美国 Varian 公司；
 国产化学试剂购自广州化学试剂厂、国药集团化学试剂公司；
 进口化学试剂购自北京百灵威化学试剂公司；发明中使用的化学中间体均按照文献资料公开的方法制备。

合成路线 1



以下实施例 1-21 的化合物可通过合成路线 1 来完成：

实施例 1 7-羟基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉 (1)

步骤 A: 7-甲氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉

去氢骆驼蓬碱 (2.12g, 10mmol)、DMF (50ml)、60%NaH (0.6g, 15mmol) 混合，室温搅拌 10min，加入碘乙烷 (15mmol)，室温搅拌反应，TLC 跟踪检测。反应完毕，将反应混合溶液倒入 100ml 冰水中，室温搅拌 2 小时，过滤，大量水洗，得浅黄色固体。将上述固体溶于无水乙醇，用浓盐酸调 pH 至 2，随后减压浓缩至干，无水乙醇带水 3 次，得黄色油状物，丙酮重结晶，过滤，得白色晶体，为产物的盐酸盐。无需进一步纯化即可直接用于下一步反应。

步骤 B: 7-羟基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉

7-甲氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉盐酸盐 (10mmol)、冰醋酸 (100ml)、40% 氢溴酸 (75ml) 混合, 加热回流, TLC 跟踪检测(展开剂: 丙酮/石油醚=1:1), 反应完毕, 将反应混合物倒入 300ml 冰水中, 搅拌下先用 10M 氢氧化钠调节 pH 至 6, 然后用碳酸氢钠调节 pH 至 8。过滤, 大量水洗, 得灰白色固体。将上述固体溶解于无水乙醇, 活性炭脱色, 过滤, 减压浓缩, 无水乙醇重结晶, 得白色颗粒状晶体 1.8g, 收率 80%, mp 258-260°C。

FAB-MS m/e (M+1) 227;

IR (KBr) 3500-1750, 1627, 1568, 1451, 1410, 1347, 1315, 1260, 1215, 1092, 983, 821;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (1H, s, OH); 8.12-8.13 (1H, d, H-3); 7.96-7.97 (1H, d, H-4); 7.78-7.79 (1H, H-5); 6.91-6.92 (1H, m, H-6); 6.73-6.75 (1H, m, H-8); 4.48-4.52 (2H, m, NCH₂CH₃); 2.92 (3H, s, CH₃); 1.31-1.34 (3H, m, NCH₂CH₃).

实施例 2 7-羟基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉 (2)

操作同实施例 1, 在步骤 A 中使用碘代正丁烷作为烷基化试剂。

得白色晶体 2.2g, 收率 87%, mp 205-206°C;

FAB-MS m/e (M+1) 255;

IR (KBr) 3500-1750, 1618, 1566, 1492, 1451, 1413, 1325, 1238, 1187, 1137, 1112, 980;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (1H, s, OH); 8.12-8.13 (1H, d, J=5.0Hz, H-3); 7.95-7.97 (1H, d, J=8.5Hz, H-4); 7.78-7.79 (1H, d, J=5.0Hz, H-5); 6.90-6.91 (1H, m, H-6); 6.72-6.75 (1H, m, H-8); 4.41-4.44 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.91 (3H, s, CH₃); 1.67-1.74 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.36-1.40 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.92-0.94 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

实施例 3 7-羟基-9-异丁基-1-甲基-β-咔啉 (3)

操作同实施例 1，在步骤 A 中使用 1-碘代-2-甲基丙烷作为烷基化试剂。

得白色晶体 2.0g，收率 79%，mp 246-248℃；

FAB-MS m/e (M+1) 255；

IR (KBr) 3500-1750, 1626, 1568, 1447, 1392, 1203, 1136, 977, 820；

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (1H, s, OH); 8.13-8.14 (1H, d, H-3); 7.95-7.97 (1H, d, H-4); 7.79-7.80 (1H, d, H-5); 6.93 (1H, s, H-6); 6.72-6.74 (1H, d, H-8), 4.26-4.27 (2H, d, NCH₂CH[CH₃]₂); 2.90 (3H, s, CH₃); 2.11-2.17 (1H, m, NCH₂CH[CH₃]₂); 0.85-0.87 (6H, s, NCH₂CH[CH₃]₂)。

实施例 4 7-异丁氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉 (4)

将 7-羟基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉 (2.0 mmol)、DMF (30ml)、60%氢氧化钠 (0.2g, 5mmol) 混合，室温搅拌 5min，随后加入 1-溴-2-甲基丙烷 (5mmol)，室温搅拌反应，TLC 跟踪检测 (展开剂：丙酮/石油醚=1:1)，反应完毕，将反应混合物倒入水中，加入 10M 氢氧化钠，室温搅拌反应过夜，过滤，大量水洗，得灰白色固体。将固体溶于无水乙醇，用浓盐酸调 pH 至 3-4，减压浓缩，无水乙醇带水数次，丙酮或丙酮/乙醚重结晶，得白色或浅黄色固体。将固体溶于乙酸乙酯/水的混合溶液，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，乙醚/石油醚混合溶液 (1: 1) 重结晶，得白色晶体 0.39g，收率 69%，mp 127-128℃；

FAB-MS m/e (M+1) 283；

IR (KBr) 3042, 2961, 2925, 2871, 1622, 1566, 1450, 1349, 1263, 1214, 1142, 1101, 1044, 808；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.27 (1H, d, H-3); 7.94-7.96 (1H, d, H-4); 7.71-7.72 (1H, d, H-5); 6.85-6.89 (2H, m, H-6, H-8); 4.51-4.56 (2H, m, NCH₂CH₃); 3.85-3.86 (2H, d, OCH₂CH[CH₃]₂); 3.02 (3H, s, CH₃); 2.14-2.19 (1H, m, OCH₂CH[CH₃]₂); 1.42-1.45 (3H, m, NCH₂CH₃), 1.07-1.09 (6H, m, OCH₂CH[CH₃]₂)。

实施例 5 7-苄氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉 (5)

操作同实施例 4，但使用溴化苄作为烷基化试剂。得白色晶体 0.55g，收率 87%，mp 177-178°C；

FAB-MS m/e (M+1) 317；

IR (KBr) 3032, 2967, 2925, 2871, 1621, 1564, 1446, 1261, 1213, 1134, 1001, 837, 810；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.27 (1H, d, H-3); 7.97-7.99 (1H, d, H-4); 7.72-7.74 (1H, d, H-5); 7.25-7.50 (5H, m, PhH); 6.95-6.97 (2H, m, H-6, H-8); 5.16 (2H, s, OCH₂Ph); 4.50-4.55 (2H, m, NCH₂CH₃); 3.03 (3H, s, CH₃); 1.37-1.43 (3H, m, NCH₂CH₃).

实施例 6 7-苯丙氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉 (6)

操作同实施例 4，但使用 1-溴-3-苯基丙烷作为烷基化试剂。得白色晶体 0.52g，收率 76%，mp 110-111°C；

FAB-MS m/e (M+1) 345；

IR (KBr) 3030, 2950, 2924, 2871, 1623, 1561, 1447, 1392, 1210, 1136, 1089, 1040, 966, 805；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.27 (1H, d, H-3); 7.95-7.97 (1H, d, H-4); 7.72-7.73 (1H, d, H-5); 7.19-7.31 (5H, m, PhH); 6.83-6.89 (2H, m, H-6, H-8); 4.50-4.54 (2H, m, NCH₂CH₃); 4.09-4.11 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 3.02 (3H, s, CH₃); 2.86-2.89 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 2.13-2.21 (3H, m, NCH₂CH₃); 1.41-1.44 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph).

实施例 7 7-异丁烷氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉 (7)

操作同实施例 4，但使用 1-溴-2-甲基丙烷作为烷基化试剂，用 7-羟基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉作反应原料。得白色晶体 0.48g，收率 77%，mp 91-92°C；

FAB-MS m/e (M+1) 311；

IR (KBr) 3423, 2962, 2928, 2868, 1622, 1564, 1447, 1411, 1366, 1242, 1198, 1139, 1043, 810;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.26-8.27 (1H, d, H-3); 7.96-7.97 (1H, d, H-4); 7.76-7.77 (1H, d, H-5); 6.85-6.91 (2H, m, H-6, H-8); 4.45-4.48 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.86-3.87 (2H, d, $\text{OCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$); 3.07 (3H, s, CH_3); 2.14-2.19 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$); 1.79-1.85 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.43-1.48 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.08-1.10 (6H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$); 0.98-1.01 (3H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 8 7-(3',3',3'-三氟-2-羟基)丙烷氧基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉(8)

操作同实施例 7, 但使用 3-溴-1,1,1-三氟-2-丙醇作为烷基化试剂。得白色晶体 0.56 g, 收率 76%, mp 162-164°C;

FAB-MS m/e (M+1) 367;

IR (KBr) 3061, 2961, 2932, 2837, 1624, 1568, 1497, 1453, 1410, 1351, 1241, 1134, 1048, 810;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.24 (1H, d, H-3); 7.92-7.94 (1H, d, H-4); 7.72-7.73 (1H, d, H-5); 6.87-6.89 (2H, m, H-6, H-8); 6.64 (1H, s, OH); 4.20-4.53 (5H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.94 (3H, s, CH_3); 1.66-1.73 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.36-1.41 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.90-0.98 (3H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 9 7-苄氧基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉 (9)

操作同实施例 7, 但使用溴化苄作为烷基化试剂。得白色晶体 0.57g, 收率 83%, mp 121-122 °C;

FAB-MS m/e (M+1) 345;

IR (KBr) 3424, 3036, 2957, 2929, 2866, 1622, 1565, 1495, 1448, 1408, 1377, 1349, 1240, 1192, 1139, 1009, 813, 731;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.27-8.28 (1H, d, H-3); 7.97-7.99 (1H, d, H-4);

7.75-7.76 (1H, d, H-5); 7.25-7.50 (5H, m, PhH); 6.92-6.99 (2H, m, H-6, H-8); 5.22 (2H, s, OCH₂Ph); 4.41-4.44 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.05 (3H, s, CH₃); 1.75-1.78 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.38-1.43 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.94-0.97 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

实施例 10 7-五氟苄氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉 (10)

操作同实施例 7, 但使用 α-溴代-(2,3,4,5,6-五氟)甲苯作为烷基化试剂。得白色晶体 0.63g, 收率 73%, mp 121-122 °C;

FAB-MS m/e (M+1) 435;

IR (KBr) 3424, 3036, 2957, 2929, 2866, 1622, 1565, 1495, 1448, 1408, 1377, 1349, 1240, 1192, 1139, 1009, 813, 731;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.28 (1H, d, J=5.5Hz, H-3); 7.97-7.99 (1H, d, J=8.5Hz, H-4); 7.75-7.76 (1H, d, J=5.5Hz, H-5); 7.25-7.50 (5H, m, PhH); 6.92-6.99 (2H, m, H-6, H-8); 5.22 (2H, s, OCH₂Ph); 4.41-4.44 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.05 (3H, s, CH₃); 1.75-1.78 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.38-1.43 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.94-0.97 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

实施例 11 7-正丁氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咪啉 (11)

操作同实施例 4, 但使用碘代正丁烷作为烷基化试剂, 用 7-羟基-9-异丁基-1-甲基-β-咪啉作反应原料。得淡黄色油状物 0.48g, 收率 78%;

FAB-MS m/e (M+1) 311;

IR (KBr) 2956, 2868, 2485, 1625, 1574, 1468, 1432, 1336, 1255, 1204, 1141, 1043, 804;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.28 (1H, d, H-3); 7.97-7.98 (1H, d, H-4); 7.79-7.80 (1H, d, H-5); 6.87-6.91 (2H, m, H-6, H-8); 4.28-4.29 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 4.08-4.11 (2H, m, NCH₂CH[CH₃]₂); 3.07 (3H, s, CH₃); 2.24-2.27 (1H, m, NCH₂CH[CH₃]₂); 1.82-1.88 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.54-1.58 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.00-1.03 (3H, m, 2H, m,

OCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.93-0.95 (6H, m, NCH₂CH[CH₃]₂).

实施例 12 7-正十烷氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咪啉 (12)

操作同实施例 11, 但使用 1-碘代十烷作为烷基化试剂。得白色晶体 0.59g, 收率 75%, mp 62-64 °C;

FAB-MS m/e (M+1) 395;

IR (KBr) 3431, 2950, 2922, 2849, 1625, 1567, 1447, 1335, 1254, 1202, 1142, 809;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.28 (1H, d, H-3); 7.95-7.97 (1H, d, H-4); 7.75-7.76 (1H, d, H-5); 6.86-6.89 (2H, m, H-6, H-8); 4.27-4.28 (2H, d, NCH₂CH[CH₃]₂); 4.07-4.09 (2H, m, OCH₂ [CH₂]₈CH₃); 3.03 (3H, s, CH₃); 2.23-2.29 (1H, m, NCH₂CH[CH₃]₂); 1.82-1.88 (2H, m, OCH₂CH₂ [CH₂]₇CH₃); 1.48-1.54 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂[CH₂]₆CH₃); 1.28-1.40 (12H, m, OCH₂CH₂CH₂[CH₂]₆CH₃); 0.93-0.94 (6H, d, NCH₂CH[CH₃]₂); 0.87-0.90 (3H, m, O[CH₂]₉CH₃).

实施例 13 7-苯丙氧基-9-异丁基-1-甲基-β-咪啉 (13)

操作同实施例 11, 但使用 1-溴-3-苯基丙烷作为烷基化试剂。得白色晶体 0.54g, 收率 74%, mp 94-95 °C;

FAB-MS m/e (M+1) 373;

IR (KBr) 3041, 2958, 1621, 1567, 1448, 1405, 1339, 1253, 1196, 1139, 1050, 977, 817;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.28 (1H, d, H-3); 7.96-7.98 (1H, d, H-4); 7.76-7.78 (1H, d, H-5); 7.19-7.31 (5H, m, PhH); 6.88-6.91 (1H, m, H-6); 6.84-6.85 (1H, m, H-8); 4.26-4.27 (2H, d, NCH₂CH[CH₃]₂); 4.09-4.11 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 3.04 (3H, s, CH₃); 2.86-2.89 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 2.15-2.26 (3H, m, NCH₂CH[CH₃]₂, OCH₂CH₂CH₂Ph); 0.92-0.93 (6H, d, NCH₂CH[CH₃]₂).

实施例 14 7-异丁氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐 (14)

将 7-异丁氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉 (1mmol)、乙酸乙酯 (50ml)、溴化苄 (20mmol) 混合, 加热回流, TLC 跟踪检测, 待反应原料大部分反应完毕, 停止回流, 将反应混合液冷却, 过滤, 适量乙酸乙酯洗涤, 得黄色固体。将上述固体用无水乙醇重结晶 3 次, 得淡黄色晶体 0.36g, 收率 79%, mp 222-224°C;

FAB-MS m/e 373;

IR (KBr) 3420, 2959, 1622, 1454, 1372, 1259, 1223, 1134, 1034, 1010, 826, 736;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.78-8.79 (1H, d, H-3); 8.61-8.62 (1H, d, H-4); 8.37-8.39 (1H, d, H-5); 7.35-7.43 (4H, m, H-6, H-8, PhH); 7.19-7.21 (2H, d, PhH); 7.09-7.11 (1H, m, PhH); 6.05 (2H, s, NCH₂Ph); 4.70-4.75 (2H, m, NCH₂CH₃); 3.99-4.01 (2H, m, OCH₂CH[CH₃]₂); 3.11 (3H, s, CH₃); 2.11-2.14 (1H, m, OCH₂CH[CH₃]₂); 1.38-1.41 (3H, m, NCH₂CH₃); 1.05-1.06 (6H, m, OCH₂CH[CH₃]₂)。

实施例 15 7-苄氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉溴盐 (15)

操作同实施例 14, 但使用 7-苄氧基-9-乙基-1-甲基-β-咔啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.4g, 收率 82%, mp 240-242°C;

FAB-MS m/e 407;

IR (KBr) 3437, 3005, 2969, 1620, 1577, 1452, 1335, 1260, 1210, 1133, 1034, 994, 823, 731;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80-8.82 (1H, d, H-3); 8.63-8.65 (1H, d, H-4); 8.40-8.42 (1H, d, H-5); 7.53-7.56 (3H, m, H-6, H-8, PhH); 7.35-7.45 (6H, m, PhH); 7.17-7.21 (3H, m, PhH); 6.06 (2H, s, NCH₂Ph); 5.36 (2H, s, NCH₂Ph); 4.71-4.75 (2H, m, NCH₂CH₃); 3.11 (3H, s, CH₃); 1.37-1.40 (3H, m, NCH₂CH₃)。

实施例 16 7-苯丙氧基-2-苄基-9-乙基-1-甲基-β-咪啉溴盐(16)

操作同实施例 14, 但使用 7-苯丙氧基-9-乙基-1-甲基-β-咪啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.40g, 收率 78%, mp 189-191 °C;

FAB-MS m/e 435;

IR (KBr) 3410, 2989, 2933, 2876, 1623, 1453, 1370, 1341, 1260, 1220, 1134, 1035, 824, 732;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80-8.81 (1H, d, H-3); 8.63-8.64 (1H, d, H-4); 8.39-8.41 (1H, d, H-5); 7.11-7.43 (12H, m, PhH, H-6, H-8); 6.06 (2H, s, NCH₂Ph); 4.69-4.73 (2H, m, NCH₂CH₃); 4.23-4.25 (1H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 3.11 (3H, s, CH₃); 2.80-2.83 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 2.10-2.15 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂Ph); 1.37-1.39 (3H, m, NCH₂CH₃)。

实施例 17 7-苄氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉溴盐 (17)

操作同实施例 14, 但使用 7-苄氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.42g, 收率 82%, mp 229-230 °C;

FAB-MS m/e 435;

IR (KBr) 3423, 3028, 2957, 2927, 2868, 1622, 1579, 1495, 1454, 1373, 1247, 1200, 1135, 1028, 819, 733;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80-8.81 (1H, d, H-3); 8.63-8.64 (1H, d, H-4); 8.40-8.42 (1H, d, H-5); 7.17-7.55 (12H, m, H-6, H-8, PhH); 6.05 (2H, s, NCH₂Ph); 5.37 (2H, s, OCH₂Ph); 4.63-4.66 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.09 (3H, s, CH₃); 1.68-1.71 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.30-1.34 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.86-0.89 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃)。

实施例 18 7-异丁氧基-2-苄基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉溴盐 (18)

操作同实施例 14, 但使用 7-异丁氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.40g, 收率 83%, mp 247-249 °C;

FAB-MS m/e 401;

IR (KBr) 3401, 3020, 2957, 2869, 1620, 1578, 1456, 1377, 1247, 1207, 1137, 1012, 821, 721;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.80-8.81 (1H, d, H-3); 8.62-8.64 (1H, d, H-4); 8.37-8.40 (1H, m, H-5); 7.35-7.43 (4H, m, PhH); 7.19-7.20 (2H, m, PhH, H-6); 7.08-7.10 (1H, m, H-8); 6.05 (2H, s, NCH₂Ph); 4.64-4.67 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 4.20-4.22 (2H, m, OCH₂[CH₂]₆CH₃); 3.09 (3H, s, CH₃); 1.71-1.82 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.46-1.49 (2H, m, OCH₂CH₂[CH₂]₅CH₃); 1.26-1.37 (12H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃, O[CH₂]₂[CH₂]₅CH₃); 0.85-0.94 (6H, m, N[CH₂]₃CH₃, O[CH₂]₇CH₃)。

实施例 19 7-正丁氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基- β -咔啉溴盐 (19)

操作同实施例 14, 但使用 7-正丁氧基-9-异丁基-1-甲基- β -咔啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.40g, 收率 84%, mp 246-248 °C;

FAB-MS m/e 401;

IR (KBr) 3410, 2957, 2927, 2867, 1620, 1576, 1457, 1375, 1253, 1209, 1138, 1030, 828;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81-8.12 (1H, d, H-3); 8.64-8.65 (1H, d, H-4); 8.37-8.39 (1H, d, H-5); 7.35-7.44 (4H, m, PhH); 7.17-7.19 (2H, d, H-6, H-8); 7.08-7.10 (1H, m, PhH); 6.04 (2H, s, CH₂Ph); 4.53-4.54 (2H, d, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 4.20-4.22 (2H, m, NCH₂CH[CH₃]₂); 3.06 (3H, s, CH₃); 2.04-2.09 (1H, m, NCH₂CH[CH₃]₂); 1.77-1.82 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.47-1.55 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.96-0.99 (3H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.83-0.84 (6H, d, NCH₂CH[CH₃]₂)。

实施例 20 7-正十烷氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基- β -咔啉溴盐 (20)

操作同实施例 14, 但使用 7-正十烷氧基-9-异丁基-1-甲基- β -咔啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.46 g, 收率 78%, mp 202-203 °C;

FAB-MS m/e 485;

IR (KBr) 3409, 2957, 2924, 2852, 1621, 1579, 1456, 1375, 1252, 1219, 1137, 1030, 820, 726;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82-8.84 (1H, d, H-3); 8.65-8.66 (1H, d, H-4); 8.38-8.40 (1H, d, H-5); 7.37-7.43 (4H, m, PhH); 7.18-7.20 (2H, d, H-6, H-8); 7.07-7.09 (1H, d, PhH); 6.06 (2H, s, CH_2Ph); 4.53-4.55 (2H, d, $\text{NCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$); 4.20-4.22 (2H, m, OCH_2 $[\text{CH}_2]_8\text{CH}_3$); 3.07 (3H, s, CH_3); 2.04-2.10 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$); 1.77-1.83 (2H, m, OCH_2CH_2 $[\text{CH}_2]_7\text{CH}_3$); 1.44-1.50 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $[\text{CH}_2]_6\text{CH}_3$); 1.26-1.36 (12H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $[\text{CH}_2]_6\text{CH}_3$); 0.83-0.86 (9H, m, $\text{O}[\text{CH}_2]_9\text{CH}_3$, $\text{NCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$).

实施例 21 7-苯丙氧基-2-苄基-9-异丁基-1-甲基- β -咔啉溴盐 (21)

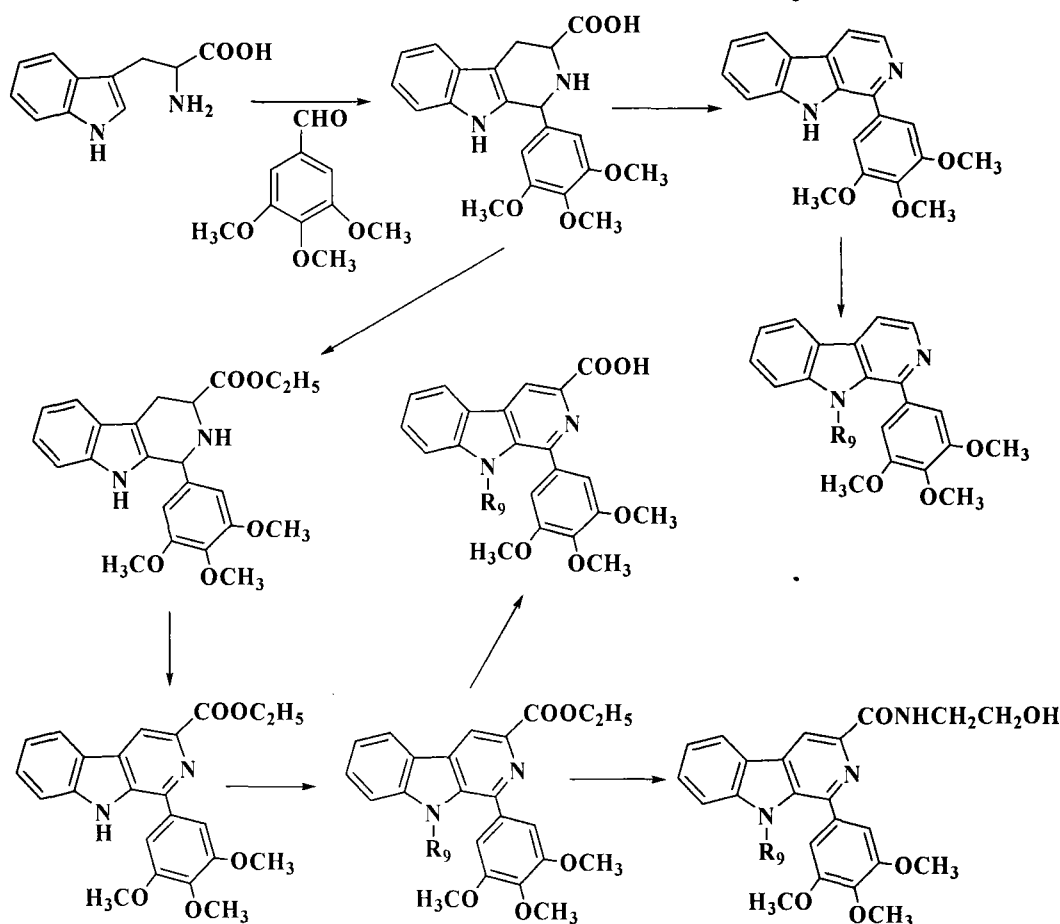
操作同实施例 14, 但使用 7-苯丙氧基-9-异丁基-1-甲基- β -咔啉作为反应原料。得淡黄色晶体 0.39g, 收率 72%, mp 204-206°C;

FAB-MS m/e 463;

IR (KBr) 3410, 3023, 2957, 2871, 1621, 1579, 1454, 1253, 1216, 1137, 1032, 821, 728;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81-8.83 (1H, d, H-3); 8.65-8.66 (1H, d, H-4); 8.39-8.41 (1H, d, H-5); 7.11-7.44 (13H, m, PhH, H-6, H-8); 6.05 (2H, s, CH_2Ph); 4.52-4.54 (2H, d, $\text{NCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$); 4.21-4.24 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.06 (3H, s, CH_3); 2.80-2.83 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.03-2.14 (3H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 0.82-0.83 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}[\text{CH}_3]_2$).

合成路线 2



以下实施例 22-27 的化合物可通过合成路线 2 来完成：

实施例 22 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (22)

步骤 A: 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸

L-色氨酸 (40.8g, 200mol)、3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (40g, 200mol) 和冰醋酸 250ml 混合，加热回流 3 小时；将反应混合液倒入冰水中，氢氧化钠调节 pH 至 5-6，即析出淡黄色固体，过滤，水洗，干燥，得淡黄色固体 76.0g，不需纯化，可直接用于下一步反应。

步骤 B: 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸乙酯

1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸 (76.0g)、无水乙醇 1000ml 和二氯亚砷 (30ml) 混合，加热回流反应 6 小时，减压蒸除乙醇，残留物溶于冷水，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得黄色油状物，乙酸乙酯重结晶，

析出白色晶体，过滤，乙醚洗涤，干燥，得白色固体 53.0 g。不需要进一步纯化，可直接用于下一步反应。

步骤 C: 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咪啉-3-羧酸乙酯

1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-1,2,3,4-四氢-β-咪啉-3-羧酸乙酯 (53.0g, 130mmol)、硫 (16g, 500mmol)、二甲苯 (250ml) 混合，加热回流 10 小时，冷却，析出黄色晶体，过滤，冷二甲苯洗涤，随后石油醚充分洗涤，干燥，得黄色固体。将上述固体用乙酸乙酯重结晶，得白色晶体 46.3g，收率 87%，mp 229-230°C；

FAB-MS m/e (M+1) 407;

IR (KBr) 3252, 2991, 2940, 2832, 1711, 1625, 1588, 1501, 1455, 1391, 1248, 1127, 1006, 840, 745;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.28 (1H, s, NH); 8.80 (1H, s, H-4); 8.20-8.22 (1H, d, H-8); 7.58-7.63 (2H, m, H-5, H-6); 7.36-7.39 (1H, m, H-7); 4.51-4.55 (2H, m, OCH₂CH₃); 3.87-3.89 (9H, m, OCH₃); 1.47-1.50 (3H, m, OCH₂CH₃).

实施例 23 乙基 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咪啉-3-羧酸酯 (23)

1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咪啉-3-羧酸乙酯(4.1g, 10mmol)、DMF (200ml) 混合，室温搅拌至澄清，加入 60%NaH (1.2g, 30mmol)，搅拌至无气泡产生，滴加碘代正丁烷 (30mmol)，室温搅拌反应，TLC 跟踪检测。反应完毕，将反应混合物倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，加入乙醇 100ml，浓盐酸调节 pH 至 2~3，减压浓缩至干，无水乙醇带水数次，得黄色油状物，丙酮重结晶，得黄色固体。将固体溶于水中，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用乙醚重结晶，得白色晶体 3.2g，收率 69%，mp 138-139°C；

FAB-MS m/e (M+1) 463;

IR (KBr) 3433, 3065, 2933, 1711, 1621, 1583, 1505, 1450, 1413, 1368, 1260, 1237, 1128, 1006, 739;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.89 (1H, s, H-4); 8.25-8.26 (1H, d, H-8);

7.62-7.65 (1H, m, H-5); 7.47-7.49 (1H, d, H-6); 7.36-7.39 (1H, m, H-7); 6.83 (2H, s, PhH); 4.51-4.55 (2H, m, OCH₂CH₃); 3.95-3.98 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.89-3.91 (9H, m, OCH₃); 1.46-1.49 (5H, m, OCH₂CH₃, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.95-0.99 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.70-0.73 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

实施例 24 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸 (24)

乙基 9-正丁基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉-3-羧酸酯(5mmol)、乙醇(100ml)、氢氧化钠(2.0g, 50mmol)、水(200ml)混合, 室温搅拌反应 24 小时, 冰水冷却, 浓盐酸调 pH 至 5~6, 减压蒸出乙醇, 析出黄色固体, 过滤, 水洗, 干燥, 得黄色固体 2.0g, 收率 97%, mp 215-216°C;

FAB-MS m/e (M+1) 435;

IR (KBr) 3300, 2962, 2873, 1736, 1620, 1584, 1506, 1456, 1410, 1362, 1304, 1238, 1125, 1002, 957, 824, 737;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.93 (1H, s, H-4); 8.45-8.47 (1H, d, H-8); 7.64-7.73 (2H, m, H-5, H-6); 7.35-7.38 (1H, m, H-7); 6.91 (2H, s, PhH); 3.99-4.02 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.78-3.82 (9H, m, OCH₃); 1.39-1.45 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.91-0.95 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.65-0.68 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

实施例 25 N-羟乙基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰胺 (25)

乙基 9-正丁基-1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-β-咔啉-3-羧酸酯(10mmol)、无水乙醇(150ml)、60%氢化钠(15mmol)、羟乙胺 (10ml), 加热回流, TLC 跟踪检测, 反应毕, 将反应混合液倾入冰水和乙酸乙酯的混合液中, 分出乙酸乙酯层, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 乙酸乙酯/石油醚重结晶, 得白色晶体 3.6g, 收率 74%, mp 197-198°C;

FAB-MS m/e (M+1) 478;

IR (KBr) 3354, 2955, 2932, 2871, 1644, 1620, 1584, 1533, 1503, 1446, 1368, 1231, 1129, 1055, 1004, 735;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.96 (1H, s, H-4); 8.25-8.26 (1H, d, H-8); 7.61-7.65 (1H, m, H-5); 7.46-7.47 (1H, d, H-6); 7.35-7.38 (1H, m, H-7); 6.80 (2H, s, PhH); 3.91-3.98 (5H, m, OCH_3 , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.85-3.87 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.66-3.69 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1.44-1.51 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.94-1.02 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.71-0.74 (3H, s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 26 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基- β -咔啉 (26)

步骤 A 与实施例 22 的操作相同。

步骤 B: 化合物 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (38.2g), 水(1000ml)混合, 加热至沸腾, 搅拌下加入重铬酸钾(180g) 和冰醋酸(240ml), 保温反应 10 分钟, 冰水冷却反应混合液至室温, 加入亚硫酸氢钠 (90g), 搅拌反应 5 分钟, 随后用氢氧化钠中和反应混合液至 pH 8, 乙酸乙酯萃取, 浓缩至干, 得棕褐色油状物; 无水乙醇重结晶, 得白色晶体 20g, 收率 60%, mp 167-169°C;

FAB-MS m/e (M+1) 335;

IR (KBr) 3556, 3309, 2937, 2832, 1624, 1583, 1502, 1456, 1404, 1346, 1232, 1126, 1000, 827, 751;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.79 (1H, s, NH); 8.52-8.53 (1H, d, H-3); 8.14-8.16 (1H, d, H-5); 7.91-7.92 (1H, d, H-8); 7.52-7.57 (2H, m, H-6, H-7); 7.29-7.32 (1H, m, H-4); 7.13 (2H, s, PhH); 3.90 (9H, s, OCH_3).

实施例 27 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基- β -咔啉 (27)

1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基- β -咔啉 (1.67g, 5mmol)、DMF (100ml)混合, 室温搅拌至澄清, 加入 60%NaH (0.6g, 15mmol), 搅拌至无气泡产生, 滴加碘代正丁烷 (15mmol), 室温搅拌反应, TLC 跟踪检测, 反应完毕, 将反应

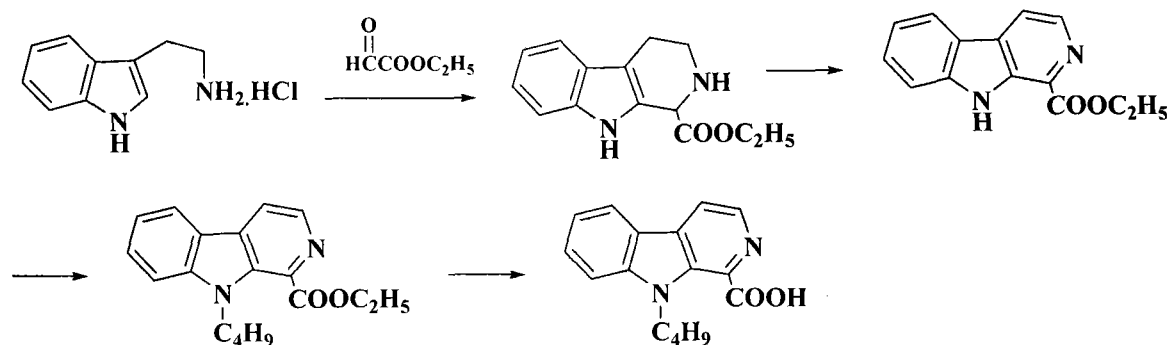
混合物倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，合并萃取液，水洗，饱和盐水洗，加入乙醇 100ml，浓盐酸调节 pH 至 2~3，减压浓缩至干，无水乙醇带水数次，得黄色油状物，丙酮重结晶，析出黄色晶体。过滤，丙酮洗，乙醚洗涤。将固体溶于水中，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，水洗，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，过滤，减压浓缩，残留物用乙醚或乙醚/石油醚重结晶，得白色晶体 1.4g，收率 83%，mp 118-119°C；

FAB-MS m/e (M+1) 391；

IR (KBr) 3013, 2959, 2931, 2835, 1617, 1582, 1505, 1450, 1410, 1362, 1238, 1123, 997, 831, 751；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.50 (1H, d, H-3); 8.17-8.19 (1H, d, H-8); 7.98-7.99 (1H, d, H-5); 7.57-7.61 (1H, m, H-7); 7.43-7.45 (1H, d, H-6); 7.30-7.32 (1H, m, H-4); 6.83 (2H, s, PhH); 3.98-4.01 (2H, m, NCH₂(CH₂)₂CH₃); 3.89-3.92 (9H, m, OCH₃); 1.44-1.47 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.94-1.01 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.70-0.73 (3H, m, 2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

合成路线 3



以下实施例 28-30 的化合物可通过合成路线 3 来完成：

实施例 28 乙基 β-咔啉-1-羧酸酯 (28)

步骤 A: 乙基 1,2,3,4-四氢-β-咔啉-1-羧酸酯

色胺盐酸盐 (19.61g, 100mmol)、乙醛酸乙酯 (30.6g, 250mmol) 和无水乙醇(400ml)混合，室温搅拌反应 3 小时，然后加热回流 5 小时，减压蒸除乙醇，得淡黄色油状物，丙酮重结晶，得淡黄色固体，即为产品得盐酸盐。将

盐酸盐溶于水，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，过滤，减压浓缩，得黄色油状物，乙醚/石油醚重结晶，得黄色针状晶体 21.3g，不需要纯化即可直接用于下一步反应。

步骤 B: 乙基 β -咔啉-1-羧酸酯

乙基 1,2,3,4-四氢- β -咔啉-1-羧酸酯 (12.2g, 50mmol)、二甲苯(200ml)、硫 (4.8g, 150mmol)混合，加热回流 6 小时，冰箱冷置，析出黄色固体；过滤，先用少量二甲苯洗，随后用大量石油醚洗，乙醇重结晶，得白色晶体 8.4g，收率 70%，mp 124-125°C；

FAB-MS m/e (M+1) 241；

IR (KBr) 3397, 3061, 2979, 2898, 1675, 1625, 1467, 1314, 1255, 1214, 1190, 1074, 846, 727；

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 9.93 (1H, s, NH); 8.60-8.61(1H, d, H-3); 8.14-8.16 (2H, m, H-4, H-5); 7.56-7.63 (2H, m, H-7, H-8); 7.32-7.35 (1H, m, H-6); 4.59-4.63 (2H, m, OCH_2CH_3); 1.53-1.56 (3H, m, OCH_2CH_3).

实施例 29 乙基 9-正丁基- β -咔啉-1-羧酸酯 (29)

乙基 β -咔啉-1-羧酸酯 (2.4g, 10mmol)、DMF(50ml)、60%氢化钠 (0.6g, 20mmol)混合，室温搅拌反应 5 分钟，加入碘代正丁烷 (5ml)，室温搅拌，TLC 跟踪检测，反应完毕，将反应液倒入冷水中，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，加入乙醇 50ml，浓盐酸酸化，减压浓缩至干，无水乙醇带水，丙酮重结晶，析出黄色固体，过滤，乙醚洗涤。将固体溶于水，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，减压浓缩至干，乙醚重结晶，得浅黄色油状物 2.2 g，收率 74%；

FAB-MS m/e (M+1) 297.

实施例 30 9-正丁基- β -咔啉-1-羧酸 (30)

乙基 9-正丁基- β -咔啉-1-羧酸酯 (1.48g, 5mmol)、水(50ml)、乙醇(30ml)、

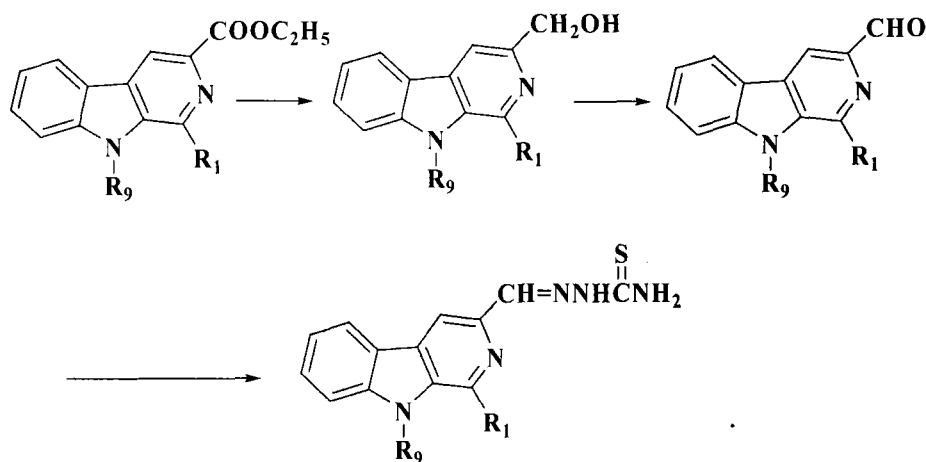
氢氧化钠 (1.2g, 30mmol) 混合, 室温搅拌反应 12 小时, 反应液用冰水冷却, 浓盐酸调节 pH 6.0 左右, 减压蒸除乙醇, 得黄色固体, 过滤, 水洗, 干燥, 无水乙醇重结晶, 得浅黄色固体 1.3g, 收率 97%, mp 133-134°C;

FAB-MS m/e (M+1) 269;

IR (KBr) 3008, 2955, 2873, 1667, 1622, 1594, 1516, 1467, 1309, 1242, 1208, 1127, 1094, 1014, 893, 838, 752;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.40 (3H, m, H-3, H-4, H-5); 7.77-7.79 (1H, d, H-6); 7.66-7.70 (1H, t, H-7); 7.33-7.37 (1H, t, H-8); 4.62-4.65 (2H, t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64-1.67 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.20-1.25 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.83-0.86 (3H, t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

合成路线 4



以下实施例 31-45 的化合物可通过合成路线 4 来完成:

实施例 31 3-羟甲基-9-苄基- β -咔啉 (31)

乙基 9-苄基- β -咔啉-3-羧酸酯 (10mmol)、THF (200ml)、 LiBH_4 (30mmol) 混合后, 室温搅拌反应, TLC (石油醚/丙酮=1/1) 跟踪检测, 反应完毕, 将反应混合液缓慢倒入 200ml 冰水中, 搅拌反应 10 分钟, 滴加浓盐酸至 pH 2, 室温搅拌 4 小时。混合物用冰水冷却, 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 9, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 丙酮重结晶, 得白色晶体 1.5g, 收率 52%, mp 120-121°C;

FAB-MS m/e (M+1) 289;

IR (KBr) 3170, 2938, 1627, 1559, 1495, 1467, 1363, 1264, 1205, 1048;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.73 (1H, s, H-1); 8.13-8.15 (1H, H-4); 7.96 (1H, s, H-5); 7.54-7.58 (1H, m, H-8); 7.41-7.43 (1H, d, H-7); 7.28-7.31 (1H, m, H-6); 7.11-7.27 (5H, m, PhH); 5.51 (2H, s, CH₂PhH); 4.94 (2H, m, CH₂OH); 4.01 (1H, s, CH₂OH)。

实施例 32 3-羟甲基-9-苯丙基-β-咔啉 (32)

操作同实施例 31, 但使用乙基 9-苯丙基-β-咔啉-3-羧酸酯为原料。得白色晶体 2.0g, 收率 63%, mp 98-100°C;

FAB-MS m/e (M+1) 317;

IR (KBr) 3382, 3031, 2949, 2929, 2860, 1622, 1550, 1496, 1468, 1333, 1278, 1242, 1064, 1006, 872, 753;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.73 (1H, s, H-1); 8.12-8.14 (1H, d, H-4); 7.94 (1H, s, H-6); 7.56-7.60 (1H, m, H-5); 7.36-7.38 (1H, d, H-8); 7.15-7.38 (6H, m, H-7, PhH); 4.94 (2H, s, CH₂OH); 4.36-4.40 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.70-2.73 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.22-2.29 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph)。

实施例 33 3-羟甲基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉 (33)

操作同实施例 31, 但使用乙基 9-正丁基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸酯为原料。得白色晶体 2.1g, 收率 78%, mp 115-116°C;

FAB-MS m/e (M+1) 269;

IR (KBr) 3153, 2967, 2918, 2838, 1619, 1557, 1477, 1362, 1278, 1245, 1208, 1075, 988, 871, 741;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.79-8.81 (1H, m, H-4); 8.52 (1H, s, H-6); 8.28-8.32 (1H, m, H-5); 8.14-8.16 (1H, d, H-8); 7.96-8.00 (1H, m, H-7); 5.61 (2H, s, CH₂OH); 5.15-5.19 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.77 (3H, s, CH₃); 2.46-2.54 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.08-2.18 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.66-1.69 (3H,

m, NCH₂CH₂CH₂CH₃)。

实施例 34 3-羟甲基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基-β-咔啉 (34)

操作同实施例 31, 但使用乙基 9-(4'-氟)苄基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸酯为原料。得白色晶体 2.3g, 收率 72%, mp 114-115°C;

FAB-MS m/e (M+1) 321;

IR (KBr) 3188, 3044, 2925, 2870, 1619, 1564, 1506, 1477, 1456, 1345, 1282, 1208, 1125, 1039, 839, 744;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.16 (1H, m, H-4); 7.87 (1H, s, H-6); 7.52-7.59 (1H, m, H-5); 7.25-7.36 (2H, m, H-7, H-8); 7.25-7.26 (1H, m, PhH); 6.91-6.98 (4H, m, PhH); 5.74 (2H, s, CH₂Ph); 4.91 (2H, s, CH₂OH); 2.91 (3H, s, CH₃)

实施例 35 1-(3',4',5'-三甲氧基)苄基-3-羟甲基-9-正丁基-β-咔啉 (35)

操作同实施例 31, 但使用乙基 1-(3',4',5'-三甲氧基)苄基-9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸酯为原料。得白色晶体 3.2g, 收率 76%, mp 127-128°C;

FAB-MS m/e (M+1) 421;

IR (KBr) 3338, 3181, 3061, 2986, 2832, 1621, 1583, 1505, 1465, 1409, 1366, 1297, 1235, 1179, 1126, 1051, 998, 833, 739;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.31 (1H, d, H-4); 8.20 (1H, s, H-6); 7.57-7.65 (2H, m, H-5, H-8); 7.25-7.29 (1H, m, H-7); 6.84 (2H, s, PhH); 4.72-4.74 (2H, d, CH₂OH); 3.93-3.97 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.80 (6H, s, OCH₃); 3.75 (3H, s, OCH₃); 1.31-1.39 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.86-0.92 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.62-0.66 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃)。

实施例 36 3-醛基-9-苄基-β-咔啉 (36)

3-羟基-9-苄基-β-咔啉 (10mmol)、乙腈 (250ml)、活性 MnO₂ (100mmol) 混合, 加热回流, TLC 跟踪检测。反应完毕, 过滤除去 MnO₂, 减压浓缩至干,

得黄色固体。将固体溶于乙酸乙酯，活性炭脱色，减压浓缩，丙酮重结晶，得白色晶体 2.1g，收率 73%，mp 139-140°C；

FAB-MS m/e (M+1) 287；

IR (KBr) 3061, 2938, 2814, 2724, 1702, 1622, 1579, 1497, 1464, 1358, 1332, 1268, 1178, 1055, 1025, 901, 728；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.31 (1H, s, CHO); 8.97 (1H, s, H-1); 8.80 (1H, s, H-4); 8.26-8.28 (1H, d, H-6); 7.66-7.70 (1H, m, H-5); 7.54-7.56 (1H, d, H-7); 7.42-7.46 (1H, m, H-8); 7.15-7.31 (5H, m, PhH); 5.64 (2H, s, CH₂Ph)。

实施例 37 3-醛基-9-苯丙基-β-咔啉 (37)

操作同实施例 36，但使用 3-羟甲基-9-苯丙基-β-咔啉为反应原料。得白色晶体 2.2g，收率 70%，mp 97-98°C；

FAB-MS m/e (M+1) 315；

IR (KBr) 3386, 3061, 3024, 2929, 2884, 2791, 2710, 1702, 1622, 1579, 1501, 1467, 1369, 1333, 1252, 1175, 1023, 905, 738；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.83 (1H, s, CHO); 9.32 (1H, s, H-1); 8.96 (1H, s, H-4); 8.35-8.37 (1H, d, H-6); 7.85-7.89 (1H, m, H-5); 7.55-7.61 (2H, m, H-7, H-8); 7.13-7.30 (5H, m, PhH); 4.64-4.67 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.79-2.82 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.34-2.38 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph)。

实施例 38 3-醛基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉 (38)

操作同实施例 36，但使用 3-羟甲基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉为反应原料。得白色晶体 1.9g，收率 71%，mp 103-104°C；

FAB-MS m/e (M+1) 267；

IR (KBr) 3342, 3059, 3019, 2958, 2930, 2869, 1679, 1619, 1570, 1456, 1370, 1337, 1297, 1248, 1196, 1112, 961, 736；

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.45 (1H, s, CHO); 8.67 (1H, s, H-4); 8.21-8.23 (1H, d, H-6); 7.40-7.73 (3H, m, H-5, H-7, H-8); 4.61-4.65 (2H, m,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.27 (3H, s, CH_3); 1.87-1.93 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.46-1.52 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.99-1.03 (3H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 39 3-醛基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咔啉 (39)

操作同实施例 36, 但使用 3-羟甲基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咔啉为反应原料。得白色晶体 2.1g, 收率 66%, mp 137-139°C;

FAB-MS m/e (M+1) 319;

IR (KBr) 3339, 3060, 3020, 2948, 1678, 1616, 1564, 1511, 1458, 1381, 1335, 1294, 1258, 1206, 1126, 966, 837, 739;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 10.32 (1H, s, CHO); 8.68 (1H, s, H-4); 8.24-8.26 (1H, d, H-6); 7.62-7.66 (1H, m, H-5); 7.41-7.45 (2H, m, H-7, H-8); 6.93-7.01 (4H, m, PhH); 5.88 (2H, s, NCH_2Ph); 3.04 (3H, s, CH_3).

实施例 40 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-3-醛基-9-正丁基- β -咔啉 (40)

操作同实施例 36, 但使用 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-3-羟甲基-9-正丁基- β -咔啉为反应原料。得白色晶体 3.0g, 收率 72%, mp 150-151°C;

FAB-MS m/e (M+1) 419;

IR (KBr) 3059, 3002, 2958, 2809, 1694, 1618, 1582, 1505, 1464, 1410, 1363, 1244, 1203, 1124, 1001, 969, 851, 754;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 10.26 (1H, s, CHO); 8.76 (1H, s, H-4); 8.25-8.27 (1H, d, H-6); 7.64-7.68 (1H, m, H-5); 7.49-7.51 (1H, d, H-8); 7.38-7.42 (1H, m, H-7); 6.84 (2H, s, PhH); 3.98-4.02 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.93 (3H, s, OCH_3); 3.91 (6H, s, OCH_3); 1.48-1.56 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.96-1.06 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.73-0.76 (3H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 41 9-苄基- β -咔啉-3-醛基缩氨基硫脲 (41)

3-醛基-9-苄基- β -咔啉 (2mmol)、氨基硫脲 (2mmol)、无水乙醇 (100ml) 混合, 加热回流 12 小时, 反应过程中淡黄色析出固体。冷却至室温, 过滤,

得黄色固体。无水乙醇重结晶三次，得黄色固体 0.48g，收率 67%，mp 244-246℃；

FAB-MS m/e (M+1) 360;

IR (KBr) 3393, 3279, 3175, 3025, 2924, 2748, 1626, 1596, 1538, 1497, 1465, 1360, 1332, 1296, 1214, 1097, 1003, 734;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (1H, s, NH); 9.07 (1H, s, NH); 9.02 (1H, s, H-1); 8.27-8.30 (3H, m, H-4, H-8, CH=NNH); 8.09 (1H, s, H-5); 7.75-7.77 (1H, d, H-7); 7.59-7.64 (1H, m, CH=N); 7.27-7.36 (6H, m, H-6, PhH); 5.78 (2H, s, NCH₂Ph)。

实施例 42 9-苯丙基-β-咪啉-3-醛基缩氨基硫脲 (42)

操作同实施例 41，但使用 3-醛基-9-苯丙基-β-咪啉为反应原料。得黄色固体 0.51g，收率 68%，mp 225-226℃；

FAB-MS m/e (M+1) 388;

IR (KBr) 3385, 3237, 3160, 3025, 2936, 1626, 1593, 1527, 1495, 1354, 1331, 1292, 1246, 1087, 834, 743;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (1H, s, NH); 9.05 (1H, s, NH); 8.94 (1H, s, H-1); 8.24-8.30 (3H, m, H-4, H-8, CH=NNH); 8.08 (1H, s, H-5); 7.60-7.69 (2H, m, H-7, CH=N); 7.23-7.35 (6H, m, H-6, PhH); 4.52-4.55 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.65-2.69 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.10-2.18 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph)。

实施例 43 9-正丁基-1-甲基-β-咪啉-3-醛基缩氨基硫脲 (43)

操作同实施例 41，但使用 3-醛基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉为反应原料。得黄色固体 0.4g，收率 59%，mp 214-216℃；

FAB-MS m/e (M+1) 340;

IR (KBr) 3404, 3275, 3168, 3104, 2958, 2927, 2864, 2769, 1620, 1600, 1532, 1453, 1367, 1329, 1247, 1203, 1063, 819, 735;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (1H, s, **NH**); 8.91 (1H, s, **NH**); 8.30 (1H, s, H-4); 8.22-8.24 (2H, m, H-8, **CH=NNH**); 8.06 (1H, s, H-5); 7.72-7.74 (1H, m, H-7); 7.59-7.63 (1H, m, **CH=N**); 7.31-7.34 (1H, m, H-6); 4.57-4.68 (2H, m, **NCH₂CH₂CH₂CH₃**); 2.98 (3H, s, **CH₃**); 1.71-1.80 (2H, m, **NCH₂CH₂CH₂CH₃**); 1.34-1.43 (2H, m, **NCH₂CH₂CH₂CH₃**); 0.90-0.94 (3H, m, **NCH₂CH₂CH₂CH₃**).

实施例 44 9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咪啉-3-醛基缩氨基硫脲 (44)

操作同实施例 41, 但使用 3-醛基-9-(4'-氟)苄基-1-甲基- β -咪啉为反应原料。得黄色固体 0.52g, 收率 66%, mp 244-245°C;

FAB-MS m/e (M+1) 392;

IR (KBr) 3401, 3271, 3175, 3104, 2939, 2769, 1623, 1601, 1530, 1455, 1359, 1329, 1288, 1213, 1155, 1103, 1061, 1003, 838, 742;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (1H, s, **NH**); 8.97 (1H, s, **NH**); 8.28-8.31 (2H, m, H-4, H-8); 8.21 (1H, s, **CH=NNH**); 8.09 (1H, s, H-5); 7.66-7.69 (1H, d, J=10.5Hz, **CH=N**); 7.57-7.61 (1H, m, H-7); 7.33-7.36 (1H, m, H-6); 6.98-7.14 (4H, m, **PhH**); 5.91 (2H, s, **NCH₂Ph**); 2.90 (3H, s, **CH₃**).

实施例 45 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-9-正丁基- β -咪啉-3-醛基缩氨基硫脲 (45)

操作同实施例 41, 但使用 1-(3',4',5'-三甲氧基)苯基-3-醛基-9-正丁基- β -咪啉为反应原料。得黄色固体 0.73g, 收率 74%, mp 145-147°C;

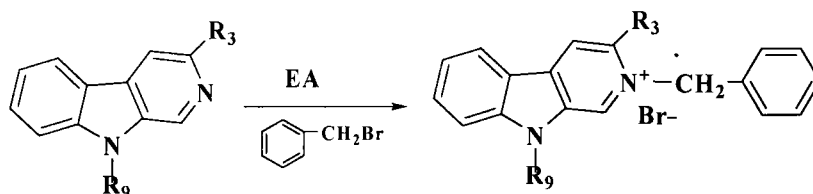
FAB-MS m/e (M+1) 492;

IR (KBr) 3525, 3351, 3150, 2958, 2936, 2827, 1618, 1572, 1538, 1503, 1462, 1436, 1332, 1233, 1127, 1098, 978, 834, 733;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (1H, s, **NH**); 9.10 (1H, s, **NH**); 8.26-8.35 (3H, m, H-4, H-8, **CH=NNH**); 8.13 (1H, s, H-5); 7.61-7.70 (2H, d, **CH=N**, H-7); 7.33-7.37 (1H, m, H-6); 6.88 (2H, s, **PhH**); 3.93-3.97 (2H, m, **NCH₂CH₂CH₂CH₃**); 3.81 (6H, s, **OCH₃**); 3.77 (3H, s, **OCH₃**); 1.36-1.42 (2H, m,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.89-0.95 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.64-0.68 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)。

合成路线 5



以下实施例 46-47 的化合物可通过合成路线 5 来完成:

实施例 46 3-羟甲基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐 (46)

将 3-羟甲基-9-苯丙基- β -咔啉 (0.25g, 1mmol)、乙酸乙酯 (50ml) 和溴化苄 (10ml) 混合, 加热回流反应 12 小时, 反应液冷却, 过滤, 乙醚洗涤, 得黄色固体。将黄色固体加入 100ml 无水乙醇中, 加热溶解, 趁热过滤, 滤液减压浓缩至 40ml, 冰箱重结晶, 得黄色晶体 0.40g, 收率 80%, mp 241-242 °C;

FAB-MS m/e 407;

IR (KBr) 3228, 3026, 3004, 2942, 1641, 1606, 1513, 1458, 1338, 1205, 1132, 1089, 740;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (1H, s, H-1); 8.93 (1H, s, H-4); 8.60-8.62 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$, H-6); 7.97-7.99 (2H, m, H-5, H-7); 7.11-7.52 (11H, m, H-8, PhH); 6.10 (2H, s, CH_2Ph); 4.87 (2H, s, CH_2OH); 4.70-4.74 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.67-2.71 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.19-2.23 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

实施例 47 3-醛基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐 (47)

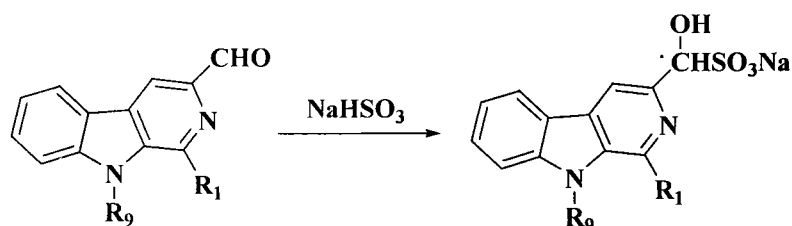
操作同实施例 46, 但使用 3-醛基-9-苯丙基- β -咔啉为反应原料。得黄色晶体 0.16g, 收率 32%, mp 180-181 °C;

FAB-MS m/e 405;

IR (KBr) 2965, 2930, 1709, 1630, 1522, 1457, 1340, 1254, 1178, 1106, 772;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (1H, s, H-1); 10.20 (1H, s, H-4); 9.53 (1H, s, H-6); 8.70-8.72 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$, H-5); 8.08-8.10 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$, H-7); 7.96-8.00 (1H, m, H-8); 7.11-7.66 (10H, m, PhH); 6.50 (2H, s, CH_2Ph); 4.87 (2H, s, CH_2OH); 4.83-4.87 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.70-2.74 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.26-2.29 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

合成路线 6

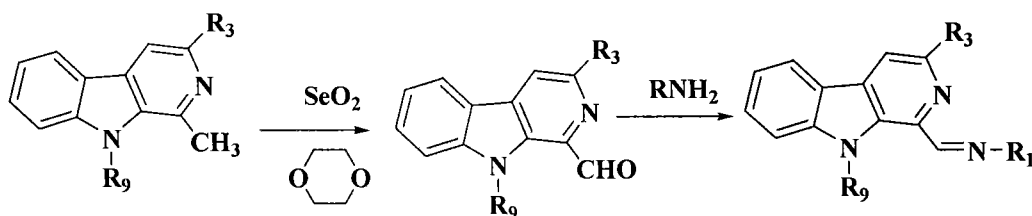


以下实施例 48 的化合物可通过合成路线 6 来完成:

实施例 48 3-醛基-9-苯丙基- β -咔啉亚硫酸氢钠加成盐 (48)

将 3-醛基-9-苯丙基- β -咔啉 (2mmol) 加入 25ml 亚硫酸氢钠饱和溶液中, 室温搅拌反应 12 小时, 过滤, 50% 的乙醇溶液洗涤, 得淡黄色固体。将淡黄色固体溶于 100ml 50% 的乙醇溶液, 加热回流, 直至溶液澄清, 趁热过滤, 滤液冷却至室温, 析出白色固体, 过滤, 50% 的乙醇溶液洗涤, 干燥, 得白色固体 0.14g, 收率 32.3%, mp 132-133 $^{\circ}\text{C}$; FAB-MS m/e 418.

合成路线 7



以下实施例 49-51 的化合物可通过合成路线 7 来完成:

实施例 49 1-醛基-9-苯丙基- β -咔啉 (49)

将 9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉 (10mmol)、二氧化硒 (20mmol) 置于 100ml 圆底烧瓶中, 然后加入 50ml 新蒸的 1,4-二氧六环, 加热回流 4 小时, 趁热过

滤，并用少量乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩再加少量硅胶旋干，硅胶柱层析，V(石油醚): V(乙酸乙酯)=10:1- 4: 1 洗脱，收集产物点，减压浓缩，得黄色固体，产率 70%，mp 69-70°C；

ESI-MS for $C_{21}H_{18}N_2O$ $[M + H]^+$, Calcd: 314, Found: 337;

IR (KBr, cm^{-1}) 3059, 3028, 2943, 2917, 2826, 1703, 1620, 1541, 1442, 1419, 1369, 1340, 1182, 1086, 1038, 930, 858, 828, 754, 744;

1H -NMR($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 10.30(1H, s, CHO), 8.64 (1H, d, H-3), 8.18-8.13(2H, t, H-4,H-8), 7.62(1H, t, ArH), 7.39-7.34 (2H,m, ArH), 7.29-7.26(2H, m, ArH), 7.18-7.14(3H, m, ArH), 4.91 (2H, m, NCH_2), 2.72(2H, m, $NCH_2CH_2CH_2$), 2.14(2H, t, NCH_2CH_2);

实施例 50 9-苯丙基- β -咔啉-1-醛基缩氨基硫脲(50)

在 50ml 圆底烧瓶中加入 1-醛基-9-苯丙基- β -咔啉 (1mmol)，氨基硫脲 (1mmol) 和乙醇 (30ml)，于 85°C 油浴搅拌回流过夜，有黄色晶体析出，减压浓缩至约 10ml，冰箱重结晶，抽滤，干燥得黄色晶体，产率 77%，mp 187-188°C；

ESI-MS for $C_{22}H_{21}N_5S$ $[M + H]^+$, Calcd: 387, Found: 388;

1H -NMR(DMSO, 300 MHz) δ : 12.14(1H, s, NH), 8.80 (1H, s, H-3), 8.62 (1H, m, ArH), 8.57-8.54 (2H, m, ArH), 8.44 (1H, m, ArH), 7.77 (2H, s, ArH), 7.41(1H, s, ArH), 7.21-7.19(2H, d, ArH), 7.13-7.11 (2H, d, ArH), 4.72(2H, s, NCH_2), 2.66(2H, m, NCH_2CH_2), 2.03(2H, m, $NCH_2CH_2CH_2$).

实施例 51 9-苯丙基- β -咔啉-1-醛缩甲氧胺(51)

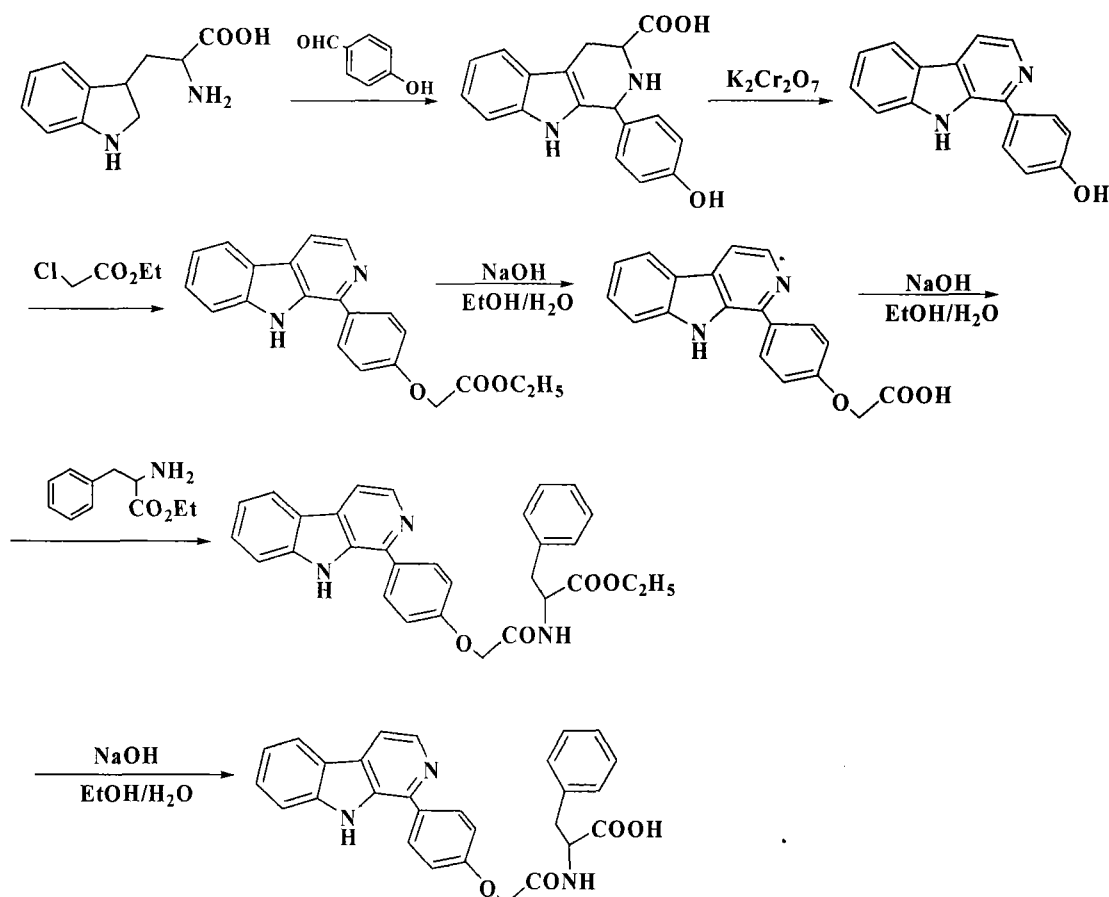
称取氢氧化钠 (1mmol) 于小烧杯，加约 1ml 水溶解，再加入甲氧胺 (1mmol)，待其全溶后加入盛有 1-醛基-9-苯丙基- β -咔啉 (1mmol) 的乙醇液 (30ml) 的 50ml 圆底烧瓶中，室温搅拌 2 h，TLC 跟踪检测，待其反应完全后停止反应，减压浓缩，冰箱放置，抽滤得黄色晶体，产率 82%，mp 123-124°C；

ESI-MS for $C_{22}H_{21}N_3O$, $[M + H]^+$ Calcd: 343, Found: 344;

1H -NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 8.53(1H, d, H-3), 8.16-8.13(2H, s, ArH, CHN), 7.67-7.61(1H, m, ArH), 7.38-7.36(1H, m, ArH), 7.36-7.33(1H, m, ArH), 7.30-7.25(3H, m, ArH), 7.21-7.18(3H, m, ArH), 4.74(2H, t, NCH_2), 2.85(2H, t, $NCH_2CH_2CH_2$), 2.31(2H, m, NCH_2CH_2), 1.66(3H, s, OCH_3);

^{13}C -NMR (DMSO, 300MHz) δ : 142.18, 141.48, 140.27, 137.23, 131.37, 130.62, 128.94, 128.71, 126.53, 123.01, 121.58, 120.28, 119.66, 117.89, 113.98, 111.12, 43.82, 32.86, 32.09。

合成路线 8



以下实施例 52-53 的化合物可通过合成路线 8 来完成:

实施例 52 *N*-(4- β -咔啉-苯氧乙酰)苯丙氨酸乙酯 (52)

步骤 A: 1-(4'-羟基)苯基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸

在 250ml 圆底烧瓶中加入 L-色氨酸 (12.24g, 60mmol)、对羟基苯甲醛

(7.38g, 60mmol) 和冰醋酸 (150ml), 混合物 85°C 油浴搅拌 10h, 有白色固体析出, 停止反应, 冷却至室温后, 将混合物倾入冰水, 用氢氧化钠溶液调 pH 至 5-6, 冰箱放置 2-3h, 抽滤, 水洗, 干燥, 得淡黄色固体, 产率 96%, mp 233-235°C。

步骤 B: 1-(4'-羟基)苯基-β-咔啉

将 1-(4'-羟基)苯基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸 (50mmol) 加入 500ml 水中, 加热至沸后, 搅拌下先后加入 350ml 10% 的重铬酸钾溶液和 100ml 冰醋酸, 继续加热搅拌反应 5 分钟, 冷却反应液至室温, 抽滤, 所得固体再用氢氧化钠溶液溶解, 滤出不溶物杂质, 滤液用 HCl 调 pH 至 6-7, 有大量黄色沉淀析出, 抽滤, 干燥, 得黄色固体, 产率 60%。不需纯化即可直接用于下一步反应。

步骤 C: 1-(4'-乙氧基羰基亚甲氧基)苯基-β-咔啉

在 250ml 圆底烧瓶中加入 1-(4'-羟基)苯基-β-咔啉 (5.2g, 20mmol)、经研磨成粉末的无水碳酸钾 (40mmol) 和干燥过的丙酮 100ml, 70°C 油浴加热搅拌, 回流 1h 后滴加氯乙酸乙酯 (40mmol), 继续回流过夜。TLC 跟踪检测, 反应完毕, 抽滤, 滤液减压旋干, 硅胶柱层析 (V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1 洗脱), 得黄色固体, 产率 90%, mp 175-176°C;

ESI-MS for $C_{21}H_{18}N_2O_3$ $[M + H]^+$, Calcd: 346.38 Found: 347.40;

IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3362, 3056, 2975, 2877, 1751, 1606, 1506, 1462, 1278, 1232, 1070, 832, 746, 604;

1H -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 8.44(1H, d, ArH), 8.36 (1H, d, ArH), 8.13(1H, d, ArH), 8.08(1H, d, ArH), 7.63 (1H, t, ArH), 7.51(1H, d, ArH), 4.24 (2H, q, CH_2), 4.04(2H, s, OCH_2CO_2), 1.27 (3H, t, CH_3);

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 168.91, 158.11, 142.83, 141.03, 138.99, 133.74, 132.16, 129.92, 129.70, 128.47, 121.79, 120.13, 115.05, 113.66, 112.06, 65.50, 61.74, 14.52。

步骤 D: 1-(4'-乙氧基羰基亚甲氧基)苯基-β-咔啉 (30mmol)、氢氧化钠 (150mmol) 水溶液 80ml, 和乙醇 80ml, 油浴搅拌回流 1.5 小时, 反应毕,

用 10% HCl 溶液调 pH 至 5-6, 有黄色絮状沉淀析出, 冰箱放置冷却, 抽滤的黄色固体, 烘干, 产率 95%, mp 192-194°C;

ESI-MS for $C_{19}H_{14}N_2O_3$ $[M-H]^-$, Calcd: 318.33 Found: 317.35;

IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3368, 3053, 2972, 2839, 1727, 1689, 1587, 1459, 1421, 1334, 1241, 1144, 1022, 958, 739, 667, 605;

1H -NMR (DMSO, 300MHz) δ : 11.47(1H, s, NH), 8.39 (1H, d, H-3), 8.22 (1H, d, H-4), 8.04 (1H, d, H-8), 7.95(2H, d, ArH), 7.62(1H, d, H-5), 7.52(1H, m, H-6), 7.23(1H, m, H-7), 7.10 (2H, m, ArH), 4.71 (2H, s, CH_2).

步骤 E: *N*- (4- β -咪啉-苯氧乙酰) 苯丙氨酸乙酯

在 50ml 圆底烧瓶中, 加入步骤 D 所得固体 (5mmol)、缩合剂 N,N' -羰基双咪唑 (10mmol) 和 30ml 干燥的 DMF, 50°C 水浴搅拌 1h 后, 再加入 *L*-苯丙氨酸乙酯 (5mmol), 50°C 水浴继续搅拌反应 24h, TLC 跟踪检测, 反应完毕, 停止反应, 减压浓缩至油状物, 硅胶柱分离, V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1 洗脱, 收集产物点, 减压浓缩, 得白色针晶体, 产率 81%, mp 102-103°C;

ESI-MS for $C_{30}H_{27}N_3O_4$ $[M+H]^+$, Calcd: 493.55, Found: 494.65;

IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3413, 3060, 2977, 1625, 1565, 1533, 1437, 749;

1H -NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 8.55(1H, s, NH), 8.53 (1H, d, H-3), 8.15 (1H, s, H-4), 7.94-7.91 (3H, m, ArH), 7.53-7.52 (2H, m, ArH, CONH), 7.34-7.22(4H, m, ArH), 7.13-7.06(5H, m, ArH), 4.96(1H, m, CH), 4.56(2H, s, OCH_2CO), 4.21(2H, q, CO_2CH_2), 3.18(2H, d, $ArCH_2$), 1.26(3H, t, CH_3);

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 171.24, 167.96, 157.54, 142.50, 140.82, 139.41, 135.75, 133.66, 132.82, 129.91, 129.44, 128.82, 127.44, 122.03, 121.92, 120.36, 115.42, 113.80, 111.96, 67.47, 62.02, 53.11, 38.38, 14.49.

实施例 53 *N*- (4- β -咪啉-苯氧乙酰) 苯丙氨酸 (53)

将化合物 *N*- (4- β -咪啉-苯氧乙酰) 苯丙氨酸乙酯 (1mmol) 溶于 10 ml 无水乙醇中、再加入 NaOH (5mmol) 的 10 ml 水溶液, 加热回流反应 1.5 小时。反应完全后, 蒸去部分乙醇, 再用 2M 盐酸中和至 pH 5, 冷冻放置待析

出，抽滤得黄色固体，收率 94%，mp 151-152°C；

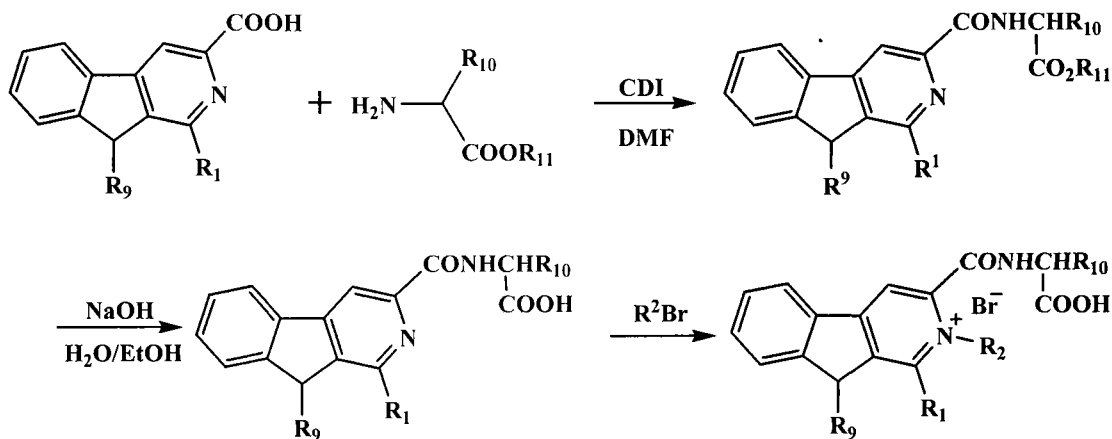
ESI-MS for $C_{28}H_{23}N_3O_4$ $[M-H]^-$, Calcd: 465.50 Found: 464.60;

IR (KBr, cm^{-1}) 3409, 3061, 2925, 1667, 1628, 1509, 1383, 1236, 1182, 1058, 832, 749;

1H -NMR(DMSO, 300MHz) δ : 11.47 (1H, s, COOH), 8.40(1H, d, H-3), 8.35(1H, d, H-4), 8.23 (1H, d, H-8), 8.06(1H, d, H-5), 7.96-7.93 (2H, m, ArH), 7.64-7.62 (1H, d, CONH, H-4), 7.56-7.50(1H, m, ArH), 7.28-7.17(5H, m, ArH), 7.10-7.07(2H, m, ArH), 4.59(2H, s, OCH_2CO), 4.56-4.51(1H, m, CH), 3.12-3.02(2H, d, $ArCH_2$);

^{13}C -NMR (DMSO, 300MHz) δ : 173.28, 168.12, 158.64, 142.54, 141.73, 138.86, 138.14, 133.42, 132.13 130.28, 129.82, 128.87, 127.11, 122.18, 121.54, 120.13, 115.58, 114.07, 113.11, 67.52, 54.01, 37.40。

合成路线 9



以下实施例 54-61 的化合物可通过合成路线 9 来完成：

实施例 54 *N*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯 (54)

步骤 A: L-苯丙氨酸乙酯的合成

将 10 mmol L-苯丙氨酸分散在于 100 ml 无水乙醇中，置于低温反应器中冷却到 -5°C 并搅拌，低温下缓慢滴加 0.8 ml (10 mmol) 二氯亚砷，滴加完毕溶液澄清，升至室温继续搅拌 10 小时。反应完毕，减压除去过量甲醇和氯化亚砷，即得 L-苯丙氨酸乙酯的盐酸盐。

将L-苯丙氨酸乙酯盐酸盐溶于无水乙醇中，加入2倍量无水BaO，室温搅拌过夜，静置后抽滤，减压旋蒸回收乙醇，得到氨基酸酯；或者向氨基酸酯盐酸盐的水溶液中加入饱和NaHCO₃或Na₂CO₃溶液，至pH 8，用乙酸乙酯或乙醚萃取，无水MgSO₄干燥，回收乙酸乙酯，即得L-苯丙氨酸乙酯。

步骤 B: *N*-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯

将9-正丁基-β-咔啉-3-羧酸(5 mmol)、CDI(5.5 mmol)和20 ml干燥的DMF置于50mL圆底烧瓶中，室温搅拌0.5小时，然后加入化合物L-苯丙氨酸甲酯(5 mmol)，室温或升至40℃时搅拌8小时，TLC跟踪反应。反应结束后，减压旋蒸回收DMF，产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离，乙醇重结晶，得白色晶体，收率92%，mp 107-108℃；

ESI-MS *m/e* 444 [M+H]⁺;

IR (KBr) 3370 (N-H), 3063, 3028, 2959, 2928, 2872, 1735, 1665, 1624, 1586, 1516, 1494, 1199, 750 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.88 (1H, s, ArH); 8.76 (1H, s, ArH); 8.61 (1H, d, CONH); 8.20 (1H, d, ArH); 7.62 (1H, t, ArH); 7.49 (1H, d, ArH); 7.36-7.20 (6H, m, 6ArH); 5.13 (1H, q, CH); 4.42 (2H, t, NCH₂); 4.19 (2H, q, OCH₂); 3.29 (2H, d, CHCH₂Ph); 1.92 (2H, m, CH₂); 1.42 (2H, m, CH₂); 1.25 (3H, t, CH₃); 0.98 (3H, t, CH₃).

实施例 55 *N*-(9-正丁基-β-咔啉-3-甲酰) 甲硫氨酸乙酯 (55)

操作同实施例 54，但使用L-甲硫氨酸乙酯作为反应原料。得白色晶体，收率95%，mp 100-102℃；

ESI-MS *m/e* 428 [M+H]⁺;

IR (KBr) 3372, 3050, 2956, 2927, 2858, 1730, 1674, 1625, 1518, 1495, 1211, 745 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.91 (1H, s, ArH); 8.80 (1H, s, ArH); 8.70 (1H, d, CONH); 8.21 (1H, d, ArH); 7.64 (1H, t, ArH); 7.51 (1H, d, ArH); 7.35 (1H, t, ArH); 5.00 (1H, m, CH); 4.43 (2H, t, NCH₂); 4.27 (2H, q, OCH₂); 2.67 (2H, m,

SCH₂); 2.41-2.17 (2H, m, CHCH₂); 2.14 (3H, s, SCH₃); 1.92 (2H, m, CH₂); 1.42 (2H, m, CH₂); 1.33 (3H, t, CH₃); 0.97 (3H, t, CH₃).

实施例 56 *N*-(9-苄基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯 (56)

操作同实施例 54, 但使用 9-苄基-β-咔啉-3-羧酸和 L-苯丙氨酸乙酯作为反应原料。得白色晶体, 收率 96%, mp 147-149°C;

ESI-MS *m/e* 478 [M+H]⁺;

IR (KBr) 3383, 3060, 3031, 2979, 2931, 2867, 1734, 1665, 1619, 1584, 1513, 1459, 1205, 734, 697 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.91 (1H, s, ArH); 8.70 (1H, s, ArH); 8.58 (1H, d, CONH); 8.23 (1H, d, ArH); 7.60 (1H, t, ArH); 7.48 (1H, d, ArH); 7.36 (1H, t, ArH); 7.29-7.13 (10H, m, 10ArH); 5.62 (2H, s, NCH₂Ph); 5.12 (1H, m, CH); 4.19 (2H, q, OCH₂); 3.28 (2H, d, CHCH₂); 1.24 (3H, t, CH₃).

实施例 57 *N*-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 缬氨酸乙酯 (57)

操作同实施例 54, 但使用 9-苯丙基-β-咔啉-3-羧酸和 L-缬氨酸乙酯作为反应原料。得白色晶体, 收率 82%, mp 123-125°C;

ESI-MS *m/e* 459 [M+H]⁺;

IR (KBr) 3366 (N-H), 3061, 3027, 2960, 1730, 1669, 1588, 1518, 1463, 1193, 746 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.90 (1H, s, ArH); 8.71 (1H, s, ArH); 8.63 (1H, d, CONH); 8.20 (1H, d, ArH); 7.60 (1H, t, ArH); 7.41-7.15 (7H, m, 7ArH); 4.81 (1H, m, CH); 4.43 (2H, t, NCH₂); 4.26 (2H, q, OCH₂); 2.74 (2H, t, CH₂Ph); 2.40-2.26 (3H, m, CH₂, CH(CH₃)₂); 1.33 (3H, t, CH₃); 1.07 (6H, t, 2CH₃).

实施例 58 *N*-(9-苯丙基-β-咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯 (58)

操作同实施例 54, 但使用 9-苯丙基-β-咔啉-3-羧酸和 L-苯丙氨酸乙酯作为反应原料。得白色晶体, 收率 89%, mp 109-111°C;

FAB-MS m/e 507 $[M+H]^+$;

IR (KBr) 3381, 3034, 2935, 2862, 1741, 1661, 1590, 1509, 1459, 1197, 746 cm^{-1} ;

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 8.88 (1H, s, ArH); 8.66 (1H, s, ArH); 8.61 (1H, d, CONH); 8.19 (1H, d, ArH); 7.61 (1H, t, ArH); 7.41-7.15 (12H, m, 12ArH); 5.14 (1H, m, CH); 4.41 (2H, t, NCH_2); 4.20 (2H, q, OCH_2); 3.29 (2H, d, $CHCH_2$); 2.73 (2H, t, CH_2Ph); 2.28 (2H, m, CH_2); 1.25 (3H, t, CH_3);

^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.86, 165.29, 141.61, 140.56, 139.65, 137.82, 136.60, 130.34, 129.65, 129.04, 128.91, 128.80, 128.69, 128.45, 127.14, 126.56, 122.43, 121.76, 120.68, 114.66, 109.94, 61.69, 53.96, 43.26, 38.97, 33.51, 30.65, 14.59.

实施例 59 *N*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸 (59)

将 *N*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯 (1mmol) 溶于 10 ml 无水乙醇中、再加入 NaOH (5mmol) 的 10 ml 水溶液, 加热回流反应 1.5 小时。反应完全后, 蒸去部分醇液, 再用 2M 盐酸中和至 pH 5, 冷冻放置待析出。得黄色固体, 收率 94%, mp 190-192°C;

ESI-MS m/e 436 $[M-H]^-$;

IR (KBr) 3346, 3030, 2927, 2853, 1734, 1636, 1590, 1521, 1500, 1201, 742 cm^{-1} ;

1H -NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.03 (1H, s, ArH); 8.80 (1H, s, ArH); 8.63 (1H, d, CONH); 8.39 (1H, d, ArH); 7.75 (1H, d, ArH); 7.63 (1H, t, ArH); 7.31 (1H, t, ArH); 7.26-7.14 (5H, m, 5ArH); 4.82 (1H, q, CH); 4.55 (2H, t, NCH_2); 3.25 (2H, m, $CHCH_2$); 1.80 (2H, m, CH_2); 1.26 (2H, m, CH_2); 0.86 (3H, t, CH_3).

实施例 60 *N*-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸 (60)

操作同实施例 59, 但使用 *N*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯为原料。得黄色晶体, 收率 97%, mp 179-180°C;

ESI-MS m/e 477 $[M-H]^-$;

IR (KBr) 3376, 3027, 2929, 2860, 1735, 1626, 1591, 1526, 1500, 1210, 746, cm^{-1} ;

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02 (1H, s, ArH); 8.86 (1H, s, ArH); 8.73 (1H, d, CONH); 8.40 (1H, d, ArH); 7.72 (1H, d, ArH); 7.65 (1H, t, ArH); 7.33 (1H, t, ArH); 7.25-7.14 (10H, m, 10ArH); 4.90 (1H, m, CH); 4.60 (2H, t, NCH₂); 3.24 (2H, m, CHCH₂); 2.65 (2H, t, CH₂Ph); 2.13 (2H, m, CH₂).

实施例 61 *N*-(2-苄基-9-苯丙基- β -咪啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯溴盐 (61)

将 *N*-(9-苯丙基- β -咪啉-3-甲酰) 苯丙氨酸乙酯 (10mmol) 溶于乙酸乙酯 (100ml) 中, 加入溴化苄 (150mmol), 加热搅拌回流 24 h, 然后置于冰箱结晶, 抽滤, 乙酸乙酯洗涤, 干燥即得产物。无水乙醇重结晶得黄色晶体, 收率 40%, mp 188-189°C;

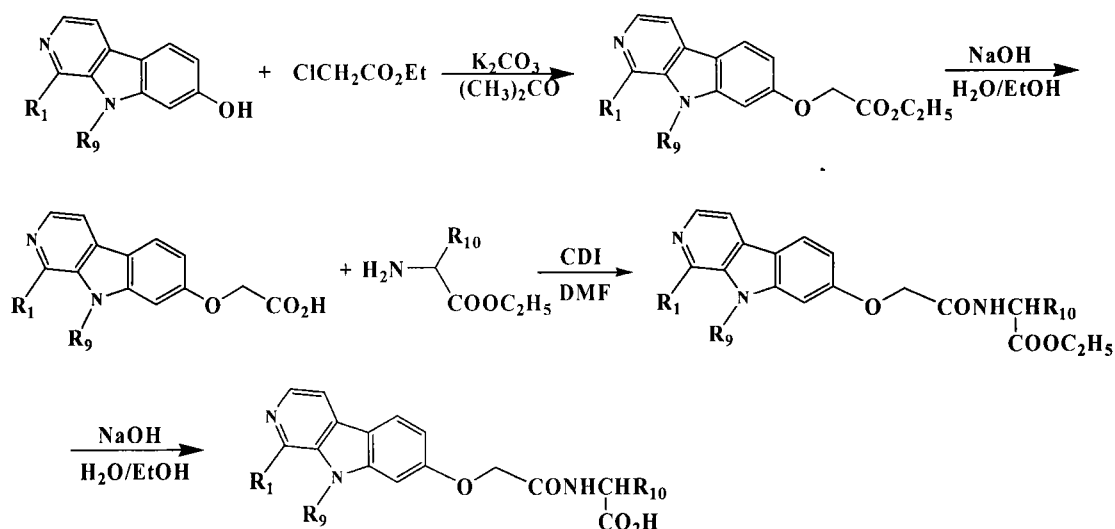
ESI-MS m/e 597 $[M-Br]^+$;

IR (KBr) 3410, 3181, 3027, 2983, 2939, 2851, 1736 (C=O), 1670 (C=O), 1633, 1541, 1515, 1457, 1341, 1244, 748 cm^{-1} ;

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.98 (1H, s, ArH); 9.80 (1H, d, CONH); 8.65 (1H, s, ArH); 8.52 (1H, d, ArH); 8.01 (1H, d, ArH); 7.92 (1H, t, ArH); 7.56 (1H, t, ArH); 7.33-7.04 (15H, m, 15ArH); 6.00 (2H, t, N⁺CH₂Ph); 4.75 (3H, CH, NCH₂); 4.11 (2H, q, OCH₂); 3.05 (2H, m, CHCH₂); 2.63 (2H, t, CH₂Ph); 2.19 (2H, m, CH₂); 1.13 (3H, t, CH₃);

^{13}C NMR(75 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.06 (C=O), 162.31 (C=O), 145.22, 141.46, 137.37, 136.39, 135.86, 135.37, 133.42, 131.92, 131.82, 129.86, 129.44, 129.08, 128.80, 128.59, 127.50, 126.47, 124.51, 123.24, 119.97, 119.38, 112.51, 61.86, 61.47, 55.32, 44.71, 37.32, 33.03, 31.05, 14.81.

合成路线 10



以下实施例 62-67 的化合物可通过合成路线 10 来完成:

实施例 62 *N*-(9-正丁基-1-甲基- β -咔啉-7-氧乙酰) 甲硫氨酸乙酯(62)

步骤 A: 7-(乙氧基羰基亚甲氧基)-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉

在 100 mL 圆底烧瓶中,加入 7-羟基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉(10 mmol)、研磨成粉状的无水 K_2CO_3 (20 mmol)和干燥的丙酮(50ml), $70^\circ C$ 下回流半小时后,缓慢滴加氯乙酸乙酯(20 mmol), TLC 跟踪检测。反应完毕后,降至室温,抽滤,滤饼用丙酮洗涤三次,蒸干溶剂得到棕黄色的液体,经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离,即得产物。

步骤 B: 7-(氧乙酸基)-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉

将步骤 A 产物溶于 30 ml 无水乙醇中,再加入 5 倍量 NaOH 的水溶液 30 ml,加热回流反应 2 小时,反应液冷却后,蒸除部分乙醇溶液后,再用 2M 盐酸中和至 pH 5,冷却后固体析出,抽滤,烘干,得草绿色固体。

步骤 C: *N*-(9-正丁基-1-甲基- β -咔啉-7-氧乙酰) 甲硫氨酸乙酯

将 7-氧乙酸基-9-正丁基-1-甲基- β -咔啉(5 mmol)、CDI (5.5 mmol)和 20 ml 干燥的 DMF 置于 50ml 圆底烧瓶中,室温搅拌 0.5 小时,然后加入化合物 L-甲硫氨酸乙酯 (5 mmol), $40^\circ C$ 时搅拌 5 小时, TLC 跟踪检测。反应完毕,减压蒸除 DMF,产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离,乙醇重结晶,得白色晶体,收率 83%, mp $119-121^\circ C$;

ESI-MS m/e 473 $[M+H]^+$;

IR (KBr) 3296, 3068, 2925, 2866, 1739, 1670, 1626, 1542, 1448, 1199, 809 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (1H, d, ArH); 8.02 (1H, d, CONH); 7.78 (1H, d, ArH); 7.34 (1H, d, ArH); 6.94 (1H, d, ArH); 6.91 (1H, s, ArH); 4.83 (1H, m, CH); 4.67 (2H, q, COCH_2); 4.47 (2H, t, NCH_2); 4.24 (2H, q, OCH_2); 3.03 (3H, s, ArCH_3); 2.51 (2H, t, SCH_2); 2.29-2.03 (2H, m, CHCH_2); 2.05 (3H, s, SCH_3); 1.81 (2H, m, CH_2); 1.47 (2H, m, CH_2); 1.30 (3H, t, CH_3); 1.00 (3H, t, CH_3).

实施例 63 *N*-(9-正丁基-1-甲基- β -咔啉-7-氧乙酰) 酪氨酸乙酯(63)

操作同实施例 62, 但使用 L-酪氨酸乙酯为原料。得白色晶体, 收率 84%, mp 183-184°C;

ESI-MS m/e 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR (KBr) 3410 (O-H), 3305, 3060, 2934, 2871, 1743, 1629, 1551, 1512 1452, 1237, 1193, 816 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, d, ArH); 7.83 (1H, d, CONH); 7.56 (1H, d, ArH); 7.03 (2H, 2ArH); 6.88 (2H, d, ArH); 6.81 (1H, s, ArH); 6.71 (2H, d, ArH); 5.30 (1H, s, OH); 4.94 (1H, m, CH); 4.63 (2H, t, COCH_2); 4.39 (2H, t, NCH_2); 3.79 (3H, s, OCH_3); 3.10 (1H, d, CHCH_2); 2.98 (3H, s, ArCH_3); 1.75 (2H, m, CH_2); 1.41 (2H, m, CH_2); 0.95 (3H, t, CH_3).

实施例 64 *N*-(9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉-7-氧乙酰) 酪氨酸乙酯 (64)

操作同实施例 62, 但使用 7-羟基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉和 L-甲硫氨酸乙酯为原料。得白色晶体, 收率 86%, mp 147-151°C;

ESI-MS m/e 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

IR (KBr) 3411, 3303, 3062, 3027, 2927, 2860, 1743, 1629, 1575, 1515, 1465, 1236, 1205, 827, 751 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, ArH); 7.71 (1H, d, CONH); 7.44 (1H, d, ArH); 7.30 (2H, 2ArH); 7.23 (1H, 1ArH); 7.15 (2H, d, ArH); 7.04 (1H, d,

ArH); 6.89 (2H, d, ArH); 6.79 (1H, d, ArH); 6.74 (2H, d, ArH); 6.55 (1H, s, ArH); 4.95 (1H, m, CH); 4.50 (2H, q, COCH₂); 4.36 (2H, t, NCH₂); 3.80 (3H, s, OCH₃); 3.11 (1H, d, CHCH₂); 2.82 (3H, s, ArCH₃); 2.71 (2H, t, CH₂Ph); 2.07 (2H, m, CH₂).

实施例 65 *N*-(9-正丁基-1-甲基-β-咪啉-7-氧乙酰) 甲硫氨酸 (65)

将 *N*-(9-正丁基-1-甲基-β-咪啉-7-氧乙酰) 甲硫氨酸乙酯(1mmol)溶于 10 ml 无水乙醇中、再加入 NaOH (5mmol) 的 10 ml 水溶液, 加热回流反应 2 小时, 反应完毕, 用 2M 盐酸中和至 pH 5, 减压蒸除部分乙醇至有固体析出, 冷冻放置, 抽滤, 红外干燥, 得黄色固体, 黄色晶体, 收率 97%, mp 191-193°C;

ESI-MS *m/e* 443 [M-H]⁻;

IR (KBr) 3415, 3236, 3057 2923, 2866, 1722, 1625, 1600, 1540, 1463, 1191, 812 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (1H, s, COOH); 8.56 (1H, d, CONH); 8.50 (1H, d, ArH); 8.38 (2H, 2ArH); 7.34 (1H, d, ArH); 7.12 (1H, d, ArH); 4.80 (2H, t, COCH₂); 4.60 (2H, t, NCH₂); 4.40 (1H, q, CH); 3.18 (3H, s, ArCH₃); 2.44 (2H, t, SCH₂); 1.98 (5H, CHCH₂, SCH₃); 1.75 (2H, m, CH₂); 1.37 (2H, m, CH₂); 0.90 (3H, t, CH₃).

实施例 66 *N*-(9-正丁基-1-甲基-β-咪啉-7-氧乙酰)酪氨酸 (66)

操作同实施例 65, 但原料使用 *N*-(9-正丁基-1-甲基-β-咪啉-7-氧乙酰)酪氨酸乙酯。得黄色晶体, 收率 96%, mp 169-171°C;

ESI-MS *m/e* 475 [M-H]⁻;

IR (KBr) 3405 (O-H), 3249, 3067, 2927, 2870, 1735, 1626, 1575, 1515, 1465, 1227, 1193, 817 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (1H, s, COOH); 9.20 (1H, d, CONH); 8.48 (1H, d, ArH); 8.35 (2H, 2ArH); 7.26 (1H, s, ArH); 7.05 (1H, d, ArH); 6.95 (2H, d, 2ArH); 6.54 (2H, d, 2ArH); 4.72 (2H, s, COCH₂); 4.55 (2H, t, NCH₂); 4.43

(1H, m, CH); 3.18 (3H, s, ArCH₃); 2.95 (2H, m, CHCH₂); 1.72 (2H, m, CH₂); 1.33 (2H, m, CH₂); 0.88 (3H, t, CH₃).

实施例 67 *N*-(9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰)酪氨酸 (67)

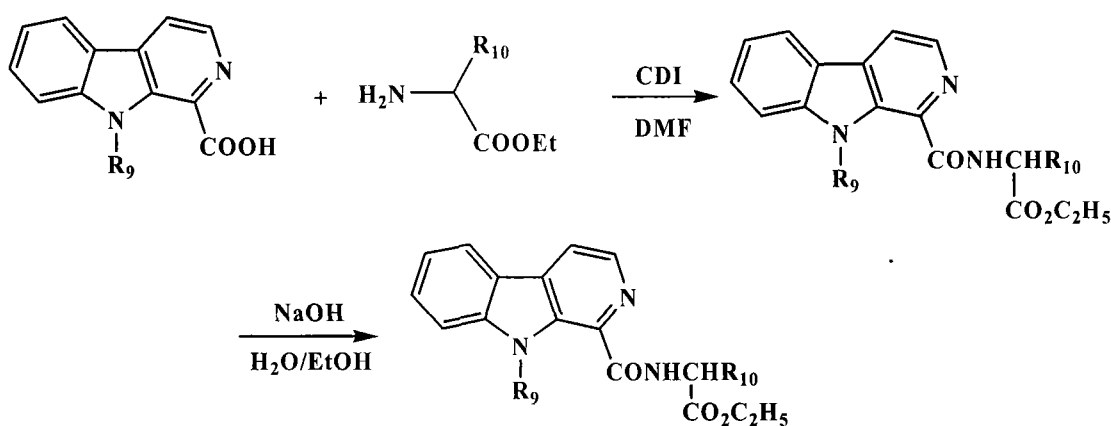
操作同实施例 65, 但原料使用 *N*-(9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-7-氧乙酰)酪氨酸乙酯。得黄色晶体, 收率 98%, mp 171-173°C;

ESI-MS *m/e* 537 [M-H]⁻;

IR (KBr) 3406, 3250, 3063, 2925, 2865, 1737, 1625, 1576, 1543, 1515, 1224, 815, 702 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.07 (1H, d, ArH); 7.71 (1H, d, CONH); 7.44 (1H, d, ArH); 7.30 (2H, 2ArH); 7.23 (1H, 1ArH); 7.15 (2H, d, ArH); 7.04 (1H, d, ArH); 6.89 (2H, d, ArH); 6.79 (1H, d, ArH); 6.74 (2H, d, ArH); 6.55 (1H, s, 1ArH); 4.95 (1H, m, CH); 4.50 (2H, q, COCH₂); 4.36 (2H, t, NCH₂); 3.80 (3H, s, OCH₃); 3.11 (1H, d, CHCH₂); 2.82 (3H, s, ArCH₃); 2.71 (2H, t, CH₂Ph); 2.07 (2H, m, CH₂).

合成路线 11



以下实施例 68-69 的化合物可通过合成路线 11 来完成:

实施例 68 *N*-(β-咔啉-1-甲酰) 苯丙氨酸乙酯 (68)

β-咔啉-1-羧酸 (5 mmol)、CDI (5.5 mmol) 和 20 mL 干燥的 DMF 置于 50ml 圆底烧瓶中, 室温搅拌 0.5 小时, 然后加入化合物 L-苯丙氨酸乙酯 (5

mmol), 40°C时搅拌 8 小时, 薄层色谱 TLC 跟踪检测。反应完毕, 减压蒸除 DMF, 产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离, 乙醇重结晶, 得白色晶体, 收率 94%, mp 104-106°C;

ESI-MS m/e 388 $[M+H]^+$ (B), 410 $[M+Na]^+$, 426 $[M+K]^+$;

IR (KBr) 3370, 3058, 2980, 2931, 1737, 1659, 1627, 1573, 1520, 1207, 737 cm^{-1} ;

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 10.19(1H, s, NH), 8.59 (1H, d, $J=7.8Hz$, CONH); 8.38 (1H, d, $J=4.8Hz$, ArH); 8.12 (1H, d, $J=7.8Hz$, ArH); 8.07 (1H, d, $J=4.8Hz$, ArH); 7.58-7.51 (2H, m, NH, ArH); 7.32-7.26 (6H, m, ArH); 5.09 (1H, q, CH); 4.22 (2H, q, OCH_2CH_3); 3.29 (2H, m, $CHCH_2$); 1.26 (3H, t, CH_3).

实施例 69 *N*-(β -咔啉-1-甲酰)苯丙氨酸 (69)

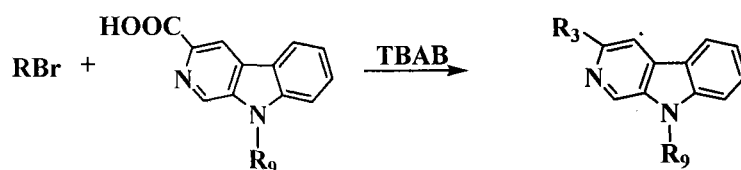
将 *N*-(β -咔啉-1-甲酰)苯丙氨酸乙酯 (1mmol) 溶于 10 ml 无水乙醇中、再加入 NaOH (5mmol) 的 10 mL 水溶液, 加热回流反应 1.5 小时。反应完毕, 用 2M 盐酸中和至 pH 5, 减压蒸除部分乙醇至有固体析出, 冷冻放置, 抽滤, 红外干燥, 得黄色固体, 收率 97%, mp 229-231°C;

ESI-MS m/e 358 $[M-H]^-$;

IR (KBr) 3420, 3382, 3336, 3060, 2950, 1728, 1621, 1526, 1222, 739 cm^{-1} ;

1H -NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ : 13.04 (1H, s, COOH); 11.72(1H, s, NH), 8.87 (1H, d, CONH); 8.35 (2H, 2ArH); 8.24 (1H, d, ArH); 7.73 (1H, d, ArH); 7.53 (1H, d, ArH); 7.28-7.13 (6H, m, ArH); 4.82 (1H, q, CH); 3.27 (2H, $CHCH_2$).

合成路线 12



以下实施例 70-73 的化合物可通过合成路线 12 来完成:

实施例 70 1-*O*-(9-正丁基- β -吡啶-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃型核糖 (70)

步骤 A: 1-溴-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- α -*D*-吡喃核糖

取 10 g *D*-核糖加 80mL 无水吡啶, 微热溶解后, 在冰浴冷却下, 滴加 36ml 苯甲酰氯, 室温反应 24 小时。加入少量冰水、氯仿 50mL, 分离有机相后, 依次用 20% H_2SO_4 、饱和的 Na_2CO_3 、饱和的 NaCl 溶液各洗涤 2 次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 回收氯仿, 得红色糖浆。

所得糖浆溶于 25ml 二氯甲烷中, 0°C 下滴加 56 mL 33% HBr -冰醋酸, 再于室温下搅拌 24 小时。加 50 mL CH_2Cl_2 稀释后, 迅速倒入 200 mL 冰水中, 搅拌分离有机相, 溶解后倒入冰水中。有机相用饱和 Na_2CO_3 溶液洗至 $\text{pH} > 7$, 饱和 NaCl 溶液洗至中性, 减压蒸除二氯甲烷, 然后用乙醚洗, 得白色固体 18.6g, 产率 53.2%。

步骤 B: 1-*O*-(9-正丁基- β -吡啶-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃型核糖

取 100 ml 三口瓶, 加入 9-正丁基- β -吡啶-3-羧酸(1 mmol)、5 ml CH_2Cl_2 、1 mmol 四丁基溴化铵 (TBAB) 和 5 ml H_2O 于 50°C 温度下搅拌, 稳定后, 滴加 1.2 mmol NaOH 的 5 ml 水溶液, 使变为澄清两相。然后, 在剧烈搅拌下, 缓慢加入 0.8 mmol 1-溴-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- α -*D*-吡喃核糖的 5 ml CH_2Cl_2 溶液, 搅拌过夜。TLC 跟踪检测, 反应完毕, 将反应液降至室温, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 5% NaOH 溶液和水洗涤, 再用无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸干溶剂后, 所得粗产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离, 得白色固体, 收率 88%, mp $102-104^\circ\text{C}$;

IR (KBr) 3063, 2958, 2871, 1725, 1589, 1501, 1459, 1258, 1097, 713 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (1H, s, ArH), 8.94 (1H, s, ArH); 8.27 (1H, d, ArH); 8.02 (3H, t, ArH); 7.92 (2H, d, ArH); 7.68 (1H, t, ArH); 7.53 (3H, t, ArH); 7.43-7.24 (9H, m, ArH); 6.74 (1H, s, CH); 6.24 (1H, s, CH); 5.83 (1H, s, CH); 5.76 (1H, s, CH); 4.60 (1H, d, CH); 4.48 (2H, t, NCH_2); 4.30 (1H, d, CH); 1.94 (2H, m, CH_2); 1.41 (2H, m, CH_2); 0.98 (3H, t, CH_3).

实施例 71 1-*O*-(9-苯丙基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃型核糖(71)

操作同实施例 70, 但使用 9-苯丙基- β -咔啉-3-羧酸为原料。得白色固体, 收率 87%, mp 98-100°C;

IR (KBr) 3062, 3030, 2938, 2871, 1725, 1584, 1499, 1454, 1259, 1097, 710 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.94 (1H, s, ArH), 8.92 (1H, s, ArH), 8.27 (1H, d, ArH); 8.04 (2H, d, ArH); 8.01 (2H, d, ArH); 7.94 (2H, d, ArH); 7.65 (1H, t, ArH); 7.60-7.15 (16H, m, ArH); 6.76 (1H, d, CH); 6.22 (1H, t, CH); 5.84 (1H, t, CH); 5.77 (1H, q, CH); 4.57 (1H, dd, CH); 4.48 (2H, t, NCH_2); 4.33 (1H, dd, CH); 2.76 (2H, t, CH_2Ph); 2.31 (2H, m, CH_2).

实施例 72 1-*O*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃型葡萄糖 (72)

步骤 A: 1-溴-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃葡萄糖

取 10 g 葡萄糖加 10ml 无水吡啶, 再加入乙酸酐 25ml, 室温反应 24 小时。加入少量冰水、氯仿 50ml, 分离有机相后, 依次用 20% H_2SO_4 、饱和的 Na_2CO_3 、饱和的 NaCl 溶液各洗涤 2 次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 回收氯仿, 得红色糖浆。所得糖浆溶于 25ml 二氯甲烷中, 0°C 下滴加 56 ml 33 %HBr-冰 HOAc, 再于室温下搅拌 24 小时。加 50 ml CH_2Cl_2 稀释后, 迅速倒入 200 ml 冰水中, 搅拌分离有机相, 溶解后倒入冰水中。有机相用饱和 Na_2CO_3 溶液洗至 $\text{Ph}>7$, 饱和 NaCl 溶液洗至中性, 旋干溶剂二氯甲烷, 石油醚洗, 得白色固体 12.9g, 产率 55.7%, m.p. 88-89°C。

步骤 B: 1-*O*-(9-正丁基- β -咔啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃型葡萄糖

取 100 mL 三口瓶, 加入 9-正丁基- β -咔啉-3-羧酸(1 mmol)、5 ml 二氯甲烷、1 mmol 四丁基溴化铵 (TBAB) 和 5 mL H_2O 于 50°C 温度下搅拌, 稳定后, 滴加 1.2 mmol NaOH 的 5 ml 水溶液, 使变为澄清两相。然后, 在剧烈搅

拌下，缓慢加入 0.8 mmol 1-溴-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃葡萄糖的 5 mL CH_2Cl_2 溶液，搅拌过夜。TLC 检测反应结束后，降至室温，分离出有机相，水相用 CH_2Cl_2 萃取，合并有机相，用 5% NaOH 溶液和水洗涤，再用无水 Na_2SO_4 干燥，蒸干溶剂后，所得粗产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离，得白色固体，收率 85%，mp 124-126°C；

IR (KBr) 3638, 3413, 3057, 2955, 2930, 2871, 2872, 1754 (C=O), 1584, 1501, 1466, 1226, 1085, 751 cm^{-1} ；

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 9.00 (1H, s, ArH), 8.86 (1H, s, ArH); 8.25 (1H, d, ArH); 7.66 (1H, t, ArH); 7.53 (1H, d, ArH); 7.39 (1H, t, ArH); 6.13 (1H, d, CH); 5.43 (2H, m, CH_2); 5.23 (1H, t, CH); 4.46 (2H, t, CH_2); 4.34 (1H, d, CH); 4.17 (1H, d, CH); 4.00 (1H, d, CH); 2.08-1.99 (12H, 4COCH₃) 1.92 (2H, m, CH_2); 1.40 (2H, m, CH_2); 0.96 (3H, t, CH_3).

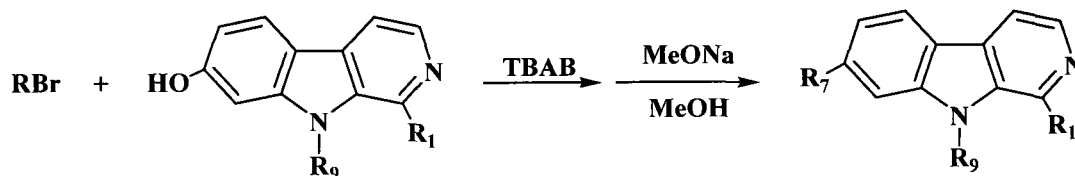
实施例 73 1-*O*-(9-苯丙基- β -咪啉-3-甲酰基)-2,3,4,5-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃型葡萄糖 (73)

操作同实施例 72，但使用 9-苯丙基- β -咪啉-3-羧酸为原料。得白色固体，收率 84%，mp 133-134°C；

IR (KBr) 3431, 3060, 3027, 2948, 1755 (C=O), 1583, 1500, 1465, 1224, 1068, 750 cm^{-1} ；

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.91 (1H, s, ArH), 8.85 (1H, s, ArH); 8.24 (1H, d, ArH); 7.64 (1H, t, ArH); 7.42 (2H, t, ArH); 7.30-7.22 (3H, m, 3ArH); 7.15 (2H, d, ArH); 6.13 (1H, d, CH); 5.42 (2H, m, CH_2); 5.23 (1H, t, CH); 4.45 (2H, t, CH_2); 4.33 (1H, d, CH); 4.17 (1H, d, CH); 4.00 (1H, d, CH); 2.74 (2H, t, CH_2); 2.29 (2H, m, CH_2); 2.10-1.99 (12H, COCH₃).

合成路线 13



以下实施例 74-75 的化合物可通过合成路线 13 来完成：

实施例 74 7-β-D-吡喃型葡萄糖氧基-9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉(74)

步骤 A: 1-溴-2,3,4,5-四-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖

操作同实施例 72。

步骤 B: 7-β-D-吡喃型葡萄糖氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咔啉

取 250 ml 三颈瓶，加入 7-羟基-9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉 (3 mmol)、四丁基溴化铵 (TBAB) (0.5 mmol)、20 ml H₂O 和 20 ml CH₂Cl₂，加热至 50℃ 温度下回流，再缓慢滴加 10mmol KOH 的 20 ml 水溶液，至变为澄清两相。然后，在剧烈搅拌下，再缓慢滴加 6 mmol 1-溴-2,3,4,5-四-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖的 20 ml CH₂Cl₂ 溶液，50℃ 下反应 20 h。降至室温后，分离出有机相，水相用 CH₂Cl₂ 萃取，合并有机相，用 5% NaOH 溶液和水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，蒸干溶剂后，经柱层析(氯仿/甲醇)分离，得未脱保护基的糖苷化物，呈红褐色糖浆状。

将上步中间产物加入 20 ml 无水甲醇中，再加入 0.2M 的 MeONa/MeOH 溶液 20 ml 室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后，蒸干溶剂，经柱层析(氯仿/甲醇)分离，无水乙醇重结晶得白色晶体，收率 45%，mp 212-213℃；

IR (KBr) 3423, 3027, 2924, 2857, 1627, 1575, 1448, 1238, 1074, 701, 624 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.14 (1H, d, ArH), 8.08 (1H, d, ArH); 7.87 (1H, d, ArH); 7.29-7.17 (6H, m, ArH); 6.93 (1H, dd, ArH); 5.36 (1H, d, CH); 5.14 (1H, d, CH); 5.08 (1H, d, CH); 5.02 (1H, d, CH); 4.67 (1H, t, CH); 4.52 (2H, t, CH₂); 3.47 (2H, t, CH₂); 2.77 (3H, s, CH₃); 2.72 (2H, m, CH₂); 2.00 (2H, m, CH₂);

¹³C NMR(75 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.13, 143.19, 141.76, 141.06, 137.86,

135.28, 129.20, 128.99, 126.60, 123.04, 115.87, 113.20, 111.18, 101.35, 97.52, 77.99, 77.61, 74.10, 70.65, 61.55, 44.59, 33.06, 32.67, 23.34.

实施例 75 7-β-D-吡喃型木糖氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉(75)

步骤 A: 1-溴-2,3,4-三-O-苯甲酰基-α-D-吡喃木糖

制备方法同实施例 72 的步骤 A.

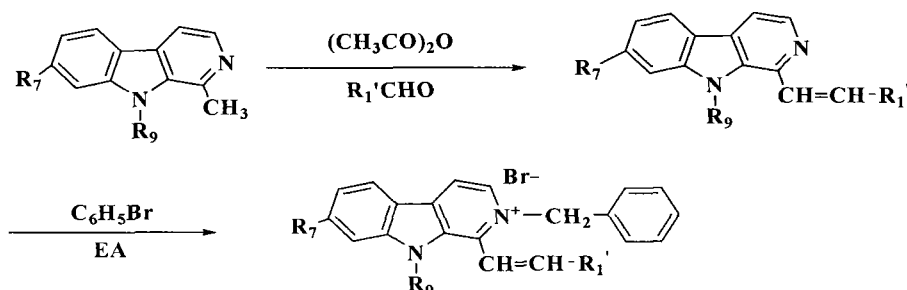
步骤 B: 7-β-D-吡喃型木糖氧基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉

操作同实施例 74, 但使用 7-羟基-9-正丁基-1-甲基-β-咪啉作为原料。得白色晶体, 收率 42%, mp 236-238°C;

IR (KBr) 3384, 3212, 3030, 2959, 2932, 2871, 1626, 1566, 1497, 1453, 1242, 1188, 1082, 1056, 815, 604 cm⁻¹;

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.13(1H, d, ArH), 7.90 (1H, d, ArH); 7.70 (1H, d, ArH); 7.04 (1H, s, ArH); 6.93 (1H, d, ArH); 4.96 (1H, d, CH); 4.39 (2H, t, CH); 3.93 (1H, dd, CH); 3.56 (1H, m, CH); 3.48 (2H, t, CH₂); 3.32 (1H, d, CH); 2.94 (3H, s, CH₃); 1.72 (2H, m, CH₂); 1.35 (2H, m, CH₂); 0.91 (3H, t, CH₃).

合成路线 14



以下实施例 76-83 的化合物可通过合成路线 14 来完成:

实施例 76 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-正丁基-β-咪啉 (76)

9-正丁基-1-甲基-β-咪啉 (10mmol)、乙酸酐 (50ml) 和 4-甲氧基-苯甲醛 (100mmol) 混合, 室温搅拌 30 分钟, 然后加热回流 72 小时, TLC 跟踪检测; 反应完毕, 将反应液冷却至室温后倒入 200ml 冷水中, 碳酸氢钠碱化, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤,

减压浓缩，残留物溶于无水乙醇，用氯化氢-乙醇饱和溶液调节 pH 至 1~2，减压浓缩至干，残留物丙酮重结晶，过滤，得黄色固体。将黄色固体溶于 50ml 水，碳酸氢钠碱化，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物硅胶柱层析，丙酮/石油醚 (1/2) 重结晶。得淡黄色针状晶体 1.6g，收率 45%，mp 115-117°C；

FAB-MS m/e (M+1) 357；

IR (KBr) 3433, 3060, 2962, 2925, 2864, 1626, 1604, 1555, 1446, 1414, 1361, 1291, 1237, 1176, 1028, 961, 815；

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.46-8.47 (1H, d, H-3); 8.11-8.13 (1H, d, H-4); 7.86-7.87 (1H, d, H-5); 7.46-7.77 (6H, m, H-6, H-7, H-8, PhH); 7.28-7.28 (2H, m, PhH); 6.94-6.96 (2H, d, -CH=CH-); 4.56-4.59 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.85 (3H, s, OCH_3); 1.96-2.02 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.49-1.51 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.99-1.02 (3H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 77 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-苯丙基- β -咔啉 (77)

操作同实施例 76，但使用 9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉作为反应原料。得淡黄色针状晶体 2.2g，收率 53%，mp 136-137°C；

FAB-MS m/e (M+1) 419；

IR (KBr) 3053, 3030, 2970, 2922, 2841, 1630, 1603, 1555, 1509, 1446, 1415, 1361, 1328, 1291, 1242, 1222, 1171, 1032, 966, 821；

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.46-8.47 (1H, d, H-3); 8.10-8.12 (1H, d, H-4); 7.66-7.86 (3H, m, H-5, H-6, H-7); 7.53-7.55 (3H, m, H-8, PhH); 7.15-7.33 (7H, m, PhH); 6.94-6.95 (2H, d, -CH=CH-); 4.58-4.61 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.86 (3H, s, OCH_3); 2.75-2.78 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.30-2.33 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

实施例 78 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基- β -咔啉 (78)

操作同实施例 76，但使用 7-正丁氧基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉作为反应原

料。得淡黄色针状晶体 2.7g, 收率 55%, mp 110-111°C;

FAB-MS m/e (M+1) 491;

IR (KBr) 3430, 3030, 2964, 2937, 2869, 1631, 1556, 1510 1439, 1414, 1335, 1246, 1206, 1148, 1068, 1032, 964, 822;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.41-8.45 (1H, d, H-3); 7.94-7.96 (1H, d, H-4); 7.74-7.75 (1H, d, H-5); 7.54-7.55 (2H, d, H-6, H-8); 7.18-7.28 (7H, m, PhH); 6.94-6.96 (2H, d, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6.85-6.88 (1H, m, PhH); 6.65-6.66 (1H, m, PhH); 4.49-4.53 (2H, t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.97-4.00 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.86 (3H, s, OCH_3); 2.76-2.79 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.22-2.34 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 1.82-1.85 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.55-1.58 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.01-1.04 (3H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 79 1-(4'-硝基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基- β -咔啉 (79)

操作同实施例 76, 但使用 4-硝基-苯甲醛和 7-正丁氧基-9-苯丙基-1-甲基- β -咔啉作为反应原料。得浅红色针状晶体 3.2g, 收率 63%, mp 170-171°C;

FAB-MS m/e (M+1) 506;

IR (KBr) 3056, 3028, 2958, 2933, 2869, 1617, 1590, 1506, 1422, 1334, 1229, 1157, 1107, 1042, 965, 814;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.47-8.48 (1H, d, H-3); 8.26-8.28 (1H, d, H-4); 7.98-8.00 (1H, d, H-5); 7.67-7.91 (5H, m, H-6, H-8, PhH); 7.19-7.33 (6H, m, PhH); 6.90-6.93 (1H, dd, $\text{CH}=\text{CH}$); 6.70 (1H, s, $\text{CH}=\text{CH}$); 4.51-4.54 (2H, t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.01-4.05 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.79-2.82 (2H, t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 2.31-2.35 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 1.84-1.88 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.56-1.60 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.04-1.07 (3H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

实施例 80 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-2-苄基-9-正丁基- β -咔啉溴盐 (80)

1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-正丁基- β -咔啉 (2mmol)、乙酸乙酯 (50ml)

和溴化苄 (20mmol) 混合, 加热回流 5 小时, 冷却反应液至室温, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 得黄色固体。将黄色固体溶于 50ml 无水乙醇, 加热回流至澄清, 趁热过滤, 冷却至室温, 冰箱重结晶。得黄色颗粒状晶体 0.49g, 收率 44%, mp 197-198°C。

FAB-MS m/e 447;

IR (KBr) 3412, 3001, 2957, 2931, 2867, 1621, 1605, 1512, 1463, 1337, 1247, 1175, 1028, 976, 810;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.97-8.98 (1H, d, H-3); 8.90-8.91 (1H, d, H-4); 8.58-8.59 (1H, d, H-5); 7.86-7.97 (2H, m, H-6, H-8, PhH); 7.51-7.62 (5H, m, H-7, PhH); 7.19-7.34 (5H, m, PhH); 7.03-7.05 (2H, m, -CH=CH-); 6.06 (2H, s, CH₂Ph); 4.51-4.54 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.82 (3H, s, OCH₃); 1.53-1.60 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.97-1.02 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.63-0.66 (3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃)

实施例 81 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐 (81)

操作同实施例 81, 但使用 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-9-苯丙基- β -咔啉为原料。得黄色颗粒状晶体 0.73g, 收率 60%, mp 207-209°C。

FAB-MS m/e 509;

IR (KBr) 3412, 3029, 3002, 2936, 2837, 1622, 1606, 1515, 1457, 1339, 1256, 1179, 1033, 971, 820;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98-8.99 (1h, d, H-3); 8.89-8.90 (1H, d, H-4); 8.57-8.59 (1H, d, H-5); 7.88-7.93 (2H, m, H-6, H-7); 7.03-7.04 (15H, m, H-8, PhH); 6.82-6.84 (2H, d, -CH=CH-); 6.07 (2H, s, CH₂Ph); 4.59-4.62 (2H, t, NCH₂CH₂CH₂Ph); 3.84 (3H, s, OCH₃); 2.49-2.51 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 2.28-2.30 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph).

实施例 82 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐 (82)

操作同实施例 81, 但使用 1-(4'-甲氧基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基- β -咔啉为原料。得黄色颗粒状晶体 0.85g, 收率 70%, mp 207-209°C。

FAB-MS m/e 581;

IR (KBr) 3450, 2997, 2956, 2934, 2869, 1619, 1577, 1514, 1454, 1345, 1257, 1232, 1176, 1139, 1034, 974, 814;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.87-8.88 (1H, d, H-3); 8.68-8.69 (1H, d, H-4); 8.40-8.42 (1H, d, H-5); 7.52-7.60 (3H, m, H-6, H-8, PhH); 6.99-7.36 (13H, m, PhH); 6.86-6.87 (2H, d, -CH=CH-); 5.98 (2H, s, CH₂Ph); 4.52-4.55 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 4.16-4.19 (2H, t, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 3.83 (3H, s, OCH₃); 2.28-2.31 (2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 1.76-1.88 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.48-1.53 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.96-0.99 (3H, t, OCH₂CH₂CH₂CH₃)

实施例 83 1-(4'-硝基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基-2-苄基- β -咔啉溴盐 (83)

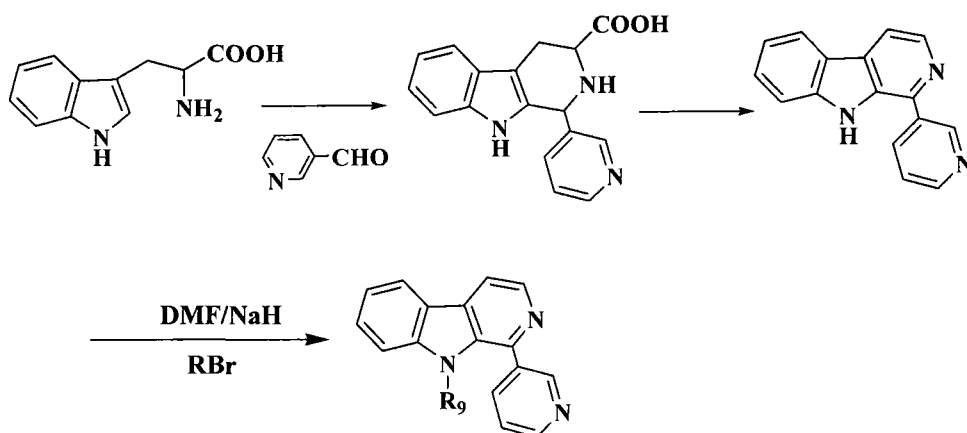
操作同实施例 81, 但使用 1-(4'-硝基-苯乙烯基)-7-正丁氧基-9-苯丙基- β -咔啉为原料。得黄色颗粒状晶体 0.9g, 收率 66%, mp 228-229°C。

FAB-MS m/e 596;

IR (KBr) 3046, 3027, 2954, 2930, 2867, 1619, 1522, 1454, 1431, 1345, 1231, 1138, 1061, 971, 836;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.92-8.93 (1H, d, H-3); 8.74-8.76 (1H, d, H-4); 8.43-8.45 (1H, d, H-5); 8.31-8.34 (2H, m, H-6, H-8); 7.86-8.01 (3H, m, PhH); 7.08-7.33 (11H, m, PhH) 6.86-6.88 (2H, dd, CH=CH); 6.01 (2H, s, CH₂Ph); 4.49-4.53 (2H, m, 2H, t, NCH₂CH₂CH₂Ph); 4.17-4.20 (2H, t, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 2.29-2.33 (2H, t, 2H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph); 1.78-1.90 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂Ph, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.48-1.54 ((2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 0.96-1.00 (3H, t, OCH₂CH₂CH₂CH₃).

合成路线 15



以下实施例 84-85 的化合物可通过合成路线 15 来完成:

实施例 84 1-(3'-吡啶基)-9-正丁基- β -咔啉 (84)

步骤 A: 1-(3'-吡啶基)- β -咔啉的合成

L-色氨酸 20.4g (100mmol)和 200ml 冰乙酸混合, 加热使固体溶解; 然后加入 3-醛基-吡啶 (4.8ml), 室温搅拌 2 小时, 然后加热回流。TLC 监测反应进程, 待反应完全。将反应液浓缩至干, 将残留物与 100ml 冰乙酸混合, 加热 5 分钟, 分批加入 KMnO_4 (200mmol), 回流 1 小时, 减压浓缩蒸除冰乙酸, 残留物加水 300ml, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 乙酸乙酯重结晶即得产物 1-(3'-吡啶基)- β -咔啉。

步骤 B: 1-(3'-吡啶基)-9-正丁基- β -咔啉

1-(3'-吡啶基)- β -咔啉 (2.45g, 10mmol)、DMF(50ml)、60%氢化钠 (0.6g, 20mmol)混合, 室温搅拌反应 10min, 加入碘代正丁烷 (30mmol), 室温搅拌反应, TLC 跟踪检测, 反应完毕, 将反应液倒入冷水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 加入乙醇 50ml, 浓盐酸酸化, 减压浓缩至干, 无水乙醇带水, 丙酮重结晶, 析出黄色固体, 过滤, 乙醚洗涤。将固体用水溶解, 碳酸氢钠碱化, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 活性炭脱色, 减压浓缩至干, 乙醚重结晶, 得浅黄色晶体 0.41g, 收率 83.6%, mp: 133-135°C;

FAB-MS m/e (M+1) 302

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.89-8.89 (1H, d, H-5); 8.75-8.77 (1H, dd, H-3); 8.55-8.56

(1H, d, H-4); 8.19-8.21 (1H, dd, H-8); 8.03-8.05 (1H, d, H-6); 7.98-8.01 (1H, m, H-7); 7.60-7.64 (1H, m, Py-H); 7.45-7.50 (2H, m Py-H); 7.31-7.35 (1H, t, Py-H); 3.96-4.00 (2H, t, CH₃CH₂CH₂CH₂); 1.32-1.36 (2H, m, CH₃CH₂CH₂CH₂); 0.85-0.91 (2H, m, CH₃CH₂CH₂CH₂); 0.63-0.67 (3H, t, CH₃CH₂CH₂CH₂).

实施例 85 1-(3'-吡啶基)-9-苄基-β-咔啉 (85)

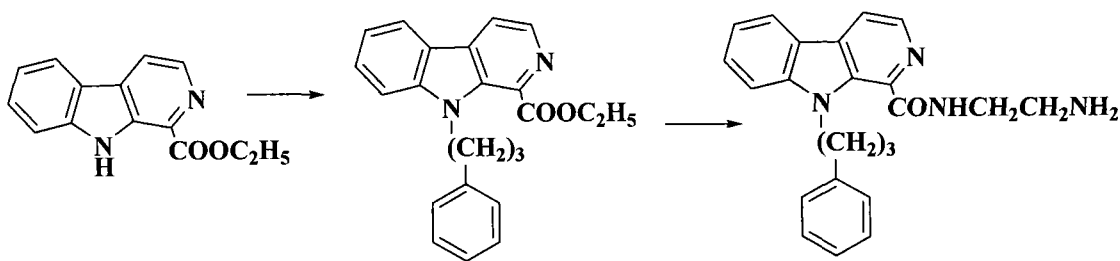
操作同实施例 84, 但使用溴化苄作为烷基化试剂。得浅黄色晶体 0.43g, 收率 81.7%, mp 155-156°C;

FAB-MS m/e (M+1) 336;

IR (KBr) 1650-3050, 1620, 1479, 1445, 1353, 1214, 1191, 1044, 841;

¹H-NMR (CDCl₃) 8.90-8.91 (1H, d, H-5); 8.76-8.78 (1H, dd, H-3); 8.55-8.56 (1H, d, H-4); 8.20-8.22 (1H, d, H-8); 8.04-8.05 (1H, d, H-6); 7.99-8.02 (1H, m, H-7); 7.60-7.65 (1H, m, Py-H); 7.46-7.51 (2H, m Py-H); 7.32-7.36 (1H, t, Py-H); 4.01-4.07 (2H, t, CH₃CH₂); 0.99 (3H, s, CH₃CH₂).

合成路线 16



以下实施例 86 的化合物可通过合成路线 16 来完成:

实施例 86 1-(2'-氨基乙基)氨甲酰基-9-苄丙基-β-咔啉 (86)

步骤 A: 乙基 9-苄丙基-β-咔啉-1-羧酸乙酯的制备

乙基 β-咔啉-1-羧酸酯(2.4g, 10mmol)、DMF(50ml)、60% 氢化钠(0.6g, 20mmol)混合, 室温搅拌反应 5 分钟, 加入 1-溴-3-苄基-丙烷(50mmol), 室温搅拌, TLC 跟踪检测, 反应完毕, 将反应液倒入冷水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 加入乙醇 50ml, 浓盐酸酸化, 减压浓缩至干, 无水乙醇带水, 丙酮重结晶, 得浅黄色固体, 即为乙基 9-苄丙基-β-咔啉-1-羧酸乙酯盐酸

盐，不需进一步纯化可直接用于下一步反应。

步骤 B: 1-(2'-氨基乙基)氨甲酰基-9-苯丙基-β-咔啉

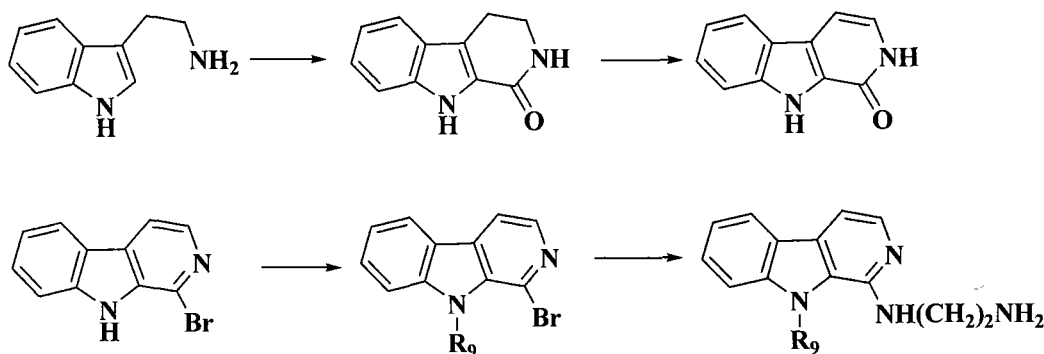
乙基 9-苯丙基-β-咔啉-1-羧酸乙酯盐酸盐 (2.0 mmol)和 30ml 乙二胺混合，室温搅拌反应过夜，薄层色谱 TLC 跟踪反应，反应完毕，将反应混合液倒入 50ml 水中，二氯甲烷萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸镁干燥，减压浓缩，丙酮/石油醚 (v/v 3:1) 重结晶，得浅黄色固体。将浅黄色固体溶于 20 ml 无水乙醇中，加入饱和 HCl-乙醇溶液，调至 pH 至 2.0，随后蒸除乙醇溶液，丙酮重结晶，得产品的盐酸盐，mp 221-223°C。

FAB-MS m/e (M+1) 373;

IR (KBr, cm^{-1}) v: 3432, 3054, 2929, 1625, 1496, 1454, 749;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, D_2O) δ : 8.32 (1H, d, ArH); 8.22 (1H, d, ArH); 8.10 (1H, d, ArH); 7.65 (1H, t, ArH); 7.46 (1H, t, ArH); 7.30 (1H, t, ArH); 7.02-6.84 (5H, m, 5ArH); 4.27 (2H, t, NCH_2); 3.61 (2H, t, CH_2); 3.20 (2H, t, CH_2); 2.47 (2H, t, CH_2Ph); 1.91 (2H, m, CH_2).

合成路线 17



以下实施例 87-88 的化合物可通过合成路线 17 来完成;

实施例 87 1-(2'-氨基)乙胺基-9-正丁基-β-咔啉 (87)

步骤 A: 1-酮基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉的合成

L-色胺(9.0g, 56 mmol)和 800 ml 甲苯混合，加热至溶解，随后将反应液降至室温，加入三乙胺 (13.8g, 136.6 mmol); 剧烈搅拌下，滴加 6.7g 三光气的 35 ml 甲苯溶液，并继续在室温下搅拌 30 分钟; 然后逐渐升温并滴加 13.0 ml

30%溴化氢/冰醋酸溶液，滴加完毕后再加热回流 30 分钟。冷却后加入 300 ml 水和 300 ml 乙酸乙酯，剧烈震荡后，取出有机相，水层再用 300ml 乙酸乙酯萃取一次，合并有机相，无水硫酸镁干燥，残余物在甲醇/乙酸乙酯(1:1)中结晶，得白色晶体 5.72g，mp 184°C。

步骤 B: 1-酮基-1,2-二氢-β-咔啉的合成

取 250ml 圆底烧瓶，加入 1-酮基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉(2.5g, 13.4mmol)、DDQ(15mmol)、100ml 四氢呋喃，室温反应 5 小时，薄层色谱 TLC 跟踪检测；反应毕，停止反应，减压蒸除 THF，加入 5%氢氧化钠的溶液 200ml，搅拌 10 分钟，抽滤、水洗得浅灰色固体 2.25g。

步骤 C: 1-溴-β-咔啉的合成

取 50 ml 圆底烧瓶，加入 1-酮基-1,2-二氢-β-咔啉(0.74g, 4.0 mmol)、三溴氧磷(8.0g, 28.0mmol)、10ml 苯甲醚，于 120°C 下加热反应过夜，TLC 跟踪检测；反应毕，停止反应，加水 100ml，用 5%氢氧化钠水溶液调至碱性，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸镁干燥，粗产物经柱分离，得到浅黄色固体 0.81g, mp 152-153°C。

步骤 D: 1-溴-9-正丁基-β-咔啉的合成

将碘代正丁烷(4.0mmol) 溶于 10ml DMF，随后加入 60% 氢化钠(4.0 mmol)，室温搅拌 15 分钟后，加入 1-溴-β-咔啉(1.50 mmol)，室温搅拌 2 小时，薄层色谱 TLC 跟踪检测，反应毕，停止反应，加水 50ml，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸镁干燥，粗产物经柱分离，得浅黄色固体 0.42g, mp 63-65°C。

步骤 E: 1-(2'-氨基)乙胺基-9-丁基-β-咔啉

1-溴-9-丁基-β-咔啉(0.30g, 1.0 mmol)、碘化亚铜(0.30g)和乙二胺(30 ml)混合，加热回流反应 10 小时，TLC 跟踪检测；反应毕，减压蒸去溶剂，残留物中加水 100ml，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸镁干燥，粗产物经柱分离，得黄色粘液 0.23g，收率 82%。将黄色粘液溶于 20 ml 无水乙醇中，加入饱和 HCl-乙醇溶液，调至 pH 至 2.0，减压蒸除乙醇溶液，丙酮重结晶，得产品的盐酸盐(浅黄色固体)，mp 224-225°C。

FAB-MS m/e (M+1) 283;

IR (KBr, cm^{-1}) v: 3388, 3257, 2952, 2924, 2854, 1639, 1604, 1535, 1498, 1459, 1343, 754;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 8.30 (1H, d, ArH), 8.24 (3H, s, $3\text{N}^+\text{H}$), 7.89 (1H, d, ArH), 7.86 (1H, d, ArH), 7.77 (1H, d, ArH), 7.67 (1H, t, ArH), 7.35 (1H, t, ArH), 4.88 (2H, t, NCH_2), 4.03 (2H, t, CH_2), 3.20 (2H, t, CH_2), 1.61 (2H, m, CH_2), 1.15 (2H, m, CH_2), 0.80 (3H, t, CH_3).

实施例 88 1-(2'-氨基)乙胺基-9-苯丙基- β -咔啉 (88)

步骤 A、B 和 C 同实施例 87;

步骤 D: 1-溴-9-苯丙基- β -咔啉的合成

取 50 ml 圆底烧瓶, 加入 1-溴-3-苯基丙烷(3.0mmol)、碘化钾(3.0mmol)、10 ml DMF, 室温搅拌反应 2 小时, 随后加入 60% NaH(3.0mmol), 室温搅拌 15 分钟后, 加入 1-溴- β -咔啉(0.25g, 1.0 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC 跟踪检测, 反应毕, 停止反应, 反应混合物中加水 50ml, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 粗产物经柱分离, 得浅黄色固体 0.34g, m.p.113-114 $^{\circ}\text{C}$ 。

步骤 E: 1-(2'-氨基)乙胺基-9-苯丙基- β -咔啉的合成

1-溴-9-苯丙基- β -咔啉 (0.37g, 1.0 mmol)、碘化亚铜(0.30 g)、乙二胺(30 ml) 混合, 加热回流反应 10 小时, TLC 跟踪检测, 反应毕, 减压蒸去溶剂, 残留物加水 100 ml, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 粗产物经柱分离, 得黄色粘液 0.30g。将黄色粘液溶于 20 ml 无水乙醇中, 加入饱和的 HCl-乙醇溶液, 调至 pH 至 2.0, 减压蒸除乙醇溶液, 丙酮重结晶, 得浅黄色固体, 即为产品的盐酸盐, mp 256-258 $^{\circ}\text{C}$ 。

FAB-MS m/e (M+1): 345;

IR (KBr, cm^{-1}) v: 3407, 3269, 3027, 2921, 2853, 1638, 1605, 1537, 1405, 1460, 1344, 752;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 8.29 (1H, d, ArH), 8.19 (3H, s, $3\text{N}^+\text{H}$), 7.84 (1H, d, ArH), 7.76 (2H, d, 2ArH), 7.65 (1H, t, ArH), 7.36 (1H, t, ArH), 7.22-7.05

(5H, m, 5ArH), 4.91 (2H, t, NCH₂), 4.00 (2H, t, CH₂), 3.18 (2H, t, CH₂), 2.56 (2H, t, CH₂Ph), 1.96 (2H, m, CH₂);

¹³C-NMR (75MHz, DMSO) δ:143.65, 143.07, 141.68, 134.92, 130.46, 130.01, 128.88, 128.72, 126.47, 123.00, 122.85, 121.90, 120.92, 112.05, 107.36, 45.20, 38.24, 33.15, 32.74.

实施例 89 体外抗癌筛选试验

分别选用 Hela(宫颈癌细胞)、HepG₂(人肝癌细胞)、BGC(人胃癌细胞)、Bel7402(人肝癌细胞)、MCF-7(人乳腺癌细胞)等细胞株, 采用 MTT 法进行测试。

具体方法如下: 分别将生长状态良好、处于对数生长期的细胞株以 1×10^4 个/ml 的浓度接种于 96 孔板, 置于 37℃、含 5%CO₂ 的培养箱中培养 24 小时, 弃旧液, 换新鲜培养液, 加入灭菌处理的化合物, 继续培养 48 小时后, 弃去培养液, 每孔加 20ul 含 5mg/ml MTT 的 RPMI1640 培养液, 继续培养 4 小时, 小心除去上清后, 每孔加入 100μl 的 DMSO, 振荡约 10min 溶解沉淀, 随后用酶标仪检测 OD 值, 波长 490nm。用下式求出每一样品浓度下的细胞存活率:

$$\text{存活率}\% = \text{样品组平均 OD 值} / \text{对照组平均 OD 值} \times 100\%$$

以细胞存活率对药物浓度对数作图, 按作图法求出每个样品的 IC₅₀ 值。

试验结果见表 1。

表 1 去氢骆驼蓬碱衍生物体外抗肿瘤筛选结果 (IC₅₀ uM)

化合物编号	Hela	Bel7402	BGC	HepG2	MCF7
去氢骆驼蓬碱	60.0	54.3	68.2	46.2	103
1	134	70.0	165	160	106
2	89.8	69.5	90.2	81.5	46.9
3	16.4	213	114	140	197
4	23.3	21.9	29.8	20.8	13.2
5	283	152.9	17.2	15.5	158
6	30.2	13.5	11.9	11.4	105
7	40.7	25.6	23.4	15.3	21.6
8	145	62.0	96.4	114	33.1

9	47.0	148	17.2	17.8	16.9
10	112	152	18.3	13.6	142
11	20.8	42.5	12.1	12.1	7.2
12	2.0	127	74.1	149	144
13	27.6	134	18.5	27.7	19.5
14	4.9	3.2	10.6	9.6	11.1
15	56.3	3.57	66.1	49.9	67.6
16	2.2	2.4	7.6	7.6	2.8
17	2.2	3.62	44.4	2.7	97
18	3.9	2.7	4.6	4.2	10.4
19	1.8	2.6	5.3	6.9	5.3
20	1.6	5.8	2.0	2.4	1.8
21	1.4	1.3	2.5	4.0	9.2
24	166	187	36.2	208	115
25	418	418	37.2	87.4	104
26	19.6	43.8	43.1	63.2	31.7
27	44.2	42.5	27.5	51.9	51.8
30	172	172	120	79.6	138
31	72.9	117	132	166	96.2
32	39.1	57.5	63.6	70.5	52.5
33	100	122	127	128	107
34	99.0	87.5	111	59.1	62.1
35	32.8	65.9	47.5	72.1	49.6
36	106	149	79.7	175	62.8
40	64.6	119	47.5	126	87.1
41	44.9	8.7	2.1	44.5	29.1
42	81.7	26.4	10.3	45.6	38.9
43	216	137	123	97.6	102
44	98.3	148	167	65.8	157
45	45.9	67.5	102	126	169
46	18.6	25.2	54.8	19.2	46.7
47	26.3	40.2	30.9	69.8	51.2
48	32.3	63.8	38.7	44.4	32.4
49	158	124	257	216	99.3
50	23.6	54.2	41.0	116	86.3
52	212	167	124	254	79.4
53	184	251	98.7	121	231
54	135	159	18.9	71.4	129
56	98.5	103	152	230	106
58	150	162	142	225	96.2
59	68.6	102	165	132	205
60	58.6	95.3	128	165	204
61	46.7	51.2	23.7	36.5	29.8
68	118	152	98.6	181	192

69	125	124	106	97.4	213
70	258	156	175	115	64.5
72	125	158	95.3	165	76.4
73	118	65	159	129	105
74	259	230	124	118	112
76	88.8	29.7	141	66.2	38.1
77	92	243	219	92.9	79.0
80	6.7	7.7	21.8	6.7	4.6
81	4.5	6.9	0.5	2.1	5.8
82	6.8	1.6	7.1	8.9	6.9
83	2.9	1.5	4.1	1.3	3.6

从表 1 中可看出绝大多数化合物均有一定的体外抗肿瘤活性，部分化合物具有显著的体外抗肿瘤活性，其中化合物 16、19、20、21、80、81、82 和 83 等对所有 5 株人肿瘤细胞株的 IC_{50} 值均小于 10 μ M，表现出显著优于去氢骆驼蓬碱的体外抗肿瘤活性。

实施例 90 小鼠急性毒性试验

昆明种小鼠（中科院上海实验动物中心提供，合格证号：沪动合证字第 107 号），体重 19-20g，雌雄各半。每 10 只小鼠一组。溶剂采用生理盐水和 0.5%CMC-Na 溶液；根据预试结果，各样品设计五档剂量，剂量间距 0.8 倍。各样品称量后，实验时加少量吐温 80 湿润助溶，然后逐渐加入 0.5%CMC-Na 溶液至所需浓度即可。实验体积 0.5ml/20g 小鼠。采用单次腹腔给药。取昆明种小鼠，按性别随机分组，各组按剂量设置分别腹腔给药，观察小鼠给药后的即时反应。死亡动物进行解剖观察，存活动物继续观察二周，并记录二周内动物死亡情况。二周后将存活动物进行解剖，观察实质性脏器的病变，具有实质性病变的脏器作病理检查。根据各组动物的死亡数，以 Bliss 方法计算药物的半致死剂量（ LD_{50} 值）；对于毒性较小的化合物求出最大耐受剂量（MTD）。

试验结果见下表 2。

实施例 91 体内抗癌试验

昆明种小鼠（中科院上海实验动物中心提供，合格证号：沪动合证字第

107号), 体重均为 18-20g, 雌雄皆可, 每批实验使用同一性别。抗肿瘤实验 C₅₇BL/6 小鼠及昆明种小鼠 8-10 只小鼠一组, 阴性对照各为两组; 瘤源采用小鼠 Lewis 肺癌、S180 肉瘤(由上海医药工业研究院药理室传代维持); 溶剂采用生理盐水和 0.5%CMC-Na 溶液; 受试药物设高、低两个剂量组, 分别以该药物腹腔单次给药 LD₅₀ 值的 1/5、1/10 为基准; 称取各受试样品, 实验时加少量 Tween-80 湿润助溶, 逐渐加入 0.5%CMC-Na 溶液至所需浓度即可。实验体积为 0.5ml/20g 小鼠。腹腔给药, 每天 1 次, 连续给药 10 天, 共给药 10 次。阴性对照给以等体积的相应溶剂, 给药方案均为腹腔途径, 每天 1 次, 连续 10 天。阳性对照环磷酰胺 (CTX) 按 30mg/kg 的剂量, 每天一次, 连续 7 天。采用体内抗肿瘤腋皮下接种模型: 无菌条件下取生长旺盛的瘤源, 以匀浆法制备成约 1×10⁷/ml 的细胞悬液, 于相应宿主腋皮下接种 0.2ml/鼠, 次日按实验设计方案给药, 三周左右处死各组动物, 剖取肿瘤称重, 按下式计算抑瘤率:

$$\text{抑瘤率}\% = [(\text{阴性对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}) / \text{阴性对照组平均瘤重}] \times 100\%$$

在给药后, 同时观察小鼠的即时反应, 重点观察是否出现跳跃、震颤、扭曲等神经毒性症状。

试验结果见下表 2。

表 2 去氢骆驼蓬碱衍生物的小鼠急性毒性及抗肿瘤活性试验结果

编号	急性毒性 LD ₅₀	神经毒性	给药剂量 (mg)	抑瘤率 (%)	
				Lewis 肺癌	肉瘤 S180
去氢骆驼蓬碱	59.0	+++	10	34.1	15.3
4	200	—	20	20.8	—
6	100	—	20	27.1	36.2
8	12.5	—	2.5	40.9	35.6
11	200	—	40	26.0	42.6
14	7.5	—	1.5	45.8	67.4
16	7.5	—	1.5	27.2	53.1
17	7.5	—	1.5	37.9	52.6
18	7.5	—	1.5	37.0	48.9
19	7.5	—	1.5	27.2	36.5

41	100	—	20	—	45.4
42	100	—	20	39.8	41.9
54	>250	—	50	45.5	54.6
74	100	—	100	—	36.7
82	7.5	—	1.5	45.8	52.5
CTX	—	—	30	86.8	87.5

注：神经毒性用“+”表示，其中“+++”表示有显著的神经毒性；“—”表示没有神经毒性。

从表 2 中看出，除了去氢骆驼蓬碱表现出显著的神经毒性外，其余化合物均没有神经毒性。去氢骆驼蓬碱对 Lewis 肺癌和肉瘤 S180 两个荷瘤小鼠实验模型的抑瘤率分别为 34.1% 和 15.3%，而化合物 8、14、54 和 82 对 Lewis 肺癌的荷瘤小鼠实验模型的抑瘤率超过 40%，化合物 11、14、16、17、18、41、42、54 和 82 对肉瘤 S180 的荷瘤小鼠实验模型的抑瘤率超过 40%，其中化合物 14、16、17、54 和 82 对肉瘤 S180 的荷瘤小鼠实验模型的抑瘤率超过 50%，特别地，化合物 14 对肉瘤 S180 的抑瘤率高达 67.4%。