



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101143845 B

(45) 授权公告日 2010.08.25

(21) 申请号 200710133268.2

(22) 申请日 2007.10.15

(73) 专利权人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道
639 号

(72) 发明人 徐云根 毛丹 徐文婷 胡晓平
龚国清

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

代理人 孙立冰

(51) Int. Cl.

C07D 215/54 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

审查员 戴年珍

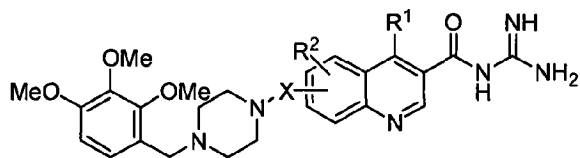
权利要求书 2 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

取代喹啉甲酰胺衍生物、其制备方法及其医
药用途

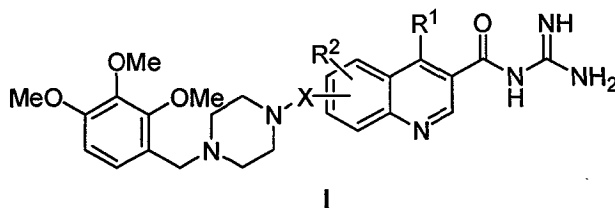
(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及一
类取代喹啉甲酰胺衍生物(I)、它们的制备
方法、含有这些化合物的药用组合物以及
它们的医药用途,特别是作为 Na⁺/H⁺ 交换
抑制剂用于心肌缺血再灌注损伤的防治。



I

1. 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R^1 代表：氟、氯、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基或 $-NR^3R^4$, R^3, R^4 代表：氢、 $C_1 \sim C_8$ 烷基或烯丙基；
 R^2 代表：氢、氟、氯、溴、 $C_1 \sim C_4$ 烷基或 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基；
 X 代表： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{COCH}_2\text{O}-$, X 基团处于喹啉环的 6、7 或 8 位。

2. 具有下列任一结构的化合物：

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对氯苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(4-溴苯氨基)-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对甲苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-间甲苯氨基-3-喹啉甲酰胍；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(3,4-二甲苯氨基)-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(3,5-二甲苯氨基)-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对甲氧苯氨基-3-喹啉甲酰胍；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-间甲氧苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐；

6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对乙氧基苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 代表氢、氟、氯、溴、甲基或甲氧基。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{COCH}_2\text{O}-$, X 基团处于喹啉环的 6 或 7 位。

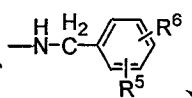
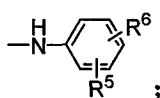
5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中药学上可接受的盐为通式 (I) 化合物与下列酸形成的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、碳酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。

6. 一种药物组合物,其中含有权利要求 1 的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

7. 权利要求 1 的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗与 NHE1 有

关的疾病的药物中的用途。

8. 权利要求 7 的用途,其中与 NHE1 有关的疾病是心律失常、心室纤维化、心肌梗死、心绞痛、心力衰竭、心肌缺血或再灌注引起的组织器官急慢性损伤。

[0011] R^3, R^4 代表: 氢、 $C_1 \sim C_8$ 烷基、烯丙基、、;

[0012] R^5, R^6 代表: 氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、3,4-亚甲二氧基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基酰氨基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基酰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基磺酰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基磺酰氨基。

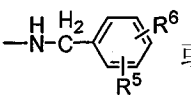
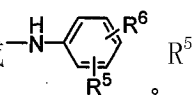
[0013] R^2 代表: 氢、氟、氯、溴、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基;

[0014] X 代表: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{COCH}_2\text{O}-$;

[0015] X 基团处于喹啉环的 6,7 或 8 位。

[0016] R^2 优选代表氢、氟、氯、溴、甲基或甲氧基。

[0017] X 优选代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{COCH}_2\text{O}-$, X 基团优选处于喹啉环的 6 或 7 位。

[0018] R^1 优选代表 $-\text{NR}^3\text{R}^4$, R^3, R^4 优选代表氢、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 或 。

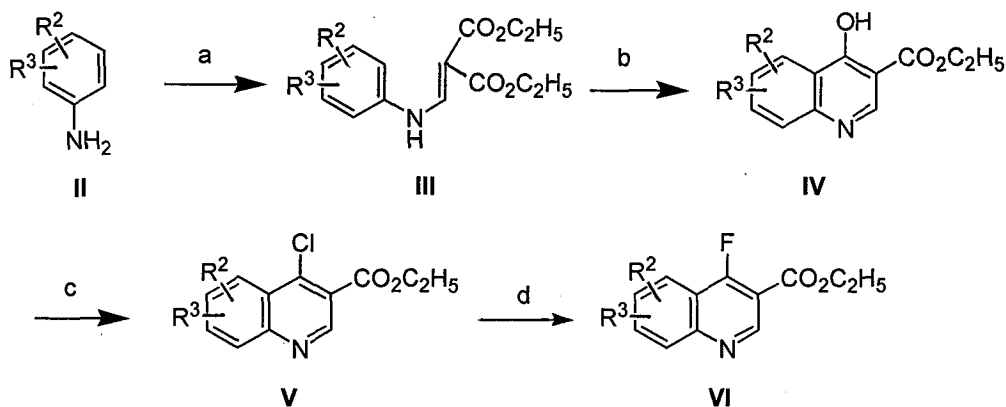
或 R^6 优选代表: 氢、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰氨基或甲磺酰氨基。

[0019] 根据本发明, 药学上可接受的盐包括通式 I 化合物与下列酸形成的酸加成盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、碳酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

[0020] 本发明通式 (I) 化合物的制备方法如下:

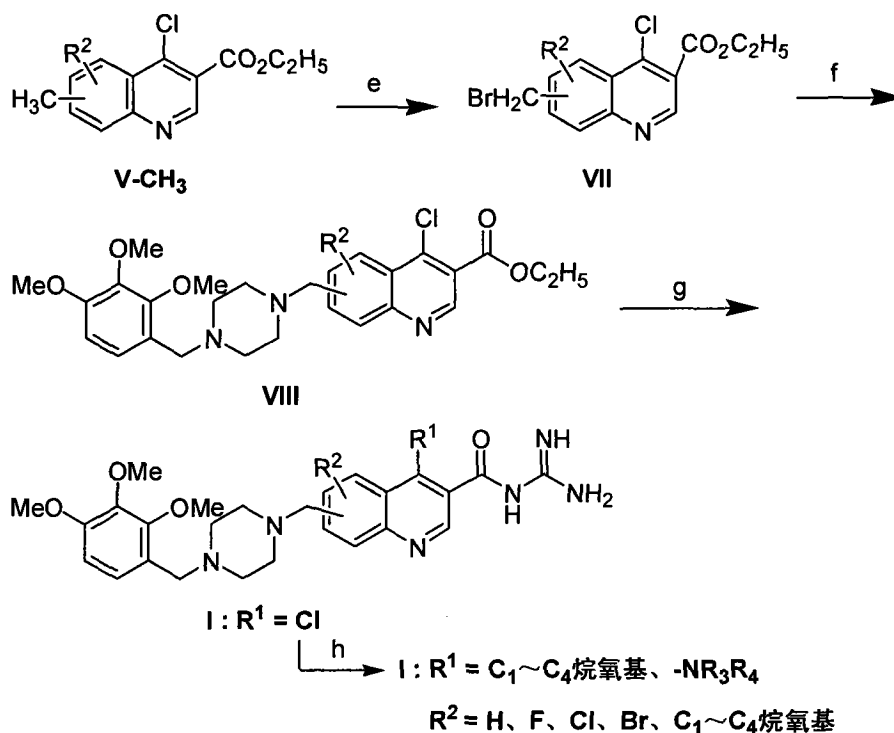
[0021] (1) 关键中间体取代 4-氯-3-喹啉羧酸乙酯 (V) 的合成

[0022]



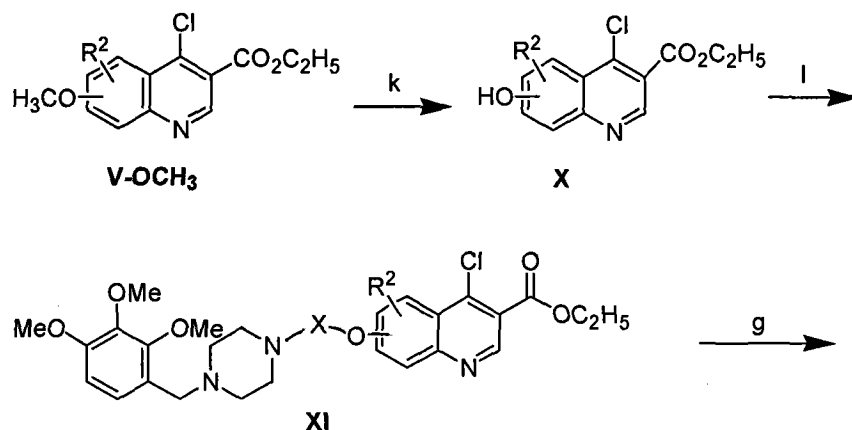
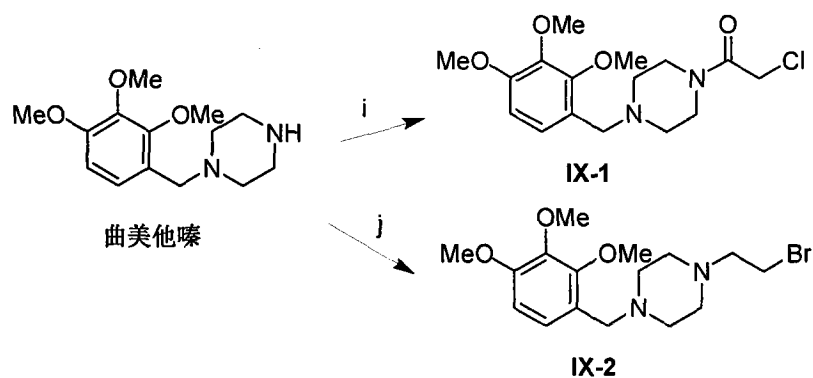
[0023] (2) 当 R^3 代表 CH_3 时, 后续反应如下:

[0024]



[0025] (3) 当 R^3 代表 OCH_3 时, 后续反应如下:

[0026]



[0027]

用于血小板肿胀试验 (Platelet Swelling Assay, PSA)。准备好的血小板须在 4h 内使用。受试药物用 DMSO 溶解, 加入标准介质稀释, 最终 DMSO 含量均小于 10^{-4} mol/L。每个药物测试 6 组浓度, 每组测定三次。光密度 (Optical density, OD) 由多扫描分光光度计测定。将 175 μ L 丙酸钠介质及 25 μ L 受试样品或标准介质加入 96 孔板 (1cm path length), 预热至 37°C 后, 加入 50 μ L PRP。测定在 550nm 处的 OD 值变化, 每隔 7.5s 记录一个点, 共记录 2min。

[0047] 计算方法:

[0048] OD 值的变化符合单指数曲线, 方程为 $OD_{(t)} = OD_{(t=0)}e^{-kt}$ 。其中 t 表示时间, 单位是 s; k 为 OD 下降速率常数, 即肿胀速率常数。未加药的对照组 k_{max} 值为最大肿胀速率常数。用 10^{-5} mol/L 卡立泊来德所得 k_{min} 值作为基线对照, 来表征非 NHE 激活引起的 OD 值变化, 认为该浓度下 NHE1 的活性达到完全抑制。

[0049] 对测得的 OD 值取自然对数, 以 $\ln OD$ 为 Y 轴, 时间为 X 轴做散点图, 取前 42s 进行线性回归, 所得斜率的绝对值即为 k。扣除 k_{min} 后的 k' 与 k_{max}' 相比得到百分速率常数 ($k\%$)。以受试药物在不同浓度下的 $k\%$ 值为 Y 轴, 与其相应的浓度为 X 轴进行非线性回归分析 (Graphpad Prism software) 拟合 S 曲线, 对曲线进行计算得 IC_{50} , 即降低 50% 血小板肿胀的浓度。

[0050] 计算公式: $k\% = (k - k_{min}) / (k_{max} - k_{min}) \times 100\%$ 。

[0051] 测定结果见表 1。

[0052] 表 1. 本发明部分化合物抑制 NHE1 的 IC_{50} 值

[0053]

样品	IC_{50} (μ mol/L)
cariporide	0.04
I-1	1.6
I-10*	0.02
I-13	0.07
I-16*	0.03
I-20	0.184
I-25	0.187

[0054] [0055]

I-27	0.13
I-29	0.92
I-30	0.574
I-33*	0.03
I-35*	0.025
I-38	0.372
I-40*	0.002
I-45	0.125

[0055] 药理测试结果表明, 本发明的化合物及其药学上可接受的盐对大鼠 NHE1 有不同程度的抑制作用, 因此, 本发明化合物及其药学上可接受的盐可以用于预防或治疗心肌缺血 - 再灌注损伤有关的临床病症。这些病症包括心律失常、心室纤维化、心肌梗死、心绞痛、心力衰竭、充血性心力衰竭、心肌缺血、外周及中枢神经系统缺血症状、中风的缺血症状、外周组织器官及四肢缺血、休克、缺血或再灌注引起的组织器官急慢性损伤、失调或间接后遗

症。本发明的化合物还可以用于外科手术及器官移植以及移植器官的保存。

[0056] 本发明还提供了一种治疗心肌缺血 - 再灌注损伤的药物组合物,其中含有治疗有效量的通式 I 化合物和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以是普通片剂或胶囊、缓释片剂或胶囊、控释片剂或胶囊、口服液、注射剂等制剂学上常规的制剂形式。

[0057] 一般地,本发明的喹啉甲酰胺生物用于治疗时,人用剂量范围为 2mg ~ 2000mg/天。也可根据剂型的不同和疾病严重程度,使用剂量超出该范围。

具体实施方式

[0058] 部分活性化合物的制备实例如下:

[0059] RY-1 型熔点管;BRUKER Tensor 27 型红外光谱仪,KBr 压片;BRUKER AM-300 型和 BRUKER AM-500 型核磁共振仪,内标 TMS;HP1100 型质谱仪,ESI 源;Agilent 1100 系列 LC/MSD Trap SL;Elementar Vario EL III 元素分析仪。

[0060] 实施例 1

[0061] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氯-3-喹啉甲酰胺(化合物代号 I-1,下同)的制备

[0062] 对甲苯氨基次甲基丙二酸二乙酯(III-1)

[0063] 在 250ml 三颈瓶中投入对甲苯胺 21.4g(0.2mol),乙氧基甲叉基丙二酸二乙酯(EMME)48.0g(0.22mol),通 N₂ 保护,机械搅拌溶解,内温 110℃ 反应 20h,同时蒸出乙醇。反应液由浅黄色变为粘稠的棕红色,冷却后直接进行下步反应,收率为 80%,取少量样品经柱层析纯化,测得 m. p. 45 ~ 46℃ (文献 46 ~ 47.5℃ [Synthetic Communications. 1987, 17(5):549-54])。

[0064] 4-羟基-6-甲基-3-喹啉羧酸乙酯(IV-1)

[0065] 在 250ml 四颈瓶中投入二苯醚 50ml,通 N₂ 保护,机械搅拌,升温至 250℃ 快速滴加上步反应液 III-1,滴毕,250℃ 反应 1h,除去生成的乙醇,反应液近黑色。放冷,析出大量固体,加入 100ml 石油醚,抽滤,石油醚充分洗涤滤饼,滤饼干燥得棕黄色固体 32.8g,收率为 59.1%, m. p. 211 ~ 213℃。

[0066] 4-氯-6-甲基-3-喹啉羧酸乙酯(V-CH₃)

[0067] 将 IV-1 30.0g(0.13mol),三氯氧磷 40ml,置于反应瓶中,搅拌溶解,升温至 110℃ 回流反应 4h,反应液呈棕色。冷却,减压蒸去过量的三氯氧磷,得到黑色粘稠液体,加入 50ml 氯仿溶解,搅拌下倒入冰水混合物中,饱和碳酸钠溶液调 pH 至中性。氯仿萃取三次,合并氯仿萃取液,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥过夜,过滤,蒸去溶剂,以石油醚/乙酸乙酯(10:1)进行硅胶柱层析,得到黄色固体 22.4g,收率为 69.3%, m. p. 62 ~ 63℃ (文献 64 ~ 65.5℃ [J Med Chem 1988, 31(9):1738-45])。

[0068] ¹HNMR(300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.44 ~ 1.49(3H, t, CH₃), 2.61(3H, s, CH₃), 4.47 ~ 4.54(2H, q, CH₂), 7.66 ~ 7.70(1H, dd, J₁ = 1.5Hz, J₂ = 8.4Hz, ArH), 8.04(1H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.18(1H, s, ArH), 9.14(1H, s, ArH)。

[0069] 6-溴甲基-4-氯-3-喹啉羧酸乙酯(VII-1)

[0070] 在反应瓶中投入 V-CH₃ 20.0g(0.08mol),无水四氯化碳 200ml,搅拌溶解,加入 NBS 14.3g(0.08mol),催化量的过氧化苯甲酰,同时给予光照,缓慢升温至回流,反应 18h,过滤,

蒸去溶剂,以石油醚/乙酸乙酯(8:1)进行硅胶柱层析,得白色絮状固体 19.5g,收率 74.4%, m. p. 124 ~ 126°C。

[0071] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.45 ~ 1.50(3H, t, CH_3), 4.48 ~ 4.55(2H, q, CH_2), 4.70(2H, s, CH_2), 7.88 ~ 7.92(1H, dd, $J_1 = 2\text{Hz}$, $J_2 = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.20(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.41(1H, d, $J = 2\text{Hz}$, ArH), 9.22(1H, s, ArH)。

[0072] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-氯-3-喹啉羧酸乙酯(VIII-1)

[0073] 在反应瓶中投入 VII-1 15.0g(0.046mol),无水乙腈 500ml,搅拌溶解,加入 K_2CO_3 19g(0.138mol),室温缓慢滴加曲美他嗪 11.1g(0.42mol)溶于 50ml 无水乙腈的溶液,滴毕,反应 1h,过滤,蒸去溶剂,以二氯甲烷/甲醇(20:1)硅胶柱层析,得油状物 20.3g,收率 86.1%。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.45 ~ 1.48(3H, t, CH_3), 2.5 ~ 2.75(8H, m, $-\text{N}\square\text{N}-$), 3.77(4H, s, CH_2), 3.85(3H, s, OCH_3), 3.86(3H, s, OCH_3), 3.90(3H, s, OCH_3), 4.48 ~ 4.52(2H, q, CH_2), 6.66(1H, d, $J = 5\text{Hz}$, ArH), 7.13(1H, s, ArH), 7.85 ~ 7.87(1H, dd, $J_1 = 1\text{Hz}$, $J_2 = 5\text{Hz}$, ArH), 8.08(1H, d, $J = 5\text{Hz}$, ArH), 8.27(1H, s, ArH), 9.16(1H, s, ArH)

[0074] 无水异丙醇 25ml 和游离胍 46.0g(0.78mol) 搅拌混合,室温下滴加 VIII-1 20.0g(0.038mol) 的无水异丙醇悬浊液 45ml,室温反应 1h。冰浴下,将反应液搅拌下倒入乙酸乙酯/水(1.5:1)混合液 250ml,分液,水层用乙酸乙酯萃取三次,每次 150ml,合并酯层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸去溶剂。残留物用乙酸乙酯/甲醇(10:1)进行硅胶柱层析,得白色固体 I-1 10.6g,收率 51.7%, m. p. 228 ~ 229°C。

[0075] IR(cm^{-1}): 3404, 2990, 2955, 2931, 2802, 1657, 1603, 1580, 1532, 1494, 1372, 1092(OCH_3), 840, 805 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 2.30 ~ 2.48(8H, m, $-\text{N}\square\text{N}-$), 3.40(2H, s, CH_2), 3.71(2H, s, CH_2), 3.73(3H, s, OCH_3), 3.77(6H, s, OCH_3), 6.75(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$, ArH), 6.96(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$, ArH), 7.78 ~ 7.81(1H, dd, $J_1 = 8.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.7\text{Hz}$, ArH), 8.03(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$, ArH), 8.16(1H, s, ArH), 8.96(1H, s, ArH), 6.5 ~ 7.3(2H, bs, NH), 7.6 ~ 8.4(2H, bs, NH)。

[0076] $^{13}\text{C NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 52.1(哌嗪 C), 52.3(哌嗪 C), 55.3, 55.4, 59.8, 60.4, 61.2, 107.0, 122.7, 123.2, 124.2, 124.8, 128.7, 131.0, 132.4, 136.6, 138.4, 141.4, 146.6, 149.2, 151.5, 152.0, 162.3, 174.1(C=O)

[0077] MS(ESI(+))70V) m/z 527.2[M+H] $^+$, 529.1[M+H+2] $^+$, 549.1[M+Na] $^+$ Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C 58.26, H 6.01, N 15.67; Found: C 58.62, H 5.93, N 15.84

[0078] 实施例 2

[0079] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-正丙胺基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐(I-10)的制备

[0080] 在反应瓶中投入正丙胺 0.23g(0.0038mol),无水异丙醇 5ml,无水 K_2CO_3 0.52g(0.0038mol),搅拌升温至 60°C,滴加 I-1 0.2g(0.00037mol)的无水异丙醇液 10ml,回流反应 3h,过滤,减压蒸去溶剂,以乙酸乙酯/甲醇(32:1, 16:1)大板层析多次展开纯化,得到浅黄色油状物 0.07g,以乙酸乙酯溶解,冰浴条件下滴加乙酸乙酯的 HCl 饱和溶液,过滤,得到浅黄色固体 I-10,收率 32.8%, m. p. 183 ~ 186°C。

[0081] IR(cm^{-1}): 3407, 2966, 1703, 1628, 1603, 1536, 1496, 1285, 1199, 1097, 933,

602. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.15 ~ 1.19 (3H, t, CH_3), 1.77 ~ 1.86 (2H, m, CH_2), 3.49 ~ 3.73 (8H, m, $-\text{N}^+\text{N}^-$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.99 ~ 4.06 (2H, m, NCH_2), 4.23 (2H, s, CH_2), 4.48 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.35 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.06 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.24 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$, ArH), 8.49 (1H, s, ArH), 8.77 (2H, bs, NH), 9.15 (1H, bs, NH), 9.27 (1H, s, ArH), 9.83 (1H, bs, NH), 13.08 (1H, bs, N^+H), 15.13 (1H, bs, N^+H).

[0082] MS (ESI (+) 70V) m/z 550.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0083] Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$: C 42.86, H 6.94, N 12.06 ; Found : C 42.80, H 6.86, N 11.90

[0084] 实施例 3

[0085] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-正丁胺基-3-喹啉甲酰肼盐酸盐 (I-13) 的制备

[0086] 在反应瓶中投入正丁胺 0.30g (0.0038mol), 无水异丙醇 5ml, 无水 K_2CO_3 0.5g (0.0038mol), 搅拌升温至 60°C , 滴加 I-1 0.2g (0.00037mol) 的无水异丙醇液 10ml, 回流反应 3h, 过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物进行硅胶柱层析, 依次用石油醚 / 乙酸乙酯 (4 : 1) 和乙酸乙酯 / 甲醇 (8 : 1) 进行洗脱, 得粗产品, 再以乙酸乙酯 / 甲醇 (32 : 1, 16 : 1) 大板层析多次展开纯化, 得到黄色油状物 0.08g, 以乙酸乙酯溶解, 冰浴条件下滴加乙酸乙酯的 HCl 饱和溶液, 过滤, 得到棕黄色固体 I-13, 收率 36.9%, m. p. $194 \sim 196^\circ\text{C}$.

[0087] IR (cm^{-1}) : 3385, 2958 ~ 2560, 1703, 1626, 1601, 1585, 1497, 1286, 1098, 935, 792. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$), δ (ppm) : 0.85 ~ 0.90 (3H, t, CH_3), 1.24 ~ 1.37 (2H, m, CH_2), 1.46 ~ 1.56 (2H, m, CH_2), 2.72 ~ 2.77 (2H, t, NCH_2), 3.35 ~ 3.70 (8H, m, $-\text{N}^+\text{N}^-$), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3), 4.26 (2H, s, CH_2), 4.50 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.30 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.16 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.28 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.74 (1H, s, ArH), 9.29 (1H, s, ArH).

[0088] MS (ESI (+) 70V) m/z 564.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0089] Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C 45.06, H 6.93, N 12.26 ; Found : C 45.40, H 6.82, N 11.85

[0090] 实施例 4

[0091] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-苯氨基-3-喹啉甲酰肼盐酸盐 (I-16) 的制备

[0092] 以 I-1 和苯胺为原料, 操作同 I-13, 得到黄色固体, 收率 38.1%, m. p. $262 \sim 263^\circ\text{C}$. IR (cm^{-1}) : 3385, 3001 ~ 2719, 1701, 1624, 1578, 1531, 1494, 1285, 1099, 934, 670. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6), δ (ppm) : 3.05 ~ 3.60 (8H, m, $-\text{N}^+\text{N}^-$), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 4.23 (2H, s, CH_2), 4.50 (2H, bs, CH_2), 6.88 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.32 ~ 7.37 (2H, m, ArH), 7.42 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, ArH), 7.93 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.14 ~ 8.17 (1H, m, ArH), 8.48 (1H, s, ArH), 8.57 (1H, bs, NH), 8.91 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, ArH), 8.99 (1H, s, ArH), 9.09 (1H, bs, NH), 13.27 (1H, s, N^+H), 13.89 (1H, s, N^+H)

[0093] MS (ESI (+) 70V) m/z 584.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0094] Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C 46.89, H 6.27, N 11.96 ; Found : C 47.17,

H 6. 21, N 12. 01

[0095] 实施例 5

[0096] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对氯苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐 (I-20) 的制备

[0097] 以 I-1 和对氯苯胺为原料,操作同 I-13,得到黄色固体,收率 42.1%, m. p. 275 ~ 278°C .

[0098] IR(cm^{-1}): 3373, 3078 ~ 2656, 2996, 1701, 1623, 1570, 1530, 1493, 1285, 1097, 903, 804^1HNMR (300MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3.33 ~ 3.72 (8H, m, $-\text{N}\square\text{N}-$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.90 ~ 4.15 (1H, bs, NH), 4.25 (2H, s, CH_2), 4.59 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.34 ~ 7.41 (1H, m, ArH), 7.48 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.15 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 8.51 (1H, s, ArH), 8.63 (1H, bs, NH), 8.89 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, ArH), 9.02 (1H, s, ArH), 9.08 (1H, bs, NH), 13.24 (1H, s, N^+H), 14.02 (1H, s, N^+H).

[0099] MS(ESI(+))70V)m/z 618.2[M+H]⁺.

[0100] Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: C 44.07, H 6.01, N 11.24; Found: C 43.68, H 6.32, N 11.61

[0101] 实施例 6

[0102] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(4-溴苯氨基)-3-喹啉甲酰胍盐酸盐 (I-25) 的制备

[0103] 以 I-1 和对溴苯胺为原料,操作同 I-13,干燥得黄色固体,收率 32.7%, m. p. 241 ~ 244°C .

[0104] IR(cm^{-1}): 3376, 3080 ~ 2713, 3001, 1701, 1623, 1568, 1529, 1492, 1285, 1098(OCH_3), 930, 804. $^1\text{HNMR}$ (300MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 3.35 ~ 3.70 (8H, m, $-\text{N}\square\text{N}-$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3), 4.24 (2H, s, CH_2), 4.30 (1H, bs, NH), 4.57 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.30 ~ 7.36 (3H, m, ArH), 7.60 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.14 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.50 (1H, s, ArH), 8.61 (3H, bs, NH), 8.89 (1H, s, ArH), 9.08 (3H, bs, NH), 13.25 (1H, s, N^+H), 13.99 (1H, s, N^+H).

[0105] MS(ESI(+))70V)m/z 662.4[M+H]⁺, 664.4([M+H+2]⁺, 同位素峰).

[0106] Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4\text{Br} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C 43.65, H 5.49, N 11.13; Found: C 43.45, H 5.88, N 11.25

[0107] 实施例 7

[0108] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对甲苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐 (I-27) 的制备

[0109] 以 I-1 和对甲苯胺为原料,操作同 I-13,得到黄色固体,收率 36.4%, m. p. 260 ~ 261 °C . IR(cm^{-1}): 3384, 3075 ~ 2659, 1701, 1623, 1570, 1530, 1494, 1286, 1204, 1097, 930, 805. $^1\text{HNMR}$ (300MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 2.50 (3H, s, CH_3), 3.35 ~ 3.65 (8H, m, $-\text{N}\square\text{N}-$), 3.75 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3), 4.22 (2H, s, CH_2), 4.30 (1H, bs, NH), 4.58 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.35 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.15 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 8.50 (1H, s, ArH), 8.59 (1H, bs, NH), 8.90 (2H,

d, $J = 6.6\text{Hz}$, ArH), 9.09(1H, bs, NH), 9.19(1H, s, ArH), 13.25(1H, s, N^+H), 13.96(1H, s, N^+H).

[0110] MS(ESI(+))70V)m/z 598.3[M+H]⁺.

[0111] Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$: C 46.05, H 6.55, N 11.39; Found: C 46.19, H 6.39, N 11.38

[0112] 实施例 8

[0113] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-间甲苯氨基-3-喹啉甲酰胺 (I-29) 的制备

[0114] 将 I-1 0.2g(0.00037mol) 投入 15ml 无水乙醇中升温搅拌溶解, 加入无水 K_2CO_3 0.5g(0.0038mol), 间甲苯胺 0.4g(0.0037mol), 回流反应 6h, 过滤, 减压蒸去溶剂, 以乙酸乙酯/甲醇 (32 : 1, 16 : 1) 大板层析纯化, 得到黄色固体 I-29, 收率 39.9%, m. p. 268 ~ 270 °C. IR(cm^{-1}): 3405, 2990, 2956, 2931, 2802, 1657, 1602, 1579, 1533, 1495, 1327, 1092, 840, 806. ¹HNMR(300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.15(3H, s, CH_3), 2.19 ~ 2.31(8H, m, $-\text{N}^+\text{N}^-$), 3.24(2H, s, CH_2), 3.39(2H, s, CH_2), 3.77(3H, s, OCH_3), 3.78(3H, s, OCH_3), 3.79(3H, s, OCH_3), 6.55(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 6.77(1H, s, ArH), 6.82(2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, ArH), 6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.02 ~ 7.07(1H, t, ArH), 7.43(1H, s, ArH), 7.50(1H, d, $J = 9\text{Hz}$, ArH), 7.85(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 9.40(1H, s, ArH), 11.99(2H, s, NH).

[0115] MS(ESI(+))70V)m/z 598.3[M+H]⁺.

[0116] Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 62.54, H 6.84, N 15.47; Found: C 62.57, H 7.17, N 15.44

[0117] 实施例 9

[0118] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(3,4-二甲苯氨基)-3-喹啉甲酰胺盐酸盐 (I-30) 的制备

[0119] 以 I-1 和 3,4-二甲基苯胺为原料, 操作同 I-13, 得到浅黄色固体, 收率 46.1%, m. p. 210 ~ 213°C.

[0120] IR(cm^{-1}): 3445, 2935, 2813, 1621, 1585, 1518, 1498, 1287, 1095, 874, 806, 655. ¹HNMR(300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.12(3H, s, CH_3), 2.15(3H, s, CH_3), 2.17 ~ 2.52(8H, m, $-\text{N}^+\text{N}^-$), 3.34(2H, s, CH_2), 3.44(2H, s, CH_2), 3.85(3H, s, OCH_3), 3.87(6H, s, OCH_3), 6.63(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 6.74(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 6.81(1H, s, ArH), 6.94 ~ 6.98(1H, dd, $J_1 = 3.6\text{Hz}$, $J_2 = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.56(1H, s, ArH), 7.90(1H, d, $J = 9\text{Hz}$, ArH), 8.04(1H, bs, NH), 8.21(1H, bs, NH), 9.49(1H, s, ArH).

[0121] MS(ESI(+))70V)m/z 612.3[M+H]⁺.

[0122] Anal. Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: C 47.17, H 6.63, N 11.33; Found: C 47.03, H 6.30, N 11.63

[0123] 实施例 10

[0124] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(3,5-二甲苯氨基)-3-喹啉甲酰胺盐酸盐 (I-33) 的制备

[0125] 以 I-1 和 3,5-二甲基苯胺为原料, 操作同 I-13, 干燥得黄色固体, 收率 42.3%, m. p. 242 ~ 243°C.

[0126] IR(cm^{-1}): 3379, 3001 ~ 2554, 1700, 1622, 1579, 1530, 1495, 1285, 1098, 933, 804. ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2.26(3H, s, CH_3), 2.50(3H, s, CH_3), 3.32 ~ 3.71(8H, m, $-\text{N}^{\square}\text{N}^-$), 3.75(3H, s, OCH_3), 3.81(3H, s, OCH_3), 3.86(3H, s, OCH_3), 4.21(2H, s, CH_2), 4.47(2H, bs, CH_2), 6.87(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 6.94(1H, s, ArH), 7.32(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.92(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.13(1H, d, $J = 9\text{Hz}$, ArH), 8.46(1H, s, ArH), 8.52(1H, bs, NH), 8.91(1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, ArH), 8.94(1H, s, ArH), 9.08(1H, bs, NH), 11.46(1H, bs, NH), 12.83(1H, bs, NH), 13.26(1H, s, N^+H), 13.85(1H, s, N^+H).

[0127] MS(ESI(+))70V)m/z 612.5[M+H] $^+$.

[0128] Anal. Calc d. for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{N}_7\text{Cl}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: C 47.17, H 6.64, N 11.33; Found: C 47.24, H 6.65, N 11.5

[0129] 实施例 11

[0130] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对甲氧苯氨基-3-喹啉甲酰胍(I-35)的制备

[0131] 将 I-1 0.2g(0.00037mol)投入 15ml 无水乙醇中升温搅拌溶解,加入无水 K_2CO_3 0.5g(0.0038mol),对甲氧基苯胺 0.47g(0.0038mol),回流反应 12h,过滤,减压蒸去溶剂,以乙酸乙酯/甲醇(32:1,16:1)大板层析纯化,得到黄色固体 I-35,收率 45.9%, m. p. 268 ~ 270 $^{\circ}\text{C}$.

[0132] IR(cm^{-1}): 3386, 2934, 2817, 1637, 1584, 1508, 1461, 1286, 1095, 898, 827. ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2.19 ~ 2.40(8H, m, $-\text{N}^{\square}\text{N}^-$), 3.31 ~ 3.37(4H, m, CH_2), 3.61(3H, s, OCH_3), 3.72 ~ 3.73(3H, d, OCH_3), 3.76(6H, s, OCH_3), 6.73(1H, d, $J = 3\text{Hz}$, ArH), 6.76 ~ 6.79(2H, dd, $J_1 = 2.4\text{Hz}$, $J_2 = 8.1\text{Hz}$, ArH), 6.90 ~ 6.93(2H, dd, $J_1 = 3.3\text{Hz}$, $J_2 = 8.1\text{Hz}$, ArH), 6.95(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$, ArH), 7.14(2H, bs, NH), 7.49(1H, s, ArH), 7.78(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.88(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.48(1H, s, ArH), 9.04(1H, s, ArH), 9.27(1H, s, ArH), 11.36(1H, bs, NH), 11.76(1H, s, NH).

[0133] MS(ESI(+))70V)m/z 614.5[M+H] $^+$.

[0134] Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 59.36, H 6.79, N 14.68; Found: C 59.79, H 6.5, N 14.34

[0135] 实施例 12

[0136] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-间甲氧苯氨基-3-喹啉甲酰胍盐酸盐(I-38)的制备

[0137] 以 I-1 和间甲氧基苯胺为原料,操作同 I-13,得到黄色固体,收率 43.2%, m. p. 279 ~ 281 $^{\circ}\text{C}$.

[0138] IR(cm^{-1}): 3377, 3077 ~ 2657, 2987, 1701, 1623, 1572, 1530, 1493, 1286, 1096, 806, 624. ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3.35 ~ 3.65(8H, m, $-\text{N}^{\square}\text{N}^-$), 3.75(3H, s, OCH_3), 3.77(3H, s, OCH_3), 3.81(3H, s, OCH_3), 3.86(3H, s, OCH_3), 4.25(2H, s, CH_2), 4.15 ~ 4.40(1H, bs, NH), 4.59(2H, s, CH_2), 6.87(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 6.93(1H, s, ArH), 7.35(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 7.95(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.15(1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, ArH), 8.51(1H, s, ArH), 8.65(1H, bs, NH), 8.88(1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, ArH), 8.98(1H, s, ArH), 9.00(1H, bs, NH), 9.19(1H, s, ArH), 13.24(1H, s, N^+H), 14.07(1H, s, N^+H).

[0139] MS(ESI(+))70V)m/z 614.5[M+H]⁺.

[0140] Anal. Calcd. for C₃₃H₄₃O₅N₇Cl₄ · 5.5H₂O :C 46.16, H 6.33, N 11.42 ;Found :C 46.12, H 6.23, N 11.83.

[0141] 实施例 13

[0142] 6-((4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)甲基)-4-对乙氧基苯氨基-3-喹啉甲酰胺盐酸盐(I-40)的制备

[0143] 以 I-1 和对乙氧基苯胺为原料,操作同 I-13,得到棕黄色固体,收率 52.7%, m. p. 257 ~ 260 °C . IR(cm⁻¹) :3382, 2982 ~ 2560, 1700, 1623, 1581, 1532, 1451, 1286, 1100, 926, 802. ¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) :1.31 ~ 1.36 (3H, t, CH₃), 3.22 ~ 3.63 (8H, m, -N⁺ N⁻), 3.75 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 4.01 ~ 4.09 (2H, q, OCH₂), 4.24 (2H, s, CH₂), 4.34 (2H, s, CH₂), 6.87 (1H, d, J = 8.7Hz, ArH), 6.95 (1H, d, J = 8.7Hz, ArH), 7.29 (1H, d, J = 8.7Hz, ArH), 7.34 (1H, d, J = 8.7Hz, ArH), 8.00 (1H, s, ArH), 8.15 (1H, d, J = 8.7Hz, ArH), 8.28 (1H, d, J = 9Hz, ArH), 8.45 (1H, bs, NH), 8.49 (1H, s, ArH), 8.91 (1H, s, ArH), 9.19 (1H, bs, NH), 11.58 (1H, s, NH), 12.71 (1H, s, NH), 13.25 (1H, s, N⁺H), 13.96 (1H, s, N⁺H).

[0144] MS(ESI(+))70V)m/z 628.3[M+H]⁺.

[0145] Anal. Calcd. for C₃₄H₄₇O₅N₇Cl₆ · 6H₂O :C 42.78, H 6.22, N 10.27 ;Found :C 42.83, H 5.93, N 10.11.

[0146] 实施例 14

[0147] 6-(2-氧-2-(4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)乙氧基)-4-氯-3-喹啉甲酰胺盐酸盐(I-45)的制备对甲氧基苯氨基次甲基丙二酸二乙酯(III-2)

[0148] 在 250ml 三颈瓶中投入对甲氧基苯胺 24.6g(0.2mol), 乙氧基甲叉基丙二酸二乙酯(EMME)48.0g(0.22mol), 通 N₂ 保护, 机械搅拌溶解, 内温 110 °C 反应 20h, 同时蒸出乙醇。反应液为紫黑色, 冷却后直接进行下步反应。m. p. 37 ~ 38 °C (文献 38 ~ 39.5 °C [Ciencia(Maracaibo, Venezuela)2002, 10(1) :57-67]).

[0149] 4-羟基-6-甲氧基-3-喹啉羧酸乙酯(IV-2)

[0150] 在 250ml 四颈瓶中投入二苯醚 50ml, 通 N₂ 保护, 机械搅拌, 升温至 220 °C, 快速滴加上步反应液 III-1, 滴毕, 220 °C 反应 1h, 除去生成的乙醇, 反应液近黑色。放冷, 析出大量固体, 加入 100ml 石油醚, 抽滤, 石油醚充分洗涤滤饼, 滤饼干燥得棕黄色固体 IV-2 40.7g, 收率为 76.8%, m. p. 181 ~ 183 °C .

[0151] 4-氯-6-甲氧基-3-喹啉羧酸乙酯(V-OCH₃)

[0152] 以 IV-2 为原料,操作同 V-CH₃, 得土黄色固体,收率 75.1%, m. p. 59 ~ 60 °C .

[0153] ¹HNMR(300MHz, CDCl₃), δ (ppm) :1.43 ~ 1.47 (3H, t, CH₃), 3.98 (3H, s, OCH₃), 4.45 ~ 4.52 (2H, q, CH₂), 7.45 ~ 7.49 (1H, dd, J₁ = 2.7Hz, J₂ = 9.3Hz, ArH), 7.59 (1H, d, J = 2.7Hz, ArH), 8.02 (1H, d, J = 9.3Hz, ArH), 9.04 (1H, s, ArH).

[0154] 1-(2,3,4-三甲氧基)苄基-4-氯乙酰基哌嗪(IX-1)

[0155] 在反应瓶中投入 30ml 氯乙酰氯, 冰浴下滴加游离曲美他嗪 5g(0.019mol) 的 CH₂Cl₂ 液, 冰浴搅拌 0.5h, 将反应液倒入 50ml 冰水中, 饱和 Na₂CO₃ 溶液中和, CH₂Cl₂ 液萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥过夜, 过滤, 蒸去溶剂, 直接投下步反应。

[0156] MS(ESI(+))70V)m/z 343.0[M+H]⁺.

[0157] 4-氯-6-羟基-3-喹啉羧酸乙酯(X-1)

[0158] 在反应瓶中投入 V-OCH₃ 4g(0.015mol),无水 CH₂Cl₂ 40ml,搅拌溶解,通 N₂ 保护,冰浴冷却下滴加 BBr₃(0.038mol) 的无水 CH₂Cl₂ 溶液,避光,滴毕,升温回流反应 20h,将反应液缓缓的倒入 100ml 冰水混合物中,搅拌,用饱和 Na₂CO₃ 溶液中中和,CH₂Cl₂ 液萃取,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥过夜,过滤,蒸去溶剂,残留物柱层析,依次用石油醚/乙酸乙酯(4:1)和 CH₂Cl₂/CH₃OH(50:1)洗脱,得到白色固体 0.4g,收率 12%,m. p. 160 ~ 162°C.

[0159] ¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):1.35 ~ 1.40(3H, t, CH₃),4.39 ~ 4.46(2H, q, CH₂),7.51(1H, d, J = 9Hz, ArH),7.55(1H, s, ArH),8.01(1H, d, J = 8.7Hz, ArH),8.91(1H, s, ArH),10.65(1H, s, OH).6-(2-氧代-2-(4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)乙氧基)-4-氯-3-喹啉羧酸乙酯(XI-1)

[0160] 在反应瓶中投入 X-1 0.3g(0.0012mol),无水丙酮 150ml,搅拌溶解,加入 K₂CO₃1.7g(0.012mol),室温滴加 IX-1 0.4g(0.0012mol) 的无水丙酮液 20ml,回流反应 12h,过滤,蒸去溶剂,CH₂Cl₂/CH₃OH(100:1)柱层析,得黄色油状物 0.35g,收率 52.3%.

[0161] ¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):1.36 ~ 1.41(3H, t, CH₃),2.34 ~ 2.50(8H, m, -N \square N-),3.46(2H, bs, CH₂),3.74(3H, s, OCH₃),3.78(6H, s, OCH₃),4.39 ~ 4.46(2H, q, CH₂),5.11(2H, s, OCH₂)6.78(1H, d, J = 8.4Hz, ArH),7.00(1H, d, J = 8.4Hz, ArH),7.55(1H, s, ArH),7.66(1H, d, J = 9Hz, ArH),8.09(1H, d, J = 9Hz, ArH),9.00(1H, s, ArH).

[0162] 无水异丙醇 5ml 和游离胍 0.7g(0.011mol) 搅拌混合,室温下滴加 XI-1 0.27g(0.0005mol) 的无水异丙醇悬浊液 15ml,室温反应 1h,冰浴下,将反应液搅拌下倒入乙酸乙酯/水(1.5:1)混合液 100ml,分液,乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml,合并酯层,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸去溶剂。以乙酸乙酯/甲醇(32:1/16:1)进行大板层析多次展开纯化,得浅黄色油状物,以乙酸乙酯溶解,冰浴条件下滴加乙酸乙酯的 HCl 饱和溶液,过滤,得到灰白色固体 I-45 0.11g,收率 34.7%,m. p. 203 ~ 205°C.

[0163] IR(cm⁻¹):3383,3074 ~ 2643,1703,1622,1580,1530,1495,1283,1095,931,804.¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):2.30 ~ 2.45(8H, m, -N \square N-),3.43(2H, s, CH₂),3.74(3H, s, OCH₃),3.78(6H, s, OCH₃),5.06(2H, s, OCH₂),6.78(1H, d, J = 8.4Hz, ArH),6.99(1H, d, J = 8.7Hz, ArH),7.47(1H, s, ArH),7.50 ~ 7.54(1H, dd, J₁ = 1.8Hz, J₂ = 9Hz, ArH),8.00(1H, d, J = 9Hz, ArH),8.83(1H, s, ArH),8.01(1H, bs, NH).

[0164] MS(ESI(+))70V)m/z 571.1[M+H]⁺.

[0165] Anal. Calcd. for C₂₇H₃₄Cl₄N₆O₆ · 3.5H₂O :C 43.62, H 5.56, N 11.30 ;Found :C 43.63, H 5.99, N 11.4

[0166] 实施例 15

[0167] 6-(2-氧代-2-(4-(2,3,4-三甲氧基苄基)哌嗪-1-基)乙氧基)-4-异丙氧基-3-喹啉甲酰胍(I-54)的制备

[0168] 以 XI-1 为原料,操作同 I-45,在分离得到 I-45 的同时,得到另一份黄白色固体 I-54,收率 29.1%,m. p. 282 ~ 285°C.

[0169] IR(cm⁻¹):3425,2929,2806,1655,1634,1525,1497,1205,1096,824,

694. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.24 (3H, s, CH_3), 1.26 (3H, s, CH_3), 2.25 ~ 2.36 (8H, m, $-\text{N} \square \text{N}-$), 3.42 (2H, s, CH_2), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.77 (6H, s, OCH_3), 4.69 ~ 4.77 (1H, m, CH), 4.99 (2H, s, OCH_2), 6.77 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 6.94 (1H, s, ArH), 6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.40 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, ArH), 7.86 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$, ArH), 8.78 (1H, s, ArH), 9.32 (1H, s, NH).

[0170] MS (ESI (+) 70V) m/z 595.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0171] 实施例 16

[0172] 片剂

[0173] 将实施例 2 方法制备的 I-10 化合物 50g、羟丙甲基纤维素 E5 150g、淀粉 200g、8% 聚维酮 K30 适量、硬酯酸镁 1g 混合, 制粒, 压片。