

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310101878.6

C07D487/04

A61K 31/4985

A61P 25/24

A61P 13/12

A61P 11/00

A61P 9/06

A61P 9/00

[43] 公开日 2005 年 4 月 27 日

[11] 公开号 CN 1609105A

[22] 申请日 2003.10.22

[21] 申请号 200310101878.6

[71] 申请人 中国人民解放军军事医学科学院毒物  
药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

[72] 发明人 恽榴红 刘春河 李伟章 李 锦  
苏瑞斌 王 勃 刘 英

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 陈 昕

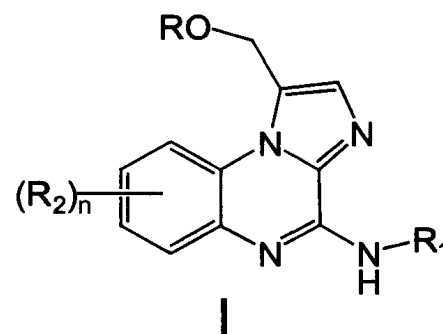
/(C07D487/04, 241 : 00,  
235 : 00)

权利要求书 3 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔  
啉化合物及其应用

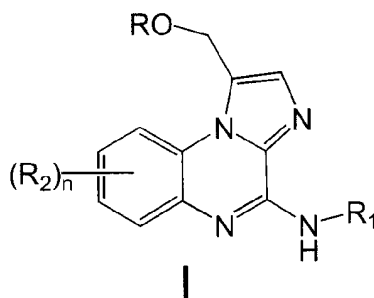
[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的取代 1-羟甲基咪唑并  
[1,2-a]喹喔啉化合物或其可药用盐,式中各基  
团的定义如说明书中所述,此类化合物及其药用组  
合物,以及这些药用组合物作为腺苷受体拮抗剂在  
预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性  
呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症方面的用  
途。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、通式 I 所示的咪唑并[1,2-a]喹喔啉-1-甲醇化合物及其可药用的盐：



其中：

其中：

$R_1$  是烷基、环烷基、芳基或杂环基；所述烷基也可以被芳基、单或二取代氨基、或杂环基取代，其中氨基的取代基选自烷基或环烷基，其中杂环基还可以被烷基取代，其中烷基还可以被芳基取代；所述杂环基可以被烷基取代；

各个  $R_2$  相同或不同，为卤素、烷基或卤代烷基等取代基； $n$  为 0 或 1 或 2，当  $n$  为 2 时，两个  $R_2$  可以不同，也可以为二卤代、二烷基或二卤代烷基等对称双取代基；

$R$  为 H 或羟基保护基。

2、根据权利要求 1 的化合物，化合物选自：

N-异丙基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丙基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-异丁基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丁基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环己基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正辛基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-苄基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺醇

N-苄基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-1-甲醇

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(3-环己氨基丙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(3-(吗啉-4-基)丙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-异丁基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-正丁基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-环戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-环己基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-苄基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-正戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(3-环己氨基丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(3-(吗啉-4-基)丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-异丁基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-正丁基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-环戊基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-苄基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-(3-环己氨基丙基)-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-正丙基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-异丁基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-正丁基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
N-环戊基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环己基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-苄基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正己基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基) - 7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-环己氨基丙基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2-(四氢吡咯-4-基)乙基) - 7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2-(吗啉-4-基)乙基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-(吗啉-4-基)丙基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-[(1-乙基四氢吡咯-2-基)甲基] -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(1-苄基哌啶-4-基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺。

3、根据权利要求1或2的化合物，化合物选自：

N-环戊基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-环己氨基丙基) -7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-异丁基-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环己基-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺。

4、一种药物组合物，包括治疗有效剂量的权利要求1~3任一项的化合物和可药用载体或赋形剂。

5、权利要求1~3任一项的化合物在制备用于预防和/或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停的药物中的应用。

## 1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉化合物及其应用

### 发明领域

本发明涉及咪唑并 1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉化合物,其制备方法,含它们的药用组合物以及作为腺苷 A<sub>1</sub>受体拮抗剂在预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症方面的用途。

### 背景技术

腺苷是一种重要的神经递质和/或神经调节剂,通过抑制某些神经递质释放、引起神经元超极化而降低神经元兴奋性和改变轴突传递等方式抑制神经传递功能。选择性腺苷 A<sub>1</sub>受体拮抗剂已经开发用于治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、心率失常、心脏骤停等病症。腺苷受体拮抗剂还可用于治疗过敏性炎症反应和哮喘病。研究显示腺苷 A<sub>1</sub>受体拮抗剂可以阻断由于呼吸窘迫症引起的平滑肌收缩(Nyce & Metzger DNA anti sense Therapy for Asthma in an Animal Model. Nature 1997,385:721)。

U.S. Pat. No. 6,124,287 和 Eur. J. Med. Chem. 1998, 33,943-955 描述了咪唑或 1-甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺类化合物是腺苷受体的强效拮抗剂。这类化合物副作用发生率低。但是这类化合物的溶解度差,难以找到合适的溶剂溶解给药。

众所周知,将药用化合物转变为盐可以在一定程度上改善溶解度,但是对于此类化合物来讲,即使变为盐,溶解度的改善也有限。因此需要其它方式

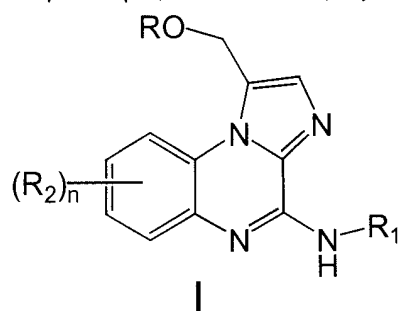
### 发明简述

本发明的目的是寻找并开发作用于腺苷 A<sub>1</sub>受体的非黄嘌呤类有机小分子化合物,用来预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症。

我们惊讶地发现,在咪唑并[1,2-a]喹喔啉 1 位引入羟甲基能显著提高

其溶解性。可以使溶剂的选择范围变宽，对于药物发挥药效以及进行各种研究都是有利的。我们合成的 1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉化合物溶解性与咪唑或 1-甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺类化合物相比有很大提高。而且仍然保持对腺苷受体的高亲和力。

本发明现已发现下面通式 I 的化合物对于腺苷受体具有高亲和力，因此本发明的式 I 化合物可用于预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症。



本发明第一方面涉及式 I 化合物或其可药用盐：

其中：

$R_1$  是烷基、环烷基、芳基或杂环基；所述烷基也可以被芳基、单或二取代氨基、或杂环基取代，其中氨基的取代基选自烷基或环烷基，其中杂环基还可以被烷基取代，其中烷基还可以被芳基取代；所述杂环基可以被烷基取代。

各个  $R_2$  相同或不同，为卤素、烷基或卤代烷基等取代基； $n$  为 0 或 1 或 2，当  $n$  为 2 时，两个  $R_2$  可以不同，也可以为二卤代、二烷基或二卤代烷基等对称双取代基。

$R$  为 H 或羟基保护基。

根据需要，所得式 I 化合物可用适宜药用酸转变为其药用盐。

本发明另一方面涉及药物组合物，其中包括至少一种式 I 化合物或其药用盐和药用载体或赋形剂。

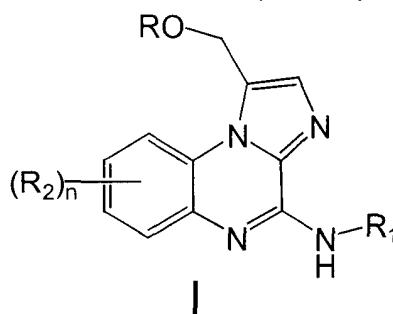
本发明再一方面涉及至少一种式 I 化合物或其药用盐在制备用于预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、急性呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症的药物中的用途。

本发明还涉及预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性呼

吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症的方法，其包括将预防和/或治疗有效剂量的至少一种式 I 化合物或其药用盐给予需要预防和/或治疗预防或治疗抑郁、认知缺陷、肾衰竭、哮喘、急性呼吸窘迫症、心率失常、心脏骤停等病症的患者。

### 发明详述

本发明第一方面涉及式 I 化合物或其可药用盐：



其中：

$R_1$  是烷基、环烷基、芳基或杂环基；所述烷基也可以被芳基、单或二取代氨基、或杂环基取代，其中氨基的取代基选自烷基或环烷基，其中杂环基还可以被烷基取代，其中烷基还可以被芳基取代；所述杂环基可以被烷基取代。

各个  $R_2$  相同或不同，为卤素、烷基或卤代烷基等取代基； $n$  为 0 或 1 或 2，当  $n$  为 2 时，两个  $R_2$  可以不同，也可以为二卤代、二烷基或二卤代烷基等对称双取代基。

$R$  为 H 或羟基保护基。

上述定义中，烷基是指  $C_1 \sim C_8$  的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、异己基、正庚基、正辛基等；优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、新戊基、正己基、正辛基等。

环烷基是指  $C_3 \sim C_6$  的环烷基，例如环丙基、环丁基、甲基环丙基、环戊基、甲基环丁基、乙基环丙基、二甲基环丙基、环己基、甲基环戊基等，优选环戊基、环己基等。

上述芳基是指  $C_6 \sim C_{10}$  的芳基，例如苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基

等，优选苯基。

上述杂环基是指5元或6元的含氮或含氧和氮的饱和杂环基，例如吡咯烷基（四氢吡咯基）、哌嗪基、哌啶基、吗啉基等，优选吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基等。

上述卤素是指氟、氯、溴和碘。

上述被取代的烷基是指被具有上述定义的基团（芳基、烷基或环烷基单或二取代的氨基、杂环基）取代的上述定义的烷基。

上述被烷基取代的杂环基是指被上述定义的烷基取代的上述定义的杂环基。

上述卤代烷基是指被上述卤素单取代、二取代、三取代或多取代的上述烷基。

上述羟基保护基是指常规用作为羟基保护基的，可以通过诸如氢化、水解等脱去的可以与羟基形成醚键或酯键等的基团，例如甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、三苯甲基、被甲氧基等取代的三苯甲基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代吡喃基、噻吩基、甲醛缩醛、环己酮缩醛、甲硫基甲基、乙酰氧基、苯甲酰氧基、邻、间、对硝基苯甲酰氧基、甲酰氧基、三氟乙酰氧基、氯乙酰氧基、甲氧基乙酰氧基、苯氧基乙酰氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、异丁氧羰基、苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2,2,2-三溴乙氧羰基、对硝基苯氧羰基、苯氧羰基、苄硫羰基、新戊酰氧基、3-苯甲酰乙酰氧基、苯甲酰甲酰基、琥珀酰氧基、惕各酰氧基、邻苄氧羰基苯甲酰基、3-苯丙酰氧基、硝基、对甲苯磺酰氧基、2,4-二硝基苯氧磺酰氧基、烷氧基乙酰基、甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、苯甲酰基甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、 $\beta$ -三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、苯甲酰氧基羰基，以及其他常规羟基保护基等。

上述化合物、衍生物和盐可以形成溶剂化物，例如水合物、醇合物等。上述化合物还可以是前药或可在体内代谢变化后释放出所述活性成分的形式。选择和制备适当的前药衍生物是本领域技术人员公知



技术。

按照本发明的优选实施方式，未被取代的烷基为甲基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、正己基、正辛基等；被芳基、烷基或环烷基单或二取代的氨基、杂环基取代的烷基为苄基、3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基、3-环己氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、(1-乙基四氢吡咯-2-基)甲基、2-(四氢吡咯-4-基)乙基等；被取代的杂环基为2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、1-苄基哌啶-4-基等；卤代烷基为三氟甲基等。

根据本发明，本发明式I化合物或其药用盐优选下面的化合物：

N-异丙基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丙基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-异丁基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丁基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环己基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正辛基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-苄基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺醇

N-苄基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-1-甲醇

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-环己氨基丙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-(吗啉-4-基)丙基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-异丁基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丁基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环己基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-苄基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]

**喹喔啉-4-胺**

N-(3-环己氨基丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-(吗啉-4-基)丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-异丁基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丁基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-苄基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-环己氨基丙基)-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丙基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-异丁基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正丁基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环戊基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-环己基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-苄基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-正己基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-环己氨基丙基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2-(四氢吡咯-4-基)乙基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(3-(吗啉-4-基)丙基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

N-[(1-乙基四氢吡咯-2-基)甲基]-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺

N-(1-苄基哌啶-4-基)-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺  
优选的，化合物选自：

N-环戊基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺

N-环戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺

N-(3-环己氨基丙基)-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺

N-异丁基-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺

N-环戊基-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺

N-环己基-7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹啉-4-胺。

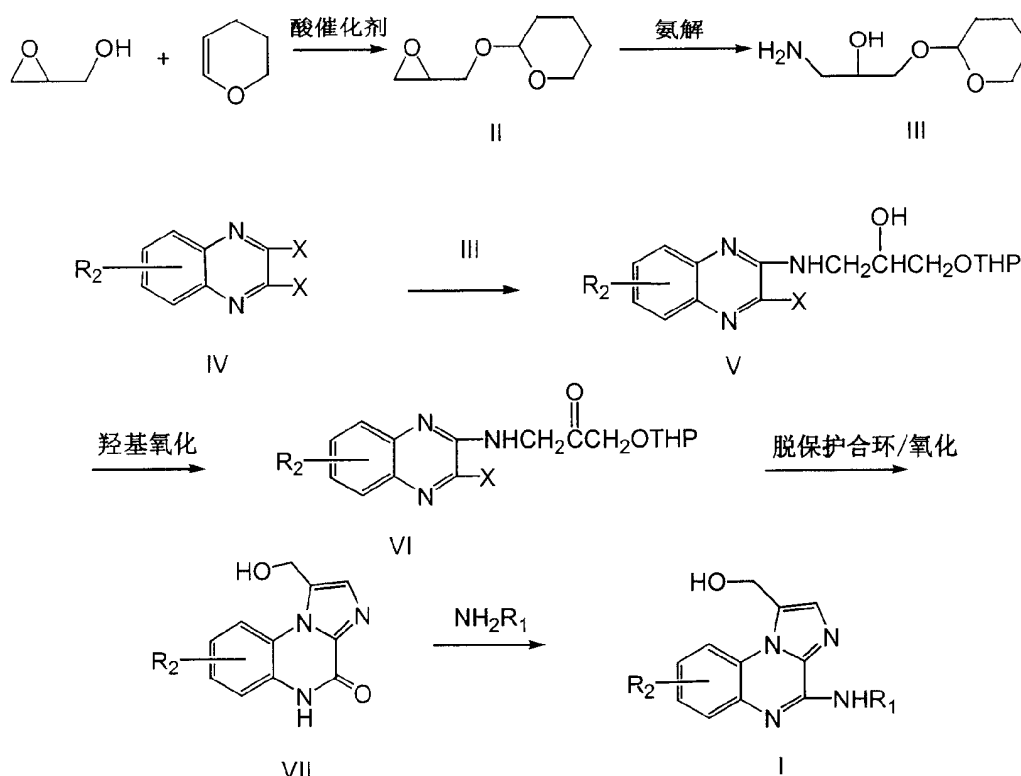
根据本发明，本发明化合物的可药用盐包括其无机或有机酸盐，其中包括但不限于：盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸氢盐，乙酸盐，丙酸盐，丁酸盐，草酸盐，三甲基乙酸盐，己二酸盐，藻酸盐，羟乙酸盐，乳酸盐，丙酮酸盐，乙醇酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，三氟乙酸盐，苦味酸盐，天冬氨酸盐，葡萄糖酸盐，苯甲酸盐，水杨酸盐，对氨基水杨酸盐，抗坏血酸盐，甲磺酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐等。

另外，在上述的保护基含有酸性或碱性基团的情况下，上述化合物也可以与非毒性的碱或酸形成可药用盐的形式。酸的例子包括上述无机酸或有机酸。碱加成盐形式的例子是钠、钾、钙盐等碱金属或碱土金属盐，以及与药学可接受的胺形成的盐，所述的胺是诸如氨、烷基胺、苯胺和碱性氨基酸，诸如精氨酸和赖氨酸等。

可以按照本领域熟知的方法合成本发明的式 I 化合物或其药用盐。

具体来说，因为通式 I 化合物具有 3 个环，因此可以从其中任一个环出发建立另外的两个环。具体的，可以从苯环出发，先合成喹啉环然后再构建咪唑环；另外，也可以先合成苯基咪唑，然后搭建喹啉环等。

合成路线 1：



可以采用以喹喔啉为基础搭咪唑环的方法合成本发明的化合物。从例如 2, 3-二卤代取代喹喔啉 (IV) 出发, 与例如 1-氨基-3-四氢吡喃氧基-2-丙醇 (III) 等 3-氨基-1-保护羟基 1, 2-丙二醇化合物等反应, 得到通式 (V) 表示的 2-(β-羟基-γ-四氢吡喃氧基丙基氨基)-3-卤代取代喹喔啉; 然后氧化 2-(β-羟基-γ-四氢吡喃氧基丙基氨基) 中的羟基, 得到通式 (VI) 表示的 2-(β-氧代-γ-四氢吡喃氧基丙基氨基)-3-卤代取代喹喔啉; 之后合环形成咪唑并喹喔啉化合物 (VII); 最后与构成 3-取代胺基的前体胺反应得到目标化合物 (I), 目标化合物 (I) 根据需要还可以与酸反应转化为其可药用盐。

分步叙述如下:

生成 (III) 的反应: 可以用环氧丙醇与二氢吡喃在酸催化剂如对甲苯磺酸、硫酸、甲磺酸等存在下反应, 得到环氧丙基-四氢吡喃基醚 (II), 然后将环氧基氨解开环即可得到。生成环氧丙基-四氢吡喃基醚 (II) 的反应可以在有溶剂或者无溶剂的条件下进行, 在使用溶剂的情况下, 以可以溶解反应混合物为限, 溶剂的量可以任意选择, 溶剂可以使用强极性、弱极性溶剂或者非极性溶剂, 优选如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁

醇、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲亚砜(DMSO)、四氢呋喃(THF)、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环己烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯等,优选极性非质子溶剂如DMF、DMA、DMSO、THF、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿等;反应温度可以任意选择,例如低于室温如 $-50^{\circ}\text{C}$ 到反应混合物的回流温度如 $+80^{\circ}\text{C}$ 以上,优选 $0^{\circ}\text{C}$ 到反应混合物的回流温度如 $+80^{\circ}\text{C}$ ,更优选室温( $+25^{\circ}\text{C}$ 左右)到低于反应混合物的回流温度如 $+60^{\circ}\text{C}$ 左右。氨解反应的条件,例如可以在氨水-甲醇、氨水-乙醇、 $\text{NH}_3$ -甲醇、 $\text{NH}_3$ -乙醇、 $\text{NH}_3$ -THF等中进行;反应可以不加热或加微热,条件是氨气不挥发且反应进行不过慢。只要可以在后步反应中脱去,上述羟基的保护剂也可以使用其它基团,如前面所述的各种羟基保护基等。上述反应可以通过常规分离手段分离出各步反应产物后经过层析、蒸馏等进行纯化后投入下步反应,也可以以粗品直接进入下步反应,还可以不加以分离,采用所谓“一锅煮”的方式进行。

生成(V)的反应:2,3-二卤代喹喔啉衍生物(IV)与上述1-氨基-3-四氢吡喃氧基-2-丙醇(III)等3-氨基-1-保护羟基1,2-丙二醇化合物等在碱催化剂存在下进行反应,得到通式(V)表示的2-( $\beta$ -羟基- $\gamma$ -四氢吡喃氧基丙基氨基)-3-卤代取代喹喔啉。2,3-二卤代喹喔啉衍生物(IV)可以使用同样的卤原子,也可以不同,例如可以采用市售的各种2,3-二氯代喹喔啉或者2,3-二溴代喹喔啉,这类化合物可以从例如本领域熟悉的Fluka, Aldrich等目录获得。反应中所使用的碱催化剂由无机碱,如碱金属钠、钾,碱土金属钙等,碱金属或碱土金属氢化物氢化钠、氢化钙等,碱金属氢氧化物氢氧化钠、氢氧化钾等,碱土金属氢氧化物如氢氧化钙;有机碱,如季铵盐氢氧化四甲基铵、氢氧化四乙基铵等;叔胺如三甲胺、三乙胺、吡啶、对-二甲氨基吡啶(DMAP);杂环胺如哌嗪、哌啶、吗啉等。优选有机胺,更优选叔胺如三乙胺、DMAP等。溶剂可以使用强极性、弱极性溶剂或者非极性溶剂,如DMF、DMA、DMSO、THF、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环己烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯等,优选

极性非质子溶剂如丙酮、乙醚、THF、二氯甲烷、氯仿等；反应温度可以任意选择，例如从室温到反应混合物的回流温度，优选在加热下进行，更优选在约 40℃到反应混合物的回流温度左右。

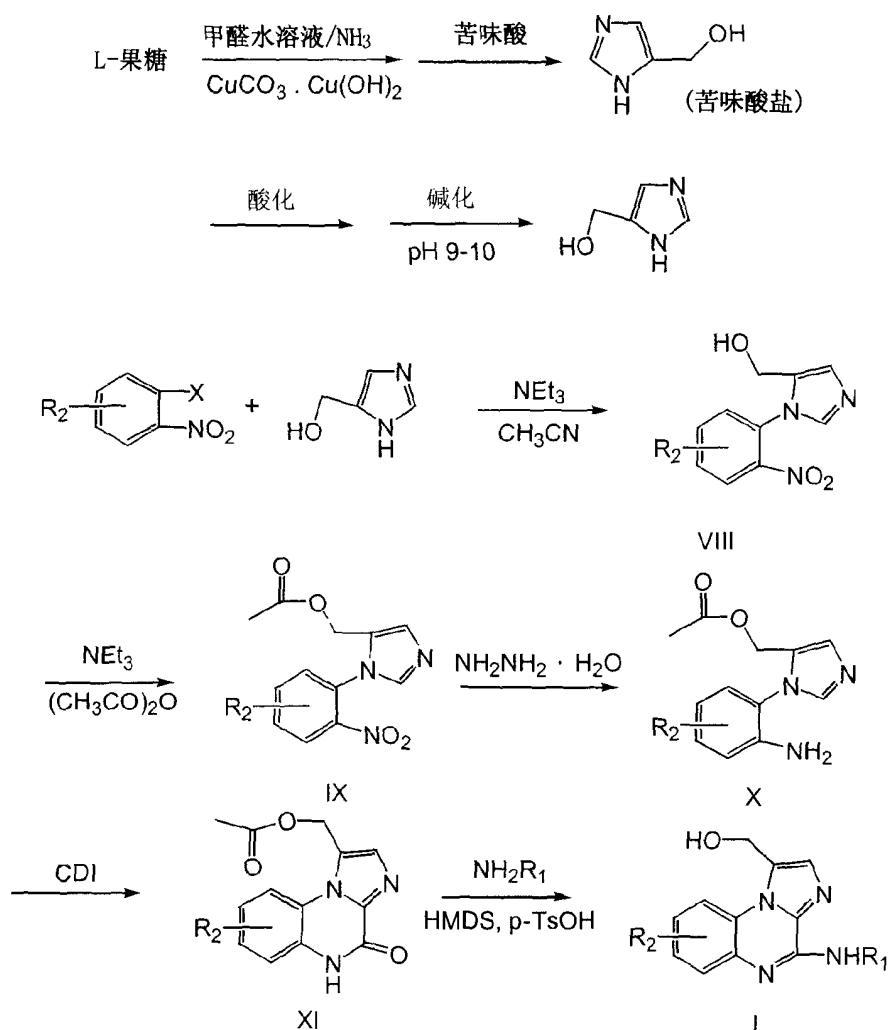
生成(VI)的反应：化合物(V)醇经过氧化得到化合物(VI)酮。反应可以采用常规的各种氧化剂进行，例如重铬酸盐(钠盐、钾盐等)、重铬酸盐-硫酸、氯铬酸-吡啶、铬酐、铬酐-吡啶、二氧化锰、高锰酸盐等。溶剂可以使用非质子的强极性、弱极性溶剂或者非极性溶剂，如DMF、DMA、DMSO、THF、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环己烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯等，优选极性非质子溶剂如丙酮、乙醚、THF、二氯甲烷、氯仿等。反应温度可以任意选择，可以加热或不加热进行，为了避免反应过于剧烈，优选不加热或只加微热反应。

生成三环化合物(VII)的反应：化合物(VI)酮脱去羟基的保护基，同时合环，并将喹啉 3 位的卤素氧化为酮，形成咪唑并喹啉化合物(VII)。脱保护基可以采用常规的脱去保护基的方法如三氟乙酸、三氟醋酐、氢化等。溶剂可以使用强极性、弱极性溶剂或者非极性溶剂，如DMF、DMA、DMSO、THF、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环己烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯等，优选极性非质子溶剂如丙酮、乙醚、THF、二氯甲烷、氯仿等；反应温度可以任意选择，例如从室温到反应混合物的回流温度，优选在加热下进行，更优选在约 40℃到反应混合物的回流温度左右。

生成目标化合物(I)的反应：化合物(VII)与构成3-取代胺基的前体胺反应得到目标化合物(I)。反应在酸或碱催化剂存在下进行，酸催化剂如对甲苯磺酸、硫酸、甲磺酸等。溶剂可以使用强极性、弱极性溶剂或者非极性溶剂，如DMF、DMA、DMSO、THF、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环己烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯等，优选极性非质子溶剂如丙酮、乙醚、THF、二氯甲烷、氯仿等；反应温度可以任意选择，例如从室温到反应混合物的回流温度，优选在加热下进行，更优选在约 40℃到反应混合物的回流温度左右。

目标化合物 (I) 根据需要还可以与酸反应转化为其可药用盐。羟甲基根据需要也可以再加上保护基或者前药化。上述化合物中的卤素定义同前, 可以是氯、溴、碘等卤原子。

## 合成路线 2



也可以采用先合成苯基咪唑然后搭建喹啉环的方式合成本发明化合物。具体的, 例如可以使被  $\text{R}_2$  取代的 1-卤代-2-硝基苯与羟甲基咪唑反应, 得到通式 (VIII) 表示的 1-( $\alpha$ -硝基- $\text{R}_2$ 取代苯基)-5-羟甲基咪唑 (其中原料羟甲基咪唑可以使用市售产品 (例如可以从 Aldrich 得到羟甲基咪唑的盐酸盐) 或者按照以下路线合成: L-果糖与氨水甲醛溶液反应, 然后与苦味酸反应得到羟甲基咪唑的苦味酸盐, 再酸化, 然后碱化得到); 将羟甲基用例如乙酰基等进行保护, 得到通式 (IX)

所示的羟甲基保护的1-( $\alpha$ -硝基- $R_2$ 取代苯基)-5-保护羟甲基咪唑；之后用水合肼等还原硝基，得到通式(X)所示的1-( $\alpha$ -氨基- $R_2$ 取代苯基)-5-保护羟甲基咪唑；然后在合环剂如羰基二咪唑(CDI)等作用下，合环形成咪唑并喹啉化合物(XI)；最后与构成3-取代氨基的前体胺反应得到目标化合物(I)，目标化合物(I)根据需要还可以与酸反应转化为其可药用盐。上述化合物中的卤素定义同前，可以是氟、氯、溴、碘等卤原子。

生成(VIII)的反应： $R_2$ 取代的1-卤代-2-硝基苯与羟甲基咪唑反应，得到通式(VIII)表示的1-( $\alpha$ -硝基- $R_2$ 取代苯基)-5-羟甲基咪唑。反应在酸性或碱性催化剂存在下进行，反应中所使用的碱催化剂由无机碱，如碱金属钠、钾，碱土金属钙、锶、钡等，碱金属或碱土金属氢氧化物氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等，碱金属氢氧化物氢氧化钠、氢氧化钾等，碱土金属氢氧化物如氢氧化钙、氢氧化钡等；碱金属碳酸物碳酸钠、碳酸钾等，有机碱，如季铵碱氢氧化四甲基铵、氢氧化四乙基铵等；叔胺如三甲胺、三乙胺、吡啶、对-二甲氨基吡啶(DMAP)；杂环胺如哌嗪、哌啶、吗啉等。溶剂可以使用强极性、弱极性溶剂或者非极性溶剂，如乙腈、DMF、DMA、DMSO、THF、丙酮、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环己烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯等，优选极性非质子溶剂如丙酮、乙腈、THF、氯仿等；反应温度可以任意选择，例如从室温到反应混合物的回流温度，优选在加热下进行，更优选在约40℃到反应混合物的回流温度左右。

生成(X)的反应：通式(IX)中的硝基还原，得到通式(X)所示的1-( $\alpha$ -氨基- $R_2$ 取代苯基)-5-保护羟甲基咪唑。硝基还原可以采用催化氢化法，碱金属硼氢化物还原法如硼氢化钠、硼氢化钾等，金属及其低价盐还原法如铁粉、锌粉或者氯化亚锡等，硫化物与硫的混合物或多硫化物还原法如硫粉、硫化铵、硫化钠等，水合肼还原法。优选催化氢化法和水合肼还原法。催化氢化时，反应在5%或10%Pd/C、雷尼镍等催化剂存在下进行。溶剂可以使用极性质子溶剂如甲醇、乙醇等。反应温度可以任意选择，例如从室温到反应混合物的回流温度。



生成咪唑并喹喔啉化合物(XI)的反应:通式(X)所示的1-( $\alpha$ -氨基-R<sub>2</sub>取代苯基)-5-保护羟甲基咪唑在合环剂作用下,合环形成咪唑并喹喔啉化合物(XI)。合环剂可以使用羰基二咪唑、光气,三光气、甲酸及其烷基酯等。溶剂可以使用高沸点的弱极性溶剂或者非极性溶剂,如邻位、间位或对位二氯苯,二苯醚,二甲基苯等。反应温度可以任意选择,例如从室温到反应混合物的回流温度,优选在加热下进行,更优选在约100℃到反应混合物的回流温度左右。

根据本发明,本发明的药用组合物包括有效剂量的本发明式I化合物或其可药用盐和一种或多种适宜的可药用载体或药用辅料。这里的可药用载体或药用辅料是指各种用于制剂的药用辅料等,包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘油,山梨酸,山梨酸钠,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,吐温、司盘等,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶态氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,交聚维酮,淀粉和淀粉衍生物如羟乙基淀粉,羧甲基淀粉或其盐等,纤维素类物质,如甲基纤维素,羧甲基纤维素(钠)、交联羧甲基纤维素(钠),羟丙基纤维素,羟丙甲基纤维素等,聚乙二醇,聚丙烯酸酯,蜂蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,羊毛脂,月桂氮卓酮等。

本文所述的化合物或其药学上可接受的加成盐或水合物可以利用各种给药途径或方式释放至患者。适合的给药途径包括但不限于吸入、透皮、口服、直肠、经粘膜、肠内和肠胃外给药,肠胃外给药包括肌肉内、皮下和静脉内注射。

本文所用的术语“给药”包括所有直接与间接释放化合物到其预期作用部位的手段。

本文所述的化合物或其药学上可接受的衍生物可以单独给药或与其他本发明化合物联合给药,和/或以与其它已知腺苷受体A1拮抗剂联合的形式给药。

本发明的活性化合物可以本身形式给药的,或者以药物组合物形式给药,其中活性化合物是与一种或多种药学上可接受的载体、赋形

剂或稀释剂混合的。按照本发明使用的药物组合物通常是按常规方式配制的，使用一种或多种生理学上可接受的载体，包含赋形剂和助剂，它们有利于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径，可以按照本领域熟知的常识进行制造。

可以口服的药物制剂包括胶囊剂和片剂等。病人吞咽有困难时，也可以采用舌下片或者其他非吞咽的方式给药。

本发明化合物也可以配制用于肠胃外给药或者透皮给药或者经粘膜给药。或者采用栓剂或者埋植剂的方式给药。

本领域技术人员可以理解，在本发明化合物的基础上，可以采用合适的药物释放系统（DDS），以得到更有利的效果。

给药方式以及有效剂量的选择将尤其根据所治疗的疾病而异。给药方式和剂量的选择在本领域技术人员的能力范围内。

本发明化合物的单位剂型通常将含有 0.01 至 99 重量%活性物质，更通常为 0.05 至 50 重量%活性物质，更优选为 0.1 至 10 重量%活性物质。举例来说，单位剂型可以含有 0.01mg 至 500mg 化合物，更通常为 0.05mg 至 100mg，例如在 0.10mg 与 50mg 之间，剂量通常为 100mg 至 200 mg。

每个剂量单位或每次口服给药优选地含有 0.01 至 250mg（关于肠胃外给药，优选地含有 0.01 至 50mg）通式（I）化合物或其药学上可接受的衍生物。

本发明的化合物将按照有效提供所需治疗效果的量给药。提供所需治疗效果所必要的浓度将尤其根据疾病的明确性质、患者的年龄、体重和疾病的严重性而异。

通常，本发明化合物的给药量将在 0.001mg/kg 至 100mg/kg 体重的范围内，更优选为 0.005mg/kg 至 10mg/kg 体重，特别是 0.01mg/kg 至 5mg/kg 体重。

药学上可接受的本发明化合物正常地将按照每日剂量方案对受治疗者给药。关于成年患者，这例如可以是结构（I）化合物或其药学上可接受的盐的口服剂量在 1mg 与 500mg 之间，优选在 1mg 与 250mg

之间，或者静脉内、皮下或肌肉内剂量在 0.1mg 与 100mg 之间，优选在 0.1mg 与 25mg 之间，按照游离化合物计算，化合物每天分 1 至 4 次给药。因而，关于体重 70kg 的普通人，本发明化合物的典型每日剂量将在 7mg 至 1750mg 的范围内。

不过，给药剂量的大小和给药的频率最终将由治疗该患者的医师来决定和判断。

### 实施例

下面的实施例用来说明本发明，但对本发明不构成任何限制。

实施例 1：N-环戊基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

1.1. 将 2,3-环氧丙醇 29g(0.392mol)、3,4-二氢吡喃 61g (0.726mol)、对甲基苯磺酸吡啶盐 10g (0.04mol) 和二氯甲烷 300ml 加入 500ml 圆底烧瓶中，搅拌，升温至 30℃。TLC 追踪反应进度。反应 60 小时后，停止反应。冷至室温，将 400ml 无水乙醚加入反应混合物中。用半饱和氯化钠溶液洗涤 (3×200ml)。分出有机层，用无水硫酸钠干燥。过滤，将溶剂蒸干得淡黄色油状物 35.2g。收率为 56.8%。粗品可以不经纯化直接投料。可以通过硅胶柱层析进行纯化，洗脱剂：石油醚:乙酸乙酯=3:1，得到无色液体 19.4g。收率为 31.3%。

1.2. 将反应 1.1 的粗品 35.2g (0.223mol)、25~28%的氨水 500ml 和无水乙醇 500ml 加入 2000ml 圆底烧瓶中，搅拌，升温至 40℃。反应 30 小时后，停止反应。将反应液浓缩至乙醇和水除净。残余物硅胶柱层析纯化。洗脱剂：三氯甲烷:甲醇:氨水=3:1:0.04。得淡黄色油状物 35g，收率为 90%左右。

MS (+Q1): 198.2 (M+Na 峰), 176.2 (M+1 峰)。

1.3. 将 2,3,6,7-四氯喹喔啉 15g (56mmol)、2-(3-氨基-2-羟基丙氧基)四氢吡喃 16g (91.4mmol)、三乙胺 15ml 和三氯甲烷 100ml 加入 250ml 茄型瓶中，搅拌升温至回流。TLC 检测反应进程。需要回流 60 小时。停止加热，冷却至室温，过滤，滤液蒸干。残余物硅胶柱层析纯化。洗脱剂：石油醚:乙酸乙酯=1:1。得到黄色油状物 15.9g。

熔点: 114~116℃。

1.4. 将二氯甲烷 150ml 和吡啶 16ml (198mmol) 加入 500ml 三颈瓶中, 搅拌, 用冰水冷却至 10℃。开始分批加入三氧化铬 9.9g (99mmol), 保持温度在 15℃以下。加料完毕后, 于 15℃搅拌 15 分钟。开始滴加 1-(3,6,7-三氯喹喔啉-2-氨基)-3-(四氢吡喃-2-氧)-2-丙醇溶液 (5g (12.3mmol) +30ml 二氯甲烷)。15 分钟滴加完毕。升至室温反应。TLC 检测反应进程。1 小时后终止反应。将反应液倾入锥型瓶中, 残余物用三氯甲烷清洗 (3×80ml)。反应液用 5%氢氧化钠溶液洗涤 (3×120ml)。分出有机层, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 蒸干, 残余物通过硅胶柱层析纯化。洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=3:1。得产品 2.95g。收率为 59.3%。

1.5. 将 1-(3,6,7-三氯喹喔啉-2-氨基)-3-(四氢吡喃-2-氧)丙酮 2.95g (7.3 mmol)、三氟乙酸酐 15ml、三氟乙酸 0.5ml 和三氯甲烷 25ml 加入 100ml 茄型瓶中, 搅拌升温至回流, 反应 72 小时。停止加热, 冷至室温。减压蒸干, 加入 40ml 三氯甲烷, 搅拌 2 小时。然后抽滤, 滤饼用三氯甲烷洗涤, 烘干。得黄白色固体 2.0g。收率为 97.0%。

MS(-Q):281.9(M-1 峰), 284.0(M+1 峰)。

<sup>1</sup>H-NMR (δ): 12.18 (1H, S, H-N), 8.03 (1H, S, 2-ArH), 7.79 (1H, S, 9-ArH), 7.58 (1H, S, 6-ArH), 6.08 (2H, S, CH<sub>2</sub>), 4.90 (1H, S, H-O)。

1.6. 将 7,8-二氯-1-羟甲基-5H-咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-酮 0.5g (1.8 mmol)、六甲基硅烷二胺 5ml (21.7mmol)、对甲苯磺酸 0.06g (0.32mmol) 和环戊胺 6ml 加入 25ml 茄形瓶中, 搅拌。120℃加热反应。TLC 检测反应进程。60 小时后终止反应。减压蒸干。用二氯甲烷 20ml 溶解残余物, 搅拌, 过滤除去不溶物。将二氯甲烷蒸干。残余物进行柱层析。得淡黄色固体 64mg, 收率: 10.4%。

熔点: 240-242℃。

MS(+Q): 351.2 (M+1), 353.1 (M+3)。

<sup>1</sup>H-NMR (δ): 8.52 (1H, s, ArH), 7.83 (1H, t, NH), 7.75 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 5.87 (1H, t, OH), 4.93 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.56 (1H, m, CH), 2.09-1.57 (8H, m, 4CH<sub>2</sub>)。

**实施例 2: N-环戊基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺**

2.1. 将咪唑-5-甲醇 9.3g(0.095mol)、邻氟硝基苯 9.5g(0.068mol)、三乙胺 10ml(0.069mol)和乙腈 150ml 加入 250ml 茄形瓶中。搅拌升温至回流。TLC 检测反应进程。反应 30 小时, 停止反应, 冷至室温。冷冻放置过夜, 析出固体, 抽滤, 得黄色固体 7.8g。将滤液减压蒸干, 残余物硅胶柱层析分离。洗脱剂: 乙酸乙酯: 甲醇=10:1。得黄色固体 2.4g。共得产物 10.2g, 收率为 68%。

熔点为 150~152℃。

MS(+Q): 219.9 (M+1 峰), 202.0 (M-H<sub>2</sub>O 峰)。

2.2. 将 1-(2-硝基苯基)咪唑-5-甲醇 4.8g (21.9mmol) 和三乙胺 5ml 加入 250ml 茄形瓶中, 搅拌。冷却至 0℃, 滴加乙酸酐, 加毕。保温反应 2 小时, 升至室温, 反应 30 小时。将反应液倾入 600ml 冰水中, 搅拌 20 分钟, 用二氯甲烷提取 (4×100ml)。二氯甲烷层用饱和氯化钠洗涤 (4×100ml)。干燥。减压蒸干溶剂。残余物硅胶柱层析。洗脱剂: 乙酸乙酯: 甲醇=15:1。得黄色固体 4.26g。收率为 74.5%。

熔点为 90~92℃。

MS (+Q): 284.0 (M+Na 峰), 262.0 (M+1 峰), 202.1 (M-H<sub>2</sub>O 峰)。

2.3. 将水合肼 3.8g (65.1mmol)、无水甲醇 32ml 和 Raney-Ni 1g 加入 100ml 三颈瓶中, 室温搅拌。缓慢滴加 1-(2-硝基苯基)咪唑-5-甲醇乙酸酯 3.4g (13.0mmol) 和甲醇 16ml 组成的溶液。20 分钟滴加完毕。内温为 30℃以下。反应液颜色由紫色变为黄色。TLC 检测反应进程, 20 分钟后终止反应。过滤。滤液蒸干。残余物硅胶柱层析。洗脱剂: 乙酸乙酯: 甲醇=15:1。得黄白色固体 1.78g。收率为 59.3%。

熔点为 102~104℃。

MS (FAB): 232.0 (M+1 峰), 172.1 (M-CH<sub>3</sub>COO 峰)。

2.4. 将 1-(2-氨基苯基)咪唑-5-甲醇乙酸酯 2.0g (8.66mmol)、羰基二咪唑 1.62g (10mmol) 和二氯苯 70ml 加入三颈瓶中, 通氮气, 搅拌。1 小时后, 加热至 180℃。TLC 检测反应进程, 5 小时后终止反应。冷至室温, 析出固体。冷冻放置过夜。抽滤, 用丙酮洗涤固体, 得黄色固体

1.58g。收率为 70.8%。熔点为 134~136℃。

MS (EI): 257.1 ( $M^+$ 峰), 214.1 ( $M-CH_3CO$  峰)。

2.5. 将 4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺乙酸酯 0.5g (1.9mmol)、六甲基硅烷二胺 5ml (21.7mmol)、对甲苯磺酸 0.06g (0.32mmol) 和环戊胺 6ml 加入 25ml 茄形瓶中, 搅拌, 120℃加热反应。TLC 检测反应进程。60 小时后终止反应。减压蒸干。用二氯甲烷 20ml 溶解残余物, 搅拌, 过滤除去不溶物。将二氯甲烷蒸干。残余物进行柱层析。得淡黄色固体 188mg, 收率: 34.2%。

熔点: 170-172℃。

MS(+Q): 283.1 ( $M+1$ )。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.44 (1H, s, ArH), 8.08 (1H, dd, ArH), 7.58 (1H, dd, NH), 7.42 (1H, dd, ArH), 7.38 (1H, td, ArH), 7.26 (1H, td, ArH), 5.34 (1H, t, OH), 4.65 (2H, d,  $CH_2$ ), 4.58 (1H, m, CH), 1.58-2.03 (8H, m, 4 $CH_2$ )

实施例 3: N-正丙基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为正丙胺。

熔点: 226-228℃。

MS (+Q): 324.9 ( $M+1$ ), 327.0 ( $M+3$ )。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.52 (1H, s, ArH), 7.75 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 4.93 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.50 (2H, t,  $CH_2$ ), 1.68 (2H, m,  $CH_2$ ), 0.93 (3H, t,  $CH_3$ )

实施例 4: N-异丁基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为异丁胺。

熔点: 210-212℃。

MS (+Q): 339.1 ( $M+1$ ), 341.0 ( $M+3$ )。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.52 (1H, s, ArH), 8.03 {1H, t, NH}, 7.75 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 5.84 (1H, t, OH), 4.93 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.38 (2H, d,  $CH_2$ ), 2.08 (1H, m, CH), 0.92 (6H, d, 2 $CH_3$ )

实施例 5: N-正丁基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为正丁胺。

熔点: 206-208℃。

MS(+Q): 339.2(M+1), 341.3(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.51 (1H, s, ArH), 7.74 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 4.93 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.54 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (3H, t,  $\text{CH}_3$ )

实施例 6: N-环己基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为环己胺。

熔点: 258-260°C。

MS(+Q): 365.3(M+1), 367.2(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.51 (1H, s, ArH), 7.76 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 4.93 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.13 (1H, m, CH), 1.98- 1.15 (10H, m, 5 $\text{CH}_2$ )

实施例 7: N-苄基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为苄胺。

熔点: 212-214°C。

MS(+Q): 373.0(M+1), 375.0(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.52 (1H, s, ArH), 7.75 (1H, s, ArH), 7.59 (1H, s, ArH), 7.43- 7.19 (5H, m, 5ArH), 4.94 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.75 (2H, s,  $\text{CH}_2$ )

实施例 8: N-正己基-7,8-二氯-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为正己胺。

熔点: 148-150°C。

MS(+Q): 367.0(M+1), 369.0(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.50 (1H, s, ArH), 7.72 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 4.92 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (4H, m, 2 $\text{CH}_2$ ), 0.86 (3H, t,  $\text{CH}_3$ )

实施例 9: N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙氨基) - 7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为 3-二甲氨基-2,2-二甲基丙胺。

熔点: 154-156°C。

MS(+Q): 396.1(M+1), 398.0(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.50 (1H, s, ArH), 7.75 (1H, s, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 4.92 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (8H, s,  $2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 0.96 (6H, s,  $2\text{CH}_3$ )

实施例 10: N-(3-环己氨基丙基) - 7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物,只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为 3-环己氨基丙胺。

熔点: 152-154°C。

MS(+Q): 422.3(M+1), 424.2(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.51 (1H, s, ArH), 7.73 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 4.92 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.59 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.83- 1.75, 1.18- 0.98 (10H, m,  $5\text{CH}_2$ ), 1.54 (H, m, CH)

实施例 11: N-(2-(四氢吡咯-4-基)乙基) - 7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物,只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为 2-(四氢吡咯-4-基)乙胺。

熔点: 194-196°C。

MS(+Q): 380.2(M+1), 382.0(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.50 (1H, s, ArH), 7.74 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, s, ArH), 4.92 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 (4H, m,  $2\text{CH}_2$ ), 另两个亚甲基的氢峰为溶剂峰掩盖。

实施例 12: N-(2-(吗啉-4-基)乙基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物,只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为 2-(吗啉-4-基)乙胺。

熔点: 184-186°C。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.52(1H,s,ArH), 7.76 (1H, s, ArH), 7.58 (1H, s, ArH), 4.93 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 (4H, t,  $2\text{CH}_2$ ), 2.60 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.50 (4H, t,  $2\text{CH}_2$ )

实施例 13: N-(3-(吗啉-4-基)丙基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]



**喹喔啉-4-胺**

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 3-(吗啉-4-基)丙胺。

熔点: 192-194°C。

MS(+Q): 410.2(M+1), 412.2(M+3)。

$^1H$ -NMR( $\delta$ ): 8.51 (1H, s, ArH), 7.73 (1H, s, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 4.92 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.63 (4H, t,  $2CH_2$ ), 3.58 (2H, t,  $CH_2$ ), 3.41 (6H, m,  $3CH_2$ ), 1.81 (2H, m,  $CH_2$ )

实施例 14: N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基) - 7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺。

熔点: 246-248°C。

MS(EI): 421.0( $M^+$ ), 423.0(M+2)。

$^1H$ -NMR( $\delta$ ): 8.51 (1H, s, ArH), 7.71 (1H, s, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 4.93 (2H, s,  $CH_2$ ), 4.66 (H, m, CH), 1.80 (2H, d,  $CH_2$ ), 1.25 (6H, s,  $2CH_3$ ), 1.09 (8H, m,  $CH_2$ ,  $2CH_3$ )

实施例 15: N-[(1-乙基四氢吡咯-2-基)甲基] -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 1-乙基四氢吡咯-2-甲胺。

熔点: 206-208°C。

MS(+Q): 394.3(M+1), 396.2(M+3)。

$^1H$ -NMR( $\delta$ ): 8.51 (1H, s, ArH), 7.71 (1H, s, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 4.93 (2H, s,  $CH_2$ ), 1.61-3.79 (11H, m, CH,  $5CH_2$ ), 1.09 (3H, t,  $CH_3$ )

实施例 16: N-(1-苄基哌啶-4-基) -7,8-二氯-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 1 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 1-苄基哌啶-4-胺。

熔点: 204-206°C。

MS(+Q): 456.3(M+1), 458.3(M+3)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.51 (1H, s, ArH), 7.77 (1H, s, ArH), 7.57 (1H, s, ArH), 7.33 (6H, m, 5ArH, NH), 4.93 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (H, m, CH), 3.49 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 2.08 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 1.88 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (2H, m,  $\text{CH}_2$ )

实施例 17: N-异丁基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 1 方法制备该化合物, 只是用 2,3-二氯-7,8-二甲基喹喔啉替换实施例 1.3 中的 2,3,7,8-四氯喹喔啉, 所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为异丁胺。

熔点: 246-248°C。

MS(+Q): 299.1(M+1)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 7.17 (1H, s, ArH), 7.10 (1H, s, NH), 7.07 (1H, s, ArH), 6.90 (1H, s, ArH), 3.24 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.25-2.21 (1H, 宽峰, OH), 1.98 (1H, m, CH), 0.95 (6H, d, 2 $\text{CH}_3$ )

实施例 18: N-正丁基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为正丁胺。

熔点: 232-234°C。

MS(EI): 298.1( $\text{M}^+$ )。

实施例 19: N-环戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为环戊胺。

熔点: 240-242°C。

MS(+Q): 311.3(M+1)。

$^1\text{H-NMR}(\delta)$ : 8.04 (1H, s, ArH), 7.46 (1H, s, ArH), 7.41 (1H, s, ArH), 7.16 (1H, d, NH), 5.66 (1H, t, OH), 4.96 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (1H, m, CH), 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.09-1.58 (8H, m, 4 $\text{CH}_2$ )

实施例 20: N-环己基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为环己胺。

熔点: 202-204°C。

MS(EI): 324.0( $\text{M}^+$ )。

实施例 21: N-苄基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为苄胺。

熔点: 144-146°C。

MS(+Q): 333.0(M+1)。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.05 (1H, s, ArH), 7.87 (1H, d, NH), 7.20- 7.51 (7H, m, 7ArH), 4.97 (2H, s,  $CH_2$ ), 4.74 (2H, s,  $CH_2$ ), 2.34 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.29 (3H, s,  $CH_3$ )

实施例 22: N-正戊基-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为正戊胺。

熔点: 164- 166°C。

MS (+Q): 313.5 (M+1)。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.04 (1H, s, ArH), 7.46 (1H, s, ArH), 7.41 (1H, s, ArH), 7.16 (1H, d, NH), 4.95 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.50 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.34 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.31 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.65 (2H, m,  $CH_2$ ), 1.34 (4H, m, 2 $CH_2$ ), 0.88 (3H, t,  $CH_3$ )

实施例 23: N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 3-二甲氨基-2,2-二甲基丙胺。

熔点: 136-138°C。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.04 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.41 (1H, s, ArH), 4.95 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.46 (2H, s,  $CH_2$ ), 2.34 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.31 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.29 (6H, s, 2 $CH_3$ ), 2.27 (2H, s,  $CH_2$ ), 0.96 (6H, s, 2 $CH_3$ )

实施例 24: N-(3-环己氨基丙基)-7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 3-环己氨基丙胺。

熔点: 178-180°C。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.03 (1H, s, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 7.39 (1H, s, ArH), 4.95 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.56 (2H, t,  $CH_2$ ), 2.60 (2H, t,  $CH_2$ ), 2.34 (3H, s,  $CH_3$ ),

2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.83- 1.74, 1.17- 0.98 (10H, m, 5CH<sub>2</sub>), 1.66 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.54 (H, m, CH)

实施例 25: N-(2-(吗啉-4-基)乙基) -7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为 2-(吗啉-4-基)乙胺。

熔点: 128-130°C。

<sup>1</sup>H-NMR (δ): 8.04 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.40 (1H, s, ArH), 4.96 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.63 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.58 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>), 2.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.50 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>), 2.34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

实施例 26: N-(2,2, 6,6 -四甲基哌啶-4-基) -7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为 2,2, 6,6 -四甲基哌啶-4-胺。

熔点: 238-240°C。

<sup>1</sup>H-NMR (δ): 8.04 (1H, s, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.37 (1H, s, ArH), 4.96 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.62 (H, m, CH), 2.34 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.85 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.27 (8H, m, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.08 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>)

实施例 27: N-(3-(吗啉-4-基)丙基) - 7,8-二甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 17 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为 3-(吗啉-4-基)丙胺。

熔点: 162-164°C。

<sup>1</sup>H-NMR (δ): 8.02 (1H, s, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 7.37 (1H, s, ArH), 4.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.63 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>), 3.56 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.41 (6H, t, 3CH<sub>2</sub>), 2.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.81 (2H, m, CH<sub>2</sub>)

实施例 28: N-异丙基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为异丙胺。

熔点: 162-164°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ ): 8.02 (1H, s, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 7.37 (1H, s, ArH), 4.95 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (4H, t,  $2\text{CH}_2$ ), 3.56 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (6H, t,  $3\text{CH}_2$ ), 2.33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.81 (2H, m,  $\text{CH}_2$ )

实施例 29: N-正丙基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为正丙胺。

熔点: 140-142°C。

$\text{MS}(+\text{Q})$ : 257.2(M+1)

实施例 30: N-异丁基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为异丁胺。

熔点: 162-164°C。

$\text{MS}(+\text{Q})$ : 271.4(M+1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ ): 8.45 (1H, s, ArH), 8.08 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , ArH), 7.66 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ , NH), 7.56 (1H, dd, ArH), 7.37 (1H, td, ArH), 7.26 (1H, td, ArH), 5.34 (1H, 宽峰, OH), 4.65 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.09 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d,  $2\text{CH}_3$ )

实施例 31: N-正丁基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为正丁胺。

熔点: 146-148°C。

$\text{MS}(+\text{Q})$ : 270.9(M+1)

实施例 32: N-环己基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为环己胺。

熔点: 190-192°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ ): 8.27 (1H, d, ArH), 7.60 (1H, d, ArH), 7.51 (1H, s, ArH), 7.40 (1H, td, ArH), 7.29 (1H, td, ArH), 4.96 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (1H, m, CH), 1.15-1.96 (10H, m,  $5\text{CH}_2$ )

实施例 33: N-正辛基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $\text{R}_1\text{NH}_2$  为正辛胺。

熔点: 96-98°C。

$\text{MS}(+\text{Q})$ : 327.3(M+1)

实施例 34: N-苯基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为苯胺。

熔点: 222-224°C。

MS(+Q): 291.0(M+1)

实施例 35: N-苄基-1-羟甲基并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为苄胺。

熔点: 160-162°C。

MS(+Q): 305.2(M+1)

实施例 36: N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基丙基) -1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 3-二甲氨基-2,2-二甲基丙胺。

熔点: 106-108°C。

MS(+Q): 328.1(M+1)

实施例 37: N-(3-环己氨基丙基) -1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 3-环己氨基丙胺。

熔点: 84-86°C。

MS(+Q): 354.0(M+1)

实施例 38: N-(2-(吗啉-4-基)乙基) -1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 2-(吗啉-4-基)乙胺。

熔点: 146-148°C。

MS(+Q): 328.3 (M+1)。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.39 (1H, s, ArH), 8.06 (1H, dd, ArH), 7.58 (1H, dd, ArH), 7.40 (1H, td, ArH), 7.29 (1H, td, ArH), 4.63 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.67 (2H, t,  $CH_2$ ), 3.58 (4H, t,  $2CH_2$ ), 2.62 (2H, t,  $CH_2$ ), 2.50 (4H, t,  $2CH_2$ )

实施例 39: N-(3-(吗啉-4-基)丙基) -1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 3-(吗啉-4-基)丙胺。

熔点: 136-138℃。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.27 (1H, d, ArH), 7.57 (1H, d, ArH), 7.52 (1H, s, ArH), 7.40 (1H, td, ArH), 7.28 (1H, td, ArH), 4.96 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.64 (4H, t, 2 $CH_2$ ), 3.60 (2H, t,  $CH_2$ ), 2.42 (2H, t,  $CH_2$ ), 2.40 (4H, t, 2 $CH_2$ ), 1.82 (2H, t,  $CH_2$ )

实施例 40: N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为 2,2,6,6-四甲基哌啶-4-胺。

熔点: 154-156℃。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.28 (1H, d, ArH), 7.57 (1H, d, ArH), 7.53 (1H, s, ArH), 7.41 (1H, td, ArH), 7.29 (1H, td, ArH), 4.97 (2H, s,  $CH_2$ ), 4.70 (1H, m, CH), 1.86 (2H, d,  $CH_2$ ), 1.29 (6H, s,  $CH_3$ ), 1.11 (6H, s, 2 $CH_3$ ), 1.05 (2H, d,  $CH_2$ )

实施例 41: N-异丁基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 2 方法制备该化合物, 只是用 4-氟-3-硝基三氟甲苯替换实施例 2.1 中的邻氟硝基苯, 所用  $R_1NH_2$  为异丁胺。

熔点: 192-194℃。

MS(+Q): 339.1(M+1)。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.54 (1H, s, ArH), 8.31 (1H, d, ArH), 7.81 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, d, ArH), 4.65 (2H, s,  $CH_2$ ), 2.43 (2H, d,  $CH_2$ ), 2.10 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, 2 $CH_3$ )

实施例 42: N-正丁基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺

按实施例 41 方法制备该化合物, 只是所用  $R_1NH_2$  为正丁胺。

熔点: 178-180℃。

MS (+Q): 339.1 (M+1)。

$^1H$ -NMR ( $\delta$ ): 8.53 (1H, s, ArH), 8.31 (1H, d, ArH), 7.81 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, d, ArH), 4.65 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.55 (2H, t,  $CH_2$ ), 1.65 (2H, m,  $CH_2$ ),

1.38 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.92 (3H, d, CH<sub>3</sub>)

实施例 43: N-环戊基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 41 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为环戊胺。

熔点: 218-220°C。

MS(+Q): 351.1(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR(δ): 8.53 (1H, s, ArH), 8.32 (1H, d, ArH), 7.82 (1H, s, ArH),  
7.58 (1H, d, ArH), 4.65 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.60 (H, m, CH), 2.09-1.55 (8H, m,  
4CH<sub>2</sub>)

实施例 44: N-苄基-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺  
按实施例 41 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为环戊胺。

熔点: 176-178°C。

<sup>1</sup>H-NMR(δ): 8.56 (1H, s, ArH), 8.32 (1H, d, ArH), 7.80 (1H, s, ArH),  
7.58 (1H, d, ArH), 7.44-7.21 (5H, m, 5ArH), 4.77 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.66 (2H,  
s, CH<sub>2</sub>)

实施例 45: N-(3-环己氨基丙基)-7-三氟甲基-1-羟甲基咪唑并[1,2-a]  
喹喔啉-4-胺

按实施例 41 方法制备该化合物, 只是所用 R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> 为环戊胺。油状物。

MS(+Q): 351.1(M+1)。

<sup>1</sup>H-NMR(δ): 8.53 (1H, s, ArH), 8.30 (1H, d, ArH), 7.80 (1H, s, ArH),  
7.56 (1H, d, ArH), 4.66 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.06 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.61 (2H, t, CH<sub>2</sub>),  
2.32 (1H, 宽峰, OH), 1.83- 1.75, 1.18- 0.98 (10H, m, 5CH<sub>2</sub>), 1.65 (2H, m,  
CH<sub>2</sub>), 1.54 (1H, m, CH)

#### 实验例 1: 溶解对比实验

将实施例 2 化合物 4.0mg 放入试管 1 中, 取 4.0mg 的化合物 IRFI-165  
(N-环戊基-1-甲基咪唑并[1,2-a]喹喔啉-4-胺, 按照 US Pat. 6124287 合  
成) 放入试管 2 中。取 1.0mL 二甲基亚砜分别加入两个试管, 将样品溶  
解。然后缓慢向试管中分别加入蒸馏水, 当加入 0.9mL 蒸馏水时试管 2  
出现浑浊。试管 1 在加入 2.1mL 蒸馏水后出现浑浊。



## 实验例 2：本发明化合物的对腺苷 A1 受体的亲和力

通过体外受体竞争性结合实验来说明。

### 膜蛋白的提取

将 Wistar 大鼠断头取脑，在冰浴中将全脑按 1:10(w/v)匀浆液在 1000g、4℃条件下离心 10 分钟。取上清液在 13000g 离心 20 分钟。取沉淀用反应液 10ml 重新悬浮，37℃水浴保温 30 分钟。在 4℃条件下 20000g 离心 10 分钟。取沉淀再用适量反应液重悬。用考马亮蓝法测定蛋白浓度。将蛋白液稀释至所需浓度（2mg/ml）备用。

### 放射配体竞争结合率实验

使用 DMSO 溶解被测药物，并用 pH7.4 的 Tris-HCl 稀释所需浓度；膜蛋白浓度为 30μg/管；非标配体 R-PIA 溶液浓度 30μmol.L<sup>-1</sup>。总反应体积为 300μL。总结合管中加入反应液 100μL、同位素 [<sup>3</sup>H]-DPCPX 溶液 100μL 和膜蛋白 100μL；非特异管中加入非标配体 R-PIA 溶液 100μL、同位素 [<sup>3</sup>H]-DPCPX 溶液 100μL 和膜蛋白 100μL；药物管中加入药物 100μL、同位素 [<sup>3</sup>H]-DPCPX 溶液 100μL 和膜蛋白 100μL。测定化合物的抑制百分率（IP）。如表 1 所示。然后对其中抑制百分率在 90%以上的化合物使用非线性曲线法测定 IC<sub>50</sub> 值，根据 Cheng-Prusoff 方程计算出 Ki 值。如表 2 所示。

表 1

| 编号     | IP(%)     | 编号     | IP(%)     | 编号     | IP(%)     |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 实施例 1  | 93.0±7.0  | 实施例 16 | 57.5±5.5  | 实施例 31 | 75.5±0.5  |
| 实施例 2  | 94.0±6.0  | 实施例 17 | 47.0±8.0  | 实施例 32 | 82.5±3.5  |
| 实施例 4  | 94.5±2.5  | 实施例 18 | 39.5±12.5 | 实施例 33 | 13.0±6.0  |
| 实施例 5  | 76.5±9.7  | 实施例 19 | 92.5±0.5  | 实施例 34 | 12.5±10.5 |
| 实施例 6  | 93.0±1.0  | 实施例 20 | 69.5±3.5  | 实施例 35 | 52.0±1.0  |
| 实施例 7  | 60.5±3.5  | 实施例 21 | 44.0±9.0  | 实施例 36 | 16.5±6.5  |
| 实施例 8  | 51.7±13.2 | 实施例 22 | 73.5±5.5  | 实施例 37 | 24.0±10.2 |
| 实施例 9  | 65.0±20.6 | 实施例 23 | 32.5±5.5  | 实施例 38 | 21.7±11.3 |
| 实施例 10 | 52.0±1.0  | 实施例 25 | 24.0±11.0 | 实施例 39 | 24.7±11.4 |
| 实施例 11 | 77.0±11.4 | 实施例 26 | 23.5±0.5  | 实施例 40 | 19.3±12.3 |
| 实施例 12 | 72.0±3.0  | 实施例 27 | 12.0±1.0  | 实施例 41 | 58.5±4.5  |
| 实施例 13 | 51.5±0.5  | 实施例 28 | 71.0±1.0  | 实施例 42 | 71.0±7.0  |
| 实施例 14 | 40.0±42.7 | 实施例 29 | 67.5±8.5  | 实施例 43 | 78.0±9.0  |
| 实施例 15 | 78.3±15.3 | 实施例 30 | 68.5±4.5  | 实施例 44 | 53.5±7.5  |
|        |           |        |           | 实施例 45 | 93.0±0.0  |

表 2

| 编号     | Ki, A1(nM) |
|--------|------------|
| 实施例 1  | 7          |
| 实施例 2  | 19         |
| 实施例 4  | 23         |
| 实施例 6  | 87         |
| 实施例 19 | 13         |
| 实施例 45 | 485        |