

[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 200810155076.6

[51] Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 18 日

[11] 公开号 CN 101386617A

[22] 申请日 2008.11.3

[21] 申请号 200810155076.6

[71] 申请人 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 张惠斌 黄文龙 沙向阳 周映红  
周金培 钱海 张亚安

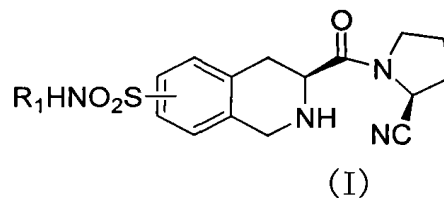
权利要求书 2 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

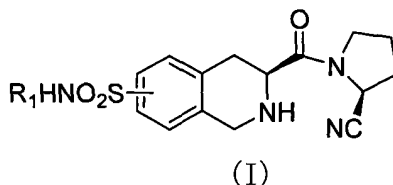
取代的四氢异喹啉衍生物、其制备方法及其含有它们的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及医药领域，公开了一组通式为(I)的新的磺酰胺取代的四氢异喹啉衍生物，并公开了其制备方法、含有它们的药物组合物。药理学试验显示，通式(I)化合物具有优良的抗糖尿病作用。



1、通式(I)的化合物及其可药用盐:



其中  $\text{SO}_2\text{NHR}_1$  位置是四氢异喹啉母环上的 5 位, 6 位, 7 位, 8 位;

其中  $\text{R}_1$  代表: 烷基, 取代烷基, 芳基, 芳烷基, 取代芳基, 取代芳烷基, 杂环, 取代杂环;

2、权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{SO}_2\text{NHR}_1$  位置是四氢异喹啉母环上的 7 位, 其中  $\text{R}_1$  是烷基, 取代烷基, 芳基, 芳烷基, 取代芳基, 取代芳烷基, 杂环, 取代杂环; 优选地, 可以是下列任一化合物及其可药用盐:

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_1$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_2$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_3$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_4$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_5$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_6$ );

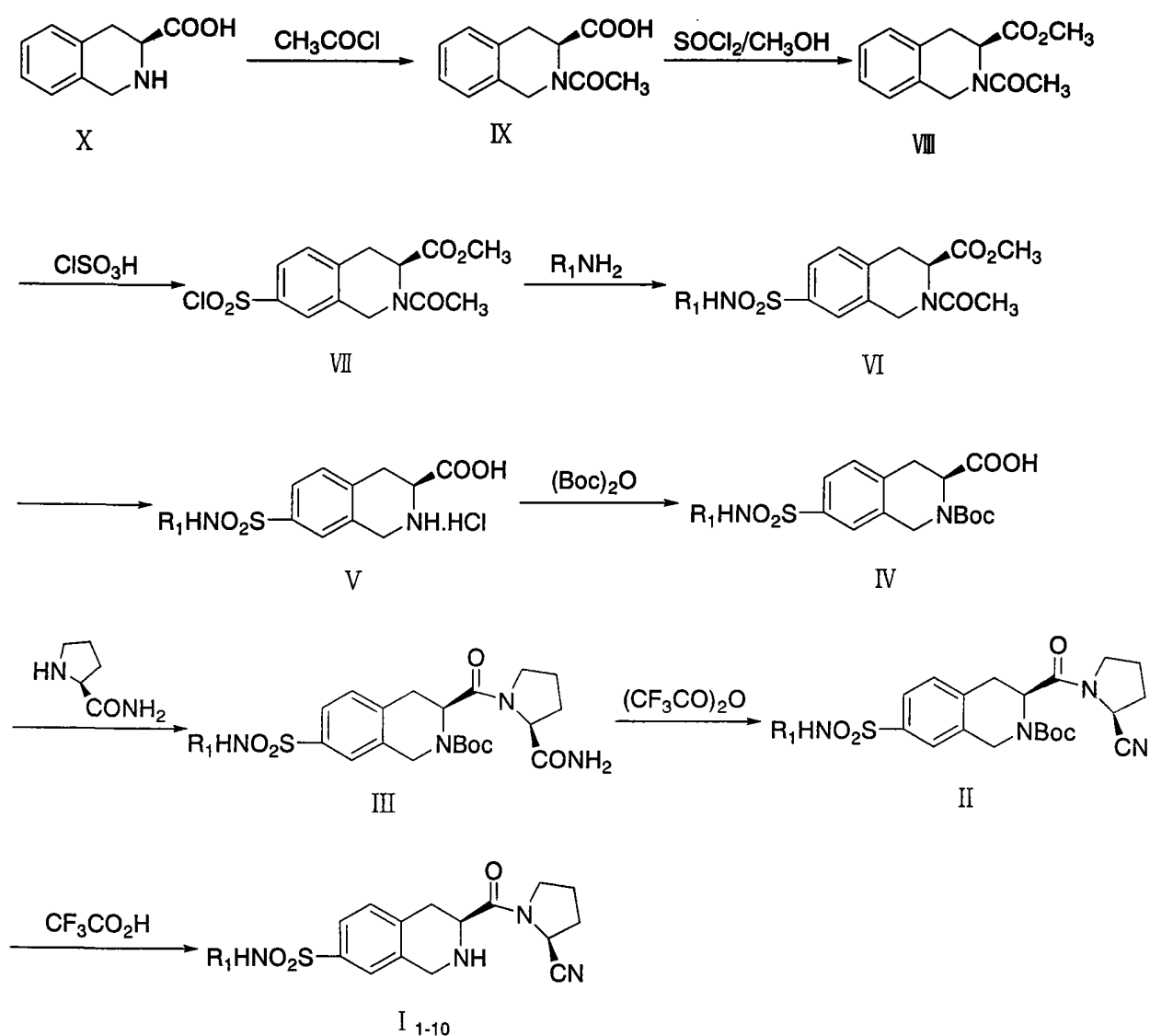
(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_7$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_8$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_9$ );

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉 ( $\text{I}_{10}$ );

3、权利要求 2 的化合物的制备方法, 由以下方法制备得到:



其中的取代基  $\text{R}_1$  如权利要求 1 中的定义。

4、一种药物组合物，其中含有治疗有效量的根据权利要求 1 的通式(I)化合物或其可药用盐或药学上可接受的载体。

## 取代的四氢异喹啉衍生物、其制备方法及其含有它们的药物组合物

## 技术领域

本发明涉及磺酰胺取代的四氢异喹啉衍生物，它们的合成方法，含有它们的药物组合物。

## 背景技术

糖尿病尤其是2型糖尿病是继肿瘤、心血管疾病之后第三大严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病。目前，全球约有2亿糖尿病患者，预计到2025年将增加至3亿。2007年，中国有4000万糖尿病患者，仅次于有4090万糖尿病人的印度居全球第二位，预计到2025年，我国糖尿病患者人数将突破6000万，其中2型糖尿病约占糖尿病患者总人数的90%以上。

糖尿病是胰岛素绝对或相对缺乏，并引起糖代谢紊乱、继发脂肪、蛋白质、水、盐等代谢障碍及多种急、慢性并发症的一种常见的代谢性疾病。糖尿病病因很复杂，常伴有血小板聚集性增加、动脉血脂异常、心肌梗塞、脑血管障碍等血管并发症。糖尿病作为直接死因在患者中仅有1-4%，绝大多数死于慢性并发症。糖尿病治疗药物近年来已取得较大的发展，如高效的磺酰脲类降糖药、过氧化酶增殖体激活受体激动剂、胰岛素分泌促进剂等新药相继上市，使糖尿病疾病的治疗有更多的选择。现有的降糖药虽能促进胰岛素分泌，降低血糖，但是大多存在致低血糖副作用、对胰岛素增敏作用不强、对心血管并发症治疗作用较差等缺点，因此开发高效理想的降糖药具有重要意义。

## 发明内容

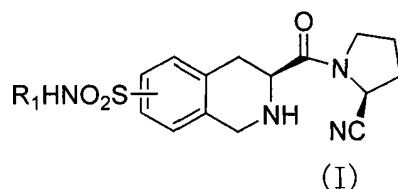
本发明的目的在于提供一类新型的降血糖药物。

本发明的目的还在于提供一种合成该类降血糖药物的制备方法。

本发明的另一个目的在于提供一种含有该类型降血糖药物的药物制剂。

详细发明内容如下：

本发明合成了一系列通式(I)化合物：



其中  $\text{SO}_2\text{NHR}_1$  位置是四氢异喹啉母环上的 5 位，6 位，7 位，8 位；

其中  $\text{R}_1$  代表：烷基，取代烷基，芳基，芳烷基，取代芳基，取代芳烷基，杂环，取代杂环；

优选的化合物为：

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>1</sub>)；

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>2</sub>)；

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>3</sub>)；

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>4</sub>)；

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>5</sub>)；

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>6</sub>)；

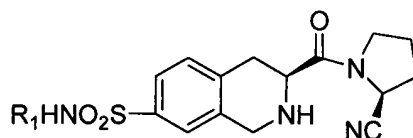
(s)-3-{1-[ (s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>7</sub>);

(s)-3-{1-[ (s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>8</sub>);

(s)-3-{1-[ (s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>9</sub>);

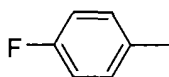
(s)-3-{1-[ (s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>10</sub>)。

其对应的结构式:

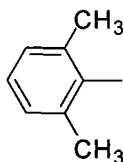


R<sub>1</sub>

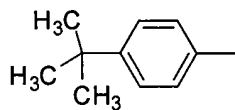
I<sub>1</sub>



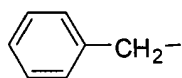
I<sub>2</sub>



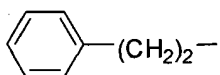
I<sub>3</sub>



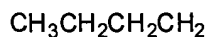
I<sub>4</sub>



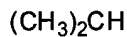
I<sub>5</sub>



I<sub>6</sub>



I<sub>7</sub>



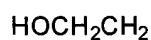
I<sub>8</sub>



I<sub>9</sub>



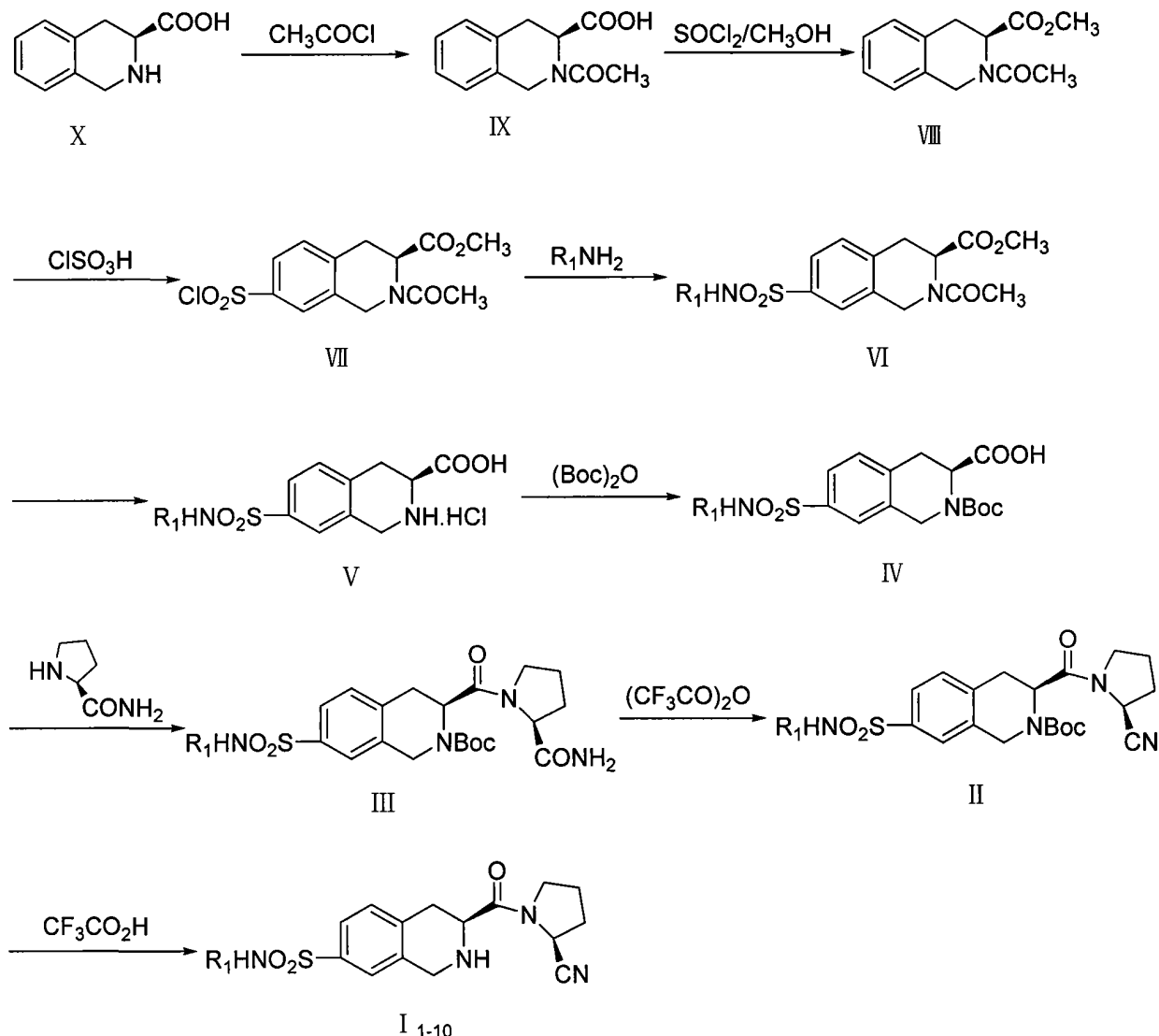
I<sub>10</sub>



根据本发明, 药学上可接受的盐包括与下列酸形成的加成盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、苯磺酸。

通式 I<sub>1-10</sub> 化合物制备方法如下: 用 3-(s)-羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉与氯乙酰氯反应, 生成中间体(IX), 再与甲醇酯化, 得到中间体(VIII), 再与氯磺酸反应得到(VII), 然后与相应的胺反应, 得到中间体(VI), 再在氢氧化钠水溶液中水解, 得到中间体(V), 再与叔丁氧酸酐反

应, 得到(IV), 然后与 2-(s)-甲酰胺基-2,3,4,5-四氢吡咯缩合, 得到中间体(III), 再与三氟醋酐反应, 得到中间体(II), 最后与三氟醋酸反应生成目的化合物(I<sub>1-10</sub>)。路线如下:



以下是本发明部分化合物的药理学试验数据:

#### (一) 化合物体内降糖活性试验

取 10 周龄昆明小鼠, 体重 18~22 g, 雌雄各半, 按体重随机分为三组: 空白对照组、阳性对照组和受试药物组, 每组 10 只。饮水正常, 禁食过夜。断尾取血, 测定血糖值(记为-0.5h)。然后三组小鼠分别灌胃给予 0.5%CMC-Na (10  $\mu\text{mol/Kg}$ )、Saxagliptin (10  $\mu\text{mol/Kg}$ ) 和受试化合物 (10  $\mu\text{mol/Kg}$ ), 30min 后腹腔注射 18 mmol/Kg 的葡萄糖溶液, 并于 0, 0.25, 0.5, 1, 2h 用血糖仪测定血糖值。

如表 1 所示, I<sub>1</sub>、I<sub>5</sub>、I<sub>6</sub>、I<sub>7</sub>、I<sub>8</sub> 和 I<sub>10</sub> 均有不同程度的降血糖活性, 其中 I<sub>7</sub> 和 I<sub>10</sub> 的降血糖活性好于阳性对照药 Saxagliptin。

表 1. 正常小鼠体内降糖活性试验结果 (n=10, mean  $\pm$  SEM)

| Group           | -0.5h         | 0 h           | 0.25h          | 0.5h              | 1h            | 2h            |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|-------------------|---------------|---------------|
| control         | 6.83±0<br>.83 | 6.37±1<br>.00 | 23.35±2<br>.02 | 17.52±3<br>.13    | 9.00±1<br>.75 | 7.40±1<br>.07 |
| Saxagliptin     | 6.62±0<br>.62 | 6.75±0<br>.84 | 22.68±2<br>.32 | 12.45±2<br>.13**  | 7.02±1<br>.41 | 6.82±1<br>.17 |
| I <sub>1</sub>  | 6.83±1<br>.08 | 6.72±0<br>.83 | 23.90±1<br>.45 | 13.25±2<br>.20*   | 9.10±1<br>.50 | 7.22±0<br>.65 |
| I <sub>2</sub>  | 7.12±0<br>.70 | 6.82±0<br>.52 | 23.88±1<br>.95 | 18.28±2<br>.07    | 9.63±1<br>.47 | 7.13±0<br>.87 |
| I <sub>3</sub>  | 6.97±0<br>.94 | 6.42±1<br>.05 | 21.08±1<br>.92 | 14.65±1<br>.33    | 7.92±0<br>.85 | 6.75±0<br>.78 |
| I <sub>4</sub>  | 7.15±1<br>.06 | 7.05±0<br>.38 | 21.00±1<br>.88 | 15.60±1<br>.22    | 7.90±1<br>.29 | 6.93±0<br>.95 |
| I <sub>5</sub>  | 6.68±0<br>.16 | 6.80±0<br>.71 | 21.18±1<br>.78 | 12.03±1<br>.80**  | 7.40±0<br>.64 | 6.22±0<br>.78 |
| I <sub>6</sub>  | 6.92±0<br>.63 | 7.35±0<br>.81 | 21.52±1<br>.41 | 11.65±1<br>.01**  | 7.68±0<br>.87 | 6.85±0<br>.53 |
| I <sub>7</sub>  | 7.17±1<br>.07 | 6.93±0<br>.85 | 21.82±0<br>.95 | 10.65±1<br>.09*** | 7.77±0<br>.83 | 6.77±0<br>.71 |
| I <sub>8</sub>  | 7.13±0<br>.82 | 6.58±0<br>.56 | 22.17±0<br>.79 | 13.75±1<br>.48*   | 8.05±0<br>.70 | 6.98±0<br>.35 |
| I <sub>9</sub>  | 6.92±0<br>.98 | 6.72±1<br>.03 | 23.35±0<br>.64 | 17.97±0<br>.81    | 9.92±1<br>.25 | 7.02±1<br>.22 |
| I <sub>10</sub> | 7.02±0<br>.95 | 6.73±0<br>.42 | 21.15±1<br>.57 | 8.73±1<br>.66***  | 7.63±0<br>.82 | 6.47±0<br>.88 |

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs saline

## (二) 活性化合物体内的多次降糖活性试验

取10周龄昆明小鼠，体重18~22 g，雌雄各半，按体重随机分为三组：空白对照组、阳性对照组和受试药物组，每组10只。饮水正常，禁食过夜。分别灌胃给予0.5%CMC-Na (20  $\mu\text{mol/Kg}$ )、Saxagliptin (20  $\mu\text{mol/Kg}$ ) 和受试化合物 (20  $\mu\text{mol/Kg}$ )，30min后腹腔注射18 mmol/Kg的葡萄糖溶液，并于0, 0.25, 0.5, 1, 2h断尾取血，用血糖仪监测血糖。于4h测定完各组血糖后，随即腹腔注射18 mmol/Kg的葡萄糖溶液，并于此后的0, 0.25, 0.5, 1, 2h监测血糖。

本试验通过多次高糖刺激，观察了试验(一)中有降糖活性的六个化合物在小鼠体内代谢6h的降糖作用，如表2所示，6h内六个化合物均有不同程度的降糖作用，结果见表2。

表2. 正常小鼠多次降糖活性试验结果。(n=10, mean±SEM)

| Time  | control    | Saxa       | I <sub>1</sub> | I <sub>5</sub> | I <sub>6</sub> | I <sub>7</sub> | I <sub>8</sub> | I <sub>10</sub> |
|-------|------------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 0h    | 7.50±0.50  | 7.38±0.78  | 7.05±0.59      | 7.85±0.52      | 7.22±1.14      | 6.83±0.86      | 6.77±0.90      | 7.18±0.85       |
| 0.25h | 23.27±0.83 | 22.72±1.16 | 21.03±2.66     | 22.35±1.19     | 21.65±1.82     | 23.37±1.96     | 21.43±2.15     | 23.05±2.85      |
| 0.5h  | 18.73±     | 14.23±     | 13.92±         | 12.80±         | 13.47±         | 14.23±         | 13.92±         | 13.47±          |

|       |                |                  |                  |                   |                  |                  |                 |                  |
|-------|----------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
|       | 0.62           | 2.39**           | 2.52**           | 2.35***           | 2.10***          | 2.21***          | 2.64**          | 1.45***          |
| 1h    | 10.75±<br>2.44 | 8.48±<br>0.84    | 8.30±<br>0.49*   | 7.82±<br>1.02*    | 7.62±<br>0.60*   | 8.37±<br>1.47    | 9.02±<br>1.11   | 8.43±<br>1.92    |
| 2h    | 7.68±<br>1.00  | 7.20±<br>0.69    | 6.80±<br>0.87    | 6.60±<br>0.64*    | 6.42±<br>0.48*   | 6.23±<br>1.00*   | 6.63±<br>1.22   | 7.03±<br>1.14    |
| 4h    | 6.30±<br>0.69  | 6.78±<br>0.71    | 5.90±<br>0.70    | 5.75±<br>0.80     | 5.83±<br>0.37    | 5.27±<br>0.85*   | 5.92±<br>1.09   | 6.17±<br>1.28    |
| 4.25h | 26.6±<br>2.12  | 25.82±<br>2.56   | 23.87±<br>2.50   | 26.55±<br>1.26    | 23.97±<br>2.15   | 26.03±<br>1.44   | 22.77±<br>2.16* | 21.85±<br>2.97** |
| 4.5   | 19.27±<br>1.36 | 15.42±<br>2.36** | 14.82±<br>2.64** | 13.88±<br>2.06*** | 14.80±<br>2.13** | 14.43±<br>2.36** | 15.78±<br>2.38* | 17.25±<br>2.01   |
| 5h    | 9.35±<br>0.59  | 8.55±<br>0.88    | 8.13±<br>1.04*   | 8.17±<br>0.76*    | 7.80±<br>1.02**  | 7.95±<br>1.55    | 7.70±<br>1.83   | 8.18±<br>1.89    |
| 6h    | 7.63±<br>0.94  | 7.12±<br>0.89    | 6.42±<br>1.06    | 6.60±<br>0.92     | 6.73±<br>0.61    | 6.10±<br>0.94*   | 6.60±<br>1.10   | 6.78±<br>1.33    |

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs saline

本发明还包括药物制剂, 该制剂包含作为活性剂的通式(I)化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体是指一种或几种惰性的、非毒性的固体或液体填充物、稀释剂、助剂等, 他们不逆向与活性化合物或病人发生作用。

本发明组合物的剂型可以是片剂、胶囊、丸剂、栓剂、软胶囊、口服液、混悬剂、注射液等药剂学上常用的剂型。

口服用药片和胶囊含有传统的赋形剂如填充物、稀释剂、润滑剂、分散剂以及粘合剂, 可按照本领域中熟知的方法进行制备。

以上活性剂的剂量将因配方而异。

一般地, 已证明有利的量, 为达到所需结果, 每千克体重每 24 小时给药的式(I)化合物的总量为约 0.01-100mg, 优选总量约 0.1-50mg/kg。如果必要, 以几次单剂量的形式给药。然而, 如果必要, 也可以偏离上述用量, 即这取决于待治疗的受试者的类型和体重、个体对药物的行为、疾病的性质和严重性、制剂和给药的类型、以及给药时间或间隔。

以下通过实施例对本发明作进一步描述。

## 具体实施方式

### 实施例 1

(s)-2-乙酰基-3-羧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉(IX)的制备:

(s)-3-羧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 10g(0.047mol)与 100ml 丙酮、40ml 氢氧化钠水溶液(2mol/L)混合, 室温下, 同时滴加 8.01ml 乙酰氯(0.094mol)和 2mol/L 的氢氧化钠水溶液, 滴加完毕后, 保持反应液的 PH 值大于 9, 继续搅拌 2 小时。蒸去大部分溶剂, 用 3mol/L 的稀盐酸酸化剩余液, 冷却, 析出白色固体, 过滤, 水洗, 干燥, 粗品重 9.1g(88.4%), 熔点 170-171°C(文献 171-173°C)。

### 实施例 2

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉(VIII)的制备:

在 0°C 下, 将氯化亚砷 4.05ml(0.057mol)滴加至 30ml 无水甲醇中, 滴加完毕后, 室温搅拌 2 小时。将(s)-2-乙酰基-3-羧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 5.0g(0.023mol)加至上述反应液中, 加热回流反应 3 小时, 蒸去溶剂, 加乙酸乙酯溶解, 分别以饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗至



中性，无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂，干燥，得浅黄色固体，粗品重 5.04g (94.1%)。

### 实施例 3

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(VII)的制备:

在-5℃下，将(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-1,2,3,4-四氢异喹啉 5.0g (0.021mol) 分批加至 15ml 氯磺酸中，加料完毕后，室温搅拌过夜。将反应液倾入大量碎冰中，搅拌，过滤，得白色固体 12g (湿重)，直接用于下步反应。

### 实施例 4

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>1</sub>)的制备:

将 12g 湿重(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中，加入对氟苯胺 3.98ml (0.042mol)，室温搅拌过夜，蒸去溶剂，冷却后，以 2mol/L 氢氧化钠水溶液溶解，乙酸乙酯萃取 2 次，所得水层以浓盐酸酸化，过滤，干燥，得米黄色固体粗品 2.32g (27.2%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>2</sub>)的制备:

将 12g 湿重(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中，加入 2,6-二甲基苯胺 5.18ml (0.042mol)，按 VI<sub>1</sub> 的制备方法，得米黄色固体粗品 2.75g (31.5%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-{N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基}-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>3</sub>)的制备:

将 12g 湿重(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中，加入 4-(1,1-二甲基乙基)苯胺 6.68ml (0.042mol)，按 VI<sub>1</sub> 的制备方法，得米黄色固体粗品 2.02g (21.7%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>4</sub>)的制备:

将 12g 湿重(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中，加入苄胺 4.57ml (0.042mol)，按 VI<sub>1</sub> 的制备方法，得米黄色固体粗品 2.70g (32.0%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>5</sub>)的制备:

将 12g 湿重(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中，加入苯乙胺 5.27ml (0.042mol)，按 VI<sub>1</sub> 的制备方法，得米黄色固体粗品 2.69g (30.8%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>6</sub>)的制备:

将 12g 湿重(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中，加入正丁胺 4.18ml (0.042mol)，按 VI<sub>1</sub> 的制备方法，得米黄色固体粗品 1.72g (22.2%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>7</sub>)的制备:

将 12g 湿重 (s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中, 加入 2-甲基乙胺 3.60ml (0.042mol), 按 VI<sub>1</sub> 的制备方法, 得米黄色固体粗品 1.90g (25.6%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>8</sub>) 的制备:

将 12g 湿重 (s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中, 加入 40% 甲胺水溶液 5.40ml (0.063mol), 按 VI<sub>1</sub> 的制备方法, 得米黄色固体粗品 0.92g (13.4%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>9</sub>) 的制备:

将 12g 湿重 (s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中, 加入 2-甲氧基乙胺 5.40ml (0.042mol), 按 VI<sub>1</sub> 的制备方法, 得米黄色固体粗品 0.92g (13.4%)。

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>10</sub>) 的制备:

将 12g 湿重 (s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-氯磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉溶解于 50ml 丙酮和 30ml 饱和碳酸氢钠中, 加入 2-羟基乙胺 5.40ml (0.042mol), 按 VI<sub>1</sub> 的制备方法, 得米黄色固体粗品 0.92g (13.4%)。

#### 实施例 5

(s)-3-羧基-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (V<sub>1</sub>) 的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>1</sub>) 1.2g (0.003mol), 与 6mol/L 的浓盐酸 10ml 混合, 加热回流过夜, 蒸干得固体 0.98g (93.3%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-[N-(2, 6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (V<sub>2</sub>) 的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2, 6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>2</sub>) 1.25g (0.003mol), 与 6mol/L 的浓盐酸 10ml 混合, 按 V<sub>1</sub> 的制备方法, 得固体 0.97g (89.8%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-[N-[4-(1, 1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (V<sub>3</sub>) 的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-[4-(1, 1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>3</sub>) 1.33g (0.003mol), 与 6mol/L 的浓盐酸 10ml 混合, 按 V<sub>1</sub> 的制备方法, 得固体 1.13g (97.1%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (V<sub>4</sub>) 的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>4</sub>) 1.20g (0.003mol), 与 6mol/L 的浓盐酸 10ml 混合, 按 V<sub>1</sub> 的制备方法, 得固体 0.97g (93.4%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (V<sub>5</sub>) 的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (VI<sub>5</sub>) 1.25g (0.003mol), 与 6mol/L 的浓盐酸 10ml 混合, 按 V<sub>1</sub> 的制备方法, 得固体 1.02g (97.1%)。

直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(V<sub>6</sub>)的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>6</sub>) 1.11g(0.003mol),与6mol/L的浓盐酸10ml混合,按V<sub>1</sub>的制备方法,得固体0.91g(96.6%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(V<sub>7</sub>)的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>7</sub>) 1.06g(0.003mol),与6mol/L的浓盐酸10ml混合,按V<sub>1</sub>的制备方法,得固体0.85g(95.2%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(V<sub>8</sub>)的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>8</sub>) 0.98g(0.003mol),与6mol/L的浓盐酸10ml混合,按V<sub>1</sub>的制备方法,得固体0.79g(96.8%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(V<sub>9</sub>)的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>9</sub>) 1.11g(0.003mol),与6mol/L的浓盐酸10ml混合,按V<sub>1</sub>的制备方法,得固体0.93g(97.9%)。直接用于下步反应。

(s)-3-羧基-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(V<sub>10</sub>)的制备:

(s)-2-乙酰基-3-甲酸甲酯基-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(VI<sub>10</sub>) 1.07g(0.003mol),与6mol/L的浓盐酸10ml混合,按V<sub>1</sub>的制备方法,得固体0.87g(95.8%)。直接用于下步反应。

#### 实施例6

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>1</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>1</sub>) 1.05g(0.003mol),室温下溶解于5ml浓度为10%得氢氧化钠水溶液,加入二碳酸二叔丁酯0.91g(0.0042mol),室温搅拌过夜,以乙酸乙酯萃取2次,水层以1mol/L的稀盐酸酸化,过滤,干燥,得土黄色固体1.17g(86.5%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>2</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>2</sub>) 1.08g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯0.91g(0.0042mol),按IV<sub>1</sub>的制备方法,得土黄色固体1.16g(83.9%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>3</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>3</sub>) 1.16g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯0.91g(0.0042mol),按IV<sub>1</sub>的制备方法,得土黄色固体1.18g(80.3%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>4</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>4</sub>) 1.04g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 1.07g(79.8%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>5</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>5</sub>) 1.08g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 1.17g(84.5%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>6</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>6</sub>) 0.94g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 0.97g(78.3%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>7</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-(2-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>7</sub>) 0.90g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 0.90g(75.3%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>8</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>8</sub>) 0.81g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 0.82g(73.8%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>9</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>9</sub>) 0.95g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 0.98g(78.8%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>10</sub>)的制备:

(s)-3-羧基-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(V<sub>10</sub>) 0.90g(0.003mol)和二碳酸二叔丁酯 0.91g(0.0042mol), 按IV<sub>1</sub>的制备方法, 得土黄色固体 0.87g(72.6%)。

#### 实施例 7

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>1</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>1</sub>) 0.9g(0.002mol), 与 15ml 干燥的二氯甲烷混合, 在冰浴条件下, 依次加入 2-[1-(1H)-苯并三唑基]-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU) 0.76g(0.002mol)、(s)-2-甲酰氨基吡咯烷 0.28g(0.0025mol)和二异丙基乙基胺 0.99ml(0.006mol), 反应 2 小时后, 将反应液分别以饱和碳酸氢钠、饱和食盐水、1mol/L 的稀盐酸和饱和食盐水洗涤, 干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色固体, 柱层析分离(氯仿: 甲醇=20: 1), 得白色固体 1.02g(93.0%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>2</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>2</sub>)0.92(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体1.0g(90.3%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-{N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基}-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>3</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-{N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基}-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>3</sub>)0.98(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体1.04g(89.3%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>4</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>4</sub>)0.89(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.97g(89.7%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>5</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>5</sub>)0.92(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体1.03g(92.2%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>6</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>6</sub>)0.83(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.90g(88.7%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>7</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>7</sub>)0.80(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.90g(90.6%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>8</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>8</sub>)0.74(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.81g(86.8%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>9</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>9</sub>)0.83(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.92g(89.6%)。

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>10</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-羧基-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV<sub>10</sub>)0.80(0.002mol),按III<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.85g(85.4%)。

## 实施例 8

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>1</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>1</sub>) 1.10g(0.002mol)溶解于 10ml 干燥的四氢呋喃中,加入三氟醋酸酐 0.56ml(0.004mol),室温下搅拌 2 小时,蒸干溶剂,加入 20ml 二氯甲烷,分别以饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤,干燥,蒸干溶剂,得米黄色固体,柱层析分离(氯仿:甲醇=30:1),得白色固体 0.98g(93.0%)。MS(ESI, m/z):529(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>2</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>2</sub>) 1.11g(0.002mol),按 II<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体 1.00g(92.8%)。MS(ESI, m/z):539(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>3</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>3</sub>) 1.12g(0.002mol),按 II<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体 1.02g(90.3%)。MS(ESI, m/z):567(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>4</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>4</sub>) 1.10g(0.002mol),按 II<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体 1.00g(94.5%)。MS(ESI, m/z):525(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>5</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>5</sub>) 1.11g(0.002mol),按 II<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体 0.96g(89.1%)。MS(ESI, m/z):539(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>6</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>6</sub>) 1.02g(0.002mol),按 II<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体 0.91g(92.3%)。MS(ESI, m/z):491(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>7</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>7</sub>) 0.99g(0.002mol),按 II<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体 0.86g(90.1%)。MS(ESI, m/z):477(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-

四氢异喹啉(II<sub>8</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>8</sub>) 0.93g(0.002mol), 按II<sub>1</sub>的制备方法, 得白色固体 0.85g(94.5%)。MS(ESI, m/z): 449(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>9</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>9</sub>) 1.02g(0.002mol), 按II<sub>1</sub>的制备方法, 得白色固体 0.87g(88.3%)。MS(ESI, m/z): 493(M+1, 基峰)

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>10</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-甲酰氨基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(III<sub>10</sub>) 1.00g(0.002mol), 按II<sub>1</sub>的制备方法, 得白色固体 0.89g(92.7%)。MS(ESI, m/z): 479(M+1, 基峰)

#### 实施例 9

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>1</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(4-氟苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>1</sub>) 1.05g(0.002mol) 溶解于 5ml 二氯甲烷, 加入 5ml 三氟醋酸, 室温搅拌 1 小时, 蒸干溶剂, 加入 5ml 乙酸乙酯, 冷却, 过滤, 得白色固体 0.82g(95.6%), mp202~204.5°C。

IR(cm<sup>-1</sup>, KBr): 3333, 2162, 1625, 1344, 1312, 1160, 1091

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.95-2.35(m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.80-3.30(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65-3.60(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.3(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55(m, 1H, CH), 4.85(m, 1H, CH), 6.95-7.50(m, 7H, aromaticH)

MS(ESI, m/z): 429(M+1, 基峰)

#### 实施例 10

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>2</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2,6-二甲苯基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>2</sub>) 1.08g(0.002mol), 按I<sub>1</sub>的制备方法, 得白色固体 0.82g(93.5%), mp215.6~218.0°C。

IR(cm<sup>-1</sup>, KBr): 3342, 2170, 1615, 1311, 1290, 1156, 1087

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.90-2.00(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.12(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.25-2.45(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80-3.30(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65-3.60(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.33(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55(m, 1H, CH), 4.85(m, 1H, CH), 6.90-7.65(m, 6H, aromaticH)

MS(ESI, m/z): 439(M+1, 基峰)

#### 实施例 11

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>3</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>3</sub>) 1.13g(0.002mol), 按I<sub>1</sub>的制备方法, 得白色固体

0.86g (92.1%), mp185.4~187.3°C。

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3338, 2158, 1646, 1358, 1326, 1168, 1104

$^1\text{H}$ NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.35(s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.90-2.35(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.75-3.35(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.60-3.65(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.38(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.60(m, 1H, CH), 4.85(m, 1H, CH), 7.10-7.75(m, 7H, aromatic H)

MS(ESI,  $m/z$ ): 467(M+1, 基峰)

#### 实施例 12

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>4</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-苄基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>4</sub>) 1.05g(0.002mol), 按 I<sub>1</sub> 的制备方法, 得白色固体 0.77g(90.3%), mp226.3~229.1°C。

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3327, 2180, 1634, 1363, 1325, 1147, 1064

$^1\text{H}$ NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.95-2.35(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.80-3.30(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65-3.60(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.3(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55(m, 1H, CH), 4.65(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.85(m, 1H, CH), 6.95-7.50(m, 8H, aromatic H)

MS(ESI,  $m/z$ ): 425(M+1, 基峰)

#### 实施例 13

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>5</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-苯基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>5</sub>) 1.10g(0.002mol), 按 I<sub>1</sub> 的制备方法, 得白色固体 0.83g(94.8%), mp232.0~234.0°C。

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3330, 2155, 1645, 1358, 1324, 1174, 1116

$^1\text{H}$ NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.90-2.35(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.76-3.33(m, 6H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.60-3.65(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.30(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55(m, 1H, CH), 4.65(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.85(m, 1H, CH), 6.95-7.50(m, 8H, aromatic H)

MS(ESI,  $m/z$ ): 439(M+1, 基峰)

#### 实施例 14

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>6</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-正丁基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>6</sub>) 0.98 g(0.002mol), 按 I<sub>1</sub> 的制备方法, 得白色固体 0.74g(94.3%), mp164.5~166.2°C。

IR( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3354, 2146, 1643, 1336, 1295, 1184, 1105

$^1\text{H}$ NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.05-1.50(m, 7H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.90-2.35(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.75-3.35(m, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.60-3.65(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.38(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.60(m, 1H, CH), 4.85(m, 1H, CH), 7.10-7.30(m, 3H, aromatic H)

MS(ESI,  $m/z$ ): 391(M+1, 基峰)

#### 实施例 15

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>7</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(1-甲基乙基)氨基磺酰基]



基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>7</sub>)0.95 g(0.002mol),按I<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.68g(90.6%),mp158.2~160.0℃。

IR(cm<sup>-1</sup>,KBr):3317, 2146, 1674, 1316, 1287, 1146, 1086

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>):1.05-1.10(m,6H,(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),1.90-2.35(m,4H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),2.75-3.35(m,3H,CH<sub>2</sub>,CH),3.60-3.65(m,2H,CH<sub>2</sub>),4.38(s,2H,CH<sub>2</sub>),4.60(m,1H,CH),4.85(m,1H,CH),7.10-7.30(m,3H,aromaticH)

MS(ESI, m/z):377(M+1, 基峰)

#### 实施例 16

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>8</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-(N-甲基氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>8</sub>)0.90 g(0.002mol),按I<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.64g(92.5%),mp176.5~178.6℃。

IR(cm<sup>-1</sup>,KBr):3356, 2162, 1646, 1355,1332, 1148,1054

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>):1.95-2.35(m,4H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),2.50(s,3H,CH<sub>3</sub>),2.80-3.30(m,2H,CH<sub>2</sub>),3.60-3.65(m,2H,CH<sub>2</sub>),4.3(s,2H,CH<sub>2</sub>),4.55(m,1H,CH),4.65(s,2H,CH<sub>2</sub>),4.85(m,1H,CH),6.95-7.30(m,3H,aromaticH)

MS(ESI, m/z):349(M+1, 基峰)

#### 实施例 17

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>9</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>9</sub>)0.99 g(0.002mol),按I<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.70g(89.6%),mp196.0~197.8℃。

IR(cm<sup>-1</sup>,KBr):3387, 3325, 2096, 1648, 1354,1308, 1186, 1112

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>):1.95-2.35(m,4H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),2.80-3.30(m,2H,CH<sub>2</sub>),3.47(s,3H,CH<sub>3</sub>),3.60-3.90(m,6H,CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),4.33(s,2H,CH<sub>2</sub>),4.60(m,1H,CH),4.85(m,1H,CH),7.10-7.30(m,3H,aromaticH)

MS(ESI, m/z):393(M+1, 基峰)

#### 实施例 18

(s)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(I<sub>10</sub>)的制备:

(s)-2-(叔丁氧羰基)-3-{1-[(s)-2-氰基吡咯烷基]羰基}-7-[N-(2-羟基乙基)氨基磺酰基]-1,2,3,4-四氢异喹啉(II<sub>10</sub>)0.96g(0.002mol),按I<sub>1</sub>的制备方法,得白色固体0.71g(93.2%),mp214.0~216.2℃。

IR(cm<sup>-1</sup>,KBr):3378, 3330, 2156, 1630, 1355, 1318, 1176, 1124

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>):1.95-2.35(m,4H,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),2.80-3.30(m,2H,CH<sub>2</sub>),3.60-3.90(m,6H,CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),4.33(s,2H,CH<sub>2</sub>),4.60(m,1H,CH),4.85(m,1H,CH),7.10-7.30(m,3H,aromaticH)

MS(ESI, m/z):379(M+1, 基峰)

#### 实施例 19

含活性剂 I<sub>5</sub> 的片剂:

每片含(mg)

---

|                |       |
|----------------|-------|
| I <sub>5</sub> | 50mg  |
| 乳糖             | 100mg |
| 玉米淀粉           | 40mg  |
| 硬脂酸镁           | 1.5mg |
| 乙醇             | 适量    |

按常规方法将原辅料混合，制粒，干燥，压片。