

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816717.9

C07D215/18

C07D215/22

C07D215/14

C07D215/38

C07F 7/10

C07D215/48

C07D409/04

[43] 公开日 2005 年 11 月 30 日

[11] 公开号 CN 1703403A

[22] 申请日 2001.9.25 [21] 申请号 01816717.9

[30] 优先权

[32] 2000.10.2 [33] EP [31] 00203419.7

[86] 国际申请 PCT/EP2001/011135 2001.9.25

[87] 国际公布 WO2002/028837 英 2002.4.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.2

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 D·J·-P·马比雷

M·G·维内特 S·库帕

A·P·庞塞勒特

A·S·J·勒萨格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 马崇德

C07D471/04 C07D215/36 C07D405/04

C07D409/12 C07D401/12 C07D491/04 C07D495/04

A61K 31/47

权利要求书 9 页 说明书 104 页

[54] 发明名称 趋代谢的谷氨酸盐受体拮抗剂

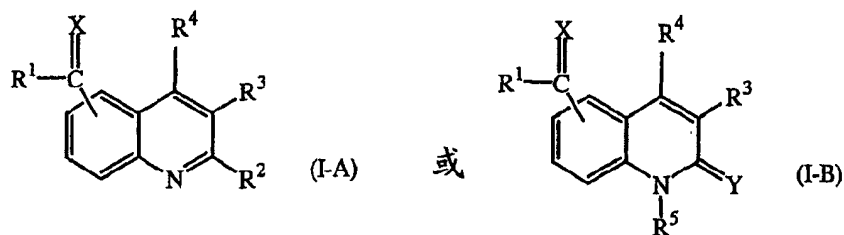
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物,在优选实例中,X代表O;R¹代表C₁₋₆烷基;C₃₋₁₂环烷基或(C₃₋₁₂环烷基)C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基或C₃₋₁₂环烷基部分中的一个或多个氢原子可被C₁₋₆烷氧基、芳基、卤素或噻吩基任选取代;R²代表氢,卤素,C₁₋₆烷基或氨基;R³和R⁴各自分别代表氢或C₁₋₆烷基;或R²和R³可共同形成-R²-R³-,它代表式-Z₄-CH₂-CH₂-CH₂-或-Z₄-CH₂-CH₂-的二价基,其中Z₄为O或NR¹¹,R¹¹为C₁₋₆烷基;而且所述的二价基均可被C₁₋₆烷基任选取代;或R³和R⁴可共同形成式-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-的二价基;R⁵代表氢;Y代表O;而且芳基代表可被卤素任意取代的苯基。本发明还涉及本发明化合物作为药物的用途和在制备治疗或预防谷氨酸盐引起的中枢神经系统疾病的药物中心用途,涉及含其的药物组合物及其制备方法。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

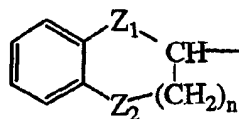
1. 下式化合物及其 N-氧化物、可药用加成盐、季胺以和其立体化学异构体,



5 其中

X 代表 O; C(R⁶)₂, R⁶ 为氢、芳基或可被氨基或单-或二(C₁₋₆烷基)氨基任选取代的 C₁₋₆烷基; S 或 N- R⁷, R⁷ 为氨基或羟基;

R¹ 代表 C₁₋₆烷基; 芳基; 噻吩基; 喹啉基; C₃₋₁₂环烷基或(C₃₋₁₂环烷基)C₁₋₆烷基, 其中的 C₃₋₁₂环烷基部分可任选含有一个双键, 10 C₃₋₁₂环烷基部分的一个碳原子可被一个氧原子或一个 NR⁸-部分置换, 其中的 R⁸ 为氢、芳基或 C₁₋₆烷氧羰基; 其中 C₁₋₆烷基部分中或 C₃₋₁₂环烷基部分中的一个或多个氢原子可被下列基团任意取代: C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、卤基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基 C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆烷氧羰基、芳基、氨基、单-或二(C₁₋₆烷基)氨基、C₁₋₆烷氧羰氨基、15 卤素、哌嗪基、吡啶基、吗啉基、噻吩基或式-O-、-O-CH₂-O或-O-CH₂-CH₂-O-代表的二价基; 或 R'代表式(a-1)的基团



a-1

其中 Z₁ 为共价单键、O、NH、或 CH₂;

Z₂ 为共价单键、O、NH、或 CH₂;

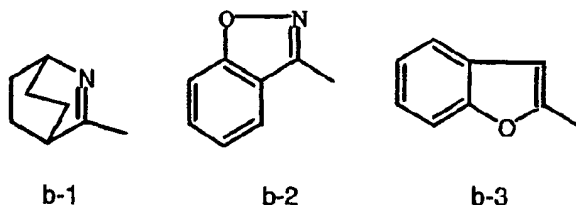
n 为整数 0、1、2 或 3;

而且苯环中的每个氢原子可各自任选地被卤

素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基取代；

或 X 与 R' 一起与它们所连接的碳原子共同形成式 (b-1)、(b-2) 或式 (b-3) 式所代表的基团：

5



10 R^2 代表氢；卤素；氨基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷硫基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷羰氧基 C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 烯基；羟基 C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基；羟基 C_{2-6} 炔基；三 (C_{1-6} 烷基) 硅烷基 C_{2-6} 炔基；氨基；单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二 (C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二 (C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基) 氨基；芳基；芳基 C_{1-6} 烷基；芳基 C_{2-6} 炔基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基；氨基羰基，它可被下列基团任选取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基或吡啶基 C_{1-6} 烷基；

15 或代表选自下列的杂环：噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基、以及哌嗪基，它们的 N 原子上可被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、吗啉基、硫吗啉基、二噁烷基和二噻烷基任选取代；

20 或代表式 $-NH-C(=O)R^9$ 基团，其中 R^9 代表：

可被下列基团任选取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-12} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧羰基，芳基，芳氧基，噻吩基，吡啶基，单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基， C_{1-6} 烷硫基，苄硫基，吡啶硫基或嘧啶硫基；

25 C_{3-12} 环烷基；环己烯基；氨基；芳基 C_{3-12} 环烷基氨基；单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二 (C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二 (C_{1-6} 烷氧羰基) 氨基；单- 或二 (C_{2-6} 烯基) 氨基；单- 或二 (芳基 C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二芳氨基；

芳基 C_{2-6} 烯基；呋喃基 C_{2-6} 烯基；哌啶基；哌嗪基；吡啶基；呋喃基；苯并呋喃基；四氢呋喃基；茚基；金刚烷基；吡啶基；吡嗪基；芳基；芳基 C_{1-6} 烷基，或式 (a-1) 代表的基团；

5 或代表氨磺酰-NH-SO₂-R¹⁰ 基团，其中 R¹⁰ 代表 C_{1-6} 烷基、单-或多卤 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{2-6} 烯基、芳基、喹啉基、异噁唑基、或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；

R³ 和 R⁴ 各自分别代表氢；卤素；羟基；氰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{2-6} 烯基；
10 羟基 C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基；羟基 C_{2-6} 炔基；三 (C_{1-6} 烷基) 硅烷 C_{2-6} 炔基；氨基；单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；单-或二 (C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基) 氨基；单-或二 (C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基) 氨基；芳基；吗啉基 C_{1-6} 烷基或哌啶基 C_{1-6} 烷基；或

R² 和 R³ 可共同形成 -R²-R³-, 它代表下列的二价的取代基：

15 - (CH₂)₃-, - (CH₂)₄-, - (CH₂)₅-, - (CH₂)₆-, -CH=CH-CH=CH-, -Z₄-CH=CH-, -CH=CH-Z₄-, -Z₄-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-Z₄-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-Z₄-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-Z₄-, -Z₄-CH₂-CH₂-, -CH₂-Z₄-CH₂-或 -CH₂-CH₂-Z₄-, 其中 Z₄ 为 O、S、SO₂ 或 NR¹¹, 其中 R¹¹ 为氢、 C_{1-6} 烷基、苄基或 C_{1-6} 烷氧羰基，其中每个二价基可被 C_{1-6} 烷基任选取代；

20 或 R³ 和 R⁴ 可共同形成下式的二价基：

-CH=CH-CH=CH- 或 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-；

R⁵ 代表氢； C_{3-12} 环烷基；哌啶基；氧代噻吩基；四氢噻吩基；芳基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基，或
25 C_{1-6} 烷基，它们可被 C(=O)NR_xR_y 基任选取代，其中 R_x 和 R_y 各自分别代表氢、 C_{3-12} 环烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{1-6} 烷基，它可被氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、呋喃基、吡咯啶基、苄硫基、吡啶基、吡咯基或噻吩基任选取代；

Y 代表 O 或 S；

30 或者 Y 与 R⁵ 可共同形成 =Y-R⁵-, 它代表下列基团：

-CH=N-N= (c-1)；

-N=N-N= (c-2)；或



芳基代表苯基或萘基, 它可被下列的一个或多个取代基任选取代:
 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 苯氧基, 硝基, 氨基, 硫基, C_{1-6}
 烷硫基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 多卤代 C_{1-6} 烷基, 多卤代 C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6}
 5 烷基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基,
 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基, 氰基, $\text{CO}-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SOR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$; 其中 R^{12} 、
 R^{13} 和 R^{14} 各自分别代表: C_{1-6} 烷基; C_{3-6} 环烷基; 苯基; 被卤素、羟基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基、呋喃基、噻吩
 10 基、吡咯基、咪唑基、噻唑基或噁唑基取代的苯基;

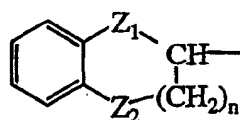
以及当 $\text{R}^1-\text{C}(=\text{X})$ 部分连接在除 7 或 8 位外的位置时, 则该 7 和 8
 位置可被 R^{15} 和 R^{16} 取代, 此处 R^{15} 和 R^{16} 中的一个或两者都代表 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 共同形成式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 的二价基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征为:

15 X 代表 O; $\text{C}(\text{R}^6)_2$, R^6 为氢或芳基; 或 $\text{N}-\text{R}^7$, R^7 为氨基或羟基;

R^1 代表 C_{1-6} 烷基; 芳基; 噻吩基; 喹啉基; C_{3-12} 环烷基或 (C_{3-12} 环烷
 基) C_{1-6} 烷基, 其中 C_{3-12} 环烷基部分可任选地含有一个双键, 而且
 C_{3-12} 环烷基部分中一个碳原子可被一个氧原子或基团 NR^8- 置
 换, R^8 为苄基或 C_{1-6} 烷氧羰基; 其中 C_{1-6} 烷基部分中或 C_{3-12} 环烷
 20 基部分中的一个或多个氢原子可被下列基团取代: C_{1-6} 烷基、卤
 代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、卤素、芳基、
 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷氧羰氨基、卤素、哌嗪基、吡啶
 基、吗啉基、噻吩基或者式 $-\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 的二价基团;
 或代表式 (a-1) 基团:

25



a-1

其中, Z^1 为共价单键, O 或 CH_2 ,

Z^2 为共价单键, O 或 CH_2 ,

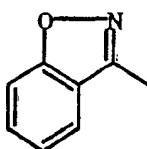
n 为整数 0、1 或 2;

而且苯环上的每个氢原子都可被卤素或羟基取代;

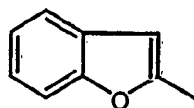
或者 X 和 R¹ 一起与它们所连接的碳原子共同形成式 (b-1)、(b-2) 或 (b-3) 基团:



b-1



b-2



b-3

5

10

15

20

25

R² 代表氢; 卤素; 氰基; C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧基; C₁₋₆ 烷硫基; C₁₋₆ 烷羰基; C₁₋₆ 烷氧羰基; C₂₋₆ 烯基; 羟基 C₂₋₆ 烯基; C₂₋₆ 炔基; 羟基 C₂₋₆ 炔基; 三 (C₁₋₆ 烷基) 硅烷基 C₂₋₆ 炔基; 氨基; 单- 或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基; 单- 或二 (C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基) 氨基; 单- 或二 (C₁₋₆ 烷硫基 C₁₋₆ 烷基) 氨基; 芳基; 芳基 C₁₋₆ 烷基; 芳基 C₂₋₆ 炔基; C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氨基 C₁₋₆ 烷基;

可被 C₁₋₆ 烷氧羰基 C₁₋₆ 烷基任选取代的氨基羰基;

选自下列的杂环: 噻吩基、呋喃基、噻唑基与哌啶基, 它们其中的 N 原子上可被吗啉基或硫吗啉基任选取代;

或 -NH-C(=O)R⁹ 基团, 其中 R⁹ 代表可被下列基团任选取代的 C₁₋₆ 烷基: C₃₋₁₂ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、芳基、芳氧基、噻吩基、吡啶基、单- 或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、C₁₋₆ 烷硫基、苄硫基、吡啶硫基或嘧啶硫基;

C₃₋₁₂ 环烷基; 环己烯基; 氨基; 芳基 C₃₋₁₂ 环烷基氨基; 单- 或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基; 单- 或二 (C₁₋₆ 烷氧羰基 C₁₋₆ 烷基) 氨基; 单- 或二 (C₁₋₆ 烷氧羰基) 氨基; 单- 或二 (C₂₋₆ 烯基) 氨基; 单- 或二 (芳基 C₁₋₆ 烷基) 氨基; 单- 或二芳氨基; 芳基 C₂₋₆ 烯基; 呋喃基 C₂₋₆ 烯基; 哌啶基; 哌嗪基; 吡啶基; 呋喃基; 苯并呋喃基; 四氢呋喃基; 茛基; 金刚烷基; 吡啶基; 吡嗪基; 芳基或式 (a-1) 代表的基团;

磺酰胺 -NH-SO₂-R¹⁰, 其中 R¹⁰ 代表 C₁₋₆ 烷基、单- 或多卤代 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷基或芳基;

R³ 和 R⁴ 各自分别代表氢; C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧

羰基；或者

R^2 和 R^3 可共同形成 $-R^2-R^3-$ ，它代表下列的二价基团：

$-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_5-$ 、 $-Z_4-CH=CH-$ 、 $-Z_4-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-Z_4-CH_2-$
 CH_2- ， Z_4 为 O、S、 SO_2 或 NR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、苄基或 C_{1-6}

5 烷氧羰基；而且其中各二价基团均可被 C_{1-6} 烷基任选取代；

或者 R^3 和 R^4 可共同形成下面的二价基团：

$-CH=CH-CH=CH-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；

R^5 代表氢；吡啶基；氧代噻吩基；四氢噻吩基；芳基 C_{1-6} 烷基；

10 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基，或可被 $C(=O)NR_xR_y$ 基任选取代的 C_{1-6}
烷基，其中 R_x 和 R_y 各自分别为氢、 C_{3-12} 环烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6}
烷基，或可被氰基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基任选取代的 C_{1-6}
烷基；

Y 代表 O 或 S；

或者 Y 与 R^5 可共同形成 $=Y-R^5-$ ，它代表下式基团：

15 $-CH=N-N=$ (c-1)，或

$-N=N-N=$ (c-2)；

芳基代表苯基或萘基，可被一个或多个下列取代基任选取代：卤
素、 C_{1-6} 烷氧基、苯氧基、单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基以及氰基；

20 而且，若 $R^1-C(=X)$ 部分连接在 7 或 8 以外的位置上时，则该 7 位
与 8 位可被 R^{15} 和 R^{16} 取代，其中 R^{15} 和 R^{16} 中的一个或两者都代表 C_{1-6} 烷
基，或者 R^{15} 和 R^{16} 可共同形成式 $-CH=CH-CH=CH-$ 的二价基。

3. 权利要求 1 的化合物，其特征为：

X 代表 O；

25 R^1 代表 C_{1-6} 烷基； C_{3-12} 环烷基或 (C_{3-12} 环烷基) C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6}
烷基或 C_{3-12} 环烷基部分中的一个或多个氢原子可被 C_{1-6} 烷氧
基、芳基、卤素或噻吩基任选取代；

R^2 代表氢，卤素， C_{1-6} 烷基或氨基；

R^3 和 R^4 各自分别代表氢或 C_{1-6} 烷基；或

30 R^2 和 R^3 可共同形成 $-R^2-R^3-$ ，它代表式 $-Z_4-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-Z_4-CH_2-$
 CH_2- 的二价基，其中 Z_4 为 O 或 NR^{11} ， R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；而且所述
的二价基均可被 C_{1-6} 烷基任选取代；

或 R^3 和 R^4 可共同形成式 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 的二价基；

R^5 代表氢;

Y 代表 O; 而且

芳基代表可被卤素任意取代的苯基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其特征为: $R^1-C(=X)$ 部分连接在喹啉或
5 喹啉酮部分的 6 位上。

5. 用作药物的权利要求 1 的化合物。

6. 权利要求 1~4 中任一项的化合物在生产治疗或预防谷氨酸盐引起的中枢神经系统疾病的药物中的用途。

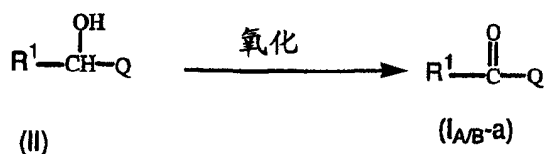
7. 权利要求 6 的用途, 其特征在于其中所述谷氨酸盐引起的中枢
10 神经系统的疾病包括: 药物成瘾或戒除(药物依赖、类鸦片药物耐受性、类鸦片药物戒除)、低血氧症、缺氧、各种局部缺血性损害(缺血性中风, 心跳停止)、各种疼痛(神经病变性疼痛、炎性疼痛、过敏性疼痛)、低血糖、与神经原伤害有关的疾病、脑创伤、头部创伤、脊柱伤、脊髓病、痴呆、焦虑症、精神分裂症、抑郁症、认知能力受损、
15 健忘、两极神经细胞病变、传导病变、早老性痴呆、血管性痴呆、混合型(早老性和血管性)痴呆、路易氏体疾病、妄想症或精神紊乱、帕金森氏症、亨廷顿氏症、唐氏综合症、癫痫、老化、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、爱滋病(后天性免疫缺乏综合症)以及与爱滋病相关的复合症(ARC)。

8. 一种药物组合物, 包括可药用载体, 以及作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1~4 所定义的化合物。

9. 制备权利要求 8 的药物组合物的方法, 其特征将可药用载体与治疗有效治疗量的权利要求 1~4 所定义的化合物充分地混合。

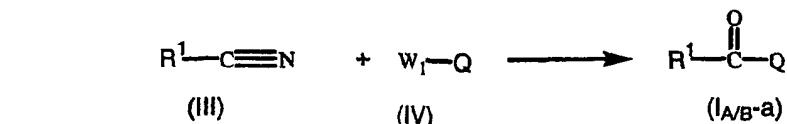
10. 制备权利要求 1 中式(I-A)或(I-B)所代表的化合物的方法,
25 其特征在于:

a) 在一种合适的氧化剂存在的条件下, 将(II)式所代表的中间体氧化



其中 R^1 如权利要求 1 所定义, Q 代表式 (I-A) 或 (I-B) 化合物的喹啉或喹啉酮部分; 或

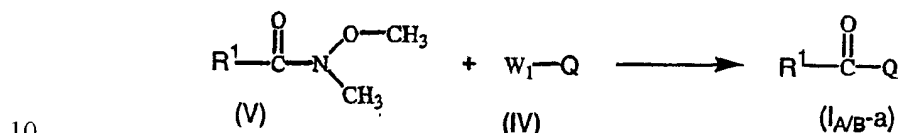
b) 使式 (III) 所代表的中间体与式 (IV) 所代表的中间体反应



5

其中 R^1 如权利要求 1 所定义, Q 代表式 (I-A) 或 (I-B) 化合物的喹啉或喹啉酮部分, 而且 W_1 为一个合适的离去基团; 或

c) 使式 (V) 式所代表的中间体与 (IV) 式所代表的中间体反应

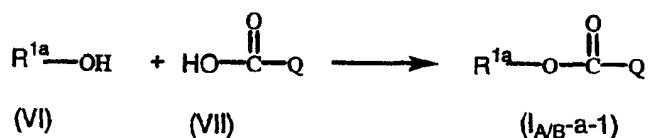


10

其中 R^1 如权利要求 1 所定义, Q 代表式 (I-A) 或 (I-B) 化合物的喹啉或喹啉酮部分, 而且 W_1 为一个合适的离去基团; 或

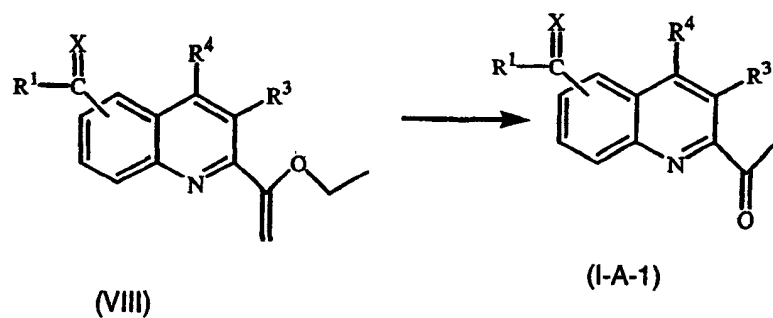
d) 使式 (VI) 所代表的中间体与式 (VII) 所代表的中间体在合适的酸存在下反应

15



其中 R^{1a} 如权利要求 1 中 R^1 的定义, 条件是 R^1 通过氧原子与在该羰基部分连接, 而且 Q 代表式 (I-A) 或 (I-B) 化合物的喹啉或喹啉酮部分; 或

e) 使式 (VIII) 所代表的中间体在合适的酸存在下反应



其中 R^1 、 X 、 R^3 与 R^4 如权利要求 1 所定义, 以及

若需要, 按本专业已知的转换方法, 使式 (I-A) 或 (I-B) 化合物互相转化; 进一步, 若需要, 用酸处理式 (I-A) 或 (I-B) 化合物, 使其转

5 化成有医药活性且无毒性的酸加成盐, 或反过来用碱处理, 使该酸加成盐转化成游离碱; 而且, 若需要, 制备其立体化学异构体、季胺或其 N-氧化物形式。

趋代谢的谷氨酸盐受体拮抗剂

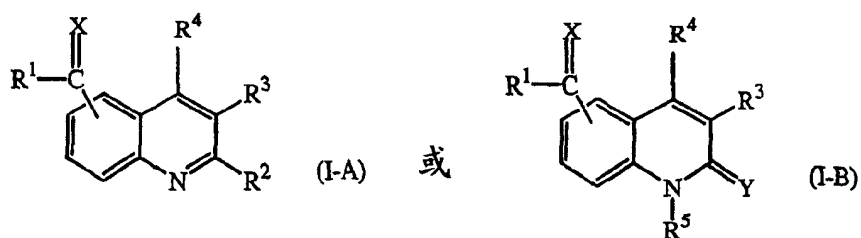
本发明涉及具有趋代谢的谷氨酸盐受体拮抗剂活性的喹啉和喹啉
5 酮衍生物类及其制法；还涉及构成它们的组分以及它们在医药方面的用途。

神经递质谷氨酸盐被认为是哺乳动物中枢神经系统主要的刺激性神经递质。神经递质与趋代谢性谷氨酸盐受体 (mGluRs) 的结合激活了多种细胞内第二信号系统, mGluRs 为与 G-蛋白偶合的受体的亚族群,
10 包括 8 种不同的 mGluRs 亚型, 即 mGluR1 ~ mGluR8。根据氨基酸序列的同源性、受体利用的第二信号系统以及药理学特性, 可将 mGluRs 分为 3 组。包括亚型 1 和亚型 5 的第一组 mGluRs 与磷酸酯酶 C 偶合, 它们的激活导致动员起细胞内的钙离子。包括 mGluR2 和 mGluR3 的第二组 mGluRs 与包括 mGluR4, 6, 7, 8 的第三组 mGluRs 与腺苷酸环化酶
15 偶合, 它们的激活会减少第二信号 cAMP 从而阻抑了神经原的活性。用第一组 mGluR 拮抗剂处理表明, 在突触前就已经转化成减少神经递质谷氨酸盐的释放, 并降低了突触后机制的谷氨酸盐介导的神经原细胞的激活。由于认为影响中枢神经系统的多种病理生理过程和病症是由于过量的谷氨酸盐降低了中枢神经系统神经原的活性, 第一组 mGluR
20 拮抗剂应有利于治疗中枢神经系统的疾病。

WO 99/26927 公开了特别是基于喹啉结构的第一组 mGlu 受体拮抗剂治疗神经性疾病和病症。

WO 99/03822 公开了双环的趋代谢性谷氨酸盐受体配位体, 它们都没有喹啉或喹啉酮结构。

25 本发明涉及下式代表的化合物及其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺以及它们的立体化学异构体,

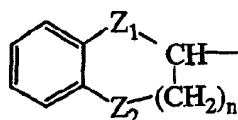


其中

X 代表 O; $C(R^6)_2$, R^6 为氢、芳基或可被氨基或单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基任意取代的 C_{1-6} 烷基; S 或 N- R^7 , R^7 为氨基或羟基;

5 R^1 代表 C_{1-6} 烷基; 芳基; 噻吩基; 喹啉基; C_{3-12} 环烷基或(C_{3-12} 环烷基) C_{1-6} 烷基, 其中的 C_{3-12} 环烷基部分可任选含有一个双键, C_{3-12} 环烷基部分的一个碳原子可被一个氧原子或一个 NR^8 -部分置换, 其中的 R^8 为氢、苄基或 C_{1-6} 烷氧羰基; 其中 C_{1-6} 烷基部分中或 C_{3-12} 环烷基部分中的一个或多个氢原子可被下列基团任意取代: C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基、氨基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷氧羰氨基、卤素、哌嗪基、吡啶基、吗啉基、噻吩基或式-O-、-O-CH₂-O或-O-CH₂-CH₂-O-代表的二价基;

10 或 R^1 代表式(a-1)的基团



a-1

其中 Z_1 为共价单键、O、NH、或 CH_2 ;

Z_2 为共价单键、O、NH、或 CH_2 ;

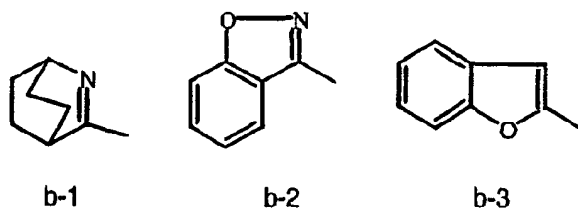
20 n 为整数 0、1、2 或 3;

而且苯环中的每个氢原子可各自任选地被卤

素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基取代;

或 X 与 R^1 一起与它们所连接的碳原子共同形成式(b-1)、(b-2)或式

(b-3) 式所代表的基团:



R^2 代表氢; 卤素; 氰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷羰基; C_{1-6} 烷氧羰基; C_{1-6} 烷羰氧基 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; 羟基 C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; 羟基 C_{2-6} 炔基; 三 (C_{1-6} 烷基) 硅烷基 C_{2-6} 炔基; 氨基; 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基; 单- 或二 (C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基) 氨基; 单- 或二 (C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基) 氨基; 芳基; 芳基 C_{1-6} 烷基; 芳基 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基; 氨基羰基, 它可被下列基团任选取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基或吡啶基 C_{1-6} 烷基;

或代表选自下列的杂环: 噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌啶基、以及哌嗪基, 它们的 N 原子上可被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、吗啉基、硫吗啉基、二噁烷基和二噻烷基任选取代;

或代表式 $-NH-C(=O)R^9$ 基团, 其中 R^9 代表:

可被下列基团任选取代的 C_{1-6} 烷基: C_{3-12} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, 芳基, 芳氧基, 噻吩基, 吡啶基, 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基, C_{1-6} 烷硫基, 苄硫基, 吡啶硫基或嘧啶硫基;

C_{3-12} 环烷基; 环己烯基; 氨基; 芳基 C_{3-12} 环烷基氨基; 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基; 单- 或二 (C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基) 氨基; 单- 或二 (C_{1-6} 烷氧羰基) 氨基; 单- 或二 (C_{2-6} 烯基) 氨基; 单- 或二 (芳基 C_{1-6} 烷基) 氨基; 单- 或二芳氨基; 芳基 C_{2-6} 烯基; 呋喃基 C_{2-6} 烯基; 哌啶基; 哌嗪基; 吡啶基; 吡嗪基; 呋喃基; 苯并呋喃基; 四氢呋喃基; 茚基; 金刚烷基; 吡啶基; 吡嗪基; 芳基; 芳基 C_{1-6} 烷硫基, 或式 (a-1) 代

表的基团;

或代表氨磺酰-NH-SO₂-R¹⁰基团, 其中 R¹⁰ 代表 C₁₋₆ 烷基、单-或多
卤 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₂₋₆ 烯基、芳基、喹啉基、异噁
唑基、或二(C₁₋₆ 烷基)氨基;

- 5 R³ 和 R⁴ 各自分别代表氢; 卤素; 羟基; 氰基; C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧
基; C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷羰基; C₁₋₆ 烷氧羰基; C₂₋₆ 烯基;
羟基 C₂₋₆ 烯基; C₂₋₆ 炔基; 羟基 C₂₋₆ 炔基; 三(C₁₋₆ 烷基)硅烷 C₂₋₆
炔基; 氨基; 单-或二(C₁₋₆ 烷基)氨基; 单-或二(C₁₋₆ 烷氧基
C₁₋₆ 烷基)氨基; 单-或二(C₁₋₆ 烷硫基 C₁₋₆ 烷基)氨基; 芳基;
10 吗啉基 C₁₋₆ 烷基或哌啶基 C₁₋₆ 烷基; 或

R² 和 R³ 可共同形成 -R²-R³-, 它代表下列的二价的取代基:

- (CH₂)₃-, - (CH₂)₄-, - (CH₂)₅-, - (CH₂)₆-, -CH=CH-CH=CH-, -Z₄-
CH=CH-, -CH=CH-Z₄-, -Z₄-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-Z₄-CH₂-CH₂-, -
CH₂-CH₂-Z₄-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-Z₄-, -Z₄-CH₂-CH₂-, -CH₂-Z₄-CH₂-
15 或 -CH₂-CH₂-Z₄-, 其中 Z₄ 为 O、S、SO₂ 或 NR¹¹, 其中 R¹¹ 为氢、C₁₋₆
烷基、苄基或 C₁₋₆ 烷氧羰基, 其中每个二价基可被 C₁₋₆ 烷基任选取
代。

或 R³ 和 R⁴ 可共同形成如下式的二价基

-CH=CH-CH=CH- 或 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

- 20 R⁵ 代表氢; C₃₋₁₂ 环烷基; 哌啶基; 氧代噻吩基; 四氢噻吩基; 芳
基 C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧羰基 C₁₋₆ 烷基, 或
C₁₋₆ 烷基, 它们可被 C(=O)NR_xR_y 基任选取代, 其中 R_x 和 R_y 各自
分别代表氢、C₃₋₁₂ 环烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₁₋₆ 烷基, 它可被氰基、
C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、呋喃基、吡咯啶基、苄硫基、吡啶
25 基、吡咯基或噻吩基任选取代;

Y 代表 O 或 S;

或者 Y 与 R⁵ 可共同形成 =Y-R⁵-, 它代表下列基团:

-CH=N-N= (c-1);

-N=N-N= (c-2); 或

- 30 -N-CH=CH- (c-3);

芳基代表苯基或萘基, 它可被下列的一个或多个取代基任选取代:
卤素, 羟基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 苯氧基, 硝基, 氨基, 硫基, C₁₋₆

烷硫基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 多卤代 C_{1-6} 烷基, 多卤代 C_{1-6} 烷氧基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基, 单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基, 氰基, $CO-R^{12}$, $-CO-OR^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{12}$, $-SO_2-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SOR^{12}$, $-SO_2R^{12}$; 其中 R^{12} 、
5 R^{13} 和 R^{14} 各自分别代表: C_{1-6} 烷基; C_{3-6} 环烷基; 苯基; 被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基或噁唑基取代的苯基;

以及当 $R^1-C(=X)$ 部分连接在除 7 或 8 位外的位置时, 则该 7 和 8 位置可被 R^{15} 和 R^{16} 取代, 此处 R^{15} 和 R^{16} 中的一个或两者都代表 C_{1-6} 烷基、
10 C_{1-6} 烷氧基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 共同形成式 $-CH=CH-CH=CH-$ 的二价基。

上述定义及下文中作为一个基团或一个基团的一部分的 C_{1-6} 烷基包含直链和支链饱和的、含有 1~6 个碳原子的烃基, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基; 作为一个基团或一个基团一部分的 C_{2-6} 烯基包含有 2~6 个碳原子的直链和支链的烃基并有一个双键, 例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、3-甲基丁烯基等等; 作为一个基团或一个基团一部分的 C_{2-6} 炔基定义为含有 2~6 个碳原子和一个三键的直链或支链的烃基, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、3-甲基丁炔基等等; 环 C_{3-6} 烷基包含单环状烷基环结构, 如环丙基、环丁基、环戊基和环己基; 环 C_{3-12} 烷基包括单环、二环或三环
15 状烷基环结构, 且通指如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、原冰片烷基、金刚烷基。

卤素一词一般指氟、氯、溴和碘。上述和下文中作为一个基团或一个基团的一部分的多卤 C_{1-6} 烷基定义为被一个卤原子或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基, 特别是有一个或多个卤原子的甲基, 例如二氟甲基或三
25 氟甲基。若在定义的多卤 C_{1-6} 烷基上有多于一个以上的卤原子, 则这些卤原子可以是相同的, 也可以是不同的。

当任何变项 (例如: 芳基) 在任何成分中出现一次以上时, 每次的定义都是独立的。

当任何一个键画在一个环状结构的内部时, 表明相应的取代基可以
30 连接在该环状结构的任何一个原子上。例如 $R^1-C(=X)$ 部分可以连接在喹啉或喹啉酮部分的 5、6、7、8 位置, 但也可以连在 3 或 4 的位置。

用于治疗的式 (I-A) 和式 (I-B) 代表的化合物的盐是这样一些盐,

即其中的抗衡离子是药理学上可接受的。然而，非药理学上可接受的酸和碱的盐也可用于，例如，制备或纯化一种药理学上可接受的化合物。所有盐类，不论其是否为药理学上可接受的，都包括在本发明的范围内。

上述药理学上可接受的加成盐指(I-A)式和(I-B)式代表的化合物可生成的具有医疗活性的无毒性酸加成盐。后者可用适当的酸处理碱类而很方便地得到，适当的酸包括无机酸，例如氢卤酸，如盐酸、氢溴酸等等；硫酸；硝酸；磷酸等等；或有机酸，例如乙酸、丙酸、羟乙酸、2-羟丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸，以及类似的酸。反之，盐型可通过碱处理而转换成游离的碱型。

含有酸性质子的(I-A)式和(I-B)式代表的化合物经适当的有机碱和无机碱处理可转化成它们的有医疗活性的无毒金属加成盐或胺加成盐。适当的碱盐型包括，例如铵盐，碱金属盐和碱土金属盐，例如锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐以及类似的盐，与有机碱类形成的盐，例如一级、二级、三级脂族胺和芳族胺，如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、丁胺的四种异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二-正丁胺、吡咯啉、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉、双苄基乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、哈胺盐类，以及氨基酸的盐类，如精氨酸、赖氨酸等等。反之，盐类经酸处理可转化成游离酸型。

加成盐一词也包括(I-A)式和(I-B)式代表的化合物可生成的水合物和溶剂加成型。这种类型的例子如水合物、醇盐等等。

上文所用“四级胺”一词定义这样一些四级的铵盐，即(I-A)式和(I-B)式代表的化合物通过其碱性氮与一种适当的四级化试剂反应可生成的化合物，该四级化试剂包括一种任意取代的烷基卤化物，芳基卤化物或芳烷基卤化物，如甲基碘或苄基碘。也可利用其它一些具有良好离去基团的反应物，如烷基三氟甲磺酸盐，烷基甲磺酸盐，以及烷基对甲苯磺酸盐。一个四级胺具有正价氮。药理学上可接受的反离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸盐和乙酸盐。使用离子交换树脂可将所选之反离子引进。

式(I-A)和式(I-B)代表的某些化合物以及它们的 N-氧化物, 盐, 四级胺和立体化学异构体形式可含有一个或多个手性中心, 并以立体化学异构体形式存在。

上文所用“立体化学异构体形式”一词定义式(I-A)和式(I-B)代表的化合物以及它们的 N-氧化物, 盐, 四级胺或生理性功能衍生物可以具有的所有可能的立体异构形式。除非另有说明, 否则化合物的化学式代表所有可能的立体异构形式的混合物, 该混合物包含基本分子结构的所有非对映体和对映体, 以及式(I-A)和式(I-B)的每个单独的异构形式和它们的 N-氧化物, 盐, 溶剂化物或四级胺实质上不含其它异构体, 亦即其它异构体的含量少于 10%, 优选的少于 5%, 更优选的少于 2%, 最优选的少于 1%。(I-A)式和(I-B)式代表的化合物的立体化学异构体形式显然包括在本发明的范围内。这一点也适用于此处所述的用于制备式(I-A)和式(I-B)最终产物的中间体。

本文根据《化学文摘》(Chemical Abstracts)命名法使用“顺式”和“反式”这两个词。

某些式(I-A)和式(I-B)代表的化合物以及制备它们时用到的中间体的绝对立体化学构型尚未确定。在这种情况下, 首先分离出来的立体异构型称作“A”, 其次则为“B”, 不用再进一步考虑其实际的立体化学构型。然而, 这种“A”和“B”立体异构型可具有明确的物理化学特性, 如“A”和“B”具有一种对映体关系时它们的旋光性。熟练的专业人士可用已知的专业方法, 如 X 线衍射法确定这些化合物的绝对构型。如果“A”和“B”是立体异构体的混合物, 可将其进一步分离, 首先分离出来的部分称作“A1”和“B1”, 其次为“A2”和“B2”, 不用再进一步考虑其实际的立体化学构型。

本发明的化合物的 N-氧化物型包括(I-A)式和(I-B)式代表的化合物中一个或多个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物。

某些式(I-A)和式(I-B)代表的化合物也可以其互变体形式存在。上文的化学式中虽未明确地指明这种形式, 但仍包括在本发明的范围内。

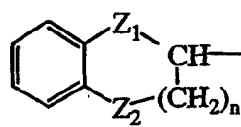
下文中所有“式(I-A)和式(I-B)代表的化合物”一词也包括它们的 N-氧化物形式, 它们的盐, 它们的四级胺以及它们的立体化学异构体形式。特别指(I-A)式和(I-B)式代表的那些具有纯立体化学性的化

合物。

一组值得注意的化合物为式(I-A)和式(I-B)代表的这样一些化合物, 其中:

X 代表 O; $C(R^6)_2$, R^6 为氢或芳基; 或 $N-R^7$, R^7 为氨基或羟基;

- 5 R^1 代表 C_{1-6} 烷基; 芳基; 噻吩基; 喹啉基; C_{3-12} 环烷基或 (C_{3-12} 环烷基) C_{1-6} 烷基, 其中 C_{3-12} 环烷基部分可任选地含有一个双键, 而且 C_{3-12} 环烷基部分中一个碳原子可被一个氧原子或基团 NR^8- 置换, R^8 为苄基或 C_{1-6} 烷氧羰基; 其中 C_{1-6} 烷基部分中或 C_{3-12} 环烷基部分中的一个或多个氢原子可被下列基团取代: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、卤素、芳基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷氧羰氨基、卤素、哌嗪基、吡啶基、吗啉基、噻吩基或者式 $-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 的二价基团; 或代表式 (a-1) 基团:



a-1

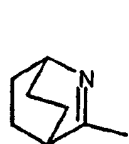
15 其中, Z^1 为共价单键, O 或 CH_2 ,

Z^2 为共价单键, O 或 CH_2 ,

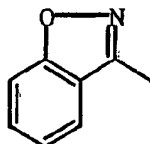
n 为整数 0、1 或 2;

而且苯环上的每个氢原子都可被卤素或羟基取代;

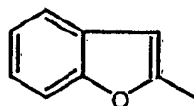
- 20 或者 X 和 R^1 一起与它们所连接的碳原子共同形成式 (b-1)、(b-2) 或 (b-3) 基团:



b-1



b-2



b-3

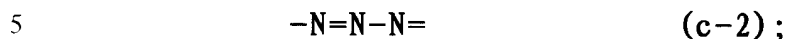
- 25 R^2 代表氢; 卤素; 氰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷羰基; C_{1-6} 烷氧羰基; C_{2-6} 烯基; 羟基 C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; 羟

- 基 C_{2-6} 炔基；三 $(C_{1-6}$ 烷基) 硅烷基 C_{2-6} 炔基；氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷基) 氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷硫基 C_{1-6} 烷基) 氨基；芳基；芳基 C_{1-6} 烷基；芳基 C_{2-6} 炔基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氨基 C_{1-6} 烷基；
- 5 可被 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基任选取代的氨基羰基；
选自下列的杂环：噻吩基、呋喃基、噻唑基与哌啶基，它们其中的 N 原子可被吗啉基或硫吗啉基任选取代；
一式 $-NH-C(=O)R^9$ 基团，其中 R^9 代表可被下列基团任选取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-12} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基、芳
- 10 氧基、噻吩基、吡啶基、单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷硫基、
苄硫基、吡啶硫基或嘧啶硫基；
 C_{3-12} 环烷基；环己烯基；氨基；芳基 C_{3-12} 环烷基氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷基) 氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基) 氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷氧羰基) 氨基；单- 或二 $(C_{2-6}$ 烯基) 氨基；单- 或二 $(C_{1-6}$ 烷氧羰基) 氨基；单- 或二芳氨基；芳基 C_{2-6} 烯基；呋喃基 C_{2-6} 烯基；哌啶基；哌嗪基；吡啶基；呋喃基；苯并呋喃基；四氢呋喃基；茛基；金刚烷基；吡啶基；吡嗪基；芳基或式 (a-1) 代表的基团；
- 15 磺酰胺 $-NH-SO_2-R^{10}$ ，其中 R^{10} 代表 C_{1-6} 烷基、单- 或多卤代 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基或芳基；
- 20 R^3 和 R^4 各自分别代表氢； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧羰基；或者
 R^2 和 R^3 可共同形成 $-R^2-R^3-$ ，它代表下列的二价基团： $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_5-$ 、 $-Z_4-CH=CH-$ 、 $-Z_4-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-Z_4-CH_2-CH_2-$ ， Z_4
- 25 为 O、S、 SO_2 或 NR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、苄基或 C_{1-6} 烷氧羰基；而且其中各二价基团均可被 C_{1-6} 烷基任选取代；
或者 R^3 和 R^4 可共同形成下面的二价基团：
 $-CH=CH-CH=CH-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；
- 30 R^5 代表氢；哌啶基；氧代噻吩基；四氢噻吩基；芳基 C_{1-6} 烷基；
 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基，或可被 $C(=O)NR_xR_y$ 基任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中 R_x 和 R_y 各自分别为氢、 C_{3-12} 环烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷基，或可被氰基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基任选取代的 C_{1-6}

烷基;

Y 代表 O 或 S;

或者 Y 与 R^5 可共同形成 $=Y-R^5-$, 它代表下式基团:



芳基代表苯基或萘基, 可被一个或多个下列取代基任选取代: 卤素、 C_{1-6} 烷氧基、苯氧基、单- 或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基以及氰基;

而且, 若 $R^1-C(=X)$ 部分连接在 7 或 8 以外的位置上时, 则该 7 位与 8 位可被 R^{15} 和 R^{16} 取代, 其中 R^{15} 和 R^{16} 中的一个或两者都代表 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 可共同形成式 $-CH=CH-CH=CH-$ 的二价基。

另一组最值得注意的是式 (I-A) 和式 (I-B) 代表的化合物, 其中 X 代表 O;

R^1 代表 C_{1-6} 烷基, C_{3-12} 环烷基, 或 (C_{3-12} 环烷基) C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-12} 环烷基部分中的一个或多个氢原子可被 C_{1-6} 烷氧基、芳基、卤素或噻吩基任选取代;

R^2 代表氢, 卤素, C_{1-6} 烷基或氨基;

R^3 和 R^4 各自分别代表氢或 C_{1-6} 烷基; 或

R^2 和 R^3 可共同形成 $-R^2-R^3-$, 它代表式 $-Z_4-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-Z_4-CH_2-CH_2-$ 的二价基, 其中 Z_4 为 O 或 NR^{11} , R^{11} 为 C_{1-6} 烷基; 而且其中的各二价基均可被 C_{1-6} 烷基任选取代;

或 R^3 和 R^4 可共同形成如式 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 这样的二价基;

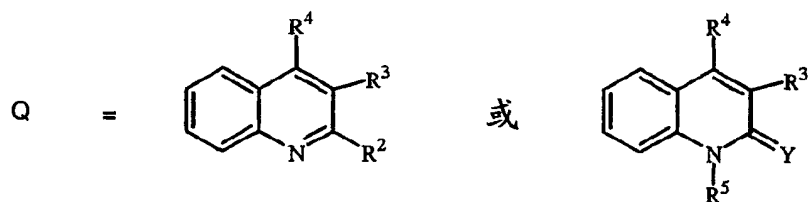
R^5 代表氢;

Y 代表 O; 而且

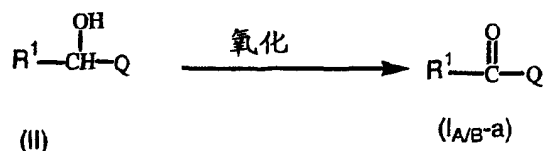
芳基代表可被卤素任意取代的苯基。

另一组值得注意的化合物是 (I-A) 式和 (I-B) 式代表的化合物中 $R^1-C(=X)$ 部分连接在喹啉或喹啉酮部分的 6 位置上的化合物。

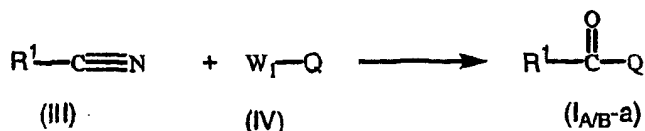
为了简化在下列制法中本发明的某些化合物和中间体的结构, 下文中将用符号 Q 代表喹啉或喹啉酮部分。



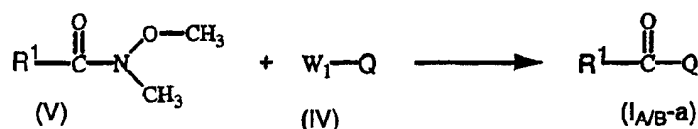
- (I-A) 式或 (I-B) 式代表的化合物中, X 代表 O 的化合物以 (I_{A/B}-a) 式代表, 这个化合物可通过在一种合适的氧化剂 (如: 过锰酸钾) 和一种合适的相转移催化剂 (如: 三(二氧杂-3, 6-庚基)胺) 存在的情况下, 在一种合适的惰性溶剂 (如: 二氯甲烷) 中氧化 (II) 式代表的中间体来制备。



- (I_{A/B}-a) 式所代表的化合物也可通过在丁基锂和一种合适的惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 存在的情况下由 (III) 式代表的中间体与 (IV) 式代表的中间体 (其中 W₁ 代表一个卤原子, 如溴) 进行反应来制备。

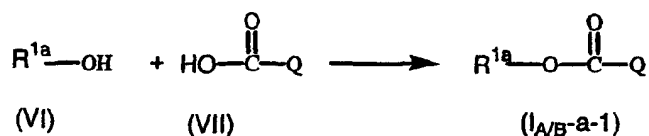


- 或者, (I_{A/B}-a) 式所代表的化合物也可通过在丁基锂和一种合适的惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 存在的情况下由 (V) 式代表的中间体与 (IV) 式代表的中间体进行反应来制备。

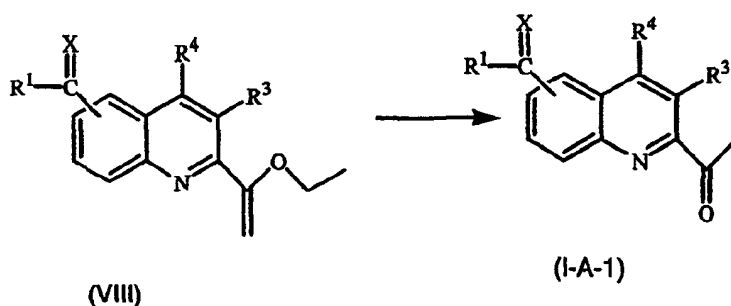


- (I_{A/B}-a) 式所代表的化合物中, 若 R¹ 取代基通过一个氧原子连接在羰基上, 这个 R¹ 取代基用 O-R^{1a} 代表, 而这个化合物就用 (I_{A/B}-a-1) 式代表, 它可通过在一种合适的酸 (例如硫酸) 存在的条件下由 (VI) 式代

表的中间体与 (VII) 式代表的中间体进行反应来制备。



- (I-A) 式中 R^2 代表甲羰基的化合物以 (I-A-1) 代表, 它可通过在一种合适的酸 (例如盐酸) 和一种合适的惰性溶剂 (如四氢呋喃) 存在的条件下由 (VIII) 式代表的中间体进行反应来制备。



- (I) 式代表的化合物可用已知的相变法互相转换。
- (I-A) 式中 R^2 为一个卤原子 (例如氯原子) 的化合物可在一种合适的情性溶剂 (例如二甲基亚砷或乙腈) 中, 在视需要有乙酰氯存在的条件下与一种合适的卤化剂 (例如氟化钾或碘化钠) 反应转化成 (I-A) 式中 R^2 为另一种卤原子 (例如氟或碘原子) 的化合物。

- (I-A) 式中若 R^2 为一个合适的卤原子类的离去基团 (例如氯、碘, 这个离去基团用 W^2 代表), 则称该化合物为 (I-A-2) 化合物。在一种合适的碱 (例如 N, N-二乙基乙胺) 和一种合适的催化剂 (例如四 (三苯基膦) 钯) 存在的条件下, (I-A-2) 式化合物与一种合适的氰基引入剂 (例如三甲基硅烷腈) 反应可转化成 (I-A) 式中 R^2 为一个氰基的化合物, 以 (I-A-3) 式代表。

- (I-A-2) 式化合物也可在 CuI 、一种合适的碱 (例如 N, N-二乙基乙胺) 和一种合适的催化剂 (例如四 (三苯基膦) 钯) 存在的条件下与 C_{2-6} 炔基三 (C_{1-6} 烷基) 硅烷反应转化成 (I-A-4) 式化合物。这个化合物也可在一种合适的酸 (例如乙酸) 存在下与氟化钾反应, 或在一种合适的情性醇类溶剂 (例如甲醇等) 存在下与一种合适的碱 (如氢氧化钾) 反应, 转

化成(I-A-5)式化合物。

(I-A-2)式化合物也可在 CuI、一种合适的碱(例如 N,N-二乙基乙胺)和一种合适的催化剂(例如四(三苯基膦)钯)存在的条件下与(IX)式代表的中间体反应转化成(I-A-6)式化合物。

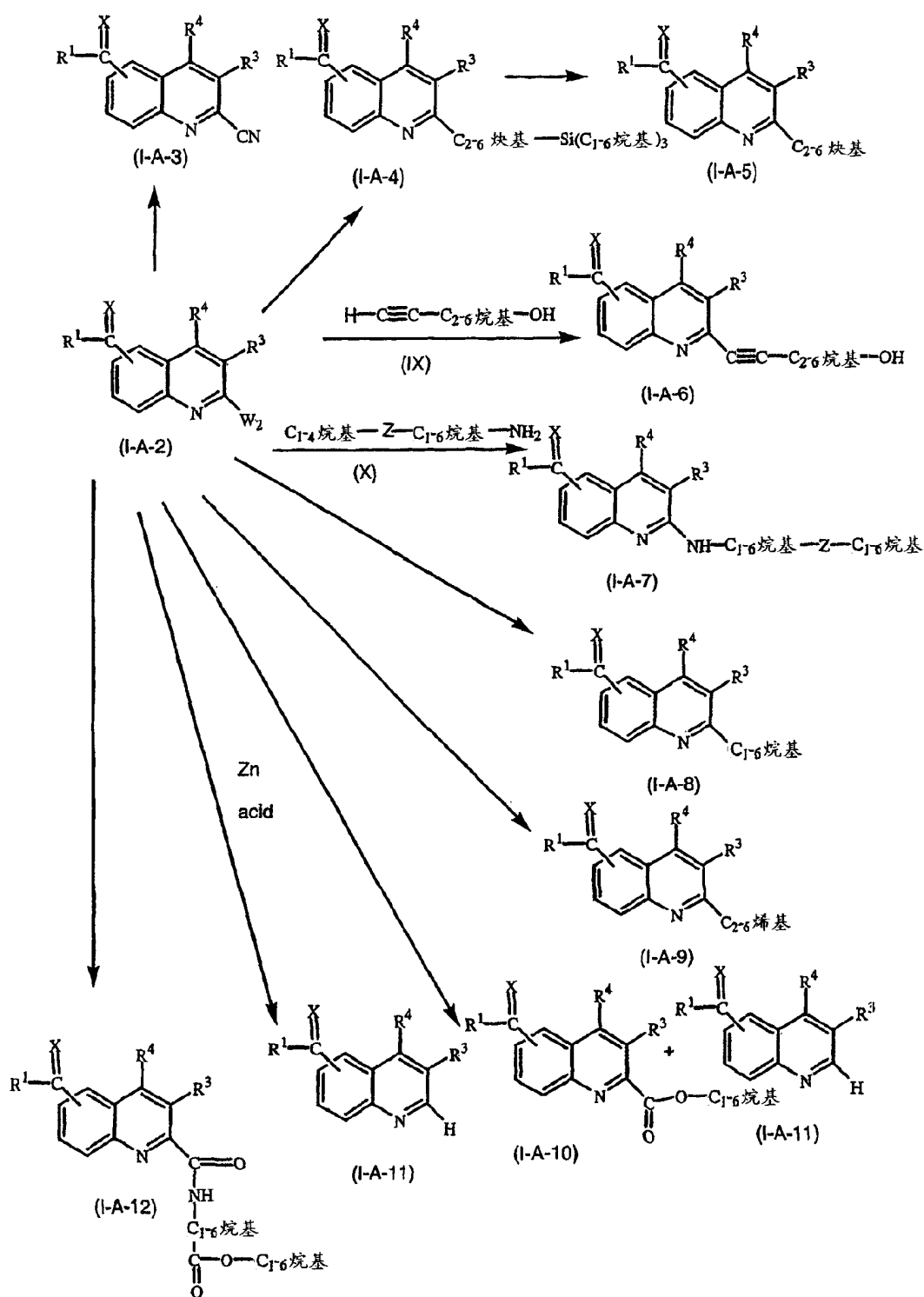
- 5 (I-A-2)式化合物也可在合适的烷化剂(例如 $\text{Sn}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_4$)存在下转化成式中 R^2 为 C_{1-6} 烷基的化合物,以(I-A-8)式代表;或在合适的烯化剂(例如 $\text{Sn}(\text{C}_{2-6}\text{烯基})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$)存在下转化成式中 R^2 为 C_{2-6} 烯基的化合物,以(I-A-9)式代表。这两个反应均在一种合适的催化剂(例如四(三苯基膦)钯)和一种合适的惰性溶剂(例如甲苯或二噁烷)存在下进行。

10 (I-A-2)式化合物也可与(X)式的中间体反应转化成(I-A-7)式化合物,其中 Z 代表 O 或 S,该反应视需要可在一种合适的碱(例如碳酸二钾)和一种惰性溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺)存在下进行。

- 15 (I-A-2)式化合物在一种合适的催化剂(如乙酸钯(II),三苯基膦)、一种合适的碱(例如碳酸二钾)和一种合适的惰性溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺)存在下通过与 C_{1-6} 烷基-OH 代表的一种合适的醇及 CO 反应,可转化成(I-A)式中 R^2 为 C_{1-6} 烷氧羰基的化合物(以(I-A-10)式代表)及 R^2 为氢的化合物(以(I-A-11)式代表)。

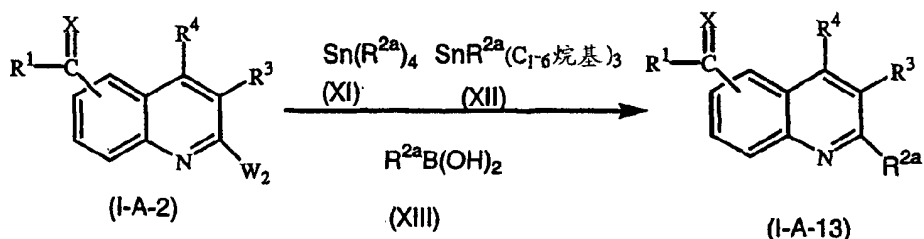
- 20 (I-A-11)式代表的化合物也可通过用(I-A-2)式化合物在一种合适的酸(例如乙酸)存在下与 Zn 反应来制备。

- 25 (I-A-2)式化合物也可在 CO、一种合适的催化剂(例如四(三苯基膦)钯)、一种合适的碱(例如 N,N-二乙基乙胺)和一种合适的惰性溶剂(例如甲苯)存在下与 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 代表的中间体反应转化为(I-A)式中 R^2 为被 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基取代的羧基的化合物,以(I-A-12)式代表之。

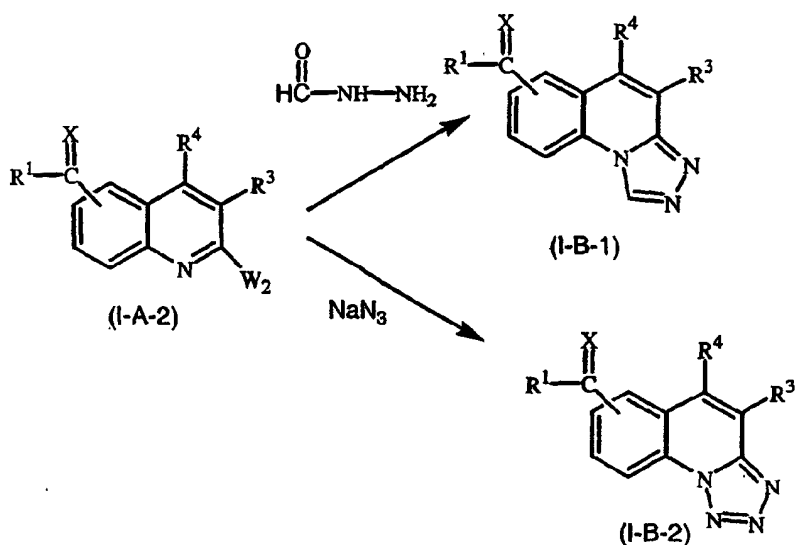


(I-A-2) 式化合物也可在一种合适的催化剂 (例如四 (三苯基膦) 钯) 和一种合适的惰性溶剂 (例如二噁烷) 存在下与 (XI) 式、(XII) 式或 (XIII) 式的化合物反应, 转化成 (I-A) 式中 R^2 为上述 R^2 的定义中提到的芳基

或杂环基的化合物, 这个 R^2 由 R^{2a} 代表, 这个化合物则由 (I-A-13) 式代表。

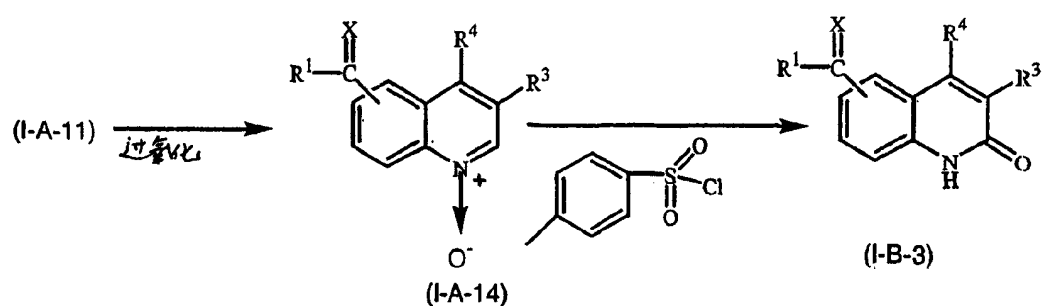


- 5 (I-A-2) 式化合物也可在一种合适的惰性溶剂 (例如醇类中的乙醇或 N, N-二甲基甲酰胺) 中与肼基醛或叠氮钠反应, 转化成 (I-B) 式化合物, 其中 Y 与 R^5 共同形成 (b-1) 式 (b-2) 式化合物, 以 (I-B-1) 式或 (I-B-2) 式代表。

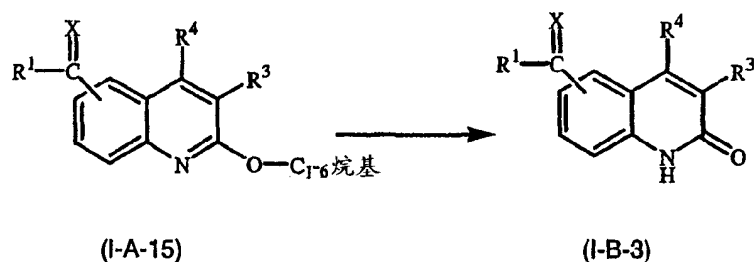


10

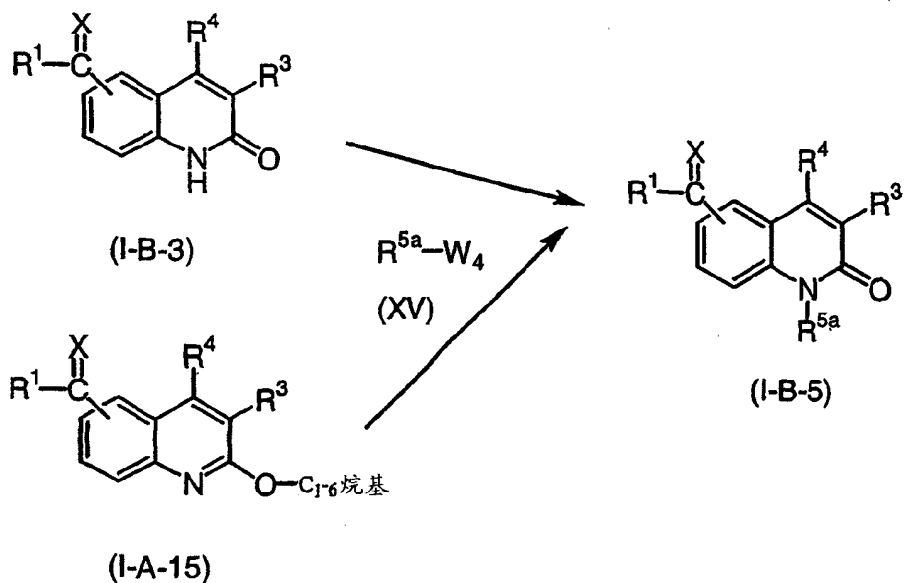
- (I-A-11) 式化合物可在一种合适的惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中与一种合适的过氧化物 (例如 3-氯-苯甲过氧酸) 反应, 转化成相应的 N-氧化物, 这种氧化物由 (I-A-14) 式代表。 (I-A-14) 式化合物可在一种合适的碱 (例如碳酸二钾) 和一种合适的惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 存在下再与 4-甲基苯磺酰氯反应, 转化成 (I-B) 式中 R^5 为氢的化合物, 以 (I-B-3) 式代表。
- 15



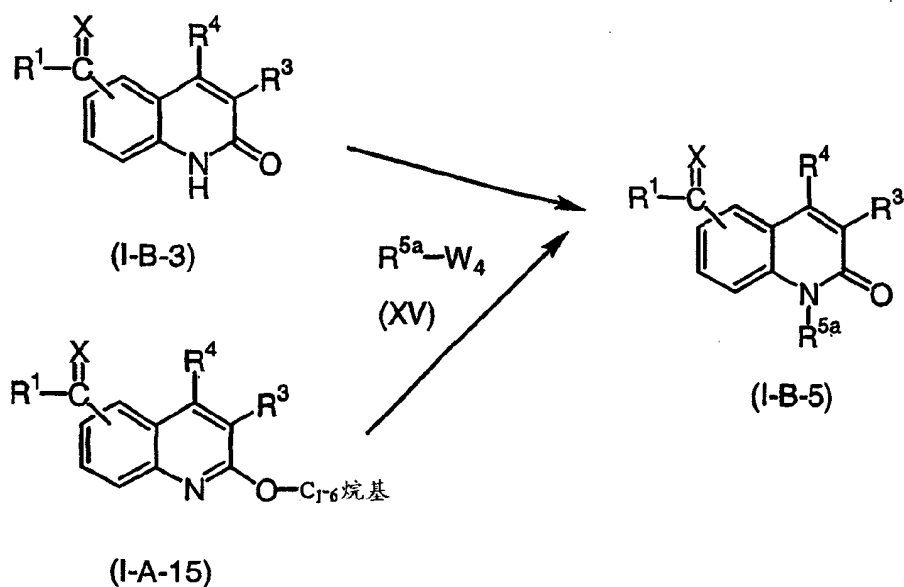
(I-B-3) 式代表的化合物也可由 (I-A) 式中 R^2 为 C_{1-6} 烷氧基的化合物 (以 (I-A-15) 式代表) 制备, 方法是用 (I-A-15) 式化合物在一种合适的惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 存在下与一种合适的酸 (例如盐酸) 反应。



(I-B-3) 式代表的化合物可在叔丁醇钾及一种合适的惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 存在下与一种合适的烷化剂 (例如 (XIV) 式的中间体, 其中 W_3 代表一个合适的离去基团, 如卤素中的碘) 反应, 转化成 (I-B) 式中 R^5 为 C_{1-6} 烷基的化合物, 这个化合物以 (I-B-4) 式代表。



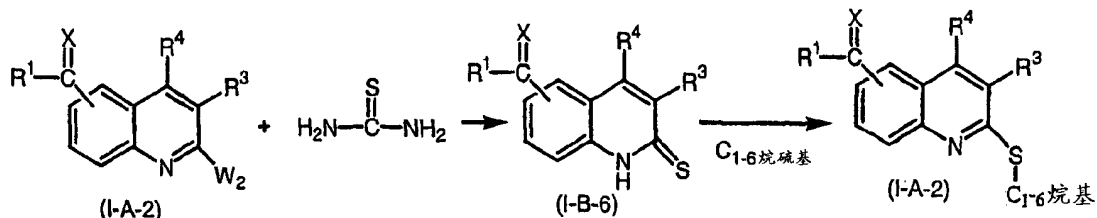
(I-B-3) 式代表的化合物也可在一种合适的碱(例如氢氧化钠)和一种合适的惰性溶剂(例如 N, N-二甲基甲酰胺)存在下与 (XV) 式的中间体(其中 W_4 代表一个合适的离去基团, 如卤素中的溴、氯等)反应, 转化成 (I-B) 式中 R^5 为 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基的化合物, 这个 R^5 表示为 R^{5a} , 这个化合物以 (I-B-5) 式代表。



(I-A-2) 式化合物也可在一种合适的碱(例如氢氧化钾)和一种合适的惰性溶剂(例如醇类中的乙醇或水)存在下与 $H_2N-C(=S)-NH_2$ 反应, 转化成 (I-B) 式中 R^5 为氢且 Y 为 S 的化合物, 这个化合物用 (I-B-6)

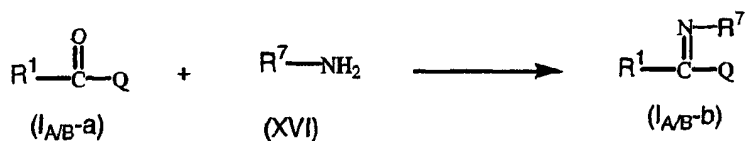
式代表。(I-B-6) 式化合物可在一种合适的碱(例如碳酸二钾)和一种合适的溶剂(例如丙酮)存在下再与一种合适的 C₁₋₆ 烷基卤化物(例如 C₁₋₆ 烷基碘化物)反应, 转化成(I-A)式中 R² 为 C₁₋₆ 烷基硫基的化合物, 这个化合物用(I-A-16)式代表。

5



(I_{A/B}-a) 式化合物, 任意地在一种合适的碱(例如 N, N-二乙基乙胺)和一种合适的惰性溶剂(例如醇类中的乙醇)存在下, 与(XVI)式的中间体反应, 转化成(I-A)式或(I-B)式中 X 为 N-R⁷ 的化合物, 这个化合物用(I_{A/B}-b)式代表。

10



15

如上述制备(I-A-13)式化合物的方法, 可用已知的转化三价氮生成其 N-氧化物的方法将(I)式代表的化合物转化成相应的 N-氧化物型化合物。这种 N-氧化反应通常以(I)式的初始物与一种合适的有机或无机过氧化物反应来进行。合适的无机过氧化物包括: 过氧化氢, 碱金属或碱土金属的过氧化物, 如过氧化钠, 过氧化钾; 合适的有机过氧化物包括过氧酸, 例如苯甲过氧酸或卤素取代的苯甲过氧酸, 如 3-氯苯甲过氧酸, 过氧代烷酸, 例如过氧代乙酸, 烷基过氧化氢, 例如叔丁基过氧化氢。合适的溶剂包括: 例如水, 低级烷醇, 如乙醇等, 烃类, 如甲苯, 酮类, 如 2-丁酮, 卤代烃类, 如二氯甲烷, 以及这些溶剂的混合物。

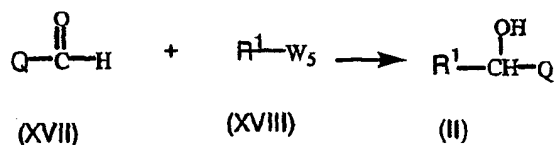
20

上述反应过程用到的一些中间体和初始物有市售, 或可根据文献说明的方法合成。

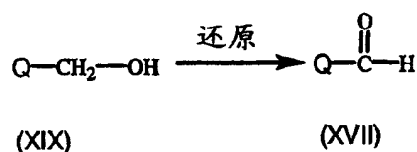
25

(II) 式的中间体可用(XVII)式的中间体在镁、乙醚及一种合适的惰性溶剂(如乙醚)存在下与(XVIII)式的中间体(其中 W₅ 代表一个合适

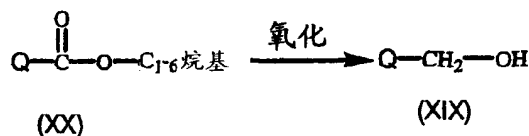
的离去基团, 如卤素中的氯、溴等) 反应来制备。



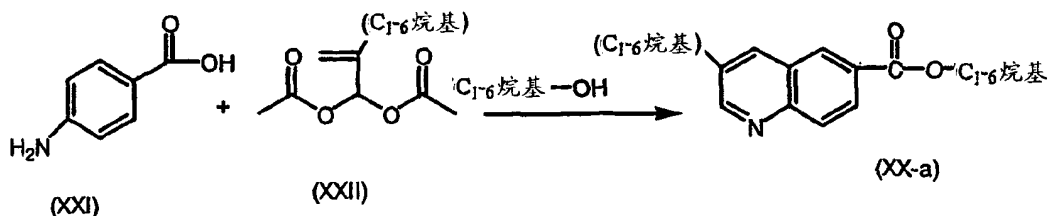
(XVII) 式的中间体可由 (XIX) 式的中间体在一种合适的氧化剂
5 (例如 MnO_2) 及一种合适的惰性溶剂 (如二氯甲烷) 存在下反应来制备。



(XIX) 式的中间体可由 (XX) 式的中间体在一种合适的还原剂
10 (例如氢化锂铝) 及一种合适的惰性溶剂 (如四氢呋喃) 存在下反应来制备。

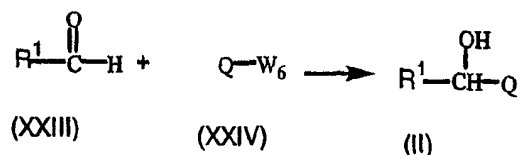


若 (XX) 式中间体的 Q 代表 3-位置可被 C_{1-6} 烷基任意取代的喹啉部
分, 而且羰基部分位于 6 的位置, 则此中间体用 (XX-a) 式代表, 它
15 可由 (XXI) 式代表的中间体在 3-硝基苯磺酸钠、一种合适的酸 (例如硫酸) 和一种合适的醇 (例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等) 存在的条件下与
(XXII) 式代表的中间体反应来制备。

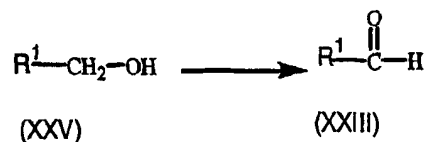


20 或者, (II) 式的中间体可由 (XXIII) 式的中间体在一种合适的试剂 (例如丁基锂) 及一种合适的惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 存在下与 (X

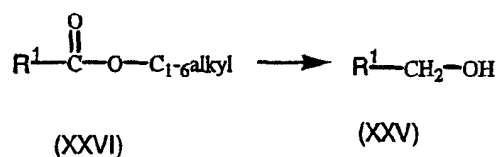
X IV) 式的中间体 (其 W₆ 为一种合适的离去基团, 如溴、氯等卤原子) 反应来制备。



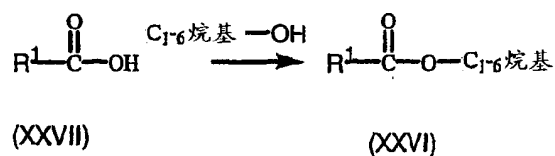
- 5 (X X III) 式的中间体可用 Moffatt Pfitzner 或 Swern 氧化法 (二甲基亚砷与脱水剂如 DCC、Ac₂O、SO₃、P₄O₁₀、COCl₂ 或 Cl-CO-COCl 的加合物) 由 (X X V) 式的中间体在一种惰性溶剂中氧化来制备。



- 10 (X X V) 式的中间体可由 (X X VI) 式的中间体在一种合适的还原剂 (如氢氧化铝) 和一种合适的惰性溶剂 (例如苯) 存在下进行还原反应制备。



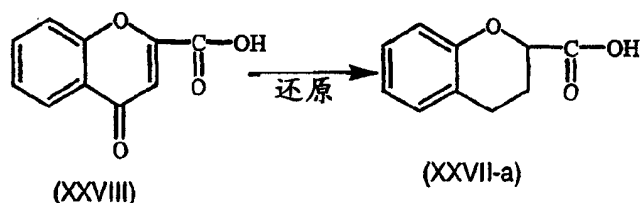
- 15 (X X VI) 式的中间体可由 (X X VII) 式的中间体在一种合适的醇 (如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等) 和一种合适的酸 (例如硫酸) 存在下进行酯化反应制备。



- 20 若 (X X VII) 式中间体的 R¹ 代表 (a-1) 式基团, 其中的 Z₁ 为 0, Z₂ 为 CH₂, 而且 n 为 1, 则这个中间体以 (X X VII-a) 式代表, 它可由 (X X VIII) 式的中间体在一种合适的还原剂 (如氢)、一种合适的催化剂 (如钨碳)

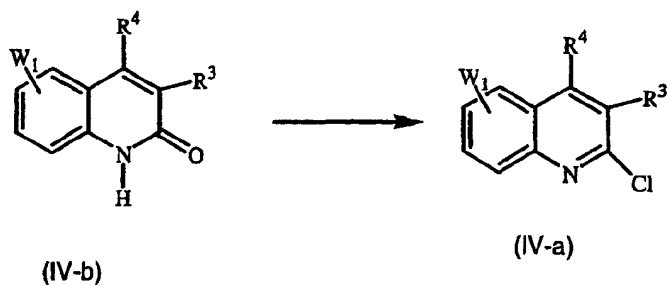
和一种合适的酸(例如乙酸)存在下进行还原反应制备。若(X X VII)式中间体的 R^1 代表可被任意取代的苯基部分时,可在一种合适的还原剂(例如铈/ Al_2O_3)及一种合适的惰性溶剂(如四氢呋喃)存在下进行还原转化为任意取代的环己基部分。

5



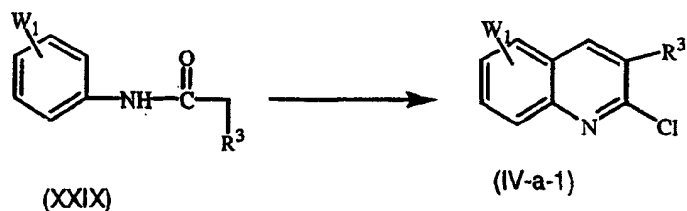
若(IV)式中间体的 Q 代表 2-位置被卤素(例如氯)取代的喹啉部分,则此中间体用(IV-a)式代表,它可由(IV)式中 Q 代表喹啉酮部分、 R^5 为氢的中间体[以(IV-b)式代表]在 $POCl_3$ 存在下进行反应来制备。

10



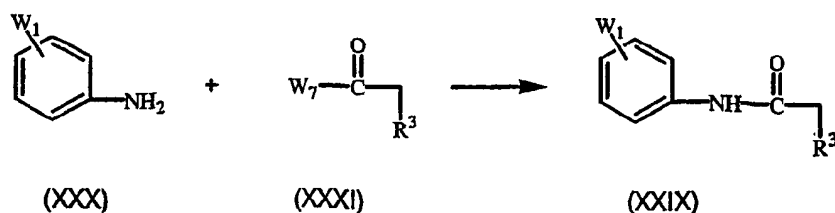
(IV-a)式中 R^4 为氢的中间体以(IV-a-1)式代表,它可由(X X IX)式的中间体在 N,N-二甲基甲酰胺存在下与 $POCl_3$ 反应来制备(Vilsmeier-Haack 甲酰化法,然后环化)。

15



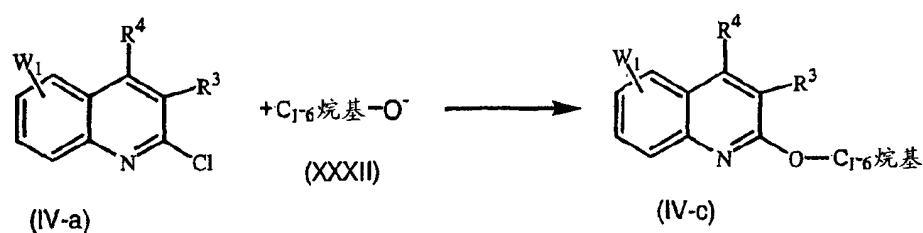
(X X IX)式的中间体可由(X X X)式的中间体在一种合适的碱(例如 N,N-二乙基乙胺)和一种合适的惰性溶剂(例如二氯甲烷)存在下与(X X XI)式的中间体(其中 W_1 代表一种合适的卤原子,如氯)进行反应来制备。

20



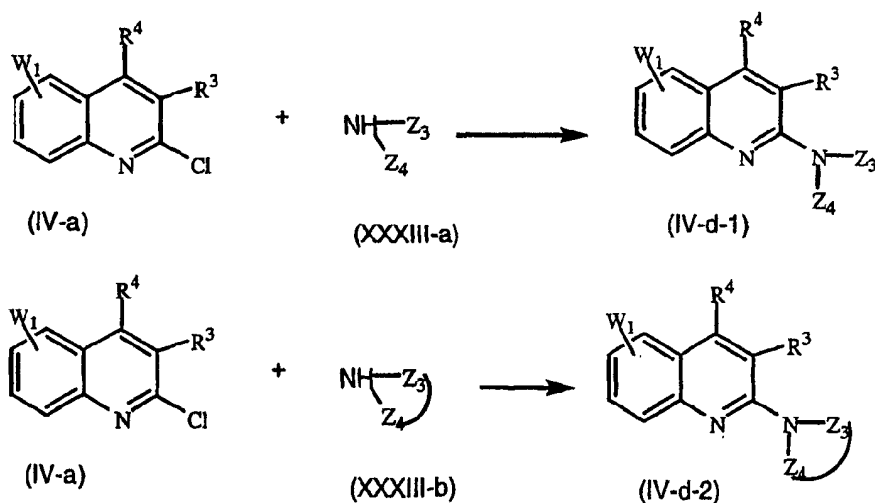
(IV) 式中间体可与 (X X XII) 式的中间体在一种合适的惰性溶剂 (例如甲醇等醇类) 存在下进行反应转化成 (IV-c) 式代表的中间体。

5



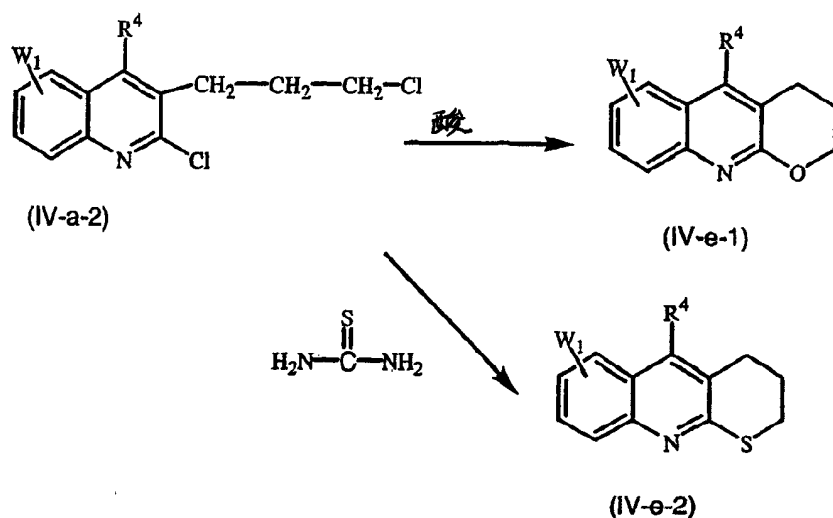
(IV-a) 式中间体也可与 (X X X III-a) 式中 Z_3 和 Z_4 各自分别代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基的合适的胺反应, 转化成 (IV-d-1) 式的中间体, 或与 (X X X III-b) 式中 Z_3 和 Z_4 共同形成了一个如上述 R^2 定义中的杂环 (但其条件为杂环包含至少一个氮原子) 的合适的胺, 在一种合适的碱 (如碳酸二钾) 及一种合适的惰性溶剂 (如 N, N-二甲基甲酰胺) 存在下反应, 转化成 (IV-d-2) 式代表的中间体。

10

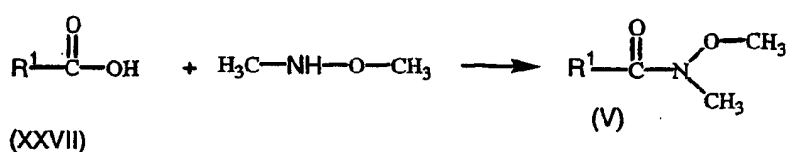


15

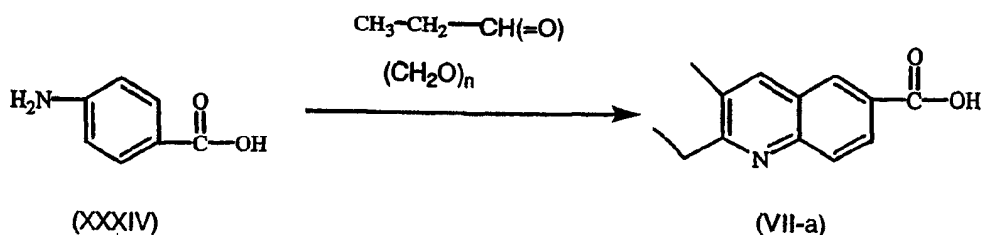
若 (IV-a) 式中间体的 R^3 代表 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$, 则以 (IV-a-2) 式表示, 它也可与一种合适的酸 (例如盐酸等) 反应而转化成 (IV) 式中 R^2 与 R^3 共同形成如式 $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 之二价基的中间体, 这个中间体以 (IV-e-1) 式表示。 (IV-a-2) 式中间体也可与 $\text{H}_2\text{N-C(=S)-NH}_2$ 在一种合适的惰性溶剂 (如醇类中的乙醇) 存在下反应, 转化成 (IV) 式中 R^2 与 R^3 共同形成如式 $\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 之二价基的中间体, 这个中间体以 (IV-e-2) 式表示。



(V) 式代表的中间体可由 (X X XII) 式的中间体在 1, 1'-羰基二咪唑及一种合适的惰性溶剂 (如二氯甲烷) 存在下反应制得。

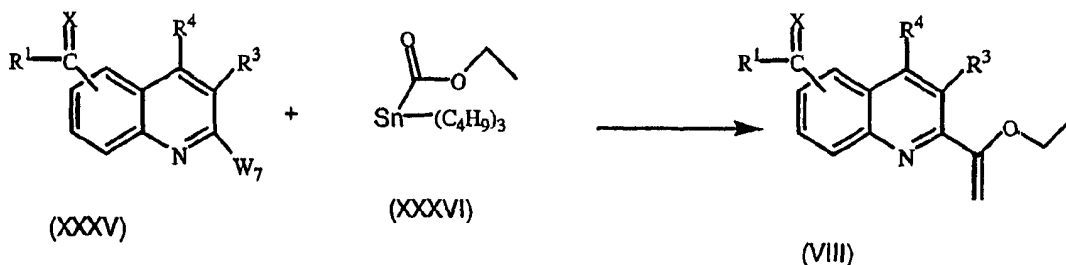


若 (VII) 式中间体的 Q 代表一个喹啉部分, 特别是 R^2 为乙基、 R^3 为甲基、 R^4 为氢的喹啉部分, 而且羰基部分位于 6 的位置, 则此中间体以 (VII-a) 式代表, 它可用 (X X X IV) 式代表的中间体在一种合适的醛 (例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(=O)}$)、 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ 、 ZnCl_2 、 FeCl_3 及一种合适的惰性溶剂 (如醇类中的乙醇) 存在下进行反应来制备。



(VIII) 式中间体可用 (XXXV) 式代表的中间体在一种合适的催化剂 (如四 (三苯基磷) 钯) 和一种合适的惰性溶剂 (例如二噁烷) 存在下与 (XXXVI) 式代表的中间体反应来制备。

5



还可以采用其他一些制备方法, 其中的一些方法将在本发明的实施例中公开。

10 本发明的化合物和中间体的纯立体异构型可利用相关领域的已知方法制备。可利用物理分离法分离出非对映异构体, 如选择性结晶法和层析法, 例如使用手性固定相的液相色谱法。对映异构体可利用它的非对映异构体的盐和具光学活性的酸进行选择结晶法使彼此分离。或者, 对映异构体可利用手性固定相进行层析法分离。所说的纯立体异构型也可由合适的初始物相应的纯立体异构型衍生而来, 说明反应的发生是立体选择性的或立体特异性的。优选地, 若需要一种特异的立体异构体, 这个化合物可通过立体选择性或立体特异性制备方法来合成。这些方法宜采用纯手性初始物。显然, (I) 式化合物的立体异构型也包括在本发明的范围内。

20 (I-A) 式或 (I-B) 式化合物的立体异构体 (如顺式型) 可与一种合适的酸 (例如盐酸) 在一种合适的惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 存在下进行反应, 转化成另一种相应的反式型的立体异构体。

(I-A) 式或 (I-B) 式的化合物、它们的 N-氧化物、医药上可接受的

加成盐、四级胺以及它们的立体化学异构型表现有 mGluR 拮抗活性，特别是第 1 类 mGluR 拮抗活性。本发明中特异性地有第 1 类 mGluR 拮抗活性的是 mGluR1。

5 本发明的化合物的 mGluR1 拮抗活性可通过下文所述的 CHO 细胞试验中克隆大鼠的 mGluR1 信号传递以及经 Bennett 氏结扎的大鼠的冷痛觉敏感试验来证实。

10 由于 (I-A) 式或 (I-B) 式的化合物、它们的 N-氧化物、医药上可接受的加成盐、四级胺以及它们的立体化学异构型表现有 mGluR 拮抗活性，特别是第 1 类 mGluR 拮抗活性，尤其是 mGluR1 拮抗活性，因此适用于治疗或预防谷氨酸盐诱发的中枢神经系统疾病。已证实涉及谷氨酸盐的疾病包括药物成瘾或戒除(药物依赖、类鸦片药物耐受性、类鸦片药物戒除)、低血氧症、缺氧、局部缺血性损害(缺血性中风，心跳停止)、疼痛(神经病变性疼痛、炎性疼痛、过敏性疼痛)、低血糖、与神经原伤害有关的疾病、脑创伤、头部创伤、脊柱伤、脊髓病、痴呆、15 焦虑症、精神分裂症、抑郁症、认知能力受损、健忘、两极神经细胞病变、传导病变、早老性痴呆、血管性痴呆、混合型(早老性和血管性)痴呆、路威氏体疾病、妄想症或精神紊乱、帕金森氏症、亨廷顿氏症、唐氏综合症、癫痫、老化、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、爱滋病(后天性免疫缺乏综合症)以及与爱滋病相关的复征(ARC)。

20 鉴于 (I-A) 式和 (I-B) 式的化合物的这些用途，为患有谷氨酸盐诱发的中枢神经系统疾病的温血动物(包括人)提供了一种治疗方法。该方法包括给温血动物(包括人)投以(最好经口)有效剂量的 (I-A) 式或 (I-B) 式的化合物、它们的 N-氧化物、医药上可接受的加成盐、四级胺或其可能的立体异构型。

25 鉴于上述的医药性质，(I-A) 式和 (I-B) 式的化合物或其任何亚组、它们的 N-氧化物、医药上可接受的加成盐、四级胺以及立体异构型可用在医药上，特别是用 (I-A) 式和 (I-B) 式的化合物制药以治疗或预防因谷氨酸盐所诱发的中枢神经系统疾病，尤其是，本发明的化合物可用做神经保护剂、止痛剂或抗痉挛剂。

30 本发明也提供了治疗或预防谷氨酸盐诱发的中枢神经系统疾病的组合物，包括治疗有效量的 (I-A) 式或 (I-B) 式的化合物以及医药上可接受的载体或稀释剂。

因此,本发明的化合物及其亚组的化合物可被配制成为用来投药的各种不同的药物形式。通常用于全身投药的所有组分都是合适的组分。为制备本发明的药物组分,用一种医疗有效剂量的特定的化合物(以碱型或加成盐型)作为活性成分,与药学上可接受的载体均匀混合,根据投药所需的剂型,这类载体可有多种不同的形式。这些药物组分宜制成适于经口、直肠、局部、经皮或非经肠道注射的单一剂型。例如,制备口服剂型组分时,任何常规的药物介质都可使用,如水、甘醇、油、醇类等;用于口服的液体制剂如悬液、糖浆、乳液、甘香酒剂和溶液;或使用固态载体,如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、结合剂、崩解剂等等用于散剂、丸剂、胶囊及片剂。由于片剂和胶囊投药方便,是最有利的口服剂型,此时显然要使用固态药物载体。非经消化道给药的组分所用的载体通常包括灭菌水(至少占大部分),也可能包括其它成分,例如为促进溶解,制备注射液时所用的载体可包括生理盐水、葡萄糖溶液或二者的混合物。也可用合适的液态载体、悬浮剂等制备注射用悬液。也包括临用前配制成液体制剂的固态制剂。通常用做局部给药的所有组分都是合适的局部投药的组分,例如乳霜、凝胶、敷料、香波、酊剂、糊剂、油膏、软膏、粉剂等等。适于做经皮给药的组分中,载体可任意包括助渗剂和/或合适的湿润剂,可任意与少量的任何合适的添加物组合,这类添加物不能对皮肤造成明显的不良效果,并有助于将药物施于皮肤上和/或有助于制备所需要的组分。这些组分可通过不同方式投药,例如:穿皮式贴布,点敷,油膏等。

特别有利的做法是将上述的药物组分配制成方便于投药且剂量均一的单位剂型。本说明书和权利要求中所用的单位剂型指适合于成单位剂量的物理上的分离单位,每一单位含有经计算能产生所希望的治疗效果的预定量的活性成分,并与所需要的药物载体组合。这类单位剂型的例子有片剂(包括有刻槽或糖衣的片剂)、胶囊、丸剂、栓剂、粉剂包、糯米纸囊剂、注射用溶液或悬液、茶匙量、汤匙量等等,以及多重剂量的组合。

治疗的有效剂量或投药的频次决定于所用的(I-A)式或(I-B)式所代表的特定化合物,治疗的特定的病症,所治疗病症的严重程度,特定患者的年龄、体重、性别、饮食或禁食状态、总的健康状况、该患者可能服用过的其他药物,以及熟谙此道的业内人士已知的其它因

素。另外，有效的治疗剂量和有效的每日投药量可根据患者的反应和/或根据开立本发明化合物处方的医师的评估减少或增加。将一日的投药量分作2次、3次、4次或更多次的小剂量，按适当的间隔时间投药可能是合适的。这种小剂量可以配制成单位剂型。

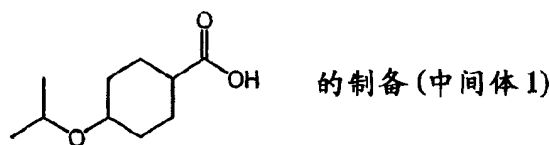
5 下列实施例说明本发明。

实验部分

下文中，“DMF”指N,N-二甲基甲酰胺，“DIPE”指二异丙基醚，
10 “DMSO”指二甲基亚砷，“BHT”指2,6-双(1,1-二甲基乙基)-4-甲基酚，“THF”指四氢呋喃。

中间体的制备

15 实施例 A1



将4-(1-甲基乙氧基)苯甲酸(0.083 mol)和5%Rh/Al₂O₃(10 g)的
20 THF(220 ml)混合物在50℃(3巴氢压)下氢化一夜。将此混合物用硅藻土过滤，以THF洗涤并蒸发。产量：16g 中间体(1)(100%)。

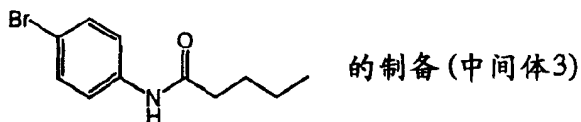
实施例 A2

2-乙基-3-甲基-6-喹啉羧酸的制备(中间体2)

25 于室温下将含有4-氨基苯甲酸(0.299 mol)的乙醇(250 ml)混合物搅拌，加入ZnCl₂(0.0367 mol)和(CH₂O)_n(10 g)。分批加入FeCl₃·6H₂O(0.5 mol)，温度上升至60℃~65℃。在2小时内滴加丙醛(30 ml)。将混合物回流2小时，室温下放置12小时。将混合物倒入水中，用硅藻土过滤。用6N HCl将滤液酸化至pH 7，蒸发至干。残
30 渣不用进一步纯化即可使用。产量：56.1 g 2-乙基-3-甲基-6-喹啉羧

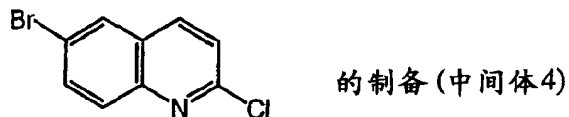
酸的制备(中间体2)。

实施例 A3



在 5℃下将戊酰氯(0.2784 mol)加到含 4-溴苯胺(0.232 mol)和 N,N-二乙基乙胺(0.2784 mol)的 CH₂Cl₂(400 ml)的混合物中, 室温下搅拌一夜。将此混合物倒入水中, 以 CH₂Cl₂ 萃取, 分离有机层, 用浓氢氧化胺溶液和水洗涤, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发掉溶剂。残渣(60 g)
10 从乙醚中结晶, 滤出沉淀并使之干燥。将残渣(35 g, 63%)溶于 CH₂Cl₂ 中。分离有机层, 以 10%碳酸钾溶液洗涤, 再经水洗, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发掉溶剂。产量: 30 g 中间体(3) (54%)。

实施例 A4



在 60℃下将含 6-溴-2-(1H)-喹啉酮(0.089 mol)的 POCl₃(55 ml)混合物搅拌一夜, 然后在 100℃下放置 3 小时, 蒸发掉溶剂。将残渣溶于 CH₂Cl₂ 中, 倒入冰水内, 以浓 NH₄OH 使之碱化, 硅藻土过滤, 用 CH₂Cl₂
20 萃取, 分离有机层, 用硫酸镁脱水, 蒸发掉溶剂。产量: 14.5g 中间体(4) (67 %)。

实施例 A5

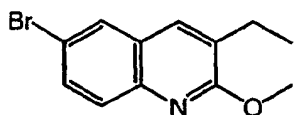
a)



在 10℃下向 POCl₃(108 ml)中通氮滴加 DMF(37 ml)。加完后使混

合物回升至室温。分批加入 N-(4-溴苯基)丁酰胺(0.33 mol)。于 85 °C 下将混合物搅拌过夜,使之冷却到室温,倒在冰上(放热反应)。滤出沉淀,以少量水洗涤后真空干燥。残渣用 EtOAc/乙醚洗涤,干燥。产量: 44.2 g 中间体(5) (50%)。

5 b)

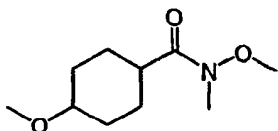


的制备(中间体6)

将中间体(5) (0.162 mol)的甲醇(600 ml)混合物与 35%甲醇钠盐的甲醇溶液(154 ml)搅拌并回流过夜。将混合物倒在冰上。滤出沉淀,以少量水洗涤,溶于 CH₂Cl₂ 中。添加 10%K₂CO₃, 以 CH₂Cl₂ 萃取混合物。分离有机层,用水洗涤,硫酸镁脱水,过滤并蒸发掉溶剂。产量: 31.9 g 中间体(6) (74%)。

实施例 A6

15



的制备(中间体7)

将 1,1'-羰基-双-1H-咪唑(0.074 mol)分批滴加到含 4-甲氧环己烷羧酸(0.063 mol)的 CH₂Cl₂ (200 ml)混合物中。室温下搅拌 1 小时,加入 N-甲氧基甲胺(0.074 mol)。将混合物在室温下搅拌一夜,倒入水中,以 CH₂Cl₂ 萃取,分离有机层,用水洗涤数次,硫酸镁脱水,过滤并蒸发掉溶剂。产量: 12.6 g 中间体(7)。

实施例 A7

a) 用钨碳(3 g)做催化剂使 6-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-羧酸(0.30 mol)的乙酸混合物(400 ml)氢化。吸收氢后(3 当量),滤出催化剂并蒸发掉滤液。将残渣在石油醚中搅拌。滤出沉淀,于 70 °C 真空干燥。用 CHCl₃/CH₃OH 再结晶后,滤出沉淀,80 °C 真空及 85 °C 高真空干燥。产量: 8.8 g 6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羧酸(中间体

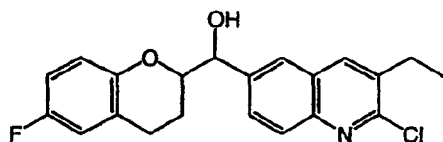
8) (15.0%)。

b) 将含中间体(8) (0.255 mol)的乙醇(400 ml)与5 ml 硫酸的混合物搅拌并回流8小时。蒸干溶剂。将残渣溶于 CH_2Cl_2 中。分离有机层,用10%碳酸钾洗涤,硫酸镁脱水,过滤并蒸发掉溶剂。产量:45 g 6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羧酸乙酯(中间体9) (79%)。

c) 在 N_2 下反应。于1小时内将含70重量%的双(2-甲氧乙氧基)铝氢化钠的3.4M 甲苯溶液(0.44 mol)的苯(150 ml)(回流)混合物滴加到含中间体(9) (0.22 mol)与苯(600 ml)的回流混合物中。在回流温度下搅拌2.5小时后,将混合物冷却至 $\pm 15^\circ\text{C}$ [原文如此一译注]。滴加乙醇(30 ml)和水(10 ml)使混合物分解。将混合物倒在冰/水上,用浓盐酸酸化,用乙醚(500 ml)萃取混合物。分离有机层,用水洗涤,脱水,过滤并蒸发掉溶剂。残渣经硅胶柱层析(洗脱液为氯仿)纯化。收集所需要的馏分,蒸发掉洗脱液。产量:34 g 6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-甲醇(中间体10) (85%)。

d) 在 N_2 下反应。于10分钟内将亚磺酰基双[甲烷] (30 ml) 加到搅拌并冷却(-60°C , 2-丙酮/ CO_2 槽)的含二酰氯(0.1 mol)的 CH_2Cl_2 (350 ml)混合物中。搅拌10分钟后,于5分钟内加入90 ml 中间体(10)的 CH_2Cl_2 混合物。搅拌15分钟后,加入125 ml N,N-二乙基乙胺。当混合物回升至室温时,将其倒入水中,以 CH_2Cl_2 萃取产物。顺序用水、HCl (1M)、水、10%碳酸氢钠和水洗涤有机层,脱水并蒸发。将残渣溶于乙醚中,用水洗涤,脱水并蒸发。将残渣经硅胶柱层析(洗脱液为氯仿)纯化。收集所需要的馏分,蒸发掉洗脱液。产量:21.6 g 6-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-羧基醛(中间体11)。

e)



的制备(中间体12)

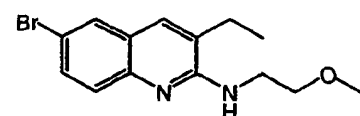
在 -70°C 下将1.6M 正丁基锂(0.056 mol)缓慢添加到含中间体(5) (0.046 mol)的THF(100 ml)溶液中。将此混合物在 -70°C 下搅拌30分钟。缓慢加入含中间体(11) (0.056 mol)的THF(100 ml)悬液。

将此混合物在 -70°C 下搅拌 1 小时，然后使其回升至室温，倒入水中，以 EtOAc 萃取。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤后蒸发掉溶剂。将残渣 (21 g) 经硅胶柱层析 (洗脱液为环己烷/EtOAc 80/10; 15-35 μm) 纯化。收集纯的馏分，蒸发掉溶剂。产量: 9.5 g 中间体 12 (55%)。

5

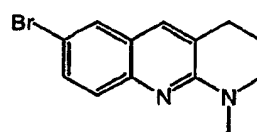
实施例 A8

a)



的制备 (中间体 13)

和

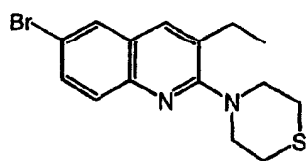


(中间体 14)

在 120°C 下将含中间体 (5) (0.1127 mol)、2-甲氧乙胺 (0.2254 mol) 和碳酸钾 (0.2254 mol) 的 DMF (500 ml) 混合物搅拌 15 小时后，冷却并蒸发掉溶剂。将残渣溶于 CH_2Cl_2 和水中。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤后蒸发掉溶剂至干燥。残渣 (33.53 g) 经硅胶柱层析 (洗脱液为 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.5/0.5; 15-40 μm) 纯化。收集两份纯馏分，蒸发掉其中的溶剂。产量: 5.7 g 中间体 14 (38%) 和中间体 13 (34%)。

15

b)



的制备 (中间体 15)

在 120°C 下将含中间体 (5) (0.0751 mol)、硫吗啉 (0.0891 mol) 和碳酸钾 (0.15 mol) 的 DMF (200 ml) 混合物搅拌 12 小时。蒸发掉溶剂至干燥。将残渣溶于 CH_2Cl_2 和水中。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤后蒸发掉溶剂。残渣 (26 g) 经硅胶柱层析 (洗脱液为环己烷/EtOAc 80/20; 20-45 μm) 纯化。收集两个馏分，蒸发掉溶剂。合并两个馏分。产量: 9.4 g 中间体 15 (37%); 熔点 82°C 。

25

实施例 A9

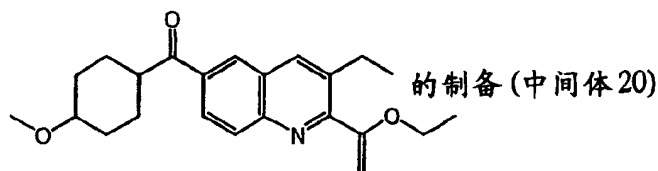
a) 在含 3-硝基苯磺酸钠 (0.118 mol) 的 70% 硫酸溶液 (230 ml) 中加入 4-氨基苯甲酸 (0.219 mol); 搅拌混合物并回流。滴加 2-丙烯-1,1-二醇, 2-甲基-, 二乙酸酯 (0.216 mol), 使混合物回流 4 小时。加入 200 ml 乙醇, 于 80℃ 下将混合物搅拌 48 小时。是混合物蒸发, 将残钶刀在冰水/氢氧化胺中, 以 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水并蒸发。残渣经硅胶柱层析 (洗脱液为 CH_2Cl_2 /2-丙醇 99/1) 纯化。收集纯馏分, 蒸发。产量: 21 g 3-甲基-6-喹啉羧酸乙酯 (中间体 16) (45%)。

b) 在 0℃ 下将 270 ml 含中间体 (16) (0.098 mol) 的 THF 加到 N_2 下的含 LiAlH_4 (0.098 mol) 的 THF 溶液中。加完后再加 10ml 水。过滤, 用 CH_2Cl_2 洗涤沉淀。用硫酸镁使有机层脱水, 过滤, 蒸发。产物不必再经纯化即可使用。产量: 16.71 g 3-甲基-6-喹啉甲醇 (中间体 17)。

c) 在 200 ml 含中间体 (17) (0.096 mol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 MnO_2 (0.237 mol), 将混合物在室温下搅拌 12 小时, 经硅藻土过滤, 滤液再与 MnO_2 (20 g) 搅拌 12 小时。再添加 MnO_2 (10 g), 再搅拌 12 小时。将混合物经硅藻土过滤并蒸发。产物不必再经进一步纯化即可使用。产量: 11.71 g 3-甲基-6-喹啉羧基醛 (71%) (中间体 18)。

d) 10℃ 下在 10 ml 含 THF (0.14 mol) 的 1,1'-氧双乙烷中加入 50 ml 含溴环己烷 (0.14 mol) 的 1,1'-氧双乙烷溶液与 50 ml 镁旋屑溶液。于 5℃ 下小心地将含中间体 (18) (0.07 mol) 的 100 ml 镁旋屑溶液加到此混合物中。将混合物倒入水中, 以 EtOAc 萃取。产量: 11.34 g ($\pm$)- α -环己基-3-甲基-6-喹啉甲醇 (63 %) (中间体 19)。

实施例 A10

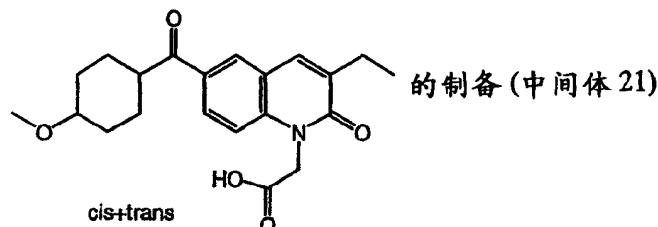


将含有化合物 (5) (0.001507 mol)、三丁基 (1-乙氧乙烯基) 锡烷 (0.00226 mol) 以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.000151 mol) 的 1,4-二噁烷 (5 ml) 的混合物在 80℃ 下搅拌 3 小时。加水后用 EtOAc 萃取。分离有机层,

硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。产物不必再经进一步纯化即可使用。
产量：1.4 g 中间体 20。

实施例 A11

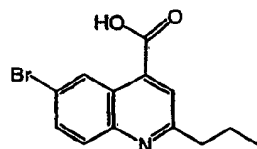
5



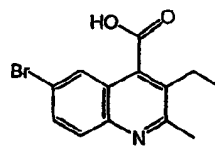
将含按下述实施例 B6 制备的化合物 (45) (0.00125 mol) 的 3N NaOH (5 ml) 与 iPrOH (1.7 ml) 的混合物在室温下搅拌过夜后，倒如水中，以 3N HCl 酸化，用 EtOAc 萃取。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。将残渣溶于乙醚中，滤出沉淀物，干燥。产量：0.26 g 中间体 23 (56%) (熔点：232℃)。

实施例 A12

a.



的制备(中间体 22)



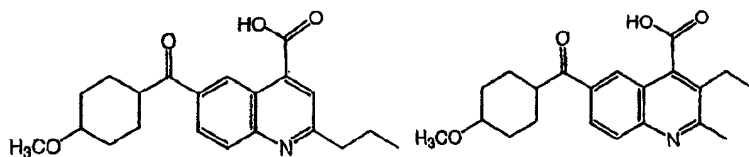
(中间体 23)

15

将含 5-溴-1H-吲哚-2,3-二酮 (0.221 mol) 的 3N NaOH (500 ml) 混合物在 80℃ 下搅拌 30 分钟，使混合物温度降至室温，加入 2-戊酮 (0.221 mol)。将混合物搅拌及回流 1.5 小时，用 AcOH 酸化至 pH 5。过滤沉淀，用水洗涤并干燥。产生 52.3 g 中间体 24 与中间体 25 (总产率 80%)。

20

b.



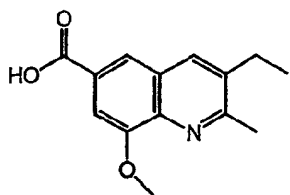
的制备(中间体 24)

(中间体 25)

将 1.6M 正丁基锂(0.0816 mol)在 -78°C 下滴加到氮气流下的含中间体(25)(0.034 mol)与中间体(26)(0.034 mol)的 THF(300 ml)悬液中。将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟。滴加 1.6M 正丁基锂(0.0816 mol)。将混合物搅拌 1 小时。缓慢加入中间体(9)(0.102 mol)的 THF(250 ml)混合物。在 -78°C 下搅拌至 -20°C ，倒入 $\text{H}_2\text{O}/3\text{N HCl}$ 中，用 EtOAc 萃取，分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂至干。产量：20.89 g 化合物中间体 26 与中间体 27(86%)。

10 实施例 A13

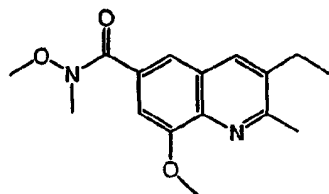
a.



的制备(中间体 26)

于室温下将 4-氨基-3-甲氧苯甲酸(0.054 mol)分批添加到含 3-氯-2-乙基-2-丁烯醛(0.065 mol)的 AcOH(100 ml)溶液中。将混合物搅拌并回流 8 小时，蒸发至干。将残渣溶于 CH_2Cl_2 中，加水，用 Et_3N 碱化溶液。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣自 2-丙酮中结晶，滤出沉淀，干燥。产量：2.5 g 中间体 26(18%)。

b.



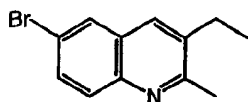
的制备(中间体 27)

于室温下将 CDI (0.012 mol) 添加到含中间体(26)(0.011 mol)的 CH_2Cl_2 (30 ml) 中。将混合物于室温下搅拌 1 小时。加入甲氧氨基甲

烷(0.012 mol), 将混合物于室温下搅拌 8 小时。加水, 滤出沉淀。以 CH_2Cl_2 萃取滤液。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣自乙醚中结晶, 滤出沉淀, 干燥。产量: 0.95 g 中间体 27 (31%) (熔点: 148°C)。

5

实施例 A14



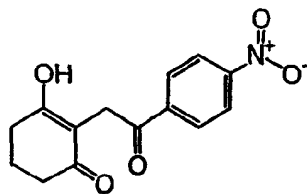
的制备(中间体 28)

室温下将 4-溴苯胺(0.034 mol)添加到含 3-氯-2-乙基-2-丁醛
10 (0.041 mol) 的 AcOH (60 ml) 溶液中。将混合物搅拌并回流 8 小时。回到室温并蒸发至干。从 EtOAc 中结晶出产物。滤出沉淀, 用 10% 碳酸钾洗涤, 溶于 CH_2Cl_2 中。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。产量: 4.6 g 中间体 28 (54%)。

15

实施例 A15

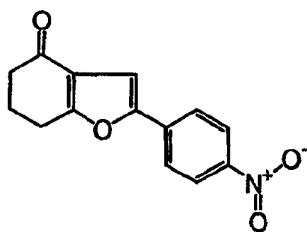
a.



的制备(中间体 29)

在 5°C 下将含 KOH (0.326 mol) 的水 (150 ml) 溶液加到含 1,3-环己二酮(0.268 mol) 的水 (150 ml) 溶液中。温度不可达到 12°C 。依次分
20 批添加 KI (2 g) 和 2-溴-1-(4-硝基苯) 乙酮 (0.296 mol)。将混合物于室温下搅拌 48 小时。过滤沉淀物, 用水和乙醚依次洗涤, 干燥。产量: 63 g (85%)。将此馏分的一部分 (1 g) 自 EtOH 中结晶。滤出沉淀, 干燥。产量: 0.5 g 中间体 29 (42%) (熔点: 100°C)。

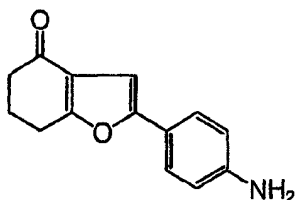
b.



的制备(中间体30)

- 将含中间体(29) (0.145 mol)的硫酸(40 ml)混合物在室温下搅拌1小时,倒在冰上,用氢氧化胺碱化,以 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层,硫酸镁脱水,过滤并蒸发溶剂。残渣自 EtOH 中结晶。滤出沉淀,干燥。
- 5 产量: 31 g (58%)。将此馏分的一部分(1 g)自 EtOH 中结晶。滤出沉淀,干燥。产量: 0.7 g 中间体 30 (58%) (熔点: 200°C)。

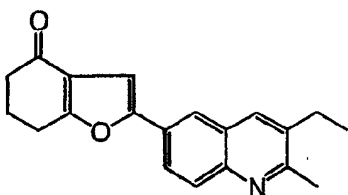
c.



的制备(中间体31)

- 将含中间体(30) (0.039 mol)、阮内镍(10 g)的 EtOH(100 ml)混合物在室温及 3 巴压力下氢化1小时。硅藻土过滤,用 CH_2Cl_2 洗涤,分离有机层,硫酸镁脱水,过滤并蒸发溶剂。残渣(9.5 g)自乙醚中结晶。滤出沉淀物,干燥。产量: 4.6 g (52%)。蒸发掉滤液,残渣(2.7 g)经硅胶柱层析纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1, 15-40 μm)。收集两个洗脱部分,蒸发掉溶剂。产量: 1.6 g F1 及 1.2 g F2。将 F2
- 10 自 EtOH 中结晶,滤出沉淀物,干燥。产量: 0.24 g 中间体 31 (2%) (熔点: 202°C)。

d.



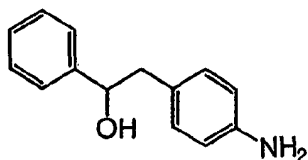
的制备(中间体32)

- 在室温下将中间体(30) (0.02 mol)加到含 3-氯-2-乙基-2-丁烯醛 (0.04 mol)的 AcOH(50 ml)溶液中。将混合物搅拌并回流4小时。蒸发溶剂至干,将残渣自 EtOAc 中结晶,滤出沉淀物并干燥。将残渣溶于 CH_2Cl_2 中,用 10%碳酸钾将混合物碱化,用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层,
- 20

硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣自 EtOH 中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量：2.5 g 中间体 32 (40%)。

实施例 A16

5



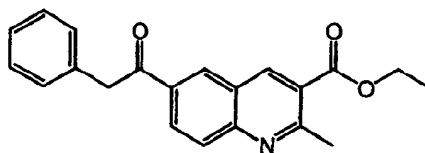
的制备(中间体 33)

将含 2-(4-硝基苯)-1-苯基乙酮(0.083 mol)和阮内镍(20 g)的 EtOH(200 ml)混合物在室温及 3 巴压力下氢化 1 小时后用硅藻土过滤，CH₂Cl₂/CH₃OH 洗涤，干燥。产量：17.5 g 中间体 33 (97 %)。

10

B. 最终化合物的制备

实施例 B1



的制备(化合物 306)

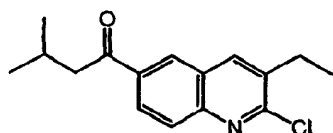
15

在 5℃ 下将 POCl₃ (0.024 mol) 慢慢加到 DMF (0.024 mol) 中。于室温下将混合物搅拌 30 分钟，然后冷却至 5℃。慢慢加入 3-氧代-丁酸乙酯 (0.024 mol)。将混合物在 5℃ 下搅拌 30 分钟。分批添加 1-(4-胺苯基)-2-苯基乙酮 (0.024 mol)。将混合物在 90℃ 下搅拌 3 小时，溶于 CH₂Cl₂ 中。加入冰水，用氢氧化胺使混合物硷化，以 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣自 2-丙酮/乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量：0.9 g 化合物 306 (11%) (熔点：136℃)。

20

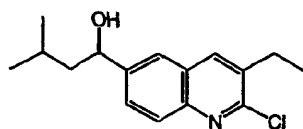
实施例 B2

25



的制备 (化合物 2)

于室温下将 KMnO_4 (10 g) 分批添加到下式化合物 (按实施例 A7. e 制备) (0.022 mol) 的



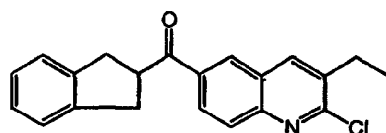
5

三(二噁-3,6-庚基)胺 (1 ml) 与 CH_2Cl_2 (100 ml) 的溶液中。于室温下将混合物搅拌 8 小时, 硅藻土过滤, CH_2Cl_2 洗涤并干燥。残渣 (6 g, 100%) 自乙醚/石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 2 g 化合物 (2) (33%); 熔点: 82°C 。

10

实施例 B3

a)



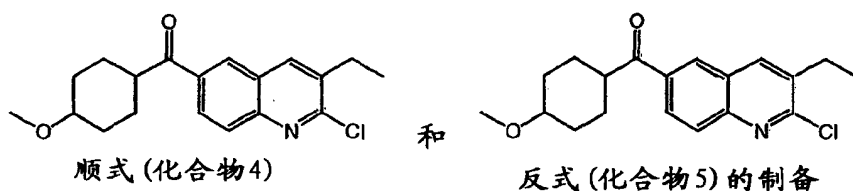
的制备 (化合物 3)

在 -70°C 下将正丁基锂 1.6M (0.07 mol) 慢慢加到含中间体 (5) (0.058 mol) 的 THF (150 ml) 溶液中。将混合物在 -70°C 下搅拌 30 分钟, 慢慢加入含 2,3-二氢-1H-茚-2-腈 (0.07 mol) 的 THF (100 ml) 溶液。将混合物在 -70°C 下搅拌 1 小时, 缓慢回升至室温, 用水水解, 以 EtOAc 萃取, 分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (22 g) 经硅胶柱层析纯化 (洗脱液: CH_2Cl_2 /环己烷, 80/20 至 100; 15-35 μm)。收集纯的洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将第二个洗脱部分自 2-丙酮/乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.11 g 化合物 (3)。将滤液浓缩。产量: 0.55 g 化合物 (3); 熔点: 145°C 。

20

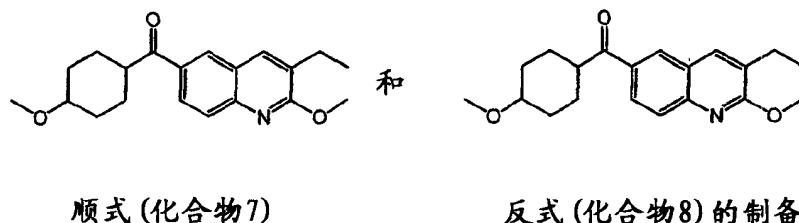
b)

25



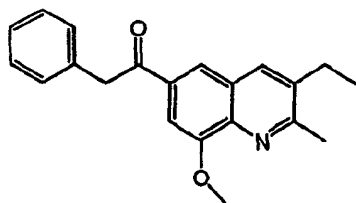
在 -70°C 下将正丁基锂 1.6M(0.022 mol)慢慢加到含中间体(5)(0.018 mol)的 THF(50 ml)溶液中。将混合物在 -70°C 下搅拌1小时,回升至 -40°C ,再冷却至 -70°C 。缓慢添加含中间体(7)(0.018 mol)的 THF(40 ml)溶液。将混合物在 -70°C 下搅拌1小时后,回升至 -20°C ,用水水解,以 EtOAc 萃取,分离有机层,硫酸镁脱水,过滤并蒸发溶剂。残渣(6.5 g)经硅胶柱层析纯化(洗脱液: 甲苯/EtOAc, 90/10; 15-40 μm)。收集两个洗脱部分(F1 和 F2),蒸发掉溶剂。取 F1(2.4 g)自乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 1.8 g 化合物(4)(29%); 熔点 123°C 。取 F2(0.9 g)自乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.2 g 化合物(5)(3%); 熔点 120°C 。

c)



在 -78°C 通氮条件下将 1.6M 正丁基锂的己烷(0.107 mol)溶液加到含中间体(6)(0.089 mol)的 THF 混合物中。将混合物在 -78°C 下搅拌1小时。在 -78°C 通氮条件下添加含中间体(7)(150 ml)的混合物。将混合物在 -78°C 下搅拌2小时,回升至 0°C ,倒入水中,以 EtOAc 萃取,分离有机层,硫酸镁脱水,过滤并蒸发溶剂。残渣(31 g)经硅胶柱层析纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 85/15; 20-45 μm)。收集两个洗脱部分,蒸发掉溶剂。产量: 11 g 化合物(7)(38%) 和 8.2 g 化合物(8)(28%)。

d)

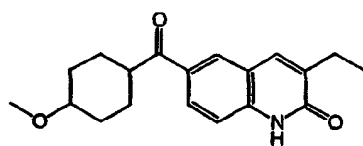


的制备 (化合物503)

- 将氯甲基苯 (0.0069 mol) 的乙醚 (8 ml) 溶液缓慢加到含镁 (0.0069 mol) 的少量乙醚悬液中。室温下将混合物搅拌 30 分钟 (disparition of Mg), 然后冷却至 5℃, 缓慢加入含中间体 (27) (0.0027 mol) 的 THF (8 ml) 溶液。5℃下将混合物搅拌 30 分钟后, 在室温下放置 2 小时, 倒入水中, 硅藻土过滤, 用 EtOAc 洗涤沉淀, 并用 EtOAc 萃取滤液。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (1 g) 经 Kromasil 柱层析纯化 (洗脱液: CH₂Cl₂ 1000 至 CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1; 15-40 μm)。收集纯的洗脱部分, 蒸发掉溶剂。残渣 (0.5 g, 56%) 自乙醚中结晶。
- 10 滤出沉淀物并干燥。产量: 0.14 g 化合物 503 (15%)。

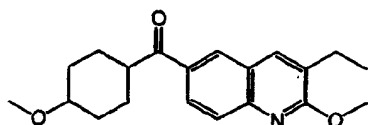
实施例 B4

a)



反式

的制备 (化合物156)

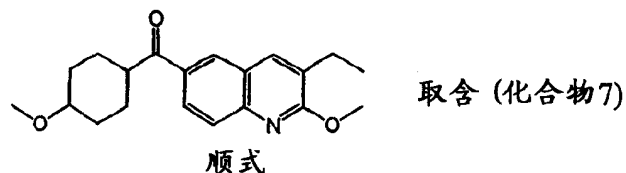
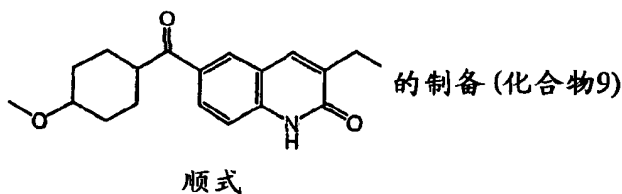


反式

取舍 (化合物8)

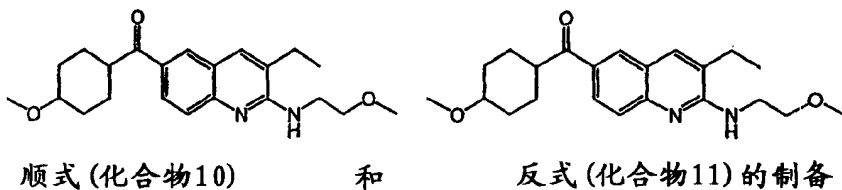
- 15 (按实施例 B3. c 制备) (0.018mol) 的 3N HCl (60 ml) 与 THF (60 ml) 的混合物于 60℃下搅拌一夜。用 10%碳酸钾溶液使混合物碱化。以 CH₂Cl₂ 萃取, 分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。产量: 4.6 g 化合物 156 (82%)。

b)



- (按实施例 B3. c 制备) (0.0122 mol) 的 3N HCl (40 ml) 与 THF (40 ml) 的混合物搅拌及回流一夜。倒入水中, 用 10% 碳酸钾碱化。以 CH_2Cl_2 萃取, 分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发滤液。残渣经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/EtOAc, 40/60; 15-40 μm)。收集纯洗脱部分, 蒸发掉溶剂。产量: 2 g 化合物 (9) (52%); 熔点 226 $^{\circ}\text{C}$ 。

c)

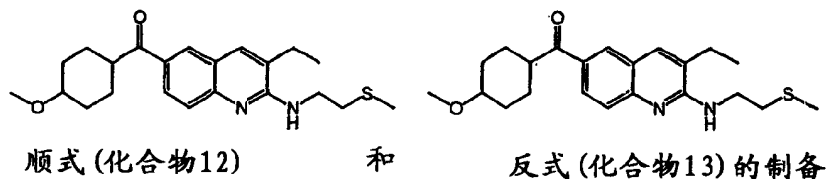


10

- 在 140 $^{\circ}\text{C}$ 下将含化合物 (4) (0.0015 mol)、2-甲氧乙胺 (0.003 mol) 和碳酸钾 (0.003 mol) 的 DMF (5 ml) 混合物搅拌 48 小时。加水, 用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (1 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/EtOAc, 60/40; 15-40 μm)。收集两个洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将两个洗脱部分分别自戊烷中结晶, 滤出沉淀物并干燥。产量: 0.05 g 化合物 (10) (9%; 熔点 115 $^{\circ}\text{C}$) 和 0.057 g 化合物 (11) (10%; 熔点 107 $^{\circ}\text{C}$)。

15

d)

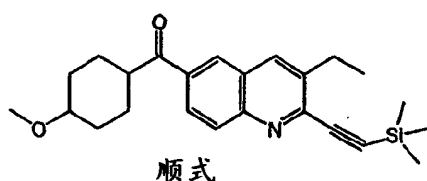


20

在 120 $^{\circ}\text{C}$ 下将含化合物 (4) (0.0015 mol) 的 2-(甲硫基) 乙胺 (2 ml)

之混合物搅拌 8 小时, 加入 10% 碳酸钾。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (2.2 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/ EtOAc , 70/30; 15–40 μm)。收集两个洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将第一个洗脱部分从乙醚石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.08 g 化合物 (12) (14%; 熔点 120 $^\circ\text{C}$)。将第二个洗脱部分从乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.18 g 化合物 (13) (31%; 熔点 125 $^\circ\text{C}$)。

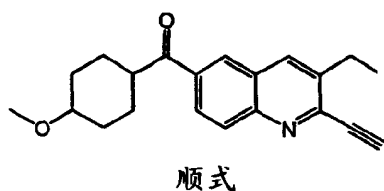
e)



的制备 (化合物 14)

在 100 $^\circ\text{C}$ 下将含化合物 (4) (0.001507 mol)、乙炔基三甲基硅烷 (0.003013 mol)、碘化铜 (0.000151 mol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.000151 mol) 的 N,N -二乙基乙胺 (5 ml) 混合物搅拌 24 小时。加水, 用硅藻土过滤, EtOAc 洗涤, 滤液经 EtOAc 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (1.3 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/ EtOAc , 85/15; 15–40 μm)。收集纯的洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将残渣 (0.3 g) 自戊烷中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.11 g 化合物 (14) (18%; 熔点 114 $^\circ\text{C}$)。

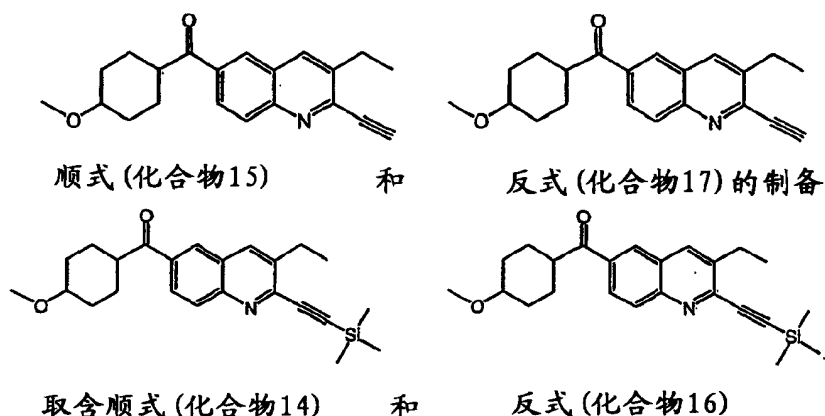
f)



的制备 (化合物 15)

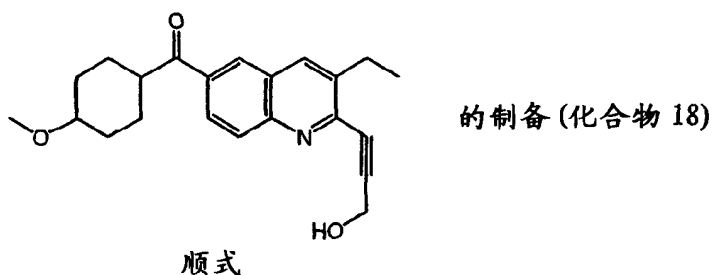
在室温下将含化合物 (14) (0.013 mol) 和 KF (0.038 mol) 的乙醚 (50 ml) 混合物搅拌 2 小时。加水, 用乙醚萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (4.4 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/ EtOAc , 70/30; 15–40 μm)。收集一个洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将此洗脱部分 (3g, 73%) 自乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 2.45 g 化合物 (15) (60%; 熔点 132 $^\circ\text{C}$)。

g)



(按实施例 B. 7. a 制备) (0.0056 mol) 的 KOH [1M, H₂O] (10 ml) 与甲醇 (30 ml) 的混合物在室温下搅拌 1 小时, 倒入水中, 用 EtOAc 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (2.2 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/EtOAc, 85/15 至 70/30; 15-40 μm)。收集两个洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将第一个洗脱部分从乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.2 g 化合物 (15) (11%; 熔点 133℃)。将第二个洗脱部分从乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.3 g 化合物 (17) (16%; 熔点 128℃)。

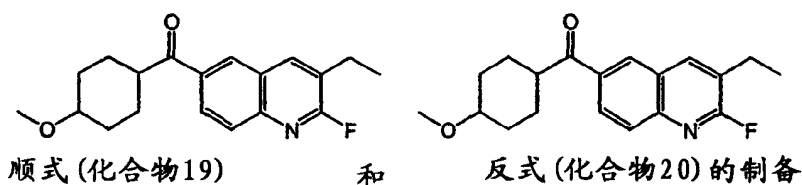
h)



在 100℃ 下将含化合物 (4) (0.001205 mol)、2-丙炔-1-醇 (0.002411 mol)、Pd (PPh₃)₄ (0.000121 mol) 及碘化铜 (0.000121 mol) 的 N,N-二乙基乙胺 (5 ml) 混合物搅拌 2 小时。加水, 用硅藻土过滤, EtOAc 洗涤, 经 EtOAc 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (0.7 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH, 98/2; 15-40 μm)。收集纯的洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将残渣从石油醚和乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.1 g 化合物 (18) (23%; 熔点 113

℃)。

i)

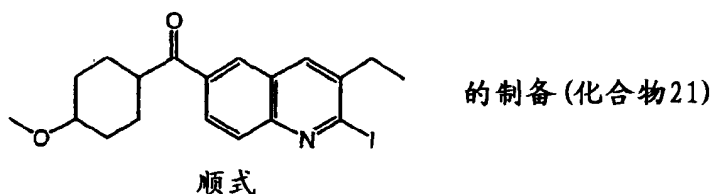


在 140℃下将含化合物(4) (0.006027 mol)与 KF(0.024108 mol)的 DMSO (20 ml)之混合物搅拌。蒸发溶剂至干,使残渣在水及乙醚中固化。用乙醚萃取混合物,分离有机层,用乙醚洗涤,用 NaCl 饱和溶液洗涤,硫酸镁脱水,过滤并蒸发掉溶剂。残渣(1.7 g)经硅胶柱层析法纯化(洗脱液:环己烷/EtOAc, 85/15; 15-40 μm)。收集三个洗脱部分并蒸发其中溶剂。

将第一个洗脱部分自石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量:0.21 g 化合物(19) (11%; 熔点 92℃)。

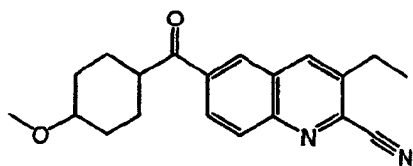
将第二个洗脱部分自石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量:0.33 g 化合物(20) (17%; 熔点 114℃)。

j)



将含化合物(4) (0.003013 mol)、乙酰氯(0.003315 mol)和碘化钠(0.006027 mol)的 CH₃CN (10 ml)混合物搅拌并回流 1 小时。加入 10%碳酸钾,用 CH₂Cl₂萃取混合物。分离有机层,硫酸镁脱水,过滤并蒸发溶剂。残渣(1 g)经硅胶柱层析法纯化(洗脱液:环己烷/EtOAc, 80/20; 15-40 μm)。收集两个洗脱部分并蒸发其中溶剂。将第一个洗脱部分自石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量:0.12 g 化合物(21); 熔点 110℃。

k)

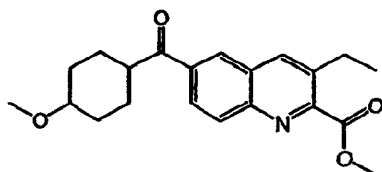


的制备(化合物22)

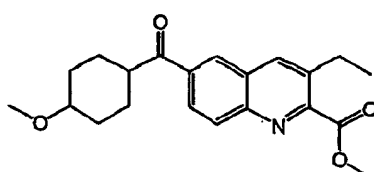
顺式

在 100℃ 下将含化合物 (21) (0.000898 mol)、三甲基硅烷腈 (0.001347 mol) 与 Pd (PPh₃)₄ (0.00009 mol) 的 N,N-二乙基乙胺 (5 ml) 混合物搅拌 2 小时。加水, 用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层, 硫酸
5 镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (0.4 g) 经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 80/20; 15-40 μm)。收集纯的洗脱部分, 蒸发掉溶剂。将残渣 (0.18 g, 62%) 从石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.13 g 化合物 (22) (45%; 熔点 138℃)。

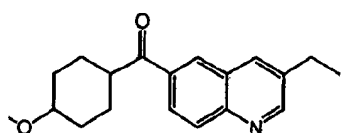
10 1)



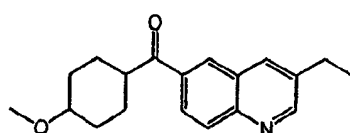
顺式(化合物23)



反式(化合物24)的制备



顺式(化合物25)



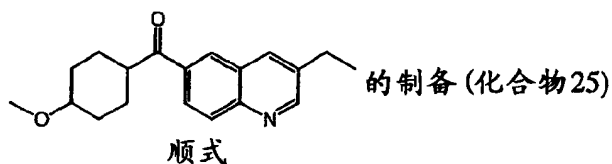
反式(化合物26)

在 95℃ 和 5 巴 CO 压力下将含化合物 (4) (0.00603 mol)、
15 Ph(OAc)₂ (0.000603 mol)、PPh₃ (0.00904 mol) 和碳酸钾 (0.012054 mol) 的 CO (气体) 与甲醇 (40 ml) 的混合物搅拌 8 小时。加水, 用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (6 g) 经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH, 100/0 至 98/2; 15-35 μm)。收集 4 个洗脱成分 (F1-F4), 蒸发掉溶剂。产量: 0.13 g (顺式) F1;
20 0.02 g F2 (顺式, 化合物 25); 0.055 g F3 (反式, 3%) 和 0.11 g F4 (反式, 化合物 26)。

将 F1 从石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量：0.03 g 化合物 (23) (1%)；熔点 91℃。

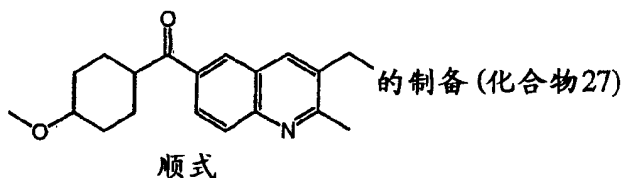
将 F3 从石油醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量：0.035 g 化合物 (24) (1%)；熔点 99℃。

5 m)



在 60℃ 下将含化合物 (4) (0.009 mol) 和锌 (0.027 mol) 的乙酸 (30 ml) 混合物搅拌 4 小时。硅藻土过滤，用 CH_2Cl_2 洗涤，蒸发至干，再溶于 CH_2Cl_2 中，用 10% 碳酸钾洗涤。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣 (4 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液：环己烷/EtOAc, 75/25; 15–40 μm)。收集一个洗脱成分，蒸发掉溶剂。将此洗脱成分 (1 g, 37%) 自石油醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：化合物 (25)；熔点 88℃。

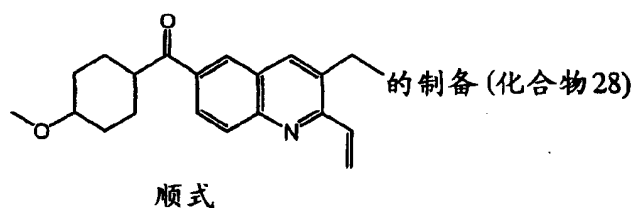
n)



15

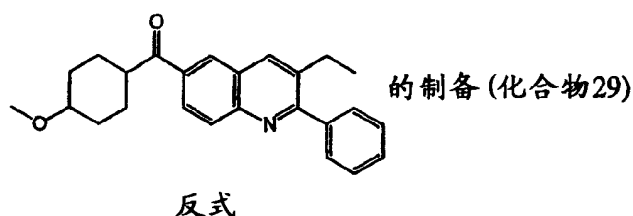
将含化合物 (4) (0.001502 mol)、 $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ (0.003004 mol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00015 mol) 的甲基苯 (5 mol) 混合物搅拌并回流 3 小时。加入 10% 碳酸钾。用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣 (0.7 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液：环己烷/EtOAc, 85/15; 15–40 μm)。收集两个洗脱成分 (F1 和 F2)，蒸发掉溶剂。产量：0.27 g (F1, 初始物) 和 0.14 g (F2)。将 F2 从戊烷和石油醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：0.08 g 化合物 (27) (17%)；熔点 110℃。

o)



在 80℃ 下将含化合物 (4) (0.001507 mol)、三丁基乙烯基锡烷 (0.002260 mol) 和 Pd (PPh₃)₄ (0.000151 mol) 的二噁烷 (5 ml) 混合物搅拌 8 小时。加水, 将混合物用硅藻土过滤, EtOAc 洗涤, 再用 EtOAc 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (0.65 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/EtOAc, 90/10; 15–40 μm)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。将残渣自石油醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.07 g 化合物 (28) (14%); 熔点 108℃。

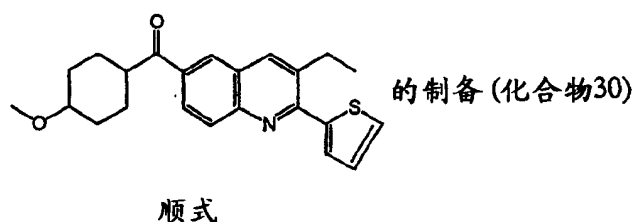
p)



10

在 80℃ 下将含化合物 (5) (0.001507 mol)、三苯基(苯甲基)锡烷 (0.002260 mol) 和 Pd (PPh₃)₄ (0.000151 mol) 的二噁烷 (5 ml) 混合物搅拌 8 小时。加水, 用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (1.4 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: CH₂Cl₂/EtOAc, 96/4; 15–40 μm)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。将残渣 (0.38 g) 自石油醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.16 g 化合物 (29) (28%); 熔点 112℃。

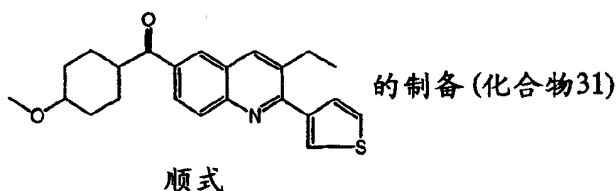
q)



在 80℃ 下将含化合物 (4) (0.001507 mol)、三丁基-2-噻吩基锡烷 (0.00226 mol) 和 Pd (PPh₃)₄ (0.0001507 mol) 的二噁烷 (5 ml) 混合

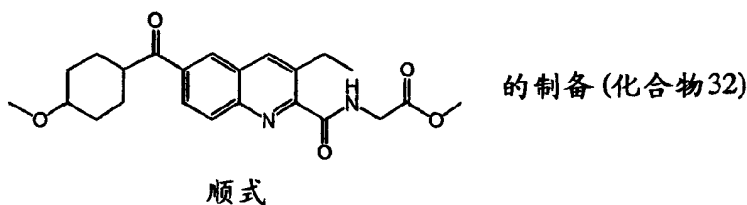
物搅拌 8 小时。加入 10%碳酸钾。用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣 (1.7 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液：环己烷/EtOAc, 85/15; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分，蒸发掉溶剂。将残渣 (0.65 g) 自乙醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：0.35 g 化合物 (30) (61%); 熔点 142 $^{\circ}\text{C}$ 。

r)



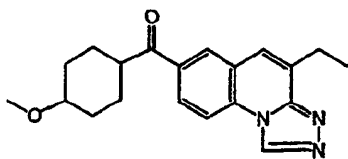
将含化合物 (4) (0.0015 mol)、3-噻吩基二羟硼酸 (0.00226 mol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00015 mol) 与二噁烷的混合物搅拌并回流 24 小时。加入 10%碳酸钾。用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣 (0.8 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液：环己烷/EtOAc, 80/20; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分，蒸发掉溶剂。将残渣 (0.4 g) 自石油醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：0.39 g 化合物 (31) (68%); 熔点 113 $^{\circ}\text{C}$ 。

15 s)

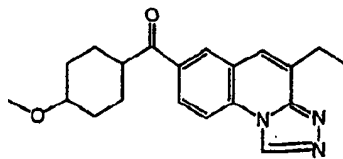


在 100 $^{\circ}\text{C}$ 及 5 巴压力下将含化合物 (4) (0.003 mol)、甘氨酸甲酯但盐酸盐 (0.0066 mol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0003 mol) 的 Et_3N (2 ml) 与甲苯 (10 ml) 的混合物搅拌 8 小时。硅藻土过滤，用 CH_2Cl_2 洗涤后蒸发。残渣 (2 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液：环己烷/EtOAc, 80/20; 75-35 μm)。收集一个洗脱成分，蒸发掉溶剂。将此洗脱成分 (1 g, 80%) 自乙醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：0.46 g 化合物 (32) (37%)。

t)



顺式 (化合物 33)



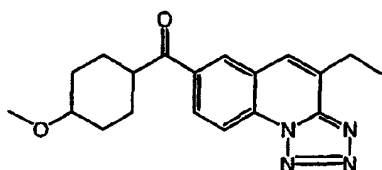
反式 (化合物 34) 的制备

将含化合物 (4) (0.003 mol) 和胍羧基醛 (0.0045 mol) 的 1-丁醇 (15 ml) 混合物搅拌并回流一夜, 倒入水中, 用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95/5/0.1; 15–40 μm)。收集两个洗脱成分 (F1 和 F2), 蒸发掉其中的溶剂。产量: 0.3 g F1 和 0.3 g F2。

将 F1 自 CH_3CN 及乙醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥, 产量: 0.102 g 化合物 (33); 熔点: 224 $^{\circ}\text{C}$ 。

将 F2 自 CH_3CN 及乙醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥, 产量: 0.2 g 10 化合物 (34); 熔点: 185 $^{\circ}\text{C}$ 。

u)



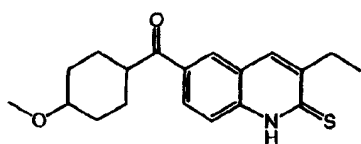
顺式

的制备 (化合物 35)

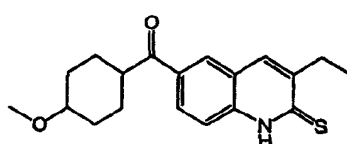
在 140 $^{\circ}\text{C}$ 下将含化合物 (4) (0.015 mol) 和 NaN_3 (0.045 mol) 的 15 DMF (50 ml) 混合物搅拌 2 小时。加入 10% 碳酸钾。用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (6 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: 环己烷/ EtOAc , 60/40; 15–40 μm)。收集第一个洗脱成分, 蒸发掉溶剂。将残渣自乙醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥。产量: 1.26 g 化合物 (35) (24%); 熔点 160 $^{\circ}\text{C}$ 。

20

v)



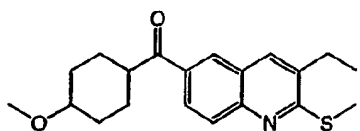
顺式(化合物 36)



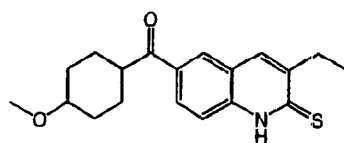
反式(化合物 37)的制备

将含化合物(4) (0.009 mol)和硫脲(0.0099 mol)的乙醇(30 ml)混合物搅拌并回流 12 小时。缓慢加入含 KOH(0.0149 mol)的 H₂O(5 ml)溶液。将混合物搅拌并回流 1 小时，倒入水中，用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层析法纯化(洗脱液：环己烷/EtOAc, 70/30; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分，蒸发掉溶剂。产量：1.1 g F1(37%)和 0.4 g F2 (13%)。将 F1 自 2-丙酮中结晶。滤出沉淀物，干燥，产生化合物(36)；将 F2 自 2-丙酮中结晶。滤出沉淀物，干燥，产生化合物(37)。

10 w)



顺式(化合物 38)

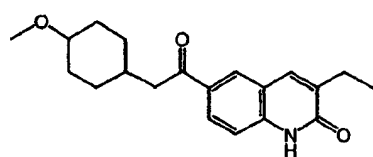


反式(化合物 39)的制备

在室温下将 CH₃I (0.0034 mol)缓慢添加到含化合物(36) (0.0015 mol)、化合物(37) (0.0015mol)和碳酸钾(0.0034 mol)的丙酮(15 ml)溶液中。将混合物与室温下搅拌 8 小时。加水，用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。分离有机层，硫酸镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣(1.2 g)经硅胶柱层析法纯化(洗脱液：环己烷/EtOAc, 85/15; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分，蒸发掉溶剂。产量：0.6 g F1(57%)和 0.18 g F2 (17%)。将 F1 自乙醚中结晶。滤出沉淀物，干燥，产量：0.28 g 化合物(38) (27%)；将 F2 自乙醚中结晶。滤出沉淀物，干燥，产量：0.065 g 化合物(39) (6%)。

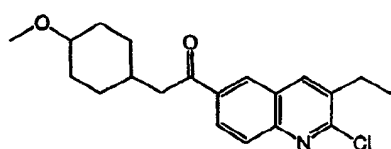
20

x)



的制备(化合物40)

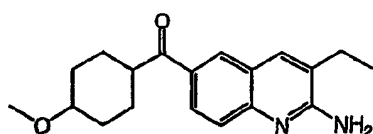
顺式



取含化合(化合物41)

- (按实施例 B3. b 制备) (0.0014 mol) 的 3N HCl (5 ml) 与 THF (5 ml) 的混合物搅拌回流一个周末, 倒入水中, 用碳酸钾碱化, 以 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。产量: 0.5 g F。将此洗脱成分 F 自 2-丙酮中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.35 g 化合物 (40) (74%)。

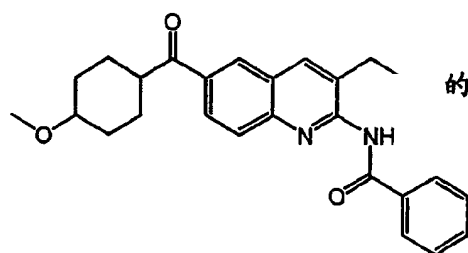
y)



的制备(化合物188)

- 在 200°C 下将含化合物 (5) (0.045 mol)、乙酰胺 (0.90013 mol) 和碳酸钾 (0.225 mol) 的混合物搅拌并回流 2 小时, 与室温下冷却, 倒入 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中, 以 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂至干。将残渣 (14.4 g) 自 CH_3OH 中结晶。滤出沉淀物并干燥, 将滤液蒸发。残渣 (11.27 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96/4/0.1; 15–35 μm)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 4.2 g 化合物 (188) (65%)。

z)

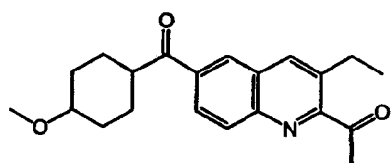


的制备(化合物248)

在室温下将含化合物(188) (0.00032 mol)、苯甲酸(1.5 当量, 0.00048 mol)、1-乙基-3-(3'-二甲胺丙基)碳化二亚胺·HCl (1:1) (1.5 当量, 0.00048 mol)、N-羟基苯并三唑(1.5 当量, 0.00048 mol)和 Et₃N (1 当量, 0.00032 mol)的 CH₂Cl₂ (2 ml)混合物搅拌 15 小时。

- 5 蒸发掉溶剂。残渣经高效液相色谱法(HPLC)纯化, 收集产物部分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.066 g 化合物(205) (49.50%)。

aa)

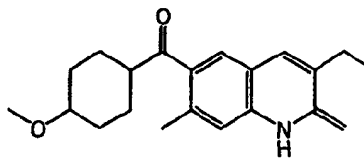


的制备(化合物 6)

反式

- 在室温下将含中间体(20) (0.001507 mol)的 3N HCl (10 ml)与 THF(10 ml)的混合物搅拌 8 小时。用 10%碳酸钾使之碱化, 用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣(1.2 g)经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 85/15; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。残渣(0.4 g)从石油醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥, 产量: 0.3 g 化合物(6) (58%), 熔点 108℃。

- 15 ab)



的制备(化合物 419)

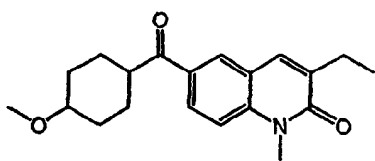
顺式

- 将含化合物 213 (按实施例 B4 制备) (0.00305 mol)与 CH₃ONa (30% CH₂OH 溶液) (0.00916 mol)的 CH₃OH(25 ml)混合物搅拌回流 15 小时后冷却到室温, 倒入水中, 用 EtOAc 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣(1.1 g)经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 40/60; 15-40 μm)。收集两个洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.3 g F1 与 0.5 g F2 (50%)。将 F2 从乙醚/石油醚中结晶, 滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.26 g。将 F1 自戊烷中结晶, 滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.19 g。将此洗脱成分经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH, 98/2; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.11

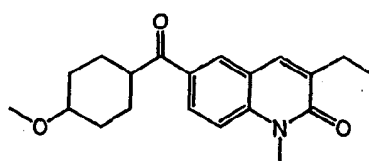
g。此洗脱成分经 kromasil 管柱层析法纯化(洗脱液: CH₃OH/H₂O, 70/30)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.09 g (9%)。将此洗脱成分自乙醚中结晶, 滤出沉淀物, 干燥, 产量: 0.08 g 化合物 410 (8%)。

5

实施例 B5



顺式(化合物 42)

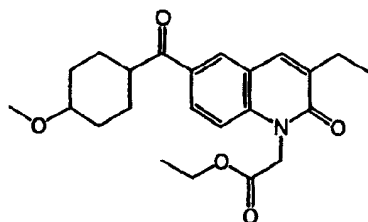


反式(化合物 43)的制备

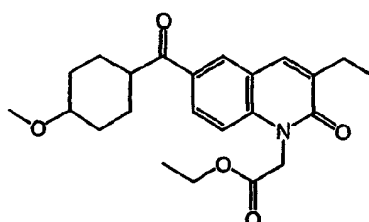
在 5℃ 和通 N₂ 条件下将碘甲烷 (0.00456 mol) 添加到含化合物
10 (9) (0.0019 mol)、化合物 (8) (0.0019 mol) 以及 tBuOK (0.00456 mol)
的 THF (30 ml) 混合物中, 于室温下搅拌一夜, 倒入水中, 用 CH₃CH₂ 萃
取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层析
法纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 65/35; 15-40 μm)。收集两个洗脱
成分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.35 g 化合物 (42) (30%, 熔点 125℃) 及
15 0.35 g 化合物 (43) (30%, 熔点 116℃)。

实施例 B6

a)



顺式(化合物 44)



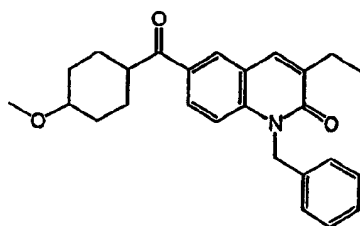
反式(化合物 45)的制备

20 在通 N₂ 条件下将 60% NaH (0.01068 mol) 添加到含化合物 (8) 与化
合物 (9) 的混合 (0.0089 mol) 中, 搅拌 30 分钟。在 0℃ 下加入乙酸乙
酯 (0.01068 mol)。将混合物于室温下搅拌 1 小时, 用水溶解, 以 EtOAc
萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层

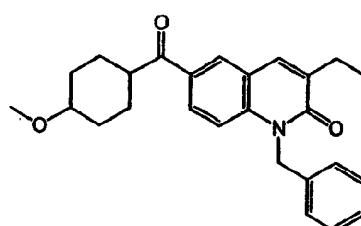
析法纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 60/40; 15-40 μm)。收集所需的洗脱成分(F1~F4), 蒸发掉溶剂。产量: 0.11g F1; 0.13g F2; 0.75g F3 及 0.8g F4。将 F3 从乙醚中结晶。滤出沉淀并干燥, 产生: 化合物(44); 熔点 152 $^{\circ}\text{C}$ 。

- 5 将 F4 从乙醚中结晶。滤出沉淀并干燥, 产生: 化合物(45); 熔点 147 $^{\circ}\text{C}$ 。

b)



顺式(化合物 46)



反式(化合物47)的制备

- 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 及通 N_2 条件下将溴甲基苯(0.007 mol)滴加到含化合物(8)与化合物(9) (0.0064 mol)以及 60% NaH (0.007 mol)的 DMF(40 ml)溶液中。将此混合物于室温下搅拌 1 小时, 用水水解, 以 EtOAc 萃取。分离有机层, 用水洗涤, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: 环己烷/EtOAc, 70/30; 15-40 μm)。收集所需的洗脱成分(F1~F4), 蒸发掉溶剂。产量: 0.15g F1; 0.1g F2; 0.6g F3 (23%) 及 0.8g F4。

将 F3 从乙醚中结晶。滤出沉淀并干燥, 产生: 0.13g 化合物(46); 熔点 137 $^{\circ}\text{C}$ 。

将 F4 从 DIPE 与石油醚中结晶。滤出沉淀并干燥, 产生化合物(47); 熔点 130 $^{\circ}\text{C}$ 。

20

实施例 B7

- a) 于 0 $^{\circ}\text{C}$ 下将 3-氯苯甲过氧酸(0.088 mol)添加到含化合物(48)(按实施例 B2 制备)(0.044 mol)的 CH_2Cl_2 (200 ml)溶液中, 将此混合物于室温下搅拌 12 小时。用 10%碳酸钾洗涤混合物。用硫酸镁使有机层脱水, 过滤并蒸发。将残渣从 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ 中再结晶。产量: 8.2g 环己基(3-甲基-6-喹啉基)甲酮, 1-氧化物(化合物 49) (69%)。

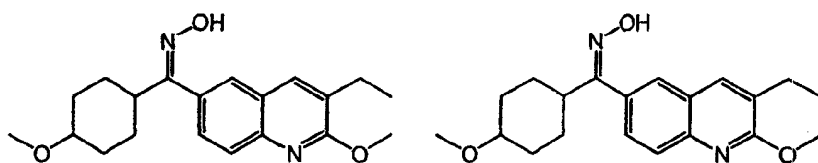
b) 将 4-甲基苯磺酰氯(0.043 mol)添加到含化合物(49)(0.028

mol)的碳酸钾(400 ml)与 CH_2Cl_2 (400 ml) 溶液中, 将此混合物于室温下搅拌 1 小时。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。用硫酸镁使有机层脱水, 过滤并蒸发。将残渣从 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ 中再结晶。产量: 6.64g 6-(环己基)-3-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 50) (85%); 熔点 256.1°C 。

5

实施例 B8

a)

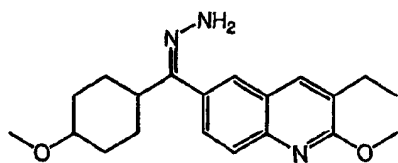


(化合物 51) [1 α (A), 4 α] (化合物 52) [1 α (B), 4 α] 的制备

10 将含化合物 (7) (0.0229 mol)、羟胺 (0.0252 mol) 和 N,N-二乙基乙胺 (0.0252 mol) 的乙醇 (100 ml) 混合物搅拌回流 6 小时, 倒入水中, 用 CH_2Cl_2 萃取, 分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。将残渣从 CH_3CN 中结晶。滤出沉淀并干燥。残渣经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 80/20; 15-40 μm)。收集两个洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 2.8 g 化合物 (44) (36%; 熔点 133°C) 和 3 g 化合物 (45) (38%; 熔点 142°C)。

15

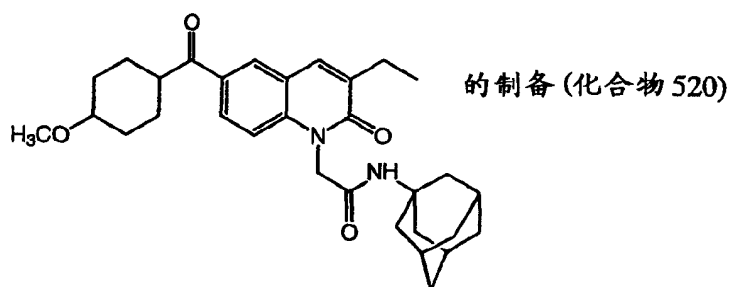
b)



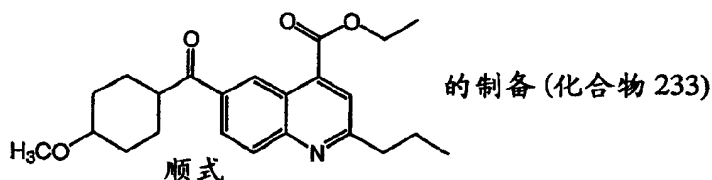
(化合物 53) 的制备

[1 α (Z), 4 α]

20 在室温下将肼 (0.41 mol) 添加到含化合物 (7) (0.015 mol) 的乙醇 (75 ml) 溶液中。将混合物搅拌并回流一夜, 倒入水中, 用 CH_2Cl_2 萃取, 分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0.1)。收集纯洗脱成分, 蒸发掉溶剂。将残渣从乙醚中结晶。滤出沉淀物并干燥。产量: 0.8 g 化合物 (53) (15%); 熔点 110°C 。

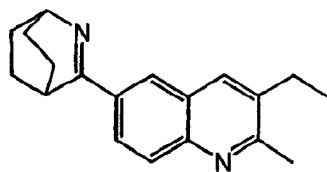
实施例 B9

化合物 400、401、402、403、404 和 405 的制备。取中间体 21 (按
 5 A11 制备) (0.000269 mol)、金刚胺盐酸盐 (0.000404 mol; 1.5 当量)、
 N'-(乙基亚甲胺酰基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺盐酸盐 (0.000404
 mol; 1.5 当量)、1-羟基-1H-苯并三唑 (0.000404 mol; 1.5 当量) 和
 Et₃N (0.000269 mol) 的 CH₂Cl₂ (2 ml) 混合物在室温下搅拌 12 小时。
 蒸发掉溶剂。残渣经 HPLC 纯化。收集产物洗脱成分，蒸发掉溶剂。产
 10 生：0.63 g 化合物 520 (46.37%)。

实施例 B10

15 将含中间体 27 (0.0026 mol) 和中间体 26 (0.0026 mol) 的 EtOH
 (380 ml) 与浓硫酸 (19 ml) 的混合物搅拌并回流 15 小时后冷却到室
 温，倒入冰水中，用碳酸甲碱化，以 EtOAc 萃取。分离有机层，硫酸
 镁脱水，过滤并蒸发溶剂。残渣 (17.9 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱
 液：环己烷/EtOAc, 80/20; 15-35 μm)。收集纯洗脱成分，蒸发掉溶
 20 剂。产量：0.85g F1, 1.1g F2 和 11.5g F3。将 F1 和 F2 分别从石油
 醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：0.34 g 化合物 233。

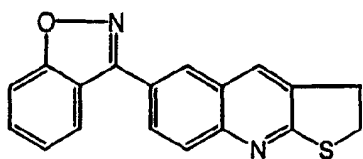
实施例 B11



的制备(化合物 511)

将化合物 22(按 B4 制备)(0.004 mol)的 HCl (3N) (20 ml) 与 THF (20 ml) 混合物搅拌并回流 8 小时, 倒在冰上, 用 NH_2OH 碱化, 以 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣(1.2 g) 经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 93/7/0.5; 15-40 μm)。收集两个洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.5g F1 (41%) 与 0.4g F2。将 F1 自石油醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.17 g 化合物 511 (14%)。

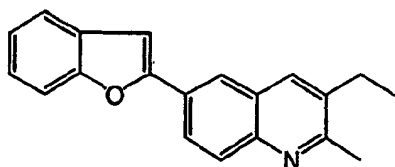
10 实施例 B12



的制备(化合物 514)

将化合物 524(按 B9a 制备)(0.0018 mol)和 85% KOH (0.0094 mol) 的 EtOH (15 ml) 混合物搅拌并回流 24 小时, 倒入水中, 用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣经硅胶柱层析法纯化(洗脱液: CH_2Cl_2 /环己烷 80/20; 15-40 μm)。收集两个洗脱成分, 蒸发掉溶剂。产量: 0.35g F1 (64%), 将 0.17g F1 (SM) 自乙醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.33 g 化合物 514 (60%) (熔点: 185℃)。

20 实施例 B13

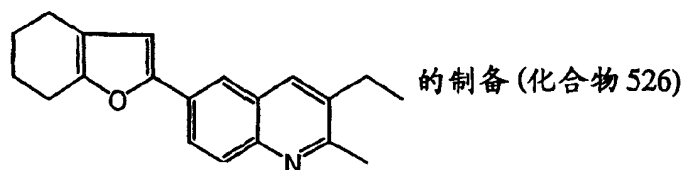


的制备(化合物 515)

将含中间体 28 (0.019 mol)、2-苯并咪唑基二羟硼酸 (0.028 mol)、Pd (PPh_3) (0.001 mol) 和 BHT (少量) 的二噁烷 (25 ml) 与

Na_2CO_3 [2] (25 ml) 的混合物搅拌并回流 8 小时, 用 EtOAc 萃取, 以 NH_4OH 碱化水层, 用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (3.6 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm)。收集纯洗脱成分, 蒸发溶剂。产量: 1.8 g (33%)。将此
 5 洗脱成分自 2-丙酮/乙醚中结晶。滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.39 g 化合物 515 (7%) (熔点: 134 $^\circ\text{C}$)。

实施例 B14

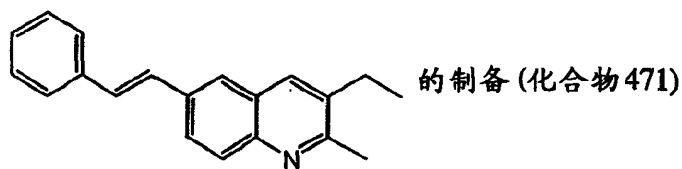


10

在室温下将三乙基硅烷 (0.0012 mol) 缓慢加到含中间体 32 (0.004 mol) 的 CF_3COOH (5 ml) 与 AcOH (10 ml) 的溶液中。通氮下分批加入 NaBH_4 (0.0012 mol)。将此混合物于室温下搅拌 8 小时, 倒在冰上, 用碳酸钾碱化, 用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发
 15 溶剂。残渣 (1.2 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm)。收集两个洗脱成分, 蒸发溶剂。产量: 0.51 g F1 (43%) 和 0.4 g F2。将 F1 溶于 iPrOH 中。添加 HCl/ iPrOH (1 当量)。滤出沉淀物, 干燥。产量: 0.32 g 化合物 526 (熔点: 248 $^\circ\text{C}$)。

20

实施例 B15

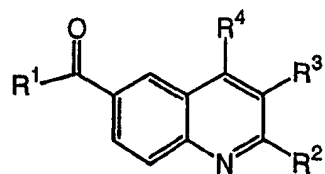


将含中间体 33 (0.082 mol) 和 3-氯-2-乙基-2-丁烯醛 (0.098 mol) 的 AcOH (200 ml) 搅拌并回流 8 小时。蒸发溶剂至干。将残渣溶于 CH_2Cl_2
 25 中, 用 10% 碳酸钾洗涤。分离有机层, 硫酸镁脱水, 过滤并蒸发溶剂。残渣 (27 g) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5 至 92/8;

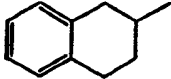
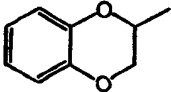
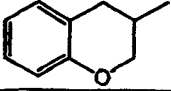
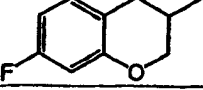
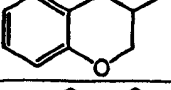
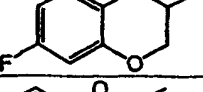
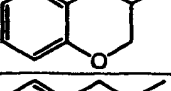
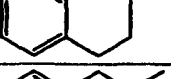
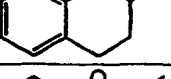
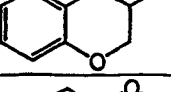
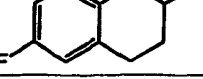
15-35 μm)。收集两个洗脱成分，蒸发溶剂。产量：0.7 g F1 和 5.3 g F2。将 F1 从 2-丙酮/乙醚中结晶。滤出沉淀物，干燥。产量：0.25 g 化合物 471 (2%) (熔点：140°C)。

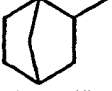
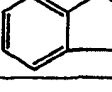
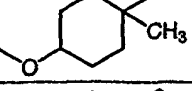
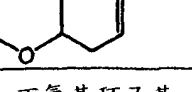
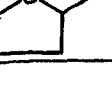
- 5 表 1 至表 8 列出的是按照上述的实施例制备的式 (I-A) 和式 (I-B) 代表的化合物。

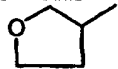
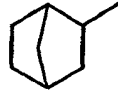
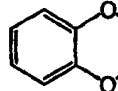
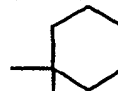
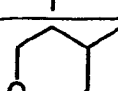
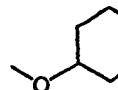
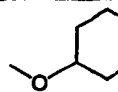
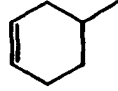
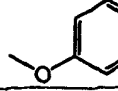
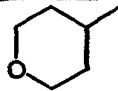
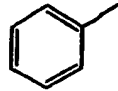
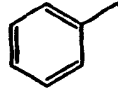
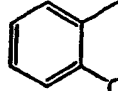
表 1

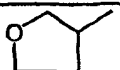
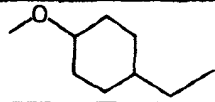
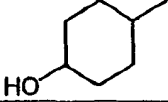
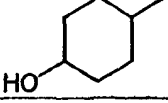
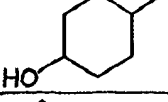
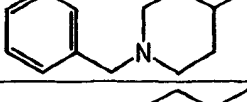
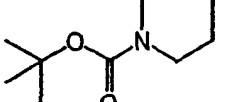
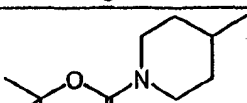
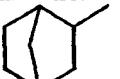
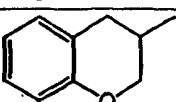
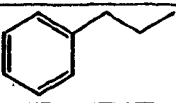
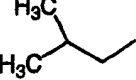
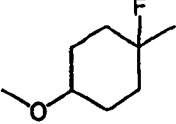
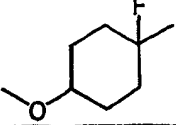
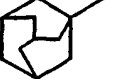


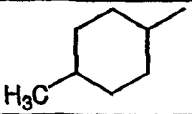
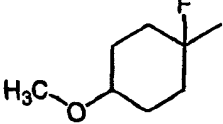
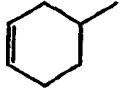
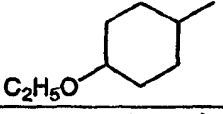
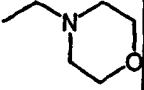
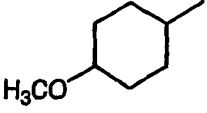
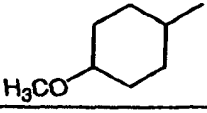
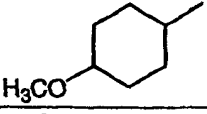
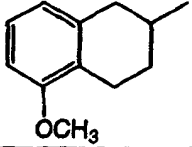
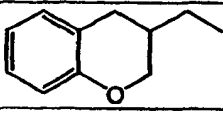
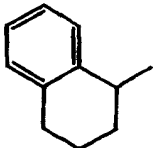
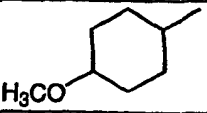
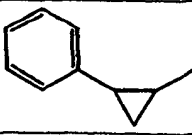
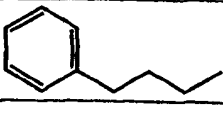
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
54	B2	Cl	乙基	H		-
3	B3a	Cl	乙基	H		熔点 145°C
55	B3b	Cl	乙基	H		熔点 131°C
56	B3b	Cl	乙基	H		熔点 104°C
57	B3b	Cl	乙基	H	苯乙基	熔点 100°C
58	B3b	Cl	乙基	H		熔点 126°C
59	B3b	Cl	乙基	H		熔点 150°C
60	B3b	Cl	乙基	H		熔点 138°C
61	B3b	OCH ₃	乙基	H		-
62	B3b	OCH ₃	乙基	H		熔点 130°C
63	B3b	OCH ₃	乙基	H		熔点 116°C
64	B3b	Cl	乙基	H	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	熔点 82°C
65	B3b	OCH ₃	乙基	H	1-甲基环己基	熔点 82°C
66	B3b	OCH ₃	乙基	H	3-甲氧基环己基	反式; 熔点 94°C
67	B3b	OCH ₃	乙基	H	3-甲氧基环己基	顺式; 熔点 108°C

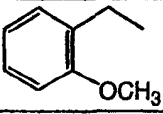
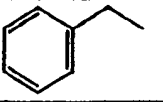
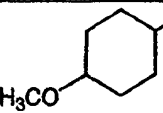
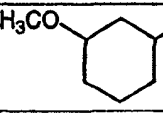
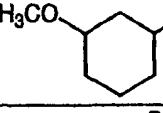
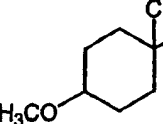
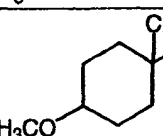
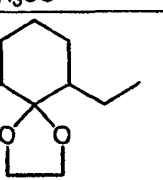
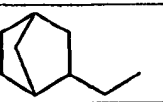
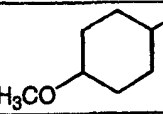
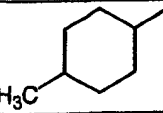
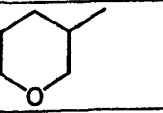
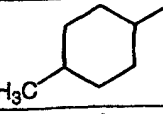
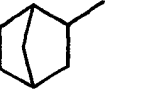
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
68	B3b	OCH ₃	乙基	H	4-甲基乙氧基-环己基	(A), 熔点 82°C
69	B3b	OCH ₃	乙基	H	4-[C(CH ₃) ₃]环己基	反式; 熔点 92°C
70	B3b	OCH ₃	乙基	H	4-[C(CH ₃) ₃]环己基	顺式; 熔点 108°C
71	B3b	OCH ₃	乙基	H	4-甲基环己基	(B), 熔点 92°C
72	B3b	OCH ₃	乙基	H	4-甲基环己基	(A), 熔点 80°C
2	B2	Cl	乙基	H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	熔点 82°C
73	B3b	Cl	乙基	H	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	熔点 82°C
48	B2	H	甲基	H	环己基	-
74	B4	I	乙基	H		-
75	B4	I	乙基	H		熔点 124°C
76	B4	I	乙基	H		熔点 138°C
77	B4	I	乙基	H		熔点 120°C
78	B4	CN	乙基	H		熔点 128°C
79	B4	CN	乙基	H		熔点 136°C
80	B4	CN	乙基	H		熔点 120°C
81	B4	CN	乙基	H		熔点 139°C
82	B4	甲基	乙基	H		熔点 106°C
83	B4	甲基	乙基	H		熔点 149°C
84	B4	甲基	乙基	H		熔点 118°C

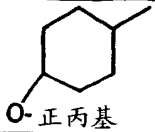
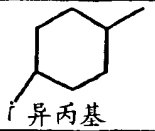
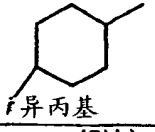
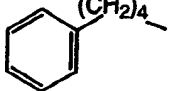
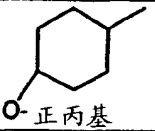
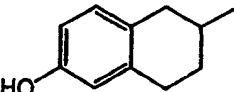
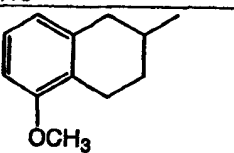
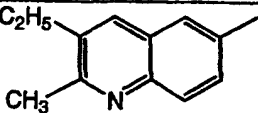
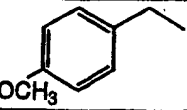
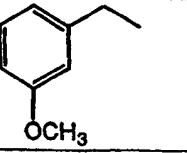
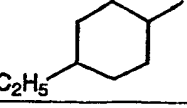
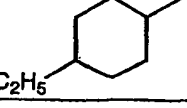
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
85	B4	甲基	乙基	H		熔点 180°C
86	B4	甲基	乙基	H	苯乙基	熔点 53°C
87	B4	甲基	乙基	H		熔点 87°C
88	B4	甲基	乙基	H	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	熔点 68°C
89	B4	甲基	乙基	H		熔点 120°C
31	B4	3-噻唑	乙基	H	4-甲氧基环己基	顺式; 113°C
90	B3b	OCH ₃	H	H	4-甲氧基环己基	反式, 熔点 126°C
91	B3b	OCH ₃	H	H	4-甲氧基环己基	顺式, 熔点 100°C
92	B3b	OCH ₃	H	CH ₃	4-甲氧基环己基	顺式, 熔点 120°C
93	B3b	OCH ₃	H	CH ₃	4-甲氧基环己基	反式, 熔点 111°C
94	B3b	OCH ₃	甲基	H	4-甲氧基环己基	顺式; 熔点 96°C
95	B3b	OCH ₃	苯基	H	4-甲氧基环己基	顺式; HCl (1:1), 熔点 138°C
96	B3b	OCH ₃	丙基	H	4-甲氧基环己基	反式; 熔点 118°C
97	B3b	OCH ₃	丙基	H	4-甲氧基环己基	顺式; 熔点 108°C
98	B3b	OCH ₃	甲基	H	4-甲氧基环己基	顺式; 熔点 104°C
99	B4	N(CH ₃) ₂	乙基	H		(B); 熔点 102°C
100	B3b	Cl	乙基	H		熔点 114°C
101	B4	甲基	乙基	H	4-丁氧基环己基	顺式; 熔点 86°C
102	B3b	Cl	乙基	H		熔点 78°C

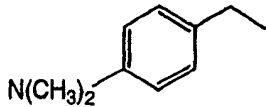
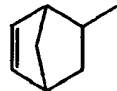
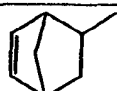
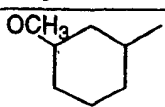
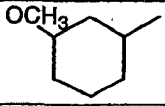
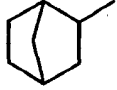
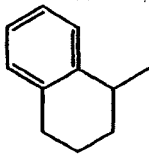
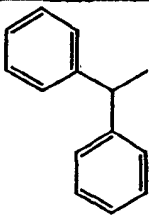
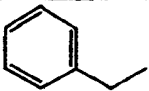
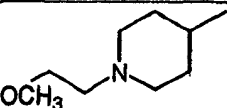
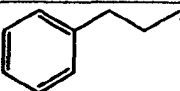
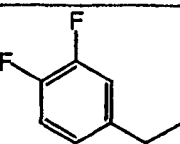
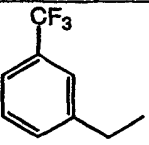
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
103	B3b	Cl	乙基	H		熔点 91°C
104	B4	N(CH ₃) ₂	乙基	H		熔点 103°C
105	B4	N(CH ₃) ₂	乙基	H		熔点 170°C
106	B3b	Cl	乙基	H		熔点 137°C
107	B3b	Cl	乙基	H		熔点 137°C
108	B4	甲基	乙基	乙基	4-甲氧基环己基	顺式; 熔点 91°C
109	B4	甲基	乙基	H	4-乙氧基环己基	反式; 熔点 150°C
110	B4	甲基	乙基	H		熔点 90°C
111	B4	甲基	乙基	H		熔点 94°C
112	B4	甲基	乙基	H		熔点 176°C
113	B4	甲基	乙基	H		熔点 106°C
114	B4	丙基	H	H	4-甲氧基环己基	顺式; 熔点 74°C
115	B4	甲基	乙基	H	4-乙氧基环己基	顺式; 熔点 108°C
116	B4	甲基	乙基	H		熔点 110°C
117	B3b	Cl	乙基	H		熔点 124°C
118	B3b	Cl	乙基	H		熔点 107°C
119	B3b	Cl	乙基	H		熔点 129°C

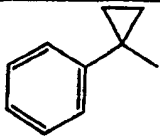
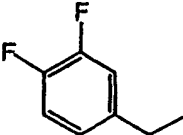
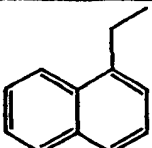
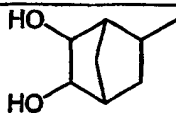
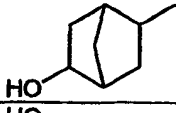
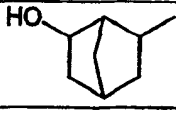
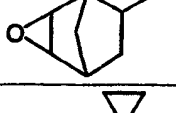
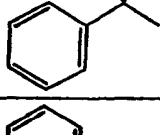
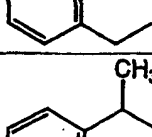
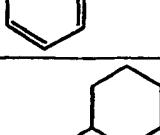
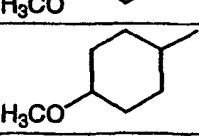
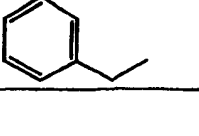
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
120	B4	甲基	乙基	H		熔点 106°C
41	B3b	Cl	乙基	H		反式; 熔点 157°C
182	B3b	甲基	乙基	H		顺式; 熔点 170°C
183	B3b	甲基	乙基	H		反式; 熔点 144°C
184	B3b	甲基	乙基	H		熔点 138°C
185	B3b	Cl	乙基	H		熔点 120°C
186	B3b	Cl	乙基	H		
187	B3b	甲基	乙基	H		熔点 162°C
216	B4	CC≡N	乙基	H		熔点 :160°C
217	B4	甲基	乙基	H		乙二酸盐 (1:1); 熔点 :143°C
218	B4	I	乙基	H		熔点 :102°C
219	B4	CC≡N	乙基	H		熔点 :115°C
220	B4	Cl	乙基	H		(A); 熔点 :107°C
221	B4	Cl	乙基	H		(B); 熔点 :113°C
222	B4	I	乙基	H		熔点 :206°C

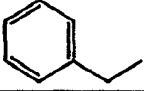
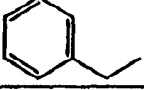
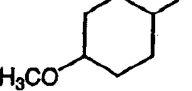
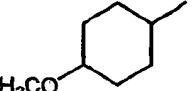
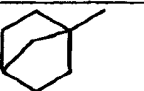
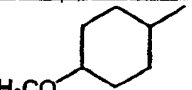
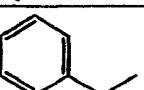
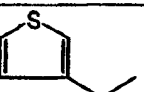
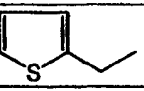
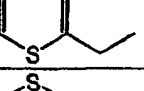
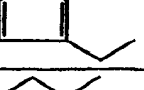
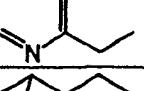
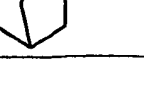
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
223	B4	Cl	乙基	H		(反式); 熔点 :117°C
224	B4	甲基	乙基	H		(A); 熔点 :103°C
225	B2	Cl	乙基	H		熔点 :94°C
226	B3b	Cl	乙基	H		(反式); 熔点 :157°C
227	B3c	甲氧基		H		熔点 :204°C
228	B4	Cl	乙基	H		(A); 熔点 :136°C
229	B3b	正丙基	H	H		(反式); HCl (1:1); 熔点 :150°C
230	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :116°C
231	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :120°C
232	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :112°C
233	B10	异丙基	H	C(=O)O-C ₂ H ₅		(顺式); 熔点 :91°C
234	B4	甲基	乙基	H		熔点 :122°C
235	B4	甲基	乙基	H		熔点 :106°C

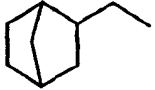
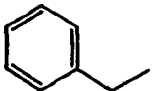
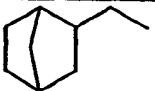
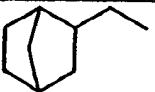
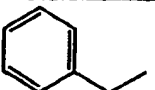
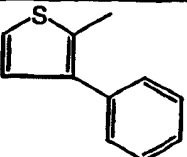
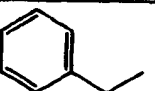
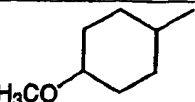
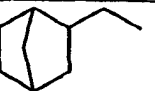
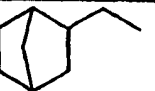
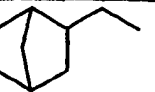
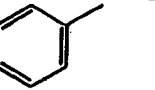
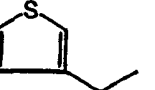
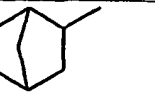
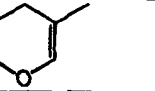
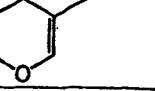
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
236	B4	甲基	乙基	H		熔点 :104°C
237	B4	甲基	乙基	H		熔点 :90°C
238	B4	甲基	H	H		(顺式); 熔点 :80°C
239	B3b	Cl	乙基	H		(反式); 熔点 :126°C
240	B3b	Cl	乙基	H		(顺式); 熔点 :128°C
241	B4	甲基	乙基	H		(A); 熔点 :90°C
242	B4	甲基	乙基	H		(B); 熔点 :110°C
243	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :134°C
244	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :127°C
245	B4	NHC(=O)NH ₂	乙基	H		(顺式); 熔点 :176°C
246	B4	甲基	乙基	H		(B)
247	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :92°C
248	B4	甲基	乙基	H		(A); 熔点 :80°C
249	B3b	Cl	乙基	H		(B); 熔点 :138°C

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
250	B4	甲基	乙基	H	 O-正丙基	(反式); 熔点 :118°C
251	B4	甲基	乙基	H		(B); HCl(1:1)
252	B3b	Cl	乙基	H	 异丙基	(A)
253	B3b	Cl	乙基	H	 异丙基	(B)
254	B3b	甲基	乙基	H	 (CH ₂) ₄	熔点 :74°C
255	B4	甲基	乙基	H	 O-正丙基	(顺式); 熔点 :68°C
256	B4	甲基	乙基	H	 HO	熔点 :210°C
257	B4	甲基	乙基	H	 OCH ₃	熔点 :113°C
258	B4	甲基	乙基	H	 C ₂ H ₅ CH ₃	熔点 :92°C
259	B3b	甲基	乙基	H	 OCH ₃	熔点 :115°C
260	B3b	甲基	乙基	H	 OCH ₃	熔点 :60°C
261	B3b	Cl	乙基	H	 C ₂ H ₅	(A); 熔点 :86°C
262	B3b	Cl	乙基	H	 C ₂ H ₅	(B); 熔点 :101°C

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
263	B3b	甲基	乙基	H		熔点 :130°C
264	B3b	Cl	乙基	H		(A); 熔点 :124°C
265	B3b	Cl	乙基	H		(B); 熔点 :126°C
266	B4	N(CH ₃) ₂	乙基	H		(反式); 熔点 :102°C
267	B4	N(CH ₃) ₂	乙基	H		(顺式); HCl(1:1); 熔点 :170°C
268	B4	甲基	乙基	H		(A);HCl(1:1); 熔点 :206°C
269	B4	甲基	乙基	H		熔点 :104°C
270	B3b	甲基	乙基	H		熔点 :117°C
271	B4	NHC ₂ H ₅ OCH ₃	乙基	H		-
272	B4	甲基	乙基	H		-
273	B4	NH ₂	乙基	H		-
274	B3b	Cl	乙基	H		-
275	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :99°C

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
276	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :95°C
277	B4	甲基	乙基	H		熔点 :105°C
278	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :141°C
279	B4	Cl	乙基	H		熔点 :168°C
280	B4	Cl	乙基	H		-
281	B4	Cl	乙基	H		熔点 :140°C
282	B4	Cl	乙基	H		熔点 :169°C
283	B4	甲基	乙基	H		熔点 :96°C
284	B3b	Cl	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H		熔点 :115°C
285	B4	甲基	乙基	H		熔点 :133°C
286	B4	甲基	CH ₂ OCH ₃	H		(反式); 熔点 :106°C
287	B4	甲基	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H		(顺式); 熔点 :110°C
288	B3b	Cl	正丙基	H		熔点 :110°C

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
289	B4	NH ₂	乙基	H		熔点 :218°C
290	B4	甲基	正丙基	H		熔点 :90°C
291	B3b	Cl	正丙基	H		(顺式); 熔点 :128°C
292	B3b	Cl	正丙基	H		(反式); 熔点 :104°C
293	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :106°C
294	B4	甲基	正丙基	H		(顺式); 熔点 :94°C
295	B4	甲基	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H		熔点 :83°C
296	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :99°C
297	B3b	Cl	乙基	H		熔点 :110°C
298	B4	甲基	乙基	H		熔点 :93°C
299	B4	甲基	乙基	H		熔点 :105°C
300	B4	甲基	乙基	H		熔点 :114°C
301	B3b	甲基	乙基	H		熔点 :143°C
302	B4	甲氧基	乙基	H		熔点 :93°C
303	B4	甲基	乙基	H		熔点 :82°C
304	B4	正丁基	乙基	H		-

化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
305	B3b	Cl	正丙基	H		熔点 :125°C
306	B1	甲基	C(=O)OC ₂ H ₅	H		熔点 :136°C
307	B4	甲基	正丙基	H		熔点 :81°C
308	B4	甲氧基	正丙基	H		熔点 :80°C
309	B4	I	正丙基	H		熔点 :120°C
310	B3d	甲基	乙基	H		.HCl(1:1); 熔点 :129°C
311	B3b	Cl	H	H		熔点 :160°C
312	B3b	Cl	H	H		(反式); 熔点 :145°C
313	B3b	Cl	H	H		熔点 :103°C
314	B4	正丙基	正丙基	H		.HCl(1:1); 熔点 :150°C
315	B4	正丙基	乙基	H		.HCl(1:1)
316	B4	正丙基	H	H		.HCl(1:1); 熔点 :140°C
317	B3b	Cl	H	H		熔点 :168°C
318	B4	甲基	正丙基	H		.HCl(1:1); 熔点 :200°C
509	B3b	Cl	乙基	H		-
510	B4	甲基	乙基	H		.H ₂ O(1:1)

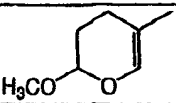
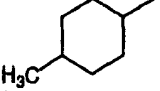
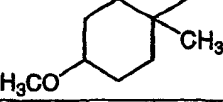
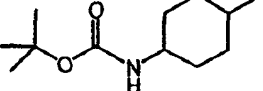
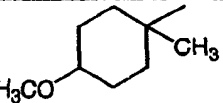
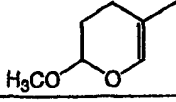
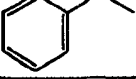
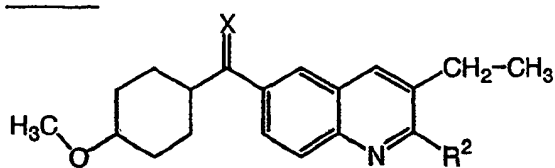
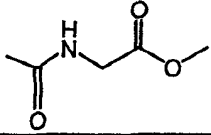
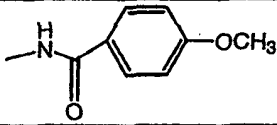
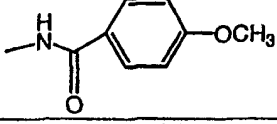
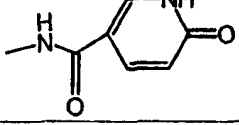
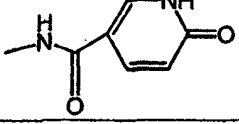
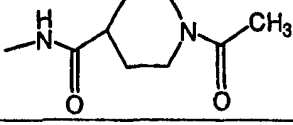
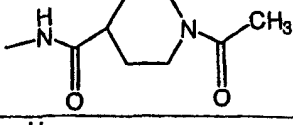
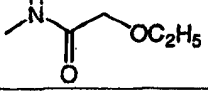
化合物号	实施例号	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	物理数据
513	B4	甲基	乙基	H		-
516	B4	Cl	乙基	H		熔点: 120°C
517	B4	I	乙基	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-
518	B4	Cl	乙基	H		-
519	B4	Cl	乙基	H		(A+B)
521	B4	I	乙基	H		-
522	B4	甲基	乙基	H		(A)
1	B4	甲基	乙基	H		(A)
525	B4	Cl	乙基	H		-
527	B4	F	乙基	H		熔点: 116°C

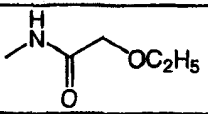
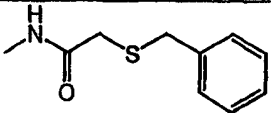
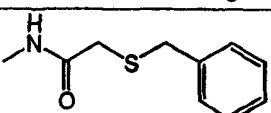
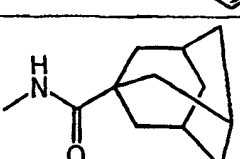
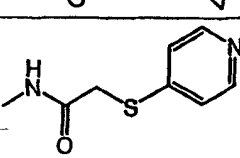
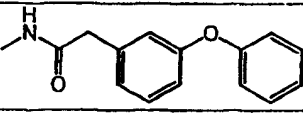
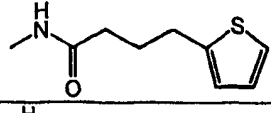
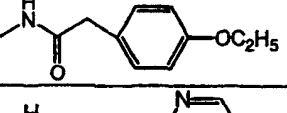
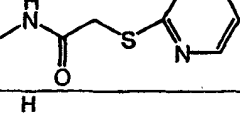
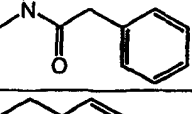
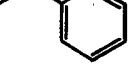
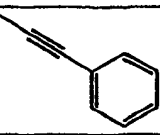
表2



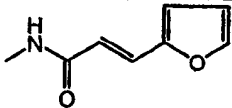
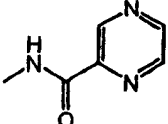
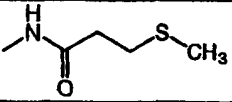
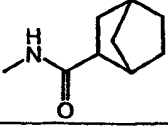
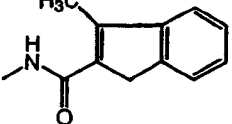
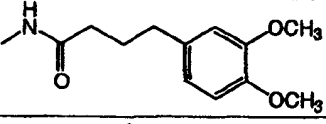
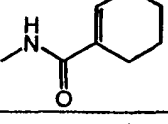
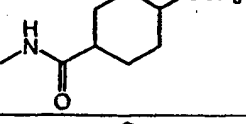
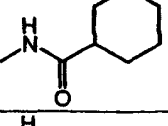
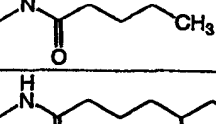
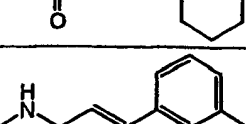
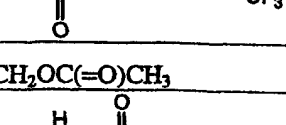
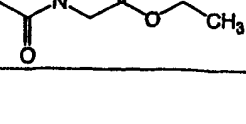
化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
5	B3b	Cl	O	反式; 熔点 120°C
121	B3b	1-吡啶基	O	顺式; HCl (1:1)
122	B3b	1-吡啶基	O	反式; HCl (1:1); 熔点 128°C
123	B3b	4-硫吗啉基	O	顺式; 熔点 105°C
124	B3b	4-硫吗啉基	O	反式; 熔点 115°C

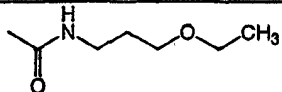
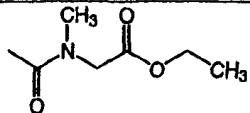
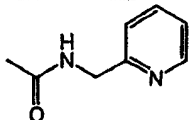
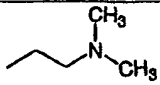
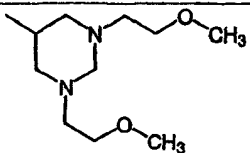
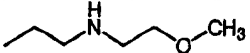
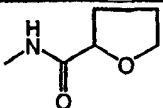
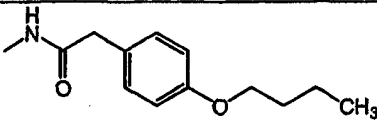
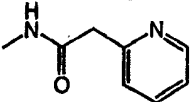
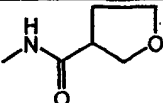
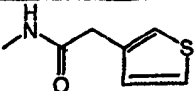
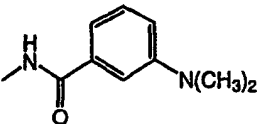
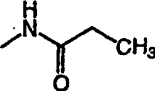
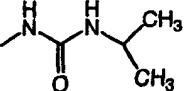
化合物号	实施 例号	R ²	X	物理数据
125	B3b	4-吗啉基	O	反式; 熔点 118°C
126	B3b	4-吗啉基	O	顺式; 熔点 118°C
127	B3b	-N(CH ₃) ₂	O	反式; 熔点 96°C
128	B3b	-N(CH ₃) ₂	O	顺式; 熔点 114°C
4	B3b	Cl	O	顺式; 熔点 123°C
8	B3c	OCH ₃	O	反式; 熔点 68°C
7	B3c	OCH ₃	O	顺式; 熔点 116°C
6	B4	乙酰基	O	反式; 熔点 108°C
129	B4	乙酰基	O	顺式; 熔点 106°C
11	B4	NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	O	反式; 熔点 107°C
10	B4	NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	O	顺式; 熔点 115°C
12	B4	NH-(CH ₂) ₂ -SCH ₃	O	顺式; 熔点 120°C
13	B4	NH-(CH ₂) ₂ -SCH ₃	O	反式; 熔点 125°C
14	B4	-C≡C-Si(CH ₃) ₃	O	顺式; 熔点 114°C
16	B4	-C≡C-Si(CH ₃) ₃	O	反式; 熔点 108°C
15	B4	-C≡CH	O	顺式; 熔点 132-133°C
17	B4	-C≡CH	O	反式; 熔点 128°C
18	B4	-C≡C-CH ₂ OH	O	顺式; 熔点 113°C
130	B4	-C≡C-CH ₂ OH	O	反式; 熔点 108°C
19	B4	F	O	顺式; 熔点 92-99°C
20	B4	F	O	反式; 熔点 114°C
21	B4	I	O	顺式; 熔点 110°C
22	B4	CN	O	顺式; 熔点 137-138°C
26	B4	H	O	反式
23	B4	-C(=O)-OCH ₃	O	顺式; 熔点 91°C
24	B4	-C(=O)-OCH ₃	O	反式; 熔点 99°C
25	B4	H	O	顺式; 熔点 88°C
27	B4	甲基	O	顺式; 熔点 110-112°C
131	B4	甲基	O	反式; 熔点 25°C
28	B4	乙基	O	顺式; 熔点 108°C
132	B4	乙基	O	反式; 熔点 103°C
29	B4	苯基	O	反式; 熔点 112°C
30	B4	2-噻吩基	O	熔点; 142°C
133	B4	2-噻唑基	O	熔点; 108°C

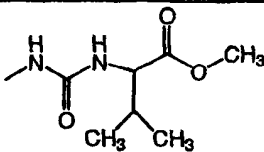
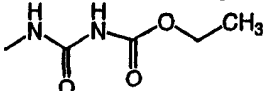
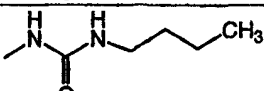
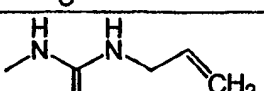
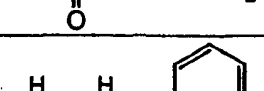
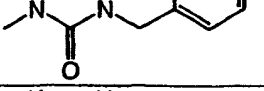
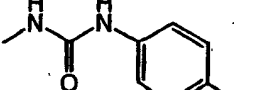
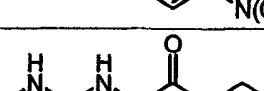
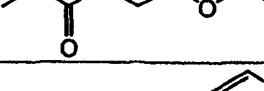
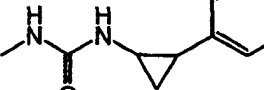
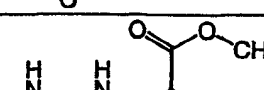
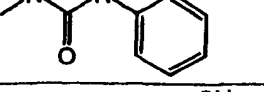
化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
134	B4	2-咪喃基	O	顺式; 熔点 105°C
51	B8a	OCH ₃	N-OH	[1α(A),4α]; 熔点 133°C
52	B8a	OCH ₃	N-OH	[1α(B),4α]; 熔点 142°C
53	B8b	OCH ₃	NNH ₂	[1α(Z),4α]; 熔点 110°C
135	B4	NH ₂	O	顺式; 熔点 203°C
136	B4	NH ₂	O	反式; 熔点 202°C
137	B4	-C(=O)-OCH(CH ₃) ₂	O	顺式; 熔点 105°C
138	B4	-C(=O)-OCH(CH ₃) ₂	O	反式; 熔点 88°C
38	B4	SCH ₃	O	顺式; 熔点 124°C
39	B4	SCH ₃	O	反式; 熔点 116°C
32	B4		O	顺式; 熔点 130°C
139	B4	乙基	O	顺式; 熔点 180°C
188	B4	NH ₂	O	顺式+反式
189	B4		O	顺式; 熔点 154°C
190	B4		O	反式; 熔点 156°C
191	B4		O	顺式; 熔点 >260°C
192	B4		O	.H ₂ O (1:1); 反式; 熔点 248°C
193	B4		O	顺式; 反式 224°C
194	B4		O	反式; 反式 234°C
195	B4		O	顺式; 反式 108°C

化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
196	B4		O	反式; 熔点 127°C
197	B4		O	顺式; 熔点 150°C
198	B4		O	反式; 熔点 90°C
199	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 475.4
200	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 464.3
201	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 523.3
202	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 465.3
203	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 475.4
204	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 465.3
205	B4		O	-
319	B4		O	(顺式); 乙二酸盐 (1:1); 熔点 :160°C
320	B4		O	(顺式); 熔点 :150°C
321	B4	甲氧基	CH ₂	(顺式); HCl(1:1); 熔点 :118°C
322	B4	正丁基	O	(顺式); HCl(1:1); 熔点 :158°C

化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
323	B4		O	-
324	B4		O	-
325	B4		O	-
326	B4		O	-
327	B4		O	-
328	B4		O	-
329	B4		O	-
330	B4		O	-
331	B4		O	-
332	B4		O	-
333	B4		O	-
334	B4		O	-
335	B4		O	-

化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
336	B4		O	-
337	B4		O	-
338	B4		O	-
339	B4		O	-
340	B4		O	-
341	B4		O	-
342	B4		O	-
343	B4		O	-
344	B4		O	-
345	B4		O	-
346	B4		O	-
347	B4		O	-
348	B4	CH ₂ OC(=O)CH ₃	O	(顺式); 熔点 :74°C
349	B4		O	-

化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
350	B4		O	-
351	B4		O	-
352	B4		O	-
353	B4		O	(A);.HCl(1:2).H2O(1:1); 熔点 :166°C
354	B4		O	(顺式)
355	B4		O	-
356	B4		O	-
357	B4		O	-
358	B4		O	-
359	B4		O	-
360	B4		O	-
361	B4		O	-
362	B4		O	-
363	B4		O	-

化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
364	B4		O	-
365	B4		O	-
366	B4		O	-
367	B4		O	-
368	B4		O	-
369	B4		O	-
370	B4		O	-
371	B4		O	-
372	B4		O	-
373	B4		O	-
374	B4		O	-
375	B4		O	-

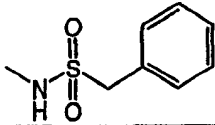
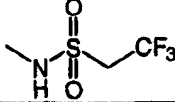
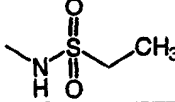
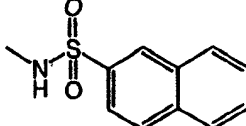
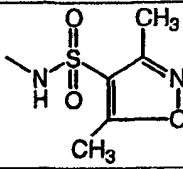
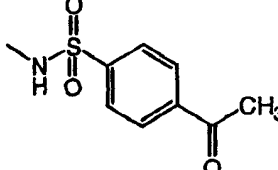
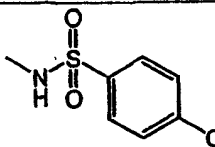
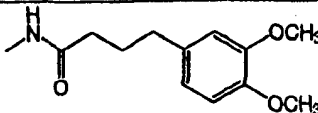
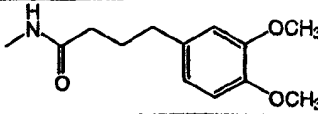
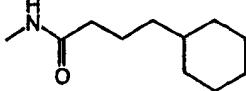
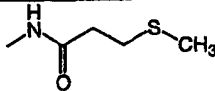
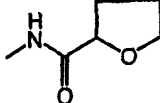
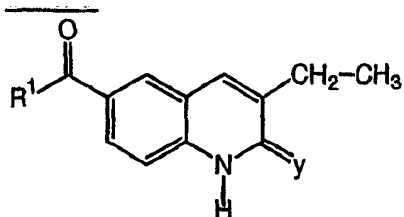
化合物号	实施例号	R ²	X	物理数据
376	B4		O	-
377	B4		O	-
378	B4		O	-
379	B4		O	-
380	B4		O	-
381	B4		O	-
382	B4		O	-
383	B4		O	(顺式); 熔点 :148°C
384	B4		O	(反式); 熔点 :141°C
385	B4		O	熔点 :130°C
386	B4		O	(顺式); 熔点 :140°C
387	B4		O	(反式); 熔点 :155°C

表3



化合物号	实施例号	Y.		物理数据
140	B4	O		熔点 220°C
141	B4	O		熔点 213°C
142	B4	O		熔点 148°C
143	B4	O	1-甲基环己基	熔点 195-210°C
144	B4	O	3-甲氧基环己基	顺式; 熔点 156°C
145	B4	O	3-甲氧基环己基	反式; 熔点 156-163°C
146	B4	O	4-(二甲基乙基)环己基	熔点 230°C
147	B4	O	4-(甲基乙氧基)环己基	熔点 186°C
148	B4	O	4-甲基环己基	反式; 熔点 214°C
36	B4	S	4-甲氧基环己基	顺式; 熔点 224°C
37	B4	S	4-甲氧基环己基	反式; 熔点 220°C
149	B4	O		熔点 188°C
40	B4	O		熔点 192°C
150	B4	O		顺式; 熔点 226°C
151	B4	O		反式; 熔点 226°C
152	B4	O		熔点 213°C
153	B4	O		熔点 200°C

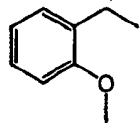
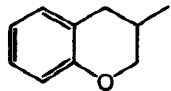
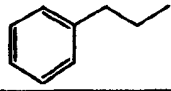
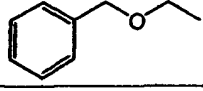
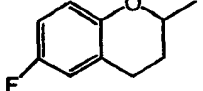
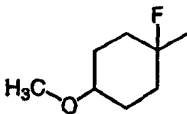
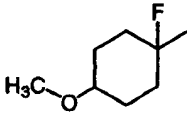
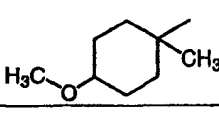
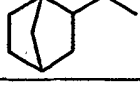
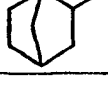
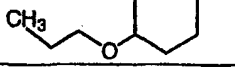
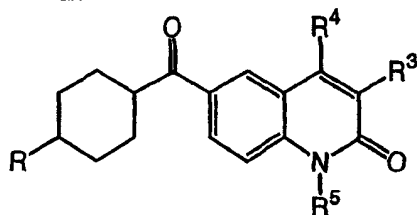
化合物号	实施例号	Y.	R ¹	物理数据
154	B4	O		熔点 210°C
155	B4	O	4,4-二甲基环己基	熔点 242°C
388	B4	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	熔点 189°C
389	B4	O		熔点 228°C
390	B4	O		熔点 197°C
391	B4	O		熔点 145°C
392	B4	O		熔点 192°C
393	B4	O		(B); 熔点 :224°C
394	B4	O		(A); 熔点 :201°C
395	B4	O		(A); 熔点 :207°C
396	B4	O		熔点 :212°C
397	B4	O		(B); 熔点 :238°C
398	B4	O		熔点 :234°C
399	B4	O		(顺式); 熔点 :192°C

表4



化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	R ⁵	R	物理数据
156	B4	乙基	H	H	OCH ₃	反式; 熔点 252°C
157	B4	H	H	H	OCH ₃	(顺式+反式); 熔点 244°C
158	B4	H	甲基	H	OCH ₃	顺式; 熔点 >260°C
159	B4	甲基	H	H	OCH ₃	顺式; 熔点 254°C
160	B4	甲基	H	H	OCH ₃	反式; 熔点 >260°C
161	B4	丙基	H	H	OCH ₃	熔点 208°C
162	B4	丙基	H	H	OCH ₃	反式; 熔点 232°C
9	B4	乙基	H	H	OCH ₃	顺式; 熔点 224-226°C
43	B5	乙基	H	CH ₃	OCH ₃	反式; 熔点 116°C
42	B5	乙基	H	CH ₃	OCH ₃	顺式; 熔点 125°C
44	B6	乙基	H	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	OCH ₃	顺式; 熔点 152°C
45	B4	乙基	H	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	OCH ₃	反式; 熔点 147°C
46	B4	乙基	H	苄基	OCH ₃	顺式; 熔点 137°C
47	B4	乙基	H	苄基	OCH ₃	反式; 熔点 130°C
50	B7	甲基	H	H	H	熔点 256.1°C
163	B4	乙基	乙基	H	OCH ₃	顺式; 熔点 221°C
164	B4	乙基	乙基	H	OCH ₃	顺式; 熔点 221°C
165	B4	乙基	乙基	H	OCH ₃	反式; 熔点 215°C
166	B4	乙基	H		OCH ₃	LC/MS [M+H] ⁺ ; 429.4
167	B4	乙基	H		OCH ₃	LC/MS [M+H] ⁺ ; 451.3
168	B4	H	H	H	OCH ₃	顺式; 熔点 106°C
169	B4	乙基	H		OCH ₃	LC/MS [M+H] ⁺ ; 409.3

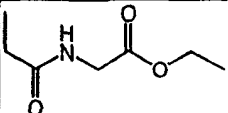
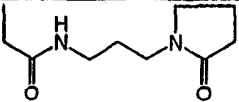
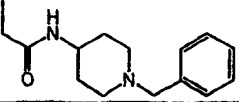
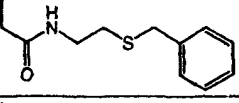
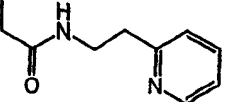
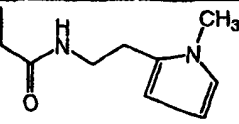
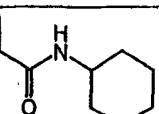
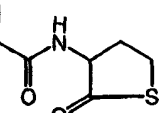
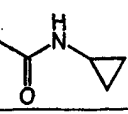
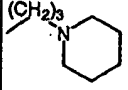
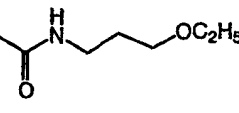
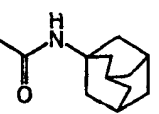
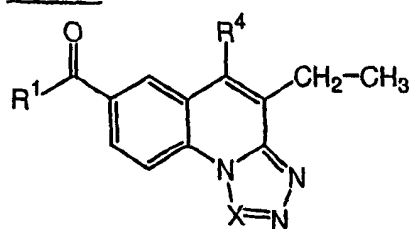
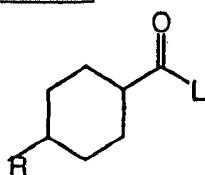
化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	R ⁵	R	物理数据
400	B9	乙基	H		OCH ₃	-
401	B9	乙基	H		OCH ₃	-
402	B9	乙基	H		OCH ₃	-
403	B9	乙基	H		OCH ₃	-
404	B9	乙基	H		OCH ₃	-
405	B9	乙基	H		OCH ₃	-
406	B4	乙基	H		OCH ₃	-
407	B4	乙基	H		OCH ₃	-
408	B4	乙基	H		OCH ₃	-
409	B3b		H	H	OCH ₃	熔点 :168°C
410	B4	CH ₂ OCH ₃	H	H	OCH ₃	熔点 :194°C
508	B4	乙基	H		OCH ₃	-
520	B9	乙基	H		OCH ₃	-

表5

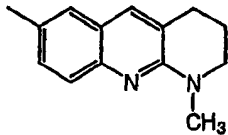
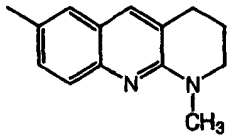
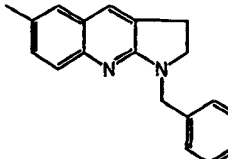
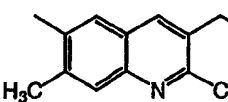
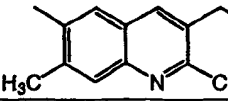
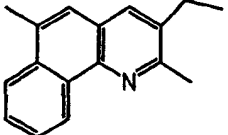
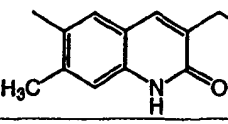
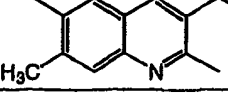
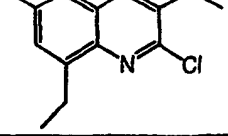
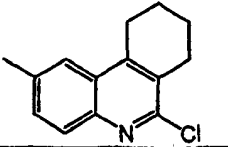
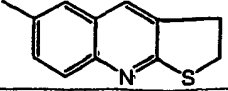


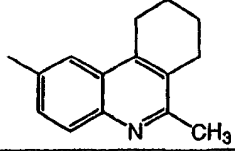
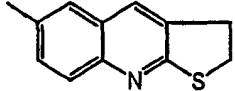
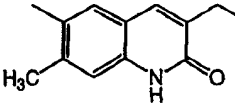
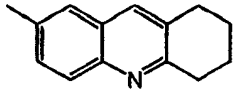
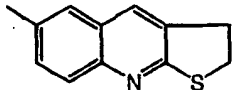
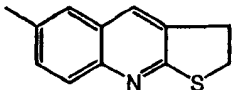
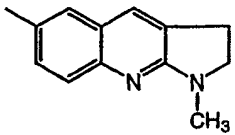
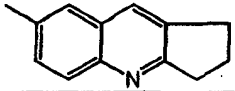
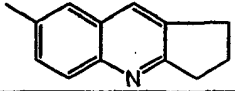
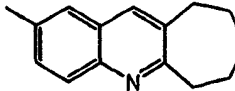
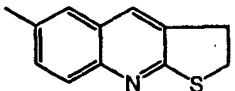
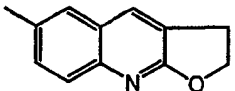
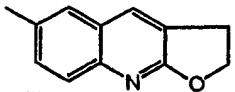
化合物号	实施例号	R ⁴	R ¹	X	物理数据
33	B4	H	甲氧基环己基	CH	顺式; 熔点 224°C
34	B4	H	甲氧基环己基	CH	反式; 熔点 185°C
35	B4	H	甲氧基环己基	N	顺式; 熔点 160-172°C
170	B4	H	甲氧基环己基	N	反式; 熔点 146°C
171	B4	H		N	(B); 熔点 165°C
172	B4	H	甲基环己基	N	顺式+反式; 熔点 143°C
173	B4	乙基	甲氧基环己基	N	顺式; 熔点 :126°C
411	B4	H		N	熔点 :109°C
412	B4	H		N	熔点 :180°C
413	B4	H		N	(A)
414	B4	H		N	熔点 :156°C

表6



化合物号	实施例号	R	L	物理数据
49	B7	H		-
174	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 115°C
175	B3b	OCH ₃		反式; 熔点 141°C
176	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 149°C
177	B3b	OCH ₃		熔点 126°C
178	B3b	OCH ₃		反式; 熔点 160°C
179	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 119°C
180	B3b	OCH ₃		反式; 熔点 124°C
181	B3b	OCH ₃		反式; 熔点 92°C
206	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 144°C

化合物号	实施例号	R	L	物理数据
207	B3b	OCH ₃		反式; 熔点 125°C
208	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 127°C
209	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 101°C
210	B3b	OCH ₃		顺式; 熔点 104°C
211	B3b	OCH ₃		反式; 熔点 134°C
212	B4	OCH ₃		顺式; 熔点 141°C
213	B4	OCH ₃		反式; 熔点 215°C
214	B4	OCH ₃		顺式; 熔点 139°C
215	B3b	OCH ₃		反式
415	B3b	OCH ₃		(顺式); 熔点 :136°C
416	B3b	OCH ₃		(顺式)

化合物号	实施例号	R	L	物理数据
417	B4	OCH ₃		(cis); mp. :149°C
418	B3b	OCH ₃		(反式); 熔点 :132°C
419	B4	OCH ₃		(顺式); 熔点 :217°C
420	B3b	OCH ₃		(顺式); HCl(1:1); 熔点 :200°C
421	B4	OH		(顺式); 熔点 :215°C
422	B4	OH		(反式); 熔点 :178°C
423	B3b	OCH ₃		熔点 :160°C
424	B3b	OCH ₃		(顺式); 熔点 :106°C
425	B3b	OCH ₃		(反式); 熔点 :120°C
426	B3b	OCH ₃		(顺式); 熔点 :121°C
427	B3b	H		熔点 :156°C
428	B3b	OCH ₃		(顺式); 熔点 :156°C
429	B3b	OCH ₃		(反式); 熔点 :197°C

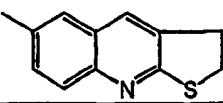
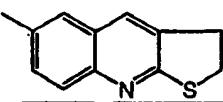
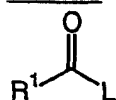
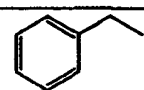
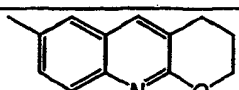
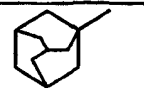
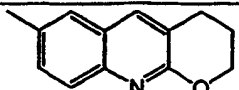
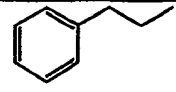
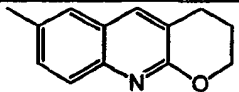
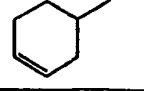
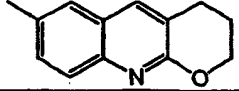
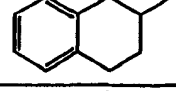
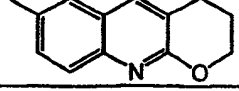
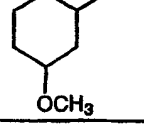
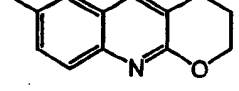
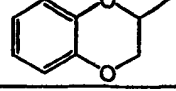
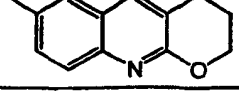
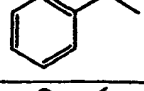
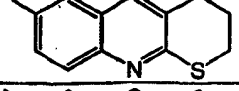
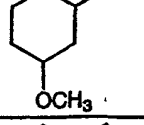
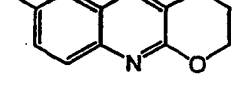
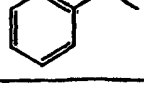
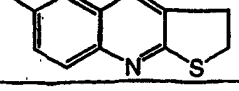
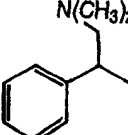
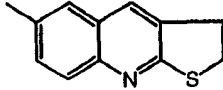
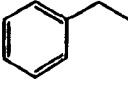
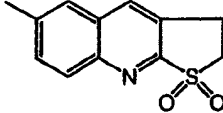
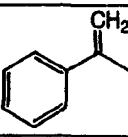
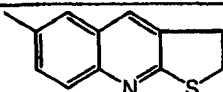
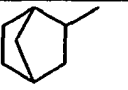
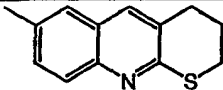
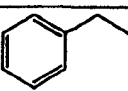
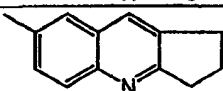
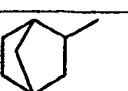
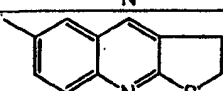
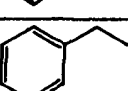
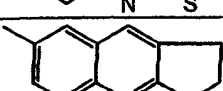
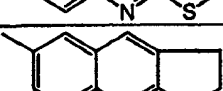
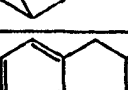
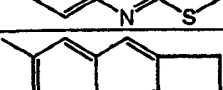
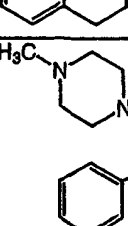
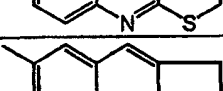
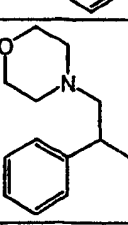
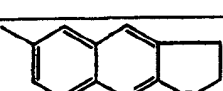
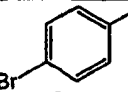
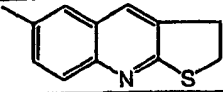
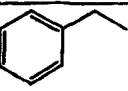
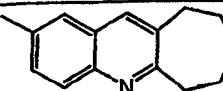
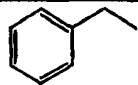
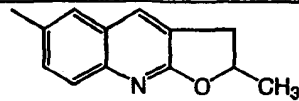
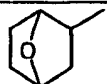
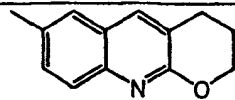
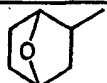
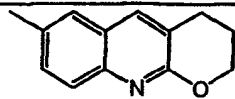
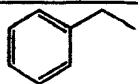
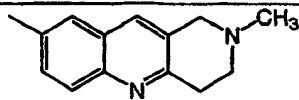
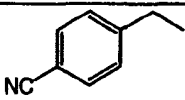
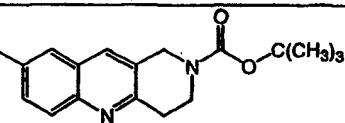
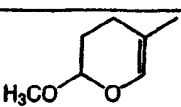
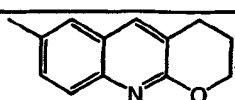
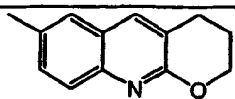
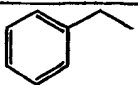
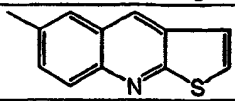
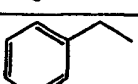
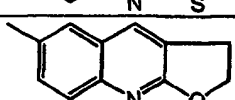
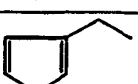
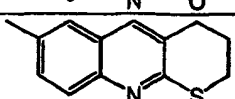
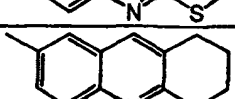
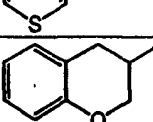
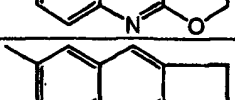
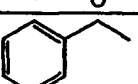
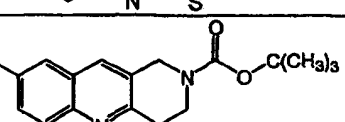
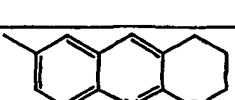
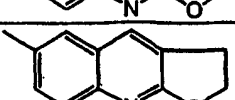
化合物号	实施例号	R	L	物理数据
430	B3b	CH ₃		(B)
431	B3b	CH ₃		(A)

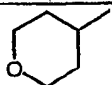
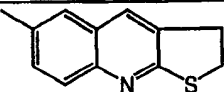
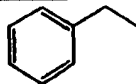
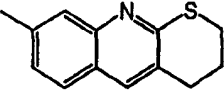
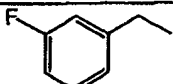
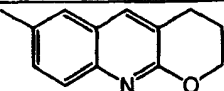
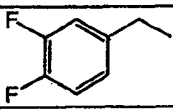
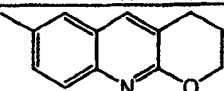
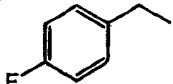
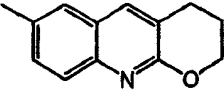
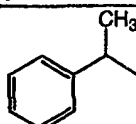
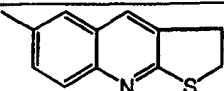
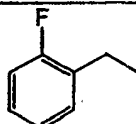
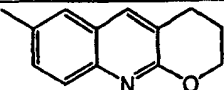
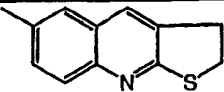
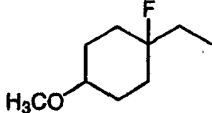
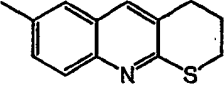
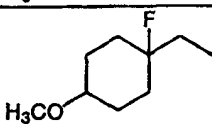
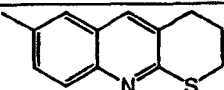
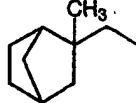
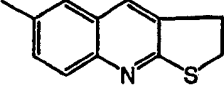
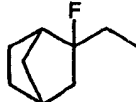
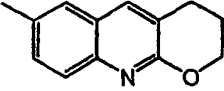
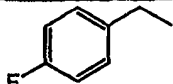
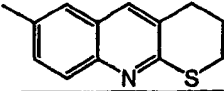
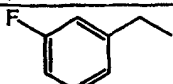
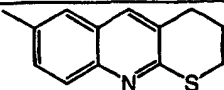
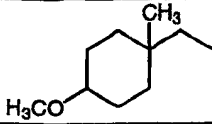
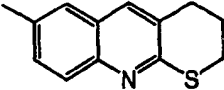
表7

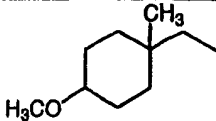
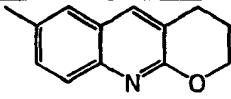
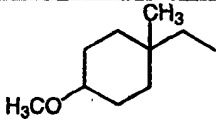
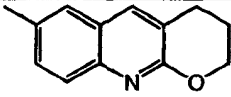
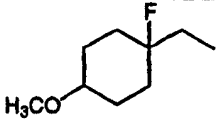
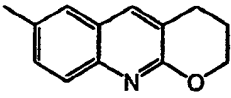
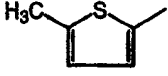
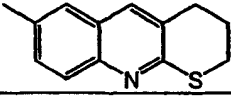
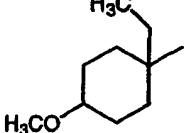
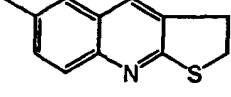
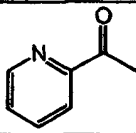
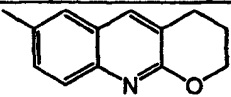
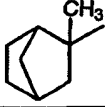
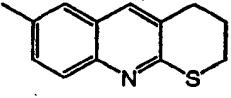
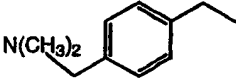
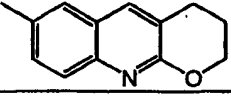
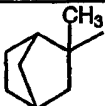
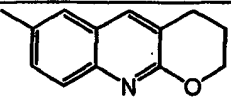
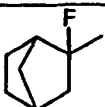
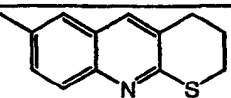
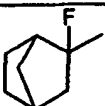
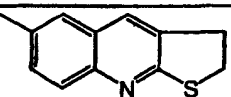
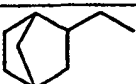
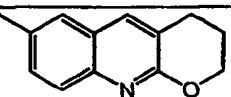
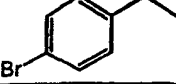
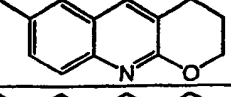
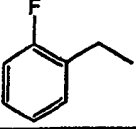
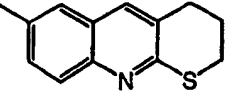


化合物号	实施例号	R ¹	L	物理数据
432	B4			熔点 :128°C
433	B4			熔点 :175°C
434	B4			熔点 :170°C
435	B4			熔点 :103°C
436	B4			熔点 :151°C
437	B4			(反式); 熔点 :110°C
438	B4			熔点 :150°C
439	B4			熔点 :150°C
440	B4			(顺式);
441	B4			熔点 :166°C

化合物号	实施例号	R ¹	L	物理数据
442	B4			熔点 :173°C
443	B4			熔点 :208°C
444	B4			熔点 :149°C
445	B4			熔点 :133°C
446	B3b			熔点 :150°C
447	B3b			熔点 :165°C
448	B3b			熔点 :147°C
449	B3b			熔点 :154°C
450	B3b			熔点 :157°C
451	B4			熔点 :190°C
452	B4			熔点 :187°C
453	B3b			熔点 :200°C
454	B3b			熔点 :160°C

化合物号	实施例号	R ¹	L	物理数据
455	B3b			熔点 :139°C
456	B3b			(A); 熔点 :174°C
457	B3b			(B); 熔点 :160°C
458	B3b			熔点 :184°C
459	B4			
460	B4			熔点 :134°C
461	B4			(B); 熔点 :156°C
462	B4			熔点 :153°C
463	B3b			熔点 :161°C
464	B4			熔点 :135°C
465	B4			熔点 :131°C
466	B3b			.HCl(1:1); 熔点 :206°C
467	B3d			熔点 :142°C
468	B4			水合物 (1:1); 熔点 :104°C
469	B3b	二甲基乙基		熔点 :104°C

化合物号	实施例号	R ¹	L	物理数据
470	B3b			熔点 :161°C
472	B3b			熔点 :144°C
473	B4			熔点 :143°C
474	B4			熔点 :196°C
475	B4			熔点 :162°C
476	B4			熔点 :171°C
477	B4			熔点 :155°C
478	B2	三甲基甲基		熔点 :124°C
479	B4			(A); 熔点 :146°C
480	B4			(B); 熔点 :162°C
481	B4			(A); 熔点 :129°C
482	B4			熔点 :115°C
483	B2			熔点 :187°C
484	B2			熔点 :162°C
485	B4			(A); 熔点 :130°C

化合物号	实施例号	R ¹	L	物理数据
486	B4			(A); 熔点 :124°C
487	B4			(B); 熔点 :128°C
488	B4			熔点 :85°C
489	B2			熔点 :150°C
490	B4			(A); 熔点 :117°C
491	B2			熔点 :220°C
492	B4			熔点 :136°C
493	B2			熔点 :131°C
494	B4			(A); 熔点 :125°C
495	B4			熔点 :135°C
496	B4			熔点 :139°C
497	B4			熔点 :127°C
498	B4			熔点 :195°C
499	B2			熔点 :201°C

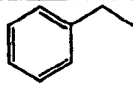
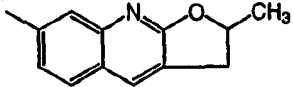
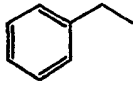
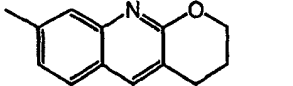
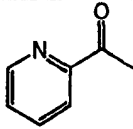
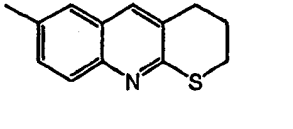
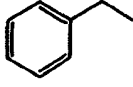
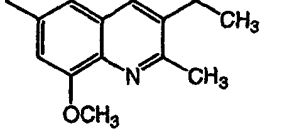
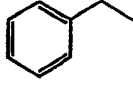
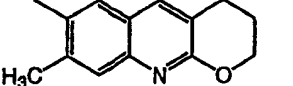
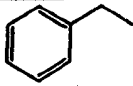
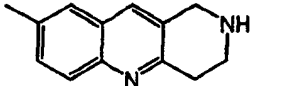
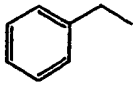
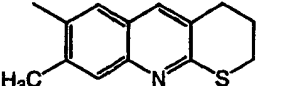
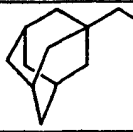
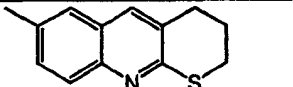
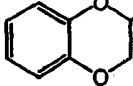
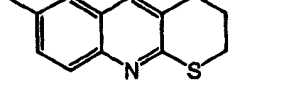
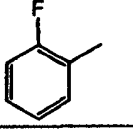
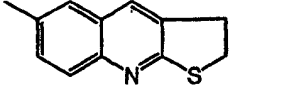
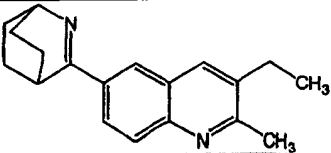
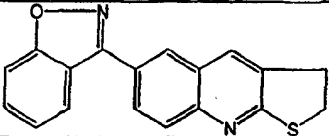
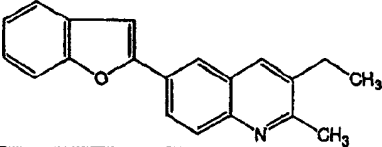
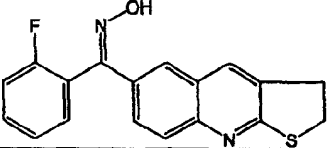
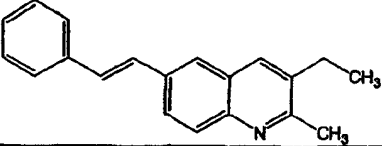
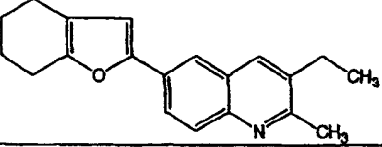
化合物号	实施例号	R ¹	L	物理数据
500	B3b			熔点 :143°C
501	B3b			熔点 :137°C
502	B2			熔点 :210°C
503	B3d			熔点 :134°C
504	B2			熔点 :163°C
505	B4			熔点 :142°C
506	B2			熔点 :139°C
507	B4			熔点 :171°C
512	B3b			-
523	B3b			-

表8

化合物号	实施例号	结构	物理数据
511	B11		-

化合物号	实施例号	结构	物理数据
514	B12		-
515	B13		-
524	B9a		熔点 :185°C
471	B15		(E)
526	B14		.HCl(1:1)

C. 药学实施例

在 CHO 细胞中克隆的大鼠 mGluR1 受体的信号转导

5 将表达 mGluR1 受体的 CHO 细胞涂在预先敷有涂层的黑色 96 凹微量板上。转天用荧光分析法评价本发明的化合物在提高谷氨酸激活细胞内钙离子方面的作用。在细胞中添加 Fluo-3 AM。在室温下于暗处将此微量板培养 1 小时，洗涤细胞，将本发明的化合物添加在细胞上 20 分钟。在这段培养时间之后，用荧光影象板读数器 (FLIPR, 10 Molecular Devices Inc.) 记录每个凹孔内谷氨酸诱导的钙离子提高值随时间函数的变化。记录相对荧光单位，得到四个凹孔一组的平均数据图。根据试验化合物每种浓度下的荧光峰值 (介于 1~90 秒之间的最大信号值) 绘制浓度效应曲线。pIC₅₀ 为使谷氨酸诱导的钙离子的增加受到 50% 抑制的试验化合物浓度的负对数值。

15 本发明的化合物的 pIC₅₀ 值至少为 5。

表 1~表 8 中的化合物的 pIC₅₀ 值至少为 6。

有一组特别的化合物，其 pIC_{50} 值介于 7 和 8 之间，这些化合物列于表 9 中。

表 9

化合物号	pIC_{50}
463	7.98
441	7.95
334	7.95
22	7.94
421	7.94
15	7.93
440	7.93
139	7.93
178	7.92
338	7.91
87	7.90
462	7.90
394	7.90
423	7.89
21	7.87
220	7.87
479	7.86
483	7.86
485	7.84
9	7.84
110	7.84
248	7.84
341	7.83
163	7.81
433	7.79
238	7.79
224	7.78
437	7.78
498	7.78
449	7.77
242	7.76
346	7.74

化合物号	pIC_{50}
281	7.63
487	7.63
299	7.63
431	7.61
98	7.57
464	7.57
446	7.56
251	7.55
484	7.54
494	7.53
128	7.52
344	7.52
161	7.49
298	7.48
454	7.45
456	7.45
277	7.44
91	7.43
356	7.42
229	7.41
333	7.41
326	7.41
369	7.40
430	7.39
435	7.38
35	7.36
228	7.36
429	7.36
117	7.35
291	7.35
313	7.35
280	7.34

化合物号	pIC_{50}
89	7.25
108	7.25
373	7.25
255	7.23
527	7.23
303	7.22
296	7.22
221	7.21
193	7.21
14	7.20
131	7.19
438	7.19
148	7.18
496	7.18
236	7.17
332	7.17
481	7.16
191	7.16
457	7.14
20	7.14
145	7.13
268	7.13
512	7.13
474	7.13
10	7.11
307	7.11
426	7.11
466	7.10
97	7.08
83	7.08
434	7.08
300	7.08

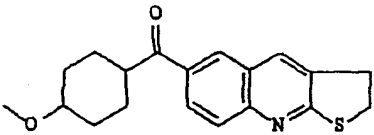
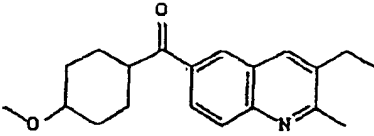
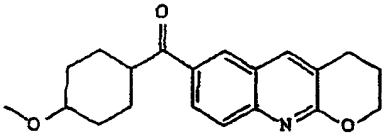
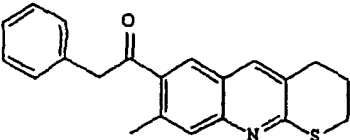
化合物号	pIC ₅₀
182	7.73
486	7.73
447	7.72
7	7.72
175	7.71
475	7.71
480	7.71
213	7.70
239	7.70
241	7.67
461	7.65
115	7.64
445	7.63

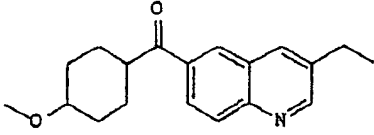
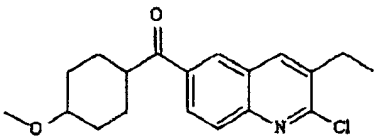
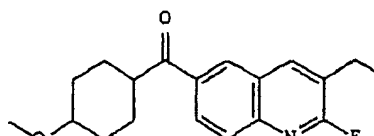
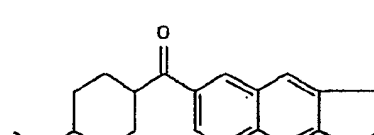
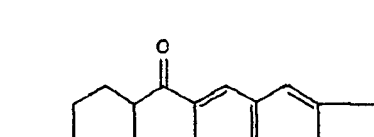
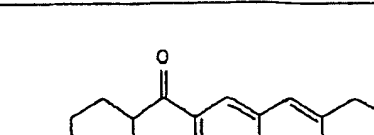
化合物号	pIC ₅₀
460	7.34
482	7.34
343	7.33
425	7.32
473	7.32
287	7.31
448	7.31
243	7.29
323	7.28
159	7.28
289	7.27
184	7.26
436	7.26

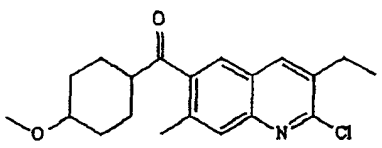
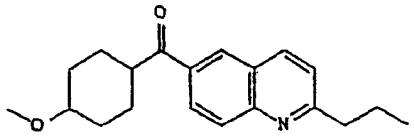
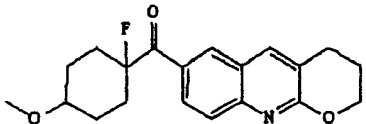
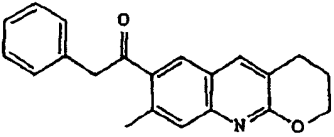
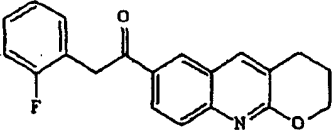
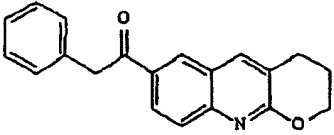
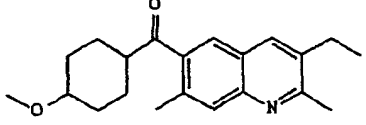
化合物号	pIC ₅₀
199	7.07
290	7.06
112	7.05
348	7.05
286	7.03
442	7.03
422	7.02
283	7.02
318	7.02
36	7.00
396	7.00

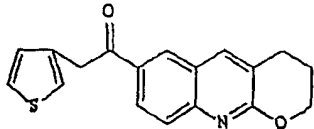
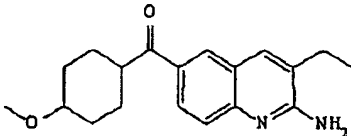
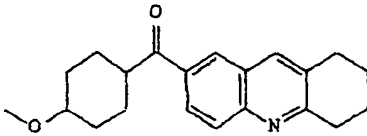
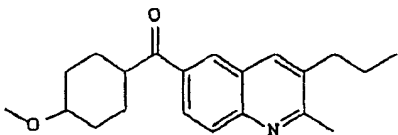
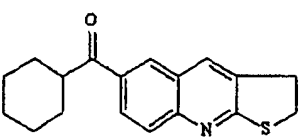
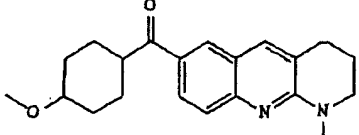
一组具体化合物的 pIC₅₀ 值至少为 8，这些化合物列于表 10。

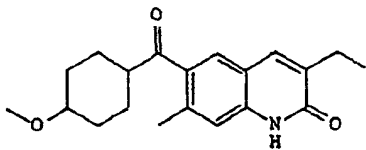
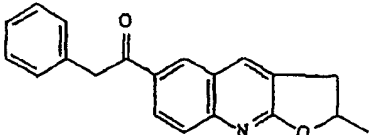
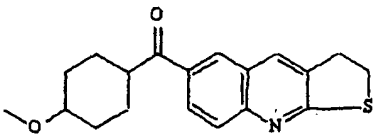
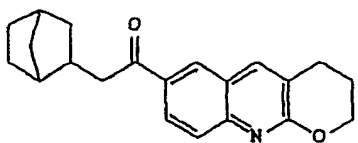
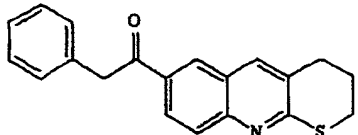
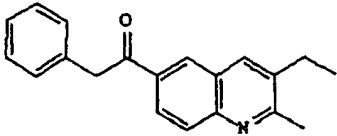
表 10

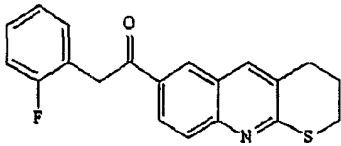
化合物号	结构	pIC50
416	 (顺式)	8.587
27	 (顺式)	8.527
174	 (顺式)	8.49
506		8.48

化合物号	结构	pIC50
25	 (顺式)	8.45
4	 (顺式)	8.4
19	 (顺式)	8.38
429	 (顺式)	8.38
424	 (顺式)	8.355
176	 (顺式)	8.33

化合物号	结构	pIC50
210	 (顺式)	8.315
114	 (顺式)	8.28
488		8.27
504		8.27
477		8.25
432		8.237
214	 (顺式)	8.233

化合物号	结构	pIC50
465		8.145
135	 (顺式)	8.14
420	 (顺式) 盐酸盐 (1:1)	8.135
292	 (顺式)	8.13
427		8.115
208	 (顺式)	8.095

化合物号	结构	pIC50
419	 (顺式)	8.065
455		8.055
418	 (反式)	8.045
497		8.025
439		8.023
237		8.01

化合物号	结构	pIC ₅₀
499		8

经 Bennett 结扎处理之大鼠的冷痛觉试验

5 手术:

手术时采用体重 240-280 g 的雄性 SD 大鼠。

用于手术的动物经皮下注射 1 ml Thalamonal, 按 40 mg/kg 剂量腹膜内 (IP) 注射戊巴比妥钠进行麻醉。以钝器解剖法经左后腿股二头肌沿中线切开, 暴露出总坐骨神经。在靠近坐骨的三叉部位距神经约 7 mm 处剥离, 在坐骨神经周围松松地放置 4 根 4.0 * 铬制肠敷线。非常小心地用敷线在神经上打结, 使神经保持原来的直径几乎不受束缚。手术后按 1.25 mg/kg 的剂量给动物腹膜内注射烯丙羟吗啡酮。

15 冷板试验:

冷板试验在 30×30 cm 的金属板上进行, 板的四周围以透明的丙烯酸脂边框。用 Julabo F25 冷却器将板冷却到 0.0 (±0.5) °C。试验时将动物置于冷板上, 测定 5 分钟内动物将两个后爪举起来的时间长短。计算经过结扎的左爪与未经结扎的右爪举起来的时间长短之差。

20 试验方法:

手术后至少一周再用动物做冷板试验, 并先做投药前的试验。选用经过结扎的左爪与未经结扎的右爪举起来的时间长短之差大于 25 秒的动物进行药物试验。给这些选中的动物腹膜内注射一种本发明的化合物, 60 分钟后再进行试验 (投药后试验)。投药后试验的结果以投药前试验的百分比表示。

按下列限定条件, 用对照组动物的结果为基数, 以“全或无”标准

分析数据

抑制作用：(投药后/投药前) × 100 < 40 %

拮抗作用：(投药后/投药前) × 100 < 25 %

- 5 化合物(27)在 2.5 mg/kg 体重的剂量下表现有拮抗作用。