

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680034420.5

[51] Int. Cl.

C07D 471/06 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

C07D 487/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

[43] 公开日 2008年9月17日

[11] 公开号 CN 101268077A

[22] 申请日 2006.7.21

[21] 申请号 200680034420.5

[30] 优先权

[32] 2005. 8. 5 [33] US [31] 60/705,471

[86] 国际申请 PCT/US2006/028165 2006.7.21

[87] 国际公布 WO2007/018998 英 2007.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.19

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·伊萨克 A·斯拉西

I·伊格尔 马缚鹏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 李连涛

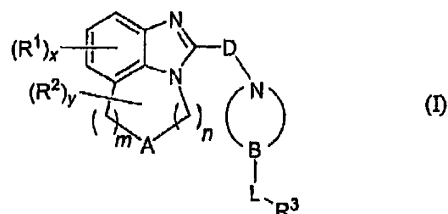
权利要求书 13 页 说明书 85 页

[54] 发明名称

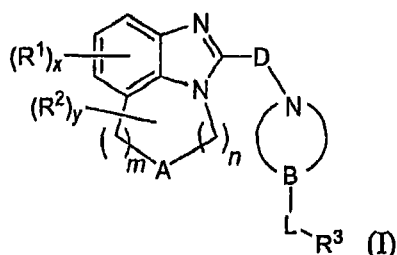
三环苯并咪唑及其作为代谢型谷氨酸受体调节剂的用途

[57] 摘要

本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、B、D、m、n、x和y如说明书所定义。本发明还提供包含式(I)化合物的药物组合物及其用于治疗或预防神经障碍和精神障碍的方法。所述化合物适用于治疗或预防mGluR2受体介导的疾病相关的治疗。



1. 一种下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同种型、互变异构体、旋光异构体或其组合:



其中


A 选自 CR^8R^9 、 NR^5 、O、S、SO 和 SO_2 ;

B 选自 CH 和 N;

D 选自 NH、 N-C_{1-6} -烷基和 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_z-$, 其中 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 基团中的一个可被 $-\text{C}(\text{O})-$ 、NH 或 NC_{1-6} -烷基置换;

L 选自化学键和 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_w-$, 其中当 L 为 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_w-$ 时:

- (i) B-L 可以是不饱和的, 或者两个相邻碳原子可构成环丙基环的一部分; 或
- (ii) 一个或两个 CR^5R^6 基团可被 O、S 或 NR^5 置换;

 代表选自氮杂环丁烷和 5-7 元环的环, 其可以是不饱和的, 其中所述环可被一个或多个 R^4 取代;

R^1 在每种情况下都独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、 C_{1-6} -烷基、 OC_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 OC_{1-6} -卤代烷基、 C_{2-6} -烯基、 OC_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 OC_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -亚烷基- C_{3-8} -环烷基、 OC_{0-6} -亚烷基- C_{3-8} -环烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-6} -亚烷基芳基、 C_{1-6} -亚烷基杂芳基、 OC_{1-6} -亚烷基芳基、 OC_{1-6} -亚烷基杂芳基、 C_{1-6} -亚烷基杂环烷基、 $(\text{CO})\text{R}^5$ 、 $(\text{CO})\text{OR}^5$ 、 C_{1-6} -亚烷基 OR^5 、 OC_{2-6} -亚烷基 OR^5 、 C_{1-6} -亚烷基 $(\text{CO})\text{R}^5$ 、 OC_{1-6} -亚烷基 $(\text{CO})\text{R}^5$ 、 C_{1-6} -亚烷基氰基、 OC_{2-6} -亚烷基氰基、 C_{0-6} -亚烷基 NR^6R^7 、 OC_{2-6} -亚烷基

NR⁶R⁷、C₁₋₆-亚烷基(CO)NR⁶R⁷、OC₁₋₆-亚烷基(CO)NR⁶R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(CO)R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶(CO)R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(CO)NR⁶R⁷、C₀₋₆-亚烷基 SO₂R⁵、OC₂₋₆-亚烷基 SO₂R⁵、C₀₋₆-亚烷基(SO₂)NR⁶R⁷、OC₂₋₆-亚烷基(SO₂)NR⁶R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)NR⁶R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)NR⁶R⁷、(CO)NR⁶R⁷和 SO₃R⁵，其中任何环状基团还可进一步被一个或多个 R² 基团取代；

R² 和 R⁴ 在每种情况下都独立选自 H、F、Cl、Br、I、CN、硝基、羟基、氧代、C₁₋₆-烷基、OC₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、OC₁₋₆-卤代烷基和 C₀₋₆-亚烷基 NR⁵R⁶；

R³ 为 5-12 元环系，其任选被至多 3 个 R¹ 基团取代，其中所述环系可含有一个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子；

R⁵ 选自 H、C₁₋₆-烷基、芳基、C₃₋₈-环烷基、C₁₋₆-亚烷基芳基和 C₁₋₆-亚烷基-C₃₋₈-环烷基，其中任何环状基团还可进一步被一个或多个独立选择的 R² 基团取代；

R⁶ 和 R⁷ 独立选自 H、C₁₋₆-烷基；

R⁸ 和 R⁹ 独立选自 H、-O-(CH₂)₂-O-和-O-(CH₂)₃-O-；

m 和 n 是独立选自 0、1、2、3 和 4 的整数，前提条件是 m 和 n 不同时为 0；

x 和 y 是独立选自 1、2 和 3 的整数；和

w 和 z 是独立选自 1、2、3、4、5 和 6 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 m 为 0，n 为 2。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 A 选自 CH₂ 和 O。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 D 为-(CR⁵R⁶)_z-。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 z 为 1。

6. 权利要求 4 的化合物，其中 R⁵ 和 R⁶ 各自为 H。

7. 权利要求 1 的化合物，其中



8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 为任选被 1-3 个 R^1 基团取代的 5-7 元环, 其中所述环可含有一个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^3 为任选被 1-3 个 R^1 基团取代的苯基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中

m 为 0, n 为 2;

A 为 CH_2 或 O;

R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、硝基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 OC_{1-6} -卤代烷基、芳基、 C_{1-6} -亚烷基芳基和 OC_{1-6} -亚烷基芳基; 和

R^2 选自 H 和 C_{1-6} -烷基。

11. 一种选自以下的化合物:

- 1) 8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 2) 8-氟-4-甲基-2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 3) 8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 4) 2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 5) 2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 6) 2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 7) 2-{4-[3-(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢

- 咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 8) 2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 9) 2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 10) 2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 11) 8-甲氧基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 12) 8-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 13) 8-甲基-2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 14) 8-甲基-2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 15) 8-甲基-2-{4-[3-(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 16) 8-甲基-2-[(4-苄基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 17) 8-甲基-2-{[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 18) 8-甲基-2-{[4-(4-氰基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 19) 8-甲基-2-{[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 20) 8-甲基-2-[(4-苯氧基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
 - 21) 8-甲基-2-{[4-(3-羟基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 22) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-4-甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 23) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 24) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-溴-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 25) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氰基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 26) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 27) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 28) 8-氟-4-甲基-2-[4-(2-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 29) 8-氟-4-甲基-2-[4-(2-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 30) 8-氟-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 31) 8-氟-2-[(4-苄基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 32) 8-氟-2-[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 33) 8-氟-2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 34) 8-氟-2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 35) 8-氟-2-[[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 36) 8-氟-2-{[4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 37) 8-氯-2-{[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 38) 8-氯-2-{[4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 39) 8-氯-2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 40) 8-氟-4-甲基-2-[4-(2-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 41) 8-氟-4-甲基-2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 42) 8-氟-4-甲基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 43) 8-氟-4-甲基-2-{[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 44) 8-氟-2-{[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 45) 8-氯-2-{[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 46) 8-氟-4-甲基-2-{[4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 47) 8-氟-2-{[4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 48) 8-氯-2-{[4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 49) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氯苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 50) 8-氟-4-甲基-2-[4-(3-氯苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 51) 8-氟-4-甲基-2-[4-(3,5-双(三氟甲基)-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 52) 8-氟-4-甲基-2-[4-苄基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 53) 8-氟-4-甲基-2-[4-(3-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 54) 8-氟-4-甲基-2-[4-(3-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 55) 8-氟-4-甲基-2-[4-(2-氯苯氧基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 56) 8-氟-4-甲基-2-{{4-(4-氟苯基)-哌啶-1-基}甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 57) 8-氟-4-甲基-2-{{4-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基}甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 58) 8-氟-4-甲基-2-{{4-(2,4-二氟苯基)-哌啶-1-基}甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 59) 8-氟-4-甲基-2-[4-(2-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 60) 8-氟-4-甲基-2-[4-苯氧基-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 61) 8-氟-4-甲基-2-[3-苯基-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 62) 8-氟-4-甲基-2-{{4-(2,5-二氟苯基)哌啶-1-基}甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 63) 8-氟-4-甲基-2-{{4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基}甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 64) 8-氟-2-{{[4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 65) 8-氟-4-甲基-2-{{[4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 66) 8-氟-2-{{[4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 67) 2-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 68) 2-[(4-(4-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 69) 2-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 70) 2-[(4-(4-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 71) [4R]-8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 72) [4S]-8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 73) 8-氟-4-甲基-2-{{[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 74) 8-氟-2-{{[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 75) 8-氟-2-[(4-(2-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 76) 8-氟-2-[(4-(3-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 77) 8-氟-2-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 78) 8-氯-2-[(4-(3-氯苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 79) 8-氯-2-[(4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 80) 8-氯-2-[(4-(3-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 81) 8-氯-2-[(4-(2-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 82) 8-氯-2-[(4-(3-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 83) 8-氯-2-[(4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 84) 8-氯-2-[(4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 85) 8-氯-2-[(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 86) 8-氟-2-[[4-(3-氟苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 87) 8-氯-2-[(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 88) 8-氟-4-甲基-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 89) 8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 90) 8-氟-2-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 91) 8-氟-4-甲基-2-[[4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 92) 8-氟-2-{[4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 93) 8-氟-4-甲基-2-{[4-(2-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 94) 8-氟-2-{[4-(2-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 95) 8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 96) 8-氟-2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 97) 2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 98) 8-氟-2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 99) 8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 100) 8-氟-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 101) 2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 102) 8-氟-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 103) 8-氟-2-{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 104) 8-氟-2-{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 105) 2-{4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;

- 106) 8-氟-2-{[4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 107) 2-[(4-2,4-二氟苯基哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪;
- 108) 7-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 109) 7,8-二氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;
- 110) 2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈-7-甲酸甲酯;
- 111) 2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈-7-甲酸甲酯;
- 112) 2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基甲基}-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈-7-甲酸甲酯;
- 113) 7-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈;
- 114) 7-氟-2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈;
- 115) 7-氟-2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基甲基}-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈;
- 116) 7-氟-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈;
- 117) 7-氟-2-{4-[3-(4-氟-苯基)-丙基]-哌啶-1-基甲基}-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈;
- 118) 7-氟-2-{4-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-哌啶-1-基甲基}-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈;
- 119) 8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-6,6-二甲氧基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉;

- 120) 8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-4,5,9a,9b-四氢咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-6-酮;
- 121) 4-氟-1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-8,9-二氢-7H-2,7,9a-三氮杂-苯并[cd]萘-6-酮;
- 122) [4R]-8-氟-4-甲基-2-{{[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉}; 和
- 123) [4S]-8-氟-4-甲基-2-{{[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉}。

12. 一种药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

13. 一种治疗或预防有需要的动物的谷氨酸功能障碍相关的神经障碍和精神障碍的方法, 所述方法包括给予所述动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物的步骤。

14. 一种治疗或预防有需要的动物的谷氨酸功能障碍相关的神经障碍和精神障碍的方法, 所述方法包括给予所述动物治疗有效量的式 I 化合物的步骤, 所述式 I 化合物通常呈权利要求 12 的药物组合物的形式。

15. 权利要求 13 或 14 的方法, 其中所述神经障碍和精神障碍选自心脏搭桥手术和移植之后的脑损伤、中风、脑缺血、脊髓创伤、头部创伤、围生期缺氧、心脏停搏、低血糖性神经元损伤、痴呆、AIDS 所致痴呆、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、眼损伤、视网膜病、认知障碍、原发性和药物所致帕金森病、肌肉痉挛和肌肉痉挛相关障碍包括震颤、癫痫、惊厥、偏头痛、尿失禁、物质耐受性、物质戒断、精神病、精神分裂症、焦虑症、心境障碍、昼夜节律障碍、三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛、迟发性运动障碍、睡眠障碍、注意力不集中/过度反应症和品行障碍。

16. 用于预防和/或治疗 mGluR2 受体介导的疾病的权利要求 12

的药物组合物。

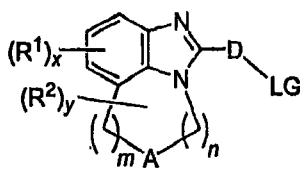
17. 用于治疗的权利要求 1 的化合物。

18. 用于预防和/或治疗 mGluR2 受体介导的疾病的权利要求 17 的化合物。

19. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防和/或治疗 mGluR2 受体介导的疾病的药物中的用途。

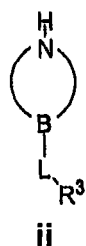
20. 一种制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

使下式(i)的前体化合物:



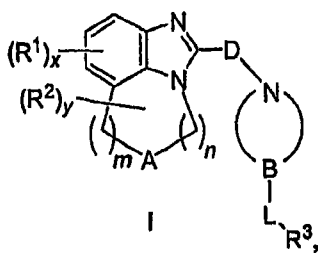
i

与下式(ii)的前体化合物反应:



ii

得到下式 I 的化合物:



I

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、D、L、m、n、x 和 y 如权利要求 1 所定义, 其中 LG 为离去基团。

三环苯并咪唑及其作为代谢型谷氨酸受体调节剂的用途

发明背景

本发明涉及起到谷氨酸受体调节剂作用的新化合物、其制备方法、含有它们的药物组合物以及在治疗中的用途。

代谢型谷氨酸受体(mGluR)组成由谷氨酸激活的 GTP 结合蛋白(G-蛋白)偶联受体家族,它们在中枢神经系统的突触活性(包括神经可塑性、神经发育和神经变性)中具有重要作用。

在完整哺乳动物神经元中 mGluR 的活化导致一个或多个以下反应:活化磷脂酶 C;增加磷酸肌醇(PI)水解;释放胞内钙;活化磷脂酶 D;活化或抑制腺苷酸环化酶;增加或减少环状单磷酸腺苷(cAMP)的形成;活化鸟苷酸环化酶;增加环状单磷酸鸟苷(cGMP)的形成;活化磷脂酶 A₂;增加花生四烯酸的释放;和增加或降低电压-门控离子通道和配体-门控离子通道的活性(Schoepp 等, 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14:13; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24:439; Pin 等, 1995, Neuropharmacology 34:1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59:55)。

已经鉴定了 8 种 mGluR 亚型,根据一级序列相似性、信号转导连接和药理学特性,可将其分为 3 组。I 组包括 mGluR1 和 mGluR5,能活化磷脂酶 C 并产生胞内钙信号。II 组(mGluR2 和 mGluR3)和 III 组(mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8)的 mGluR 介导对腺苷酸环化酶活性和环 AMP 水平的抑制。有关综述可参见 Pin 等, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375:277-294。

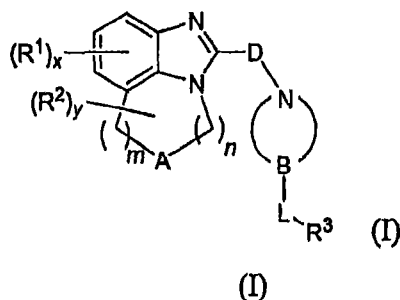
mGluR 受体家族成员在哺乳动物 CNS 中参与大量正常过程,是用于治疗各种神经障碍和精神障碍的化合物的重要靶标。mGluR 的活化是诱导海马长期强化和小脑长期抑制所必需的(Bashir 等, 1993,

Nature, 363:347; Bortolotto 等, 1994, Nature, 368:740; Aiba 等, 1994, Cell, 79:365; Aiba 等, 1994, Cell, 79:377)。也已证明了 mGluR 的活化在伤害感受和痛觉缺失中的作用(Meller 等, 1993, Neuroreport, 4: 879; Bordi & Ugolini, 1999, Brain Res., 871:223)。另外, 已经提出 mGluR 的活化在各种其它正常过程中都起到调节作用, 所述过程包括突触传递、神经元发育、凋亡性神经元死亡、突触可塑性、空间学习、嗅觉记忆、心搏的中央控制、觉醒、运动控制和前庭眼球反射控制 (Nakanishi, 1994, Neuron, 13:1031; Pin 等, 1995, Neuropharmacology, 出处同上; Knopfel 等, 1995, J. Med. Chem., 38:1417)。

目前在解释 mGluR 的神经生理作用方面的进展就是: 已经知道这些受体是治疗急慢性神经障碍和精神障碍以及急慢性疼痛障碍的有希望的药物靶标。因为 mGluR 在生理和病理生理上都具有重要性, 所以需要能够调节 mGluR 功能的新药物和新化合物。

发明概述

本发明的一个实施方案涉及下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、同种型(isoform)、互变异构体、旋光异构体或其组合:



其中

A 选自 CR^8R^9 、 NR^5 、O、S、SO 和 SO_2 ;

B 选自 CH 和 N;

D 选自 NH、 N-C_{1-6} -烷基和 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_Z-$, 其中 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 基团中的一

个可被-C(O)-、NH 或 NC₁₋₆-烷基置换;

L 选自化学键和-(CR⁵R⁶)_w-, 其中当 L 为-(CR⁵R⁶)_w-时:

- (i) B-L 可以是不饱和的, 或者两个相邻碳原子可构成环丙基环的一部分; 或
- (ii) 一个或两个 CR⁵R⁶ 基团可被 O、S 或 NR⁵ 置换;



代表选自氮杂环丁烷和 5-7 元环的环, 其可以是不饱和的, 其中所述环可被一个或多个 R⁴ 取代;

R¹ 在每种情况下都独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、硝基、C₁₋₆-烷基、OC₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、OC₁₋₆-卤代烷基、C₂₋₆-烯基、OC₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、OC₂₋₆-炔基、C₃₋₈-环烷基、C₁₋₆-亚烷基-C₃₋₈-环烷基、OC₀₋₆-亚烷基-C₃₋₈-环烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₆-亚烷基芳基、C₁₋₆-亚烷基杂芳基、OC₁₋₆-亚烷基芳基、OC₁₋₆-亚烷基杂芳基、C₁₋₆-亚烷基杂环烷基、(CO)R⁵、(CO)OR⁵、C₁₋₆-亚烷基 OR⁵、OC₂₋₆-亚烷基 OR⁵、C₁₋₆-亚烷基(CO)R⁵、OC₁₋₆-亚烷基(CO)R⁵、C₁₋₆-亚烷基氰基、OC₂₋₆-亚烷基氰基、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶R⁷、C₁₋₆-亚烷基(CO)NR⁶R⁷、OC₁₋₆-亚烷基(CO)NR⁶R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(CO)R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶(CO)R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(CO)NR⁶R⁷、C₀₋₆-亚烷基 SO₂R⁵、OC₂₋₆-亚烷基 SO₂R⁵、C₀₋₆-亚烷基(SO₂)NR⁶R⁷、OC₂₋₆-亚烷基(SO₂)NR⁶R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)R⁷、C₀₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)NR⁶R⁷、OC₂₋₆-亚烷基 NR⁶(SO₂)NR⁶R⁷、(CO)NR⁶R⁷ 和 SO₃R⁵, 其中任何环状基团还可进一步被一个或多个 R² 取代;

R² 和 R⁴ 在每种情况下都独立选自 H、F、Cl、Br、I、CN、硝基、羟基、氧代、C₁₋₆-烷基、OC₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、OC₁₋₆-卤代烷基和 C₀₋₆-亚烷基 NR⁵R⁶;

R³ 为 5-12 元环系, 其任选被至多 3 个 R¹ 基团取代, 其中所述环系可含有一个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子;

R^5 选自 H、 C_{1-6} -烷基、芳基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -亚烷基芳基和 C_{1-6} -亚烷基- C_{3-8} -环烷基，其中任何环状基团还可进一步被一个或多个独立选择的 R^2 基团取代；

R^6 和 R^7 独立选自 H 和 C_{1-6} -烷基；

R^8 和 R^9 独立选自 H、 $-O-(CH_2)_2-O-$ 和 $-O-(CH_2)_3-O-$ ；

m 和 n 是独立选自 0、1、2、3 和 4 的整数，前提条件是 m 和 n 不同时为 0；

x 和 y 是独立选自 1、2 和 3 的整数；和

w 和 z 是独立选自 1、2、3、4、5 和 6 的整数。

除了式 I 化合物之外，本发明也提供其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、旋光异构体或它们的组合。

本发明的另一实施方案是提供包含式 I 化合物和药物可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明的又一个实施方案是治疗或预防谷氨酸功能障碍相关的神经障碍和精神障碍的方法。该方法包括给予需要治疗的动物治疗有效量的式 I 化合物的步骤，该化合物通常呈其药物组合物的形式。

本发明的再一个实施方案是式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗本文所述的任何疾病的药物中的用途。

本发明的另一实施方案提供用于治疗的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

本发明还提供式 I 化合物的制备方法。通用方法和具体方法详述如下。

优选实施方案的详细描述

本发明涉及发现这样的化合物：所述化合物具有药物活性、尤其是具有作为代谢型谷氨酸受体调节剂的活性。更具体地讲，本发明的化合物具有作为 mGluR2 受体增强剂、尤其是阳性变构调节剂的活性，因此可用于治疗、尤其是治疗谷氨酸功能障碍相关的神经障

碍和精神障碍。

定义

除非在本说明书中另有说明，否则本说明书中所用的命名法通常遵循有机化学命名法则 (NOMENCLATURE OF ORGANIC CHEMISTRY, Pergamon Press, 1979) 的第 A、B、C、D、E、F 和 H 部分所述实例和法则。任选可用以下化学命名程序对化合物进行命名：ACD/ChemSketch, 5.09 版/ 2001 年 9 月, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada。

本文所用的术语“C₁₋₆ 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等。

本文所用的术语“C₂₋₆ 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的直链或支链烯基，包括乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基等。

本文所用的术语“C₂₋₆ 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的直链或支链炔基，包括 1-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基等。

本文所用的术语“C₃₋₈ 环烷基”是指具有 3-8 个碳原子的环状基团(其可以是不饱和的)，包括环丙基、环己基、环己烯基等。

本文所用的术语“杂环烷基”是指具有至少一个选自 N、S 和 O 的杂原子的 3-8 元环状基团(其可以是不饱和的)，包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢呋喃基等。

本文所用的术语“烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等。

本文所用的术语“卤”是指卤素，包括氟、氯、溴、碘等，可以呈放射性形式和非放射性形式。

本文所用的术语“亚烷基”是指具有 1-6 个碳原子的双官能支链或直链饱和烷基，包括亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚正丁基等。

本文所用的术语“亚烯基”是指具有 2-6 个碳原子并具有至少一个双键的双官能支链或直链烷基，包括亚乙烯基、亚正丙烯基、亚正

丁烯基等。

本文所用的术语“亚炔基”是指具有 2-6 个碳原子并具有至少一个三键的双官能支链或直链烃基，包括亚乙炔基、亚正丙炔基、亚正丁炔基等。

本文所用的术语“芳基”是指具有 5-12 个原子的芳基，包括苯基、萘基等。

术语“杂芳基”是指包括至少一个选自 N、S 和 O 的杂原子的芳基，包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基等。

术语“烷基芳基”、“烷基杂芳基”和“烷基环烷基”是指被芳基、杂芳基或环烷基取代的烷基，包括 2-苯乙基、3-环己基丙基等。

术语“5-12 元环系……其中所述环系可含有一个或多个独立选自 N、O 或 S 的杂原子”包括芳环和杂芳环，以及碳环和杂环，其可以是饱和或不饱和的，可以是单环、双环或三环，包括呋喃基、异噁唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、三唑基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、苯基、环己基、环戊基、环己基、萘基、喹啉基、吡咯基、降冰片基(norbornyl)、氮杂二环辛基、金刚烷基等。

术语“药学上可接受的盐”是指与患者治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是以式 I 为代表的碱性化合物或其中间体的任何无毒有机或无机酸加成盐。形成合适的盐的说明性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸，以及酸式金属盐，例如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成合适的盐的说明性有机酸包括一羧酸、二羧酸和三羧酸。说明性的这类酸例如有乙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、谷氨酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和其它磺酸(例

如甲磺酸和 2-羟基乙磺酸)。可形成一酸盐或二酸盐,这类盐可以水合物、溶剂合物或基本上无水形式存在。一般而言,与其游离碱形式相比,这些化合物的酸加成盐在水和不同亲水性有机溶剂中更易溶解,通常熔点也更高。合适盐的选择标准是本领域技术人员已知的。其它非药学上可接受的盐(例如草酸盐)可用于例如实验室用的式 I 化合物的分离或者在随后转化成药学上可接受的酸加成盐。

“药学上可接受的碱加成盐”是以式 I 为代表的酸性化合物或其中间体的任何无毒有机或无机碱加成盐。形成合适的盐的说明性无机碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡。形成合适的盐的说明性有机碱包括脂族、脂环族或芳族有机胺,例如甲胺、三甲胺和甲基吡啶或氨。选择合适的盐是重要的,使得分子上的酯官能团(如果有的话)不被水解掉。合适盐的选择标准是本领域技术人员已知的。

术语“溶剂合物”是指式 I 化合物或式 I 化合物的药学上可接受的盐,其中合适溶剂分子掺入到晶格中。合适的溶剂是在作为溶剂合物形式给药时其剂量时是生理上可耐受的。合适的溶剂实例是乙醇、水等。当水为溶剂时,分子就是指水合物。

术语“立体异构体”是仅在其原子的空间方向上有所不同的单个分子的异构体的通称。它包括镜像异构体(对映体)、几何(顺式/反式)异构体以及具有不止一个手性中心且彼此不为镜像的化合物异构体(非对映体)。

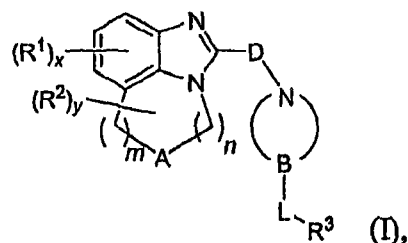
术语“治疗”是指减轻症状、临时或永久消除症状的原因、或预防或减缓所述障碍或疾病症状的出现。

术语“治疗有效量”是指有效治疗所述障碍或疾病的化合物的用量。

术语“药学上可接受的载体”是指无毒溶剂、分散剂、赋形剂、辅剂或与活性成分混合的其它材料,以便允许制成药物组合物,即能够给予患者的剂型。这类载体的一个实例是药学上可接受的油,

通常用于胃肠外给药。

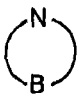
本发明的化合物符合下式 I:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、D、B、m、n、x 和 y 如上定义。

在一个实施方案中，变量 m 为 0，变量 n 为 2。在其它实施方案中，A 选自 CH_2 和 O。

在其它实施方案中，D 为 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_z-$ 。在再一些实施方案中，z 优选为 1。在其它实施方案中， R^5 和 R^6 各自为 H。

在再一些实施方案中， 代表哌啶环。

再一些实施方案提供 R^3 作为 5-7 元环，其任选被 1-3 个 R^1 基团取代。该环可含有一个或多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。在某些实施方案中， R^3 为任选被 1-3 个 R^1 取代的苯基。

额外的实施方案提供式 I 化合物，其中 m 为 0，n 为 2，而 A 为 CH_2 或 O。在这些实施方案中， R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、硝基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 OC_{1-6} -卤代烷基、芳基、 C_{1-6} -亚烷基芳基和 OC_{1-6} -亚烷基芳基，而 R^2 选自 H 和 C_{1-6} -烷基。

当本发明的化合物含有一个或多个手性中心时，这些化合物可以对映体或非对映体形式、或外消旋混合物形式存在并可分离。本发明包括式 I 化合物任何可能的对映体、非对映体、外消旋体或其混合物。可以通过手性色谱分离外消旋体，通过用旋光性原料进行合成或者通过基于下述方法的不对称合成，制备本发明化合物的旋光形式。

本发明的某些化合物以几何异构体形式存在，例如，烯属烃的 E 和 Z 异构体。本发明包括式 I 化合物的任何几何异构体。同样，本

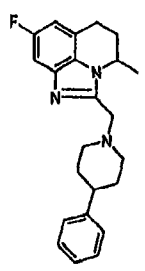
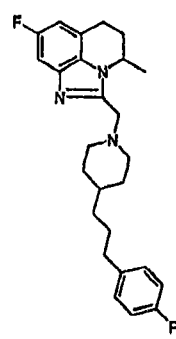
发明也涵盖式 I 化合物的互变异构体。

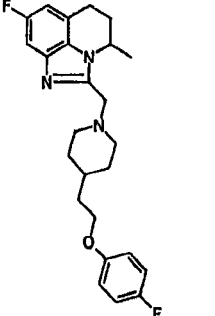
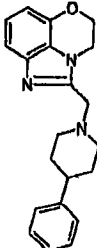
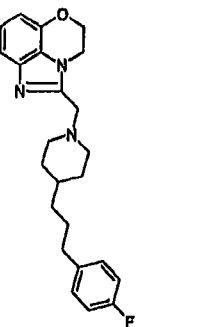
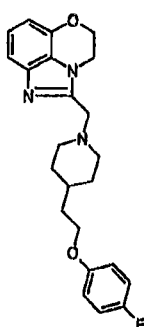
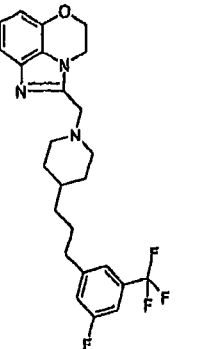
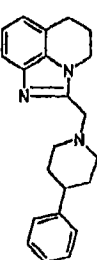
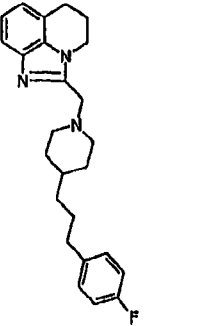
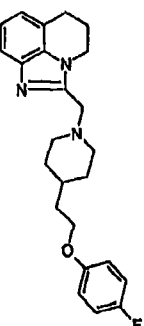
另外，本发明的某些化合物以溶剂合物形式(例如水合物)和非溶剂合物形式存在。因此，本发明涵盖式 I 化合物的所有这些溶剂合物形式。

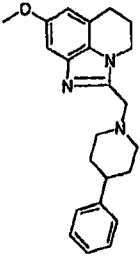
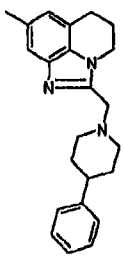
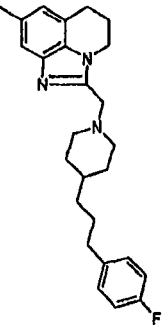
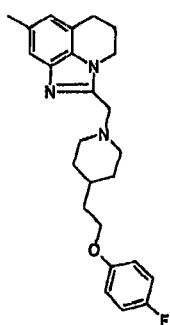
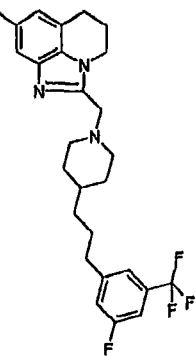
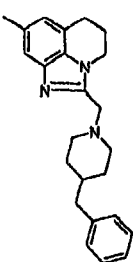
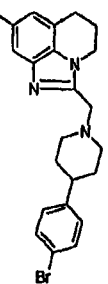
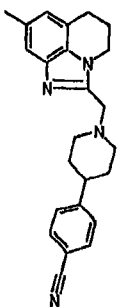
本发明范围内还包含式 I 化合物的盐。通常，本发明化合物的药学上可接受的盐可通过本领域众所周知的标准方法而获得，所述方法例如通过将足量的碱性化合物(例如烷基胺)与合适的酸(例如 HCl 或乙酸)反应，得到生理上可接受的阴离子。还可以制备相应的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)的盐，即通过在水性介质中，用一当量碱金属或碱土金属的氢氧化物或醇盐(例如乙醇盐或甲醇盐)、或合适碱性有机胺(例如胆碱或甲葡胺)，处理具有合适酸性质子(例如羧酸或酚)的本发明化合物，然后按照常规纯化技术。

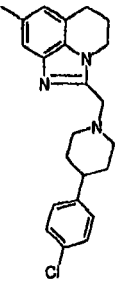
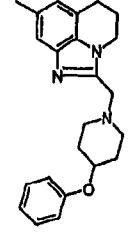
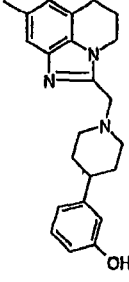
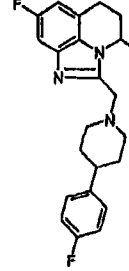
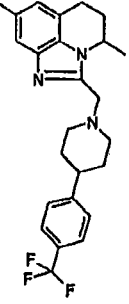
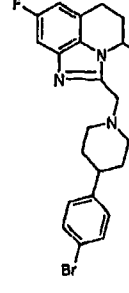
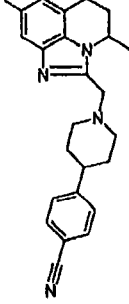
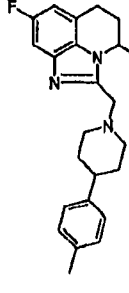
在本发明的一个实施方案中，可将式 I 化合物转化成其药学上可接受的盐或溶剂合物，尤其是酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲烷磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

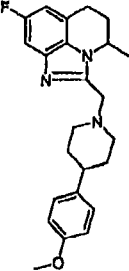
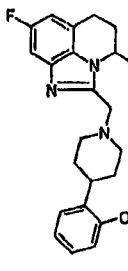
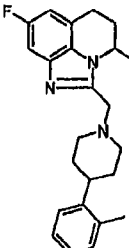
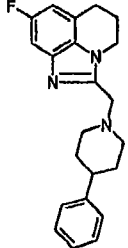
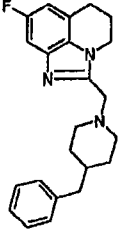
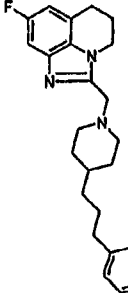
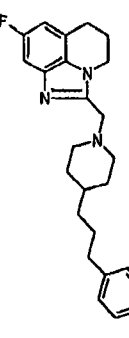
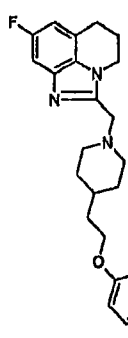
本发明的具体实例包括以下化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、旋光异构体及其组合：

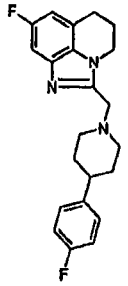
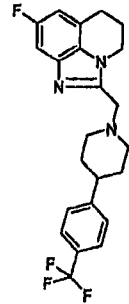
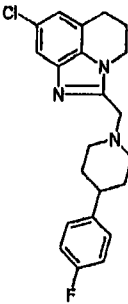
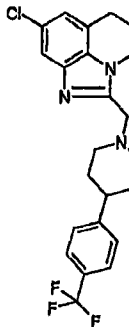
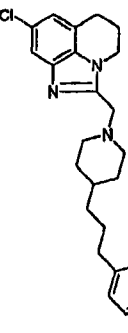
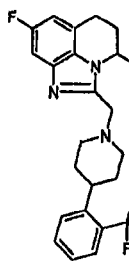
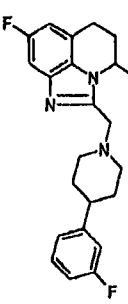
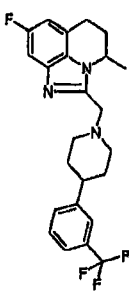
实施例编号/结构	名称	实施例编号/结构	名称
26.1 	8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	26.2 	8-氟-4-甲基-2-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉

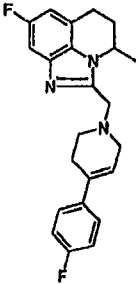
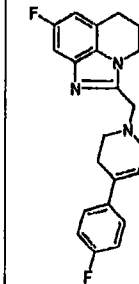
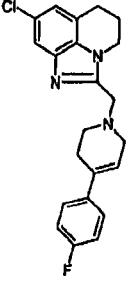
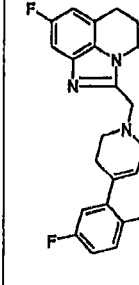
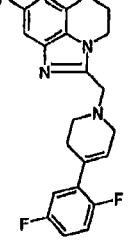
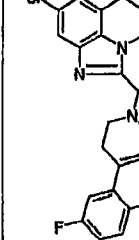
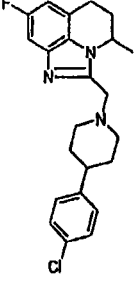
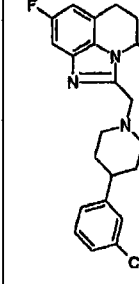
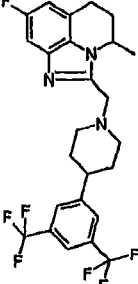
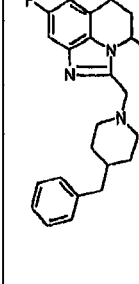
<p>26.3</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.4</p> 	<p>2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>
<p>26.5</p> 	<p>2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.6</p> 	<p>2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>
<p>26.7</p> 	<p>2-{4-[3-(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.8</p> 	<p>2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.9</p> 	<p>2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.10</p> 	<p>2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

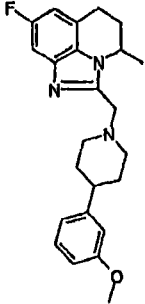
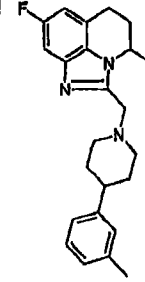
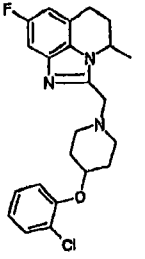
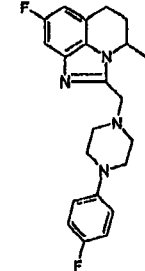
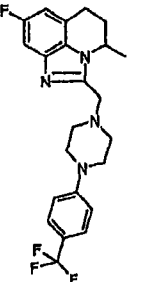
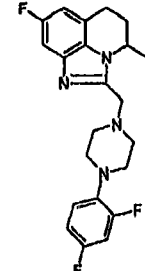
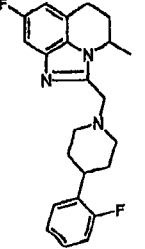
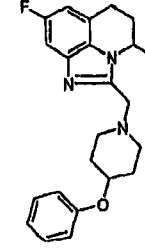
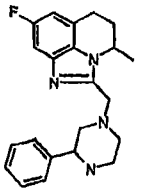
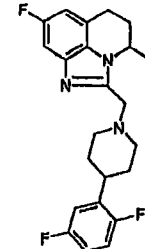
<p>26.11</p> 	<p>8-甲氧基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.12</p> 	<p>8-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.13</p> 	<p>8-甲基-2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.14</p> 	<p>8-甲基-2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.15</p> 	<p>8-甲基-2-{4-[3-(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.16</p> 	<p>8-甲基-2-[(4-苄基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.17</p> 	<p>8-甲基-2-{4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.18</p> 	<p>8-甲基-2-{4-[4-(4-氰基苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

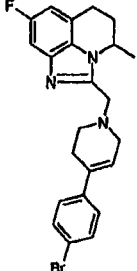
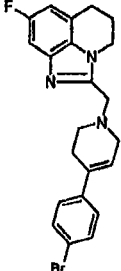
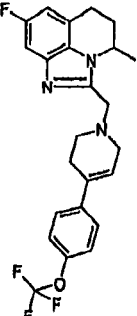
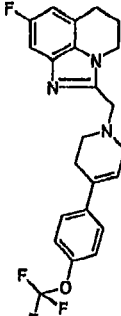
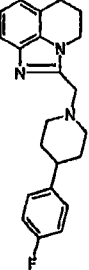
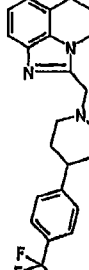
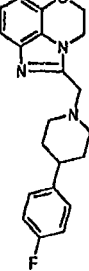
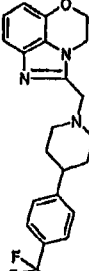
<p>26.19</p> 	<p>8-甲基-2-[[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.20</p> 	<p>8-甲基-2-[[4-(4-苯氧基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.21</p> 	<p>8-甲基-2-[[4-(3-羟基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.22</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-氟-苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.23</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-三氟甲基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.24</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-溴-苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.25</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-氰基-苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.26</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

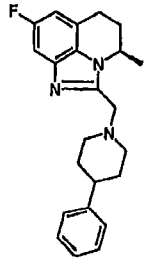
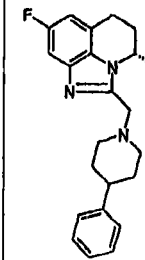
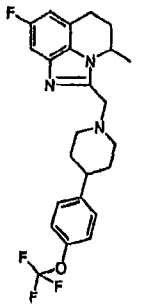
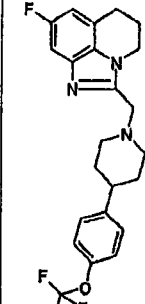
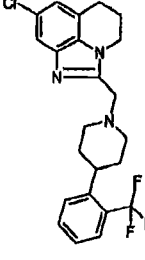
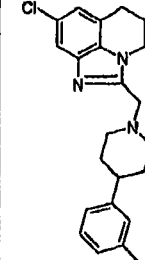
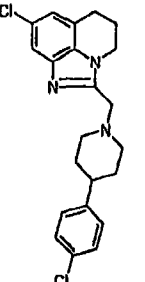
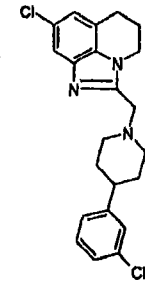
<p>26.27</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(4-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.28</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(2-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.29</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(2-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.30</p> 	<p>8-氟-2-[4-(苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.31</p> 	<p>8-氟-2-[4-(苄基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.32</p> 	<p>8-氟-2-[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.33</p> 	<p>8-氟-2-[4-{3-(4-氟苯基)丙基}哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.34</p> 	<p>8-氟-2-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

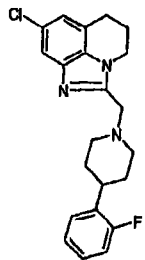
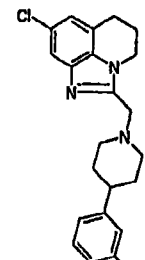
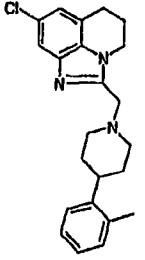
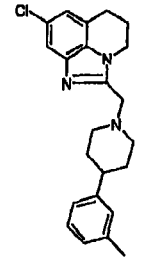
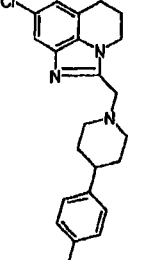
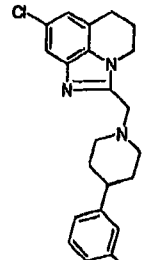
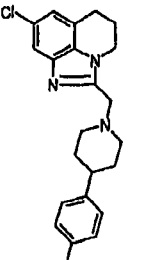
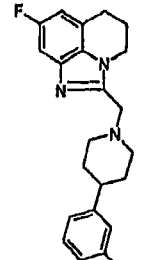
<p>26.35</p> 	<p>8-氟-2-{[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.36</p> 	<p>8-氟-2-{[4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.37</p> 	<p>8-氯-2-{[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.38</p> 	<p>8-氯-2-([4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.39</p> 	<p>8-氯-2-([4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.40</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(2-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.41</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.42</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

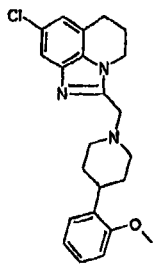
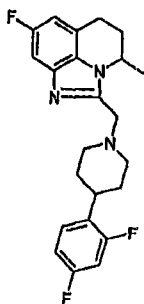
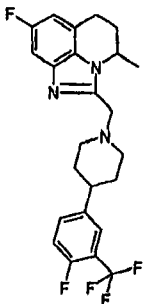
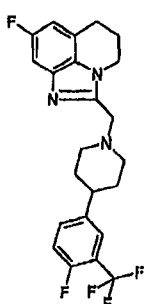
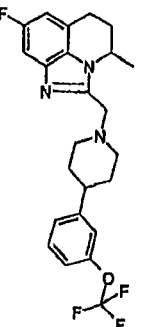
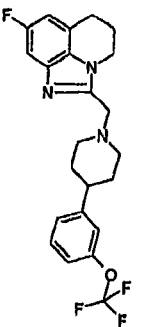
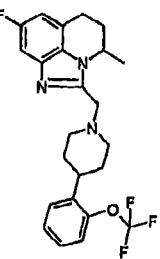
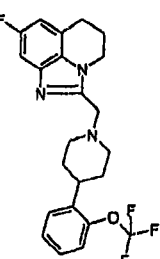
<p>26.43</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.44</p> 	<p>8-氟-2-{[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.45</p> 	<p>8-氯-2-{[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.46</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{[4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.47</p> 	<p>8-氟-2-{[4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.48</p> 	<p>8-氯-2-{[4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.49</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-([4-(4-氯苯基)-3,6-二氢吡啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.50</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-([4-(3-氯苯基)-3,6-二氢吡啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.51</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-([4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.52</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-([4-(苄基)-3,6-二氢吡啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

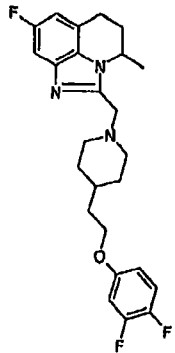
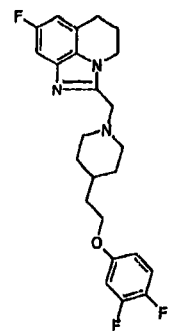
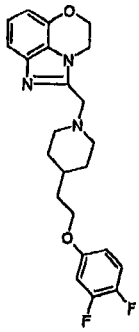
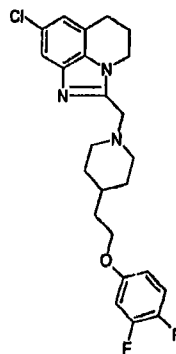
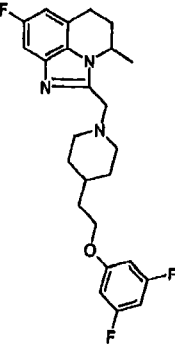
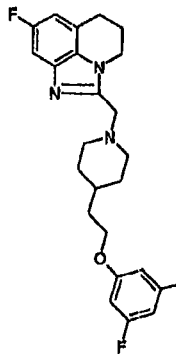
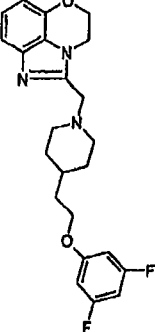
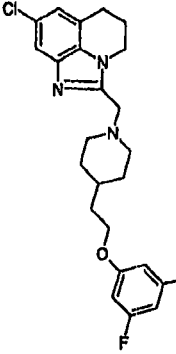
<p>26.53</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(3-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.54</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(3-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.55</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(2-氯苯氧基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.56</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.57</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[(4-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.58</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[(4-(2,4-二氟苯基)-哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.59</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(2-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.60</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-苯氧基-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.61</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[3-苯基-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.62</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[(4-(2,5-二氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

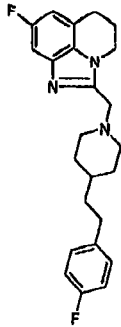
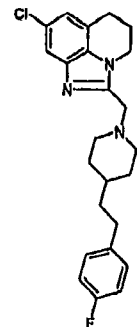

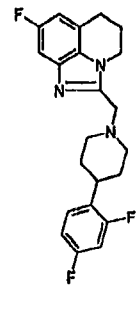
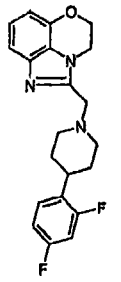
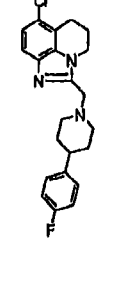
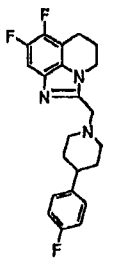
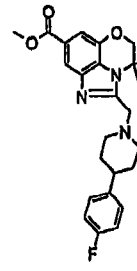
<p>26.63</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{[4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.64</p> 	<p>8-氟-2-{[4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.65</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{[4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.66</p> 	<p>8-氟-2-{[4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.67</p> 	<p>2-[(4-(4-氟苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.68</p> 	<p>2-[(4-(4-三氟甲基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.69</p> 	<p>2-[(4-(4-氟苯基)吡啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.70</p> 	<p>2-[(4-(4-三氟甲基苯基)吡啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>

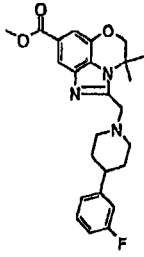
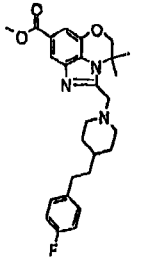
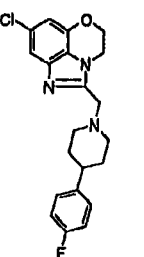
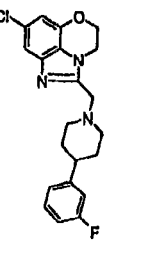
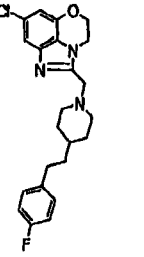
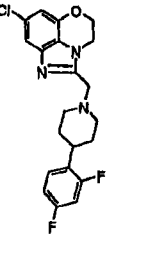
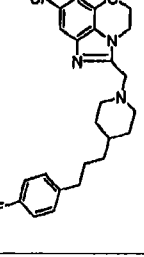
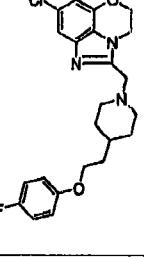
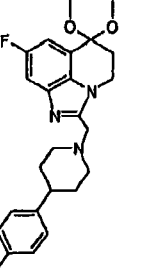
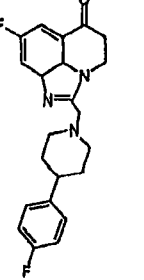
<p>26.71</p> <p>手性</p> 	<p>[4R]-8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.72</p> <p>手性</p> 	<p>[4S]-8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.73</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.74</p> 	<p>8-氟-2-[[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.75</p> 	<p>8-氯-2-[[4-(2-三氟甲基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.76</p> 	<p>8-氯-2-[[4-(3-三氟甲基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.77</p> 	<p>8-氯-2-[[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.78</p> 	<p>8-氯-2-[[4-(3-氯苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

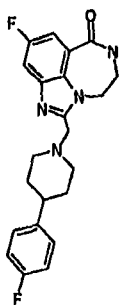
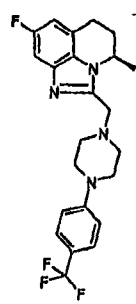
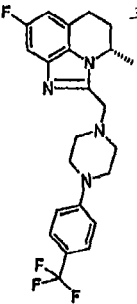
<p>26.79</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.80</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(3-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.81</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(2-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.82</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(3-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.83</p> 	<p>8-氯-2-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.84</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.85</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.86</p> 	<p>8-氟-2-[(4-(3-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

<p>26.87</p> 	<p>8-氯-2-[(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.88</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.89</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.90</p> 	<p>8-氟-2-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.91</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.92</p> 	<p>8-氟-2-[[4-(3-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.93</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-[[4-(2-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.94</p> 	<p>8-氟-2-[[4-(2-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

<p>26.95</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.96</p> 	<p>8-氟-2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.97</p> 	<p>2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.98</p> 	<p>8-氯-2-{4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.99</p> 	<p>8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.100</p> 	<p>8-氟-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.101</p> 	<p>2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.102</p> 	<p>8-氯-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>

<p>26.103</p> 	<p>8-氟-2-[4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.104</p> 	<p>8-氯-2-[4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.105</p> 	<p>2-[4-[2-(4-氟苯基)乙基]哌啶-1-基甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.106</p> 	<p>8-氟-2-[4-[2-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.107</p> 	<p>2-[(4-(2,4-二氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪</p>	<p>26.108</p> 	<p>7-氯-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>
<p>26.109</p> 	<p>7,8-二氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>26.110</p> 	<p>2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氧杂-7-甲酸甲酯</p>

<p>26.111</p> 	<p>2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈-7-甲酸甲酯</p>	<p>26.112</p> 	<p>2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基甲基}-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈-7-甲酸甲酯</p>
<p>26.113</p> 	<p>7-氯-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈</p>	<p>26.114</p> 	<p>7-氯-2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈</p>
<p>26.115</p> 	<p>7-氯-2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌啶-1-基甲基}-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈</p>	<p>26.116</p> 	<p>7-氯-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈</p>
<p>26.117</p> 	<p>7-氯-2-{4-[3-(4-氟-苯基)-丙基]-哌啶-1-基甲基}-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈</p>	<p>26.118</p> 	<p>7-氯-2-{4-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-哌啶-1-基甲基}-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茈</p>
<p>27.1</p> 	<p>8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-6,6-二甲氧基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉</p>	<p>28.1</p> 	<p>8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-4,5,9a,9b-四氢咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-6-酮</p>

29.1 	4-氟-1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-8,9-二氢-7H-2,7,9a-三氮杂-苯并[cd]萸-6-酮	30.1(i)  手性	[4R]-8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉
30.1(ii)  手性	[4S]-8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉		

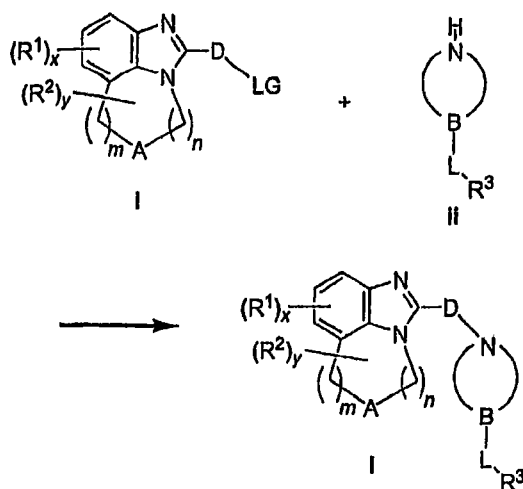
化合物的制备

可通过各种合成方法制备本发明的化合物。选择具体方法来合成指定化合物是本领域技术人员已知的。因此，对具体的结构特征和/或取代基的选择影响了对方法的选择。

制备本发明化合物所用的一些原料是市售的。如下所述的其它起始化合物则是用本领域众所周知的合适前体直接转化而制备的。

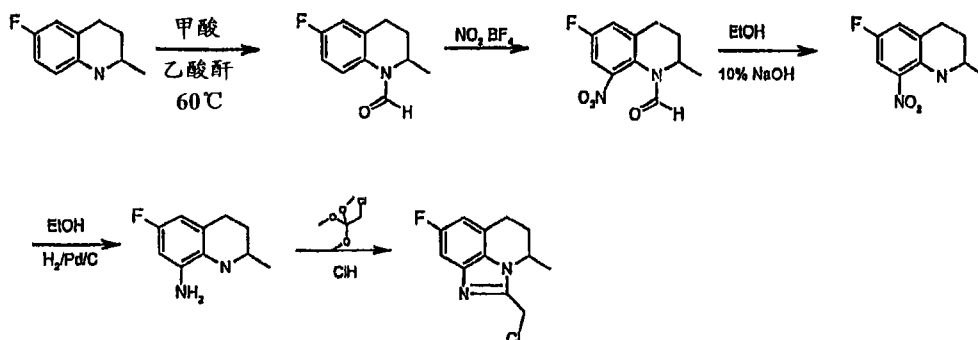
在这些通用指南中，式 I 化合物通常可按照流程 1 所示方法而制备。除非另有说明，否则流程 1 中的变量如以上式 I 所定义。

流程 1



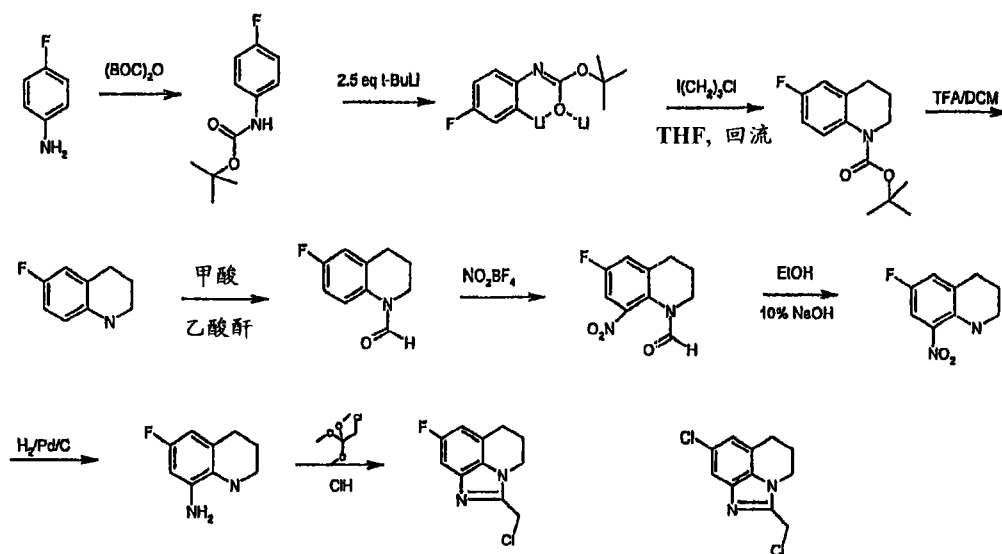
以上流程 1 中的 LG 代表能够被前体(ii)置换的离去基团。合适的离去基团是本领域众所周知的，因此包括但不限于氯、溴和磺酸酯(例如甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)。可以按照以下详述的多种方法制备前体(i)。按照给定前体(i)的具体结构特征来选择和/或修改示例性的方法。流程 2 表明一个制备前体(i)的示例性方法。因此，使用混合甲酸酐/乙酸酐，使 6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉甲酰化。这个酰胺再用四氟硼酸硝磺进行区域选择性硝化。在碱性水解条件下除去甲酰基，再用氢气和披钯碳将硝基还原成苯胺。最后在无机酸催化剂存在下，用氯乙酸或其等价物形成苯并咪唑环系。

流程 2



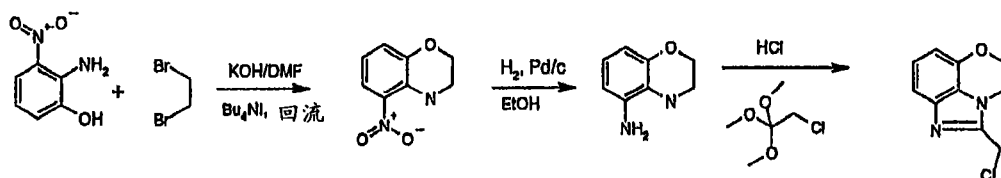
流程 3 表明合成前体(i)的另一方法。4-氟苯胺用 Boc-保护基进行 N-保护。该基团再用于直接邻位-锂化，然后用 3-氯-1-碘丙烷吸收，得到 6-氟-3,4-二氢-2H-喹啉-1-甲酸叔丁酯。Boc 基团用甲酰基置换，然后按照流程 2 的类似方式进行合成。

流程 3



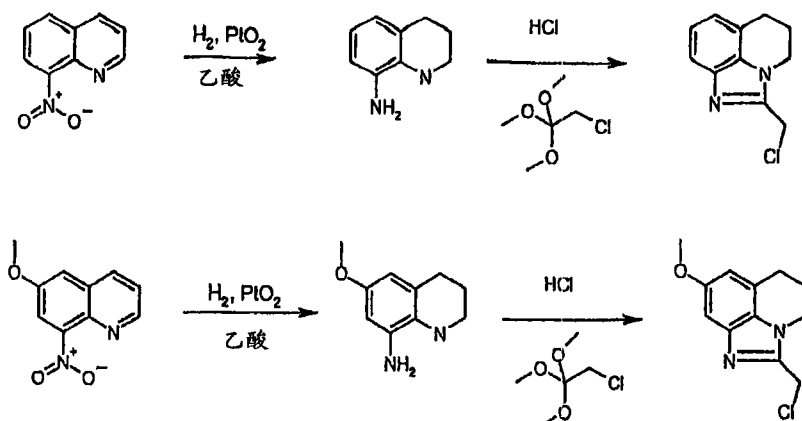
流程 4 表明合成前体(i)的另一方法。在碱性条件下，使氨基-3-硝基苯酚与 1,2-二溴乙烷反应，得到 5-硝基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并咪唑。然后按照流程 2 所示进行合成。

流程 4



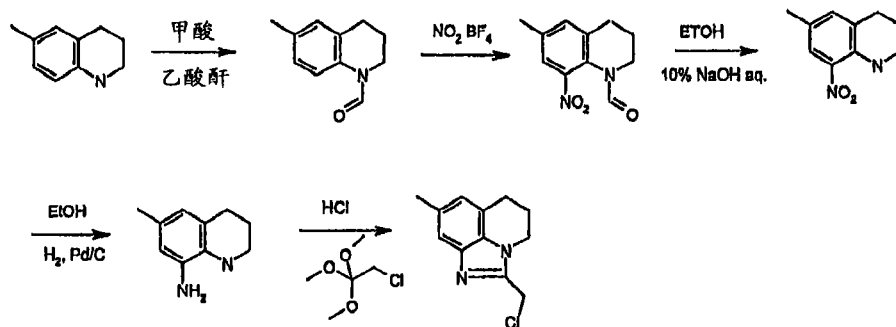
流程 5 表明合成前体(i)的另一方法。用氢气和氧化铂催化剂还原 8-硝基喹诺酮。在无机酸催化剂存在下，用氯乙酸或等价物将所得产物环化成为苯并咪唑。

流程 5



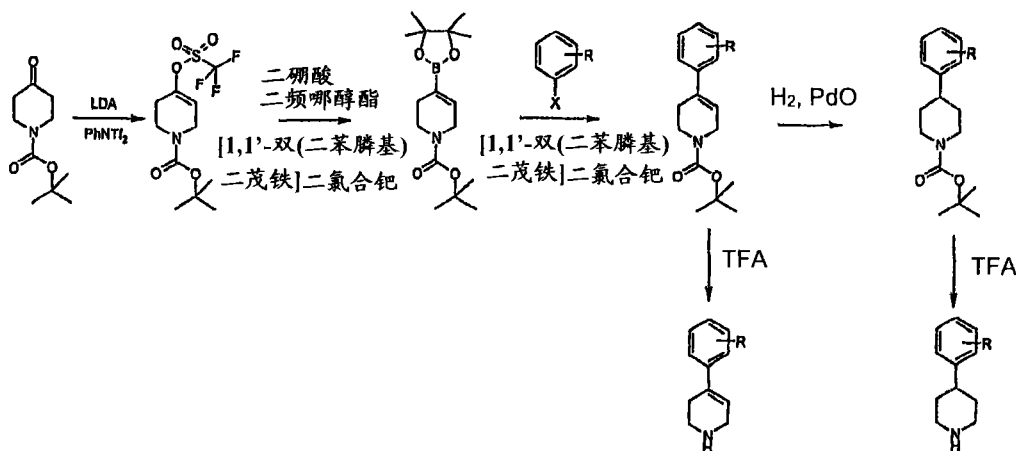
流程 6 表明合成前体(i)的另一方法。该流程类似于流程 2。

流程 6



流程 1 的前体(ii)可得自市售来源，或者使用众所周知的合成方法合成而制得。一般而言，必要时，可通过以下流程 7 所述路线合成前体(ii)。将 Boc-保护的 4-哌啶酮转化成三氟甲磺酸乙烯酯，再用标准条件将其转化成环化硼酸酯。在钯催化剂存在下，用各种芳基卤使该中间体经过 Suzuki 反应条件，经脱保护后得到最终化合物。

流程 7



药物组合物

本发明的化合物可配制成常规药物组合物，所述组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，以及药学上可接受的载体或赋形剂。药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括但不限于粉剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以是一种或多种物质，其也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂。固体再也可以是包胶囊材料。

在粉剂中，载体是微细固体，其与微细的本发明化合物或活性成分一起混合。在片剂中，活性成分与合适比例的具有必要结合特性的载体混合并压制所需形状和大小。

为了制备栓剂组合物，首先融化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物)，并通过例如搅拌将活性成分分散在其中。再将融化的均质混合物倒入常规大小的模具中，让其冷却固化。

合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

术语组合物也指包括活性成分和作为载体的包胶囊材料的制剂，以提供胶囊剂，其中活性成分(含有或不含其它载体)被载体包

围，因而与其缔合。同样，也包括扁囊剂。

片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可用作适于口服给药用固体剂型。

液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如，活性化合物的无菌水或丙二醇水溶液可以是适于胃肠外给药用液体制剂。液体组合物也可与聚乙二醇水溶液配制成溶液剂。

可通过将活性成分溶解在水中并视需要添加合适着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂，制备供口服用水溶液剂。可通过将微细活性成分分散在水以及粘性材料(例如天然合成树脂、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和制药领域已知的其它悬浮剂)中，制备口服含水混悬剂。供口服用的示例性组合物可含有一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

根据给药方式，药物组合物可含有约 0.05% (重量百分比)至约 99%、更具体地讲含有约 0.10%至 50%的本发明化合物，所有重量百分比均以组合物总重量计。

用于实施本发明的治疗有效量可由本领域普通技术人员使用已知标准来确定，所述标准包括年龄、体重和各患者的反应以及所治疗或所预防疾病的具体情况。

医药用途

我们已经发现本发明化合物具有药物活性、尤其是具有作为代谢型谷氨酸受体调节剂的活性。更具体地讲，本发明的化合物具有作为 mGluR2 受体增强剂、尤其是阳性变构调节剂的活性，因此可用于治疗、尤其是治疗动物的谷氨酸功能障碍相关的神经障碍和精神障碍。

更具体地讲，神经障碍和精神障碍包括但不限于例如以下障碍：心脏搭桥手术和移植之后的脑损伤、中风、脑缺血、脊髓创伤、头部创伤、围生期缺氧、心脏停搏、低血糖性神经元损伤、痴

呆(包括 AIDS 所致痴呆)、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、眼损伤、视网膜病、认知障碍、原发性和药物所致帕金森病、肌肉痉挛和肌肉痉挛相关障碍包括震颤、癫痫、惊厥、癫痫延迟状态的继发性脑损伤、偏头痛(包括偏头痛性头痛)、尿失禁、物质耐受性、物质戒断(包括鸦片、烟碱、烟草制品、酒精、苯二氮杂草类、可卡因、镇静剂、催眠药等物质)、精神病、精神分裂症、焦虑症(包括泛化性焦虑障碍、惊恐障碍、社交恐怖症、强迫症和创伤后应激障碍(PTSD)、心境障碍(包括抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍)、昼夜节律障碍(包括时差和轮班工作)、三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛(包括急慢性疼痛状态、严重疼痛、顽固性疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛和创伤后疼痛)、迟发性运动障碍、睡眠障碍(包括发作性睡病)、注意力不集中/过度反应症和品行障碍。

因此,本发明提供任何式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗任何上述疾病的药物中的用途。

另外,本发明提供用于治疗任何上述疾病患者的方法,其中将有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物给予需要所述治疗的患者。本发明也提供用于治疗的如上所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

在本说明书中,除非另有说明,否则术语“治疗”也包括“预防”。术语“治疗性”和“治疗用”也同样包括“预防”。本发明所用的术语“治疗”还包括给予有效量的本发明化合物,以缓解现有的急慢性疾病状态,或者缓解复发性病症。该定义也涵盖用于预防复发性病症的预防性治疗和用于慢性疾病的连续治疗。在温血动物(如人)的治疗用途中,可通过任何途径、以常规药物组合物形式给予本发明化合物,所述途径包括口服、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和关节内注射。在本发明优选的实施方案中,给药途径是口服、静脉内或肌内。

剂量因给药途径、疾病严重程度、患者的年龄和体重以及主治医生通常要考虑的其它因素而异，由主治医生为具体患者确定各自的方案和剂量水平。

如上所述，可采用适于口服使用的形式提供或给予本文所述的化合物，这些形式例如片剂、锭剂、硬质或软质胶囊剂、水性溶液剂、油性溶液剂、乳剂和混悬剂。或者，化合物可配制成局部给药用制剂，例如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、喷雾剂或水性溶液剂、油性溶液剂、乳剂或混悬剂。也可采用适于鼻腔给药用的形式提供本文所述的化合物，例如，鼻腔喷雾剂、滴鼻剂或干粉剂。可将栓剂形式的化合物给予阴道或直肠。本文所述的化合物也可经胃肠外给予，例如经静脉内、囊内(intravesicular)、皮下或肌肉注射或输注。可通过吹入法给予化合物(例如吹入细微粉末)。化合物也可经皮或舌下给予。

除了用作治疗药物外，式 I 化合物或其盐还可用作药理学工具，以开发和标定体外和体内测试系统，用于在实验室动物中评价 mGluR 相关活性抑制剂的效果，这是新治疗药研究的组成部分。这类动物包括例如，猫、狗、兔、猴子、大鼠和小鼠。

以下实施例进一步说明本发明，这些实施例用于详细描述本发明的若干实施方案。这些实施例并非为了限制本发明的范围，也不得视为对本发明范围的限制。显而易见，除了本文具体描述之外也可以实施本发明。根据本文所述，可以对本发明作出大量修改和变动，并且也包括在本发明范围之内。

通用方法

所有原料都是市售的或者是文献中早有描述的。除非另有说明，否则 ^1H 和 ^{13}C NMR 谱是在 Bruker 300, Bruker DPX400 或 Varian +400 分光计上记录，对 ^1H NMR 分别在 300 MHz、400 MHz 和 400 MHz 操作，用 TMS 或残留溶剂信号作为参考，在氘化氯仿溶剂中进

行。所有报告的化学位移都是 δ 值(ppm)，按照记录上出现的精细信号分裂(s: 单峰, br s: 宽单峰, d: 双重峰, t: 三重峰, q: 四重峰, m: 多重峰)。

液相色谱分离与质谱检测串联分析是在由 Alliance 2795 (LC)和 ZQ 单四极质谱仪(single quadropole mass spectrometer)组成的 Waters LCMS 上记录。质谱仪装备有电喷雾离子源，以(+)和/或(-)离子模式操作。离子喷雾电压为 ± 3 kV，质谱仪扫描范围 m/z 100-700，以 0.8 s 的扫描时间。柱子采用 X-Terra MS, Waters, C8, 2.1 x 50mm, 3.5 mm，线性梯度为 5% \rightarrow 100%乙腈/10 mM 乙酸铵(水溶液)或 5% \rightarrow 100%乙腈/0.1% TFA (水溶液)。

制备型反相色谱在 Gilson 自动制备型 HPLC 上进行，用二极管阵列检测器，用 XTerra MS C8, 19x300mm, 7mm 柱。用 TC Research 7924T 色谱仪，在涂有旋转硅胶/石膏(rotating silica gel/gypsum, Merck, 60 PF-254, 含硫酸钙)的玻璃板上(涂层厚 1 mm、2 mm 或 4 mm)进行色谱纯化。

产品的纯化也在 Chem Elut Extraction Columns (Varian, cat #1219-8002), Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPE Columns (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034)上进行，或在填充硅胶的玻璃柱中进行快速色谱。微波加热在 Smith Synthesizer Single-mode 微波炉中进行，在 2450 MHz 产生连续辐射(Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden)。

可使用标准的功能活性检测，分析本发明化合物的药理学特性。谷氨酸受体测定的实例是本领域众所周知的，参见例如 Aramori 等, 1992, Neuron, 8:757; Tanabe 等, 1992, Neuron, 8:169; Miller 等, 1995, J. Neuroscience, 15:6103; Balazs, 等, 1997, J. Neurochemistry, 1997, 69: 151。这些出版物所述的方法通过引用结合到本文中。便利的是，可通过在表达 mGluR2 的细胞中检测胞内钙 $[Ca^{2+}]_i$ 的动员情况，来研究本发明的化合物。

荧光成像读板仪(Fluorometric Imaging Plate Reader, FLIPR)分析用于通过钙的动员来检测 mGluR2 的变构活化剂。采用表达嵌合 mGluR2/CaR 构建体的克隆 HEK 293 细胞系, 该构建体包含与混杂嵌合蛋白 $G_{\alpha q15}$ 融合的人 mGluR2 的胞外结构域和跨膜结构域以及人钙受体的胞内结构域。激动剂或变构活化剂激活该构建体, 导致对 PLC 途径的刺激, 随后胞内 Ca^{2+} 被动员, 这可通过 FLIPR 分析而测得。在分析前 24 小时, 细胞经胰蛋白酶消化, 以 100,000 细胞/孔接种在装有 DMEM 的黑色侧面、透明底、包被胶原蛋白 I 的 96 孔板上。各板在 5% $CO_2/37^\circ C$ 孵育过夜。在室温下, 给细胞装载 $6\mu M$ fluo-3 乙酰氧基甲酯(Molecular Probes, Eugene Oregon)达 60 分钟。所有测定都在含有 126mM NaCl、5mM KCl、1mM $MgCl_2$ 、1mM $CaCl_2$ 、20mM HEPES、 $0.06\mu M$ DCG-IV (一种 II 组 mGluR 选择性激动剂)并补充 1.0mg/ml D-葡萄糖和 1.0mg/ml BSA 级分 IV (pH 7.4)的缓冲液中进行。

用 0.8 W 激光装置和 0.4 秒 CCD 相机快门速度进行 FLIPR 实验。洗去胞外 fluo-3, 将细胞保持在 $160\mu L$ 缓冲液中, 放入 FLIPR。在 FLIPR 上记录基线荧光读数后 10 秒, 加入试验化合物 ($0.01\mu M$ - $30\mu M$, 一式两份)。然后再次记录荧光信号达 75 秒, 此时第二次加入 DCG-IV ($0.2\mu M$)并再次记录荧光信号达 65 秒。在采样期间在达到反应峰高时测定荧光信号。用 Essay Explorer 分析数据, 再用 4 参数逻辑斯谛方程求出 EC_{50} 和 E_{max} 值(相对于最大 DCG-IV 效应)。

$[^{35}S]$ -GTP γ S 结合测定用于对 mGluR2 受体活化进行功能性测定。用 $[^{35}S]$ -GTP γ S 结合测定, 用从稳定表达人 mGluR2 的 CHO 细胞制备而来的膜, 在人 mGluR2 受体上测定化合物变构活化剂活性。该测定基于以下原理: 激动剂与 G-蛋白偶联受体结合, 刺激 G-蛋白上的 GDP-GTP 交换。因为 $[^{35}S]$ -GTP γ S 是非水解 GTP 类似物, 所以可用于作为 GDP-GTP 交换的指标, 因此, 是受体活化的指标。因此,

GTP γ S 结合测定提供了对受体活化的定量测定。

从稳定感染人 mGluR2 的 CHO 细胞制备膜。将膜(30 μ g 蛋白)与试验化合物(3nM-300 μ M)一起在室温下孵育 15 分钟, 然后加入 1 μ M 谷氨酸后, 再在含有 30 μ M GDP 和 0.1nM [³⁵S]-GTP γ S (1250 Ci/mmol) 的 500 μ l 测定缓冲液(20mM HEPES, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂)中在 30°C 孵育 30 分钟。在 2ml 聚丙烯 96 孔板中进行反应, 一式三份。用 Packard 96 孔收集器和 Unifilter-96, GF/B 滤器微量滴定板进行真空过滤, 以终止反应。滤板用冰冷的洗涤缓冲液(10mM 磷酸钠缓冲液, pH 7.4)洗涤(4 x 1.5 ml)。干燥滤板, 每孔加入 35 μ l 闪烁液 (Microscint 20)。在 Packard TopCount 上统计板子数以求出结合放射性的数量。用 GraphPad Prism 分析数据, 再用非线性回归求出 EC₅₀ 和 E_{max} 值(相对于最大谷氨酸效应)。

以下缩略语用于实施例:

BOC	叔丁氧基羰基
BSA	牛血清白蛋白
CCD	电荷耦合器件
CRC	浓度反应曲线
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
DHPG	3,5-二羟基苯基甘氨酸;
DIBAL	二异丁基氢化铝
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDTA	乙二胺四乙酸
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
FLIPR	荧光成像读板仪
GC/MS	气相色谱/质谱联用

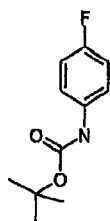
GHEK	人胚肾表达的谷氨酸转运蛋白
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(缓冲剂)
IP ₃	三磷酸肌醇
MCPBA	3-氯过苯甲酸
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
PCC	氯铬酸吡啶鎓
ppm	百万分之几
RT	室温
SPE	固相萃取
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

通常, 本发明化合物在本文所述的测定中、在小于 10 μM 的浓度(或 EC_{50} 值)时是有活性的。优选本发明化合物的 EC_{50} 值小于 1 μM ; 更优选的化合物小于约 100 nM。例如, 实施例 26.55、26.56、26.65、26.69 和 28.1 的化合物的 EC_{50} 值分别为 0.37 μM 、1.58 μM 、0.08 μM 、0.23 μM 和 1.11 μM 。

中间体化合物的制备

前体(i)的制备

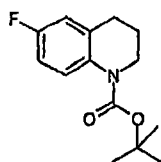
实施例 1.1: (4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯



向(4-氟苯基)-胺(5g, 45mmol)的 THF (200ml)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(10.8g, 50mmol)。所得混合物回流 3 小时。除去溶剂后, 将残余物溶于 EtOAc, 用 10%柠檬酸、水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到褐色固体。该褐色固体用己烷洗涤, 得到白色固体(8.5g, 89%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.40 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 2.1: 6-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯

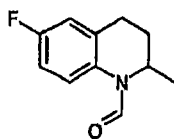


在-78℃, 将 1.6M 叔丁基锂的戊烷溶液(37ml, 59.17mmol)滴加到(4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(5g, 23.67mmol)的无水 THF (200ml, 氩气气氛)溶液中。在-78℃ 15 分钟后, 让反应物升温至-20℃并维持 3 小时。在-20℃, 将所得邻位锂化化合物的溶液用 1-氯-3-碘丙烷(2.8ml, 26.03mmol)的无水 THF (20ml)溶液猝灭, 再搅拌 20 分钟, 然后回流过夜。反应混合物再用水猝灭, 产物用 DCM 萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 5%→10%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到黄色油状物(2.85g, 48%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.59 (m, 1H), 6.69-6.78 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 2.2		6-氯-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯	5.4g (77%) 黄色固体
NMR	7.61-7.64 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).		

实施例 3.1: 6-氟-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛

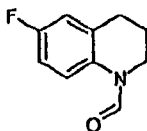


将甲酸(28ml, 726.3mmol)和乙酸酐(23ml, 242mmol)的混合物滴加到 6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(4g, 24.2mmol)中。所得混合物在 60℃搅拌 1 小时。除去溶剂后, 残余物用 3N 氢氧化钠水溶液碱化。产物用二氯甲烷萃取, 有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂, 得到红色油状物(4.8g, 收率 103%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.12 (d, 3H)。

按照类似方式制备以下化合物:

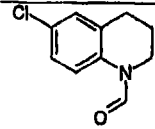
实施例 3.2		6-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛	2.2g (94%) 红色油状物
NMR	8.73 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 3H), 3.75-3.79 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H)		

实施例 4.1: 6-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛

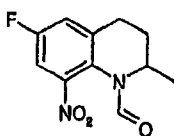


将 6-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.8g, 11.16mmol)溶于 TFA 和 DCM 的混合物(10ml, v/v=1:1)中, 搅拌过夜。除去溶剂后, 将甲酸 (10.5ml, 278.9mmol)和乙酸酐(8.4ml, 89.3mmol)的混合物滴加到残余物中。所得混合物在 60℃搅拌 1 小时。除去溶剂后, 残余物用 3N 氢氧化钠水溶液碱化。产物用二氯甲烷萃取, 有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂, 得到红色油状物(1.4g, 收率 70%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.72-6.84 (m, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H)。

按照类似方式制备以下化合物:

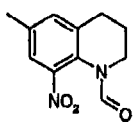
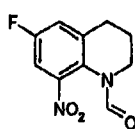
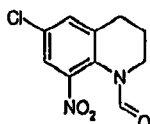
实施例 4.2		6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺	3.35g (85%) 灰白色固体
NMR	8.77 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H)		

实施例 5.1: 6-氟-2-甲基-8-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛

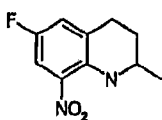


在 0°C, 向四氟硼酸硝鎓(8.2g, 58.7mmol)的二氯甲烷(50ml)悬浮液中, 滴加 6-氟-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛(4.8g, 24.84mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液。反应物在 0°C 搅拌 2 小时, 再倒入冰水(40ml)中, 产物用二氯甲烷萃取。合并有机层用水、盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 得到黄色固体(5.8g, 97%), 经 GC/MS 证实。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 5.2		6-甲基-8-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛	1.2g (97%) 黄色固体
实施例 5.3		6-氟-8-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛	1.6g (91%) 黄色固体
实施例 5.4		6-氯-8-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛	3.9g (95%) 黄色固体

实施例 6.1: 6-氟-2-甲基-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉

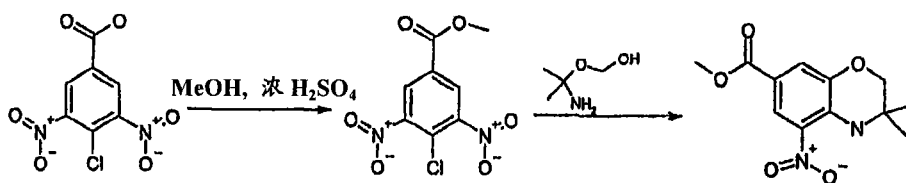


将 6-氟-2-甲基-8-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲醛(5.8g, 24.3mmol) 与乙醇和 10% NaOH 水溶液混合物(100ml, v/v=1:1)的悬浮液回流过夜。冷却至室温后, 反应混合物用水(200ml)稀释, 产物用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂, 得到红色固体(5.0g, 98%), 经 GC/MS 证实。

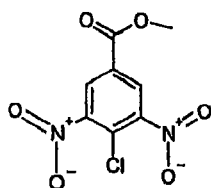
按照类似方式制备以下化合物:

实施例 6.2		6-甲基-8-硝基- 1,2,3,4-四氢 喹啉	340mg (78%) 红色固体
NMR	8.26 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H)		
实施例 6.3		6-氟-8-硝基- 1,2,3,4-四氢 喹啉	1.2g (100%) 红色固体
NMR	8.27 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H)		
实施例 6.4		6-氯-8-硝基- 1,2,3,4-四氢 喹啉	3.1g (90%) 橙色固体
NMR	8.36 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94-2.02 (m, 2H)		

前体的制备

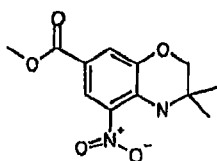


实施例 7.1: 4-氯-3,5-二硝基-苯甲酸甲酯



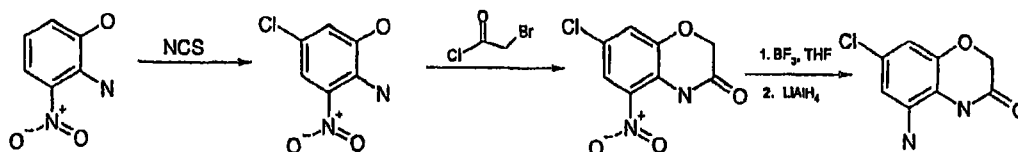
向 4-氯-3,5-二硝基-苯甲酸(2g, 7.8mmol)的甲醇(10ml)溶液中滴加浓 H_2SO_4 (1ml)。反应混合物回流 5 小时。再将反应混合物冷却至室温并在 0°C 浴中保持 30 分钟。过滤后得到产物为灰白色固体(2.10g, 定量收率)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)。

实施例 8.1: 3,3-二甲基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯

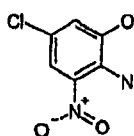


向 2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(1.44g, 16.16mmol)的甲醇(15ml)溶液中加入 4-氯-3,5-二硝基-苯甲酸甲酯(2.1g, 8.08mmol)。所得反应混合物回流 45 分钟。反应混合物冷却至室温后, 缓慢加入甲醇钠(1.22g, 22.58mmol), 然后反应混合物回流 45 分钟。将反应混合物冷却至室温, 加入冰水。过滤所得沉淀在硅胶上纯化, 用 10-20%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到产物为黄色固体(900mg, 42%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (d, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.64 (d, 1H), 3.91 (s, 5H), 1.4 (s, 6H)。

前体的制备

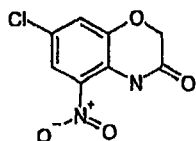


实施例 9.1: 2-氨基-5-氯-3-硝基-苯酚



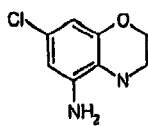
将 2-氨基-3-硝基-苯酚(3g, 19.46mmol)和 N-氯代琥珀酰亚胺(3.12g, 23.35mmol)的乙腈(100ml)溶液回流 3 小时。浓缩反应混合物, 残余物溶于乙酸乙酯。混合物用水和盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到产物为红色固体(3.7g, 定量收率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, 1H), 6.83 (d, 1H)。

实施例 10.1: 7-氯-5-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮



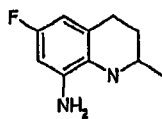
将 2-氨基-5-氯-3-硝基-苯酚(3.7g, 19.46mmol)溶于乙腈(100ml)。加入溴-乙酰氯(3.37g, 21.40mmol), 再加入碳酸钾(6.72g, 48.65mmol)。反应混合物回流过夜。除去溶剂后, 残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水相用乙酸乙酯萃取(2x)。合并有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化, 用 20-50%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到产物为褐色固体(2.4g, 54%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.74 (s, 2H)。

实施例 11.1: 5-氨基-7-氯-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮



将氯化铝锂(1.07g, 22.4mmol)加入到 7-氯-5-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.2g, 5.3mmol)的 THF (30ml)悬浮液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物再用水猝灭, 水相用乙酸乙酯萃取; 合并有机相用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化, 用 60%乙酸乙酯/己烷和 2%甲醇的乙酸乙酯洗脱, 得到产物为红色油状物(460mg, 47%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.39 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.53 (br, 2H), 3.41 (m, 2H), 3 (br, 1H)。

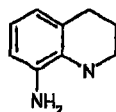
实施例 12.1: 6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺



向 6-氟-2-甲基-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉(4.5g, 21.43mmol)的乙醇(100ml)溶液中, 加入 10% Pd/碳(600mg), 再在瓶顶加上填充氢气的气球。反应物在室温下搅拌 36 小时。反应混合物通过硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到无色油状物(3.7g, 96%), 经 GC/MS 证实。

按照类似方式制备以下化合物:

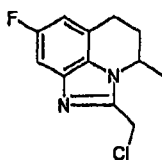
实施例 12.2		3,4-二氢-2H-1,4- 苯并咪唑-5-胺	390mg (100%) 无色油状物
实施例 12.3		6-氟-1,2,3,4-四氢 喹啉-8-胺	1.20g (100%) 红色固体
NMR	8.27 (s, 1H), 7.60 (dxd, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H)		
实施例 12.4		6-氯-1,2,3,4-四氢 喹啉-8-胺	3.1g (90%) 黄色固体
NMR	8.36 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H)		
实施例 12.5		6-甲基-1,2,3,4-四 氢喹啉-8-胺	360mg (92%) 黄色油状物

实施例 13.1: 1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺

将顶端加有 H₂ 气球的 8-硝基喹啉(500mg, 2.87mmol)和 PtO₂ (16mg, 0.072mmol)的冰乙酸(5ml)悬浮液搅拌 3 天。去除乙酸后, 残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。水层用 DCM 反萃取, 合并有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 10%乙酸乙酯/DCM 洗脱), 得到红色油状物(120mg, 24%), 经 GC/MS 证实。

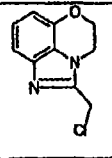
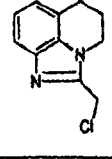
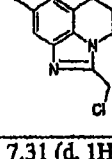
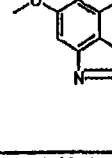
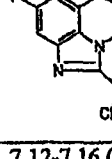
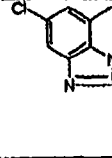
按照类似方式制备以下化合物:

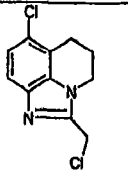
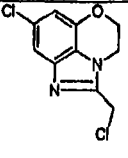
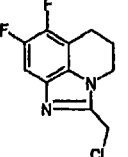
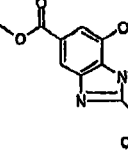
实施例 13.2		6-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺	30mg (5.6%) 红色油状物
----------	--	------------------------	----------------------

实施例 14.1: 2-(氯甲基)-8-氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉

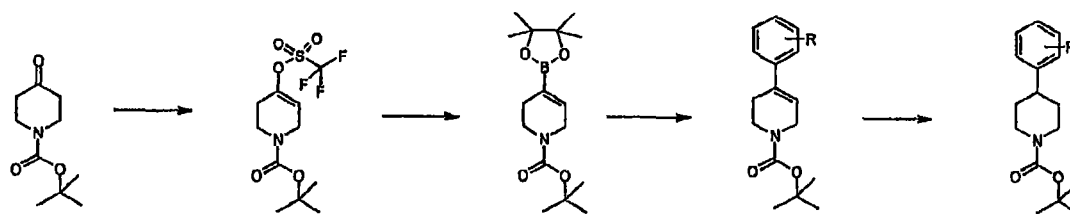
向 6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺(3.7g, 20.6mmol)的 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(25ml)悬浮液中, 加入浓 HCl (3ml)。所得溶液搅拌过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液碱化。水层用二氯甲烷反萃取, 合并有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 60%乙酸乙酯/己烷→5% 2M NH₃/甲醇(60%乙酸乙酯/己烷)梯度洗脱), 得到黄色固体(2.8g, 56%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (dxd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.73-4.78 (m, 3H), 2.81-2.99 (m, 2H), 2.07-2.13 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)。

按照类似方式制备以下化合物:

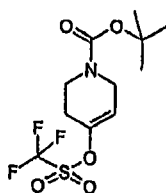
实施例 14.2		2-(氯甲基)-4,5-二氢 咪唑并[1,4,5,-de]苯 并噁嗪	430mg (84%) 褐色固体
NMR	7.27 (dxd, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.69-6.72 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.38-4.72 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H)		
实施例 14.3		2-(氯甲基)-5,6-二氢- 4H-咪唑并[4,5,1-ij] 喹啉	140mg (94%) 褐色固体
NMR	7.56 (dxd, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.22-4.26 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H)		
实施例 14.4		2-(氯甲基)-8-甲基-5,6- 二氢-4H-咪唑并 [4,5,1-ij]喹啉	360mg (92%) 褐色固体
NMR	7.31 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.13-4.17 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.18-2.21 (m, 2H)		
实施例 14.5		2-(氯甲基)-8-甲氧基- 5,6-二氢-4H-咪唑并 [4,5,1-ij]喹啉	17mg (43%) 褐色油状物
NMR	7.03 (d, 1H), 6.74-6.75 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.26-2.30 (m, 2H)		
实施例 14.6		2-(氯甲基)-8-氟-5,6- 二氢-4H-咪唑并 [4,5,1-ij]喹啉	1g (62%) 黄色固体
NMR	7.12-7.16 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.14-4.17 (m, 2H), 2.85-2.90 (t, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H)		
实施例 14.7		8-氯-2-(氯甲基)-5,6- 二氢-4H-咪唑并 [4,5,1-ij]喹啉	1.7g (62%) 灰白色固体
NMR	7.54-7.55 (m, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.24-4.28 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 2H)		

实施例 14.8		7-氯-2-氯甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	110mg 褐色固体
NMR	7.5 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.31 (m, 2H)		
实施例 14.9		7-氯-2-氯甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茛	400mg, 褐色固体, 100%
NMR	7.34 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.43 (m, 2H)		
实施例 14.10		2-氯甲基-7,8-二氟-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	10mg, 褐色油状物, 3.6%
NMR	7.36 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.31 (m, 2H)		
实施例 14.11		2-氯甲基-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茛-7-甲酸甲酯	660mg, 白色固体, 65%
NMR	7.9 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)		

前体(ii)的制备

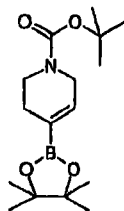


实施例 15.1: 4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲基叔丁酯



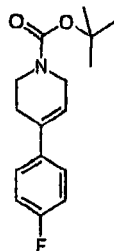
在 0°C, 向 N,N-二异丙基胺(4.2ml, 30mmol)的无水 THF (130ml) 溶液中, 滴加 n-BuLi 的戊烷溶液(15ml, 30mmol)。15 分钟后, 将 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.98g, 25mmol)的无水(60ml)溶液在 -78°C 滴加到反应物中。30 分钟后, 将 2,2,2-三氟-N-苯基-N-[(三氟甲基磺酰基)乙烷磺酰胺(9.8g, 27.5mmol)溶液加入到反应混合物中。1 小时后, 让反应物升至室温并搅拌 3 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(100ml)猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。有机层用水、盐水溶液洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 5%→10%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到灰白色固体(5.88g, 75%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.70 (br, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.39 (br, 2H), 1.42 (s, 9H)。

实施例 16.1: 4-[(1,1,2,2,-四甲基)-硼酸酯]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



向 4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(5.88g, 18.65mmol)的二噁烷(60ml)溶液中, 加入二硼酸二频哪醇酯(bis(pinacolate)diboron) (5.16g, 20.51mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钪(910mg, 1.12mmol)和乙酸钠(4.6g, 55.95mmol)。所得混合物在 80°C 搅拌过夜。除去溶剂后, 残余物在 EtOAc 和水之间分配。有机层用水、盐水溶液洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 10%→20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到灰白色固体(1.75g, 35%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.40 (br, 1H), 3.89 (br, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.17 (br, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 12H)。

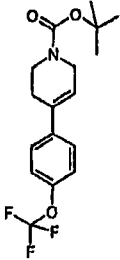
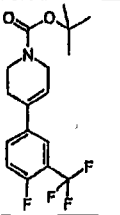
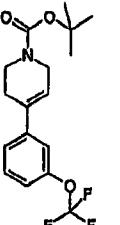
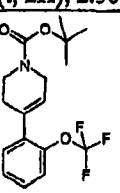
实施例 17.1: 4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



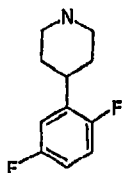
给 1-氟-4-碘苯(463.2mg, 0.074mmol)的 DMF (15ml)溶液脱气,再填充氩气。将 4-[(1,1,2,2-四甲基)-硼酸酯]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(250mg, 0.81mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钨(60mg, 0.074mmol)和碳酸钾(305mg, 2.2mmol)加入到溶液中。所得混合物在 110°C 搅拌过夜,再倒入水中,用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层用盐水溶液洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶,用 10%→20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱),得到墨绿色油状物(153mg, 75%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.32-7.35 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 5.90 (br, 1H), 4.07 (br, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.50 (br, 2H), 1.51 (s, 9H)。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 17.2		4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	153 mg (71%), 绿色油状物
NMR	7.17-7.22 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 5.90 (br, 1H), 4.06 (br, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.47 (br, 2H), 1.50 (s, 9H).		
实施例 17.3		4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	300 mg (75%), 绿色油状物
NMR	7.44-7.47 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 6.00 (br, 1H), 4.15 (br, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.50 (br, 2H), 1.51 (s, 9H).		
实施例 17.4		4-(2,4-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	980 mg (72%), 绿色油状物

NMR	7.08-7.19 (m, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 5.81 (br, 1H), 3.99 (br, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.40 (br, 2H), 1.43 (s, 9H).		
实施例 17.5		4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	310 mg (77%), 绿色油状物
NMR	7.37-7.40 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 6.00 (br, 1H), 4.15 (br, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.50 (br, 2H), 1.50 (s, 9H).		
实施例 17.6		4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	169 mg (60%), 黄色胶状物
NMR	7.49-7.57(m, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.03 (br, 1H), 4.07 (br, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.48 (br, 2H), 1.48 (s, 9H).		
实施例 17.7		4-(3-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	122 mg (44%), 绿色油状物
NMR	7.31-7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.02-7.10 (d, 2H), 6.10 (br, 1H), 4.10 (br, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.50 (br, 2H), 1.50 (s, 9H).		
实施例 7.8		4-(2-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯	174 mg (63%), 绿色油状物
NMR	7.20-7.30 (m, 4H), 5.80 (br, 1H), 4.06 (br, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.50 (br, 2H), 1.51 (s, 9H).		

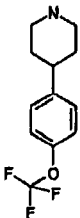
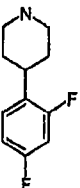
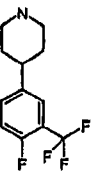
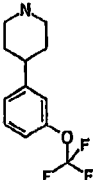
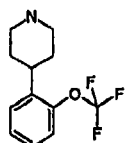
实施例 18.1: 4-(2,5-二氟苯基)-哌啶

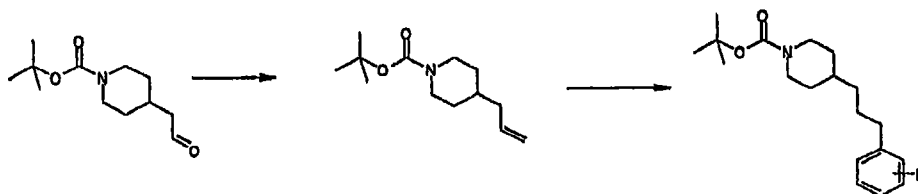


向 4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(53mg, 0.179mmol)溶液中, 加入氧化钡(20mg), 再在瓶顶加上填充氢气的气球。反应物在室温下搅拌过夜。反应混合物通过硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到无色油状物, 再在 TFA/DCM (2ml, v/v=1:1)中搅拌过夜。

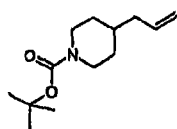
除去溶剂, 得到黄色胶状物(40mg, 81%), 经 GC/MS 证实。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 18.2		4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-哌啶	120mg (85%) 黄色胶状物
实施例 18.3		4-(2,4-二氟苯基)-哌啶	600mg (90%) 黄色胶状物
实施例 18.4		4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-哌啶	120mg (81%) 黄色胶状物
实施例 18.5		4-[3-(三氟甲氧基)苯基]-哌啶	80mg (90%) 黄色胶状物
实施例 18.6		4-[2-(三氟甲氧基)苯基]-哌啶	85mg (88%) 黄色胶状物



实施例 19.1: 4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯

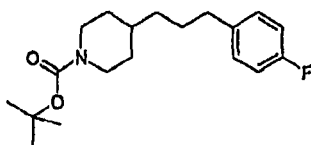


向 4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.13g, 9.37mmol)的乙腈(30ml)溶液中, 加入 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯(2.85g, 18.74mmol)和甲基三苯基溴化磷(6.69g, 18.74mmol)。反应物回流过夜, 再用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 10%→20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到黄色油状物(1.91g, 91%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.62-5.80 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.07 (br, 2H), 2.62 (br, 2H), 1.96 (t, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.08-1.12 (m, 1H), 0.96-1.06 (m, 2H)。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 19.2		4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯	2.2g (75%) 黄色油状物
-------------	--	-----------------	---------------------

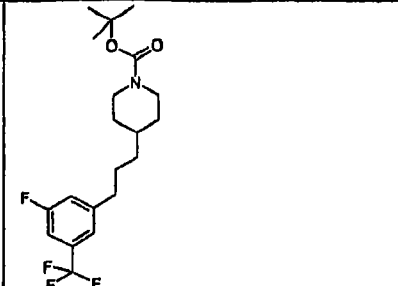
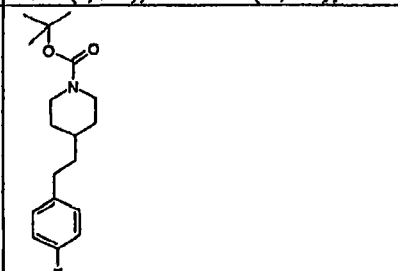
实施例 20.1: 4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

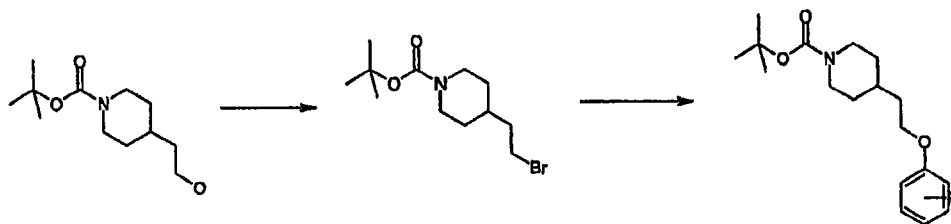


给 4-烯丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 2.22mmol)脱气, 再填充氩气。通过注射器加入 9-BBN (0.5 M 的 THF 溶液, 4.44ml, 2.66mmol)。所得混合物在 60°C 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 将其加入到 1-溴-4-氟苯(466mg, 2.66mmol)、碳酸钾(460mg, 3.33mmol)和 [1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钨(54mg, 0.067mmol)的 DMF (10ml) 和水(0.1ml)的混合物中。所得混合物在 85°C 搅拌 40 小时。冷却至室温后, 用水稀释, 产物用 EtOAc 萃取 3 次。合并有机层用水、盐水

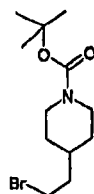
洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化（硅胶，用 10%→20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱），得到黄色油状物（520mg, 73%）。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.07-7.12 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 4.07 (br, 2H), 2.52-2.70 (m, 4H), 1.56-1.64 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.19-1.39 (m, 3H), 0.86-1.06 (m, 2H)。

按照类似方式制备以下化合物：

实施例 20.2		4-[3-(3-氟-5-三氟 甲基-苯基)丙基] 哌啶-1-甲酸叔 丁酯	790mg (91%) 黄色油状物
NMR	7.19 (m, 1H), 7.00-7.15(m, 2H), 4.07 (br, 2H), 2.59-2.70 (m, 4H), 1.49-1.64 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.24-1.34 (m, 3H), 0.86-1.06 (m, 2H).		
实施例 20.3		4-[2-(4-氟苯基) 乙基]哌啶-1-甲 酸叔丁酯	2.65g (89%) 黄色油状物

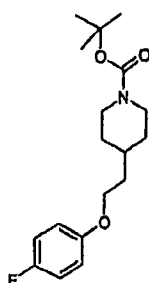


实施例 21.1: 4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



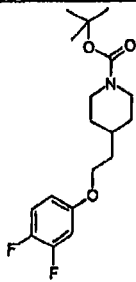
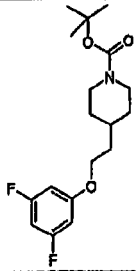
向 4-(2-羟乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g, 6.54mmol)和四溴化碳(3.25g, 9.81mmol)的 DCM (20ml)溶液中, 缓慢加入三苯基膦(1.72g, 6.54mmol)溶液。反应物搅拌过夜, 再用己烷(50ml)稀释, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶, 用 10→30%乙醚/己烷), 得到黄色油状物(1.67g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.07 (br, 2H), 3.35 (br, 2H), 2.60 (br, 2H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.86-1.06 (m, 2H)。

实施例 22.1: 4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

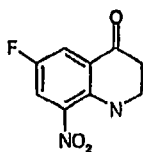


向 4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 2.05mmol)的丙酮(30ml)溶液中, 加入 4-氟苯酚(230mg, 2.05mmol)、碳酸钾(1.12g, 8.2mmol)和四丁基碘化铵(45mg, 0.123mmol)。所得混合物回流过夜。除去丙酮后, 残余物在水和水之间分配。有机层用 1N NaOH 洗涤 3 次, 再用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到黄色油状物(700mg, 98%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 6.89-6.94 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 4.07 (br, 2H), 3.91 (t, 2H), 2.61 (br, 2H), 1.65-1.68 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.02-1.18 (m, 2H)。

按照类似方式制备以下化合物:

实施例 22.2		4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	328mg (94%) 黄色油状物
NMR	7.03-7.06 (q, 1H), 6.65-6.90 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 4.10 (br, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.75 (br, 2H), 1.69-1.73 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.05-1.18 (m, 2H).		
实施例 22.3		4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	317mg (99%) 黄色油状物
NMR	6.38-6.42 (m, 3H), 4.10 (br, 2H), 3.96 (t, 2H), 2.70 (br, 2H), 1.68-1.73 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.05-1.15 (m, 2H).		

实施例 23.1: 6-氟-8-硝基-2,3-二氢-1H-喹啉-4-酮



(i) 3-[(4-氟-2-硝基苯基)氨基]丙腈

向(4-氟-2-硝基苯基)胺(10g, 64.1mmol)的 1,4-二噁烷的搅拌溶液中加入丙烯腈(6.23ml, 96.1mmol)和 40% Triton B 的水溶液(0.5ml)。所得混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。所得黑色固体经真空干燥 3 小时, 悬浮于乙醚中, 再剧烈搅拌 4 小时。将悬浮液过滤, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物(8.47g, 63%, 褐色固体)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (br s, 1H), 7.99-7.95 (dd, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.89-6.84 (dd, 1H), 3.77-3.71 (q, 2H), 2.79-2.75 (t, 2H)。

(ii) 3-[(4-氟-2-硝基苯基)氨基]丙酸

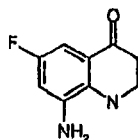
将 3-[(4-氟-2-硝基苯基)氨基]丙腈(5.72g, 27.3mmol)悬浮于甲醇(50ml)中, 加入 10% 氢氧化钠(50ml)。混合物回流 2 小时, 冷却至室温并浓缩。所得浆液用水(100ml)稀释, 用 10% 盐酸(100ml)酸化至

pH ~1。过滤所得悬浮液，用水洗涤。合并所得含水洗液，再次酸化，过滤并用水洗涤。合并沉淀物，真空干燥，得到标题化合物(4.90g, 79%, 橙色固体)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (br s, 1H), 7.79-7.91 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.91-6.87 (dd, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 2.82-2.78 (t, 2H)。

(iii) 6-氟-8-硝基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮

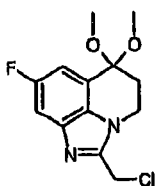
向装有 Eatons 试剂(11ml)并搅拌的烧瓶中加入 3-[(4-氟-2-硝基苯基)氨基]丙酸(0.65g, 2.85mmol)。混合物在 60°C 搅拌 3.5 小时，再冷却至室温。加入碎冰，将混合物倒入水中。过滤悬浮液，沉淀物用水洗涤，真空干燥。通过柱色谱法纯化(硅胶，用 5%→25%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)，得到标题化合物(0.342g, 57%, 橙色固体)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 8.19 (br s, 1H), 8.17-8.13 (dd, 1H), 8.00-8.97 (dd, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H)。

实施例 24.1: 8-氨基-6-氟-2,3-二氢-1H-喹啉-4-酮



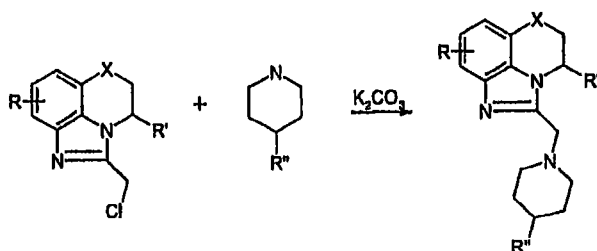
6-氟-8-硝基-2,3-二氢-1H-喹啉-4-酮的乙酸乙酯(25ml)和乙酸(10ml)溶液用氩气吹扫，加入 10%披钨碳(200mg)。该混合物在室温下、在氢气中搅拌 18 小时，再通过硅藻土过滤，真空浓缩。粗产物直接用于下一步骤。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.13 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 3.59 (dd, 2H), 2.72 (dd, 2H)。

实施例 25.1: 2-氯甲基-8-氟-6,6-二甲氧基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉

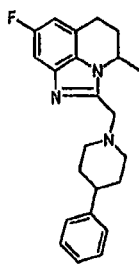


向 8-氨基-6-氟-2,3-二氢-1H-喹啉-4-酮中加入 2-氯-1,1,1-三乙氧基乙烷(10ml)和浓盐酸(0.5ml)。反应物搅拌 0.5 小时,用二氯甲烷(25ml)稀释,再用饱和碳酸氢钠猝灭。有机相用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶,用 30%→60%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱),再用己烷研磨,得到黄色固体(0.722g, 53%, 2 步)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.38 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.39 (dd, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.43 (dd, 2H)。

最终化合物的制备



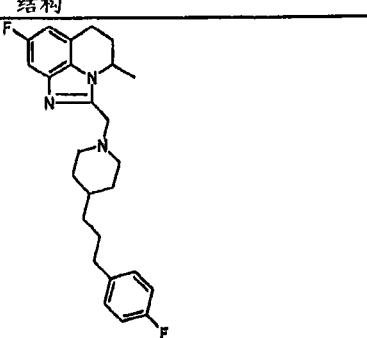
实施例 26.1: 8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉

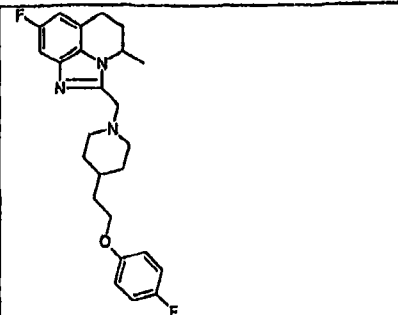
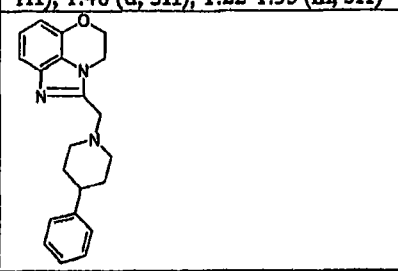
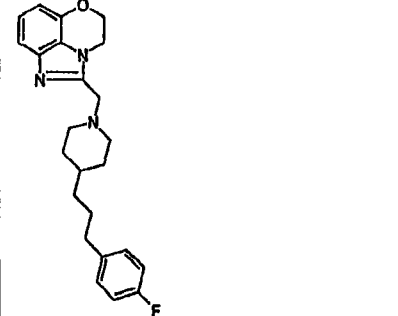
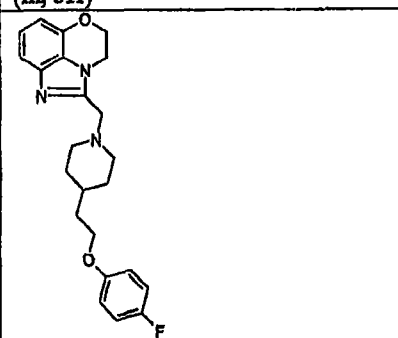


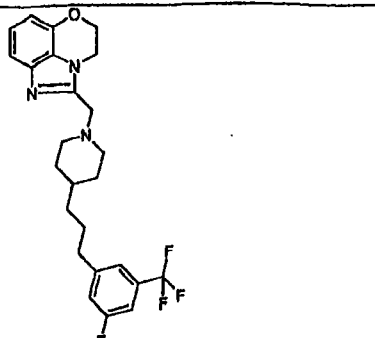
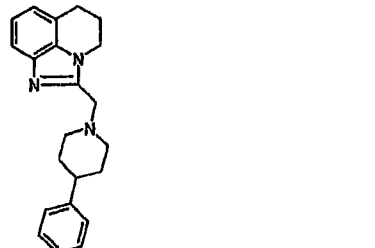
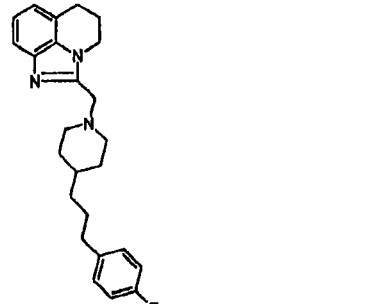
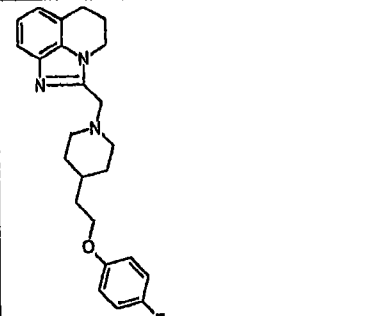
向 2-(氯甲基)-8-氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉(23.8mg, 0.114mmol)的乙腈(5ml)溶液中,加入 4-苯基哌啶(27.6mg, 0.17mmol)和碳酸钾(79mg, 0.57mmol)。所得混合物搅拌过夜。然后,所得反应混合物用水稀释,产物再用 EtOAc 萃取。水层用 EtOAc 反

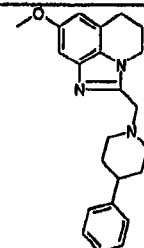
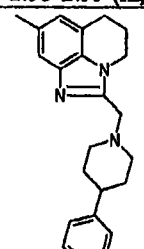
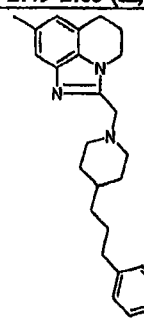
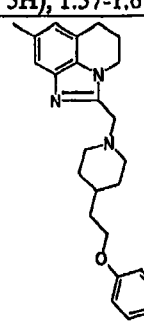
萃取，合并有机层用盐水洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(硅胶，用 80% 乙酸乙酯/己烷 \rightarrow 5% 2M NH_3 的甲醇/(80% 乙酸乙酯/己烷)梯度洗脱)，得到褐色泡沫状物(34.7mg, 84%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21-7.35 (m, 6H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H) 2.94-3.09 (m, 4H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 4H), 1.65-1.86 (m, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.15-1.32 (m, 1H)。

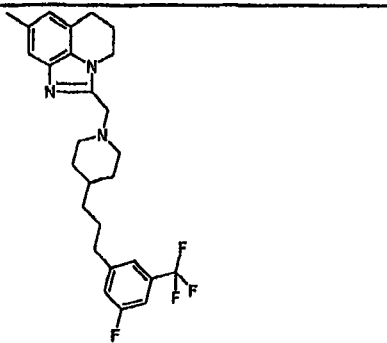
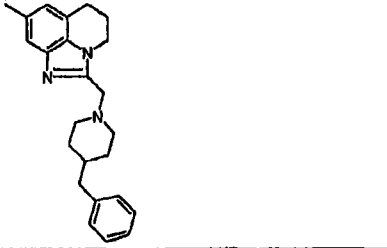
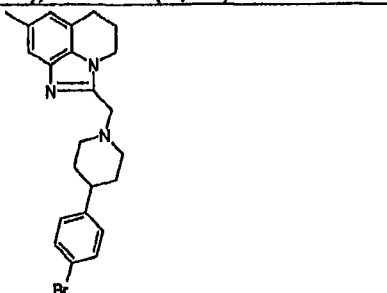
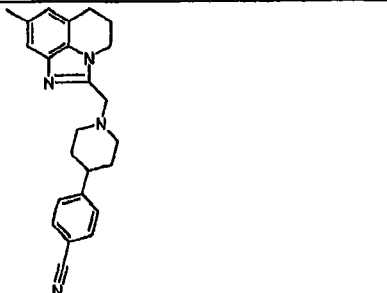
按照类似方式制备以下化合物：

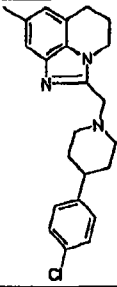
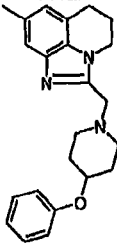
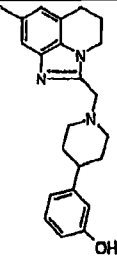
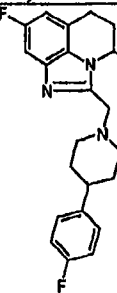
实施例	结构	名称	收率
26.2		8-氟-4-甲基-2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	18 mg (37%) 褐色油状物
NMR	7.23 (dxd, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.86-3.15 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.07-2.15 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.21-1.29 (m, 5H)		

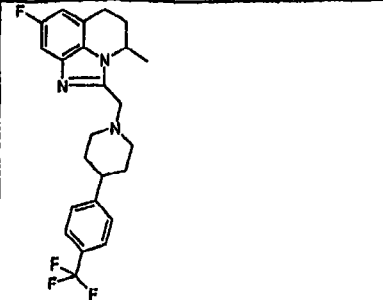
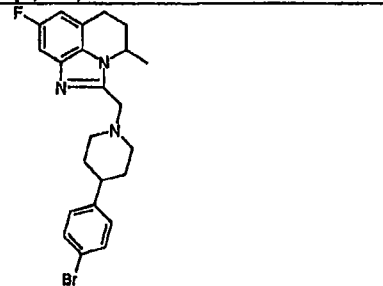
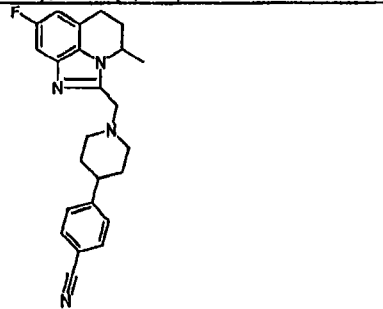
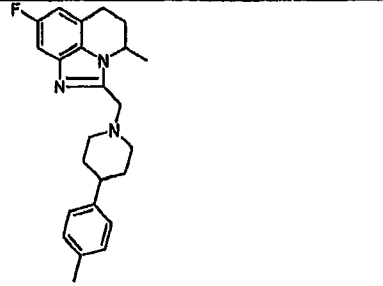
26.3		8-氟-4-甲基-2-({4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]吡啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	26.9 mg (56%), 褐色油状物
NMR	7.23 (dxd, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 3H), 4.92-4.95 (m, 1H), 3.96 (t, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.85-3.12 (m, 4H), 2.13-2.17 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.22-1.33 (m, 3H)		
26.4		2-[(4-苯基吡啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	36.8 mg (92%), 黄色固体
NMR	7.22-7.35 (m, 6H), 7.13 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H)		
26.5		2-({4-[3-(4-氟苯基)丙基]吡啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	48 mg (100%), 黄色油状物
NMR	7.32 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.83 (s, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.57 (t, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.24-1.29 (m, 5H)		
26.6		2-({4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]吡啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	50.4 mg (100%), 黄色固体
NMR	7.30-7.33 (m, 1H), 7.12(t, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.96 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.38-1.60 (m, 1H), 1.25-1.31 (2H)		

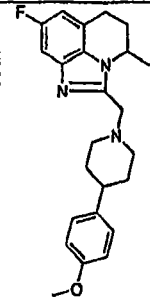
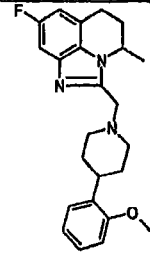
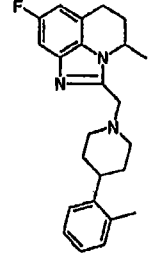
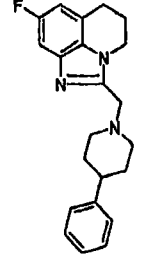
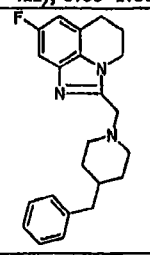
26.7		2-{4-[3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并咪嗪	64 mg, (100%), 黄色油状物
NMR	7.30-7.32 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.19-1.30 (m, 5H)		
26.8		2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	36.3 mg (100%), 褐色固体
NMR	7.57 (d, 1H), 7.15-7.32 (m, 6H), 7.03 (d, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.00-3.04 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 4H)		
26.9		2-{4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	35.5 mg (94%), 褐色固体
NMR	7.54 (dxd), 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 6.94-7.02 (m, 3H), 4.27-4.31 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.06-2.56 (m, 5H), 1.57-1.68 (m, 4H), 1.18-1.28 (m, 4H)		
26.10		2-{4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	31.5 mg (83%), 褐色固体
NMR	7.55 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.94-7.02 (m, 3H), 6.80-6.85 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.10-2.29 (m, 4H), 1.68-1.75 (m, 4H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.26-1.34 (m, 2H)		

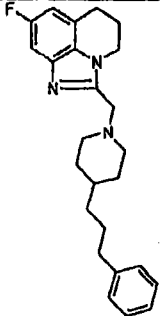
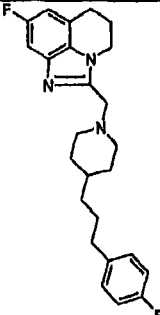
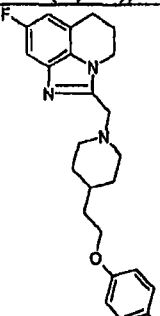
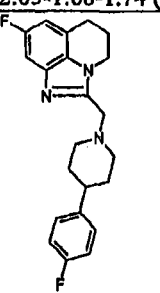
26.11		8-甲氧基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	8.0 mg (35%), 褐色油状物
NMR	7.21-7.32 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.85-3.86 (m, 5H), 2.95-2.99 (m, 4H), 2.23-2.28 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 5H)		
26.12		8-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	32.5 mg (70%), 黄色油状物
NMR	7.21-7.35 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.95-3.02 (m, 4H), 2.49-2.65 (m, 4H), 2.24-2.31 (m, 4H), 1.73-1.84 (m, 4H)		
26.13		8-甲基-2-[4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	47.2 mg (86%), 黄色油状物
NMR	7.33 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05-2.23 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 4H), 1.15-1.27 (m, 4H)		
26.14		8-甲基-2-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	44.9 mg (82%), 黄色固体
NMR	7.33 (s, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.80-6.86 (m, 3H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.09-2.24 (m, 4H), 1.68-1.74 (m, 4H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.25-1.30 (m, 2H)		

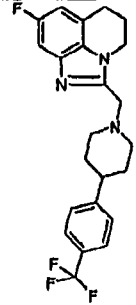
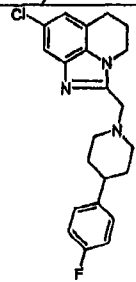
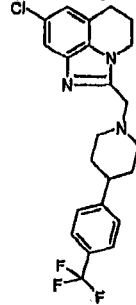

26.15		8-甲基-2-([4-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)丙基)哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	65.9 mg (100%), 黄色油状物
NMR	7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.05-2.28 (m, 5H), 1.64-1.67 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 4H)		
26.16		8-甲基-2-([4-(苄基)哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	59 mg (100%), 黄色油状物
NMR	7.13-7.33 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.42-2.55 (m, 5H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 3H), 1.24-1.29 (m, 2H)		
26.17		8-甲基-2-([4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	36.1 mg (95%), 黄色固体
NMR	7.40-7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.95-3.01 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 4H), 1.48-1.83 (m, 4H)		
26.18		8-甲基-2-([4-(4-氰基苯基)哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	26.3 mg (77%), 黄色固体
NMR	7.57-7.61 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.27-4.31 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.95-3.04 (m, 4H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.23-2.31 (m, 4H), 1.70-1.85 (m, 4H)		

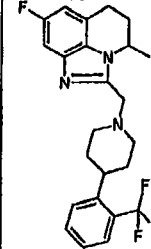
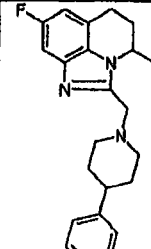
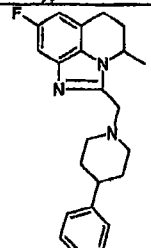
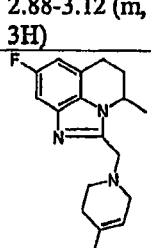
26.19		8-甲基-2-[[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	27.6 mg (81%), 黄色固体
NMR	7.34 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.95-3.01 (m, 4H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.19-2.30 (m, 4H), 1.67-1.80 (m, 4H)		
26.20		8-甲基-2-[[4-(苯氧基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	25.5 mg (78%), 黄色油状物
NMR	7.26-7.34 (m, 3H), 6.87-6.97 (m, 4H), 4.27-4.34 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H)		
26.21		8-甲基-2-[[4-(3-羟基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	16 mg (63%), 黄色固体
NMR	7.38 (s, 1H), 7.19-7.281 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.73-6.82 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.96-3.01 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.17-2.28 (m, 5H), 1.70-1.81 (m, 4H)		
26.22		8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	55.3mg (81.4%), 褐色固体
NMR	7.16-7.20 (m, 3H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.85-3.08 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 4H), 1.71-1.84 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		

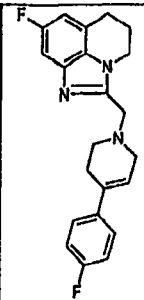
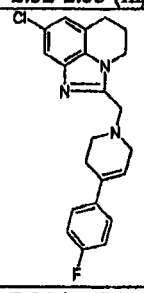
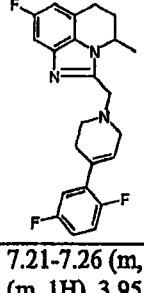
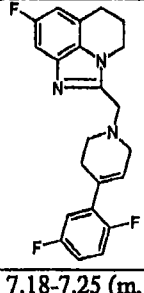
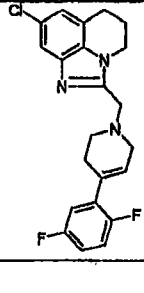
26.23		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	54 mg (70%), 褐色固体
NMR	7.55-7.57 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 3H), 6.81-6.85 (d, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.88-3.11 (m, 4H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.06-2.36 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		
26.24		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-溴-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	36 mg (46%) 褐色固体
NMR	7.40-7.46 (m, 2H), 7.22 (dxd, 3H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.82-3.08 (m, 4H), 2.42-2.60 (m, 1H), 2.07-2.30 (m, 4H), 1.71-1.86 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		
26.25		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氰基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	56.2 mg (81%) 褐色固体
NMR	7.57-7.60 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.22 (dxd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.82-3.10 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 4H), 1.73-1.83 (m, 4H), 1.48 (d, 3H)		
26.26		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	59.6mg (89%), 褐色固体
NMR	7.22-7.26 (m, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.22 (dxd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.86-3.08 (m, 4H), 2.48-2.65 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14-2.30 (m, 4H), 1.74-1.83 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		

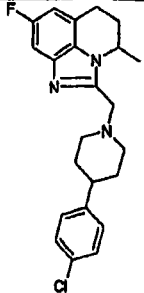
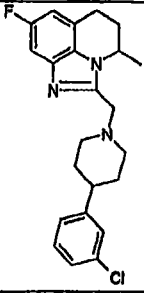
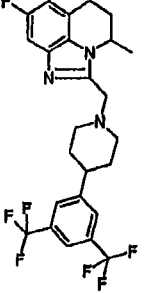
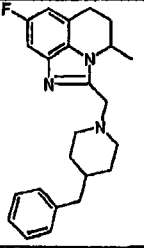
26.27		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	70.3 mg (99%), 褐色固体
NMR	7.24 (dxd, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.80-6.87 (m, 3H), 4.94-5.00 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.86-3.08 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.71-1.82 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		
26.28		8-氟-4-甲基-2-[4-(2-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	53.5 mg (76%), 褐色固体
NMR	7.17-7.26 (m, 3H), 6.83-6.93 (m, 3H), 4.98-5.00 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80-3.06 (m, 5H), 2.15-2.34 (m, 4H), 1.71-1.82 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.29		8-氟-4-甲基-2-[4-(2-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	63.7 mg (95%), 褐色固体
NMR	7.11-7.26 (m, 5H), (dxd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.93-3.11 (m, 4H), 2.65-2.82 (m, 1H), 2.15-2.36 (m, 7H), 1.75-1.82 (m, 4H), 1.51 (d, 3H)		
26.30		8-氟-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	43.1 mg (92%), 褐色固体
NMR	7.21-7.34 (m, 6H), 6.78-6.82 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.97-3.02 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 4H)		
26.31		8-氟-2-[(4-苄基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	45.1 mg (93%), 褐色油状物
NMR	7.13-7.31 (m, 6H), 6.79 (dxd, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.53 (d, 2H), 2.20-2.54 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.48-1.66 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 2H)		

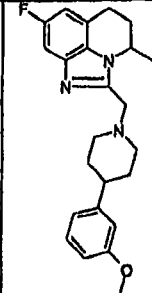
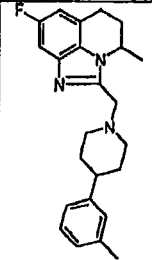
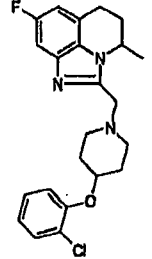
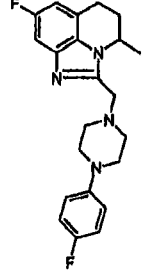
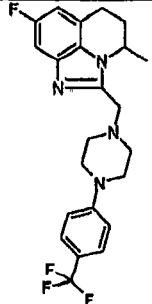
26.32		8-氟-2-[4-(3-苯基丙基)吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	56.3 mg (100%), 褐色油状物
NMR	7.17-7.32 (m, 6H), 6.80 (dxd, 1H), 4.24-4.30 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 5H)		
26.33		8-氟-2-[4-[3-(4-氟苯基)丙基]吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	51.6 mg (94%), 褐色油状物
NMR	7.51 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.78 (dxd, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 4H), 1.18-1.28 (m, 5H)		
26.34		8-氟-2-[4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	49 mg (89%), 褐色油状物
NMR	7.20 (dxd, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.77-6.84 (m, 3H), 6.78 (dxd, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.06-2.25 (m, 4H), 2.05-1.68-1.74 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.25-1.31 (m, 2H)		
26.35		8-氟-2-[4-(4-氟苯基)吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	51 mg, (104%), 褐色油状物
NMR	7.16-7.28 (m, 3H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.78 (dxd, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.97-3.00 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 4H), 1.68-1.86 (m, 4H)		

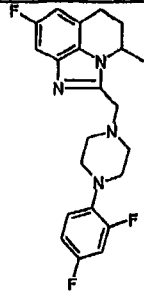
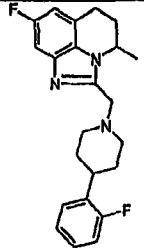
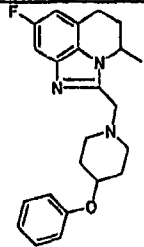
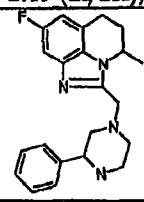
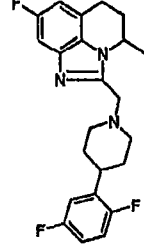
26.36		8-氟-2-[[4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	49.8 mg (89%), 褐色油状物
NMR	7.56 (d, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.21 (dxd, 1H), 6.79 (dxd, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.97-3.04 (m, 4H), 2.450-2.65 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 4H), 1.73-1.87 (m, 4H)		
26.37		8-氯-2-[[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	53 mg, (106%), 灰白色固体
NMR	7.53 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 3H), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.95-3.00 (m, 4H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 4H), 1.68-1.85 (m, 4H)		
26.38		8-氯-2-[[4-(4-三氟甲基-苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	50.2 mg, (93%), 灰白色固体
NMR	7.53-7.57 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.97-3.03 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 4H), 1.74-1.87 (m, 4H)		
26.39		8-氯-2-([4-[3-(4-氟苯基)丙基]哌啶-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	50.2 mg (100%), 褐色油状物
NMR	7.20 (dxd, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.78 (dxd, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 4H), 1.18-1.28 (m, 5H)		

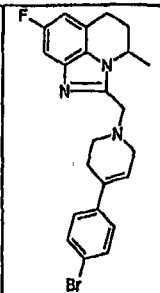
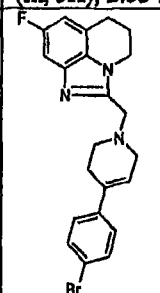
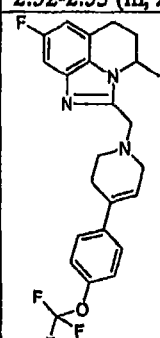
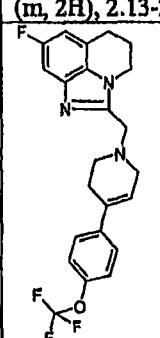
26.40		8-氟-4-甲基-2-[4-(2-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	29.6 mg (39%), 褐色固体
NMR	7.60-7.62 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.88-3.06 (m, 4H), 2.17-2.40 (m, 8H), 1.79-1.82 (m, 4H), 1.51 (d, 3H)		
26.41		8-氟-4-甲基-2-[4-(3-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	48.3 mg (71%), 褐色固体
NMR	7.22-7.30 (m, 2H), 6.81-7.02 (m, 4H), 4.94-4.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.85-3.09 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 4H), 1.73-1.86 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.42		8-氟-4-甲基-2-[4-(3-三氟甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	54.5 mg (71%), 褐色固体
NMR	7.41-7.48 (m, 4H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.88-3.12 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.17-2.32 (m, 4H), 1.51-1.87 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.43		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	27 mg, (71%) 黄色油状物
NMR	7.33-7.38 (m, 2H), 7.26 (dxd, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.01-6.03 (m, 1H), 4.96-4.98 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.26-3.27 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 3H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 1.27 (d, 3H)		

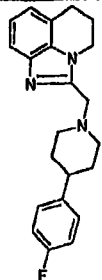
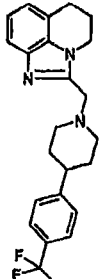
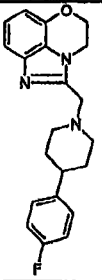
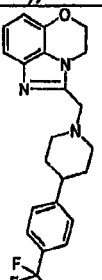
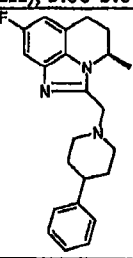
26.44		8-氟-2-([4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	21.7 mg (59%), 黄色油状物
NMR	7.33-7.38 (m, 2H), 7.25 (dxd, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.01-6.03 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.25-3.26 (m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.80 (t, 3H), 2.52-2.53 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H)		
26.45		8-氯-2-([4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	39.6 mg (100%), 黄色油状物
NMR	7.54 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 3H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.00-6.02 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.96(t, 2H), 2.79 (t, 3H), 2.52-2.53 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 2H)		
26.46		8-氟-4-甲基-2-([4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	42.5 mg, (100%) 黄色油状物
NMR	7.21-7.26 (m, 2H), 6.79-6.86 (m, 3H), 6.81-6.85 (m, 1H), 5.91-5.93 (m, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.00-3.13 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 3H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)		
26.47		8-氟-2-([4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	29.2mg (81%), 黄色油状物
NMR	7.18-7.25 (m, 2H), 6.75-6.86 (m, 3H), 6.80-6.83 (m, 1H), 5.91-5.92 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.78 (t, 3H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.24-2.28 (m, 2H)		
26.48		8-氯-2-([4-(2,5-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	32.9 mg (88%), 黄色油状物

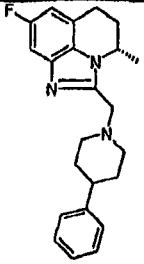
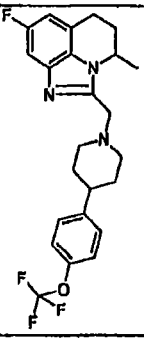
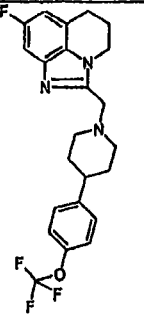
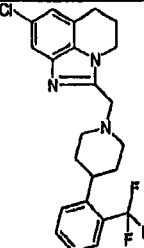
NMR	7.53 (s, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 5.91-5.92 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.96(t, 2H), 2.77 (t, 3H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H)		
26.49		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氯苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	33.5 mg (47%), 褐色固体
NMR	7.14-7.28 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.88-3.08 (m, 4H), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 4H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		
26.50		8-氟-4-甲基-2-[4-(3-氯苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	13 mg (18%), 褐色固体
NMR	7.10-7.28 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.94-3.09 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 4H), 1.72-1.86 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.51		8-氟-4-甲基-2-[4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	69.6 mg (78%), 褐色固体
NMR	7.67-7.73 (m, 3H), 7.24 (dxd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.95-3.11 (m, 4H), 2.62-2.78 (m, 1H), 2.17-2.34 (m, 4H), 1.77-1.91 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.52		8-氟-4-甲基-2-[4-(苄基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	54 mg (80%), 褐色固体
NMR	7.13-7.31 (m, 6H), 6.81 (d, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.02-3.18 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 2.07-2.19 (m, 4H), 1.60-1.67 (m, 4H), 1.47 (d, 3H), 1.27-1.38 (m, 2H)		

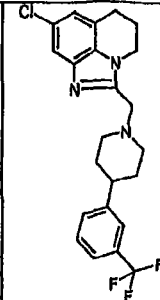
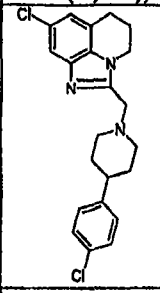
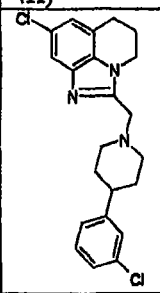
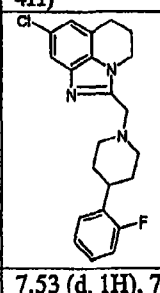
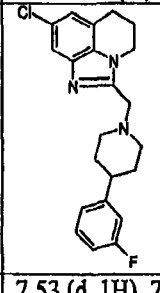
26.53		8-氟-4-甲基-2-[4-(3-甲氧基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	60.3 mg (86%), 褐色固体
NMR	7.21-7.28 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 4H), 4.96-4.98 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94-3.08 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.54		8-氟-4-甲基-2-[4-(3-甲基苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	57.4 mg (85%), 褐色固体
NMR	7.19-7.28 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 4.96-5.00(m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.94-3.11 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.31 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.55		8-氟-4-甲基-2-[4-(2-氯苯氧基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	47.5mg (64%).
NMR	7.39 (dxd, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 6.82-6.99 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.38-4.40(m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.05-3.18 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 3H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 2H), 1.47-1.99 (m, 4H), 1.48 (d, 3H)		
26.56		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	51.2 mg (100%), 褐色泡沫状物
NMR	7.25 (dxd, 1H), 6.81-6.99 (m, 5H), 4.90-4.95 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.87-3.14 (m, 6H), 2.72-2.75 (m, 4H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.48 (d, 3H)		
26.57		8-氟-4-甲基-2-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	52.2 mg (96.1%), 褐色泡沫状物

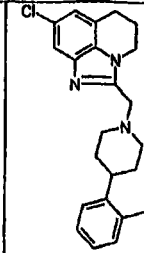
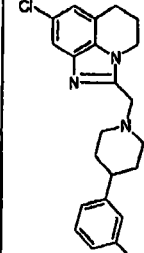
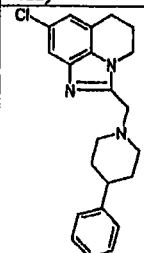
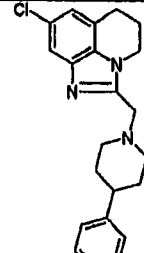
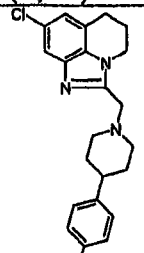
NMR	7.48 (d, 2H), 7.24 (dxd, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.82-6.86 (m, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.27-3.30 (m, 4H), 2.88-3.14 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 4H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.49 (d, 3H)		
26.58		8-氟-4-甲基-2-([4-(2,4-二氟苯基)吡咯-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	53.2 mg (100%), 褐色固体
NMR	7.24 (dxd, 1H), 6.78-6.90 (m, 4H), 4.90-4.95 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.02-3.07 (m, 5H), 2.88-3.10 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 4H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.49 (d, 3H)		
26.59		8-氟-4-甲基-2-[4-(2-氟-苯基)-吡咯-1-基]甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	128.9 mg 褐色固体
NMR	7.02-7.26 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.82-3.10 (m, 5H), 2.17-2.35 (m, 4H), 1.79-1.86 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.60		8-氟-4-甲基-2-[4-苯氧基-吡咯-1-基]甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	27.5mg (40.7%), 褐色固体
NMR	7.21-7.32 (m, 3H), 7.14-6.90-6.99(m, 3H), 6.82 (d, 1H), 4.94-4.96 (m, 1H), 4.33-4.36 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 4H), 1.48 (d, 3H)		
26.61		8-氟-4-甲基-2-(3-苯基-吡咯-1-基)甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	104.51 mg
NMR	7.19-7.39 (m, 6H), 6.82 (d, 2H), 4.93-4.96 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 4H), 2.86-3.11 (m, 6H), 2.06-2.32 (m, 6H), 1.48-1.51 (m, 3H)		
26.62		8-氟-4-甲基-2-([4-(2,5-二氟苯基)吡咯-1-基]甲基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	26.6 mg (37.2%) 褐色油状物
NMR	7.17-7.28 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 3H), 4.94-4.96 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.80-3.08 (m, 5H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		

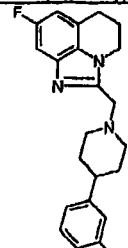
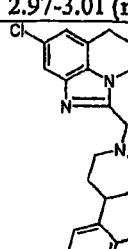
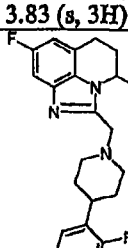
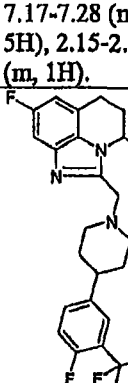
26.63		8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	31.7 mg (72%) 褐色油状物
NMR	7.43-7.50 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 6.98-7.04 (m, 2H), 6.83(m, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 4.95-4.98 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 3H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)		
26.64		8-氟-2-[[4-(4-溴苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	24.2mg (57%), 褐色油状物
NMR	7.43-7.46 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.81 (dxd, 1H), 6.08-6.09 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.80 (t, 3H), 2.52-2.53 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H)		
26.65		8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	41.3 mg, (93%) 褐色油状物
NMR	7.40-7.42 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 3H), 6.83(dxd, 2H), 6.08-6.10 (m, 1H), 4.95-4.98 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 3H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 1.46 (d, 3H)		
26.66		8-氟-2-[[4-(4-三氟甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	22.3 mg (52%), 褐色油状物
NMR	7.39-7.42 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.80 (dxd, 1H), 6.06-6.09 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.26-3.28 (m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.81 (t, 3H), 2.54-2.55 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 2H)		

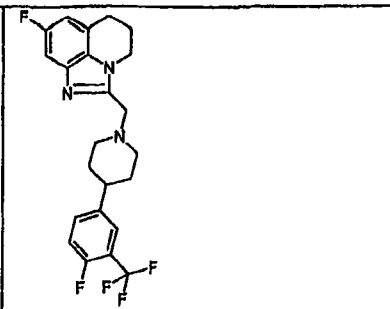
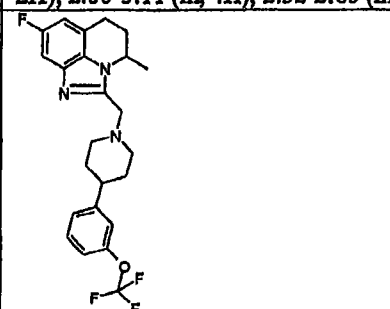
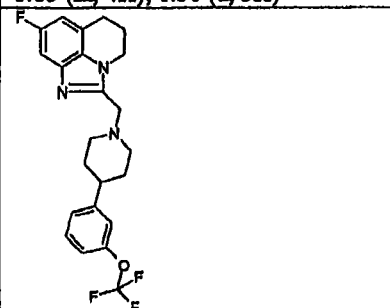
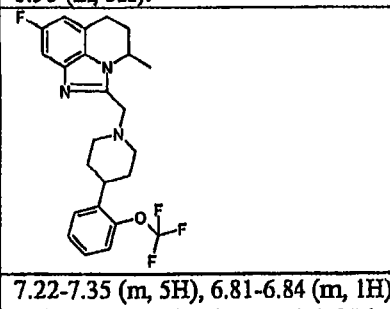
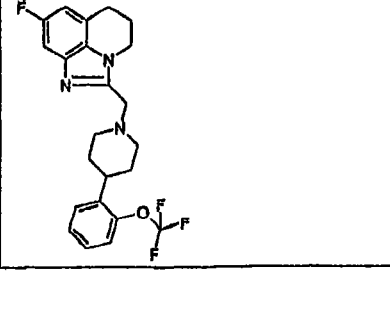
26.67		2-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉	58.3 mg (86%), 褐色固体
NMR	7.56 (d, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 3H), 4.32-4.35 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.00-3.07 (m, 4H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 4H)		
26.68		2-[(4-(4-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	42.9 mg (54%), 褐色固体
NMR	7.55-7.58 (d, 2H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 6.74 (d, 3H), 4.52 (s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 4H)		
26.69		2-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	38.6 mg (81%), 黄色固体
NMR	7.55-7.58 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 3H), 4.32-4.37 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.99-3.02 (m, 4H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 2H), 1.68-1.85 (m, 4H)		
26.70		2-[(4-(4-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	66.6 mg (86%), 黄色固体
NMR	7.55-7.58 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 6.76(d, 1H), 4.51(s, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.00-3.04 (m, 4H), 2.48-2.62 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 4H)		
26.71	 手性	[4R]-8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	192 mg (95%), 褐色泡沫状物
NMR	7.18-7.34 (m, 6H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H) 2.93-3.10 (m, 4H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.15-2.32 (m, 4H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.50 (d, 3H)		

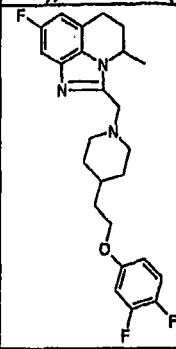
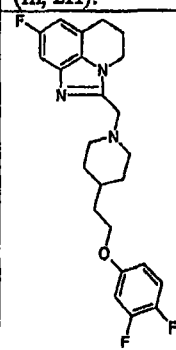
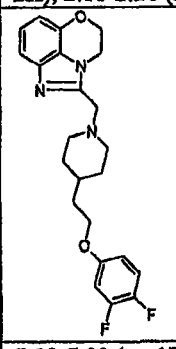
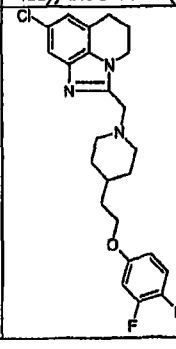
26.72	 <p>手性</p>	[4S]-8-氟-4-甲基-2-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	112.2 mg (81%), 褐色泡沫状物
NMR	7.18-7.38 (m, 6H), 6.80-6.83 (m, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H) 2.91-3.09 (m, 4H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.14-2.31 (m, 4H), 1.65-1.84 (m, 3H), 1.49 (d, 3H),		
26.73		8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	42.9 mg (96%), 褐色油状物
NMR	7.22-7.26 (m, 3H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.57-3.08 (m, 4H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 4H), 1.48-1.84 (m, 4H), 1.49 (d, 3H)		
26.74		8-氟-2-[[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	34.6 mg, (80%), 褐色油状物
NMR	7.13-7.28 (m, 5H), 6.81 (dxd, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.97-3.02 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 4H), 1.70-1.87 (m, 4H)		
26.75		8-氯-2-[(4-(2-三氟甲基苯基)哌啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	51.9 mg (77%), 褐色固体
NMR	7.63 (d, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.29-32 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.93-3.03 (m, 5H), 2.19-2.35 (m, 4H), 1.78-1.83 (m, 4H)		

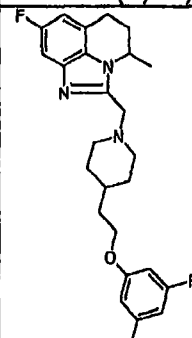
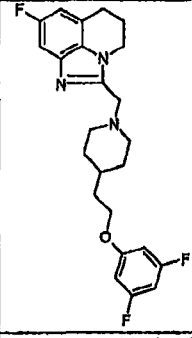
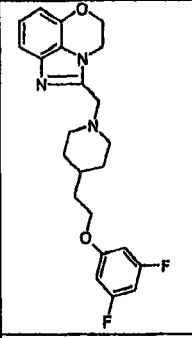
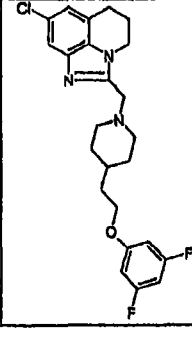
26.76		8-氯-2-[(4-(3-三氟甲基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	52.2 mg (77%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.96-3.03 (m, 4H), 2.52-2.68 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 4H), 1.73-1.89 (m, 4H)		
26.77		8-氯-2-[(4-(4-氯苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	50.1 mg (80%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.95-3.99 (m, 4H), 2.42-2.60 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 4H), 1.68-1.84 (m, 4H)		
26.78		8-氯-2-[(4-(3-氯苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	56.8mg (91%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.96-3.00 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 4H), 1.69-1.86 (m, 4H)		
26.79		8-氯-2-[(4-(2-氟苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	49.5 mg (83%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.00-7.24 (m, 5H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.89-3.01 (m, 5H), 2.21-2.34 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H)		
26.80		8-氯-2-[(4-(3-氟苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	42 mg (71%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 6.87-7.01 (m, 4H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.95-3.00 (m, 4H), 2.42-2.60 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 4H), 1.69-1.87 (m, 4H)		

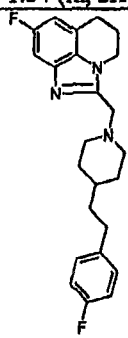
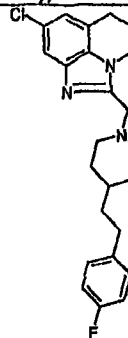
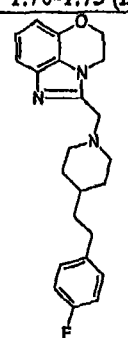
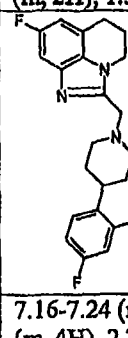
26.81		8-氯-2-[(4-(2-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	57 mg (99%), 褐色固体
NMR	7.54 (d, 1H), 7.11-7.28 (m, 4H), 6.87-7.01 (m, 4H), 4.32-4.36 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.96-3.03 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.33 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 4H)		
26.82		8-氯-2-[(4-(3-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	59.6 mg (100%), 褐色固体
NMR	7.54 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 4H), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.95-3.00 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.31 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 4H)		
26.83		8-氯-2-[(4-(4-甲基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	55.8 mg (95%), 褐色固体
NMR	7.54 (d, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.00 (d, 1H), 4.31-4.35 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.95-2.99 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.31 (m, 4H), 1.75-1.82 (m, 4H)		
26.84		8-氯-2-[(4-(3-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	62 mg (100%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.74-6.84 (m, 3H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 4H)		
26.85		8-氯-2-[(4-(4-甲氧基苯基)吡啶-1-基)甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	55 mg (90%), 褐色固体

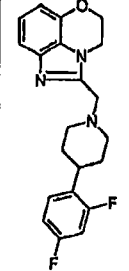
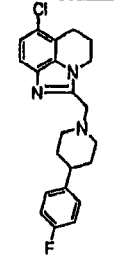
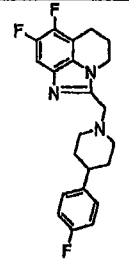
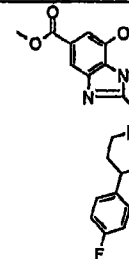
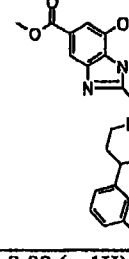
NMR	7.53 (d, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.95-2.99 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H)		
26.86		8-氟-2-[[4-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	43 mg, (65%), 褐色油状物
NMR	7.17-7.24 (m, 3H), 7.09-7.12 (m, 2H), 6.80 (dxd, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.97-3.01 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 4H), 1.69-1.86 (m, 4H)		
26.87		8-氯-2-[[4-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	32.4 mg (53%), 褐色固体
NMR	7.53 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 3H), 4.36-4.36 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.96-2.99 (m, 5H), 2.24-2.34 (m, 4H), 1.67-1.83 (m, 4H)		
26.88		8-氟-4-甲基-2-[[4-(2,4-二氟-苯基)吡咯啉-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	11.7 mg (21.6%), 褐色固体
NMR	7.17-7.28 (m, 2H), 6.74-6.85 (m, 3H), 4.94-4.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.80-3.10 (m, 5H), 2.15-2.33 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.27-1.30 (m, 1H).		
26.89		8-氟-4-甲基-2-[[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)吡咯啉-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	38.4 mg (54%), 褐色胶状物
NMR	7.38-7.44 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.80-3.11 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 5H), 1.70-1.92 (m, 3H), 1.49 (d, 3H).		

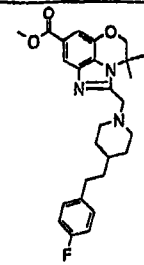
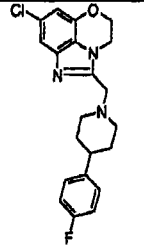
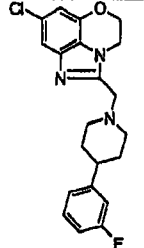
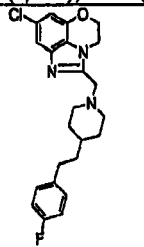
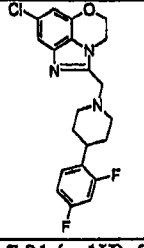
26.90		8-氟-2-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	39 mg, (56%), 褐色胶状物
NMR	7.38-7.45 (m, 2H), 7.09-7.25 (m, 2H), 6.78-6.82 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.80-3.11 (m, 4H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 4H), 1.60-1.85 (m, 4H).		
26.91		8-氟-4-甲基-2-[[4-(3-三氟甲氧基苯基)吡啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	21.2 mg (55%), 褐色胶状物
NMR	7.30-7.35 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.77-3.09 (m, 4H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.92		8-氟-2-[[4-(3-三氟甲氧基苯基)吡啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	21.2 mg (46%), 褐色胶状物
NMR	7.30-7.33 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 4.31-4.31 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.82-3.02 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 3H), 1.65-1.95 (m, 5H).		
26.93		8-氟-4-甲基-2-[[4-(2-三氟甲氧基苯基)吡啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	50.3 mg (75%), 褐色胶状物
NMR	7.22-7.35 (m, 5H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.80-3.15 (m, 5H), 2.10-2.41 (m, 4H), 1.70-1.85 (m, 4H), 1.50 (d, 3H)		
26.94		8-氟-2-[[4-(2-三氟甲氧基苯基)吡啶-1-基]甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	55 mg (85%), 褐色胶状物

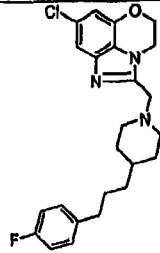
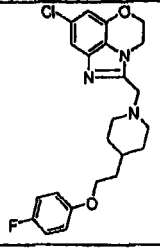
NMR	7.20-7.34 (m, 4H), 6.77-6.81 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.92-3.02 (m, 4H), 2.06-2.31 (m, 3H), 1.65-1.95 (m, 5H).		
26.95		8-氟-4-甲基-2-({4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	69 mg (97%), 褐色油状物
NMR	7.19-7.23 (dxd, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 6.70-6.82 (m, 1H), 6.62-6.78 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.85-3.03 (m, 4H), 2.10-2.16 (m, 4H), 1.68-1.74 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.24-1.32 (m, 2H).		
26.96		8-氟-2-({4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	66 mg (96%), 褐色油状物
NMR	7.19-7.23 (dxd, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.62-6.78 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 4H), 1.42-1.74 (m, 5H), 1.25-1.32 (m, 2H).		
26.97		2-({4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	60 mg (91%), 黄色固体
NMR	7.30-7.33 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.50-6.60 (m, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.94 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 1.38-1.60 (m, 1H), 1.25-1.31 (2H)		
26.98		8-氯-2-({4-[2-(3,4-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	71 mg (99%), 褐色油状物

NMR	7.50-7.51 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 6.65-6.73 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 4H), 1.42-1.74 (m, 5H), 1.25-1.30 (m, 2H).		
26.99		8-氟-4-甲基-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	66 mg (96%), 褐色油状物
NMR	7.21-7.28 (dxd, 1H), 6.79-6.83 (dxd, 1H), 6.37-6.43 (m, 3H), 4.92-4.95 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.86-3.04 (m, 4H), 2.13-2.17 (m, 4H), 1.69-1.75 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H).		
26.100		8-氟-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	61 mg (92%), 褐色油状物
NMR	7.19-7.23 (dxd, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.38-6.44 (m, 3H), 4.29 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.87-2.90 (m, 2H), 2.11-2.26 (m, 4H), 1.42-1.76 (m, 5H), 1.26-1.32 (m, 2H).		
26.101		2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁唑	53 mg (83%), 黄色固体
NMR	7.30-7.33 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.37-6.43 (m, 3H), 4.48 (s, 4H), 3.96 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 4H), 1.38-1.60 (m, 1H), 1.25-1.30 (2H)		
26.102		8-氯-2-{4-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]哌啶-1-基甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	70 mg (99%), 褐色油状物

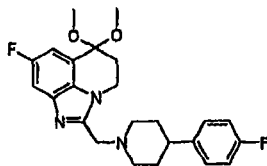
NMR		7.508-7.513 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.37-6.43 (m, 3H), 4.28 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.09-2.25 (m, 4H), 1.42-1.75 (m, 5H), 1.26-1.34 (m, 2H).	
26.103		8-氟-2-([4-(2-(4-氟苯基)乙基)哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	48 mg (74%), 黄色固体
NMR		7.21 (dxd, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.78 (dxd, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.21-1.28 (m, 3H)	
26.104		8-氯-2-([4-(2-(4-氟苯基)乙基)哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	60.2 mg (90%), 黄色固体
NMR		7.52(d, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 3H), 4.26-4.30 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.18-1.28 (m, 3H)	
26.105		2-([4-(2-(4-氟苯基)乙基)哌啶-1-基甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5,4-de][1,4]苯并噁嗪	48 mg (76%), 黄色固体
NMR		7.31-7.33 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 2H), 6.73-6.75 (d, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.83 (s, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 3H), 2.08-2.11 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.24-1.29 (m, 2H)	
26.106		8-氟-2-([4-(2-(2,4-二氟苯基)乙基)哌啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	33 mg, (64%), 黄色固体
NMR		7.16-7.24 (m, 2H), 6.96-6.73-6.82 (m, 3H), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.96-3.02 (m, 4H), 2.79-2.96 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 4H), 1.68-1.83 (m, 4H)	

26.107		2-[(4-(2,4-二氟苯基)吡啶-1-基)甲基]-4,5-二氢咪唑并[1,5-d]苯并咪嗪	39 mg (79%), 黄色固体
NMR	7.32-7.34 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.74-6.82 (m, 3H), 4.51 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 1H), 2.27-2.31 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 4H)		
26.108		7-氯-2-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉	47.5mg, (100%), 灰白色固体
NMR	7.47 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.2 (m, 4H), 1.73 (m, 4H)		
26.109		7,8-二氟-2-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-5,6-二氢-4H-咪唑基[4,5,1-ij]喹啉	11.4mg, (74%), 红色胶状物
NMR	7.35 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 4.31 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (m, 4H), 1.72 (m, 4H)		
26.110		2-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-苈-7-甲酸甲酯	27.2mg, (54%), 黄色胶状物
NMR	8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (dd, 2H), 6.99 (t, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.95 (br, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.3 (br, 2H), 1.85 (br, 2H), 1.74 (m, 8H)		
26.111		2-[4-(3-氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-苈-7-甲酸甲酯	38.5mg, (76%), 白色胶状物
NMR	8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.89 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.95 (br, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.34 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.74 (m, 8H)		

26.112		2-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶-1-基甲基}-3,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚-7-甲酸甲酯	50.2mg, (94%), 白色胶状物
NMR	8.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.1 (dd, 2H), 6.96 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.8 (br, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.59 (br, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.7 (m, 8H), 1.54 (m, 2H), 1.29 (m, 3H)		
26.113		7-氯-2-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚	54.8mg, (86%), 黄色固体
NMR	7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.49 (s, 4H), 3.87 (s, 2H), 2.96 (br, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (td, 2H), 1.82 (br, 2H), 1.7 (td, 2H)		
26.114		7-氯-2-[4-(3-氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚	55.9mg, (88%), 黄色固体
NMR	7.32 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 2.96 (br, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (td, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.69 (td, 2H)		
26.115		7-氯-2-[4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚	58.9mg, (86%), 黄色固体
NMR	7.29 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.96 (td, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.8 (s, 2H), 2.82 (dd, 2H), 2.58 (td, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.74 (br, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.25 (m, 3H)		
26.116		7-氯-2-[4-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚	46.9mg, (70%), 黄色固体
NMR	7.31 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 4.49 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 2.96 (br, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.3 (td, 2H), 1.75 (m, 4H)		

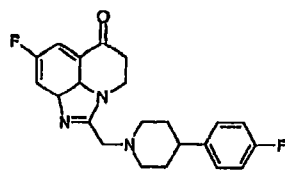
26.117		7-氯-2-[4-[3-(4-氟-苯基)-丙基]-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚	61.6mg, (87%), 黄色固体
NMR	7.29 (s, 1H), 7.12 (dd, 2H), 6.98 (td, 2H), 6.74 (dd, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.8 (s, 2H), 2.83 (br, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.12 (t, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.22 (m, 5H)		
26.118		7-氯-2-[4-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-哌啶-1-基甲基]-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂-茚	64mg, (90%), 黄色固体
NMR	7.3 (s, 1H), 6.98 (t, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.96 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.84 (br, 2H), 2.18 (br, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.29 (m, 2H)		

实施例 27.1: 8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-6,6-二甲氧基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉



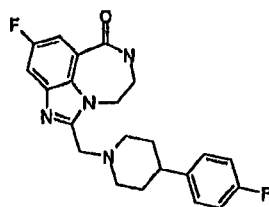
将 2-氯甲基-8-氟-6,6-二甲氧基-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉 (0.100g, 0.351mmol)、4-(4-氟-苯基)-哌啶 (0.091g, 0.421mmol) 和碳酸钾 (0.145g, 1.05mmol) 的乙腈溶液在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (硅胶，用 90% 乙酸乙酯/己烷 → 3% 2M 氨/甲醇的二氯甲烷梯度洗脱)，得到浅黄色固体 (0.124g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.35 (dd, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 4.44 (dd, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.73 (m, 4H)。

实施例 28.1: 8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-4,5,9a,9b-四氢咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-6-酮



将 8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-6,6-二甲氧基-5,6-二氢-4H 咪唑并[4,5,1-ij]喹啉溶于 4ml TFA (20%的二氯甲烷溶液), 在室温下搅拌 1 小时。真空去除溶剂, 将所得残余物溶于乙酸乙酯。有机层用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化(硅胶, 用 50%乙酸乙酯/己烷→2% 2M 氨/甲醇的二氯甲烷梯度洗脱), 得到白色固体(0.078g, 88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.64 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.73 (t, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

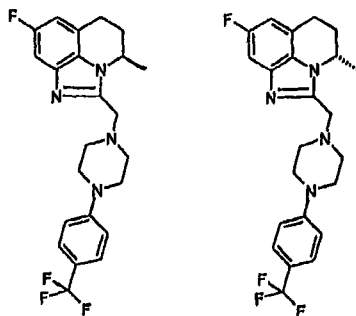
实施例 29.1: 4-氟-1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-8,9-二氢-7H-2,7,9a-三氮杂-苯并[cd]萘-6-酮



在冷水浴中, 向装有甲烷磺酸(2ml)并搅拌的烧瓶中, 缓慢加入 8-氟-2-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基甲基]-4,5,9a,9b-四氢咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-6-酮(0.050g, 0.131mmol)和叠氮化钠(0.011g, 0.170mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 加入碎冰冷却混合物, 用饱和碳酸氢钠中和。含水混合物再用乙酸乙酯萃取, 有机层用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化(硅胶, 用 2% 2M 氨/甲醇的二氯甲烷洗脱), 再用二氯甲烷研磨, 得到浅黄色固体(0.020g, 38%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.62 (br, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。

1.70 (m, 2H).

实施例 30.1: (i) [4R]-和(ii) [4S]-8-氟-4-甲基-2-{{[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉



用 HPLC, 在 21.4 mm x 250 mm Chiralcel OJ 柱上, 将外消旋 8-氟-4-甲基-2-{{[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲基}-5,6-二氢-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉分离成为其组成对映体。用 25% EtOH/石油醚洗脱, 速率为 15 ml/min。