



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107548397 B

(45) 授权公告日 2020.12.29

(21) 申请号 201680015246.3

(22) 申请日 2016.03.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107548397 A

(43) 申请公布日 2018.01.05

(30) 优先权数据
15159080.9 2015.03.13 EP(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.12(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/055451 2016.03.14(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/146583 EN 2016.09.22(73) 专利权人 4SC股份公司
地址 德国普拉内格-马丁斯里德(72) 发明人 S·塔斯勒 I·克里梅尔拜恩
J·克劳斯 M·扎亚

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 章蕾

(51) Int.Cl.
C07D 493/04 (2006.01) (续)(56) 对比文件
CN 101307056 A, 2008.11.19
CN 102091067 A, 2011.06.15
WO 2012/170917 A2, 2012.12.13
Heike Wulff et al.. "Alkoxypsoralens, Novel Nonpeptide Blockers of Shaker-Type K⁺ Channels: Synthesis and Photoreactivity". 《J. Med. Chem.》. 1998, 第41卷 (第23期), 第4542-4549页.Kum. N. H. Pardanani. "Studies in the Synthesis of coumarino- α -pyrones and furocoumarins. IV. Synthesis of alkylpsoralenes". 《Journal of the Indian Chemical Society》. 1969, 第46卷 (第11期), 第1014-1018页. (续)

审查员 马冲

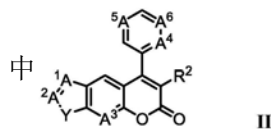
权利要求书4页 说明书60页

(54) 发明名称

Kv1.3抑制剂及其医学应用

(57) 摘要

本发明涉及一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物, 连同它们参与的医学用途, 其

A¹选自下组, 该组由以下

各项组成: N和C-R⁸; A²选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R³; A³选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R⁹; A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R¹; R¹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₁-C₃) 烷基、卤素、(C₁-C₃) 烷氧基、以及 (C₁-C₃) 卤代烷基; R²选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、卤素、以及 (C₁-C₃) 烷基; R³选

自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₁-C₃) 烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃) 烷基-NR⁴R⁵、和氰基, 其中R⁴和R⁵独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₃-C₅) 环烷基、(C₃-C₅) 杂环烷基和 (C₁-C₃) 烷基, 或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环, 该杂环除前述氮原子之外, 还任选地包括另外的杂原子基团, 该杂原子基团选自下组, 该组由以下各项组成: O和NR⁶, 其中R⁶选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、乙酰基和甲酰基; Y选自下组, 该组由以下各项组成: O和S; R⁸选自下组, 该组由以下各项组成: (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₅) 环烷基和 (C₃-C₅) 杂环烷基; 并且R⁹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₁-C₃) 烷基和 (C₁-C₃) 烷氧基; 其中通过条件排除了某些具体化合物, 以及涉及用于产生此类化合物的方法。

[转续页]

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07D 491/048 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 491/153 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(56) 对比文件

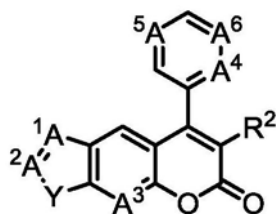
M. M. Garazd et al..“MODIFIED COUMARINS. I. SYNTHESIS OF 5-PHENYL-7H-FURO[2,3-g]CHROMEN-7-ONES AND 9-PHENYL-7H-FURO-[2,3-f]CHROMEN-7-ONES”.《Chemistry of Natural Compounds》.2000,第36卷(第5期),第478-484页.

WERNEKENSCHNIEDER, A. et al..“3-Alkyl- and 3-Aryl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-ones as Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.3”.《DIE PHARMAZIE, GOVI VERLAG PHARMAZEUTISCHER VERLAG GMBH, ESCHBORN》.2004,第59卷(第4期),第319-320页.

Bang-Le Zhang et al..“Structural modification of a specific antimicrobial lead against Helicobacter pylori discovered from traditional Chinese medicine and a structure-activity relationship study”.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2010,第45卷第5258-5264页.

Neusa F. de Moura et al..“Alkaloids, Amides and Antispasmodic Activity of zanthoxylum hyemale”.《Planta Medica》.2002,第68卷(第6期),第534-538页.

1. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐,



II

其中

A¹选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R⁸;

A²选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R³;

A³选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R⁹;

A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;

R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 烯基、(C₂-C₃) 炔基、卤素、(C₁-C₃) 烷氧基、以及 (C₁-C₃) 卤代烷基;

R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 烯基以及 (C₂-C₃) 炔基;

R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 烯基、(C₂-C₃) 炔基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃) 烷基-NR⁴R⁵、和氰基,其中R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅) 环烷基、(C₃-C₅) 杂环烷基、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 烯基和 (C₂-C₃) 炔基,或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该杂原子基团选自下组,该组由以下各项组成:O和NR⁶,其中R⁶选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;

Y选自下组,该组由以下各项组成:O和S;

R⁸选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄) 烷基、(C₂-C₄) 烯基、(C₂-C₄) 炔基、(C₃-C₅) 环烷基和 (C₃-C₅) 杂环烷基;

R⁹选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃) 烷基、(C₂-C₃) 烯基、(C₂-C₃) 炔基和 (C₁-C₃) 烷氧基;

其中烷基、烯基或炔基可独立地被一个或多个 (C₁-C₃) 烷氧基基团取代;并且

条件是下列化合物被排除:

3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

2,3,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

2,3-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

3-(叔丁基)-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

3-(叔丁基)-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,以及

2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中

R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;

R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;

R⁸选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;并且

R⁹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,其中

R²选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;并且

R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、吗啉基、吗啉代甲基、N,N-二甲基氨基甲基和氰基。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,

其中

Y是S,

或者

Y是O,并且如果Y是O,则A¹、A²或A³中至少一个是N。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,

其中A¹是C-R⁸;A²是C-R³;A³是C-R⁹;并且Y是O。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,

其中

满足以下条件中的至少一个:

1) R²是卤素,或

2) R³选自下组,该组由以下各项组成:NR⁴R⁵和氰基,

3) A⁴或A⁵或A⁶是N。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,

其中A⁴和A⁵和A⁶之一是N并且其他选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,

其中

R⁸是甲基;R⁹是甲基;R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲氧基;

R²选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;并且

R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基和N-甲基氨基甲基。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,该化合物选自下组,该组由以下各项组成:

5-(2-甲氧基苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(3-甲氧基苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(2-氯苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

3,9-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(2-氟苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(3-甲氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(2-甲氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(2-氟苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(2-乙氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

5-(2-氯苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3,9-二甲基-2-吗啉代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈,
3,9-二甲基-2-(吗啉代甲基)-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
2-((二甲基氨基)甲基)-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3-乙基-6,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3-甲基-5-(邻-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3-甲基-5-(间甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
5-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
5-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
5-(2-氯苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
5-(3-氯苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
9-甲氧基-3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,
3,6-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,
3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噁唑-7-酮,
6,9-二甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮,
2,4-二甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
4-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
3-环丙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3-环丙基-6,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3,6,9-三甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮,
3,9-二甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈,
2-((二甲基氨基)甲基)-3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
2,4,7-三甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
3,9-二甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噁唑-7-酮,
3,6,9-三甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3,9-二甲基-5-(吡啶-2-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,以及
5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
或其盐。

10. 一种药物组合物,包括根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

11. 一种根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其盐用于制造药物组合物的用途,该药物组合物用于治疗疾病或医学病症。

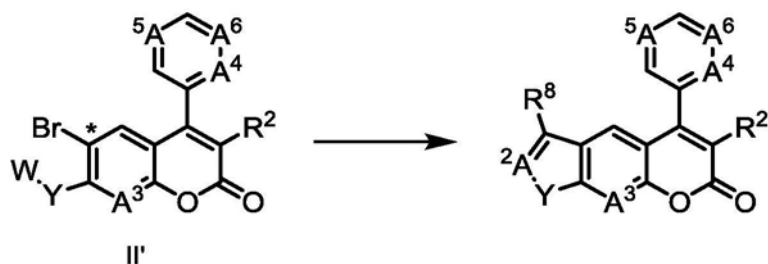
12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病或医学病症是其中电压门控钾通道

Kv1.3的抑制是有益的疾病或医学病症。

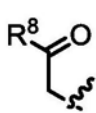
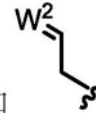
13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述疾病或医学病症选自下组, 该组由以下各项组成: 银屑病、银屑病性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、桥本氏病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠疾病、强直性脊柱炎(白赫铁列夫症)、牙周疾病、I型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、晚期慢性肾衰竭、慢性肾脏疾病、肾纤维化、葡萄膜炎、睫状体扁平部炎、哮喘、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮炎、硬皮病、白塞病、特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、移植排斥、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性脉管炎、骨关节炎、与内膜增生相关的疾病、乳腺癌、白血病、人肺腺癌、皮肤T细胞淋巴瘤、骨肉瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌和黑素瘤、神经炎性障碍、神经退行性变、HIV-1相关性神经认知障碍(HAND)、阿尔茨海默病中的小胶质细胞诱导的氧化应激、肥胖症、以及胰岛素抗性、再狭窄/新生内膜增生、动脉粥样硬化(动脉硬化性血管疾病或ASVD)、急性冠状动脉综合征、急性缺血性中风、高血压。

14. 根据权利要求13所述的用途, 其中所述白血病是慢性淋巴细胞白血病。

15. 一种用于产生根据权利要求1-9中任一项所述的化合物的方法, 其中A¹是C-R⁸并且A²选自下组, 该组由以下各项组成: CH和N; 并且其中所述方法的特征在于以下转换:

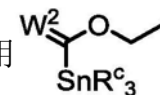


其中A³、A⁴、A⁵、A⁶、R²、R⁸和Y根据以上所定义;

W选自下组, 该组由以下各项组成:  和 , 其中R⁸根据以上所定义, W²选自下

组, 该组由以下各项组成: CH₂、CH-CH₃、C(CH₃)₂、CH-CH₂-CH₃、C(CH₃)-CH₂-CH₃、CH-CH(CH₃)-CH₃、以及CH-CH₂-CH₂-CH₃, 并且所述方法进一步包括在以上化学式II' 中用星号标记的位置处过渡金属介导的分子内烷基化的步骤;

或者

W是氢并且所述方法进一步包括使用  在以上化学式II' 中用星号标记的位置

处的过渡金属介导的酰化,

其中W²根据以上所定义并且R^c是(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基或(C₂-C₄)炔基; 接着使用羟胺进行环化。

Kv1.3抑制剂及其医学应用

[0001] 本发明涉及电压门控的钾通道Kv1.3的抑制剂及其用于治疗其中Kv1.3活性促成疾病状态的病症的应用,特别是针对通过活化的效应记忆T细胞介导的那些病症的应用。

背景技术

[0002] 电压门控钾通道构成在应激的和非应激的细胞两者中检测到的主要离子电导,并且是细胞过程如离子平衡的调节、膜电位、分泌和细胞兴奋性中的重要参与者(兰(Lan)等人,《癌症生物学与治疗》(Cancer Biol. Ther.) 2005, 4, 1342)。此类事件可以介导或触发某些信号级联放大,导致非常多样性的细胞过程。

[0003] 免疫系统的某些细胞,例如,需要不同离子通道的复杂相互作用以便将一种病原性刺激转化为一种适当的作用,如增殖和/或细胞因子分泌。尤其在T-和B-淋巴细胞中,这种活化类型触发细胞内的钙信号,其必须维持一段延长时期,以便产生转录活性并且因此完成激活程序。对于T细胞,经由T细胞受体(TCR)的激活触发信号级联,导致钙从内质网释放至胞液中。这种释放触发CRAC(Ca^{2+} 释放激活的通道)开口,这使得一种强的钙内流至细胞中。为了维持此类一种钙内流持续一段延长的时间段,这需要在细胞水平上的有效T细胞应答,钾必须从胞液中释放。为此目的,T细胞配备有两个钾通道,KCa3.1(IK-1),其是钙门控的并且因而在增加胞质钙浓度后开启;以及Kv1.3,其是电压门控的并且由于钙内流引起的膜电位去极化而开启。两者一起作用于钾流出,现在允许经由CRAC进一步钙内流至细胞中。CRAC、IK-1和Kv1.3的这种相互作用对于淋巴细胞的激活是关键的,以产生增殖和/或细胞因子产生(路易斯(Lewis),《免疫学年报综述》(Annu. Rev. Immunol.) 2001, 19, 497; 维格(Vig)等人,《自然免疫学》(Nat. Immunol.) 2009, 10, 21; 费斯克(Feske)等人,《自然综述免疫学》(Nat. Rev. Immunol.) 2012, 12, 532)。

[0004] 不同T-和B-细胞亚群展示出IK-1和Kv1.3的不同表达数目,其类别转换的记忆B细胞和反复活化的效应记忆T细胞(T_{EM} 细胞; CD4^{+} T细胞和 CD8^{+} T细胞)通过Kv1.3占主导。这些淋巴细胞亚群都属于Kv1.3^高IK-1^低表型,其中发现Kv1.3表达数目为1000至2900通道/细胞,然而在这些细胞中IK-1通道数目是明显低于100。相比之下,其他激活的T-和B-细胞亚群展示出Kv1.3和IK-1相当相似的表达数目为各自数百/细胞,并且在一些情况下甚至偏爱IK-1(对于进一步信息参见以下列出的综述文章)。

[0005] 因此,在Kv1.3^高IK-1^低表型的淋巴细胞中,Kv1.3的抑制是有效减少淋巴细胞增殖和/或细胞因子产生,然而预期其他淋巴细胞亚群不显著响应(对于进一步信息参见以下段落中列出的综述文章以及沙哈(Shah)等人,《细胞免疫学》(Cell. Immunol.) 2003, 22, 100)。

[0006] 若干综述文章解决了Kv1.3通道架构、人组织中的分布、和细胞类型以及在其抑制中的药理学电位以治疗疾病,包括:伍尔夫(Wulff)等人,《化学评论》(Chem. Rev.) 2008, 108, 1744; 拉姆(Lam)等人,《药物开发研究》(Drug Dev. Res.) 2011, 72, 573; 王(Wang)等人,《药物治疗》(Pharmacother.) 2013, 33, 515。

[0007] Kv1.3^高IK-1^低表型的 T_{EM} 细胞已假设为在T细胞驱动的自身免疫障碍中是介导疾病的淋巴细胞的关键亚群(对于进一步信息参见以上段落中列出的综述文章)。这已经直接在

患有以下项的人类患者的分离物之内证明:例如,1型糖尿病(T1D;《美国国家科学院院刊》(PNAS) 2006,103,17414)、类风湿性关节炎(RA;《美国国家科学院院刊》2006,103,17414)、多发性硬化(MS;《临床研究杂志》(J.Clin.Invest.) 2003,111,1703;《美国国家科学院院刊》2005,102,11094)、银屑病和银屑病关节炎(《研究性皮肤病学杂志》(J.Invest.Dermatol.) 2011,131,118;《自身免疫杂志》(J.Autoimmunity) 2014,55,63)、以及抗肾小球基膜型肾小球肾炎(《美国生理学杂志:心脏与循环生理学》(Am.J.Physiol.Renal Physiol.) 2010,299,F1258)。在分离自患有急性冠状动脉综合征(ACS)的PBMC中,CD4⁺CD28^无 T细胞的数目显著地高于健康对照中的并且与这些患者中的hs-CRP水平直接相关。这种疾病相关的T细胞亚群显著地在这些患者中过度表达Kv1.3(黄(Huang)等人,《老年心血管病》(J.Geriatric Cardiol.) 2010,7,40)并且经鉴定主要由T_{EM}细胞组成(徐(Xu)等人,《临床免疫学》(Clin.Immunol.) 2012,142,209)。在诱导痰形式哮喘患者内,T_{EM}细胞的增加水平被鉴定,属于Kv1.3高表型(科夏伊(Koshy)等人,《生物化学杂志》(J.Biol.Chem.) 2014,289,12623)。

[0008] 已报道T_{EM}细胞是慢性疾病的疾病发展和/或进展的主要贡献者,这些慢性疾病如抗中性粒细胞胞浆自身抗体(ANCA)相关性脉管炎(AAV;Abdulahad等人,《关节炎研究与治疗》Arthritis Res.Ther.2011,13,236;王尔德(Wilde)等人,《关节炎研究与治疗》2010,12,204)、系统性红斑狼疮(SLE;多尔夫(Dolff)等人,《风湿病年鉴》(Ann.Rheum.Dis.) 2010,69,2034)、移植物抗宿主疾病(山下(Yamashita)等人,《血液》(Blood) 2004,103,3986;张(Zhang)等人,《免疫学杂志》(J.Immunol.) 2005,174,3051;比顿(Beeton)等人,《神经系统科学家》(Neuroscientist) 2005,11,550)、炎性肠疾病(IBD;叶(Kanai)等人,《美国生理学杂志-胃肠与肝脏生理学》(Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.) 2006,290,G1051),包括克罗恩病(德特纳(de Tena)等人,《临床免疫学杂志》(J.Clin.Immunol.) 2004,24,185;比顿(Beeton)等人,《神经系统科学家》2005,11,550)、自身免疫性甲状腺炎和桥本氏病(塞登(Seddon),等人,《实验医学杂志》(J.Exp.Med.) 1999,189,279;比顿(Beeton),《神经系统科学家》2005,11,550)、包括睫状体扁平部炎的葡萄膜炎(佩德罗萨-赛里斯(Pedroza-Seres)等人,《英国眼科学杂志》(Br.J.Ophthalmol.) 2007,91,1393;哦(Oh)等人,《免疫学杂志》2011,187,3338;比顿(Beeton)等人,《神经系统科学家》2005,11,550)、斑秃(吉哈尔(Gilhar)等人,《研究性皮肤病学杂志》(J.Invest.Dermatol.) 2013,133,2088)、白癜风、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮炎、以及硬皮病(比顿(Beeton)等人,《神经系统科学家》2005,11,550)。此外,类别转换的记忆B细胞对于疾病发病机理的重要作用还已经针对T1D、RA和MS(伍尔夫(Wulff)等人,《免疫学杂志》(J.Immunol.) 2004,173,776)、格雷夫斯病和桥本病、以及干燥综合征(比顿(Beeton)等人,《神经系统科学家》2005,11,550)进行了描述。此外,已报道Kv1.3抑制剂抑制CD8⁺T_{EM}/T_{EMRA}细胞分化与增殖及它们的颗粒酶B释放,并且与它们的神经毒性的降低关联,并且因此与神经炎性病症如MS的可能性治疗关联(王(Wang)等人,《公共科学图书馆期刊》(PLoS One) 2012,7,e43950;胡(Hu)等人,《公共科学图书馆期刊》2013,8,e54267)。

[0009] 此外,Kv1.3已经在以下项中被鉴定:免疫系统的其他细胞类型,如巨噬细胞(德库西(DeCoursey)等人,《细胞膜生物学杂志》(J.Membrane Biol.) 1996,152,141;比利亚隆加(Villalonga)等人,《生物化学和生物物理学研究通讯》

(Biochem.Biophys.Res.Comm.) 2007, 352, 913)、小胶质细胞(埃德尔(Eder),《美国生理细胞生理学杂志》(Am.J.Physiol.Cell Physiol.) 1998, 275, C327;梅恩埃安(Menteyne)等人,《公共科学图书馆期刊》(PLoS One) 2009, 4, e6770;帕恩希(Pannasch)等人,《分子细胞神经科学》(Mol.Cell.Neurosci.) 2006, 33, 401)、树突细胞(西罗(Zsiros)等人,《免疫学杂志》(J.Immunol.) 2009, 183, 4483)、非粘附的自然杀伤细胞(科夏伊(Koshy)等人,《公共科学图书馆期刊》2013, 8, e76740);CNS细胞,如人类神经祖细胞(王(Wang)等人,《神经科学杂志》(J.Neurosci.) 2010, 30, 5020;彭(Peng)等人,《神经科学杂志》2010, 30, 10609)、神经节后的交感神经元(多可兹(Doczi)等人,《美国生理学:调整、综合和比较生理学杂志》(Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.) 2008, 295, 733)、选择中枢和外周神经元、孤束细胞核的神经元(拉米雷斯-纳瓦罗(Ramirez-Navarro)等人,《神经生理学杂志》(J.Neurophysiol.) 2011, 105, 2772)、以及少突胶质细胞(特格拉(Tegla)等人,《实验分子病理学》(Exp.Mol.Pathol.) 2011, 91, 335.)。关于小胶质细胞,其在用HIV-1糖蛋白gp120亦或HIV-1Tat蛋白激活后的毒害神经作用在用Kv1.3抑制剂治疗后消除,这强调了它们治疗HIV-1相关的神经认知障碍(HAND)和其他炎症介导的神经障碍的可能性(刘(Liu)等人,《细胞死亡与疾病》(Cell Death Dis.) 2012, 3, e254;以及《公共科学图书馆期刊》(PLoS One) 2013, 8, e64904)。此外,小胶质细胞的引发(通过淀粉样 β 在二级刺激后导致活性氧簇(ROS)产生)通过用Kv1.3抑制剂治疗而抑制,因此使致使Kv1.3通道为潜在靶点以减少在阿尔茨海默病中的小胶质细胞诱导的氧化应激(席林(Schilling)等人,《细胞生理学杂志》(J.Cell.Physiol.) 2011, 226, 3295)。此外,显示Kv1.3抑制作用减少小胶质细胞迁移(努蒂勒-麦梅内米(Nutile-McMenemy)等人,《神经化学杂志》(J.Neurochem.) 2007, 103, 2035)。关于巨噬细胞,显示Kv1.3抑制剂例如调节胆固醇代谢相关联的分子,从而抑制巨噬细胞分化成泡沫细胞,这代表了用于治疗动脉粥样硬化的策略(也已知动脉硬化性血管疾病或ASVD)(杨(Yang)等人,《脂质研究杂志》(J.Lipid Res.) 2013, 54, 34)。

[0010] Kv1.3还已在以下项中被鉴定:视网膜神经节细胞(库伯伦(Koeberle)等人,《细胞死亡与分化》(Cell Death Diff.) 2010, 17, 134)、血小板和巨核细胞(科克洛斯基(McCloskey)等人,《生理学杂志》(J.Physiol.) 2010, 588, 1399;爱默生(Emerson),《生理学杂志》2010, 588, 1809)、和致瘤人乳腺上皮细胞(姜(Jang)等人,《BMB报告》(BMB reports) 2009, 42, 535)、人类卵巢癌细胞样SKOV3(翁(Weng)等人,《调整生物学进展》(Prog.Mod.Biomed.) 2011, 11, 2053)、人肺腺癌细胞A549(姜(Jang)等人,《欧洲药理学杂志》(Eur.J.Pharmacol.) 2011, 651, 26)、棕色脂肪组织和肝细胞(阿帕德海耶(Upadhyay)等人,《美国国家科学院院刊》(PNAS) 2013, 110, E2239)、以及骨骼肌细胞系(汉密尔顿(Hamilton)等人,《生理科学杂志》(J.Physiol.Sci.) 2014, 64, 13)。此外,报道Kv1.3代表一种在嗅球之内代谢的潜在传感器(法度尔(Fadool)等人,《公共科学图书馆期刊》(PLoS One) 2011, 6, e24921;塔克(Tucker)等人,《生理学杂志》(J.Physiol.) 2013, 10, 2541以及《神经内分泌学杂志》(J.Neuroendocrinol.) 2012, 24, 1087)。此外,Kv1.3在线粒体的内膜中被鉴定,其中它们参与内在的细胞凋亡途径,并且针对治疗慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)评估它们的抑制(利恩扎(Leanza)等人,《白血病》(Leukemia) 2013, 27, 1782)、骨肉瘤、成神经细胞瘤和黑素瘤(利恩扎(Leanza)等人,《欧洲分子生物学学会期刊》(EMBO Mol.Med.) 2012, 4, 577;吴(Wu)等人,《分子科学国际杂志》(Int.J.Mol.Sci.) 2013, 14, 19245;利恩扎(Leanza)等

人,《现代药物设计》(Curr.Pharmaceut.Design) 2014,20,189),并且表明肿瘤相关的巨噬细胞的耗尽(利恩扎(Leanza)等人,《当今医药化学》(Curr.Med.Chem.) 2012,19,5394)。还显示Kv1.3的抑制剂有效地抑制血管平滑肌细胞的迁移与增殖,这可能代表治疗再狭窄/新生内膜增生的一种新原理(杰克逊(Jackson),《动脉硬化、血栓形成与血管生物学》(Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.) 2010,30,1073;章(Cheong)等人,《心血管研究》(Cardiovasc.Res.) 2011,89,282;Olschewski),《心血管研究》2011,89,255;西达德(Cidad)等人,《动脉硬化、血栓形成与血管生物学》2012,32,1299;石井(Ishii)等人,《自由基生物学》(Free Rad.Biol.Med.) 2013,65,102;西达德(Cidad)等人,《弗鲁格档案-欧洲生理学杂志》(Pflugers Arch.Eur.J.Physiol.);DOI 10.1007/s00424-014-1607-y)。

[0011] 也已经显示Kv1.3表达为来自溃疡性结肠炎患者的发炎粘膜的活检中的一种潜在的疾病标志物并且与某些细胞因子表达水平相关(汉森(Hansen)等人,《克罗恩病和结肠炎杂志》(J.Crohn's Col.) 2014,8,1378)。

[0012] 一种Kv1.3抑制剂已经示出减少来自患有急性缺血性中风(AIS)患者的PBMC中的Th2细胞和细胞毒性CD8⁺ T细胞的激活水平,从而潜在地减少其不想要的临床后果(佛丽维奇(Folyovich)等人,《CNS神经紊乱药物靶标》(CNS Neurol.Disorders Drug Targets) 2014,13,801)。

[0013] 对于从分离自患有原发性高血压患者的PBMC的CD4⁺ T淋巴细胞,报道一种慢性低级别炎性疾病与未患病对照组相比增加了Kv1.3表达水平(李(Li),《实验和临床心脏病学》(Exp.Clin.Cardiol.) 2014,20,5870)。

[0014] Kv1.3抑制剂的功效已经在用于以下项的相关动物模型中被报道:自身免疫疾病,如牛皮癣、MS、斑秃、类风湿性关节炎、I型糖尿病、变应性以及刺激性接触性皮炎(Azam等人,《研究性皮肤病学杂志》(J.Invest.Dermatol.) 2007,127,1419;上山(Ueyama)等人,《临床实验皮肤病学》(Clin.Experiment.Dermatol.) 2013,38,897;昆都-瑞查德夫里(Kundu-Raychaudhuri)等人,《自身免疫杂志》(J.Autoimmunity) 2014,55,63)、抗肾小球基膜型肾小球肾炎(作为快速进行性肾小球肾炎的原因),并且还用于哮喘、慢性肾脏疾病、肾纤维化在慢性肾衰竭和终末期肾病(三田(Kazama),《生理科学杂志》(J.Physiol.Sci.) 2015,65,25;三田(Kazama)等人,《国际肾脏学杂志》(Int.J.Nephrol.) 2012,文章ID 581581),并且用于黑色素瘤、肥胖、胰岛素抵抗、以及神经保护作用 and 神经修复(彭(Peng)等人,《神经肿瘤》(Neuro-Oncology) 2014,16,528)。报道一种Kv1.3酶抑制剂减小使用人肺腺癌细胞A549的异种移植模型中的肿瘤体积(姜(Jang)等人,《欧洲药理学杂志》(Eur.J.Pharmacol.) 2011,651,26),并且降低内膜增生形成,这表明针对再狭窄的治疗潜力(西达德(Cidad)等人,《心血管药物与治疗》(Cardiovasc.Drugs Ther.) 2014,28,501)。在用于动脉粥样硬化的大鼠模型中,Kv1.3抑制防止斑块形成并且降低了来自CD4⁺CD28^无 T细胞的胞质颗粒的胞吐作用,这揭示了抑制动脉粥样硬化的发展及预防急性冠状动脉综合征的潜力(吴(Wu)等人,《心血管》(Heart Vessels) 2015,30,108)。

[0015] IK-1抑制剂和Kv1.3抑制剂的一种组合已显示可有效预防动物模型中的移植物排斥(戈瑞奇(Grgic)等人,《移植学进展》(Transplant.Proc.) 2009,41,2601)。报道了Kv1.3抑制剂柯雷欧立德C(Correolide C)在血管化复合物同种异体移植(VCA)模型内的一个类似效果(华乌茨(Hautz)等人,《国际移植杂志》(Transplant.Int.) 2013,26,552)。也已经显

示Kv1.3抑制有效预防T细胞介导的炎性骨吸收疾病(瓦尔韦尔德(Valverde)等人,《骨矿物质研究杂志》(J.Bone Miner.Res.)2004,19,155)。

[0016] 已经报道了某些小分子Kv1.3抑制剂。对于简短的综述,参见伍尔夫(Wulff)等人,《化学评论》(Chem.Rev.)2008,108,1744;以及伍尔夫(Wulff)等人,《自然评论:药物发现》(Nat.Rev.Drug Disc.)2009,8,982。此外,某些化合物作为Kv1.3抑制剂被公开,其属于支架,如磺胺类(WO 2011/073269、WO 2011/073273、WO 2011/073277、WO 2010/130638、WO 2010/023448)、螺环化合物(WO 2010/066840)、吡唑和咪唑(WO 2007/020286)、二氧化苯并噻唑(哈夫纳(Haffner)等人,《生物有机化学医药化学通讯》(Bioorg.Med.Chem.Lett.)2010,20,6983和6989;WO 2005/11304)、以及菲啉(佩戈阿罗(Pegoraro)等人,《生物有机化学医药化学通讯》2009,19,2299和2011,21,5647)。

[0017] 出自此组化合物,尤其某些凯林酮(贝尔(Baell)等人,《药物化学杂志》(J.Med.Chem.)2004,47,2326;哈维(Harvey)等人,《药物化学杂志》2006,49,1433;齐安奇(Cianci)等人,《生物有机化学医药化学通讯》(Bioorg.Med.Chem.Lett.)2008,18,2055;WO 03/078416;WO 2006/096911;WO 2008/040057;WO 2008/040058;WO 2009/043117;WO 2009/149508)以及补骨脂素衍生物PAP-1(文内坎普(Vennekamp)等人,《分子药理学》(Mol.Pharmacol.)2004,65,1364;施米茨(Schmitz)等人,《分子药理学》2005,68,1254;博登迪克(Bodendiek)等人,《欧洲药物化学杂志》(Eur.J.Med.Chem.)2009,44,1838;WO 2006/041800;US 7,772,408),关于它们作为Kv1.3抑制剂的潜力已经被评估。

[0018] 此外,某些Kv1.3抑制剂已经描述于心血管病理学领域、特别是来源于内膜增生的疾病领域(WO 2010/040803)中,并且用于在神经退行性变疾病中应用,特别地用于神经保护作用 and 神经生长的刺激(WO 2007/139771)以及小胶质细胞介导的神经毒性的减少(WO 2012/170917)。还已报道Kv1.3抑制剂影响重量控制、体脂肪和食物摄入的控制并且因此用于治疗肥胖症、糖尿病和胰岛素不敏感性(WO 2002/100248)。此外,Kv1.3抑制剂与植入前因子肽的一种组合用于治疗来源于例如莱姆病、心血管疾病、十二指肠消化性溃疡、动脉粥样硬化或结核病的细胞内损害被描述(WO 2012/119072)。WO 2013/052507描述了靶向Kv1.3通道作为肥胖和肥胖相关障碍的治疗。

[0019] 某些5-苯基-呋喃并[3,2-g]香豆素(即4-苯基-补骨脂素)衍生物的合成已经被描述于文献中,其通常参与佩奇曼环化(Pechmann cyclization)和麦克劳德反应(McLeod's reaction)。参见,例如安沙瑞(Ansary),《开罗大学药学院公报》(Bull.Fac.Pharm.Cairo Univ.)1998,36,85;加拉德(Garazd)等人,《天然化合物化学杂志》(Chem.Nat.Comp.)2000,36,478;加拉德等人,《天然化合物化学杂志》2002,38,539;特拉文(Traven)等人,《杂环通讯》(Heterocyclic Commun.)1997,3,339;帕尔达纳尼(Pardanani)等人,《工业化学会志》(J.Ind.Chem.Soc.)1969,46,1014。颠倒内酯环和呋喃的稠合顺序的特定途径被描述于川濑(Kawase)等人,《日本化学学会公报》(Bull.Chem.Soc.Jpn.)1978,51,1907-1908;张(Zhang)等人,《欧洲药物化学杂志》(Eur.J.Med.Chem.)2010,45,5258中。某些呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮、噻吩并[3,2-g]香豆素、6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮(即噻唑并香豆素)和8-氮杂补骨脂素衍生物的合成途径被描述于古伊托(Guiotto)等人,《药物II》(II Farmaco)1995,50,479;基林(Chilin)等人,《意大利化学杂志》(Gazz.Chim.Ital.)1988,118,513,以及罗迪吉罗(Rodighiero)等人,《杂环化学期刊》(J.Heterocyclic Chem.)

1998,35,847中,然而,这些化合物都仅具有甲基取代基。

[0020] 尤其已经描述了某些特定的补骨脂素和黄原毒的潜在光生物学活性以及其在光线化学疗法(PUVA=补骨脂素+UVA辐射)中的用途(帕塔克(Pathak)等人,《研究性皮肤病学杂志》(J. Invest. Dermatol.) 1959,32,255;Juettermann等人,《药物版技术革命》(Farmaco,Edizione Scientifica) 1985,40,3;托特(Toth)等人,《光化学与光生物学杂志B:生物学》(J.Photochem.Photobiol.B Biol.) 1988,2,209;Nofal等人,《巴基斯坦科学与工业研究杂志》(Pakistan J.Scientific Ind.Res.) 1990,33,148;杜维森(Tuveson)等人,《光化学与光生物学杂志》(Photochem.Photobiol.) 1992,56,341;贝克尔(Becker)等人,《化学社会杂志:法拉第会报》(J.Chem.Soc.Faraday Trans.) 1993,89,1007;克尔内尔(Körner),《药物医药化学档案》(Arch.Pharm.Med.Chem.) 2002,5,187)。也已经针对某些5-苯基-呋喃并[3,2-g]香豆素(即是4-苯基-补骨脂素)衍生物进行了此类研究:法拉杰(Farag),《欧洲药物化学杂志》(Eur.J.Med.Chem.) 2009,44,18;劳恩(Lown)等人,《生物有机化学》(Bioorg.Chem.) 1978,7,85;埃尔(Ansary),《开罗大学药学院公报》(Bull.Fac.Pharm.Cairo Univ.) 1998,36,85。对于特定的线性呋喃并[3,2-g]喹诺酮、噻吩并[3,2-g]香豆素、8-氮杂补骨脂素和噻吩-[3,2-g]-8-氮杂-香豆素衍生物,此类一种光生物学作用也已经被研究:古伊托(Guiotto)等人,《杂环化学杂志》(J.Heterocyclic Chem.) 1989,26,917;古伊托(Guiotto)等人,《药物II》(II Farmaco) 1995,50,479;奥班(Aubin)等人,《研究性皮肤病学杂志》(J. Invest. Dermatol.) 1991,97,50和995;维达尔第(Vedaldi)等人,《药物II》1991,46,1407。

[0021] 此外,报道了某些5-苯基-呋喃并[3,2-g]香豆素在治疗或预防由幽门螺杆菌引起或介导的疾病(CN 102091067,张(Zhang)等人,《欧洲药物化学杂志》(Eur.J.Med.Chem.) 2010,45,5258)中、在治疗糖尿病及其并发症(CN 101307056)中具有潜力,用于控制介壳虫(JP 63057590),并且作为NFkB的抑制剂及其在囊性纤维化中功能(皮克利(Piccagli)等人,《生物有机化学与医药化学》(Bioorg.Med.Chem.) 2010,18,8341)。

[0022] 关于呋喃并喹诺酮,仅已报道了4-甲基苯并呋喃并[3,2-g]喹啉-2(1H)-酮的某些生物活性:作为FKBP52增强的类固醇受体活性(WO 2010/034834)的抑制剂、作为用于增强用一种化学治剂治疗肿瘤细胞的方法的ABCG2蛋白的抑制剂(WO 2009/061770),并且以刺激或抑制结合至SR-BI并通过SR-BI介导的脂质运动,以及脂质和胆固醇通过细胞的重定向摄取和代谢(WO 2004/032716)。

[0023] 关于通过反复活化的T_{EM}细胞驱动的炎性疾病、尤其是自身免疫性疾病的治疗,在目前实施的治疗方案中使用通用免疫抑制剂(例如霉酚酸酯、环磷酰胺、环孢霉素A、硫唑嘌呤等),导致淋巴细胞的一般抑制,从而增加了机会性感染的风险。此外,长期治疗常常导致降低整体顺应性的副作用(例如用糖皮质激素治疗的皮肤萎缩和增加的骨质疏松风险,在局部他克莫司治疗后增加的皮肤癌和横纹肌溶解风险,用环磷酰胺和环孢霉素A的恶心和呕吐)。最近审批用于治疗此类疾病的药物包括几种生物剂(例如阿法赛特、那他珠单抗、阿达木单抗、优特克单抗、贝利木单抗),其展示出针对此类药物已知的一般副作用谱像致敏、过敏性休克、耐药性的可能性,并且再次常常显示出增加的机会性感染的风险。

[0024] 因此,对于新的小分子药物存在一种需要,与上述治疗剂相比,其针对免疫系统的特定细胞亚群尤其更具选择性并且尤其避免上述的副作用,特别是在以上医疗病症的治疗

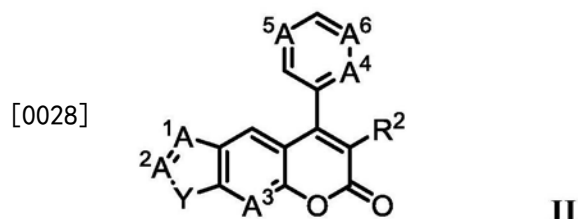
中。

具体实施方式

[0025] 现在已经发现, 此类一种小分子药物可以通过Kv1.3抑制剂来代表, 这与上述治疗剂相比, 针对Kv1.3^高表型细胞、特别是类别转换的记忆B细胞和/或效应记忆T细胞 (其是属于Kv1.3^高表型的) 是尤其更具选择性的, 并且尤其避免上述的副作用, 特别是在以上医疗病症的治疗中。

[0026] 本发明的实施例详述于以下项目中:

[0027] 1. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐或溶剂化物,



[0029] 其中

[0030] A¹选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R⁸;

[0031] A²选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R³;

[0032] A³选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R⁹;

[0033] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R¹;

[0034] R¹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₁-C₃) 烷基、卤素、(C₁-C₃) 烷氧基、以及 (C₁-C₃) 卤代烷基;

[0035] R²选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、卤素、以及 (C₁-C₃) 烷基;

[0036] R³选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₁-C₃) 烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃) 烷基-NR⁴R⁵、和氰基, 其中R⁴和R⁵独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₃-C₅) 环烷基、(C₃-C₅) 杂环烷基和 (C₁-C₃) 烷基, 或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环, 该杂环除前述氮原子之外, 还任选地包括另外的杂原子基团, 该基团选自下组, 该组由以下各项组成: O和NR⁶, 其中R⁶选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、乙酰基和甲酰基;

[0037] Y选自下组, 该组由以下各项组成: O和S;

[0038] R⁸选自下组, 该组由以下各项组成: (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₅) 环烷基和 (C₃-C₅) 杂环烷基; 以及

[0039] R⁹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、(C₁-C₃) 烷基和 (C₁-C₃) 烷氧基;

[0040] 条件是下列化合物被排除:

[0041] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3-(叔丁基)-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3-(叔丁基)-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮, 和2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。

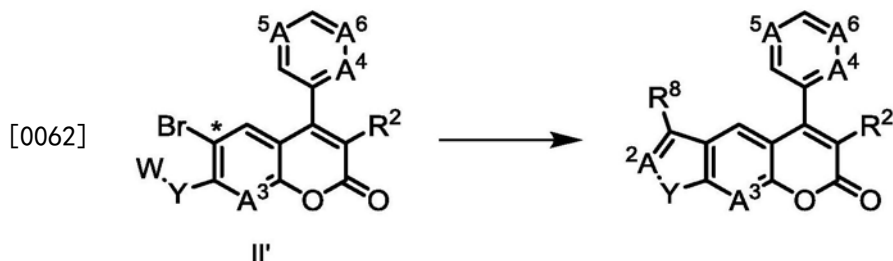
[0042] 2. 根据项目1所述的化合物或其盐或溶剂化物, 其中

[0043] R¹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

- [0044] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0045] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;
- [0046] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;以及
- [0047] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基。
- [0048] 3. 根据项目1或2所述的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0049] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;并且 R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、吗啉基、吗啉代甲基、N,N-二甲基氨基甲基和氰基。
- [0050] 4. 根据项目1至3中任一项所述的化合物或其盐或溶剂化物,其中Y是S,或者Y是O,并且如果Y是O,则 A^1 、 A^2 或 A^3 中至少一个是N。
- [0051] 5. 根据项目1至3中任一项所述的化合物或其盐或溶剂化物,其中 A^1 是C- R^8 ; A^2 是C- R^3 ; A^3 是C- R^9 ; 并且Y是O。
- [0052] 6. 根据项目1至5中任一项所述的化合物或其盐或溶剂化物,满足以下条件中的至少一个:1) R^2 是卤素,2) R^3 选自下组,该组由以下各项组成: NR^4R^5 和氰基,3) A^4 或 A^5 或 A^6 是N。
- [0053] 7. 根据项目1至6中任一项所述的化合物或其盐或溶剂化物,其中 A^4 和 A^5 和 A^6 之一是N并且其他选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 。
- [0054] 8. 根据项目1至7中任一项所述的化合物或其盐或溶剂化物,其中 R^8 是甲基; R^9 是甲基; R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲氧基; R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;并且 R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基和N-甲基氨基甲基。
- [0055] 9. 根据项目1所述的化合物,其选自下组,该组由以下各项组成:如本发明的实例在表1中所列出的化合物或其盐或溶剂化物。
- [0056] 10. 一种药物组合物,包括根据项目1至9中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。
- [0057] 11. 根据项目1至9中任一项所述的化合物用于在治疗疾病或医学病症中使用。
- [0058] 12. 根据项目1至9中任一项所述的化合物用于制造药物组合物的用途,该药物组合物用于治疗疾病或医学病症。
- [0059] 13. 根据项目10所述的化合物或根据项目11所述的用途,其中所述疾病或医学病症是其中电压门控钾通道Kv1.3的抑制是有益的疾病或医学病症。
- [0060] 14. 根据项目13所述的化合物或用途,其中所述疾病或医学病症选自下组,该组由以下各项组成:银屑病、银屑病性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、桥本氏病 (Hashimoto's disease)、格雷夫斯病 (Grave's disease)、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠疾病、强直性脊柱炎 (白赫铁列夫症 (Morbus Bechterew))、牙周疾病、I型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、晚期慢性肾衰竭、慢性肾脏疾病、肾纤维化、葡萄膜炎、睫状体扁平部炎、哮喘、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮肌炎、硬皮病、白塞病、特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征 (Sjögren's syndrome)、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、移植排斥、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性脉管炎、骨关节炎、与内膜增生相关的疾病、乳腺癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病、人肺腺癌、皮肤T细胞淋巴瘤、骨肉瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌和黑素瘤、神经炎性障

碍、神经退行性变、HIV-1相关性神经认知障碍 (HAND)、阿尔茨海默病中的小胶质细胞诱导的氧化应激、肥胖症、以及胰岛素抗性、再狭窄/新生内膜增生、动脉粥样硬化 (动脉硬化性血管疾病或ASVD)、急性冠状动脉综合征、急性缺血性中风、高血压。

[0061] 15. 一种用于产生根据项目1化合物的方法, 其中A¹是C-R⁸并且A²选自下组, 该组由以下各项组成: CH和N; 并且其中所述方法的特征在于以下转换:



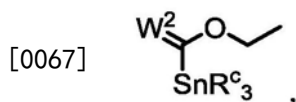
[0063] 其中A³、A⁴、A⁵、A⁶、R²、R⁸和Y如以上所定义;

[0064] W选自下组, 该组由以下各项组成: 和 , 其中R⁸是如以上所定义的, 并

且

[0065] W²选自下组, 该组由以下各项组成: CH₂、CH-CH₃、C(CH₃)₂、CH-CH₂-CH₃、C(CH₃)-CH₂-CH₃、CH-CH(CH₃)-CH₃、以及CH-CH₂-CH₂-CH₃, 并且所述方法进一步包括在以上化学式II' 中用星号标记的位置处过渡金属介导的分子内烷基化的步骤;

[0066] 或W是氢并且所述方法进一步包括在以上化学式II' 中用星号标记的位置处使用以下项的过渡金属介导的酰化



[0068] 其中W²如以上所定义并且R^c是(C₁-C₄) 烷基; 接着使用羟胺环化。

[0069] 本发明的另外的实施例详述于以下项目中:

[0070] B1. 一种具有通式(II) 的化合物或其盐或溶剂化物, 其中:

[0071] A¹选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R⁸;

[0072] A²选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R³;

[0073] A³选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R⁹;

[0074] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组, 该组由以下各项组成: N和C-R¹;

[0075] R¹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

[0076] R²选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、溴和甲基;

[0077] R³选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;

[0078] Y选自下组, 该组由以下各项组成: O和S;

[0079] R⁸选自下组, 该组由以下各项组成: 甲基、乙基以及环丙基;

[0080] R⁹选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基以及甲氧基;

[0081] 条件是下列化合物被排除:

[0082] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并

[3,2-g]色烯-7-酮、3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、以及2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮。

[0083] B2.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中

[0084] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^8$;

[0085] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^3$;

[0086] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^9$;

[0087] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^1$;

[0088] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

[0089] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;

[0090] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;

[0091] Y选自下组,该组由以下各项组成:O和S;

[0092] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;

[0093] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基;

[0094] 条件是下列化合物被排除:

[0095] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、以及2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮。

[0096] B3.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中

[0097] A^1 是 $C-R^8$; A^2 是 $C-R^3$; A^3 是 $C-R^9$; Y是O;

[0098] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^1$;

[0099] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_1-C_3) 烷基、卤素、 (C_1-C_3) 烷氧基以及 (C_1-C_3) 卤代烷基;

[0100] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及 (C_1-C_3) 烷基;

[0101] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_1-C_3) 烷基、 NR^4R^5 、 (C_1-C_3) 烷基- NR^4R^5 以及氰基;

[0102] 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_3-C_5) 环烷基、 (C_3-C_5) 杂环烷基、 (C_1-C_3) 烷基,或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和 NR^6 ,其中 R^6 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;

[0103] R^8 选自下组,该组由以下各项组成: (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_5) 环烷基和 (C_3-C_5) 杂环烷基;

[0104] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基;

[0105] 条件是下列化合物被排除:

[0106] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、

3-(叔丁基)-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、以及3-(叔丁基)-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮。

[0107] B4. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐或溶剂化物, 其中

[0108] A^1 是 $C-R^8$; A^2 是 $C-R^3$; A^3 是 $C-R^9$; Y 是 O;

[0109] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组, 该组由以下各项组成: N 和 $C-R^1$;

[0110] R^1 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

[0111] R^2 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、溴和甲基;

[0112] R^3 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;

[0113] R^8 选自下组, 该组由以下各项组成: 甲基、乙基以及环丙基;

[0114] R^9 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基以及甲氧基;

[0115] 条件是下列化合物被排除:

[0116] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、2,3-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、以及3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮。

[0117] B5. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐或溶剂化物, 其中

[0118] A^1 是 $C-R^8$; A^2 是 $C-R^3$; A^3 是 $C-R^9$; Y 是 O;

[0119] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组, 该组由以下各项组成: N 和 $C-R^1$;

[0120] R^1 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

[0121] R^2 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢和甲基;

[0122] R^3 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、吗啉基、吗啉代甲基、N,N-二甲基氨基甲基和氰基;

[0123] R^8 选自下组, 该组由以下各项组成: 甲基、乙基以及环丙基;

[0124] R^9 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、甲基以及甲氧基;

[0125] 条件是下列化合物被排除:

[0126] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮、以及3-乙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮。

[0127] B6. 一种选自下组的化合物, 该组由以下各项组成:

[0128] 5-(2-甲氧基苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0129] 5-(3-甲氧基苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0130] 5-(2-氯苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0131] 3,9-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0132] 5-(2-氟苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0133] 5-(3-甲氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0134] 5-(2-甲氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0135] 5-(2-氟苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0136] 3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

[0137] 5-(2-乙氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,

- [0138] 5-(2-氯苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0139] 3,9-二甲基-2-吗啉代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0140] 3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈,
- [0141] 3,9-二甲基-2-(吗啉代甲基)-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0142] 2-((二甲基氨基)甲基)-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0143] 3-乙基-6,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0144] 3-甲基-5-(邻-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0145] 3-甲基-5-(间-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0146] 5-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0147] 5-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0148] 5-(2-氯苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0149] 5-(3-氯苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0150] 9-甲氧基-3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0151] 3-环丙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0152] 3-环丙基-6,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0153] 3,9-二甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0154] 3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈,
- [0155] 2-((二甲基氨基)甲基)-3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0156] 3,6,9-三甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0157] 3,9-二甲基-5-(吡啶-2-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0158] 3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0159] 5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,以及
- [0160] 5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0161] 或其盐或溶剂化物。
- [0162] B7. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0163] A^1 是 $C-R^8$; A^2 是 $C-R^3$; A^3 是 $C-R^9$; Y是O;
- [0164] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^1$;
- [0165] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0166] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0167] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、 NR^4R^5 、(C₁-C₃)烷基- NR^4R^5 以及氰基;
- [0168] 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅)环烷基、(C₃-C₅)杂环烷基、以及(C₁-C₃)烷基,或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和 NR^6 ,其中 R^6 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;
- [0169] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)环烷基、以及(C₃-C₅)杂环烷基;
- [0170] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基

- [0171] 其条件是满足以下条件中的至少一个：
- [0172] 1) R^2 是卤素，或
- [0173] 2) R^3 选自下组，该组由以下各项组成： NR^4R^5 和氰基，
- [0174] 3) A^4 或 A^5 或 A^6 是N。
- [0175] B8. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐或溶剂化物，其中
- [0176] A^1 是 $C-R^8$ ； A^2 是 $C-R^3$ ； A^3 是 $C-R^9$ ；Y是O；
- [0177] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组，该组由以下各项组成：N和 $C-R^1$ ；
- [0178] R^1 选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基；
- [0179] R^2 选自下组，该组由以下各项组成：氢、溴和甲基；
- [0180] R^3 选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基；
- [0181] R^8 选自下组，该组由以下各项组成：甲基、乙基以及环丙基；
- [0182] R^9 选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基以及甲氧基；
- [0183] 其条件是满足以下条件中的至少一个：
- [0184] 1) R^2 是溴，
- [0185] 2) R^3 选自下组，该组由以下各项组成：吗啉基和氰基，
- [0186] 3) A^4 或 A^5 或 A^6 是N。
- [0187] B9. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐或溶剂化物，其中
- [0188] A^1 是 $C-R^8$ ； A^2 是 $C-R^3$ ； A^3 是 $C-R^9$ ；Y是O；
- [0189] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组，该组由以下各项组成：N和 $C-R^1$ ；
- [0190] R^1 选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基；
- [0191] R^2 选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基
- [0192] R^3 选自下组，该组由以下各项组成：氢、吗啉基、吗啉代甲基、N,N-二甲基氨基甲基和氰基；
- [0193] R^8 选自下组，该组由以下各项组成：甲基、乙基以及环丙基；
- [0194] R^9 选自下组，该组由以下各项组成：氢、甲基以及甲氧基；
- [0195] 其条件是满足以下条件中的至少一个：
- [0196] 1) R^3 选自下组，该组由以下各项组成：吗啉基和氰基
- [0197] 2) A^4 或 A^5 或 A^6 是N。
- [0198] B10. 一种具有通式 (II) 的化合物或其盐或溶剂化物，其中
- [0199] A^1 是 CH_3 ； A^2 是 $C-R^3$ ； A^3 是 $C-CH_3$ ；Y是O；
- [0200] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组，该组由以下各项组成：N和C-H；
- [0201] R^2 选自下组，该组由以下各项组成：氢和甲基；
- [0202] R^3 选自下组，该组由以下各项组成：氢、吗啉基以及氰基；
- [0203] 其条件是满足以下条件中的至少一个：
- [0204] 1) R^3 选自下组，该组由以下各项组成：吗啉基和氰基
- [0205] 2) A^4 或 A^5 或 A^6 是N。
- [0206] B11. 一种选自下组的化合物，该组由以下各项组成：
- [0207] 3,9-二甲基-2-吗啉代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮，

- [0208] 3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈,
- [0209] 3,9-二甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0210] 3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈,
- [0211] 3,6,9-三甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0212] 3,9-二甲基-5-(吡啶-2-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0213] 5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,以及
- [0214] 5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0215] 或其盐或溶剂化物。
- [0216] B12. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0217] A^1 是C-R⁸; A^2 是C-R³; A^3 是C-R⁹; Y是O;
- [0218] A^4 和 A^5 和 A^6 之一是N并且其他独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;
- [0219] R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0220] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0221] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃)烷基-NR⁴R⁵以及氰基;
- [0222] 其中R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅)环烷基、(C₃-C₅)杂环烷基、以及(C₁-C₃)烷基,或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和NR⁶,其中R⁶选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;
- [0223] R⁸选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)环烷基和(C₃-C₅)杂环烷基;
- [0224] R⁹选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基。
- [0225] B13. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0226] A^1 是C-R⁸; A^2 是C-R³; A^3 是C-R⁹; Y是O;
- [0227] A^4 和 A^5 和 A^6 之一是N并且其他独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;
- [0228] R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;
- [0229] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0230] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;
- [0231] R⁸选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;
- [0232] R⁹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基。
- [0233] B14. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0234] A^1 是C-R⁸; A^2 是C-R³; A^3 是C-R⁹; Y是O;
- [0235] A^4 和 A^5 和 A^6 之一是N并且其他独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;
- [0236] R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;
- [0237] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;
- [0238] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、吗啉基、吗啉代甲基、N,N-二甲基氨基甲基和氰基;

- [0239] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;
- [0240] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基。
- [0241] B15.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0242] A^1 是C-CH₃; A^2 是C-H; A^3 是C-CH₃; Y是O;
- [0243] A^4 和 A^5 和 A^6 之一是N并且其他独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-H;
- [0244] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基。
- [0245] B 16.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:
- [0246] 3,9-二甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0247] 3,6,9-三甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0248] 3,9-二甲基-5-(吡啶-2-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0249] 5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,以及
- [0250] 5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,
- [0251] 或其盐或溶剂化物。
- [0252] B17.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0253] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^8 ;
- [0254] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^3 ;
- [0255] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0256] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0257] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0258] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0259] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃)烷基-NR⁴R⁵以及氰基;
- [0260] 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅)环烷基、(C₃-C₅)杂环烷基、(C₁-C₃)烷基,或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和NR⁶,其中 R^6 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;
- [0261] Y选自下组,该组由以下各项组成:O和S,其中如果Y是O,则 A^1 、 A^2 或 A^3 中至少一个是N;
- [0262] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)环烷基和(C₃-C₅)杂环烷基;
- [0263] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基;
- [0264] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。
- [0265] B18.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0266] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^8 ;
- [0267] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^3 ;
- [0268] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0269] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0270] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

- [0271] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0272] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;
- [0273] Y选自下组,该组由以下各项组成:0和S,其中如果Y是0,则 A^1 、 A^2 或 A^3 中至少一个是N;
- [0274] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;
- [0275] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基;
- [0276] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮。
- [0277] B19.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0278] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- CH_3 ;
- [0279] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^3 ;
- [0280] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- CH_3 ;
- [0281] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-H;
- [0282] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;
- [0283] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及N-甲基氨基甲基;
- [0284] Y选自下组,该组由以下各项组成:0和S,其中如果Y是0,则 A^1 、 A^2 或 A^3 中至少一个是N;
- [0285] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮。
- [0286] B20.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:
- [0287] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,
- [0288] 3,6-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,
- [0289] 3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噁唑-7-酮,
- [0290] 6,9-二甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮,
- [0291] 2,4-二甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
- [0292] 4-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
- [0293] 3,6,9-三甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮,
- [0294] 4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
- [0295] 2,4,7-三甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,以及
- [0296] 3,9-二甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噁唑-7-酮,
- [0297] 或其盐或溶剂化物。
- [0298] B21.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0299] Y是S;
- [0300] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^8 ;
- [0301] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^3 ;
- [0302] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0303] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0304] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0305] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;

[0306] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_1-C_3) 烷基、 NR^4R^5 、 (C_1-C_3) 烷基- NR^4R^5 以及氰基;

[0307] 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_3-C_5) 环烷基、 (C_3-C_5) 杂环烷基、 (C_1-C_3) 烷基,或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和 NR^6 ,其中 R^6 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基; R^8 选自下组,该组由以下各项组成: (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_5) 环烷基和 (C_3-C_5) 杂环烷基;

[0308] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、 (C_1-C_3) 烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基。

[0309] B22.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中

[0310] Y是S;

[0311] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^8$;

[0312] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^3$;

[0313] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^9$;

[0314] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^1$;

[0315] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;

[0316] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;

[0317] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;

[0318] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;

[0319] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基。

[0320] B23.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中

[0321] Y是S;

[0322] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-CH_3$;

[0323] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^3$

[0324] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-CH_3$;

[0325] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-H$;

[0326] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;

[0327] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基和N-甲基氨基甲基。

[0328] B24.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:

[0329] 6,9-二甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮,以及

[0330] 3,6,9-三甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮,

[0331] 或其盐或溶剂化物。

[0332] B25.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中

[0333] Y是O;

[0334] A^1 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^8$;

[0335] A^2 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^3$;

[0336] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^9$;

[0337] 其中 A^1 、 A^2 或 A^3 中至少一个是N;

[0338] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 $C-R^1$;

- [0339] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0340] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0341] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃)烷基-NR⁴R⁵以及氰基;
- [0342] 其中R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅)环烷基、(C₃-C₅)杂环烷基以及(C₁-C₃)烷基,或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和NR⁶,其中R⁶选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;
- [0343] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)环烷基和(C₃-C₅)杂环烷基;
- [0344] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基;
- [0345] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。
- [0346] B26.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0347] Y是O;
- [0348] A¹选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R⁸;
- [0349] A²选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R³;
- [0350] A³选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R⁹;
- [0351] 其中A¹、A²或A³中至少一个是N;
- [0352] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;
- [0353] R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;
- [0354] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0355] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;
- [0356] R⁸选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;
- [0357] R⁹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基;
- [0358] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。
- [0359] B27.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0360] Y是O;
- [0361] A¹选自下组,该组由以下各项组成:N和C-CH₃;
- [0362] A²选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R³;
- [0363] A³选自下组,该组由以下各项组成:N和C-CH₃;
- [0364] 其中A¹、A²或A³中至少一个是N;
- [0365] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-H;
- [0366] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;
- [0367] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及N-甲基氨基甲基;
- [0368] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。
- [0369] B28.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:
- [0370] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,

- [0371] 3,6-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,
- [0372] 3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噻唑-7-酮,
- [0373] 2,4-二甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮,
- [0374] 4-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮,
- [0375] 4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮,
- [0376] 2,4,7-三甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮,以及
- [0377] 3,9-二甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噻唑-7-酮,
- [0378] 或其盐或溶剂化物。
- [0379] B29. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0380] Y是O;A³是N;
- [0381] A¹选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R⁸;
- [0382] A²选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R³;
- [0383] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;
- [0384] R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0385] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0386] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃)烷基-NR⁴R⁵以及氰基;
- [0387] 其中R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅)环烷基、(C₃-C₅)杂环烷基、(C₁-C₃)烷基,或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和NR⁶,其中R⁶选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;
- [0388] R⁸选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)环烷基以及(C₃-C₅)杂环烷基。
- [0389] B30. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0390] Y是O;A³是N;
- [0391] A¹选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R⁸;
- [0392] A²选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R³;
- [0393] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R¹;
- [0394] R¹选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;
- [0395] R²选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0396] R³选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;
- [0397] R⁸选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基。
- [0398] B31. 一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0399] Y是O;A³是N;
- [0400] A¹选自下组,该组由以下各项组成:N和C-CH₃;
- [0401] A²选自下组,该组由以下各项组成:N和C-R³;
- [0402] A⁴和A⁵和A⁶独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-H;

- [0403] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;
- [0404] R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基和N-甲基氨基甲基。
- [0405] B32.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:
- [0406] 3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮,以及
- [0407] 3,6-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮。
- [0408] B33.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0409] Y是O; A^1 是N; A^2 是C- R^3
- [0410] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0411] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0412] R^1 选自下组,该组由以下各项组成: R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0413] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0414] R^3 选自下组,该组由以下各项组成: R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、NR⁴R⁵、(C₁-C₃)烷基-NR⁴R⁵以及氰基;
- [0415] 其中 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₃-C₅)环烷基、(C₃-C₅)杂环烷基以及(C₁-C₃)烷基,或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的氮原子一起形成5元至7元杂环,该杂环除前述氮原子之外,还任选地包括另外的杂原子基团,该基团选自下组,该组由以下各项组成:O和NR⁶,其中 R^6 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、乙酰基和甲酰基;
- [0416] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基;
- [0417] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。
- [0418] B34.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0419] Y是O; A^1 是N; A^2 是C- R^3
- [0420] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0421] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0422] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;
- [0423] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0424] R^3 选自下组,该组由以下各项组成: R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、吗啉基、吗啉代甲基、N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基甲基以及氰基;
- [0425] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基;
- [0426] 其条件是排除2-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。
- [0427] B35.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0428] Y是O; A^1 是N; A^2 是C- R^3
- [0429] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C-CH₃;
- [0430] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-H;
- [0431] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;
- [0432] R^3 选自下组,该组由以下各项组成: R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及N-甲基氨基甲基。
- [0433] B36.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0434] Y是O; A^1 是N; A^2 是C- R^3 ; A^3 是C-CH₃; A^4 和 A^5 和 A^6 是C-H;

- [0435] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基;
- [0436] R^3 选自下组,该组由以下各项组成: R^3 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及N-甲基氨基甲基。
- [0437] B37.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:
- [0438] 2,4-二甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
- [0439] 4-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
- [0440] 4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,以及
- [0441] 2,4,7-三甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噁唑-6-酮,
- [0442] 或其盐或溶剂化物。
- [0443] B38.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0444] Y是O;
- [0445] A^1 是C- R^8 ;
- [0446] A^2 是N;
- [0447] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0448] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0449] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基、卤素、(C₁-C₃)烷氧基以及(C₁-C₃)卤代烷基;
- [0450] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素以及(C₁-C₃)烷基;
- [0451] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₅)环烷基和(C₃-C₅)杂环烷基;
- [0452] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₃)烷氧基。
- [0453] B39.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0454] Y是O; A^1 是C- R^8 ; A^2 是N;
- [0455] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^9 ;
- [0456] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C- R^1 ;
- [0457] R^1 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基、氯、氟、甲氧基、乙氧基和三氟甲基;
- [0458] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢、溴和甲基;
- [0459] R^8 选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基以及环丙基;
- [0460] R^9 选自下组,该组由以下各项组成:氢、甲基以及甲氧基。
- [0461] B40.一种具有通式(II)的化合物或其盐或溶剂化物,其中
- [0462] Y是O; A^1 是C-CH₃; A^2 是N;
- [0463] A^3 选自下组,该组由以下各项组成:N和C-CH₃;
- [0464] A^4 和 A^5 和 A^6 独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和C-H;
- [0465] R^2 选自下组,该组由以下各项组成:氢和甲基。
- [0466] B41.一种选自下组的化合物,该组由以下各项组成:
- [0467] 3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噁唑-7-酮、以及3,9-二甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噁唑-7-酮,或其盐或溶剂化物。
- [0468] 在本发明的具体实施例中, A^6 是C- R^1 ,更具体地是C-H。
- [0469] 在本发明的其他具体实施例中, A^6 是N。

[0470] 本发明的更具体实施例是以下表1和/或2的相应的特定化合物,这些化合物由上述列举实施例的各自相应的所涵盖,甚至更特别是具有用“++”或“+++”标记的IC₅₀的那些,仍甚至更特别是那些具有用“+++”标记的IC₅₀的那些。

[0471] 为了保持尽可能短的定义,术语“烷基”应被理解为在某些实施例中涵盖烷基、烯基和炔基。不包括“C₁-烯基”和“C₁-炔基”对熟练人员而言是显而易见的。

[0472] 在本发明的上下文中,如果未另外说明,(C₁-C₄)烷基基团具体表示直链或支链的(C₁-C₄)烷基,更特别地选自下组,该组由以下各项组成:-CH₃、-C₂H₅、-CH=CH₂、-C≡CH、-C₃H₇、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CH、-C₄H₉、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₂H₅、以及-C(CH₃)₃,甚至更特别地选自下组,该组由以下各项组成:-CH₃、-C₂H₅、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₂H₅、以及-C(CH₃)₃。上述烷基基团可以独立地被一个或多个(C₁-C₃)烷氧基基团、特别地被一个(C₁-C₃)烷氧基基团所取代,其中特别地,所述(C₁-C₃)烷氧基未被取代。

[0473] 在本发明的上下文中,如果未另外说明,(C₁-C₃)烷基基团特别表示直链或支链的(C₁-C₃)烷基,更特别地选自下组,该组由以下各项组成:-CH₃、-C₂H₅、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₂H₅、以及-C(CH₃)₃。上述烷基基团可以独立地被一个或多个(C₁-C₃)烷氧基基团、特别地被一个(C₁-C₃)烷氧基基团所取代,其中特别地,所述(C₁-C₃)烷氧基未被取代。

[0474] 在本发明的上下文中,(C₃-C₅)环烷基基团表示包含三至五个碳原子的非芳香族环系统,特别是环丙烷、环丁烷、环戊烷和环戊烯。上述环烷基基团可以独立地被一个或多个(C₁-C₃)烷氧基和/或(C₁-C₃)烷基基团、特别地被一个(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)烷基基团所取代,其中特别地,所述(C₁-C₃)烷氧基和(C₁-C₃)烷基未被取代。

[0475] 在本发明的上下文中,(C₃-C₅)杂环烷基基团表示包含三至五个碳原子的非芳香族环系统,其中该环的碳原子中的一个或多个(特别是一个)被杂原子取代,该杂原子选自下组,该组由包括O、S、SO、SO₂、N、以及NR”,特别地选自下组,该组包括O、SO₂以及NR”,其中R”独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、(C₁-C₄)烷基、甲酰基、以及乙酰基。特别地,所述(C₃-C₅)杂环烷基基团选自下组,该组由以下各项组成:-氧杂环丁烷-2-基、-氧杂环丁烷-3-基、-四氢呋喃-2-基、-四氢呋喃-3-基、-氮丙啶-2-基、-氮杂环丁-2-基、-氮杂环丁-3-基、-吡咯烷-2-基、-吡咯烷-3-基、1,1-二氧化四氢噻吩-3-基、1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基,更特别地选自下组,该组由以下各项组成:-四氢呋喃-2-基、-四氢呋喃-3-基、-氮丙啶-2-基、-吡咯烷-2-基、以及-吡咯烷-3-基,其中独立地-氮丙啶-2-基、-氮杂环丁-2-基、-氮杂环丁-3-基、-吡咯烷-2-基、-吡咯烷-3-基,所述(C₃-C₅)杂环烷基基团是在它们相应的氮原子上被如以上详述的残基R”取代。上述杂环烷基基团可以独立地被一个或多个(C₁-C₃)烷氧基和/或(C₁-C₃)烷基基团、特别地被一个(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)烷基基团所取代,其中特别地,所述(C₁-C₃)烷氧基和(C₁-C₃)烷基未被取代。

[0476] (C₁-C₃)烷氧基基团表示O-(C₁-C₃)烷基基团,其中该相应的烷基部分是如以上所定义的;在本发明的具体实施例中,该(C₁-C₃)烷氧基基团选自下组,该组包括甲氧基、乙氧基、以及异丙氧基。

[0477] (C₁-C₃)卤代烷基基团表示如以上所定义的(C₁-C₃)烷基基团,其被一个或多个卤素原子取代,特别地被一个至五个卤素原子取代。更特别地,(C₁-C₃)卤代烷基基团选自下

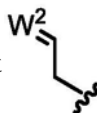
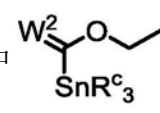
组,该组由以下各项组成: $-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ 、 $-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})\text{R}^{10''}$ 、 $-\text{C}_2(\text{R}^{10})_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{10})_3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{10'})_2-\text{CH}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CR}^{10}(\text{R}^{10'})\text{R}^{10''}$ 、 $-\text{C}_3(\text{R}^{10})_7$ 、或 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{R}^{10})_3$,其中 R^{10} 、 $\text{R}^{10'}$ 、 $\text{R}^{10''}$ 独立地代表F、Cl、Br或I,特别是F;更特别地,(C_1-C_3)卤代烷基是 CF_3 。

[0478] 在本发明的具体实施例中,卤素或卤素基团表示氟、氯、溴、或碘;特别是溴、氯或氟。

[0479] 除非另有说明,如本文所述被任选取代的成分可以在任何化学上可能的位置被取代。

[0480] 根据专业技术人员的知识,本发明的化合物及其盐例如当以结晶形式分离时可以包含不同量的溶剂。因此,本发明的范围包括本发明的化合物的所有溶剂化物并且特别是所有水合物,以及本发明的化合物的盐的所有溶剂化物并且特别是所有水合物。具体的溶剂化物或水合物是化学计量或亚化学计量的溶剂化物或水合物,其每分子本发明化合物包括0.5、1或2个溶剂化物或水分子。

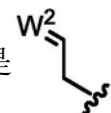
[0481] 在用于生产本发明化合物的方法中,

[0482] 其中W是  或其中  被用于在化学式II' 中用星号标记的位置处过

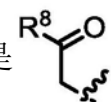
渡金属介导的酰化,在化学式II' 中用星号标记的位置处过渡金属介导的偶合后, R^8 从上述基团 W^2 形成,其中氢原子被添加至成为双键一部分的 W^2 的碳原子上,其中所得 R^8 在这种情况下可以选自下组,该组由以下各项组成:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基以及异丁基。

[0483] 为了进一步详细描述用于生产本发明化合物的方法的某个方面,在化学式II' 中用星号标记的位置处的过渡金属介导的烷基化尤其意指在化学式II' 中用星号标记的位置处的碳原子与成为该双键(至碳亦或氧)一部分的基团W的碳原子之间形成碳-碳键(因此代替该溴原子)并且允许用于环外环化反应(导致形成一个5元环)。

[0484] 为了进一步详细描述的本发明某个方面,在用于生产其中W是氢(即,基团 $-\text{Y}-\text{W}$ 是 $-\text{Y}-\text{H}$)的本发明化合物的方法中,该如上所述在化学式II' 中用星号标记的位置处的过渡金属介导的酰化是首先完成的(因此用基团 $-\text{CO}-\text{R}^8$ 代替该溴原子),随后使用羟胺环化。在所述方法(其中W是氢)的具体实施例中,使用羟胺的所述环化表征为,使用羟胺将上述基团 $-\text{CO}-\text{R}^8$ 的羰基基团转化成肟的步骤,随后将所述肟的羟基官能团转化为一种合适的离去基团(例如通过用 Ac_2O 酰化)、接着通过无溶剂(neat)亦或在碱性条件下(例如在 K_2CO_3 或吡啶存在下)加热的分子内环化的步骤;一个可能的代表发现于方案5、步骤SP-5A和SP-5C中。

[0485] 在用于生产本发明化合物(其中W是 )的方法的具体实施例中,所述在化学

式II' 中用星号标记的位置处的过渡金属介导的分子内烷基化是通过使用一种基于钯的催化剂、更特别是 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、特别地在一种极性非质子溶剂中、更特别地在DMF中、特别地在从 60°C 至 130°C 的温度下、更特别地在约 80°C 下、甚至更特别地在DMF中在约 80°C 下来完成的。

[0486] 在用于生产本发明化合物(其中W是 )的方法的其他具体实施例中,在化学

式II' 中用星号标记的位置处的所述过渡金属介导的分子内烷基化是通过使用Ni (II) 和Cr (II) 盐的一种混合物、更特别地氯化镍 (II) 和氯化铬 (II) 的一种混合物,特别地在一种极性非质子溶剂中、更特别地在DMF中,特别地在从100℃至150℃的温度下、更特别地在从120℃至140℃的温度下、甚至更特别地在DMF中在从120℃至140℃的温度下完成的。

[0487] 在又一个具体实施例中,用于生产本发明化合物(其中W是氢)的方法,在化学式II' 中用星号标记的位置处的所述过渡金属介导的酰化是通过使用一种基于钯的催化剂(更特别是PdCl₂(PPh₃)₂)和1-乙氧基乙烯基-三-正丁基锡,特别地在一种极性非质子溶剂、更特别是DMF,特别地在从120℃至180℃的温度下、更特别地在约160℃下、甚至更特别地在DMF中在约160℃下、又甚至更具体地在微波辐射下完成的。

[0488] 如本文所用,术语疾病、适应症和医学病症可交换地使用。

[0489] 本发明的一个另外的实施例是一种用作药物的本发明的化合物。本发明的一个另外的实施例是本发明的化合物用于制造一种药物的用途。本发明的一个另外的实施例是一种治疗方法,所述方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物。

[0490] 应该理解,本发明的实施例涉及一种本发明的化合物、特别是用于在治疗疾病或医学病症中使用;剂型;施用途等,如在此详述,同样涉及本发明的化合物用于制造一种用于在治疗所述疾病或医学病症中使用的药物的用途,以及治疗所述疾病或医学病症的方法,这些方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物。

[0491] 在一个具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗其中对该电压门控钾通道Kv1.3进行抑制是有益的一种疾病或医学病症中使用,特别是用于选自下组的疾病或医学病症,该组由以下各项组成:银屑病、银屑病性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、桥本氏病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠疾病、强直性脊柱炎(白赫铁列夫症)、牙周疾病、I型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、晚期慢性肾衰竭、慢性肾脏疾病、肾纤维化、葡萄膜炎、睫状体扁平部炎、哮喘、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮肌炎、硬皮病、白塞病、特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、移植排斥、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性脉管炎、骨关节炎、与内膜增生相关的疾病、乳腺癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病、人肺腺癌、皮肤T细胞淋巴瘤、骨肉瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌和黑素瘤、神经炎性障碍、神经退行性变、HIV-1相关性神经认知障碍(HAND)、阿尔茨海默病中的小胶质细胞诱导的氧化应激、肥胖症、以及胰岛素抗性、再狭窄/新生内膜增生、动脉粥样硬化(动脉硬化性血管疾病或ASVD)、急性冠状动脉综合征、急性缺血性中风、高血压。

[0492] 在一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗其中对该电压门控钾通道Kv1.3进行抑制是有益的一种疾病或医学病症中使用,特别是用于选自下组的疾病或医学病症,该组由以下各项组成:银屑病、银屑病性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、桥本氏病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、炎性肠疾病、溃疡性结肠炎、I型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、晚期慢性肾衰竭、慢性肾脏疾病、肾纤维化、葡萄膜炎、睫状体扁平部炎、哮喘、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮肌炎、硬皮病、变应性以及刺激性接触性皮炎、干燥综合征、移植物抗宿主反应、移植排斥、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾

病、抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性脉管炎、与内膜增生相关的疾病、乳腺癌、白血病、人肺腺癌、慢性淋巴细胞白血病、骨肉瘤、黑素瘤、神经炎性障碍、神经退行性变、HIV-1相关性神经认知障碍 (HAND)、阿尔茨海默病中的小胶质细胞诱导的氧化应激、肥胖症、以及胰岛素抗性、再狭窄/新生内膜增生、动脉粥样硬化 (动脉硬化性血管疾病或ASVD)、急性冠状动脉综合征、急性缺血性中风、高血压。

[0493] 在一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗其中对Kv1.3进行抑制导致(部分)免疫抑制的一种疾病或医学病症中使用,更特别是用于选自下组的自身免疫疾病或慢性炎性疾病,该组由以下各项组成:银屑病、银屑病性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、桥本氏病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠疾病、强直性脊柱炎、牙周疾病、I型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、慢性肾脏疾病、葡萄膜炎、睫状体扁平部炎、哮喘、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮炎、硬皮病、白塞病、特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、移植排斥、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性脉管炎、骨关节炎、与内膜增生相关的疾病、再狭窄/新生内膜增生、神经炎性障碍、神经退行性变、动脉粥样硬化 (动脉硬化性血管疾病或ASVD)、高血压。

[0494] 在又一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗选自下组的疾病或医学病症中使用,该组由以下各项组成:银屑病性关节炎、自身免疫性甲状腺炎、桥本氏病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠疾病、强直性脊柱炎、牙周疾病、I型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、慢性肾脏疾病、葡萄膜炎、睫状体扁平部炎、哮喘、落叶型天疱疮、包涵体肌炎、皮炎、硬皮病、白塞病 (Behcet disease)、特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、移植排斥、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、抗中性粒细胞胞浆自身抗体相关性脉管炎、骨关节炎、与内膜增生相关的疾病、再狭窄/新生内膜增生、神经炎性障碍、神经退行性变、动脉粥样硬化 (动脉硬化性血管疾病或ASVD)、高血压。

[0495] 在又一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗选自下组的疾病或医学病症中使用,该组由以下各项组成:银屑病、类风湿性关节炎、I型糖尿病、多发性硬化、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、晚期慢性肾衰竭、慢性肾脏疾病、肾纤维化、变应性和刺激性接触性皮炎、移植排斥、哮喘、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、人肺腺癌、黑素瘤、神经炎性障碍、神经退行性变、肥胖、以及胰岛素抗性、再狭窄/新生内膜增生、动脉粥样硬化 (动脉硬化性血管疾病或ASVD)、急性冠状动脉综合征。

[0496] 在又一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗选自下组的疾病或医学病症中使用,该组由以下各项组成:类风湿性关节炎、I型糖尿病、多发性硬化、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、快速进行性肾小球肾炎、晚期慢性肾衰竭、慢性肾脏疾病、肾纤维化、变应性和刺激性接触性皮炎、移植排斥、哮喘、终末期肾病、血管化复合物同种异体移植排斥、斑秃、炎性骨吸收疾病、人肺腺癌、黑素瘤、神经炎性障碍、神经退行性变、肥胖、以及胰岛素抗性、再狭窄/新生内膜增生、动脉粥样硬化 (动脉硬化性血管疾病或ASVD)、急性

冠状动脉综合征。

[0497] 在又一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗选自下组的疾病或医学病症中使用,该组由以下各项组成:银屑病、特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、类风湿性关节炎、以及葡萄膜炎、多发性硬化。

[0498] 在又一个另外的具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗选自下组的疾病或医学病症中使用,该组由以下各项组成:特应性皮炎、变应性以及刺激性接触性皮炎、类风湿性关节炎、以及葡萄膜炎、多发性硬化。

[0499] 在另一个具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗其中对Kv1.3进行抑制导致抗增殖应答的一种疾病或医学病症中使用,特别是选自下组的疾病或医学病症,该组由以下各项组成:乳腺癌、卵巢癌、白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨肉瘤、神经母细胞瘤、人肺腺癌、黑素瘤、再狭窄、新生内膜增生。

[0500] 在另一个具体实施例中,本发明涉及一种本发明的化合物用于在治疗其中对Kv1.3进行抑制导致神经保护应答的一种疾病或医学病症、特别是用于治疗神经退行性变中使用。

[0501] 在另一个具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗其中对Kv1.3进行抑制导致细胞代谢调节的一种疾病或医疗病症中使用,特别是选自下组的疾病或医学病症,该组由以下各项组成:肥胖以及胰岛素抗性。

[0502] 在另一个具体实施例中,本发明涉及本发明的化合物用于在治疗以下疾病或医学病症中使用,该疾病或医学病症通过抑制Kv1.3^高表型细胞、特别是Kv1.3^高表型免疫系统细胞是可治疗的,更特别是Kv1.3^高表型的类别转换记忆B细胞和/或效应记忆T细胞,甚至更特别是T细胞驱动的自身免疫紊乱和慢性炎症病症,特别地选自下组,该组由以下各项组成:牛皮癣性关节炎、1型糖尿病、风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、哮喘、抗肾小球基膜型肾小球肾炎、急性冠状动脉综合征。在本文中,Kv1.3^高表型细胞是这样的细胞,其中Kv1.3表达数目的范围为从750至2900、特别950至2900Kv1.3通道/细胞,其可以通过熟练人员所熟知并且例如描述于伍尔夫(Wulff)等人,《临床研究杂志》(J.Clin.Invest.) 2003,111,1703; 鲁斯(Rus)等人,《美国国家科学院院刊》(PNAS) 2005,102,11094中的免疫组织化学染色亦或膜片钳分析来确定。

[0503] 在本发明的上下文中,在受试者细胞中的Kv1.3表达是否如在此定义的高,可以特别地通过以下项来确定

[0504] 1) 从所述受试者获得样品;

[0505] 2) 任选地分离细胞,其中Kv1.3表达有待从所述样品中确定,

[0506] 3) 任选地在合适的培养基中培养所述细胞,

[0507] 4) 确定在所述细胞中的Kv1.3表达,

[0508] 其中在具体情况下

[0509] -所述样品是一种流体样品,特别是例如来自怀疑患有类风湿性关节炎受试者的滑液或脑脊液样品、白细胞去除术样品、或外周血液样品;或者一种组织样品,特别是来自患病组织的样品,例如来自所述受试者的银屑病皮损、滑膜组织或脑渗透物;

[0510] -其中Kv1.3表达有待被确定的所述细胞特别是淋巴细胞、B-细胞、或T-细胞,例如T_{EM}细胞;CD4⁺ T-细胞或CD8⁺ T-细胞;

[0511] -其中Kv1.3表达有待被确定的所述细胞是通过本领域已知的技术、特别是密度梯度离心和FACS(荧光活化细胞分选术)分离的,其中在流体样品的情况下尤其使用此类分离;

[0512] -所述合适的培养基是本领域中已知的,例如达尔伯克培养基,如伊斯科夫改良的达尔伯克培养基(Iscove's modified Dulbecco's medium),其可以补充有必要的添加剂,如抗生素;

[0513] -在组织样品的情况下,分离和培养可在某些情况下被样品制备例如石蜡制备的步骤所替代;

[0514] -在所述细胞中的Kv1.3表达经由本领域已知的技术、特别是通过膜片钳(例如在此引用的膜片钳技术)、或通过使所述细胞经受免疫组织化学染色来确定,并且通过荧光显微术(例如在此包括的参考文献中所述的)确定Kv1.3表达,其中在所述细胞中相应的Kv1.3表达可以从通过上述技术经由本领域已知的方法(例如描述于在此包括的参考文献中)所获得的结果中计算;

[0515] 此类方法的实例描述于例如《美国国家科学院院刊》(PNAS) 2006, 103, 17414;《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.) 2003, 111, 1703;《研究性皮肤病学杂志》(J. Invest. Dermatol.) 2011, 131, 118;《美国国家科学院院刊》(PNAS) 2005, 102, 11094。

[0516] 本发明进一步涉及包括本发明化合物的药物组合物、试剂盒以及成套试剂盒。

[0517] 本发明进一步涉及本发明化合物用于生产药物组合物的用途,并且涉及包括本发明化合物的药物组合物,这些药物组合物在另外的具体实施例中被用于治疗 and/或预防在此所披露的疾病和/或病症。

[0518] 特别地,在此所述的药物组合物包括本发明的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0519] 此外,本发明涉及制品,其包括包封材料和包含在所述包封材料内的药剂,其中该药剂针对在此所述的医学病症是治疗有效的,并且其中该包封材料包括标签或指示药剂可用于预防或治疗在此所披露的医学病症的包装插入物,并且其中所述药剂包括一种或多种本发明的化合物。另外,包封材料、标签和包装插入物与通常视为具有相关用途的药物的标准包封材料、标签和包装插入物相似或类似。

[0520] 通过自身已知并且本领域技术人员熟悉的方法制备本发明的药物组合物。作为药物制剂,本发明的化合物可直接使用亦或具体地与合适药物助剂和/或赋形剂组合使用,例如片剂、包衣片剂、胶囊、囊片、栓剂、贴剂(例如, TTS)、乳剂、混悬剂、凝胶或溶液的形式,该活性化合物含量例如为从0.1%-99%或从0.1%-95%,并且当通过适当选择助剂和/或赋形剂时,能实现适于活性化合物和/或所需作用起效的药物给药形式(例如,延释形式或肠溶形式)。

[0521] 在具体实施例中,给药途径选自下组,该组由以下各项组成:静脉内、口服、肌肉内、眼内、局部、和肠内。

[0522] 在全身性疗法(p.o.)的情况下,本发明化合物的常规剂量通常是在0.3与30mg/kg/天之间、或0.3与100mg/kg/天之间,(i.v.)通常是在0.3与30mg/kg/h之间。在各情况下,最佳给药方案和疗程的选择、特别是需要的活性化合物的最佳给药剂量和给药方式可由本领域技术人员根据他/她的专业知识而确定。

[0523] 本领域技术人员基于他/她的专业知识熟悉适于所需药物配制品、制剂或组合物的助剂、媒介物、赋形剂、稀释剂、载体或佐剂。除了溶剂、凝胶形成物、软膏基质和其它活性化合物赋形剂之外，在本发明的药物组合物中还可使用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂、着色剂、配位剂或促渗剂。

[0524] 根据待治疗或预防的具体疾病和/或医学病症，另外的治疗活性剂（其通常被给药以治疗或预防该疾病）可以任选地与本发明的化合物共同给药。如本文所用，熟练人员已知通常被给药以治疗或预防具体疾病的另外的治疗剂对于正在治疗的疾病而言是合适的。

[0525] 在本发明的一个另外的方面，本发明的化合物可以与标准治疗剂组合，所述治疗剂通常用于治疗在此所述的医学疾病，更特别地选自下组，该组包括但不限于氨甲蝶呤、皮质类固醇（如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、可的松和类似物）；霉酚酸酯、他克莫司、来氟米特或特立氟胺、环孢菌素A、环磷酰胺、米托蒽醌、芬戈莫德、硫唑嘌呤、醋酸格拉默、二甲基富马酸盐、IK-1抑制剂（如TRAM-34）、JAK抑制剂（如托法替尼或braticinip）、SYK抑制剂（如福他替尼（Fostamatinib）、干扰素- β （IFN- β ）。

[0526] 本领域技术人员基于他/她的专业知识会认识到共同给药的一种或多种其它治疗剂的每日总剂量和给药形式。所述每日总剂量能在广泛范围内变化。在实践本发明中并根据上述其用途的细节、特性和目的，本发明的化合物可以分别、依次、同时或按时间交错地在与一种或多种标准治疗剂的组合疗法中给药（例如，以组合单元剂型、以分开的单元剂型或相邻的离散单元剂型、以固定或非固定组合、以成套试剂盒或以混合物）。在某些实施例中，这些标准治疗剂包括本领域已知的化学疗法或靶位特异性的抗癌剂。

[0527] 因此，本发明的另一方面是包括为本发明化合物或其盐或溶剂化物的第一活性成分、为本领域已知的用于在此所述医学病症的标准治疗剂的第二活性成分，以及任选的药学可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的组合或药物组合物，其以任何顺序用于依次、分别、同时或按时间交错地在治疗中使用，例如以治疗、预防或缓解如在此所述的疾病和/或医学病症。

[0528] 在本文中，本发明进一步涉及包括第一活性成分（其为至少一种本发明化合物）和第二活性成分（其为至少一种本领域已知的用于在此所述的医学病症的标准治疗剂）的组合，其用于分别、依次、同时或按时间交错地在治疗中使用，例如在此所提及的那些疾病的治疗中。

[0529] 根据本发明的术语“组合”可以以一种固定组合、非固定组合或成套试剂盒存在。一种“固定组合”被定义为这样一种组合，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分共同存在于一个单位剂量或一个单一实体中。“固定组合”的一个实例是这样一种药物组合物，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于混合物中用于同时给药，例如在制剂中。“固定组合”的另一实例是这样一种药物组合，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单元中但不混合。

[0530] 一种“成套试剂盒”被定义为这样一种组合，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分以一个以上单元存在中。“成套试剂盒”的一个实例是这样一种组合，其中所述第一活性成分和所述第二活性成分是分开的。成套试剂盒的组分可以分别、依次、同时或按时间交错地给予。

[0531] 本发明的组合或成套试剂盒的第一和第二活性成分能以分开的配制品（即，彼此

独立的)形式提供,其随后组合到一起以同时、依次、分别或按时间交错地用于组合治疗;或一起包封和提供以作为用于同时、依次、分别或按时间交错用于组合疗法的组合包装的单独的组分。

[0532] 本发明的成套试剂盒的组合的第一和第二活性成分的药物配制品类型可以相似,即,两种成分均以分开的片剂或胶囊中配制,或可以不同,即,适于不同给药形式,例如,一种活性成分被配制为片剂或胶囊,而另一种活性成分则配制为用于例如静脉内注射给药。

[0533] 本发明的组合、组合物或试剂盒的第一和第二活性成分的量可以共同是用于治疗、预防或减缓本文所述医学病症的治疗有效量。

[0534] 本发明的另一方面是用于在需要这样的治疗的患者中共同治疗地治疗本文所述的医学病症的方法,其包括向所述患者分别、依次、同时给予固定或非固定的药学活性的和治疗有效的和耐受量的一种或多种本发明化合物以及药学活性的和治疗有效的和耐受量的一种或多种本领域已知的用于本文所述医学疾病状态的治疗剂。

[0535] 为了制备药物组合物,本发明的这些化合物适宜地与合适的药物助剂混合,并进一步加工以给出合适的药物配制品。合适的药物配制品例如为散剂、乳剂、混悬剂、喷雾剂、油、软膏、脂肪软膏、乳膏、糊剂、凝胶或溶液。本发明的药物组合物通过自身已知的方法而制备。

[0536] 如在此所使用的,术语“室温(room temperature)”或“室温(r.t.)”通常是指约25℃。

[0537] 所使用的分析装置

[0538] 分析型LC/ESI-MS:沃特斯(Waters) 2700自动进样器。沃特斯1525多溶剂递送系统。5μL样品环。柱,菲罗门(Phenomenex) Onyx Monolithic C18 50x 2mm,具有不锈钢2μm预过滤器。洗脱液A,H₂O+0.1% HCOOH;洗脱液B,MeCN。梯度,在3.80min内5%B至100%B,然后,等度持续0.20min,然后在0.07min内返回5%B,然后等度持续0.23min;流动,0.6ml/min和1.2mL/min。

[0539] 具有电喷射源的沃特斯Micromass ZQ 4000单四极杆质谱仪。MS方法,MS4_15min PM-80-800-35V;阳性/阴性离子模式扫描,0.5s内m/z 80-800;毛细管电压,3.50kV;锥体电压,50V;倍增器电压,650V;离子源和反溶剂化气体温度分别是120℃和300℃。沃特斯2487双λ吸光度检测器设置到254nm。软件,Waters Masslynx V4.0。

[0540] 具有电喷射源的沃特斯微质量LCZ平台(Micromass LCZ Platform) 4000单四极杆质谱仪。MS方法,MS4_15min PM-80-800-35V;阳性/阴性离子模式扫描,1s内m/z 80-800;毛细管电压,4.0kV;锥体电压,30V;倍增器电压,900V;离子源和反溶剂化气体温度分别是120℃和300℃。沃特斯996光电二极管阵列检测器,设定200至400nm。软件,沃特斯Masslynx V4.0。

[0541] 在实施例中给出的[M+H]⁺值是在相应的LC/MS色谱图内针对相应的化合物所发现的那些。与当化合物质子化后计算的准确质量相比,发现这些值均在+/-0.3单位的容许界限之内。

[0542] 制备型薄层层析(制备型TLC):默克(Merck) PLC板,硅胶60F₂₅₄,0.5mm、1.0mm或2.0mm。

[0543] 柱层析:阿克罗斯(Acros) 桂胶60A,0.035-0.070mm。

[0544] 制备型HPLC-MS:沃特斯2767自动进样器,具有分析泵压头(100 μ L)的沃特斯600多溶剂递送系统;沃特斯600控制器;具有制备泵压头(500 μ L)的沃特斯2525二元梯度模块。在柱稀释:溶剂1,MeCN:H₂O 70:30(v/v),溶剂2,MeCN:MeOH:DMF 80:15:5(v/v/v);流速,5mL/min。具有10mL注射器和10mL样品环的自动取样器2767。柱6-位阀富勒姆(Flom)401,具有沃特斯X-Terra RP18,5 μ m,19x 150mm,具有X-Terra RP18保护管柱5 μ m,19x 10mm,以流速20mL/min使用;沃特斯SunFire Prep OBD 5 μ m,30x 50mm,具有SunFire RP18保护管柱5 μ m,19x 10mm,以流速25mL/min使用;沃特斯Atlantis Prep T30BD 5 μ m,30x 50mm,具有Atlantis保护管柱,以流速50mL/min使用;沃特斯X-Bridge Prep OBD 5 μ m,19x 150mm,具有X-Bridge RP18保护管柱5 μ m,19x 10mm,以流速20mL/min使用;沃特斯Atlantis PrepT30BD 5 μ m,19x 50mm,具有Atlantis保护管柱,以流速25mL/min使用,以及YMC-Actus Hydrosphere C18 5 μ m,20x 50mm,具有Actus保护管柱,以流速20mL/min使用。洗脱液A,含有0.1%(v/v)HCO₂H的H₂O或含有0.1%(v/v)NEt₃的H₂O;洗脱剂B,MeCN。不同的线性梯度,各自适于样品。注射体积,9mL,这取决于样品。补充溶剂,MeOH-MeCN-H₂O-HCO₂H 80:15:4.95:0.05(v/v/v/v)。补充泵,Waters ReagentManager,流率0.5mL/min。具有电喷雾源的沃特斯ZQ单四级杆质谱。正或负离子模式扫描,在1s内m/z 105-950;毛细管,3.6kV;锥电压,45V;倍增电压,700V;探头和脱溶气体温度分别为120℃和250℃。沃特斯级分收集器2767,由质量或UV引发级分收集。沃特斯2487双 λ 吸光度检测器设置到254nm。软件,沃特斯Masslynx V4.0SP4。

[0545] ¹H NMR谱在室温下被记录在布鲁克斯普德斯傅立叶(Bruker Supraleitendes Fourier)核磁共振波谱仪Avance™ 300MHz上。化学位移 δ 以ppm报道。某些信号的多重性(单峰、双重峰、三重峰、四重峰、多重峰)通过相应的缩写(分别为s、d、t、q、m)来指示。“br s”指示宽峰,“mc”是中心化多重峰。将溶剂残余信号用作内部标准: δ (CDCl₃) = 7.26, δ (d₆-DMSO) = 2.50, δ (CD₃OD) = 3.31, δ (d₆-丙酮) = 2.05。

[0546] 用于制备型TLC或硅胶柱层析(CC)的洗脱液:

[0547] 洗脱液1:石油醚/CH₂Cl₂/MeOH;洗脱液2:CH₂Cl₂/MeOH;洗脱液3:石油醚/乙酸乙酯;对于每个洗脱液,以不同比率使用上述溶剂,这取决于相应的化合物

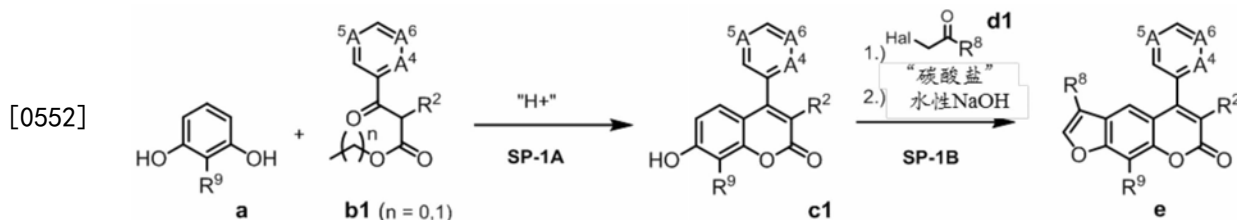
[0548] 构建单元的标准方案和合成:

[0549] 如果不能商购获得,所需的 β -酮酯b1(方案1)从适当取代的苯甲酸酯和相应的 α -取代的乙酸酯根据以下项经由克莱森缩合(Claissen condensation)来合成:泰泊尔(Taber)等人,《有机化学杂志》(J.Org.Chem.) 1995,60,1093以及米勒(Müller)等人,《瑞士化学学报》(Helvetica Chim.Acta) 1998,81,317,将其合成方案通过引用结合在此。所希望的构建单元以 β -酮酯互变异构形式作为唯一或主要组分来获得,在大多数情况下伴随它们的互变异构形式3-羟基-3-芳基-2-丙酸烷基酯:3-(2-氟苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯、3-(2-乙氧基苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯、3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯、3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯、2-甲基-3-氧代-3-苯基丙酸乙酯、3-(2-氯苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯、2-甲基-3-氧代-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯、3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯、3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯、2-甲基-3-(邻-甲苯基)-3-氧代丙酸甲酯。

[0550] 示例性给出的是2-甲基-3-氧代-3-苯基丙酸乙酯的NMR,其仅在 β -酮酯形式内获

得： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 1.16 (3H, t, OEt), 1.49 (3H, d, Me), 4.15 (2H, q, OEt), 4.37 (1H, q, CH), 7.47 (2H, tt, Ar-H), 7.58 (1H, tt, Ar-H), 7.98 (2H, dt, Ar-H)。同样地, 示例性地给出的是3-(2-氯苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯的NMR, 将其作为与它的互变异构体的3:2混合物而获得： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 1.48 (3H, d, Me, 酮基), 1.59 (3H, s, Me, 烯醇), 3.68 (3H, s, OMe, 酮基), 3.85 (3H, s, OMe, 烯醇), 4.35 (1H, q, CH, 酮基), 7.30-7.49 (4H 酮基+4H 烯醇, m, Ar-H), 12.57 (1H, s, OH, 烯醇)。

[0551] 方案1:



[0553] 标准程序1 (SP-1): 呋喃香豆素的合成 (参见方案1)

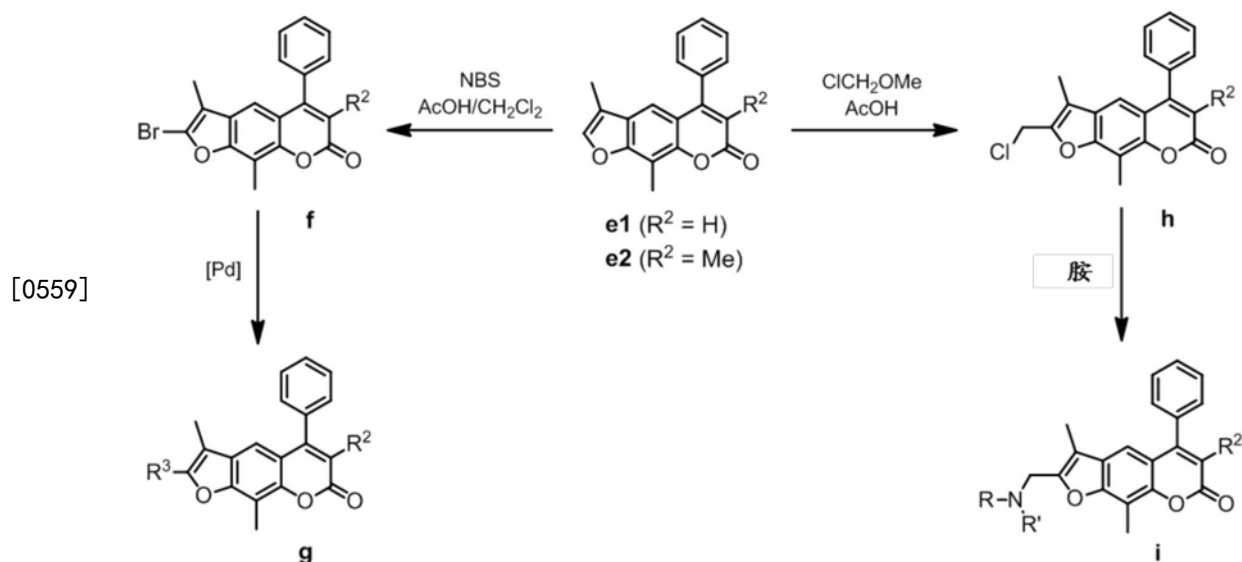
[0554] SP-1A (改选自《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1962, 27, 3703): 将相应的间苯二酚 a (0.36至4.0mmol, 1.0eq.) 用相应的 β -酮酯 b1 (1.0eq.) 和三氟乙酸 (1-2mL/mmole) 在回流下处理过夜。通过添加冰水淬灭反应。将该混合物用乙酸乙酯萃取三次, 将合并的有机相用水性 NaHCO_3 (5%) 洗涤一次并且经 MgSO_4 干燥以给出粗香豆素 c1。

[0555] SP-1B (改选自《杂环通讯》(Heterocyclic Commun.) 1997, 3, 339;《天然化合物化学杂志》(Chem. Nat. Comp.) 2000, 36, 478;《天然化合物化学杂志》(Chem. Nat. Comp.) 2002, 38, 539): 关于间苯二酚用于 SP-1A 中的量, 当量 (eq.) 被提及。

[0556] 第一步: 将粗香豆素 c1 溶解于丙酮 (10mL/mmole; 对于更大规模, 使用 5mL/mmole) 中, 添加 K_2CO_3 (2.0eq.)、 NaI (0.3eq.) 和相应的 α -卤代-酮 d1 (1.6eq.), 并且将该混合物在回流下搅拌过夜。过滤掉盐, 将滤饼用丙酮洗涤并且将滤液浓缩至干燥。

[0557] 第二步: 将该粗混合物吸收在 $i\text{PrOH}$ (3-10mL/mmole) 中并且用 1.0N 水性 NaOH (3-10mL/mmole) 溶液在 80°C 下处理 5h。将该混合物冷却至室温并且用 5% 水性 HCl 酸化 (至 pH 1-2)。添加另外的 H_2O 并且将所得悬浮液储存在约 4°C 下过夜。取决于结果, 将一种沉淀物过滤出并且用 5% 水性 NaHCO_3 、去离子水洗涤并且最终用 Et_2O 洗涤 (SP-1B-1), 亦或在一种混浊混合物的情况下, 将所述混合物用乙酸乙酯或 CH_2Cl_2 萃取, 将合并的有机相用饱和水性 NaHCO_3 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并且通过制备型 TLC 或硅胶柱层析进行纯化用于对更大规模合成 (SP-1B-2), 以给出呋喃香豆素 e。

[0558] 方案2:



[0560] 3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(e1)是根据SP-1A、使用2-甲基间苯二酚和苯甲酰乙酸乙酯;53%产率(30mmol;当冷却反应混合物至室温时,产物沉淀,将其过滤出并且用水和MeOH洗涤,或者将该反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取)以及SP-1B-1(使用氯丙酮d2;通过硅胶柱层析从100%石油醚至洗脱液3-6:4最终纯化,并且从MeOH中重结晶)来合成的。

[0561] 7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(c1,方案1): ^1H NMR(300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=2.21$ (3H,d,Me),6.12(1H,s,Ar-H),6.84(1H,d,Ar-H),7.11(1H,d,Ar-H),7.45-7.59(5H,m,Ar-H),10.49(1H,s,OH)。

[0562] 3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(e1):LC/MS[M+H] $^+$:290.93; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=2.16$ (3H,d,Me),2.63(3H,s,Me),6.31(1H,s,Ar-H),7.37(1H,s,Ar-H),7.45(1H,m,Ar-H),7.47-7.51(2H,m,Ar-H),7.52-7.58(3H,m,Ar-H)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=2.12$ (3H,d,Me),2.53(3H,s,Me),6.34(1H,s,Ar-H),7.37(1H,s,Ar-H),7.56-7.62(5H,m,Ar-H),7.88(1H,m,Ar-H)。

[0563] 3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(e1)的溴化

[0564] 将(e1)(3.4mmol)溶解于 CH_2Cl_2 和AcOH(各自4.5mL/mmol)中。添加N-溴代琥珀酰亚胺(1.2eq.,于 CH_2Cl_2 中,2mL/mmol),并且将该混合物在室温下搅拌1h,并且然后用 CH_2Cl_2 稀释并用5%水性 NaHCO_3 洗涤。将该有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。如果必要,该残余物通过制备型TLC(CH_2Cl_2 100%)纯化;84%-96%产率。2-溴-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(f):LC/MS[M+H] $^+$:368.90; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=2.11$ (3H,d,Me),2.63(3H,s,Me),6.33(1H,s,Ar-H),7.29(1H,s,Ar-H),7.45-7.51(2H,m,Ar-H),7.53-7.61(3H,m,Ar-H)。

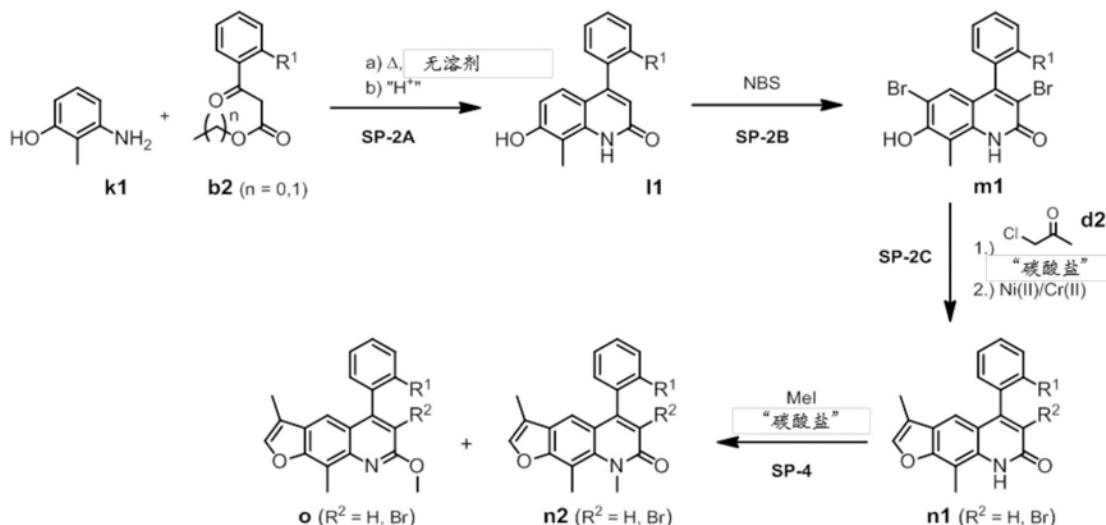
[0565] 3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(e1)的氯甲基化

[0566] 将氯甲基甲基醚(25eq.)添加至(e1)(3.4mmol)在HOAc(22mL/mmol)中的溶液里,并且在室温下搅拌过夜。添加另外的氯甲基甲基醚(25eq.)并且该混合物在室温下搅拌另外的24h,然后倾倒在冰/水混合物上,并且将所得沉淀过滤出,用水洗涤并干燥。将粗产物通过硅胶柱层析(洗脱液3-4:1)纯化;11%产率。2-(氯甲基)-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(h):LC/MS[M+H] $^+$:338.86; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): $\delta=2.19$ (3H,d,

Me), 2.65 (3H, s, Me), 4.72 (2H, s, CH₂), 6.33 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, s, Ar-H), 7.39–7.51 (2H, m, Ar-H), 7.52–7.58 (3H, m, Ar-H)。

[0567] 方案3

[0568]



[0569] 标准程序2 (SP-2): 呋喃并喹诺酮的合成 (参见方案3)

[0570] SP-2A

[0571] 将3-氨基-邻-甲苯酚 (k1) (1.0eq.) 和相应的3-芳基-3-氧代-丙酸甲酯/乙酯b2 (1.0eq.) 混合并在145℃下加热5h以主要给出N-(3-羟基-2-甲基苯基)-3-氧代-3-芳基丙酰胺, 然后将其在72℃下通过用TFA (2.5mL/mmol) 处理该浆液1-3h而环化。添加冰/水混合物导致沉淀, 将其过滤出并用水洗涤以给出粗7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2(1H)-酮11 (SP-2A-1)。在一种替代性处理 (SP-2A-2) 中, 将该混合物在水与乙酸乙酯之间分段, 将合并的有机相用盐水洗涤并经MgSO₄干燥, 并且将该粗产物通过柱层析 (洗脱液3, 1:1) 纯化。

[0572] SP-2B

[0573] 将7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2(1H)-酮11 (1.0eq.) 悬浮于CH₂Cl₂ (5mL/mmol) 和DMSO (0.75mL/mmol) 中并且冷却至-10℃。添加二异丙胺 (0.5eq.), 随后逐滴添加N-溴代琥珀酰亚胺 [NBS; 1.0eq., 溶解于CH₂Cl₂ (2.5mL/mmol) 和DMSO (0.38mL/mmol) 中]。将此溶液在-10℃下搅拌1h, 然后再次缓慢地添加NBS [0.5eq., 溶解于CH₂Cl₂ (2.5mL/mmol) 和DMSO (0.38mL/mmol) 中]。将后者步骤重复一次, 然后将混合物在CH₂Cl₂与0.5M水性HCl之间分段。将合并的有机相用饱和水性NaHCO₃洗涤并经MgSO₄干燥。硅胶层析法给出3,6-二溴-7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2(1H)-酮m1。

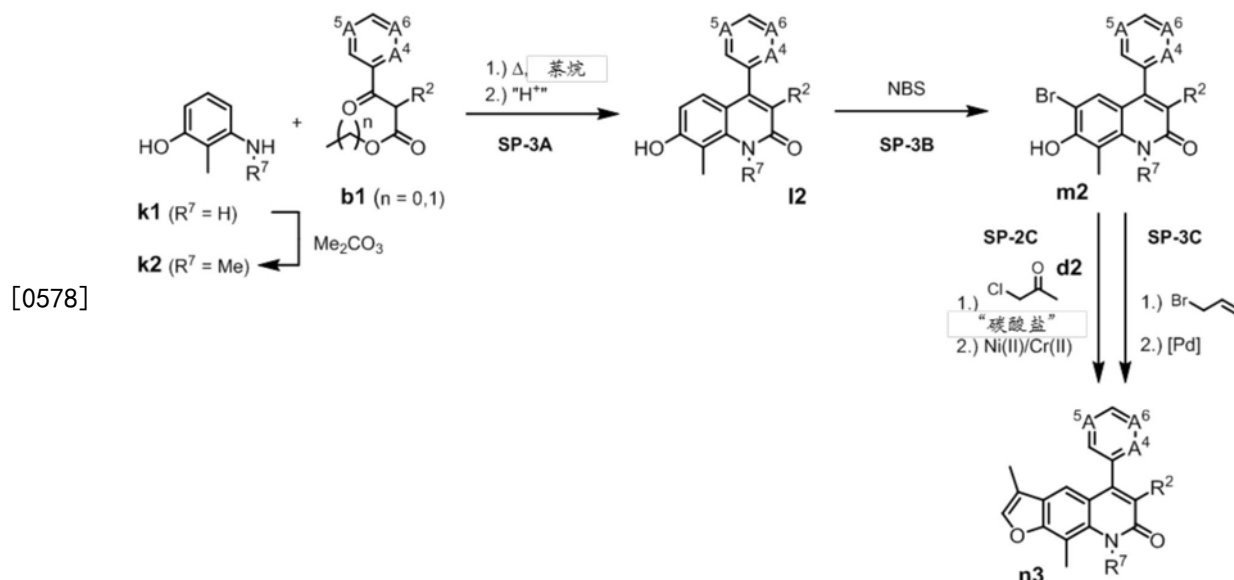
[0574] SP-2C (第一步改选自《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 2004, 47, 6392和《化学与药学通报》(Chem. Pharm. Bull.) 1983, 852)

[0575] 第一步: 将3,6-二溴-7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2(1H)-酮m1 (1.0eq.) 溶解于iPrOH (5mL/mmol) 和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯 (1.5eq.) 中并且用氯丙酮 (d2) (1.2eq.) 在80℃下处理2.5h。在不完全转化的情况下, 再次添加上述量的DBU和氯丙酮 (d2) 并且在80℃下继续搅拌1.5h。将该混合物在CH₂Cl₂或乙酸乙酯与水之间分段。将合并的有机相用柠檬酸 (5%, 水性) 和盐水洗涤并且经MgSO₄干燥。通过硅胶层析实现3,6-二溴-8-甲基-7-(2-氧代丙氧基)-4-芳基喹啉-2(1H)-酮的分离。

[0576] 第二步: 将3,6-二溴-8-甲基-7-(2-氧代丙氧基)-4-芳基喹啉-2(1H)-酮 (1.0eq.)

在氩气气氛下溶解于DMF (30mL/mmol) 中。添加氯化镍(II) (0.33eq.) 和氯化铬(II) (10eq.) 并且将该混合物在125℃下搅拌1-2h。通过过滤去除盐, 将滤饼用DMF洗涤。将该滤液在CH₂Cl₂或乙酸乙酯与1.0M水性HCl之间分段。将合并的有机相用盐水洗涤并经MgSO₄干燥。通过制备型TLC(洗脱液1-4:6:1) 实现纯化以通常给出作为主要产物的3,9-二甲基-5-芳基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮n1 (R²=H) 以及作为次要副产物的6-溴-3,9-二甲基-5-芳基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮n1 (R²=Br)。

[0577] 方案4



[0579] 标准程序3 (SP-3): 呋喃并喹诺酮的合成 (参见方案4)

[0580] SP-3A

[0581] 第一步: 将相应的3-芳基-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯/乙酯或3-芳基-3-氧代丙酸甲酯/乙酯b1 (1.1eq.) 溶解于中反式-十氢萘 (1mL/mmol; =反式-萘烷)。添加相应的3-氨基-邻-甲苯酚k1或k2 (1.0eq.), 并且将所得混合物在170℃下搅拌5-10h。在冷却至室温后, 倾析该溶剂, 并且将残余物用石油醚洗涤。将所得3-芳基-N-(3-羟基-2-甲基苯基)-3-氧代丙酰胺在真空中干燥。

[0582] 第二步: 将3-芳基-N-(3-羟基-2-甲基苯基)-3-氧代丙酰胺在TFA (3mL/mmol) 中在72℃下环化2h。将TFA在减压下去除, 并且将残余物在水与乙酸乙酯之间分段。将合并的有机层用饱和的水性NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将相应的中间体4-芳基-7-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮12通过硅胶层析纯化。

[0583] SP-3B

[0584] 将在位置3中具有不同取代基的4-芳基-7-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮12溶解于CH₂Cl₂/DMSO (2:1; 5mL/mmol) 中并冷却至0℃。添加NBS (1.4eq.) 在DMSO (0.35mL/mmol NBS) 中的溶液, 并且将所得混合物在0℃下搅拌1h。如果通过TLC的反应控制指示不完全转化, 将里另外的NBS (1.4eq.) 作为固体一次性加入, 并且在0℃下继续搅拌1h。将该反应混合物用饱和的水性Na₂SO₃淬灭, 用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用1N水性HCl和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩, 以提供相应的粗3-取代-6-溴-4-芳基-7-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮m2。

[0585] SP-3C

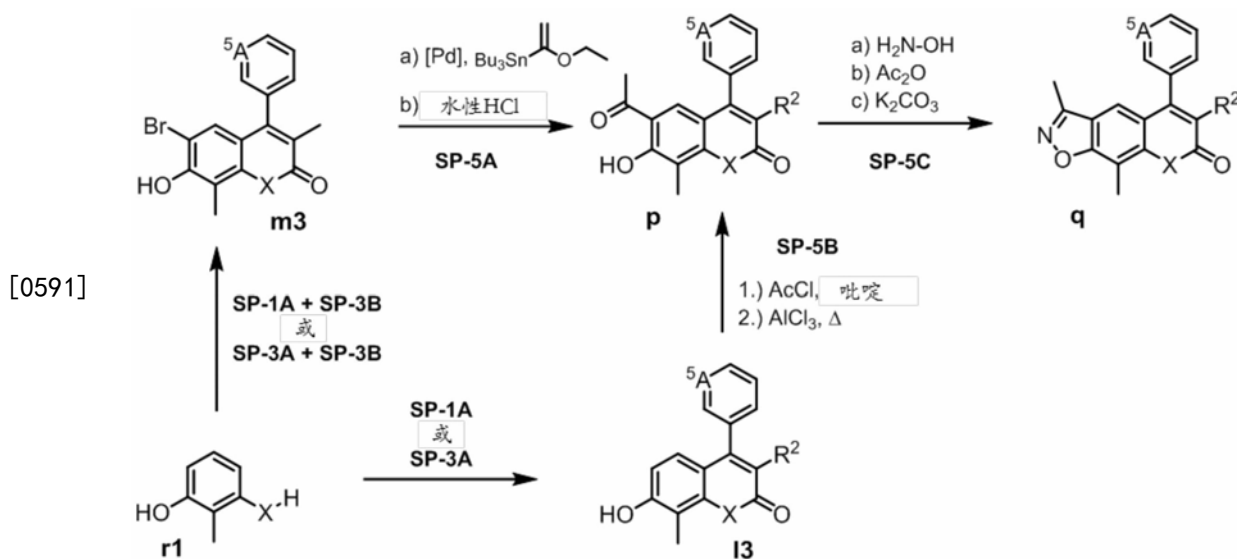
[0586] 第一步: 将不同地3-取代-6-溴-4-芳基-7-羟基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮m2 (1.0eq.) 悬浮于iPrOH (6.0mL/mmol) 中。添加DBU (1.8eq.) 和烯丙基溴 (1.7eq.) , 并且将所得混合物加热至80℃持续2h。将该反应混合物用水稀释并且将所得沉淀过滤出, 用水洗涤并在真空中干燥, 以给出相应的粗O-烯丙基化合物。如果沉淀出现不足, 将该混合物 (或可替代地上清液和来自沉淀的冲洗溶液) 在H₂O与CH₂Cl₂之间分段。

[0587] 第二步: 将相应的7-(烯丙氧基)-6-溴-8-甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮衍生物 (1.0eq.)、四丁基氯化铵水合物 (1.1eq.)、甲酸钠 (1.0eq.)、Na₂CO₃ (2.5eq.) 和Pd(OAc)₂ (0.2eq.) 放置于螺口小瓶中。添加DMF (20mL/mmol) , 并且将所得混合物通过使氩气鼓泡通过该溶液来脱气。然后将该混合物在90℃下在氩气氛下搅拌1-16h。将该混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用1N水性NaOH和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将相应的产物n3通过硅胶层析纯化。

[0588] SP-4 (参见方案3): 呋喃并喹诺酮的N/O-甲基化

[0589] 将相应的3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮 (带有不同的6-取代基)n1 (1.0eq.) 溶解于DMF (1mL/0.1mmol) 中。添加K₂CO₃ (3.0eq.) 和碘甲烷 (2.5eq.) , 并且将该混合物加热至90℃持续2h。过滤该悬浮液, 将滤饼用乙酸乙酯洗涤并且将滤液用柠檬酸 (5%, 水性) 和盐水萃取。将该有机相经MgSO₄干燥并且通过制备型TLC (洗脱液1-10:6:1) 实现产物分离 (n2和o)。

[0590] 方案5



[0592] SP5: 异噁唑并香豆素和异噁唑并喹诺酮的合成 (参见方案5)

[0593] SP-5A:

[0594] 将6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-芳基-2H-色烯-2-酮或不同地N-取代的6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-芳基喹啉-2(1H)-酮m3 (1.0eq.) 和PdCl₂(PPh₃)₂ (0.15eq.) 放置于微波瓶中。添加DMF (4.0mL/mmol) 和1-乙氧基乙烯基-三-正丁基锡 (1.1eq.) , 并且将所得混合物在微波中加热至160℃持续15min。添加另外的PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05eq.) 和1-乙氧基乙烯基-三-正丁基锡 (0.5eq.) , 并且将该混合物再次在微波中加热至160℃持续15min。添加1N水性HCl, 并且将该混合物在室温下搅拌30min。用水稀释后, 将该混合物用EtOAc萃取。将合并的

有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。将该残余物通过硅胶层析纯化以给出相应的6-乙酰基衍生物p。

[0595] SP-5B: (SP-5A的替代方案: 弗里斯重排)

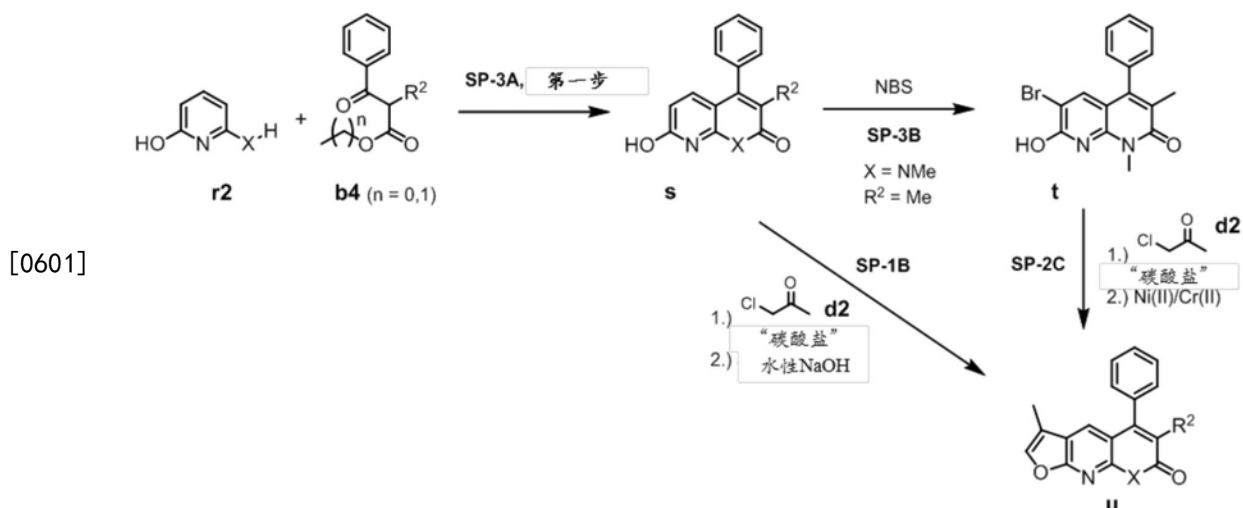
[0596] 第一步: 将对应的和有潜力进一步被取代的7-羟基-8-甲基-4-芳基-2H-色烯-2-酮或7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2 (1H)-酮(1.0eq.) 溶解于吡啶 (3mL/mmol) 中。添加乙酰氯 (2.0eq.), 并且将所得混合物在室温下搅拌18h。如果通过TLC的反应控制显示不完全转化, 添加另外的乙酰氯 (2.0eq.), 并且在室温下继续搅拌17h。在起始材料溶解性差的情况下, 可以添加NMP。将该反应混合物用水稀释并且用 CH_2Cl_2 或乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。将粗产物(有潜力进一步被取代的7-乙酰氧基-8-甲基-4-芳基-2H-色烯-2-酮或7-乙酰氧基-8-甲基-4-芳基喹啉-2 (1H)-酮) 直接用于随后弗里斯重排。

[0597] 第二步(类似于《工业化学会志》(J. Ind. Chem. Soc.) 1969, 46, 1014和《有机化学档案》(ARKIVOC) 2000, 6, 931): 将相应的和有潜力进一步被取代的7-乙酰氧基-8-甲基-4-芳基-2H-色烯-2-酮或7-乙酰氧基-8-甲基-4-芳基喹啉-2 (1H)-酮 (1.0eq.) 以及 AlCl_3 (5.0eq.) 加热接近于 170°C (该混合物在大约 145°C 下变成液体/油状) 并且在此温度下搅拌2.5h。将该反应混合物冷却至室温并用1N水性HCl处理(超声处理)。将所得悬浮液用水稀释并且用 CH_2Cl_2 或乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。将该残余物通过制备型TLC(洗脱液2)纯化以给出相应的、任选地被进一步取代的6-乙酰基-7-羟基-8-甲基-4-芳基-2H-色烯-2-酮或6-乙酰基-7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2 (1H)-酮衍生物p。

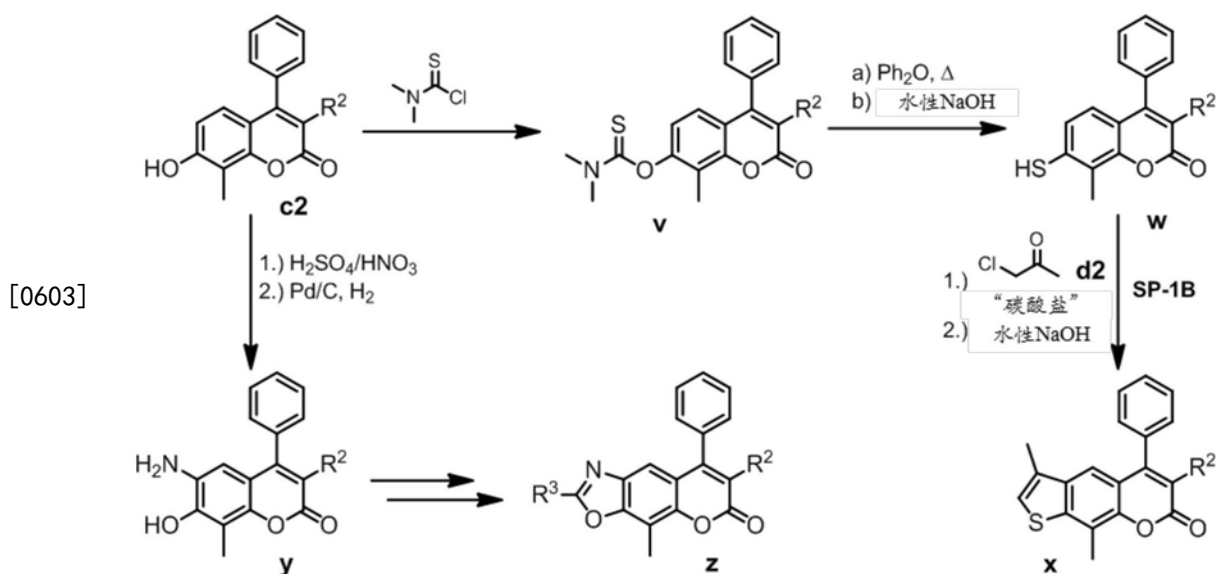
[0598] SP-5C:

[0599] 将该相应的、任选地被进一步取代的6-乙酰基-7-羟基-8-甲基-4-芳基-2H-色烯-2-酮或6-乙酰基-7-羟基-8-甲基-4-芳基喹啉-2 (1H)-衍生物p (1.0eq.)、 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ (5.0eq.) 和 NaAc (5.0eq.) 悬浮于 MeOH (7mL/mmol) 中并且在回流下加热3h, 然后进行浓缩, 并且将该残余物在水与 EtOAc 之间分段。将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。将所得粗产物悬浮于乙酸酐 (7.0mL/mmol) 中, 并且添加 CH_2Cl_2 、二噁烷、DMF或NMP以改善溶解度。将该混合物在室温下搅拌24h。将该反应混合物用水稀释并搅拌15min。如果形成一种沉淀, 将其过滤出, 用水洗涤并吸收于 CH_2Cl_2 中。将此有机相经 Na_2SO_4 干燥。如果沉淀没有出现或不足, 则将该混合物用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层用饱和水性 NaHCO_3 和盐水洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。在上述情况的任一者中, 将溶剂在真空中去除并且将所得中间体通过用在甲苯悬浮液 (7mL/mmol) 中的 K_2CO_3 (2.2eq.) 在 110°C 下处理2h来环化。将甲苯在真空中去除。将残余物悬浮于 CH_2Cl_2 中并过滤。将该滤液进行浓缩, 并且将残余物通过硅胶层析法进行纯化以产生所希望的产物q。

[0600] 方案6



[0602] 方案7



[0604] 本发明的化合物的实例:

[0605] 大多数合成程序参考以上标准程序 (SP)。在适用情况下,与SP的偏离被详述于圆括号中,然而未提及的步骤已经根据SP方案进行并因此不再明确指定。

[0606] 注意实例26-34、36、40、49、51、52、54-56、59-61以及64不是本发明的一部分并且充当说明性实例。

[0607] 实例1:5-(2-甲氧基苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0608] 根据SP-1A (0.36mmol),随后SP-1B-2、使用氯丙酮(**d2**) (制备型TLC,洗脱液1-4:6:1;或CC,洗脱液3-4:1),从(2-甲氧基苯甲酰基)乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚合成;23%产率。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2.13$ (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 3.75 (3H, s, OMe), 6.30 (1H, s, Ar-H), 7.08 (1H, dd, Ar-H), 7.09 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, td, Ar-H), 7.27 (1H, dd, Ar-H), 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.51 (1H, td, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 321, 08。

[0609] 实例2:5-(3-甲氧基苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0610] 根据SP-1A (0.36mmol),随后SP-1B-2、使用氯丙酮(**d2**) (制备型TLC,洗脱液1-4:6:1),以11%产率从(3-甲氧基苯甲酰基)乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚合成。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2.17$ (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 3.88 (3H, s, OMe), 6.32 (1H, s, Ar-H), 7.01 (1H,

m, Ar-H), 7.05-7.10 (2H, m, Ar-H), 7.40 (1H, s, Ar-H), 7.45 (1H, t, Ar-H), 7.46 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321, 05。

[0611] 实例3: 5-(2-氯苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0612] 根据SP-1A (0.64mmol), 随后SP-1B-2、使用氯丙酮(d2) (制备型TLC, 洗脱液3-3:1), 以25%产率从(2-氯苯甲酰基)乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.13 (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 6.30 (1H, s, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, dd, Ar-H), 7.44 (1H, td, Ar-H), 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.49 (1H, td, Ar-H), 7.58 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 325, 07。

[0613] 实例4: 3,9-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0614] 根据SP-1A (0.81mmol)、随后SP-1B-1 (使用丙酮d2) 以及针对滤液的制备型TLC (洗脱液1-4:6:1), 从(3-三氟甲基苯甲酰基)乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚合成; 36%产率。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.16 (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 6.33 (1H, s, Ar-H), 7.23 (1H, s, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.67-7.73 (2H, m, Ar-H), 7.76 (1H, s, Ar-H), 7.80-7.85 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 359, 03。

[0615] 实例5: 5-(2-氟苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0616] 根据SP-1A (4.0mmol; 反应时间为5.5h, 香豆素c1通过制备型TLC、洗脱液3 7:3纯化)、随后SP-1B-2 (2.6eq. 氯丙酮d2; 制备型TLC, CH₂Cl₂), 以23%产率从3-(2-氟苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.00 (3H, s, Me), 2.10 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.86 (1H, s, Ar-H), 7.22-7.32 (2H, m, Ar-H), 7.35 (1H, td, Ar-H), 7.42 (1H, m, Ar-H), 7.49-7.58 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 322, 89。

[0617] 实例6: 5-(3-甲氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮。

[0618] 根据SP-1A (1.0mmol)、随后SP-1B-2 (2.6eq. 氯丙酮d2; 制备型TLC, 洗脱液1-4:6:1), 从3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以17%产率合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.21 (3H, d, Me), 2.42 (3H, s, Me), 2.67 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, OMe), 7.03-7.12 (2H, m, Ar-H), 7.39 (1H, m, Ar-H), 7.33-7.45 (2H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334, 88。

[0619] 实例7: 5-(2-甲氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0620] 根据SP-1A (2.0mmol)、随后SP-1B-2 (2.6eq. 氯丙酮d2; 将中间体溶解于CH₂Cl₂中并且通过硅胶过滤, 将最终产物通过制备型TLC、CH₂Cl₂纯化), 从3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以29%产率合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=1.94 (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 3.74 (3H, s, OMe), 6.86 (1H, s, Ar-H), 7.07-7.16 (3H, m, Ar-H), 7.40 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.54 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 334, 86。

[0621] 实例8: 5-(2-氟苯基)-3,9-二甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0622] 根据SP-1A (4.0mmol)、随后SP-1B-1 (使用氯丙酮d2) 以及通过柱层析 (洗脱液2-9:1) 的最后纯化, 从(2-氟苯甲酰基)乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚合成; 31%收率。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ=2.11 (3H, d, Me), 2.55 (3H, s, Me), 6.46 (1H, s, Ar-H), 7.16 (1H, d, Ar-H), 7.41-7.50 (2H, m, Ar-H), 7.56 (1H, td, Ar-H), 7.62-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.89 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 309, 12。

[0623] 实例9: 3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0624] 根据SP-1A (4.0mmol)、随后SP-1B-1 (2.6eq. 氯丙酮d2;将中间体溶解于CH₂Cl₂中并且通过硅胶过滤)、通过进一步硅胶过滤(CH₂Cl₂)的最后纯化以及从EtOH中重结晶,从2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以52%产率合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 6.88 (1H, s, Ar-H), 7.27 (1H, dd, Ar-H), 7.42 (1H, m, Ar-H), 7.47-7.61 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305, 16。

[0625] 实例10: 5-(2-乙氧基苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0626] 根据SP-1A (2.0mmol)、随后SP-1B-2 (2.6eq. 氯丙酮d2;制备型TLC, CH₂Cl₂), 从3-(2-乙氧基苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以5%产率合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (3H, t, OEt), 1.96 (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 4.01 (2H, qd, OEt), 6.88 (1H, s, Ar-H), 7.05-7.14 (3H, m, Ar-H), 7.40 (1H, m, Ar-H), 7.42-7.50 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 348, 87。

[0627] 实例11: 5-(2-氯苯基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0628] 根据SP-1A (0.48mmol)、随后SP-1B-2 (2.6eq. 氯丙酮d2;制备型TLC, 洗脱液3-9:1), 从3-(2-氯苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯和2-甲基间苯二酚合成;4%产率。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (3H, s, Me), 2.10 (3H, d, Me), 2.64 (3H, s, Me), 6.73 (1H, s, Ar-H), 7.21-7.26 (1H, m, Ar-H), 7.42 (1H, m, Ar-H), 7.43-7.52 (1H, m, Ar-H), 7.58-7.63 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 339, 14。

[0629] 实例12: 3,9-二甲基-2-吗啉代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(参见方案2,g)。

[0630] 在一个密封管中、在氩气气氛中,将70mg的2-溴-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(f1) (0.19mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0) (Pd₂dba₃, 0.05eq.)、2-(二-叔丁基膦基)二苯基(0.2eq.)以及叔戊醇钠(1.4eq.)在甲苯(2mL/mmol)中混合。添加吗啉(1.2eq.)后,将该混合物在110℃下搅拌过夜。将该混合物通过脱脂棉过滤,将滤液浓缩,并且将残余物通过制备型TLC(洗脱液3-2:1;随后用石油醚/乙酸乙酯/MeOH-6:3:1进行二次层析)纯化两次,以按13%产率给出该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (3H, s, Me), 2.59 (3H, s, Me), 3.31 (4H, t, 吗啉基), 3.85 (4H, t, 吗啉基), 6.28 (1H, s, Ar-H), 7.14 (1H, s, Ar-H), 7.46-7.56 (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 375, 94。

[0631] 实例13: 3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈(参见方案2,g)。

[0632] 将2-溴-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(f1) (0.3mmol)、CuCN (4.0eq.)、Pd₂dba₃ (0.2eq.)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(1.6eq.)悬浮于二噁烷(5mL)中,并且将该混合物在100℃下搅拌5h。将该反应混合物用乙酸乙酯稀释并且经硅藻土® (Celite®)过滤。将滤液用5%水性NaHCO₃、盐水和H₂O洗涤。将该有机层经MgSO₄干燥并浓缩。将残余物经由制备型TLC(洗脱液3-2:1)纯化以按10%产率给出该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (3H, s, Me), 2.65 (3H, s, Me), 6.37 (1H, s, Ar-H), 7.45-7.48 (3H, m, Ar-H), 7.55-7.59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 315, 93。

[0633] 实例14: 3,9-二甲基-2-(吗啉代甲基)-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(参见方案2,i)

[0634] 将2-(氯甲基)-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(h1)

(0.07mmol)、吗啉(2.0eq.)和K₂CO₃(3.0eq.)于乙腈(14mL/mmol)中的混合物在回流下搅拌16h,随后冷却至室温,过滤,用乙腈洗涤,并且在真空中浓缩。通过与甲苯共蒸发去除过量的吗啉。将残余物通过制备型TLC(洗脱液2-95:5)纯化;产率:27%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.29(3H,s,Me),2.64(3H,s,Me),3.12(4H,br s,吗啉基),4.05(4H,brs,吗啉基),4.25(2H,br s,CH₂),6.34(1H,s,Ar-H),7.40(1H,s,Ar-H),7.44-7.50(2H,m,Ar-H),7.53-7.58(3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):389,94。

[0635] 实例15:2-((二甲基氨基)甲基)-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(参见方案2,i)。

[0636] 在一密闭小瓶中,将在THF(1.5mL/mmol)中的2-(氯甲基)-3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(h1)(0.12mmol)和KI(0.1eq.)用二甲胺(2M于THF中,10eq.)在65℃下处理90min,然后在EtOAc与2M水性NaOH之间分段。将该有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物经由制备型TLC(洗脱液2-95:5)纯化;产率:61%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.14(3H,s,Me),2.32(6H,s,NMe₂),2.63(3H,s,Me),3.59(2H,s,CH₂),6.29(1H,s,Ar-H),7.31(1H,s,Ar-H),7.46-7.57(5H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):347,94。

[0637] 实例16:3-乙基-6,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0638] 根据SP-1A(4.0mmol),随后SP-1B-1、使用1-溴-2-丁酮(2.6eq.;该产物沉淀并将其过滤出,吸收于CH₂Cl₂中并且通过用CH₂Cl₂作为洗脱液的硅胶垫过滤),从2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以21%产率合成。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.20(3H,t,Et),1.98(3H,s,Me),2.52(2H,qd,Et),2.63(3H,s,Me),6.90(1H,s,Ar-H),7.23-7.28(2H,m,Ar-H),7.41(1H,t,Ar-H),7.47-7.59(3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):318,89。

[0639] 实例17:3-甲基-5-(邻-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0640] 根据SP-1A(0.7mmol)、随后SP-1B-2、使用氯丙酮(d2)(2.6eq.;制备型TLC,洗脱液3-3:1;随后用洗脱液1-70:60:15进行第二次层析),从3-氧代-3-邻-甲苯基丙酸乙酯和间苯二酚以10%产率合成此化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.12(3H,d,Me),2.19(3H,s,Me),6.26(1H,s,Ar-H),7.11(1H,s,Ar-H),7.23(1H,d,Ar-H),7.36(1H,t,Ar-H),7.38(1H,d,Ar-H),7.43(1H,m,Ar-H),7.44(1H,td,Ar-H),7.49(1H,s,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):291,13。

[0641] 实例18:3-甲基-5-(间-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0642] 根据SP-1A(0.72mmol)、随后SP-1B-1、使用氯丙酮(d2),从3-氧代-3-间-甲苯基丙酸乙酯和间苯二酚以40%产率合成此化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.17(3H,d,Me),2.47(3H,s,Me),6.31(1H,s,Ar-H),7.29(1H,d,Ar-H),7.30(1H,m,Ar-H),7.36(1H,d,Ar-H),7.44(1H,t,Ar-H),7.45(1H,m,Ar-H),7.49(1H,s,Ar-H),7.54(1H,s,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):291,13。

[0643] 实例19:5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0644] 根据SP-1A(0.72mmol)、随后SP-1B-1、使用氯丙酮(d2)(2.6eq.),从(2-甲氧基苯甲酰基)乙酸乙酯和间苯二酚以18%产率合成此化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.11(3H,d,Me),3.73(3H,s,OMe),6.28(1H,s,Ar-H),7.06(1H,d,Ar-H),7.10(1H,td,Ar-H),7.22(1H,s,Ar-H),7.25(1H,dd,Ar-H),7.40(1H,m,Ar-H),7.43(1H,s,Ar-H),7.49(1H,td,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):307,07。

[0645] 实例20:5-(3-甲氧苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0646] 根据SP-1A (0.70mmol)、随后SP-1B-1、使用氯丙酮(d2),从(3-甲氧基苯甲酰基)乙酸乙酯和间苯二酚以29%产率合成此化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.18 (3H, d, Me), 3.88 (3H, s, OMe), 6.33 (1H, s, Ar-H), 7.02 (1H, s, Ar-H), 7.05-7.13 (2H, m, Ar-H), 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.52 (2H, m, Ar-H), 7.56 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307, 10。

[0647] 实例21:5-(2-氯苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0648] 根据SP-1A (0.66mmol)、随后SP-1B-2、使用氯丙酮(d2) (制备型TLC, 洗脱液1-70:60:15), 以52%产率从(2-氯苯甲酰基)乙酸乙酯和间苯二酚合成。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.14 (3H, d, Me), 6.31 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, s, Ar-H), 7.36 (1H, dd, Ar-H), 7.44 (1H, m, Ar-H), 7.45 (1H, td, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H), 7.50 (1H, td, Ar-H), 7.59 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311, 03。

[0649] 实例22:5-(3-氯苯基)-3-甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0650] 根据SP-1A (0.68mmol)、随后SP-1B-1、使用氯丙酮(d2),从(3-氯苯甲酰基)乙酸乙酯和间苯二酚以43%产率合成此化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.19 (3H, d, Me), 6.31 (1H, s, Ar-H), 7.38 (1H, d, Ar-H), 7.42-7.58 (6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 311, 09。

[0651] 实例23:9-甲氧基-3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0652] 根据SP-1A (0.57mmol)、随后SP-1B-2、使用氯丙酮(d2) (制备型TLC, 洗脱液1-10:6:1), 以17%产率从苯甲酰乙酸乙酯和2-甲氧基间苯二酚合成此化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.15 (3H, d, Me), 4.32 (3H, s, OMe), 6.32 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, s, Ar-H), 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.47-7.58 (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 307, 07。

[0653] 实例24:3-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮(参见方案6)

[0654] 根据SP-3A (第一步)、使用苯甲酰乙酸乙酯(b4)和吡啶-2,6-二醇盐酸盐(r2) (6.78mmol)进行该反应。此外,添加NEt₃ (1.2eq.)。因为此反应步骤直接产生了环化的中间体,省略用TFA处理(SP-3A, 第二步)。从沉淀产物中倾析溶剂,将沉淀产物用石油醚洗涤并通过制备型TLC (洗脱液2-9:1)纯化以给出7-羟基-4-苯基-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-酮(s)。根据SP-1B-2将此中间体转化为7-(2-氧代丙氧基)-4-苯基-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-酮以按2%的总产率给出该标题化合物:第一步,使用2.6eq. 氯丙酮(d2) (反应时间3h)。在去除盐后,将该滤液通过制备型TLC (洗脱液2-95:5)、随后通过制备型TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃-96:2:2)纯化。

[0655] 中间体7-(2-氧代丙氧基)-4-苯基-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-酮:¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.27 (3H, s, Me), 5.05 (2H, s, CH₂), 6.29 (1H, s, Ar-H), 6.81 (1H, d, Ar-H), 7.39-7.43 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.55 (3H, m, Ar-H), 7.80 (1H, d, Ar-H)。

[0656] 标题化合物:¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.20 (3H, d, Me), 6.40 (1H, s, Ar-H), 7.46-7.50 (2H, m, Ar-H), 7.52 (1H, m, Ar-H), 7.56-7.61 (3H, m, Ar-H), 7.95 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 277, 91。

[0657] 实例25:3,6-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[2,3-b]吡喃并[3,2-e]吡啶-7-酮(参见方案6)

[0658] 类似于实例24、在第一反应步骤(加热延长至12h)中使用适当的β-酮酯2-甲基-3-

氧代-3-苯基-丙酸乙酯 (b4) 和吡啶-2,6-二醇盐酸盐 (r2) 合成此化合物。总产率:3%。

[0659] 中间体3-甲基-7-(2-氧代丙氧基)-4-苯基-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-酮:¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.96 (3H, s, Me), 2.25 (3H, s, Me), 5.02 (2H, s, CH₂), 6.71 (1H, d, Ar-H), 7.18-7.22 (2H, m, Ar-H), 7.32 (1H, d, Ar-H), 7.45-7.57 (3H, m, Ar-H)。

[0660] 标题化合物:¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.01 (3H, s, Me), 2.13 (3H, d, Me), 7.26-7.30 (2H, m, Ar-H), 7.46-7.48 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.63 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291, 83。

[0661] 实例26:6-溴-3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7 (8H)-酮

[0662] 根据SP-2 (3.0mmol; SP-2A-1; 处理SP-2B, 通过柱层析、洗脱液2-95:5; 处理SP-2C, 第一步, 通过制备型TLC、洗脱液1-4:10:1) 从3-氧代-3-苯基丙酸乙酯和3-氨基-邻-甲酚以4%总产率合成, 连同以8%总产率的3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7 (8H)-酮。

[0663] 中间体7-羟基-8-甲基-4-苯基-1,2-二氢喹啉-2-酮 (11, 方案3):¹H NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD; 针对CD₃OD的残余信号而校准的): δ =2.32 (3H, s, Me), 6.38 (1H, s, Ar-H), 6.71 (1H, d, Ar-H), 7.21 (1H, d, Ar-H), 7.35-7.40 (2H, m, Ar-H), 7.42-7.49 (3H, m, Ar-H);¹H NMR (300MHz, d₆-丙酮): δ =2.42 (3H, s, Me), 6.26 (1H, s, Ar-H), 6.79 (1H, d, Ar-H), 7.16 (1H, d, Ar-H), 7.42-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.48-7.56 (3H, m, Ar-H)。

[0664] 中间体3,6-二溴-7-羟基-8-甲基-4-苯基-1,2-二氢喹啉-2-酮 (m1, 方案3):¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.46 (3H, s, Me), 6.08 (1H, br s, OH), 7.09 (1H, s, Ar-H), 7.22-7.26 (2H, m, Ar-H), 7.49-7.59 (3H, m, Ar-H), 9.53 (1H, br s, NH)。

[0665] 副产物3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7 (8H)-酮 (n1, R²=H, 方案3):¹H NMR (300MHz, CDCl₃/CD₃OD 10:1; 针对CDCl₃的残余信号而校准的): δ =2.14 (3H, d, Me), 2.67 (3H, s, Me), 6.62 (1H, s, Ar-H), 7.26 (1H, s, Ar-H), 7.44-7.54 (6H, m, Ar-H)。

[0666] 标题化合物 (n1, R²=Br, 方案3):¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.09 (3H, d, Me), 2.62 (3H, s, Me), 7.05 (1H, s, Ar-H), 7.28-7.33 (2H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.51-7.62 (3H, m, Ar-H), 9.10 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 367, 92。

[0667] 可替代地, 根据SP-3 (16.0mmol; 处理SP-3A, 第二步, 通过用CH₂Cl₂洗涤所得粗固体; 进行SP-3B以产生双-溴化; 处理SP-3C, 第二步, 通过制备型TLC、石油醚/CH₂Cl₂/乙酸乙酯-2:5:3) 从3-氧代-3-苯基丙酸乙酯和3-氨基-邻-甲酚以2%总产率来合成该标题化合物 (参见方案4)。

[0668] 实例27:6-溴-5-(2-氟苯基)-3,9-二甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7 (8H)-酮

[0669] 根据SP-2 (2.0mmol; SP-2A-2; 处理SP-2B, 通过制备型TLC、洗脱液1-4:6:1; 处理SP-2C第一步, 通过制备型TLC、洗脱液3-1:1) 从(2-氟苯甲酰基)乙酸乙酯和3-氨基-邻-甲酚以0.5%总产率来合成该标题化合物, 连同以1%总产率的5-(2-氟苯基)-3,9-二甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7 (8H)-酮。

[0670] 中间体4-(2-氟苯基)-7-羟基-8-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 (11, 方案3):¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ =2.34 (3H, s, Me), 6.34 (1H, s, Ar-H), 6.73 (1H, d, Ar-H), 6.97 (1H, dd, Ar-H), 7.22-7.40 (3H, m, Ar-H), 7.49-7.56 (1H, m, Ar-H)。

[0671] 中间体3,6-二溴-4-(2-氟苯基)-7-羟基-8-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 (m1, 方案3):¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.43 (3H, s, Me), 7.07 (1H, s, Ar-H), 7.19-7.40 (4H, m, Ar-H和

OH), 7.50-7.58 (1H, m, Ar-H), 9.19 (1H, br s, NH)。

[0672] 中间体3,6-二溴-4-(2-氟苯基)-8-甲基-7-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-2-酮: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.38 (3H, s, Me), 2.56 (3H, s, Me), 4.51 (2H, s, CH_2), 7.17 (1H, s, Ar-H), 7.20-7.39 (3H, m, Ar-H), 7.52-7.60 (1H, m, Ar-H), 10.16 (1H, br s, NH)。

[0673] 副产物5-(2-氟苯基)-3,9-二甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮 ($n1, R^2 = \text{H}$, 方案3): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.92的结果

[0674] 标题化合物 ($n1, R^2 = \text{Br}$, 方案3): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.11 (3H, d, Me), 2.61 (3H, s, Me), 7.03 (1H, s, Ar-H), 7.27-7.33 (2H, m, Ar-H), 7.37 (1H, td, Ar-H), 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.55 (1H, m, Ar-H), 8.98 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 385, 72。

[0675] 实例28: 6-溴-3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0676] 实例29: 3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0677] 根据SP-2 (2.0mmol; SP-2A-2; 处理SP-2B, 通过制备型TLC、洗脱液1-4:6:1; 处理SP-2C第一步, 通过制备型TLC、洗脱液3-1:1) 从3-氧代-3-邻-甲苯基丙酸乙酯和3-氨基-邻-甲酚针对6-溴-3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮以1%总产率、连同3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮以0.5%总产率合成标题化合物(实例28和29)。

[0678] 中间体7-羟基-8-甲基-4-(2-甲基苯基)-1,2-二氢喹啉-2-酮 (11, 方案3): ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ = 2.08 (3H, s, Me), 2.34 (3H, s, Me), 6.23 (1H, s, Ar-H), 6.68 (1H, d, Ar-H), 6.79 (1H, d, Ar-H), 7.15 (1H, d, Ar-H), 7.26-7.40 (3H, m, Ar-H)。

[0679] 中间体3,6-二溴-7-羟基-8-甲基-4-(2-甲基苯基)-1,2-二氢喹啉-2-酮 ($m1$, 方案3): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.07 (3H, s, Me), 2.44 (3H, s, Me), 6.96 (1H, s, Ar-H), 7.06 (1H, d, Ar-H), 7.31-7.46 (4H, m, Ar-H和OH), 9.24 (1H, br s, NH)。

[0680] 中间体3,6-二溴-8-甲基-4-(2-甲基苯基)-7-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-2-酮: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.07 (3H, s, Me), 2.38 (3H, s, Me), 2.56 (3H, s, Me), 4.50 (2H, s, CH_2), 7.05 (1H, s, Ar-H), 7.06 (1H, d, Ar-H), 7.33-7.47 (3H, m, Ar-H), 10.07 (1H, br s, NH)。

[0681] 标题化合物, 实例28: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (3H, d, Me), 2.09 (3H, s, Me), 2.62 (3H, s, Me), 6.93 (1H, s, Ar-H), 7.12 (1H, d, Ar-H), 7.35-7.48 (4H, m, Ar-H), 9.08 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 381, 75。

[0682] 标题化合物, 实例29: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ = 2.11 (3H, d, Me), 2.14 (3H, s, Me), 2.61 (3H, s, Me), 6.49 (1H, s, Ar-H), 7.05 (1H, s, Ar-H), 7.26-7.45 (5H, m, Ar-H), 8.99 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 303, 92。

[0683] 实例30: 5-(2-氟苯基)-3,6,9-三甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0684] 根据SP-3A (柱层析, 洗脱液2-95:5)、SP-3B和SP-2C (通过制备型TLC、洗脱液2-95:5; 随后制备型TLC、洗脱液2-95:5; 随后制备型HPLC进行纯化) 从3-(2-氟苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯和3-氨基-邻-甲酚 (8.0mmol) 以4%的总产率来合成该标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.86 (3H, s, Me), 2.02 (3H, d, Me), 2.60 (3H, s, Me), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, td, Ar-H), 7.41-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.62 (1H, m, Ar-H), 7.75 (1H, m, Ar-H), 11.13 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 322, 05。

[0685] 实例31:3,6,9-三甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0686] 根据SP-3 (SP-3A:柱层析,洗脱液2-95:5;SP-3C第二步:制备型TLC,洗脱液2-95:5)从3-氨基-邻-甲苯酚(6.5mmol)和2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯以10%的总产率来合成该标题化合物。

[0687] 中间体7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-1,2-二氢喹啉-2-酮(12,方案4):¹H NMR (300MHz,d₆-DMSO): δ =1.78(3H,s,Me),2.25(3H,s,Me),6.56(1H,d,Ar-H),6.62(1H,d,Ar-H),7.19-7.23(2H,m,Ar-H),7.43-7.56(3H,m,Ar-H),9.82(1H,br s,NH或OH),10.68(1H,br s,OH或NH)。

[0688] 标题化合物:¹H NMR (300MHz,d₆-DMSO): δ =1.83(3H,s,Me),2.00(3H,d,Me),2.59(3H,s,Me),6.84(1H,s,Ar-H),7.29(2H,m,Ar-H),7.49-7.62(3H,m,Ar-H),7.73(1H,m,Ar-H),11.03(1H,br s,NH);[M+H]⁺(HPLC/MS):304,18。

[0689] 可替代地,根据SP-2C(将产物从MeOH中反复结晶,将母液通过制备型TLC、洗脱液3-9:1纯化)基于3-氨基-邻-甲酚以6%总产率可以从步骤SP-3B所得的6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-1,2-二氢喹啉-2-酮转化为标题化合物(参见方案4)。

[0690] 实例32:3,8,9-三甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0691] 根据SP-4从3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮(实例26的合成的副产物;0.1mmol)以11%产率来合成该标题化合物,连同45%副产物7-甲氧基-3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉。

[0692] 标题化合物(n₂,R²=H,方案3):¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.13(3H,d,Me),2.85(3H,s,Me),3.92(3H,s,NMe),6.57(1H,s,Ar-H),7.42-7.53(7H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):304,16。

[0693] 内酰亚胺醚副产物7-甲氧基-3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉(o,R²=H,方案3):¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.20(3H,d,Me),2.90(3H,s,Me),4.15(3H,s,OMe),6.81(1H,s,Ar-H),7.46-7.55(6H,m,Ar-H),7.66(1H,m,Ar-H)。

[0694] 实例33:6-溴-3,8,9-三甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0695] 根据SP-4从实例26(0.1mmol)以3%产率来合成该标题化合物,伴随33%副产物6-溴-7-甲氧基-3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉。

[0696] 标题化合物(n₂,R²=Br,方案3):¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.08(3H,d,Me),2.84(3H,s,Me),4.00(3H,s,NMe),7.05(1H,s,Ar-H),7.26-7.31(2H,m,Ar-H),7.41(1H,m,Ar-H),7.51-7.60(3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):381,80。

[0697] 内酰亚胺醚副产物6-溴-7-甲氧基-3,9-二甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉(o,R²=Br,方案3):¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.13(3H,d,Me),2.89(3H,s,Me),4.23(3H,s,OMe),7.20(1H,s,Ar-H),7.29-7.34(2H,m,Ar-H),7.47(1H,m,Ar-H),7.50-7.60(3H,m,Ar-H)。

[0698] 实例34:3,6,8,9-四甲基-5-苯基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0699] 根据US 2004/0127747、实例3(参见方案4,k₁至k₂的转化)合成2-甲基-3-(甲基氨基)苯酚:将3-氨基-邻-甲苯酚(4.1mmol,1.0eq.)和沸石钠Y(125mg/mmol;自西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich),订单号334448)悬浮于碳酸二甲酯(5mL/mmol)中。将所得混合物在90℃下搅拌48h。将该反应混合物冷却到室温,过滤并在真空中浓缩。将粗产物未经纯化而用

于进一步转化。

[0700] 根据SP-3 (SP-3A:柱层析、洗脱液2-95:5;SP-3C第一步:反应时间1h,制备型TLC,洗脱液3-1:1;SP-3C第二步:通过制备型TLC、洗脱液3-1:1纯化)从2-甲基-3-(甲氨基)-苯酚(6.5mmol)和2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯来合成该标题化合物,总产率4%。

[0701] 中间体6-溴-1,3,8-三甲基-4-苯基-7-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2-二氢喹啉-2-酮:¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =1.96 (3H,s,Me),2.59 (3H,s,Me),3.79 (3H,s,NMe),4.50 (2H,dt,CH₂),5.30 (1H,dq,烯基-CH₂),5.45 (1H,dq,烯基-CH₂),6.16 (1H,ddt,烯基-CH),7.09 (1H,s,Ar-H),7.14-7.19 (2H,m,Ar-H),7.42-7.54 (3H,m,Ar-H)。

[0702] 标题化合物:¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =1.98 (3H,s,Me),2.07 (3H,d,Me),2.83 (3H,s,Me),3.95 (3H,s,NMe),6.98 (1H,s,Ar-H),7.21-7.25 (2H,m,Ar-H),7.38 (1H,m,Ar-H),7.44-7.55 (3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):318,10。

[0703] 实例35:3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-色烯[6,7-d]异噁唑-7-酮

[0704] 遵循SP-1A(4.0至8.0mmol;将粗产物通过硅胶垫过滤,CH₂Cl₂至洗脱液2-95:5)、如以上所述(实例9的合成中的中间体)合成起始材料7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮,79%产率。

[0705] 将7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(1.88mmol)根据SP-3B而溴化,以按64%产率(在通过制备型TLC、洗脱液CH₂Cl₂纯化后)给出6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =1.95 (3H,s,Me),2.43 (3H,s,Me),5.87 (1H,br s,OH),6.94 (1H,s,Ar-H),7.17-7.22 (2H,m,Ar-H),7.46-7.57 (3H,m,Ar-H)。

[0706] 根据SP-5A和SP-5C(各自通过制备型TLC、洗脱液CH₂Cl₂纯化)从6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(1.0mmol)以16%的总产率来合成该标题化合物(参见方案5)。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =1.99 (3H,s,Me),2.44 (3H,s,Me),2.67 (3H,s,Me),7.01 (1H,s,Ar-H),7.24-7.28 (2H,m,Ar-H),7.50-7.61 (3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):306,09。

[0707] 实例36:3,6,9-三甲基-5-苯基异噁唑并[4,5-g]喹啉-7(8H)-酮

[0708] 6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮的合成被描述为实例31的合成中的中间体,由SP-3A(20-70mmol)和SP-3B(0.4-14mmol)以33%产率产生。

[0709] 根据SP-5A和SP-5C(各自通过制备型TLC、洗脱液2-95:5纯化)从6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮(0.9mmol)以8%的总产率来合成该标题化合物。¹H NMR (300MHz,d₆-DMSO): δ =1.84 (3H,s,Me),2.37 (3H,s,Me),2.61 (3H,s,Me),7.06 (1H,s,Ar-H),7.28-7.33 (2H,m,Ar-H),7.51-7.64 (3H,m,Ar-H),11.24 (1H,br s,NH);[M+H]⁺(HPLC/MS):305,05。

[0710] 实例37:6,9-二甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮(参见方案7)

[0711] 起始材料7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮的合成在以上被描述为方案2的化合物e1的合成中的中间体,即3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,其遵循SP-1A(50mmol)以75%产率从苯甲酰乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚获得。

[0712] 将7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(c2)(2.0mmol)溶解于二噁烷(5mL/mmole)中,添加4-二甲基氨基吡啶(0.1eq.)、二甲基硫代胺甲酰氯(1.2eq.)和三乙胺(2.0eq.)并且将该混合物在100℃下搅拌过夜。将该反应混合物冷却至室温并过滤。将滤饼用二噁烷洗涤并且将该滤液在真空中浓缩。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.34 (3H,s,Me),

3.40和3.48(各自3H,s,NMe₂),6.35(1H,s,Ar-H),6.93(1H,d,Ar-H),7.34(1H,d,Ar-H),7.45-7.47(2H,m,Ar-H),7.50-7.53(3H,m,Ar-H)。

[0713] 将所得邻-(8-甲基-2-氧代-4-苯基-2H-色烯-7-基)二甲基硫代氨基甲酸酯(v)溶解于二苯醚(5mL/mmol)中并且在250℃下在微波辐射下搅拌2h。将该反应混合物直接加载在快速层析柱(石油醚至洗脱液3,2:1)上,以经两步以83%产率给出S-(8-甲基-2-氧代-4-苯基-2H-色烯-7-基)二甲基硫代氨基甲酸酯。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.60(3H,s,Me),3.09(6H,br s,NMe₂),6.39(1H,s,Ar-H),7.30(1H,d,Ar-H),7.38(1H,d,Ar-H),7.41-7.45(2H,m,Ar-H),7.49-7.53(3H,m,Ar-H)。

[0714] 将S-(8-甲基-2-氧代-4-苯基-2H-色烯-7-基)二甲基硫代氨基甲酸酯溶解于MeOH(20mL/mmol)中。添加2M水性NaOH(6eq.),并且将该混合物在回流下搅拌过夜,随后在水与CH₂Cl₂之间分段。然后将水相用HCl酸化。用Et₂O干燥,将有机相经MgSO₄干燥并且去除溶剂给出粗7-巯基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(w)。

[0715] 根据SP-1B-1将7-巯基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(w)用氯丙酮(d₂)(2.6eq.)转化为标题化合物。将该产物沉淀,过滤出,吸收于CH₂Cl₂中并且通过硅胶垫、洗脱液CH₂Cl₂过滤。经3步产率(参考S-(8-甲基-2-氧代-4-苯基-2H-色烯-7-基)二甲基硫代氨基甲酸酯):8%。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.32(3H,d,Me),2.70(3H,s,Me),6.37(1H,s,Ar-H),7.06(1H,m,Ar-H),7.52-7.58(5H,m,Ar-H),7.60(1H,s,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):306,85。

[0716] 实例38:2,4-二甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮(参见方案7)

[0717] 起始材料7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮的合成在以上被描述为方案2的化合物e1中的合成中的中间体,即2,3,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮,将其遵循SP-1A(50mmol)以75%产率从苯甲酰乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚获得。

[0718] 将7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(c2)(4.8mmol;1.0eq.)溶解于浓硫酸(1.9mL/mmol)中。在冷却至-20℃后,经30min一段时间缓慢添加浓硝酸和浓盐酸(0.3mL/mmol)的1:3(v/v)混合物。继续在-20℃下搅拌10min。将该混合物倾倒在冰上。将所得悬浮液(在冰解冻后)用CH₂Cl₂萃取,将合并的有机层经MgSO₄干燥,并且将粗产物通过制备型TLC(洗脱液3-2:1)纯化,以按33%产率给出7-羟基-8-甲基-6-硝基-4-苯基-2H-色烯-2-酮。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.45(3H,s,Me),6.34(1H,s,Ar-H),7.41-7.45(2H,m,Ar-H),7.56-7.59(3H,m,Ar-H),8.18(1H,s,Ar-H),11.20(1H,s,OH)。

[0719] 硝基的还原是在高压釜中实现的:将7-羟基-8-甲基-6-硝基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(1.5mmol,1.0eq.)溶解于MeOH(7.5mL/mmol)中。添加Pd/C(10%,在碳上;0.05eq.Pd)并且将该混合物在氢气氛(4bar)下在室温下搅拌90min。将该悬浮液通过PTFE-针筒式过滤器(孔径大小:0.45 μ m)过滤,并且将滤液进行浓缩并在高真空中干燥,以按88%产率给出粗6-氨基-7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(y)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.29(3H,s,Me),4.42(3H,br s,OH/NH₂),6.09(1H,s,Ar-H),6.60(1H,s,Ar-H),7.31-7.36(2H,m,Ar-H),7.39-7.43(3H,m,Ar-H)。

[0720] 将粗6-氨基-7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(y)(1.2mmol,1.0eq.)溶解于DMF(2.5mL/mmol)中,并且添加对甲苯磺酸吡啶盐(0.15eq.)和1,1,1-三甲氧基乙烷(1.7eq.)。将该混合物在60℃下搅拌90min。将挥发物在减压下去除,并且将残余物在高真空中干燥。在经由制备型TLC(洗脱液3-4:1)纯化后以15%获得该标题化合物2,4-二甲基-

8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮(z)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.64 (3H, s, Me), 2.66 (3H, s, Me), 6.36 (1H, s, Ar-H), 7.44-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.51-7.54 (3H, m, Ar-H), 7.57 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 291, 83。

[0721] 实例39: 4-甲基-2-((甲基氨基)甲基)-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮

[0722] 将粗6-氨基-7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮如实例38中所描述的来合成。类似于《四面体》(Tetrahedron) 2010, 66, 8189进行环化以给出2-(溴甲基)-4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮: 向6-氨基-7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(1.0mmol, 1.0eq.) 在多磷酸(40eq.) 中的混合物里添加溴乙酸(1.15eq.)。将该混合物在130℃下搅拌过夜。在添加水(40ml)后, 将该浆液在60℃下搅拌30min并再次冷却至室温。将该混合物用CH₂Cl₂萃取, 将合并的有机层用水洗涤并经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩以按50%产率给出2-(溴甲基)-4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.67 (3H, s, Me), 4.58 (2H, s, CH₂), 6.39 (1H, s, Ar-H), 7.43-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.55 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, s, Ar-H)。

[0723] 将2-(溴甲基)-4-甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮(0.3mmol, 1.0eq.) 和碘化钾(0.1eq.) 悬浮于THF (2mL/mmol) 中。在添加甲胺(2M在THF中; 1.2eq.) 后, 将该混合物在65℃下搅拌90min。冷却后, 将该混合物在EtOAc与2N水性NaOH之间分段。将合并的有机相用水洗涤, 经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。将该粗产物通过重复制备型TLC(第一, 洗脱液2-95:5; 第二, 洗脱液3-1:2) 纯化, 以按4%产率给出该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.65 (3H, s, NMe), 2.67 (3H, s, Me), 4.20 (2H, s, CH₂), 6.38 (1H, s, Ar-H), 7.43-7.47 (2H, m, Ar-H), 7.51-7.54 (3H, m, Ar-H), 7.64 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321, 17。

[0724] 实例40: 5-(2-氯苯基)-3,6,9-三甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0725] 根据SP-3A(柱层析, 洗脱液2-95:5)、SP-3B以及SP-2C(通过制备型TLC, 第一步: 洗脱液2-95:5; 第二步: 洗脱液2-95:5, 随后制备型HPLC来纯化) 从3-(2-氯苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯和3-氨基-邻-甲苯酚(8.1mmol) 以4%的总产率来合成该标题化合物。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ=1.80 (3H, s, Me), 2.01 (3H, d, Me), 2.60 (3H, s, Me), 6.70 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, m, Ar-H), 7.57 (2H, m, Ar-H), 7.69-7.73 (1H, m, Ar-H), 7.74 (1H, m, Ar-H), 11.12 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 338, 02。

[0726] 实例41: 3-环丙基-9-甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0727] 该起始材料7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮的合成在以上被描述为方案2的化合物e1的合成中的中间体, 将其遵循SP-1A(50mmol) 以75%产率从苯甲酰乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚获得。

[0728] 用7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(0.4mmol) 起始, 遵循SP-1B-2、使用2.6eq. 2-溴-1-环丙基乙酮(反应时间: 3h) 以34%产率来合成该标题化合物(在萃取后, 将最终产物从甲醇中结晶)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=0.60 (2H, m, CH₂), 0.87 (2H, m, CH₂), 1.71 (1H, mc, CH), 2.61 (3H, s, Me), 6.31 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, s, Ar-H), 7.48-7.57 (6H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 317, 05。

[0729] 实例42: 3-环丙基-6,9-二甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0730] 根据SP-1A(4.2mmol; 将粗产物通过硅胶垫、CH₂Cl₂至洗脱液2-95:5过滤)、随后SP-1B-2、使用2-溴-1-环丙基乙酮(2.6eq.; 反应时间步骤1=75min; 反应时间步骤2=45min)

(制备型TLC,洗脱液1-7:3:0.1),从2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以12%产率合成该化合物。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =0.54 (2H,m,CH₂),0.81 (2H,m,CH₂),1.63 (1H,mc,CH),1.99 (3H,s,Me),2.61 (3H,s,Me),7.01 (1H,s,Ar-H),7.26-7.31 (3H,m,Ar-H),7.48-7.60 (3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):331,03。

[0731] 实例43:3,6,9-三甲基-4-苯基-2H-噻吩并[3,2-g]色烯-2-酮

[0732] 遵循SP-1A(4.0至8.0mmol;将粗产物通过硅胶垫过滤,CH₂Cl₂至洗脱液2-95:5)、如以上所述(实例9的合成中的中间体)合成起始材料7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮,产率为79%。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =1.95 (3H,s,Me),2.37 (3H,s,Me),6.67 (1H,d,Ar-H),6.73 (1H,d,Ar-H),7.18-7.23 (2H,m,Ar-H),7.42-7.55 (3H,m,Ar-H)。

[0733] 类似于实例37,用4.0mmol 7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(c2,参见方案7)起始进行进一步转化,以给出该标题化合物:

[0734] -步骤1:另外的制备型TLC(洗脱液2-95:5),以63%产率的O-(3,8-二甲基-2-氧代-4-苯基-2H-色烯-7-基)二甲基硫代氨基甲酸酯(v);¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.02 (3H,s,Me),2.37 (3H,s,Me),3.43和3.49(各自3H,s,NMe₂),6.87 (1H,d,Ar-H),6.91 (1H,d,Ar-H),7.24-7.29 (2H,m,Ar-H),7.47-7.58 (3H,m,Ar-H)。

[0735] -步骤2:以85%产率的S-(3,8-二甲基-2-氧代-4-苯基-2H-色烯-7-基)二甲基硫代氨基甲酸酯;¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.00 (3H,s,Me),2.59 (3H,s,Me),3.08 (6H,br s,NMe₂),6.83 (1H,d,Ar-H),7.19-7.29 (3H,m,Ar-H),7.47-7.55 (3H,m,Ar-H)。

[0736] -步骤3:另外的制备型TLC(洗脱液2-98:2),以42%产率的7-巯基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(w)。

[0737] -步骤4:根据SP-1B-1、使用氯丙酮(d2)(2.6eq.)来实现7-巯基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮至该标题化合物的转化。将产物沉淀,过滤出,通过制备型TLC(洗脱液1-4:6:0.1)纯化。产率:10%。

[0738] 中间体3,8-二甲基-7-[(2-氧代丙基)硫烷基]-4-苯基-2H-色烯-2-酮:¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =1.95 (3H,s,Me),2.25 (3H,s,Me),2.51 (3H,s,Me),3.69 (2H,s,CH₂),6.76 (1H,d,Ar-H),6.96 (1H,d,Ar-H),7.16-7.20 (2H,m,Ar-H),7.42-7.53 (3H,m,Ar-H)。

[0739] 标题化合物:¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.01 (3H,s,Me),2.23 (3H,d,Me),2.68 (3H,s,Me),7.01 (1H,m,Ar-H),7.11 (1H,s,Ar-H),7.26-7.30 (2H,m,Ar-H),7.49-7.60 (3H,m,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):321,06。

[0740] 实例44:3,9-二甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0741] 根据SP-1A(0.64mmol)、随后SP-1B-2、使用氯丙酮(d2)(制备型TLC,洗脱液1-10:6:1),以16%产率从3-氧代-3-(吡啶-3-基)丙酸甲酯和2-甲基间苯二酚合成此化合物。¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ =2.15 (3H,d,Me),2.61 (3H,s,Me),6.30 (1H,s,Ar-H),7.24 (1H,s,Ar-H),7.46 (1H,m,Ar-H),7.52 (1H,ddd,Ar-H),7.83 (1H,dt,Ar-H),8.76 (1H,d,Ar-H),8.80 (1H,dd,Ar-H);[M+H]⁺(HPLC/MS):292,04。

[0742] 实例45:3,9-二甲基-7-氧代-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-2-甲腈

[0743] 根据针对方案2(e2至f2的转化)所述的溴化方案将3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(实例9,8.0mmol)进行2-溴化,从而在通过制备型TLC(洗脱液2-99:1)纯化后产生98%的2-溴-3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮。根据针对

实例13所述的程序(通过随后的制备型TLC、洗脱液2-98:2、然后洗脱液3-9:1纯化)以6%产率将后者(0.39mmol)转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.99 (3H, s, Me), 2.30 (3H, s, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.98 (1H, s, Ar-H), 7.23-7.27 (2H, m, Ar-H), 7.51-7.60 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 330, 05。

[0744] 实例46: 2-((二甲基氨基)甲基)-3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0745] 将3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮(实例9, 2.3mmol)根据针对方案2(e2至h2的转化)的氯甲基化方案进行2-氯甲基化,从而在将沉淀从甲醇中重结晶后产生73%的2-(氯甲基)-3,6,9-三甲基-5-苯基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮。根据针对实例15所述的程序(通过重复的制备型TLC、洗脱液2-95:5、然后洗脱液3-9:1纯化)以18%产率将后者(0.39mmol)转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.97 (3H, s, Me), 2.07 (3H, s, Me), 2.30 (6H, s, NMe₂), 2.62 (3H, s, Me), 3.57 (2H, s, CH₂), 6.82 (1H, s, Ar-H), 7.23-7.28 (2H, m, Ar-H), 7.47-7.58 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 361, 97。

[0746] 实例47: 4-甲基-8-苯基-6H-色烯[6,7-d]噻唑-6-酮

[0747] 将6-氨基-7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮如针对实例38所描述的来合成(参见方案7)。给出该标题化合物的环化以33%产率实现: 将6-氨基-7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(y) (0.58mmol; 1.0eq.) 溶解于DMF (1.5mL) 中, 并且添加对甲苯磺酸吡啶盐(0.15eq.) 和原甲酸三甲酯(1.7e.)。将该混合物在60°C下搅拌90min。将挥发物在减压下蒸发, 将残余物在真空中干燥并且经由连续的制备型TLC(第一: 洗脱液2-95:5; 第二: 洗脱液1-10:9:1)纯化。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.66 (3H, s, Me), 6.36 (1H, s, Ar-H), 7.42-7.48 (2H, m, Ar-H), 7.50-7.55 (3H, m, Ar-H), 7.71 (1H, s, Ar-H), 8.12 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 278, 05。

[0748] 实例48: 2,4,7-三甲基-8-苯基-6H-色烯并[6,7-d]噻唑-6-酮

[0749] 该起始材料7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮的合成在以上被描述为实例9的合成中的中间体, 将其遵循SP-1A (4.0至8.0mmol, 将粗产物通过硅胶垫、CH₂Cl₂至洗脱液2-95:5过滤) 以79%产率获得。类似于针对实例38所述的合成程序进行另外的步骤(参见方案7):

[0750] a) 将7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(c2) (4.5mmol) 进行亚硝基化, 以按24%产率给出7-羟基-3,8-二甲基-6-硝基-4-苯基-2H-色烯-2-酮;

[0751] b) 使用0.1eq. [Pd]、反应时间16h将6-硝基基团还原, 以给出6-氨基-7-羟基-3,8-二甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮(y)。将粗产物通过制备型TLC(洗脱液2-95:5)纯化; 产率: 33%;

[0752] c) 用1,1,1-三甲氧基乙烷进行环化以23%产率给出该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.99 (3H, s, Me), 2.61 (3H, s, Me), 2.62 (3H, s, Me), 7.06 (1H, s, Ar-H), 7.19-7.24 (2H, m, Ar-H), 7.44-7.55 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306, 06。

[0753] 实例49: 3,6,8-三甲基-5-苯基呋喃并[2,3-b][1,8]奈啉-7(8H)-酮

[0754] 在0°C下, 向2-甲氧基-6-甲基氨基吡啶(20mmol, 1.0eq.) 在四氢呋喃(0.75ml/mmole)中的溶液里添加N,N-二异丙基乙胺(1.5eq.)。经20分钟向该反应混合物里逐滴添加丙酰氯(1.5eq.) 在四氢呋喃(0.75ml/mmole)中的溶液。将混合物在室温下搅拌1小时。将悬

浮液过滤并用四氢呋喃洗涤固体。将滤液在减压下浓缩。将粗残余物在CH₂Cl₂与饱和水性NaHCO₃溶液之间分段,将水相用CH₂Cl₂萃取若干次。将合并的有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩。将粗残余物通过Kugelrohr(“球筒”)真空蒸馏(沸点:在5mbar下180℃)进行纯化以按88%产率给出呈黄色油的N-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基丙酰胺;¹H NMR (300MHz, d6-DMSO): δ =0.99 (3H, t, CH₃), 2.33 (2H, q, CH₂), 3.24 (3H, s, NMe), 3.83 (3H, s, OMe), 6.71 (1H, d, Ar-H), 7.04 (1H, d, Ar-H), 7.77 (1H, t, Ar-H)。

[0755] 将在干THF (1.5mL/mmol) 中的二异丙基氨基锂溶液 (1.2eq., 1.6M在THF中) 冷却至-15℃, 将N-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基丙酰胺 (15mmol, 1.0eq.) 溶解于干THF (2mL/mmol) 中并且在3分钟内在剧烈搅拌下在惰性气氛中逐滴添加。将该反应混合物在-15℃下搅拌另外的60分钟。将苯甲酸乙酯 (1.2eq.) 溶解于THF (1.5mL/mmol) 中并在15分钟内在-15℃下逐滴添加。允许将该混合物在3h之内加热至室温并且在室温下搅拌另外的15h, 然后, 将其用饱和水性NH₄Cl和盐水萃取, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将所得红-橙色油状物从CH₂Cl₂/石油醚中结晶以按36%收率给出呈淡黄色固体的N-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N,2-二甲基-3-氧代-3-苯基丙酰胺;¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.45 (3H, d, Me), 3.33 (3H, s, NMe), 3.88 (3H, s, OMe), 4.63 (1H, q, CH), 6.62 (1H, d, Ar-H), 6.78 (1H, d, Ar-H), 7.39 (2H, tt, Ar-H), 7.51 (1H, tt, Ar-H), 7.58 (1H, t, Ar-H), 7.86 (2H, dt, Ar-H)。

[0756] 根据SP-3A第二步将N-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N,2-二甲基-3-氧代-3-苯基丙酰胺 (5.2mmol) 以86%环化为7-甲氧基-1,3-二甲基-4-苯基-1,2-二氢-1,8-萘啶-2-酮: 反应7h; 将该反应通过将该混合物逐滴添加在冰水上来淬灭。将所得沉淀过滤出, 用水性NaHCO₃ (5%) 洗涤, 吸收于CH₂Cl₂/MeOH 95:5中并再次过滤。将滤液经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩;¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.01 (3H, s, Me), 3.90 (3H, s, NMe), 4.04 (3H, s, OMe), 6.47 (1H, d, Ar-H), 7.20 (2H, dt, Ar-H), 7.29 (1H, d, Ar-H), 7.40-7.54 (3H, m, Ar-H)。

[0757] 将7-甲氧基-1,3-二甲基-4-苯基-1,2-二氢-1,8-萘啶-2-酮 (4.3mmol, 1.0eq.) 悬浮于水性HBr (37%; 5mL/mmol) 中并冷却至0℃。逐滴添加溴 (1.1eq.)。将该反应混合物在0℃搅拌30min并且在100℃下搅拌2h, 然后冷却至室温。将所得沉淀过滤出并用小量的MeOH洗涤, 以按93%产率给出呈浅橙色固体的6-溴-7-羟基-1,3-二甲基-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮;¹H NMR (300MHz, d6-DMSO): δ =1.85 (3H, s, Me), 3.70 (3H, s, NMe), 7.28 (1H, s, Ar-H), 7.29 (2H, dt, Ar-H), 7.49-7.62 (3H, m, Ar-H)。

[0758] 遵循SP-2C (3.5mmol; 第二步: 反应时间2h, 通过柱层析、CH₂Cl₂/乙酸乙酯-7:3进行最终纯化) 将6-溴-7-羟基-1,3-二甲基-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮以51%产率转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =2.04 (3H, s, Me), 2.12 (3H, m, Me), 3.97 (3H, s, NMe), 7.24-7.28 (2H, m, Ar-H), 7.41 (1H, m, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H), 7.48-7.59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305.05。

[0759] 实例50: 3,9-二甲基-5-苯基-7H-色烯并[6,7-d]异噻唑-7-酮

[0760] 将起始材料7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮如以上(在方案2的化合物e1合成中的中间体)所述的来合成, 遵循SP-1A (50mmol) 以75%产率从苯甲酰乙酸乙酯和2-甲基间苯二酚中获得。

[0761] 将7-羟基-8-甲基-4-苯基-2H-色烯-2-酮至该标题化合物的进一步转化根据SP-5B (2.0mmol; 制备型TLC, 洗脱液2-100:1) 和SP-C-5C (制备型TLC, 洗脱液2-95:5) 以16%产

率来实现。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.51 (3H, s, Me), 2.67 (3H, s, Me), 6.35 (1H, s, Ar-H), 7.45–7.49 (2H, m, Ar-H), 7.51 (1H, s, Ar-H), 7.54–7.59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 292,01。

[0762] 实例51: 3,9-二甲基-5-苯基异噁唑并[4,5-g]喹啉-7(8H)-酮

[0763] 将该起始材料7-羟基-8-甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮的合成根据SP-3A (16.2mmol; 通过将固体用CH₂Cl₂洗涤进行最终纯化)、从3-氨基-邻-甲苯酚和2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯起始以57%产率来实现。

[0764] 将7-羟基-8-甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮至该标题化合物的进一步转化根据SP-5B (1.6mmol; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5) 和SP-5C (制备型TLC, 洗脱液2-95:5) 以14%产率来实现。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.51 (3H, s, Me), 2.72 (3H, s, Me), 6.64 (1H, s, Ar-H), 7.45–7.49 (2H, m, Ar-H), 7.53–7.60 (3H, m, Ar-H), 7.64 (1H, s, Ar-H), 10.01 (1H, brs, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 291,06。

[0765] 实例52: 3,6,8,9-四甲基-5-苯基异噁唑并[4,5-g]喹啉-7(8H)-酮

[0766] 遵循SP-3A (4.37mmol), 将起始材料7-羟基-1,3,8-三甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮如以上(实例34中的中间体)所述的来合成, 37%产率。

[0767] 根据SP-5B (产率25%) (0.9mmol; 制备型TLC第一步洗脱液2-95:5; 第二步洗脱液3-1:1) 和SP-5C (制备型HPLC), 将7-羟基-1,3,8-三甲基-4-苯基喹啉-2(1H)-酮进一步转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 1.97 (3H, s, Me), 2.42 (3H, s, Me), 2.87 (3H, s, Me), 3.94 (3H, s, NMe), 7.10 (1H, s, Ar-H), 7.19–7.24 (2H, m, Ar-H), 7.47–7.58 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 318,94。

[0768] 实例53: 3,6,9-三甲基-5-(吡啶-3-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0769] 根据SP-1A (8.1mmol; 在将来自萃取的有机相浓缩后, 化合物沉淀)、随后SP-1B-2、使用2.6eq. 氯丙酮(d2) (步骤1=2h, 步骤2=1h; 制备型TLC、洗脱液2-95:5, 从EtOH中重结晶) 从2-甲基-3-氧代-3-(吡啶-3-基) 丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以43%产率合成该化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.00 (3H, s, Me), 2.10 (3H, d, Me), 2.63 (3H, s, Me), 6.79 (1H, s, Ar-H), 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.54 (1H, ddd, Ar-H), 7.66 (1H, dt, Ar-H), 8.58 (1H, dd, Ar-H), 8.80 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS) : 306,00。

[0770] 实例54: 3,6,9-三甲基-5-(吡啶-3-基) 呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0771] 根据SP-3A (8.1mmol) 从2-甲基-3-氧代-3-(吡啶-3-基) 丙酸乙酯和3-氨基-邻-甲苯酚以95%产率合成构建单元7-羟基-3,8-二甲基-4-(吡啶-3-基) 喹啉-2(1H)-酮; 在反式-萘烷中加热已经导致使内酰胺单位几乎完全环化。为了实现完全转化, 根据SP-3A第二步实施在TFA中加热; 在去除TFA后, 将油状残余物吸收于CH₂Cl₂中并且通过添加二乙醚粉碎。

[0772] 将7-羟基-3,8-二甲基-4-(吡啶-3-基) 喹啉-2(1H)-酮的溴化根据SP-3B以65%产率来实现 (2.8mmol): 在用水淬灭和稀释后, 6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-(吡啶-3-基) 喹啉-2(1H)-酮沉淀并且将其在用小量的MeOH洗涤并在真空中干燥之后, 按原样使用。

[0773] 经由SP-3C (0.72mmol; 第二步: 制备型TLC纯化, 洗脱液2-95:5) 以11%产率将6-溴-7-羟基-3,8-二甲基-4-(吡啶-3-基) 喹啉-2(1H)-酮转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 2.02 (3H, s, Me), 2.09 (3H, d, Me), 2.62 (3H, s, Me), 6.89 (1H, s, Ar-H),

7.40 (1H, m, Ar-H), 7.53 (1H, ddd, Ar-H), 7.65 (1H, dt, Ar-H), 8.57 (1H, d, Ar-H), 8.79 (1H, dd, Ar-H), 9.20 (1H, br s, NH); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305, 00。

[0774] 实例55: 3,6,8,9-四甲基-5-(吡啶-3-基)呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0775] 对于构建单元2-甲基-3-(甲氨基)苯酚的合成, 参见实例34。

[0776] 根据SP-3A (4.0mmol) 从2-甲基-3-氧代-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯和2-甲基-3-(甲氨基)苯酚以55%产率合成构建单元7-羟基-1,3,8-三甲基-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮; 在反式-萘烷中加热已经导致使内酰胺单位几乎完全环化。如果小量的N-(3-羟基-2-甲基苯基)-N,2-二甲基-3-氧代-3-(吡啶-3-基)丙酰胺仍然存在, 则根据SP-3A第二步将这些通过在TFA中加热转化为所希望的产物; 在去除TFA后, 将油状残余物吸收于CH₂Cl₂/MeOH 95:5中并且通过添加二乙醚粉碎。

[0777] 将7-羟基-1,3,8-三甲基-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮的溴化根据SP-3B以76%产率来实现 (1.7mmol): 在用水淬灭和稀释后, 将6-溴-7-羟基-1,3,8-三甲基-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮用乙酸乙酯萃取。将此化合物不经进一步纯化而按原样使用。

[0778] 遵循SP-2C (0.70mmol; 在第一步之后, 通过制备型TLC、洗脱液2-95:5纯化; 最终通过制备型TLC、洗脱液2-95:5进行最终纯化) 以6%产率将6-溴-7-羟基-1,3,8-三甲基-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=1.99 (3H, s, Me), 2.08 (3H, d, Me), 2.84 (3H, s, Me), 3.95 (3H, s, NMe), 6.85 (1H, s, Ar-H), 7.40 (1H, m, Ar-H), 7.55 (1H, ddd, Ar-H), 7.66 (1H, dt, Ar-H), 8.54 (1H, dd, Ar-H), 8.78 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 319, 11。

[0779] 实例56: 3,6,8,9-四甲基-5-(吡啶-3-基)异噁唑并[4,5-g]喹啉-7(8H)-酮

[0780] 构建单元6-溴-7-羟基-1,3,8-三甲基-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮的合成是针对实例55所描述的。遵循SP-5A (0.70mmol; 制备型TLC纯化、洗脱液2-95:5) 以及SP-5C (制备型HPLC纯化) 以8%产率将6-溴-7-羟基-1,3,8-三甲基-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮转化为该标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=1.99 (3H, s, Me), 2.44 (3H, s, Me), 2.88 (3H, s, Me), 3.95 (3H, s, NMe), 6.97 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, dd, Ar-H), 7.68 (1H, dt, Ar-H), 8.55 (1H, s, Ar-H), 8.81 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 320, 01。

[0781] 实例57: 3,9-二甲基-5-(吡啶-2-基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0782] 根据SP-1A (0.41mmol)、随后SP-1B-1、使用氯丙酮 (d₂), 以41%产率从3-氧代-3-(吡啶-2-基)丙酸甲酯和2-甲基间苯二酚合成此化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.15 (3H, d, Me), 2.61 (3H, s, Me), 6.43 (1H, s, Ar-H), 7.44 (1H, m, Ar-H), 7.50 (1H, ddd, Ar-H), 7.53 (1H, s, Ar-H), 7.61 (1H, d, Ar-H), 7.94 (1H, td, Ar-H), 8.82 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 292, 06。

[0783] 实例58: 3,9-二甲基-5-(邻-甲苯基)-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0784] 根据SP-1A (4.0mmol; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5)、随后SP-1B-2、使用2.6eq. 氯丙酮 (d₂) (反应时间步骤1=1h, 步骤2=1h; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5), 从3-氧代-3-(邻-甲苯基)丙酸乙酯和2-甲基间苯二酚以7%产率合成此化合物。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ=2.06 (3H, d, Me), 2.13 (3H, s, Me), 2.55 (3H, s, Me), 6.30 (1H, s, Ar-H), 6.93 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, dd, Ar-H), 7.38 (1H, td, Ar-H), 7.42 (1H, dd, Ar-H), 7.45 (1H, td, Ar-H), 7.88 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 305, 3。

[0785] 实例59:3,6,8,9-四甲基-5-(邻-甲苯基)呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0786] 对于构建单元2-甲基-3-(甲氨基)苯酚的合成,参见实例34。

[0787] 根据SP-3 (SP-3A, 第一步:在微波辐射下加热至170℃持续2.5h; SP-3A, 第二步:在微波辐射下加热至150℃持续1h; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5; SP-3C, 第一步:在微波辐射下加热至100℃持续1h, 在H₂O与CH₂Cl₂之间分段; SP-3C, 第二步:反应时间1h, 通过制备型TLC、洗脱液2-95:5纯化) 从2-甲基-3-(甲氨基)苯酚(0.5mmol)和2-甲基-3-(邻-甲苯基)-3-氧代丙酸甲酯来合成该标题化合物, 总产率4%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ =1.92 (3H, s, Me), 2.02 (3H, s, Me), 2.06 (3H, d, Me), 2.85 (3H, s, Me), 3.97 (3H, s, NMe), 6.87 (1H, s, Ar-H), 7.07 (1H, d, Ar-H), 7.29-7.42 (4H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 332, 3。

[0788] 实例60:5-(2-氯苯基)-3,6,8,9-四甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0789] 对于构建单元2-甲基-3-(甲氨基)苯酚的合成,参见实例34。

[0790] 根据SP-3 (SP-3A: 制备型TLC, 洗脱液2-95:5; SP-3C, 第一步:反应时间2h, 在H₂O与CH₂Cl₂之间分段; SP-3C, 第二步:反应时间1h, 通过连续的制备型TLC、洗脱液3-3:2然后洗脱液2-98:2进行纯化) 从2-甲基-3-(甲氨基)-苯酚(3.3mmol)和3-(2-氯苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯来合成该标题化合物, 总产率1%。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ =1.80 (3H, s, Me), 2.01 (3H, d, Me), 2.83 (3H, s, Me), 3.87 (3H, s, NMe), 6.75 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, m, Ar-H), 7.52-7.61 (2H, m, Ar-H), 7.71 (1H, m, Ar-H), 7.79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 352, 3。

[0791] 实例61:5-(2-氟苯基)-3,6,8,9-四甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0792] 对于构建单元2-甲基-3-(甲氨基)苯酚的合成,参见实例34。

[0793] 根据SP-3 (SP-3A: 制备型TLC, 洗脱液2-95:5; SP-3C, 第一步:反应时间2h, 在H₂O与CH₂Cl₂之间分段; SP-3C, 第二步:反应时间1h, 通过连续的制备型TLC、洗脱液3-3:2然后洗脱液2-98:2进行纯化) 从2-甲基-3-(甲氨基)-苯酚(3.3mmol)和3-(2-氟苯基)-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯来合成该标题化合物, 总产率1%。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ =1.85 (3H, s, Me), 2.02 (3H, d, Me), 2.82 (3H, s, Me), 3.86 (3H, s, NMe), 6.89 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, td, Ar-H), 7.40-7.48 (2H, m, Ar-H), 7.62 (1H, mc, Ar-H), 7.79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336, 3。

[0794] 实例62:5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0795] 根据SP-1A (4.0mmol; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5)、随后SP-1B-2、使用2.6eq. 氯丙酮(d2) (反应时间步骤1=1h, 步骤2=1h; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5), 从3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯和2-甲基间苯二酚以5%产率合成此化合物。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ =1.83 (3H, s, Me), 2.07 (3H, d, Me), 2.54 (3H, s, Me), 3.83 (3H, s, OMe), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.25 (1H, dd, Ar-H), 7.73 (1H, dd, Ar-H), 7.85 (1H, d, Ar-H), 8.41 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336, 3。

[0796] 实例63:5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,9-三甲基-7H-呋喃并[3,2-g]色烯-7-酮

[0797] 根据SP-1A (2.0mmol; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5)、随后SP-1B-2、使用2.6eq. 氯丙酮(d2) (反应时间步骤1=2h, 连续的制备型TLC, 洗脱液3-3:2, 然后洗脱液2-95:5; 步骤2=1h; 制备型TLC, 洗脱液2-95:5), 从3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯和2-甲基间苯二酚以2%产率合成此化合物。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ =1.84 (3H, s, Me),

2.07 (3H, d, Me), 2.54 (3H, s, Me), 3.82 (3H, s, OMe), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.34 (1H, d, Ar-H), 7.85 (1H, d, Ar-H), 8.31 (1H, s, Ar-H), 8.67 (1H, d, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 336, 2。

[0798] 实例64: 5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,6,8,9-四甲基呋喃并[3,2-g]喹啉-7(8H)-酮

[0799] 对于构建单元2-甲基-3-(甲氨基)苯酚的合成, 参见实例34。

[0800] 根据SP-3 (SP-3A: 制备型TLC, 洗脱液2-95:5; SP-3C, 第一步: 反应时间2h, 在H₂O与CH₂Cl₂之间分段; SP-3C, 第二步: 反应时间1h, 通过制备型TLC、洗脱液3-3:2进行纯化) 从2-甲基-3-(甲氨基)-苯酚 (3.6mmol) 和3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-氧代丙酸甲酯来合成该标题化合物, 总产率1%。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ =1.80 (3H, s, Me), 2.03 (3H, d, Me), 2.82 (3H, s, Me), 3.78 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, NMe), 6.84 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, dd, Ar-H), 7.64 (1H, dd, Ar-H), 7.78 (1H, d, Ar-H), 8.37 (1H, dd, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 349, 3。

[0801] 对Kv1.3的抑制活性的膜片钳测定

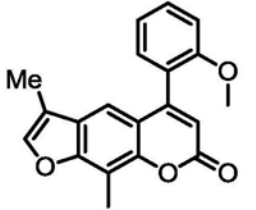
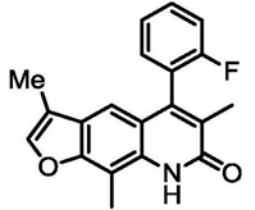
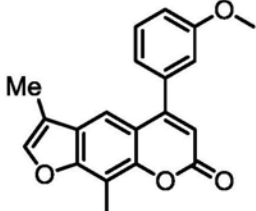
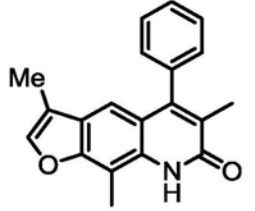
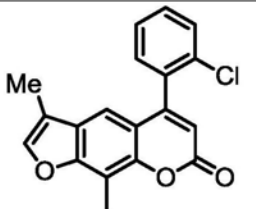
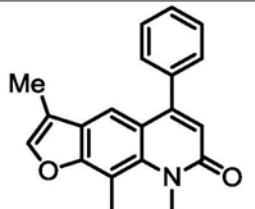
[0802] 对于Kv1.3膜片钳测定的描述, 参见桂斯茂 (Grissmer) 等人, 《分子药理学》(Mol. Pharmacol.) 1994, 45, 1227; 全细胞膜片钳记录是用n $\geq$ 2独立实验在每个化合物浓度下使用不同细胞进行的。确定每个剂量反应曲线的三个或更多个不同浓度。如从其中计算的IC₅₀显示在表1中。

[0803] 表1: 本发明的特定化合物对Kv1.3的活性范围

[0804] 膜片钳IC₅₀ (Kv1.3) 值: +=1501-3000nM; ++=501-1500nM; +++ $\leq$ 500nM

[0805] 注意实例26-34、36、40、49、51、52、54-56、59-61以及64不是本发明的一部分并且充当说明性实例。

[0806]

实例	结构	IC ₅₀	实例	结构	IC ₅₀
1		+++	30		+++
2		+	31		+++
3		+	32		+

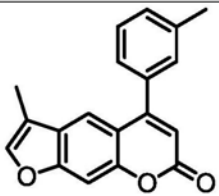
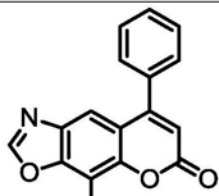
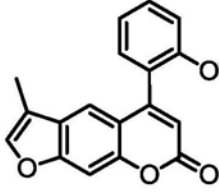
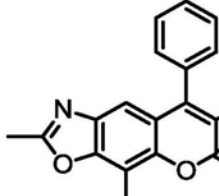
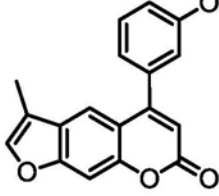
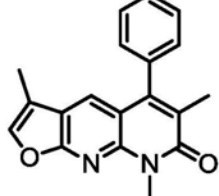
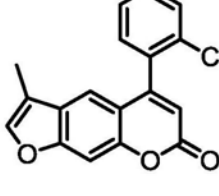
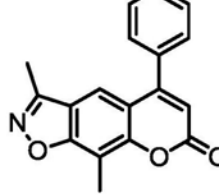
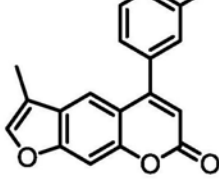
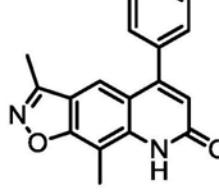
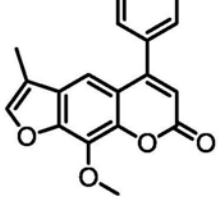
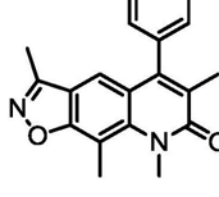
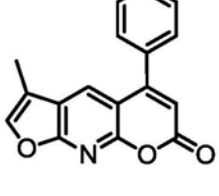
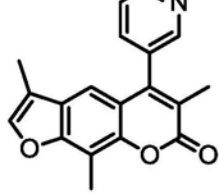
[0807]

4		+	33		+++
5		+++	34		+++
6		++	35		++
7		+++	36		+++
8		+++	37		++
9		+++	38		++
10		+++	39		+

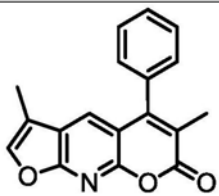
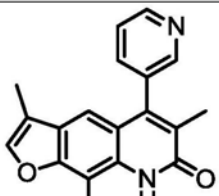
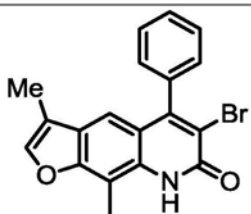
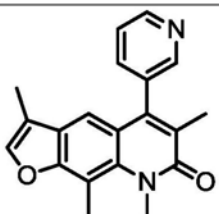
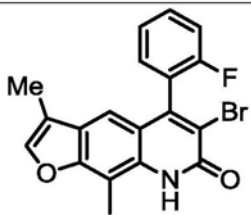
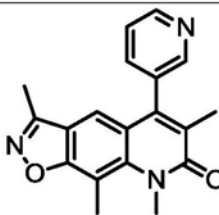
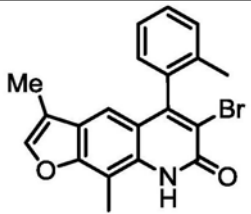
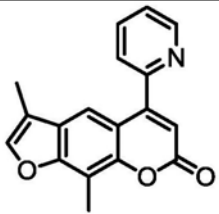
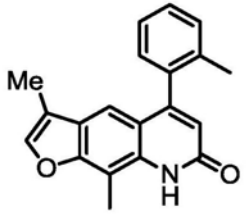
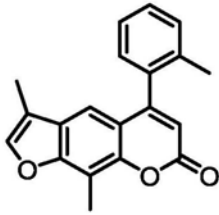
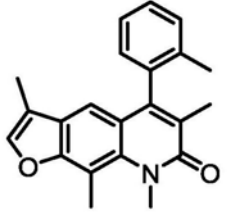
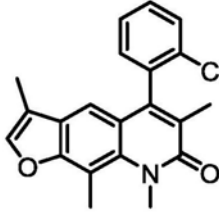
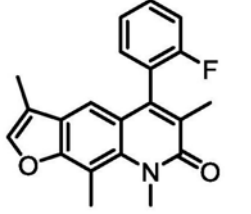
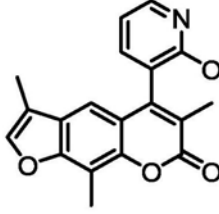
[0808]

11		+++	40		+++
12		+	41		+++
13		+	42		++
14		+	43		+++
15		+	44		+
16		+++	45		+
17		++	46		+

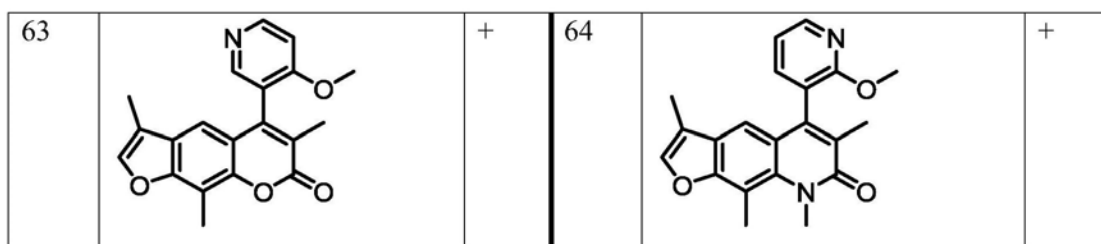
[0809]

18		++	47		+
19		++	48		++
20		++	49		+++
21		++	50		+
22		++	51		++
23		+	52		++
24		++	53		+++

[0810]

25		+++	54		+++
26		+++	55		++
27		++	56		+
28		++	57		+
29		+	58		++
59		++	60		+++
61		+++	62		++

[0811]



[0812] T细胞增殖测定 (类似于《生物有机化学医药化学通讯》(Bioorg.Med.Chem.Lett.) 2009, 19, 2299)

[0813] 通过在一种水性溶液中的密度梯度离心分离来自健康人供体的外周血单核细胞 (PBMC), 该水性溶液包括一种高分子量多糖和泛影酸钠并且具有 1.077 ± 0.001 的密度 (通过西格玛-奥德里奇 (Sigma-Aldrich), 德国的聚蔗糖-泛影葡胺 (Ficoll-Hypaque); 根据制造商的说明书)。将纯化的PBMC用PBS洗涤两次, 并且在RPMI1640培养基 (吉博克 (Gibco)-生命技术公司) 中再悬浮, 所述培养基补充有10%热失活胎牛血清、1.5mM L-谷氨酰胺、100U青霉素/ml以及100mg链霉素/ml (所有均来自PAA-GE医疗保健公司 (GE Healthcare))。为了刺激, 将PBMC以 1×10^5 细胞/孔接种, 用TRAM-34 (5 μ M) 和测试化合物孵育4h, 并且用50ng/ml 抗-CD3 (来自e生物科学 (eBioscience)) 激活。在48小时之后, 根据手册, 使用基于BrdU的细胞增殖ELISA来测量增殖。如从其中计算的IC₅₀显示在表2中。

[0814] 表2: 本发明的特定化合物在T细胞测定内的活性范围

[0815] IC₅₀ (BrdU掺入): +=3.1-15.0 μ M; ++=1.3-3.0 μ M; +++ $\leq$ 1.2 μ M

[0816] 注意, 实例26-34、40、49、54以及55不是本发明的一部分并且充当说明性实例。

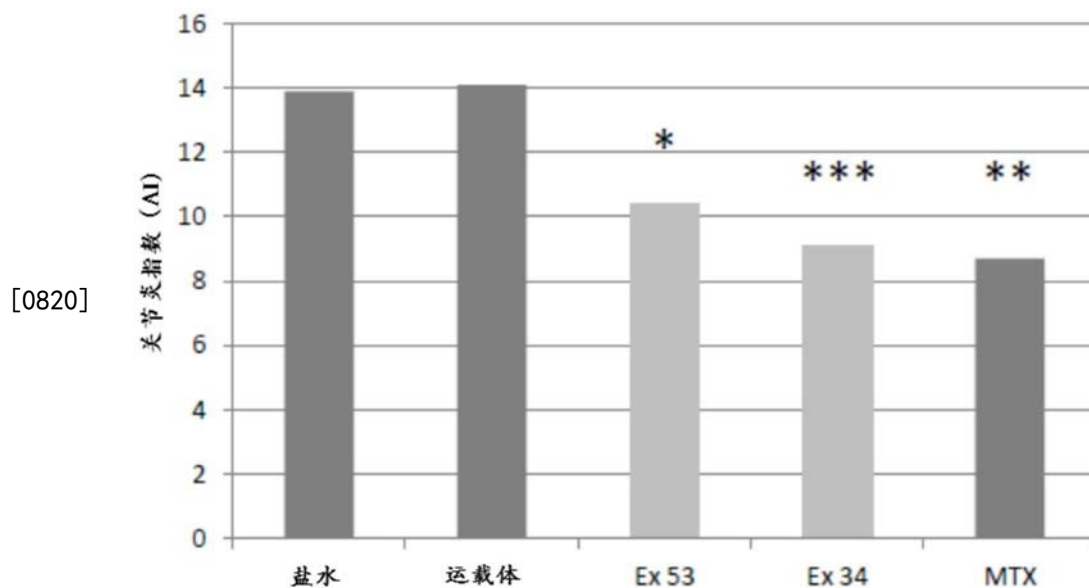
[0817]

实例	IC ₅₀ (BrdU)	实例	IC ₅₀ (BrdU)	实例	IC ₅₀ (BrdU)
1	+	25	++	41	++
5	++	26	+++	43	++
7	++	30	++	49	+
9	+++	31	+++	53	++
10	+++	34	++	54	+
11	++	37	+	55	+
16	+++	40	+++		

[0818] 姥蛟烷诱导的关节炎 (PIA) 模型:

[0819] 在第0天在雌性黑刺鼠中通过皮内注射150 μ L/大鼠姥蛟烷至尾巴的基部中诱导关节炎, 这根据文吉卜 (Vingsbo) 等人, 《美国病理学杂志》(Am.J.Pathol.) 1996, 149, 1675。在第16天开始化合物治疗并且继续直至第30天, 以60mg/kg (p.o., sid) 给药实例53, 以45mg/kg (p.o., bid) 给予实例34, 各自以亲脂性配制品。作为一个阳性对照, 将甲氨蝶呤 (MTX) 以0.05mg/kg (i.p., sid) 给药, 也在第16天开始。通过针对四肢的宏观评分系统每天监测关节炎发展, 该系统的范围为从0至4 (0=没有关节炎可见效果; 1=一个趾的水肿和/或红斑; 2=两个关节的水肿和/或红斑; 3=多于两个关节的水肿和/或红斑; 4=整个爪和趾的严重

关节炎,与关节僵硬和爪畸形相关),从而导致关节炎指数(AI)反映所有4肢/大鼠的评分总和(最大AI=16)。两种治疗方案导致关节炎的显著改善:



[0821] 盐水治疗和载体治疗的对照动物的疾病诱导达到AI最大值为约14。MTX治疗导致疾病稳定约AI=8.7 ($p=0.001$)。用实施例53治疗将AI降低至约10.4 ($p=0.01$) 并且用实施例34将AI降低至约9.1 ($p<0.001$)。