

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480007871.0

[51] Int. Cl.

C07D 217/16 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100364978C

[22] 申请日 2004.3.11

[21] 申请号 200480007871.0

[30] 优先权

[32] 2003.3.24 [33] DE [31] 10312963.4

[86] 国际申请 PCT/EP2004/002497 2004.3.11

[87] 国际公布 WO2004/085404 德 2004.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.23

[73] 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 A·霍夫迈斯特 U·海内尔特

H-J·朗 W·弗里克

M·布莱希 K·维尔特

[56] 参考文献

WO0132625A1 2001.5.10

WO0132624A1 2001.5.10

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 林柏楠

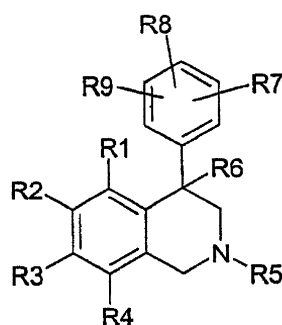
权利要求书 21 页 说明书 79 页

[54] 发明名称

取代的 4-苯基四氢异喹啉、其制备方法、其  
制备药物的用途和含有这类化合物的药物

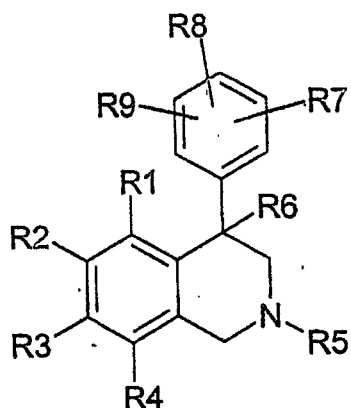
[57] 摘要

本发明涉及式 I 化合物，其中 R1 至 R9 具有专利权利要求书中所引用的含义。含有这类化合物的药物可用于预防或治疗各种疾病。所述化合物尤其可用于肾病如急性或慢性肾衰竭、胆功能紊乱、呼吸紊乱如打鼾或睡眠呼吸暂停或者卒中。



(I)

## 1. 式 I 化合物:



其中:

R1 和 R3 各自独立地是 H;

R2 和 R4 各自独立地是 F; Cl; Br; 或 I;

R5是具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基;

R6是 H;

R7、R8 和 R9

各自独立地是 H; F; Cl; Br; I; OH; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的 O-烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;  $O_v-SO_w-R_{47}$ ;  $COR_{47}$ ;  $COOR_{60}$ ;  $NR_{51}R_{52}$ ; 或者 -L-G 基团;

v 是 0 或 1;

w 是 2 或 3;

R<sub>47</sub> 是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者  $NR_{48}R_{49}$ ;

R<sub>48</sub> 和 R<sub>49</sub>

各自独立地是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化,

并且一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O、CO、CS 或 NR50 代替;

R50 是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

或者

R48 和 R49

与它们所键合的氮原子一起形成 5、6、7 或 8-元环;

R60 是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

R51 和 R52

各自独立地是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O 或 NR53 代替,

R53 是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

或者

R51 和 R52

与它们所键合的氮原子一起形成 5、6、7 或 8-元环;

L 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONR}_{30}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSNR}_{30}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$  或  $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$ ;

R30 和 R31

各自独立地是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基, 其

中一些或全部碳原子可以被氟化;

**G** 是基团  $C_a(OR32)_xH_{2a+1-x}$ , 其中一个或多个  $CH_2$  基团可以被 O 或 NR33 代替,

$C_b(OR32)_yH_{2b-1-y}$ , 其中一个或多个  $CH_2$  基团可以被 O 或 NR33 代替,

$C_cH_{2c+1}$ , 其中两个或多个  $CH_2$  基团被 O 或 NR33 代替,

$-(CH_2)_z-COOR34$ 、 $-(CH_2)_z-SO_3R34$ 、 $-(CH_2)_z-N^+R35R36R37$ , 其中  $-(CH_2)_z$  单元的一个或多个氢原子可以被基团 OR32 代替、 $-CR38R39-COOR40$  或  $-CR38R39NR41R42$ ,

**a** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**x** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**R32** 是 H; 具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R33** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**b** 是 3、4、5、6 或 7;

**y** 是 2、3、4、5、6 或 7;

**c** 是 3、4、5、6、7 或 8;

**z** 是 0、1、2、3 或 4;

**R34、R35、R36 和 R37**

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R38** 是  $-(CH_2)_n-Y$ ;

**n** 是 0、1、2、3 或 4;

**Y** 是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子

的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O、S 或  $\text{NR}_{43}$  代替；

或者是  $-\text{COOR}_{44}$ 、 $-\text{CONR}_{45}\text{R}_{46}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、苯基或杂芳基，且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自  $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$  和  $\text{NH}_2$ ；

**R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub> 和 R<sub>46</sub>**

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R<sub>39</sub>** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R<sub>40</sub>** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R<sub>41</sub> 和 R<sub>42</sub>**

各自独立地是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

其中  $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  或  $\text{R}_9$  原子团中至少一个必须被  $-\text{L}-\text{G}$  基团所限定，或其可药用盐。

2. 权利要求 1 中所述的式 I 化合物，其中：

**R<sub>1</sub> 和 R<sub>3</sub>** 各自独立地是 H；

**R<sub>2</sub> 和 R<sub>4</sub>** 各自独立地是 F；Cl；Br；或 I；

**R<sub>5</sub>** 是具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基；

**R<sub>6</sub>** 是 H；

**R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub>**

各自独立地是 H; F; Cl; Br; I; OH; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的 O-烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;  
 $O_v-SO_w-R_{47}$ ;  $COR_{47}$ ;  $COOR_{60}$ ;  $NR_{51}R_{52}$ ; 或者 -L-G 基团;

v 是 0 或 1;

w 是 2 或 3;

$R_{47}$  是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者  $NR_{48}R_{49}$ ;

$R_{48}$  和  $R_{49}$

各自独立地是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;  
或者

$R_{48}$  和  $R_{49}$

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

$R_{60}$  是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

$R_{51}$  和  $R_{52}$

各自独立地是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化,

或者

$R_{51}$  和  $R_{52}$

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

**L** 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONR}_{30}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSNR}_{30}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$  或  $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$ ;

其中  $\text{R}_{30}$  和  $\text{R}_{31}$

各自独立地是  $\text{H}$ ; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**G** 是基团  $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ , 其中一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$  或  $\text{NR}_{33}$  代替,

$\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b-1-y}$ , 其中一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$  或  $\text{NR}_{33}$  代替,

$\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$ , 其中两个或多个  $\text{CH}_2$  基团被  $\text{O}$  或  $\text{NR}_{33}$  代替,

$-(\text{CH}_2)_z-\text{COOR}_{34}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{SO}_3\text{R}_{34}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$ , 其中  $-(\text{CH}_2)_z$  单元的一个或多个氢原子可以被基团  $\text{OR}_{32}$  代替、 $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}-\text{COOR}_{40}$  或  $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ ,

**a** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**x** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**R<sub>32</sub>** 是  $\text{H}$ ; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R<sub>33</sub>** 是  $\text{H}$  或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**b** 是 3、4、5、6 或 7;

**y** 是 2、3、4、5、6 或 7;

**c** 是 3、4、5、6、7 或 8;

**z** 是 0、1、2、3 或 4;

**R34、R35、R36 和 R37**

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R38** 是  $-(CH_2)_n-Y$ ;

**n** 是 0、1、2、3 或 4;

**Y** 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个  $CH_2$  基团可以被 O、S 或 NR43 代替;

或者是 COOR44、CONR45R46、NHC(NH)NH<sub>2</sub>、苯基或杂芳基，且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自  $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$  和  $NH_2$ ;

**R43、R44、R45 和 R46**

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R39** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R40** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R41 和 R42**

各自独立地是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化;

其中 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个必须被 -L-G 基团所限定，或其可药用盐。

3. 权利要求 1 中所述的式 I 化合物, 其中:

R1 和 R3 各自独立地是 H;

R2 和 R4 各自独立地是 F; Cl; Br; 或 I;

R5 是 CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R6 是 H;

R7、R8 和 R9

各自独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>47</sub>、SO<sub>3</sub>R<sub>60</sub>、COR<sub>47</sub>、COOR<sub>60</sub>、NR<sub>51</sub>R<sub>52</sub> 或 -L-G 基团;

R<sub>47</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 或 NR<sub>48</sub>R<sub>49</sub>;

R<sub>48</sub> 和 R<sub>49</sub>

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

或者

R<sub>48</sub> 和 R<sub>49</sub>

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

R<sub>60</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sub>51</sub> 和 R<sub>52</sub>

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

或者

R<sub>51</sub> 和 R<sub>52</sub>

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

L 是 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sub>30</sub>-、-OCO-、-NR<sub>30</sub>CO-、-NR<sub>30</sub>CS-、-NR<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>-、-CONR<sub>30</sub>-、-COO-、-CSNR<sub>30</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>30</sub>-、

-NR30CONR31- 、 -NR30COO- 、 -NR30CSNR31- 或  
-NR30SO<sub>2</sub>NR31-;

R30 和 R31

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

G 是基团 C<sub>a</sub>(OR32)<sub>x</sub>H<sub>2a+1-x</sub>, 其中一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被  
O 或 NR33 代替,

C<sub>b</sub>(OR32)<sub>y</sub>H<sub>2b-1-y</sub>, 其中一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O 或  
NR33 代替,

C<sub>c</sub>H<sub>2c+1</sub>, 其中两个或多个 CH<sub>2</sub> 基团被 O 或 NR33 代替,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-COOR34、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-SO<sub>3</sub>R34、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N<sup>+</sup>R35R36R37,

其中-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>单元的 1 或 2 个氢原子可以被基团 OR32 代替、

-CR38R39-COOR40 或 -CR38R39NR41R42,

a 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

x 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

R32 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、  
COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R33 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

b 是 3、4、5、6 或 7;

y 是 2、3、4、5、6 或 7;

c 是 3、4、5、6、7 或 8;

z 是 1 或 2;

R34、R35、R36 和 R37

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R38 是 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y;

n 是 0、1、2、3 或 4;

Y 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中  
一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个  
CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、S 或 NR43 代替;

或者是 COOR44、CONR45R46、NHC(NH)NH<sub>2</sub>、苯基或杂芳基，且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自 CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub> 或 NH<sub>2</sub>；

R43、R44、R45 和 R46

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R39 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R40 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R41 和 R42

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

其中 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个必须被-L-G 基团所限定，或其可药用盐。

4. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中：

R1 和 R3 各自独立地是 H；

R2 和 R4 各自独立地是 F；Cl；Br；或 I；

R5 是 CH<sub>3</sub>；

R6 是 H；

R7、R8 和 R9

各自独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R47、SO<sub>3</sub>R60、COR47、COOR60、NR51R52 或-L-G 基团；

R47 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 或 NR48R49；

R48 和 R49

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

或者

**R48 和 R49**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

**R60** 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

**R51 和 R52**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

或者

**R51 和 R52**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

**L** 是 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sub>30</sub>-、-OCO-、-NR<sub>30</sub>CO-、-NR<sub>30</sub>CS-、-NR<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>-、-CONR<sub>30</sub>-、-COO-、-CSNR<sub>30</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>30</sub>-、-NR<sub>30</sub>CONR<sub>31</sub>-、-NR<sub>30</sub>COO-、-NR<sub>30</sub>CSNR<sub>31</sub>- 或 -NR<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>31</sub>-；

**R30 和 R31**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

**G** 是基团 C<sub>a</sub>(OR<sub>32</sub>)<sub>x</sub>H<sub>2a+1-x</sub>，其中一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O 或 NR<sub>33</sub> 代替，

C<sub>b</sub>(OR<sub>32</sub>)<sub>y</sub>H<sub>2b-1-y</sub>，其中一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O 或 NR<sub>33</sub> 代替，

C<sub>c</sub>H<sub>2c+1</sub>，其中两个或多个 CH<sub>2</sub> 基团被 O 或 NR<sub>33</sub> 代替，  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-COOR<sub>34</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-SO<sub>3</sub>R<sub>34</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N<sup>+</sup>R<sub>35</sub>R<sub>36</sub>R<sub>37</sub>，  
 其中 -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 单元的 1 或 2 个氢原子可以被基团 OR<sub>32</sub> 代替、  
 -CR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>-COOR<sub>40</sub> 或 -CR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>，

**a** 是 2、3、4、5、6、7 或 8；

**x** 是 2、3、4、5、6、7 或 8；

R32 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R33 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

b 是 3、4、5、6 或 7;

y 是 2、3、4、5、6 或 7;

c 是 3、4、5、6、7 或 8;

z 是 1 或 2;

R34、R35、R36 和 R37

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R38 是 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y;

n 是 0、1、2、3 或 4;

Y 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、S 或 NR<sub>43</sub> 代替;  
或者是 COOR<sub>44</sub>、CONR<sub>45</sub>R<sub>46</sub>、NHC(NH)NH<sub>2</sub>、苯基或杂芳基, 且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自 CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub> 或 NH<sub>2</sub>;

R43、R44、R45 和 R46

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R39 是 H;

R40 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R41 和 R42

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

其中 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个必须被 -L-G 基团所限定, 或其可药用盐。

5. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其选自下组:

N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[3-((S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[3-((R)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢吡喃-3-基)-脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-磺基-2-乙基)}脲,

氯化{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(乙基-2-三甲基铵)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2-丙基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2-丁基)}脲,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)

苯甲酰胺,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)

苯甲酰胺,

2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]琥珀酸,

2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-[1-羧基-5-胍基-2-戊基]脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2-丁基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2-丙基)}脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1-羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

2-[3-(1-羧基-2-羟基乙基-氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

2-氨基-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

2-氨基-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯, 和  
[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯;  
或者它们的可药用盐。

6. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其选自下组:

N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,  
N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,  
N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,  
N-[3-((S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,  
N-[3-((R)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,  
1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢吡喃-3-基)-脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-磺基-2-乙基)}脲,

氯化{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(乙基-2-三甲基铵)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)苯甲酰胺,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)苯甲酰胺,

2-(S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

2-(S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]琥珀酸,

2-(S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-[1-羧基-5-胍基-2S-戊基]脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-

氨基酸基-2S-丁基}}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}}脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-((R)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

1-[3-((S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1-羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

(S)-2-[3-((S)-1-羧基-2-羟基乙基-氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

(S)-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

(S)-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍

基-戊酰胺,

(S)-2-氨基-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

(S)-2-氨基-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯, 和  
[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯;  
或它们的可药用盐。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐在制备药物中的用途, 该药物用于治疗或预防呼吸障碍、急性和慢性肾病、急性肾衰竭和慢性肾衰竭、肠功能障碍、高血压、中枢神经系统障碍、焦虑状态、抑郁症、精神病、外周或中枢神经系统的缺血状态、中风、由缺血或再灌注事件引起的外周器官或四肢的急性和慢性损害及病症、动脉粥样硬化、脂质代谢障碍、血栓形成、胆功能障碍、外寄生虫感染、由内皮功能障碍引起的病症、原生动物病症, 用于保护和贮存手术用移植物, 用在手术操作和器官移植中, 或者用于治疗休克状态、糖尿病和糖尿病的晚期损害、其中细胞增殖构成原发性或继发性原因的疾病, 用于保持健康和延长生命。

8. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐与其它药物或活性成分组合在制备药物中的用途, 该药物用于治疗或预防呼吸障碍、急性和慢性肾病、急性肾衰竭和慢性肾衰竭、肠功能障碍、高血压、中枢神经系统障碍、焦虑状态、抑郁症、精神病、外周或中枢神经系统的缺血状态、中风、由缺血或再灌注事件引起的外周器官或四肢的急性和慢性损害及病症、动脉粥样硬化、脂质代谢障碍、血栓形成、胆功能障碍、外寄生虫感染、由内皮功能障碍引起的病症、原生动物病症, 用于保护和贮存手术用移植物, 用在手术操作和器官移植中, 或者用于

治疗休克状态、糖尿病和糖尿病的晚期损害、其中细胞增殖构成原发性或继发性原因的疾病，用于保持健康和延长生命。

9. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐单独或者与其它药物或活性成分组合在制备药物中的用途，该药物用于治疗或预防呼吸动力障碍和/或睡眠相关性呼吸障碍。

10. 权利要求 9 的用途，该药物治疗或预防睡眠呼吸暂停。

11. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐单独或者与其它药物或活性成分组合在制备药物中的用途，该药物用于治疗或预防打鼾。

12. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐单独或者与其它药物或活性成分组合在制备药物中的用途，该药物用于治疗或预防急性或慢性肾病、急性肾衰竭和慢性肾衰竭。

13. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐单独或者与其它药物或活性成分组合在制备药物中的用途，该药物用于治疗或预防肠功能障碍。

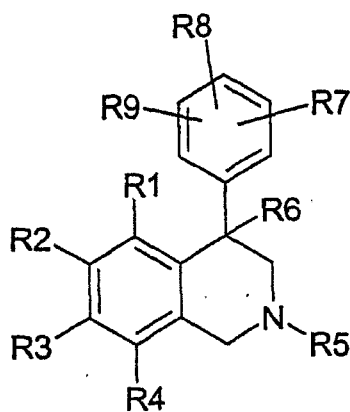
14. 用于人或兽用途的治疗组合物，其包含有效量的权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐。

15. 用于人或兽用途的治疗组合物，其包含有效量的权利要求 1 至 6 中任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐以及与之组合的其它药理活性成分或药物。

## 取代的 4-苯基四氢异喹啉、其制备方法、 其制备药物的用途和含有这类化合物的药物

本发明涉及取代的 4-苯基四氢异喹啉类化合物。包含这类化合物的药物可用于预防或治疗各种病症。例如，所述化合物尤其可用于肾病如急性或慢性肾衰竭、胆功能障碍、呼吸障碍如打鼾或睡眠呼吸暂停或者中风。

本发明涉及式 I 化合物：



其中：

**R1、R2、R3 和 R4**

各自独立地是 H；F；Cl；Br；I；CN；NO<sub>2</sub>；OH；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的 O-烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；O<sub>k</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>-苯基；具有 1、2、3 或 4 个氮原子或 1 个氧原子或 1 个硫原子的杂芳基；O<sub>h</sub>-SO<sub>j</sub>-R10；NR14R15；CONR16R17；COOR18；或者 OCOR18；

k 是 0 或 1；

l 是 0、1、2、3 或 4；

h 是 0 或 1；

j 是 0、1 或 2;

R10 是具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；OH；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的 O-烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者 NR11R12；

R11 和 R12

各自独立地是氢；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、NR13、CO 或 CS 代替，

R13 是 H；或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

或者

R11 和 R12

与它们所键合的氮原子一起可以形成 5-或 6-元环；

R14 和 R15

各自独立地是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、CO、CS 或 NR19 代替，

或者

R14 和 R15

与它们所键合的氮原子一起可以形成 5-或 6-元环；

R16 和 R17

各自独立地是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、CO、CS 或 NR19 代替，

或者

R16 和 R17

与它们所键合的氮原子一起可以形成 5-或 6-元环；

**R19** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R18** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R5** 是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；**COR20**；或者 **SO<sub>2</sub>R20**；

**R20** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R6** 是 H；OH；F；Cl；Br；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的 O-烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的 O-酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R7、R8 和 R9**

各自独立地是 H；F；Cl；Br；I；OH；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的 O-烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；**O<sub>v</sub>-SO<sub>w</sub>-R47**；**COR47**；**COOR60**；**NR51R52**；或者 -L-G 基团；

**v** 是 0 或 1；

**w** 是 2 或 3；

**R47** 是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者 **NR48R49**；

**R48 和 R49**

各自独立地是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个

碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O、CO、CS 或 NR50 代替；

R50 是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

或者

R48 和 R49

与它们所键合的氮原子一起形成 5、6、7 或 8-元环；

R60 是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

R51 和 R52

各自独立地是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，并且一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O 或 NR53 代替，

R53 是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

或者

R51 和 R52

与它们所键合的氮原子一起形成 5、6、7 或 8-元环；

L 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONR}_{30}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSNR}_{30}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$  或  $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$ ；

R30 和 R31

各自独立地是 H；具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

或者具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**G** 是基团  $C_a(OR32)_xH_{2a+1-x}$ ，其中一个或多个  $CH_2$  基团可以被 O 或 NR33 代替，

$C_b(OR32)_yH_{2b-1-y}$ ，其中一个或多个  $CH_2$  基团可以被 O 或 NR33 代替，

$C_cH_{2c+1}$ ，其中两个或多个  $CH_2$  基团被 O 或 NR33 代替，  
 $-(CH_2)_z-COOR34$ 、 $-(CH_2)_z-SO_3R34$ 、 $-(CH_2)_z-N^+R35R36R37$ ，  
 其中  $-(CH_2)_z$  单元的一个或多个氢原子可以被基团 OR32 代替、 $-CR38R39-COOR40$  或  $-CR38R39NR41R42$ ，

**a** 是 2、3、4、5、6、7 或 8；

**x** 是 2、3、4、5、6、7 或 8；

**R32** 是 H；具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R33** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**b** 是 3、4、5、6 或 7；

**y** 是 2、3、4、5、6 或 7；

**c** 是 3、4、5、6、7 或 8；

**z** 是 0、1、2、3 或 4；

**R34、R35、R36 和 R37**

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R38** 是  $-(CH_2)_n-Y$ ；

**n** 是 0、1、2、3 或 4；

**Y** 是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O、S 或  $\text{NR}_{43}$  代替;

或者是  $-\text{COOR}_{44}$ 、 $-\text{CONR}_{45}\text{R}_{46}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、苯基或杂芳基, 且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自  $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$  和  $\text{NH}_2$ ;

**R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub> 和 R<sub>46</sub>**

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R<sub>39</sub>** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R<sub>40</sub>** 是 H 或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R<sub>41</sub> 和 R<sub>42</sub>**

各自独立地是 H; 具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

其中 **R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 或 R<sub>9</sub>** 原子团中至少一个必须被 **-L-G** 基团所限定, 及其可药用盐和三氟乙酸盐。

优选这样的式 I 化合物, 其中:

**R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub>**

各自独立地是 H; F; Cl; Br; I; CN;  $\text{NO}_2$ ; OH; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

具有 1、2、3 或 4 个碳原子的 O-烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；O-苯基；SO<sub>2</sub>-R10；NR14R15；CONR16R17；COOR18；或者 OCOR18；

R10 是具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；OH；或者 NR11R12；

R11 和 R12

各自独立地是氢；具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，

或者

R11 和 R12

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

R14 和 R15

各自独立地是 H；具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，

或者

R14 和 R15

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

R16 和 R17

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，

或者

R16 和 R17

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、

1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

**R18** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R5** 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R6** 是 H; OH; F; Cl; Br; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的 O-烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的 O-酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R7、R8 和 R9**

各自独立地是 H; F; Cl; Br; I; OH; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的 O-烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**O<sub>v</sub>-SO<sub>w</sub>-R47; COR47; COOR60; NR51R52; 或者-L-G 基团;**

**v** 是 0 或 1;

**w** 是 2 或 3;

**R47** 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者 **NR48R49;**

**R48 和 R49**

各自独立地是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

或者

**R48 和 R49**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶

基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和4-吗啉基的5-或6-元环；

**R60** 是H；具有1、2、3或4个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R51 和 R52**

各自独立地是H；具有1、2、3或4个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；具有1、2、3或4个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化，

或者

**R51 和 R52**

与它们所键合的氮原子一起形成选自1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和4-吗啉基的5-或6-元环；

**L** 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONR}_{30}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSNR}_{30}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$  或  $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$ ；

其中 **R30 和 R31**

各自独立地是H；具有1、2、3或4个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有3、4、5或6个碳原子的环烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**G** 是基团  $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ ，其中一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被O或 $\text{NR}_{33}$ 代替，

$\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b-1-y}$ ，其中一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被O或 $\text{NR}_{33}$ 代替，

$\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$ ，其中两个或多个  $\text{CH}_2$  基团被O或 $\text{NR}_{33}$ 代替，

$-(\text{CH}_2)_z-\text{COOR}_{34}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{SO}_3\text{R}_{34}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$ ，其中 $-(\text{CH}_2)_z$ 单元的一个或多个氢原子可以被基团 $\text{OR}_{32}$ 代

替、-CR38R39-COOR40 或 -CR38R39NR41R42,

a 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

x 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

R32 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化; 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

R33 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

b 是 3、4、5、6 或 7;

y 是 2、3、4、5、6 或 7;

c 是 3、4、5、6、7 或 8;

z 是 0、1、2、3 或 4;

R34、R35、R36 和 R37

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

R38 是  $-(CH_2)_n-Y$ ;

n 是 0、1、2、3 或 4;

Y 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个  $CH_2$  基团可以被 O、S 或 NR43 代替;

或者是 COOR44、CONR45R46、NHC(NH)NH<sub>2</sub>、苯基或杂芳基, 且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自 CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub> 和 NH<sub>2</sub>;

R43、R44、R45 和 R46

各自独立地是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化;

**R39** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R40** 是 H 或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

**R41 和 R42**

各自独立地是 H；具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；或者具有 1、2、3 或 4 个碳原子的酰基，其中一些或全部碳原子可以被氟化；

其中 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个必须被-L-G 基团所限定，及其可药用盐和三氟乙酸盐。

特别优选这样的式 I 化合物，其中：

**R1、R2、R3 和 R4**

各自独立地是 H、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R10、NR14R15、CONR16R17、COOR18 或 OCOR18；

**R10** 是 CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OH、NR11R12；

**R11 和 R12**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

或者

**R11 和 R12**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

**R14 和 R15**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

或者

R14 和 R15

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

R16 和 R17

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

或者

R16 和 R17

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

R18 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R5 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R6 是 H、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCOCH<sub>3</sub>、OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCOCF<sub>3</sub> 或 OCOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R7、R8 和 R9

各自独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R47、SO<sub>3</sub>R60、COR47、COOR60、NR51R52 或 -L-G 基团；

R47 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 或 NR48R49；

R48 和 R49

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，

或者

R48 和 R49

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环；

**R60** 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**R51 和 R52**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、  
COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

或者

**R51 和 R52**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、  
1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

**L** 是 -CH<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sub>30</sub>-、-OCO-、-NR<sub>30</sub>CO-、-NR<sub>30</sub>CS-、  
-NR<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>-、-CONR<sub>30</sub>-、-COO-、-CSNR<sub>30</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>30</sub>-、  
-NR<sub>30</sub>CONR<sub>31</sub>- 、 -NR<sub>30</sub>COO- 、 -NR<sub>30</sub>CSNR<sub>31</sub>- 或  
-NR<sub>30</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>31</sub>-;

**R30 和 R31**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**G** 是基团 C<sub>a</sub>(OR<sub>32</sub>)<sub>x</sub>H<sub>2a+1-x</sub>, 其中一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被  
O 或 NR<sub>33</sub> 代替,

C<sub>b</sub>(OR<sub>32</sub>)<sub>y</sub>H<sub>2b-1-y</sub>, 其中一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O 或  
NR<sub>33</sub> 代替,

C<sub>c</sub>H<sub>2c+1</sub>, 其中两个或多个 CH<sub>2</sub> 基团被 O 或 NR<sub>33</sub> 代替,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-COOR<sub>34</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-SO<sub>3</sub>R<sub>34</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N<sup>+</sup>R<sub>35</sub>R<sub>36</sub>R<sub>37</sub>,  
其中 -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> 单元的 1 或 2 个氢原子可以被基团 OR<sub>32</sub> 代替、  
-CR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>-COOR<sub>40</sub> 或 -CR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>,

**a** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**x** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**R32** 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、  
COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**R33** 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**b** 是 3、4、5、6 或 7;

y 是 2、3、4、5、6 或 7;

c 是 3、4、5、6、7 或 8;

z 是 1 或 2;

R34、R35、R36 和 R37

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R38 是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y;

n 是 0、1、2、3 或 4;

Y 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、S 或 NR<sub>43</sub> 代替;

或者是 COOR<sub>44</sub>、CONR<sub>45</sub>R<sub>46</sub>、NHC(NH)NH<sub>2</sub>、苯基或杂芳基, 且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自 CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub> 或 NH<sub>2</sub>;

R43、R44、R45 和 R46

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R39 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R40 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R41 和 R42

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

其中 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个必须被-L-G 基团所限定, 及其可药用盐和三氟乙酸盐。

非常特别优选这样的式 I 化合物, 其中:

R1、R2、R3 和 R4

各自独立地是 H、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、COOR<sub>18</sub> 或 OCOR<sub>18</sub>;

**R10 是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OH}$  或  $\text{NR11R12}$ ;**

**R11 和 R12**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{COCH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCF}_3$  或  $\text{COCH}_2\text{CF}_3$ ;

**R14 和 R15**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{COCH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCF}_3$  或  $\text{COCH}_2\text{CF}_3$ ;

**R16 和 R17**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$  或  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

**R18 是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$  或  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;**

**R5 是  $\text{CH}_3$ ;**

**R6 是  $\text{H}$ ;**

**R7、R8 和 R9**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{R47}$ 、 $\text{SO}_3\text{R60}$ 、 $\text{COR47}$ 、 $\text{COOR60}$ 、 $\text{NR51R52}$  或 -L-G 基团;

**R47 是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$  或  $\text{NR48R49}$ ;**

**R48 和 R49**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{COCH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCF}_3$  或  $\text{COCH}_2\text{CF}_3$ ,

或者

**R48 和 R49**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

**R60 是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;**

**R51 和 R52**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{COCH}_3$ 、

$\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCF}_3$  或  $\text{COCH}_2\text{CF}_3$ ,

或者

**R51 和 R52**

与它们所键合的氮原子一起形成选自 1-吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-N-甲基哌嗪基和 4-吗啉基的 5-或 6-元环;

**L** 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CS}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONR}_{30}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CSNR}_{30}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{30}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CONR}_{31}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_{30}\text{CSNR}_{31}-$  或  $-\text{NR}_{30}\text{SO}_2\text{NR}_{31}-$ ;

**R30 和 R31**

各自独立地是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$  或  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

**G** 是基团  $\text{C}_a(\text{OR}_{32})_x\text{H}_{2a+1-x}$ , 其中一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$  或  $\text{NR}_{33}$  代替,

$\text{C}_b(\text{OR}_{32})_y\text{H}_{2b-1-y}$ , 其中一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$  或  $\text{NR}_{33}$  代替,

$\text{C}_c\text{H}_{2c+1}$ , 其中两个或多个  $\text{CH}_2$  基团被  $\text{O}$  或  $\text{NR}_{33}$  代替,  
 $-(\text{CH}_2)_z-\text{COOR}_{34}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{SO}_3\text{R}_{34}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z-\text{N}^+\text{R}_{35}\text{R}_{36}\text{R}_{37}$ ,  
 其中  $-(\text{CH}_2)_z$  单元的 1 或 2 个氢原子可以被基团  $\text{OR}_{32}$  代替、  
 $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}-\text{COOR}_{40}$  或  $-\text{CR}_{38}\text{R}_{39}\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ ,

**a** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**x** 是 2、3、4、5、6、7 或 8;

**R32** 是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{COCH}_3$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCF}_3$  或  $\text{COCH}_2\text{CF}_3$ ;

**R33** 是  $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$  或  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

**b** 是 3、4、5、6 或 7;

**y** 是 2、3、4、5、6 或 7;

**c** 是 3、4、5、6、7 或 8;

**z** 是 1 或 2;

**R34、R35、R36 和 R37**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**R38** 是 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y;

**n** 是 0、1、2、3 或 4;

**Y** 是 H; 具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 其中一些或全部碳原子可以被氟化, 并且一个或多个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O、S 或 NR<sub>43</sub> 代替;

或者是 COOR<sub>44</sub>、CONR<sub>45</sub>R<sub>46</sub>、NHC(NH)NH<sub>2</sub>、苯基或杂芳基, 且该苯基和杂芳基原子团可以被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自 CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub> 或 NH<sub>2</sub>;

**R43、R44、R45 和 R46**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**R39** 是 H;

**R40** 是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

**R41 和 R42**

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、COCH<sub>3</sub>、COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COCF<sub>3</sub> 或 COCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

其中 R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 或 R<sub>9</sub> 原子团中至少一个必须被 -L-G 基团所限定, 及其可药用盐和三氟乙酸盐。

在一个实施方案中, 优选这样的式 I 化合物, 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>3</sub> 是 H。

在另一个实施方案中, 优选这样的式 I 化合物, 其中 R<sub>2</sub> 和 R<sub>4</sub> 是 Cl。

在一个实施方案中, 优选这样的式 I 化合物, 其中 R<sub>5</sub> 是 H、CH<sub>3</sub> 或 CF<sub>3</sub>。

在另一个实施方案中, 优选这样的式 I 化合物, 其中 R<sub>6</sub> 是 H、OH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> 或 OCOCH<sub>3</sub>, 优选其中 R<sub>6</sub> 是 H 的化合物。

在一个实施方案中，优选这样的式 I 化合物，其中 R7、R8 和 R9 各自独立地是 H、OH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>R47、SO<sub>3</sub>R60、COR47、COOR60、NR51R52 或 -L-G 基团，其中

R47 是 H、CH<sub>3</sub> 或 NR48R49;

R48 和 R49

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub> 或 COCH<sub>3</sub>;

R60 是 H、CH<sub>3</sub>;

R51 和 R52

各自独立地是 H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 COCH<sub>3</sub>;

L 是 -NR30CO-、-CONR30- 或 -NR30CONR31-;

R30 和 R31

各自是 H;

G 是下列形式的基团：C<sub>a</sub>(OR32)<sub>x</sub>H<sub>2a+1-x</sub>、C<sub>b</sub>(OR32)<sub>y</sub>H<sub>2b-1-y</sub>，其中一个 CH<sub>2</sub> 基团可以被 O 代替，C<sub>c</sub>H<sub>2c+1</sub>，其中两个或多个 CH<sub>2</sub> 基团被 O 或 NR33 代替，-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>，其中 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 单元的 1 或 2 个氢原子可以被基团 OH、-CR38R39-COOR40 或 -CR38R39NR41R42 代替，

a 是 3、4、5 或 6;

x 是 2、3、4 或 5;

R32 是 H;

b 是 5 或 6;

y 是 2、3、4 或 5;

c 是 6、7 或 8;

R33 是 H 或 CH<sub>3</sub>;

R38 是 H、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>SH、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{COOH}$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}_{44}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、  
 $\text{COOH}$ 、苯基、4-羟基苯基、4-咪唑基或 3-吡啶基；

R39 是 H；

R40 是 H、 $\text{CH}_3$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

R41 和 R42

各自独立地是 H、 $\text{CH}_3$  或  $\text{COCH}_3$ ；

R44 是 H、 $\text{CH}_3$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

其中 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个必须被-L-G 基团所限定。

在一个实施方案中，优选这样的式 I 化合物，其中 R7、R8 或 R9 原子团中的一个 LG，其它 R7、R8、R9 原子团是 H、OH、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_{47}$ 、 $\text{SO}_3\text{R}_{60}$ 、 $\text{COR}_{47}$ 、 $\text{COOR}_{60}$  或  $\text{NR}_{51}\text{R}_{52}$ ，特别是氢或  $\text{COOH}$ ；特别优选这样的式 I 化合物，其中 R7、R8 或 R9 原子团中的一个 LG，其它 R7、R8、R9 原子团各自是 H。

在一个实施方案中，优选这样的式 I 化合物，其中 R7、R8 或 R9 原子团中的两个各自是 LG，R7、R8 或 R9 原子团中的一个氢。

尤其优选选自下组的式 I 化合物：

N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺，

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺，

N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺，

N-[3-((S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺，

N-[3-((R)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺，

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲

基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢吡喃-3-基)-脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-磺基-2-乙基)}脲,

氯化{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(乙基-2-三甲基铵)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2-丙基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2-丁基)}脲,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)苯甲酰胺,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)苯甲酰胺,

2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]琥珀酸,

2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-[1-羧基-5-胍基-2-戊基]脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2-丁基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2-丙基)}脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1-羟甲基-乙基)间苯二酰胺(isophthalamide),

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-双(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

2-[3-(1-羧基-2-羟基乙基-氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

2-氨基-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

2-氨基-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯, 和

[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯;

以及它们的可药用盐和三氟乙酸盐。

非常尤其优选的是选自下组的式 I 化合物:

N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[3-((S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

N-[3-((R)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己酰胺,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-羟甲基-四氢吡喃-3-基)-脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-磺基-2-乙基)}脲,

氯化{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(乙基-2-三甲基铵)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)苯甲酰胺,

3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1-羟甲基-乙基)苯甲酰胺,

2-(S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

2-(S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]琥珀酸,

2-(S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸,

N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-N'-[1-羧基-5-胍基-2S-戊基]脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲,

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)-脲,

1-[3-((R)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

1-[3-((S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-脲,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1-羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1,1-双羟甲基-乙基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)间苯二酰胺,

(S)-2-[3-((S)-1-羧基-2-羟基乙基-氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸,

(S)-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

(S)-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-2-氨基-5-胍基-戊酰胺,

(S)-2-氨基-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

(S)-2-氨基-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰胺,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸,

{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸,

{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-苯基]-胍基}-乙酸,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-胍基}-乙酸乙酯,

{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
 {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
 {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
 {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
 {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸乙酯,  
 {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
 {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
 {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
 {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
 {3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
 {3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-脲基}-乙酸,  
 [4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
 [4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯,  
 [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯, 和  
 [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(S)-基)-苯基]-氨基甲酸 2-甲氧基乙酯;  
 以及它们的可药用盐和三氟乙酸盐。

G 项下所述的  $C_a(OR_{32})_xH_{2a+1-x}$  型基团可以是直链的或支链的。这导致多羟基化的烷基链, 例如从单糖构件衍生得到的多羟基化的烷基链, 其通过连接单元 L 与苯基原子团键合。因此, 式  $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$

优选描述多羟基化的环状烷基取代基。将  $\text{CH}_2$  单元替换为  $\text{O}$  产生例如吡喃糖苷或呋喃糖苷碳水化合物构件的种类,正如实施例9中所实现的。 $\text{G}$  也可以从氨基酸类衍生得到,其通过氨基酸氨基或氨基酸羧基官能团键合,在这种情况下,氨基或羧基官能团被包括在连接单元  $\text{L}$  中。氨基酸侧链则存在于  $\text{R}_{38}$  中。

当式  $\text{I}$  化合物含有一个或多个不对称中心时,它们可以各自独立地具有  $\text{S}$  或  $\text{R}$  构型。化合物可以以旋光异构体、对映体、非对映体、外消旋物或其任意比例的混合物形式存在。

本发明包括式  $\text{I}$  化合物的所有互变异构形式。

烷基原子团可以是直链的或支链的。这也适用于它们带有取代基或作为其它原子团的取代基出现时,例如在氟代烷基原子团或烷氧基原子团中。烷基原子团的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基(=1-甲基乙基)、正丁基、异丁基(=2-甲基丙基)、仲丁基(=1-甲基丙基)、叔丁基(=1,1-二甲基乙基)、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、己基、庚基、辛基。优选的烷基原子团是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基。在烷基原子团中,一个或多个、例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17个氢原子可以被氟原子取代。这类氟代烷基原子团的实例有三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、七氟异丙基。取代的烷基原子团可以在任意所需的位置上被取代,例如被羟基取代。在烷基原子团中,一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$ 、 $\text{NH}$  或  $\text{N}$ -烷基代替。

链烯基原子团可以是直链的或支链的。这也适用于它们带有取代基时,例如在氟代链烯基原子团中。链烯基原子团可以在不同的位置是不饱和的。链烯基原子团的实例有丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基或庚烯基。在链烯基原子团中,一个或多个、例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个氢原子可以被氟原子取代。取代的链烯基原子团可以在任意所需的位置被取代,例如被羟基取代。在链烯基原子团中,一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被  $\text{O}$ 、 $\text{NH}$  或  $\text{N}$ -烷基代替。

酰基原子团可以是直链的或支链的。这也适用于它们具有取代基时。酰基原子团的实例有甲酰基、乙酰基、丙酰基或丁酰基。在酰基原子团中，一个或多个、例如 1、2、3、4、5、6 或 7 个氢原子可以被氟原子取代。

环烷基原子团的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。在环烷基原子团中，一个或多个、例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个氢原子可以被氟原子取代。取代的环烷基原子团可以在任意所需的位置被取代，例如被羟基取代。环烷基原子团也可以是分支的形式，如烷基环烷基或环烷基烷基，例如甲基环己基或环己基甲基。在环烷基原子团中，一个或多个  $\text{CH}_2$  基团可以被 O、NH 或 N-烷基代替。

苯基原子团可以是未取代的或者被相同或不同的原子团单或多取代，例如单、二或三取代。当苯基原子团被取代时，它优选带有一个或两个相同或不同的取代基。这同样适用于基团如苯基烷基、苯基羰基等中的取代的苯基原子团。苯基烷基原子团有例如苄基、1-苯基乙基或 2-苯基乙基。在单取代的苯基原子团中，取代基可以位于 2-位、3-位或 4-位。二取代的苯基可以在 2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位或 3,5-位被取代。在三取代的苯基原子团中，取代基可以位于 2,3,4-位、2,3,5-位、2,4,5-位、2,4,6-位、2,3,6-位或 3,4,5-位。

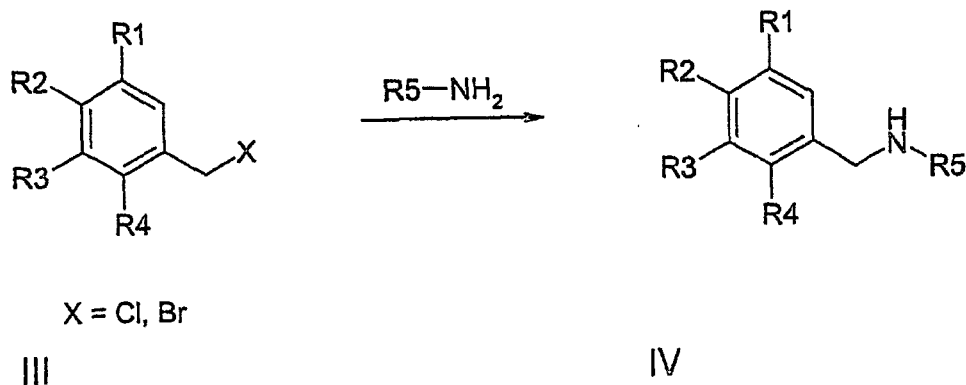
杂芳基原子团是这样的芳族环化合物，其中一个或多个环原子是氧原子、硫原子或氮原子，例如 1、2、3 或 4 个氮原子，1 或 2 个氧原子，1 或 2 个硫原子，或者是不同杂原子的组合。杂芳基原子团可以通过所有的位置键合，例如通过 1-位、2-位、3-位、4-位、5-位、6-位、7-位或 8-位键合。杂芳基原子团可以是未取代的或者被相同或不同的原子团单或多取代，例如单、二或三取代。杂芳基有例如 2-或 3-噁吩基，2-或 3-咪喃基，1-、2-或 3-吡咯基，1-、2-、4-或 5-咪唑基，1-、3-、4-或 5-吡唑基，1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基，1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基，1-或 5-四唑基，2-、4-或 5-噁唑基，3-、4-或 5-异噁唑基，1,2,3-噁二唑-4-或-5-

基, 1,2,4-噁二唑-3-或-5-基, 1,3,4-噁二唑-2-基或-5-基, 2-、4-或 5-噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 1,3,4-噻二唑-2-或-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、4-、5-或 6-嘧啶基, 3-或 4-哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-吡啶基, 1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或 7-吡唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或 8-噌啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或 8-喹喔啉基, 1-、4-、5-、6-、7-或 8-酞嗪基。也包括这些化合物的相应 N-氧化物, 即, 例如 1-氧基-2-、3-或 4-吡啶基。优选 5-或 6-元杂环, 例如咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基和吡啶基。

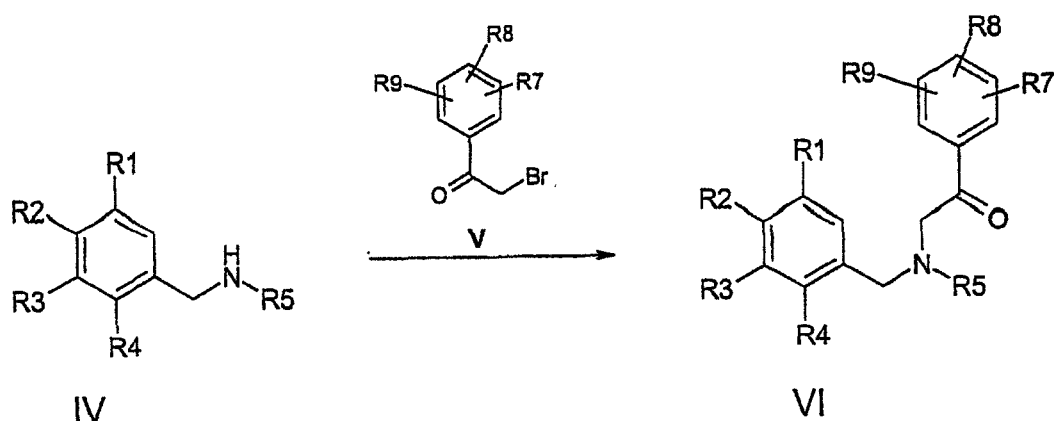
作为  $\text{CH}_2$  单元也包括烷基链末端的  $\text{CH}_3$  基团, 在这种情况下其被解释为  $\text{CH}_2\text{-H}$  基团。

还描述了制备式 I 化合物的方法。

这里所述的式 I 化合物可以从苺基胺前体 IV 开始制备。如果不是可商购获得的, 那么它们可以通过本领域技术人员已知的标准方法从相应的苺基氯化物或溴化物 III 和相应的胺合成。

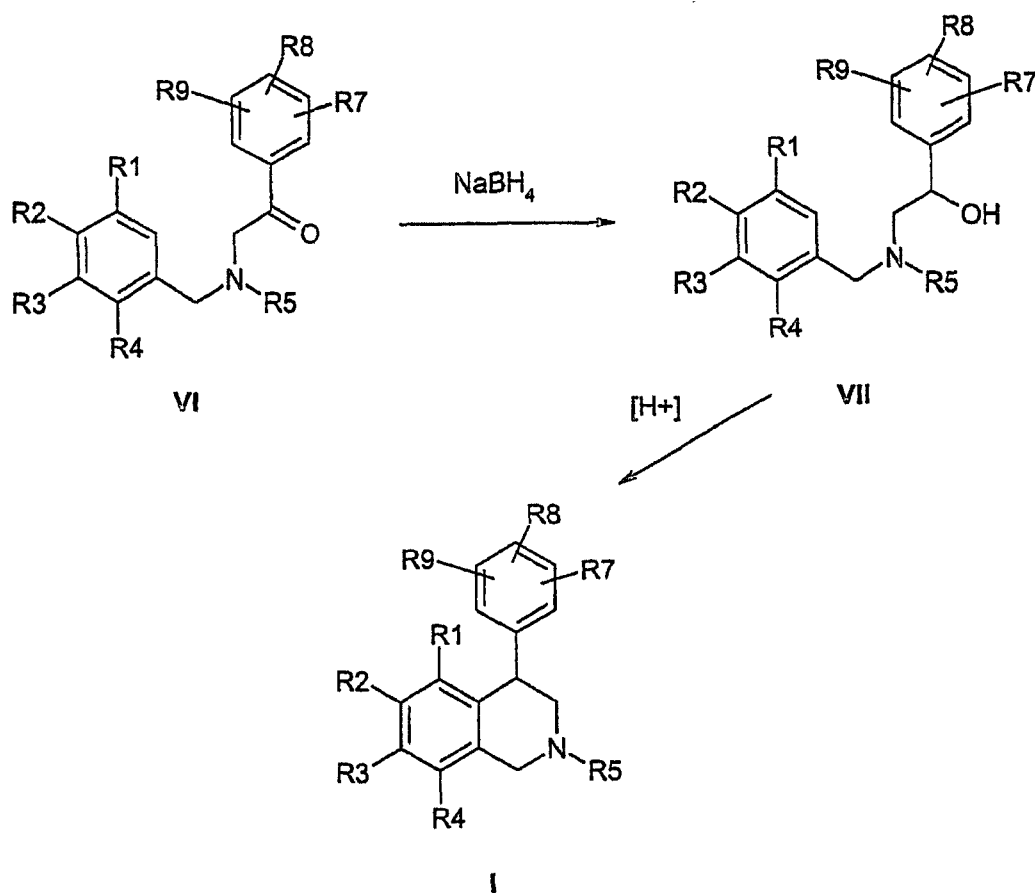


将以这种方式得到的苺基胺 IV 按照本领域技术人员已知的方式用适当取代的  $\alpha$ -溴苯乙酮化合物 V 烷基化。



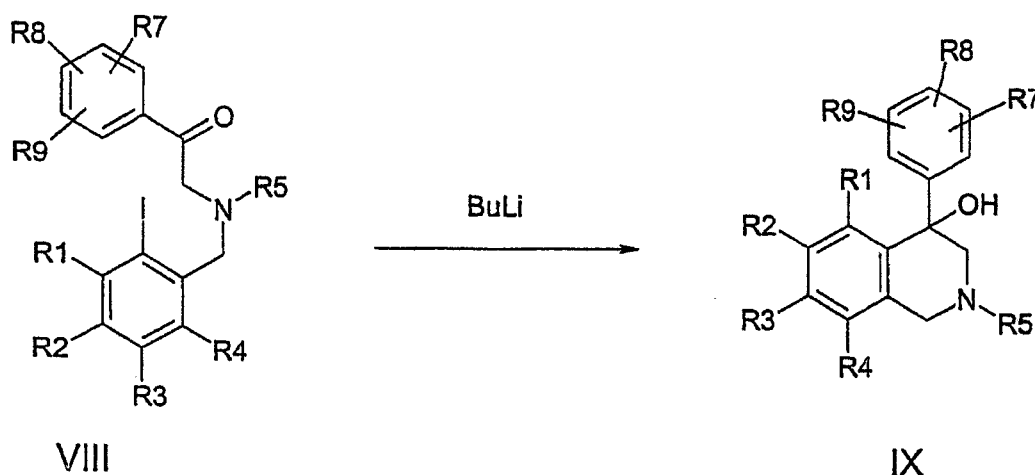
$\alpha$ -溴苯乙酮化合物 V 可以按照文献方法从相应的苯乙酮前体通过溴化作用得到。

通过还原 VI 中的羰基、然后将所得的醇 VII 进行酸催化环化(参见 *Tetrahedron Lett.*; 1989, 30, 5837; *Org. Prep. Proced. Int.*; 1995, 27, 513)可以通过已知方法得到所需的四氢异喹啉 I。



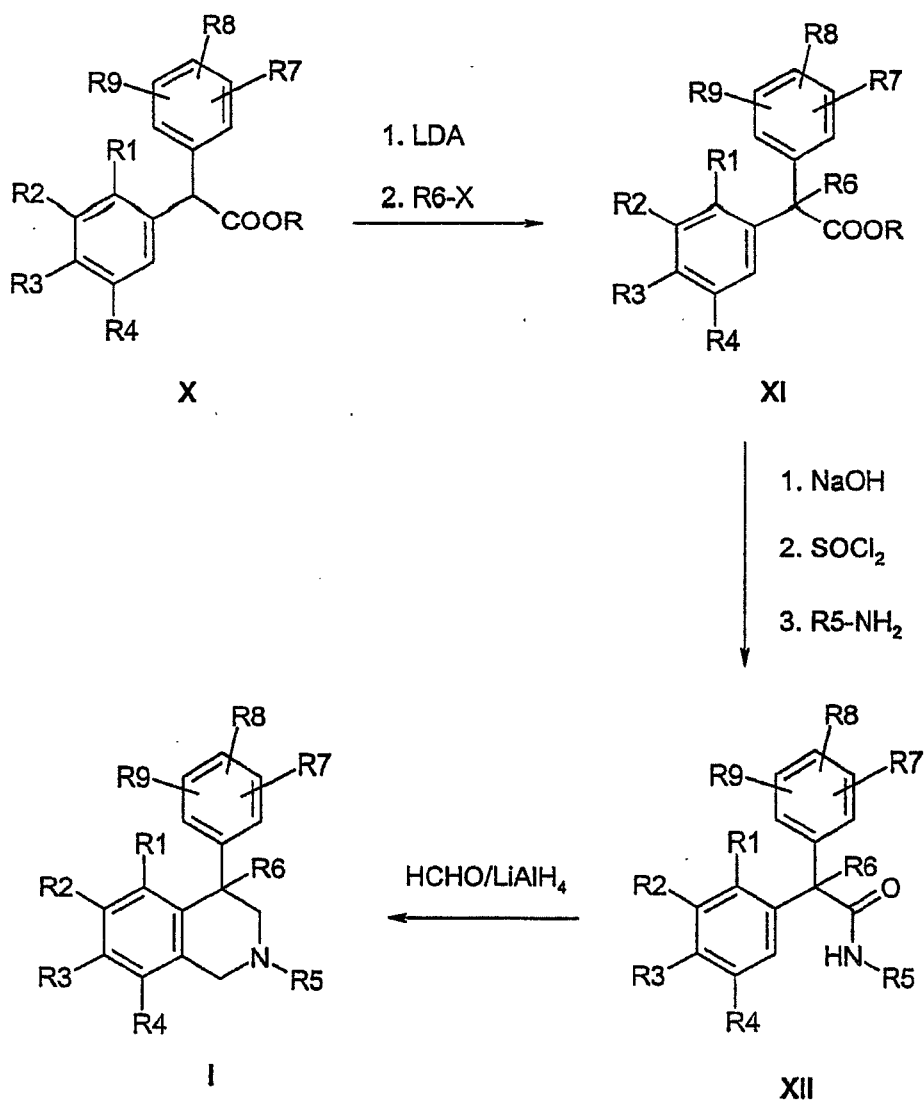
当 R6 不是 H 时,所需的式 I 化合物可以例如从碘化物 VIII 制备(参见 *Chem. Phram. Bull.*; 1994, 42, 67), 方法是进行卤素-金属置换, 然后

进行中间体有机锂类对羰基的亲核攻击(参见 Chem. Phram. Bull.; 1995, 43, 1543)。

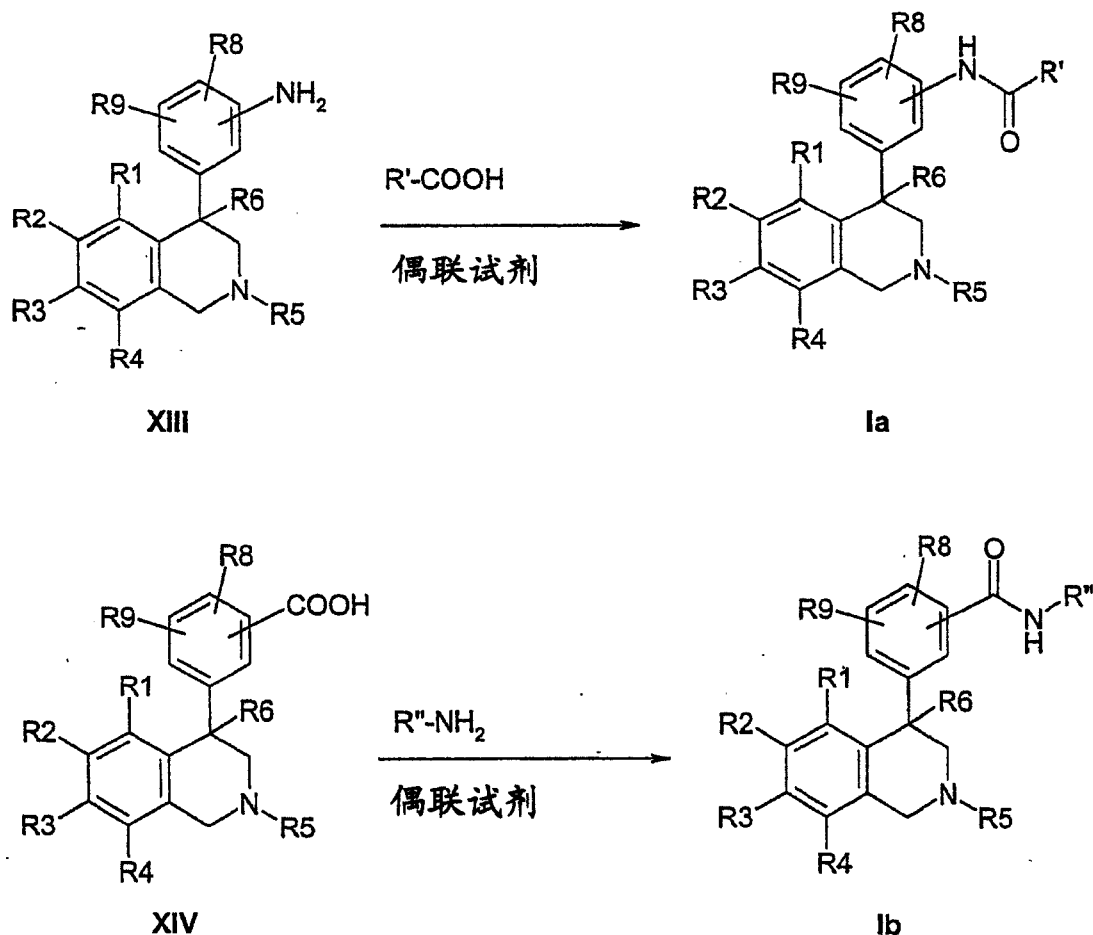


以这种方式合成的叔醇 IX 可以通过已知方法转化为其它衍生物, 例如从其衍生得到的醚或酯。

为了制备烷基-分支的类似物(I), 可以通过已知方法将适宜的二苯基乙酸酯 X 在  $\alpha$ -位用 R6 烷基化。所需产物 XI 可以通过标准方法转化为相应的酰胺 XII, 在 Pictet-Spengler 样反应中酰胺 XII 转化为所需的四氢异喹啉 I (参见 Tetrahedron; 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull.; 1985, 33, 340)。



L-G 取代基与 R7、R8 或 R9 位的键合可以例如通过酰胺键实现。在这种情况下，上述合成路线确保了 R7、R8 或 R9 原子团中至少一个以 NH<sub>2</sub> 或 COOH 基团形式存在。可以按照本领域技术人员已知的方式键合极性原子团，方法是使极性羧酸(例如必须被适当保护的葡萄糖酸)与 NH<sub>2</sub> 化合物 XIII 键合或者使极性胺(例如葡萄糖胺)与相应的-COOH 化合物 XIV 键合，产生碳酰苯胺(carboxanilide) Ia 或甲酰胺 Ib。



在式 II 至 XIV 化合物中，R<sub>1</sub> 至 R<sub>9</sub> 原子团各自如上所定义或者它们是被保护形式或前体阶段的官能团。

同样可以按照本领域技术人员已知的方式从前体分子 XIII 制备脲或硫脲化合物。

已有可能显示，式 I 化合物构成了优良的钠-氢交换蛋白(NHE)、尤其是钠-氢交换蛋白 3 亚型(NHE3)的抑制剂。

作为钠-氢交换蛋白 3 亚型(NHE3)抑制剂的四氢异喹啉已经在专利申请 WO 03048129 中有描述。专利申请 WO 03055880 描述了作为 NHE3 抑制剂的四氢异喹啉鎓盐的相关化合物类。然而，这些化合物的性质在各种方面都还不能令人满意，仍然需要具有更有利的药效学或药动学性质和适于治疗完全不同的病症的化合物。

NHE3 存在于各种动物体内，优选在胆囊、肠和肾内(Larry Fliegel 等, Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1998)，但是也可存在于脑内(E. Ma

等, *Neuroscience* 79: 591-603)。

由于它们出人意料的 NHE-抑制性质, 式 I 化合物适合用于预防和治疗由 NHE 活化和/或活化的 NHE 所导致的病症。本发明化合物的用途涉及预防和治疗兽医学和人医学中的急性和慢性病症。

因此, 本发明的 NHE 抑制剂适合用于治疗由缺血和/或再灌注引起的病症。

由于它们的药理性质, 这里所述的化合物非常适合作为抗心律失常药, 具有心保护作用, 可用于预防梗塞和用于治疗梗塞, 也可用于治疗心绞痛, 在这种情况下它们还以预防性方式抑制或者大大减少缺血诱发损伤形成中的病理生理学事件, 特别是缺血诱发的心律失常的诱发。由于它们具有针对病理性的缺氧和缺血情况的保护作用, 作为抑制细胞  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换机理的结果, 本发明所用的式 I 化合物可以用作治疗所有由缺血诱发的急性或慢性损害或者由此原发性或继发性诱发的病症的药物。这涉及其作为手术介入药物的用途, 例如在器官移植中, 在这种情况下所述化合物可以用于保护供体器官, 在移取期间保护所移取的器官, 例如在用生理溶液处理或贮存的过程中, 以及在转移至受体的过程中。所述化合物在进行血管成形手术介入时、例如对心脏或外周血管进行血管成形手术介入时同样是具有保护作用的有价值的药物。

根据它们针对缺血诱发损害的保护作用, 所述化合物也适合作为治疗神经系统、尤其 CNS 缺血的药物, 在这种情况下它们适合用于例如治疗中风或脑水肿。另外, 本发明所用的式 I 化合物同样适合用于治疗各种形式的休克, 例如变应性休克、心源性休克、低血容量性休克和细菌性休克。

另外, 所述化合物诱导呼吸动力的提高, 因此用于治疗下列临床病症和疾病中的呼吸障碍: 中枢性呼吸动力中断(例如中枢性睡眠呼吸暂停、婴儿猝死、术后缺氧)、肌肉相关性呼吸障碍、长期通气后的呼吸障碍、高山适应过程中的呼吸障碍、阻塞性和混和型睡眠呼吸暂停、伴有缺氧和高碳酸血症的急性和慢性肺部病症。

所述化合物还增加上部气道的肌肉紧张度，因此抑制打鼾。因此，所述化合物被有利地用于制备预防和治疗睡眠呼吸暂停和肌肉相关性呼吸障碍的药物并用于制备预防和治疗打鼾的药物。

作为增强作用和减少活性成分使用的结果，发现 NHE 抑制剂与碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺)的组合是有利的，在这种情况下后者引起代谢性酸中毒，因而本身增加呼吸活动。

另外，这里所述的化合物适合作为治疗和预防由中枢神经系统过度兴奋所诱发的疾病和病症的药物，特别是用于治疗癫痫型疾病、中枢诱发的阵挛性和强直性痉挛、心理抑郁状态、焦虑症和精神病。这里所述的 NHE 抑制剂可以单独使用或者与其它抗癫痫物质或抗精神病活性成分或碳酸酐酶抑制剂例如乙酰唑胺以及其它 NHE 抑制剂或钠-依赖性氯化物-碳酸氢盐交换蛋白(NCBE)抑制剂组合使用。

已经发现，本发明所用的化合物具有轻泻作用，因此可以有利地用作轻泻剂或用于有便秘风险的情况中。

另外，本发明的化合物可以有利地用于预防和治疗由肠部缺血状态和/或随后的再灌注所诱发的急性与慢性肠道病症。这类并发症可以例如由不适当的肠蠕动引起，正如例如在手术介入后经常见到的那样，可用于便秘或肠活动大大减少的情况中。

也存在预防胆结石形成的可能性。

另外，本发明所用的式 I 化合物对细胞增殖具有强抑制作用，例如对成纤维细胞增殖和血管平滑肌细胞增殖。因此，式 I 化合物可用作其中细胞增殖构成原发性或继发性原因的病症的有价值的治疗剂，因此可用作抗动脉粥样硬化剂、对抗糖尿病晚期并发症的物质、对抗慢性肾衰竭、癌症、心脏纤维化病症以及肺纤维化、肝纤维化或肾纤维化、器官肥大与增生(例如心脏和前列腺肥大与增生)的物质，因而可用于预防和治疗充血性心力衰竭或者用于前列腺增生或前列腺肥大的情况中。

本发明的化合物是有效的细胞钠-质子反向转运蛋白(Na/H 交换蛋白)抑制剂，该反向转运蛋白在很多病症(原发性高血压、动脉粥样硬化、

糖尿病等)中以及在容易测量的那些细胞例如红细胞、血小板或白细胞中升高。因此,本发明所用的化合物适合作为优良的和简单的科学工具,例如将它们用作诊断剂,用于确定和区分高血压以及动脉粥样硬化、糖尿病和糖尿病晚期并发症、增殖病症等的不同形式。

另外,式 I 化合物适合用于预防性疗法,用于预防高血压的形成和治疗高血压,例如原发性高血压,因为它们减少或者完全抑制肾小管系统对 NaCl 的重吸收。因此,它们也非常适合作为用于治疗高血压的药物的组合和制剂组合伙伴。例如,它们可以与具有噻嗪样作用的利尿剂、袢利尿剂、醛固酮与伪醛固酮拮抗剂组合,例如氢氯噻嗪、吲达帕胺、多噻嗪、呋塞米、吡咯他尼、托拉塞米、布美他尼、阿米洛利、氨苯蝶啶。另外,本发明的 NHE 抑制剂可以与 ACE 抑制剂组合使用,例如雷米普利、依那普利或卡托普利。其它有利的组合伙伴还有  $\beta$ -阻滞剂。

所述的 NHE 抑制剂同样可以用于预防和治疗血栓形成性病症,因为作为 NHE 抑制剂,它们既能抑制血小板本身的聚集,还可抑制或防止凝血介质的过度释放,特别是冯·威尔布兰德(von Willebrand)因子。因此,本发明的 NHE 抑制剂可以与其它抗凝活性成分组合,例如乙酰水杨酸、凝血酶拮抗剂、Xa 因子拮抗剂、具有纤维蛋白溶解作用的药物、VIIa 因子拮抗剂等。本发明的 NHE 抑制剂与 NCBE 抑制剂的组合应用是特别有益的。

还已经发现,NHE 抑制剂对血清脂蛋白具有有益的影响。公认的是,血脂水平过高又称为高脂蛋白血症,构成动脉硬化性血管损伤、尤其是冠心病形成的重要危险因素。因此,降低升高的血清脂蛋白对动脉粥样硬化损伤的预防和消退是非常重要的。因此,本发明所用的化合物可通过消除致病性危险因素而用于预防和消退动脉粥样硬化损伤。本发明的 NHE 抑制剂也可以有利地与其它抗动脉硬化活性成分组合,例如贝特类药物、LD2 受体活性增量调节物如 MD-700 和 LY295427、胆固醇或胆汁酸吸收抑制剂或他汀类抗高胆固醇血症药例如普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀。这种对抗内皮功能障碍综合征的血管保护作用使式 I 化

合物成为用于预防和治疗冠状动脉痉挛、外周血管病症如间歇性跛行、动脉粥样化形成和动脉粥样硬化、左心室肥大和扩张型心肌病以及血栓形成性病症的重要药物。

所述化合物也可以用于治疗由原生动物所导致的疾病，尤其适合作为抗疟剂。另外，所述化合物适合用于控制吮吸性寄生虫，如蚊、蜱、蚤和植物害虫。

根据它们的保护作用，所述化合物也适合作为保持健康和延长生命的药物。

一般而言，这里所述的 NHE 抑制剂可以有利地与其它调节细胞内 pH 的化合物组合，可用的组合伙伴有碳酸酐酶抑制剂、碳酸氢盐离子转运系统如钠-碳酸氢盐协同转运蛋白或钠-依赖性氯化物-碳酸氢盐交换蛋白的抑制剂以及其它 NHE 抑制剂，例如对其它 NHE 亚型具有抑制作用的抑制剂，因为它们可以增强这里所述的 NHE 抑制剂的药理学相关的 pH 调节作用。

因此，所述化合物可有利地用于制备预防和治疗睡眠呼吸暂停和肌肉相关性呼吸障碍的药物；制备预防和治疗打鼾的药物；制备降血压的药物；制备具有轻泻作用、预防和治疗肠阻塞的药物；制备预防和治疗由中枢与外周器官缺血和再灌注所诱发的病症如急性肾衰竭、中风、内源性休克状态、肠病症等的药物；制备治疗糖尿病晚期损害和慢性肾病、特别是所有与蛋白质/白蛋白排泄增加有关的肾炎症(肾炎)的药物；制备治疗高胆固醇血症的药物；制备预防动脉粥样化形成和动脉粥样硬化的药物；制备预防和治疗由胆固醇水平升高所诱发的病症的药物；制备预防和治疗由内皮功能障碍所诱发的病症的药物；制备治疗外寄生虫感染的药物；制备与降血压物质、优选血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、利尿剂、醛固酮拮抗剂或血管紧张素受体拮抗剂组合治疗所述疾病的药物。已经发现，式 I 的 NHE 抑制剂与降低血脂水平的性活性成分、优选 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如洛伐他汀或普伐他汀)的组合是一种有益的组合，后者产生降血脂作用并因而增加式 I 的 NHE 抑制剂的降血

脂性质，该组合具有增强的作用并且减少了活性成分的使用。

本发明要求保护式 I 的钠-质子交换抑制剂作为降低升高的血脂水平的新药物的施用，以及钠-质子交换抑制剂与降血压和/或降血脂药物的组合。

本发明还涉及用于人、兽或植物保护用途的包含有效量的式 I 化合物和/或其可药用盐的治疗组合物，以及用于人、兽或植物保护用途的包含有效量的、单独的或与一种或多种其它药理活性成分或药物组合的式 I 化合物和/或其可药用盐的治疗组合物。

包含式 I 化合物或其可药用盐的药物可以例如通过口服、胃肠外、肌内、静脉内、直肠、鼻、吸入、皮下施用或通过适合的透皮剂型施用，优选的施用取决于病症的特征。式 I 化合物可以单独或与药物赋形剂一起用于兽医学或人医学和植物保护。药物一般含量为 0.01mg 至 1g/剂量单位的式 I 的活性成分和/或它们的可药用盐。

基于他们的专业知识，适合于所需药物制剂的赋形剂是本领域技术人员所熟悉的。除了溶剂、凝胶形成剂、栓剂基质、片剂赋形剂和其它活性成分载体以外，还有可能使用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂或着色剂。

就口服施用形式而言，将活性化合物与适合于此目的的添加剂如载体、稳定剂或惰性稀释剂相混合并通过常规方法转化为适合的剂型如片剂、包衣片剂、硬明胶胶囊剂、水性、醇性或油性溶液剂。可用的惰性载体的实例包括阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉，特别是玉米淀粉。制剂可以是干颗粒形式或湿颗粒形式。可用的油性载体或可用的溶剂的实例有植物或动物油，如向日葵油或鱼肝油。

就皮下、经皮或静脉内施用而言，将所用的活性化合物、如果需要还有常规用于此目的的物质如增溶剂、乳化剂或其它赋形剂转化为溶液剂、混悬剂或乳剂。可用溶剂的实例有：水、生理盐水或醇，例如乙醇、丙醇、甘油，另外还有糖溶液，如葡萄糖或甘露醇溶液，或者所述不同溶剂的混合物。

用于以气雾剂或喷雾剂形式施用的适合的药物制剂的实例有式 I 的活性成分在可药用溶剂、特别是乙醇或水或者这类溶剂的混合物中的溶液剂、混悬剂或乳剂。如果需要，制剂还可以包含其它药用赋形剂，如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及抛射气体。这类制剂通常含有浓度为以重量计约 0.1 至 10%、特别是以重量计约 0.3 至 3% 的活性成分。

待施用的式 I 活性成分的剂量和施用频率取决于所用化合物的效力和作用持续时间；另外还取决于待治疗疾病的性质和严重程度，以及所治疗的哺乳动物的性别、年龄、体重和个体反应性。

平均而言，在患者体重约 75kg 的情况下，式 I 化合物的日剂量为从至少 0.001mg/kg 体重、优选 0.1mg/kg 体重高至至多 30mg/kg 体重、优选 1mg/kg 体重。如果疾病急性发作，例如在发生高山呼吸暂停状态后短时间内，可能需要更高的剂量。尤其是在静脉内施用的情况下，例如在处于重症监护室的心脏病发作患者中，可能需要高达 300mg/kg/天的剂量。日剂量可以分为一个或多个、例如至多 4 个分剂量。

当式 I 化合物含有一个或多个酸性或碱性基团和/或一个或多个碱性杂环时，本发明也包括相应的生理学或毒理学上可接受的盐，特别是可药用盐。例如，式 I 化合物可以在酸性基团上脱质子并可以例如以碱金属盐、优选钠或钾盐形式或者以铵盐例如以与氨、有机胺或氨基酸的盐形式被使用。含有碱性基团的式 I 化合物也可以以它们与无机或有机酸的生理学上可接受的酸加成盐形式被使用，例如盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、葡糖酸盐等。

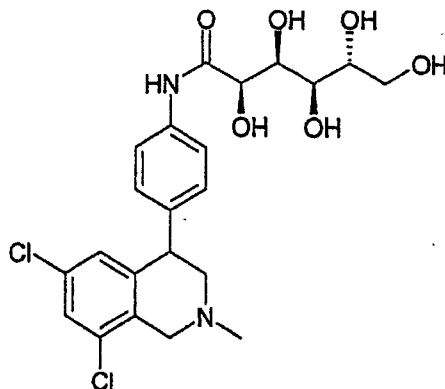
## 实验说明和实施例

所用缩写的列表：

|                |        |
|----------------|--------|
| R <sub>t</sub> | 保留时间   |
| TFA            | 三氟乙酸   |
| HPLC           | 高效液相色谱 |

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| <b>eq</b>      | 当量                                         |
| <b>LCMS</b>    | 液相色谱-质谱                                    |
| <b>MS</b>      | 质谱                                         |
| <b>ESI</b>     | 电喷雾离子化                                     |
| <b>RT</b>      | 室温                                         |
| <b>THF</b>     | 四氢呋喃                                       |
| <b>TOTU</b>    | O-[(乙氧羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓<br>四氟硼酸盐 |
| <b>DMSO</b>    | 二甲基亚砷                                      |
| <b>abs.</b>    | 无水                                         |
| <b>decomp.</b> | 分解                                         |
| <b>DMF</b>     | 二甲基甲酰胺                                     |
| <b>DMAP</b>    | 4-二甲氨基吡啶                                   |
| <b>HOBt</b>    | 1-羟基苯并三唑                                   |
| <b>DIC</b>     | 二异丙基碳二亚胺                                   |
| <b>ACN</b>     | 乙腈                                         |
| <b>DEA</b>     | 二乙胺                                        |

实施例 1: N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺



中间体 1: 2,4-二氯苄基甲基胺

用文献方法制备(J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111)。

**中间体 2: N-[4-(2-溴乙酰基)苯基]乙酰胺**

用本领域技术人员已知的方式通过将 N-(4-乙酰基苯基)乙酰胺溴化合成。

首先将起始化合物(0.256mol)加入到 300ml 乙酸中,在 60°C 下滴加 39.9g 溴(1.0eq)在 60ml 乙酸中的溶液。1.5 小时后,将混合物冷却至室温,将反应混合物加入到 1L 冰水中。抽滤滤出沉淀,用水洗涤并干燥,分离出 60g 标题化合物(m.p.: 192°C)。

**中间体 3: N-{4-[2-(2,4-二氯苄基氨基)乙酰基]苯基}乙酰胺**

首先将 37.1g (0.195mol)中间体 1 加入到 400ml 二噁烷中,与 60g (0.234mol)中间体 2 在 600ml 二噁烷中的溶液混合。加入 134ml 三乙胺,将混合物在室温下搅拌 4 小时。放置过夜后,滤出沉淀,在真空中浓缩滤液。用乙酸乙酯吸收残余物,用 NaHCO<sub>3</sub> 和 H<sub>2</sub>O 洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。将所得油性残余物用乙酸乙酯/乙醚混合物研磨,得到 36g 中间体 3,为结晶性固体(m.p.: 115-117°C)。

**中间体 4: N-{4-[2-(2,4-二氯苄基氨基)-1-羟基乙基]苯基}乙酰胺**

将 36g (0.099mol)中间体 3 溶于 500ml 甲醇,在 0°C 下与 7.8g (2eq)硼氢化钠混合。将混合物在 0°C 下再搅拌 30 分钟,在室温下再搅拌 1 小时。关于后处理,浓缩反应混合物,使残余物在 1N HCl 与乙酸乙酯之间分配。取出水相,调至 pH 9,用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。以这种方式得到的粗产物无需进一步纯化即可使用。

**中间体 5: N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]乙酰胺**

将 20g (0.054mol)中间体 4 溶于 250ml 二氯甲烷,在 0°C 下与 250ml 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 逐滴混合。将混合物在 0°C 下搅拌 2 小时,在室温下搅拌 1 小时。关于后处理,将反应混合物加入到冰水中,抽滤滤出沉淀。用 300ml 1N NaOH 吸收沉淀,用乙酸乙酯萃取 3 次。干燥有机相并浓缩,得到粗产物,将其用二异丙醚研磨,分离出 11.7g 标题化合物,为结晶性固体(m.p.: 205-206°C)。

**中间体 6: 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺**

将 3.0g (8.6mmol) N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]乙酰胺(中间体 5)溶于 100ml 20%乙醇钠溶液, 加热至回流达 4 小时。加入另外 2.0g (29.4mmol)固体乙醇钠, 将混合物加热至回流达另外 3 小时。关于后处理, 在真空中除去溶剂, 用 200ml H<sub>2</sub>O 吸收残余物, 用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。关于进一步纯化, 在硅胶上进行色谱处理(1:1 乙酸乙酯/庚烷), 以定量收率得到苯胺, 为微黄色油状物。

**中间体 7: 2,3,4,5,6-五-O-乙酰基葡萄糖酰氯**

标题化合物用文献方法合成(Org. Syntheses, 1961, 41, 79-82)。

**中间体 8: N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五-O-乙酰基己酰胺**

首先将 614mg (2.0mmol) 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(中间体 6)加入到 20ml 吡啶中, 在 0°C 下与 1.28g (3.0mmol) 2,3,4,5,6-五-O-乙酰基葡萄糖酰氯在 10ml 二氯甲烷中的溶液混合。将混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟, 在室温下搅拌 1 小时。关于后处理, 浓缩混合物, 用二氯甲烷吸收残余物。用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤 1 次, 用 1N HCl 洗涤 2 次, 再用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。以这种方式得到的粗产物(1.12g)无需进一步纯化即可用于下面的反应。

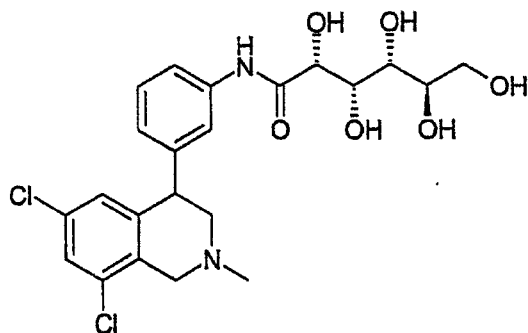
**1: N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺**

将中间体 8 中所得粗产物溶于 30ml 甲醇, 在室温下分批与 452mg (8.4mmol)甲醇钠混合。在室温下 1 至 2 小时后, 用 1N HCl 调节 pH 至约 7, 在真空中除去溶剂。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液吸收残余物, 用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。在硅胶上进行色谱处理, 使用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱, 得到 373mg 标题化合物, 为淡黄色固体。

**1a:** N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺盐酸盐

将 201mg (0.4mmol) N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺(实施例 1 化合物)用 75ml H<sub>2</sub>O 吸收,在室温下与 4.14ml 0.1M HCl 混合。将混合物搅拌 15 分钟,过滤并冷冻干燥,得到 177mg 所需的盐酸盐。

**实施例 2:** N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺



**中间体 1:** 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺

从 2,4-二氯苄基甲基胺(实施例 1, 中间体 1)和 N-[3-(2-溴乙酰基)苯基]乙酰胺(参见实施例 1, 中间体 2)开始,按照与实施例 1 中所述合成路线相似的方式制备苯胺衍生物 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(参见实施例 1, 中间体 6)。

**中间体 2:** N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五-O-乙酰基己酰胺

将 3.1g (10mmol) 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(中间体 1)溶于 100ml 吡啶,在 0°C 下与 1.2 当量 2,3,4,5,6-五-O-乙酰基葡萄糖酰氯在 60ml 二氯甲烷中的溶液混合。将混合物在室温下搅拌。一旦反应监测表明完全转化,就浓缩混合物,用二氯甲烷吸收残余物。用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次,用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤 1 次,用 1N HCl 洗涤 2 次,再用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次,然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。以这种方式得到的粗产物(6.91g)无需进一步纯化即可用于下面的反应。

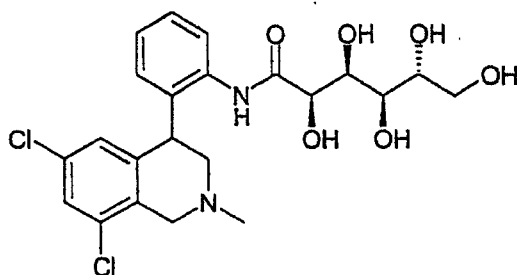
**2: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺**

在室温下,将6.91g来自中间体2的粗产物混合到含2.79g (51.7mmol) 甲醇钠的200ml 甲醇中。在室温下1至2小时后,用1N HCl调节pH至约7,在真空中除去溶剂。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液吸收残余物,用乙酸乙酯萃取2次。合并有机相,用MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。在硅胶上进行色谱处理,使用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱,得到2.05g 标题化合物,为淡黄色固体。

**2a: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺盐酸盐**

将300mg (0.6mmol) N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺(实施例2化合物)用100ml H<sub>2</sub>O吸收,在室温下与6.18ml 0.1M HCl混合。将混合物搅拌15分钟,过滤并冷冻干燥,得到294mg 所需的盐酸盐。

**实施例3: N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺**



**中间体1: N-[2-(2-溴乙酰基)苯基]乙酰胺**

将31g (0.175mol) N-(2-乙酰基苯基)乙酰胺(通过按照 Fuerstner, Alois; Jumbam, Denis N.; Tetrahedron; 48, 29, 5991-6010 (1992)将2-氯基苯乙酮用乙酰氯酰化制备)溶于200ml 冰醋酸。加入127ml 33% HBr的冰醋酸溶液,然后在室温下缓慢加入8.75ml (0.175mol)溴。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物加入到1.5L 冰水中搅拌,抽滤滤出沉淀的产物,用冰水充分洗涤,在真空中干燥。根据HPLC和NMR,粗产

物含有一些反应物和二溴化产物，但是就进一步反应而言是足够纯净的(约 85%)。收率：43g。

中间体 2: N-(2-{2-[(2,4-二氯苄基)甲基氨基]乙酰基}苯基)乙酰胺

将 12.4g (65.24mmol) 2,4-二氯苄基甲基胺(实施例 1, 中间体 1)溶于 200ml 二噁烷。向其中加入同样溶于 200ml 二噁烷的 19.96g 上述溴化粗产物和 45ml 三乙胺。将混合物在室温下搅拌过夜，然后过滤。蒸发滤液，将残余物用乙酸乙酯吸收，用饱和碳酸氢钠和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并通过旋转蒸发浓缩。根据 NMR，粗产物(20.4g)就进一步反应而言是足够纯净的。

中间体 3: N-(2-{2-[(2,4-二氯苄基)甲基氨基]-1-羟基乙基}苯基)乙酰胺

将 20g 前一阶段的粗产物(约 50mmol)溶于 200ml 甲醇，在冰浴中冷却至  $<5^{\circ}\text{C}$ 。在充分搅拌的同时，分批加入 4.3g (109mmol) 硼氢化钠，加入方式应使内部温度不超过  $10^{\circ}\text{C}$ 。随后，继续在冰浴中再搅拌 30 分钟，在室温下搅拌 1 小时。放置过夜后，蒸发混合物，将残余物用乙酸乙酯吸收，用水洗涤 3 $\times$ ，用氯化钠溶液洗涤 1 $\times$ ，用硫酸钠干燥并通过旋转蒸发浓缩。粗产物(19.4g)无需进一步纯化即可使用。

中间体 4: 1-(2-氨基苯基)-2-[(2,4-二氯苄基)甲基氨基]乙醇

将 10g 来自前一阶段的粗产物溶于 300ml 甲醇。加入 200ml 浓盐酸，将混合物在  $50^{\circ}\text{C}$  下搅拌 10 小时。使混合物冷却，倒入水中，用 20% NaOH 调节 pH 至 10-12。用乙酸乙酯萃取产物，将合并的萃取液用氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发。粗产物(9.9g)含有一点氯化钠，但是其不会破坏进一步的反应。

中间体 5: 2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺

将 9.9g 来自前一阶段的粗产物溶于 350ml 氯仿。在冰浴中冷却的同时，滴加 123ml 浓硫酸。在冰浴中搅拌 2 小时，然后使混合物逐渐温热至室温，最后加热至  $50^{\circ}\text{C}$  过夜。将冷却的混合物倒在冰上，用氢氧化钠溶液调至碱性(pH  $> 10$ )。取出有机相，将水相用二氯甲烷萃取 2 次，合并有机相，用水和 NaCl 洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发。

中间体 6: N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五-O-乙酰基己酰胺

将 614mg (2.0mmol) 2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(中间体 5)溶于 20ml 吡啶,在 0°C 下与 1.5 当量 2,3,4,5,6-五-O-乙酰基葡萄糖酰氯在 10ml 二氯甲烷中的溶液混合。将混合物在室温下进行搅拌。一旦反应监测表明完全转化,就浓缩混合物,用二氯甲烷吸收残余物。用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次,用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤 1 次,用 1N HCl 洗涤 2 次,再用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次,然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。以这种方式得到的粗产物(1.27g)无需进一步纯化即能用于下面的反应。

3: N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺

将 1.27g 来自中间体 6 的粗产物在 30ml 甲醇中、在室温下与 513mg (9.5mmol) 甲醇钠混合。在室温下 1 至 2 小时后,用 1N HCl 调节 pH 至约 7,在真空中除去溶剂。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液吸收残余物,用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相,再用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。在硅胶上进行色谱处理,使用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱,得到 313mg 标题化合物,为淡黄色固体。

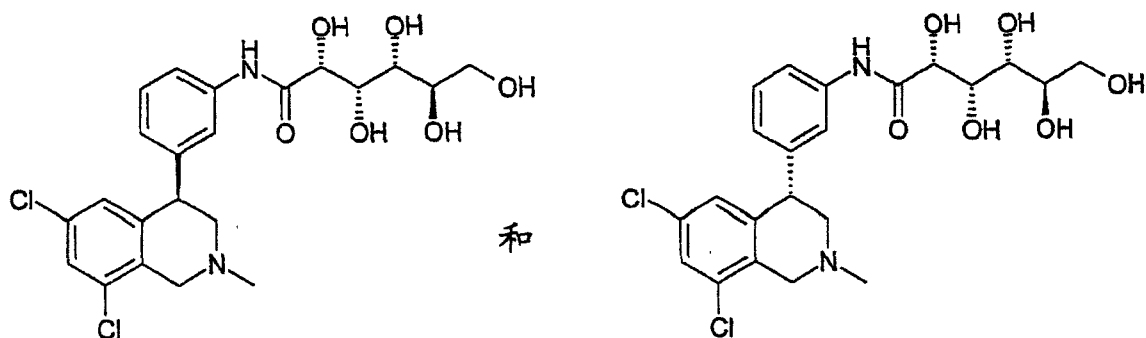
3a: N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺盐酸盐

将 145.5mg (0.3mmol) N-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-2,3,4,5,6-五羟基葡萄糖酰胺(实施例 3 化合物)用 75ml H<sub>2</sub>O 吸收,在室温下与 3.0ml 0.1M HCl 混合。将混合物搅拌 15 分钟,过滤并冷冻干燥,得到 149mg 所需的盐酸盐。

#### 实施例 4:

4a: N-[(R)-3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺和

4b: N-[(S)-3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺



在手性相上将 2.0g 实施例 2 的化合物分离为两种非对映体。

基线分离的制备分离条件：

手性柱： Chiralpak AD9 250 × 50mm + Chiralpak AD2 250 × 50mm

溶剂： 2:1:1 庚烷:乙醇:甲醇

流速： 150ml/分钟

手性相上的分析数据：

手性柱： Chiralpak ADH/40 250 × 4.6

溶剂： 2:1:1 庚烷:乙醇:甲醇

流速： 1ml/分钟

温度： 30°C

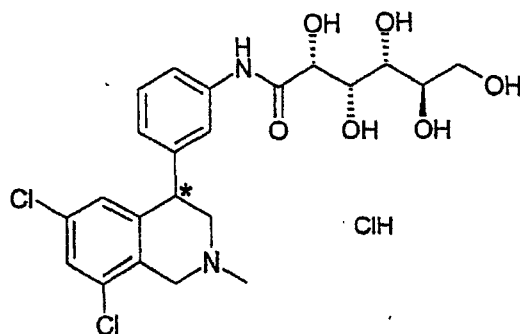
非对映体 A 的保留时间： 4.5 分钟

非对映体 A 的收率： 988mg

非对映体 B 的保留时间： 7.5 分钟

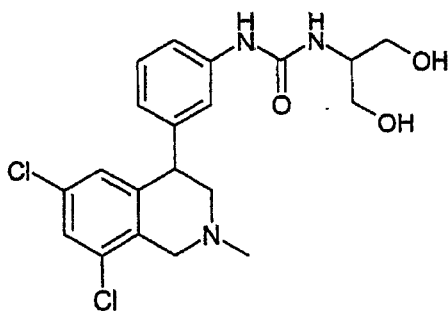
非对映体 B 的收率： 942mg

实施例 5: N-[(R 或 S)-3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺盐酸盐



将 300mg (0.6mmol) N-[(R 或 S)-3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己酰胺(实施例 4a 或 4b 化合物; 非对映体 B)用 20ml H<sub>2</sub>O 吸收, 在室温下与 6.18ml 0.1M HCl 混合。将混合物搅拌 15 分钟, 过滤并冷冻干燥, 得到 297mg 所需的盐酸盐。

实施例 6: 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基乙基)脲



中间体 1: [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐

将 350mg (1.1mmol) 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 2 化合物, 中间体 1)溶于 17.5ml 二氯甲烷, 在搅拌的同时与 230mg (1.1mmol)氨基甲酸 4-硝基苯酯混合。4.5 小时后, 再加入 0.1 当量(23mg)氨基甲酸 4-硝基苯酯, 将溶液搅拌过夜。关于后处理, 滤出所得沉淀, 用二氯甲烷洗涤。以这种方式得到的粗产物无需进一步纯化即可进一步反应。

6: 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基乙基)脲

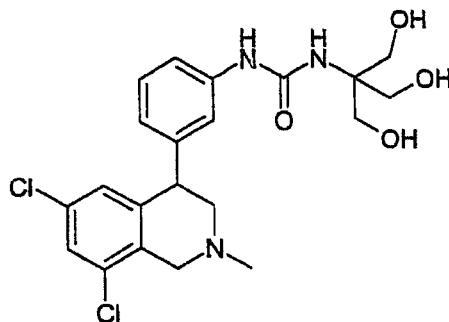
将 1.02g (2.0mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(中间体 1)溶于 30ml abs. DMF, 在 0°C 下与 200.5mg (2.2mmol) 2-氨基-1,3-丙二醇在 25ml abs. DMF 中的溶液混合。将混合物在室温下搅拌 3 小时。放置过夜后, 在真空中除去溶剂, 使残余物在乙酸乙酯与饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液之间分配。取出有机相, 将水

相再用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相，用饱和 NaCl 溶液洗涤，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将以这种方式得到的粗产物在硅胶上进行色谱处理(二氯甲烷/甲醇混合物)，得到 500mg 所需的脲。

**6a:** 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基乙基)脲盐酸盐

将 200mg 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1-羟甲基乙基)脲(实施例 6 化合物)溶于 40ml 0.1M HCl，过滤并冷冻干燥，得到 194mg 所需的盐酸盐。

**实施例 7:** 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基乙基)脲

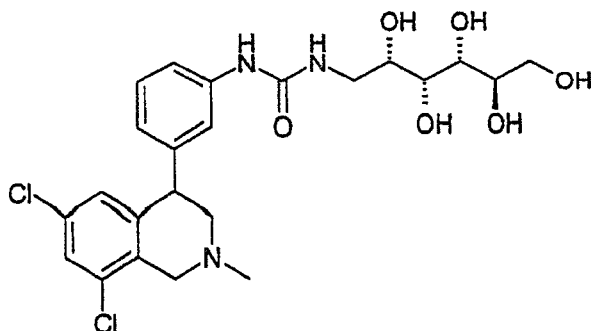


使 1.02g (2.0mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6，中间体 1)与 2-氨基-2-羟甲基丙烷-1,3-二醇按照与实施例 6 中所述相似的方式进行反应。经过相似的后处理，得到 395mg 标题化合物。

**7a:** 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基乙基)脲盐酸盐

进行与实施例 6a 所述方法相似的步骤，由 200mg 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基乙基)脲(实施例 7 化合物)开始，得到 195mg 所需的盐酸盐。

**实施例 8:** 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)脲

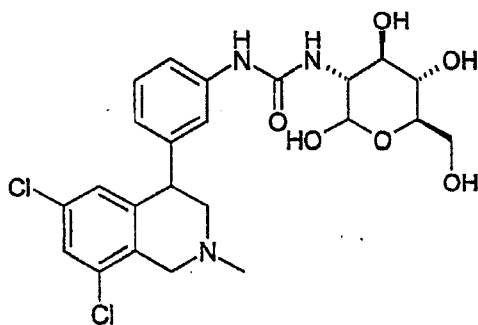


使 1.02g (2.0mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6, 中间体 1)与 D-葡萄糖胺按照与实施例 6 中所述相似的方式进行反应。经过相似的后处理, 得到 273mg 标题化合物。

8a: 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)脲盐酸盐

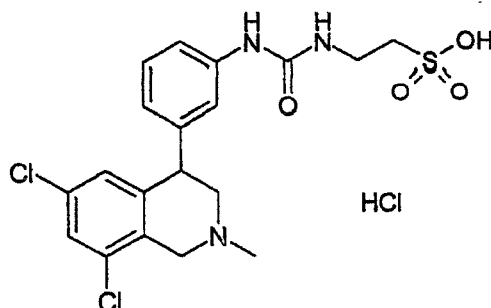
进行与实施例 6a 中所述方法相似的步骤, 由 200mg 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(2S,3R,4R,5R,6-五羟基己基)脲(实施例 8 化合物)开始, 得到 181mg 所需的盐酸盐。

实施例 9: 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-三羟基-6-羟甲基四氢吡喃-3-基)脲



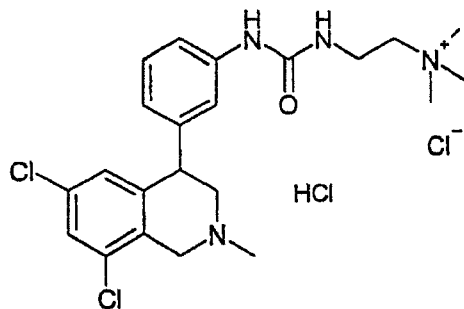
首先将 254mg (0.5mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6, 中间体 1)加入到 7ml abs. DMF 中, 在 0°C 下与 119mg (0.55mol) 盐酸 D-葡萄糖胺在 5ml abs. DMF 中的混悬液混合。通过与实施例 6 中所述方法相似的步骤, 在硅胶上进行色谱处理后得到 87mg 标题化合物。

**实施例 10: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-磺基-2-乙基)}脲盐酸盐**



将 1.02g (2.0mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6, 中间体 1)在 30ml abs. DMF 中、于 0°C 下与 275mg (2.2mmol) 2-氨基乙磺酸和 0.83ml (6.0mmol) 三乙胺混合, 在室温下搅拌 2 小时。放置过夜后, 从已经生成的沉淀中滤出液体, 在真空中浓缩。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液吸收残余物, 过滤并用 1N HCl 中和, 有固体沉淀出来。将其滤出并干燥, 得到 356mg 标题化合物, 为粗产物。将母液冷冻干燥, 将残余物用二氯甲烷研磨。将不溶性残余物(634mg)与已经得到的沉淀(356mg)合并, 在硅胶上进行色谱处理。进一步经制备 HPLC 纯化后, 合并产物级分并冷冻干燥。将以这种方式得到的产物溶于 1N HCl, 再次冷冻干燥, 得到所需的盐酸盐。反复溶于  $\text{H}_2\text{O}$  并进一步冷冻干燥, 得到 271mg 标题化合物。

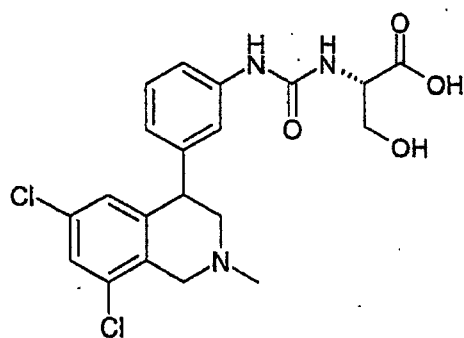
**实施例 11: 氯化 {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(乙基-2-三甲基铵)}脲盐酸盐**



将 1.02g (2.0mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6, 中间体 1)溶于 30ml abs.

DMF, 在 0°C 下与 333mg (1.9mmol) 氯化 2-氨基乙基三甲基铵盐酸盐在 5ml DMF 中的溶液混合。加入 0.277ml (2.0mmol) 三乙胺后, 将混合物在室温下搅拌 4 小时。放置过夜后, 将混合物过滤, 在真空中浓缩。用 H<sub>2</sub>O 吸收残余物, 冷冻干燥, 得到 1.77g 粗产物。在制备 HPLC 上纯化, 得到所需产物, 通过溶于 1N HCl 并冷冻干燥可以将其转化为标题化合物。反复溶于 H<sub>2</sub>O 并进一步冷冻干燥后, 得到 544mg 所需的盐酸盐。

实施例 12: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲



中间体 1: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-乙氧羰基-3-羟基-2S-丙基)}脲

将 254mg (0.5mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6, 中间体 1)溶于 7ml abs. DMF, 在 0°C 下与 93mg (0.55mmol) (S)-丝氨酸乙酯盐酸盐在 5ml abs. DMF 中的溶液混合。加入 104μl (0.75mmol) 三乙胺后, 将混合物在室温下进行搅拌。放置过夜后, 按照实施例 6 中所述的方式进行后处理, 得到 184mg 标题化合物。

12: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲

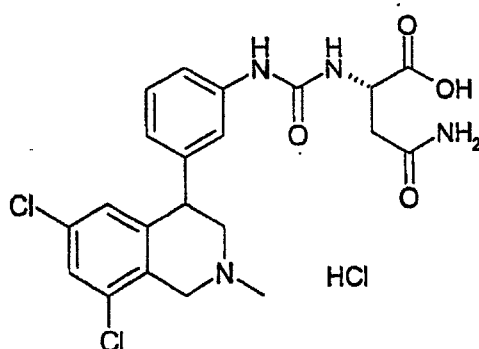
将 170mg (0.36mmol) {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-乙氧羰基-3-羟基-2S-丙基)}脲(中间体 1)溶于 2ml 甲醇, 与 2ml 2M KOH 混合。在室温下 3 小时后, 浓缩混合物, 用 H<sub>2</sub>O 吸收

残余物。一旦通过加入稀 HCl 达到 pH 约 7, 就从已经生成的沉淀中滤出液体。干燥后得到 89mg 标题化合物。

12a: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲盐酸盐

将 51mg {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲(实施例 12 化合物)溶于 20ml 0.1M HCl, 冷冻干燥, 得到 52mg 所需的盐酸盐。

实施例 13: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲盐酸盐



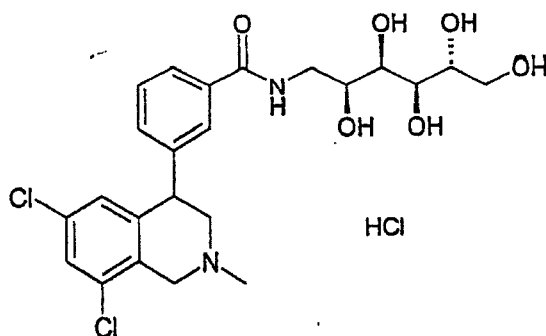
中间体 1: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-叔丁氧羰基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲

使 254mg (0.5mmol) 4-硝基苯基[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸酯盐酸盐(实施例 6 中间体 1)与 124mg (0.55mmol) (S)-天冬酰胺叔丁酯盐酸盐按照与实施例 12 中所述方法相似的方式反应, 得到 220mg 标题化合物。

13: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲盐酸盐

将 210mg (0.4mmol)中间体 1 溶于 3ml 三氟乙酸, 在室温下放置 3 小时。随后, 浓缩混合物, 将残余物用乙醚研磨, 抽滤滤出, 得到 230mg 相应的三氟乙酸盐。通过溶于 0.1N HCl、然后冷冻干燥将其转化为所需的盐酸盐。

**实施例 14: 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺盐酸盐**



**中间体 1: 3-乙酰基苯甲酸**

按照本领域技术人员已知的方式通过水解腈基由 3-乙酰基苄腈制备标题化合物。

**中间体 2: 3-乙酰基苯甲酸乙酯**

按照本领域技术人员已知的方式通过将 3-乙酰基苯甲酸(中间体 1)进行酸催化的酯化制备标题化合物。

**中间体 3: 3-(2-溴乙酰基)苯甲酸乙酯**

按照与实施例 1, 中间体 2 中所述方法相似的方式, 由 3-乙酰基苯甲酸乙酯(中间体 2)合成标题化合物。

**中间体 4: 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸乙酯**

按照与实施例 1 项下所述合成路径相似的方式, 从 3-(2-溴乙酰基)苯甲酸乙酯(中间体 3)和 2,4-二氯苄基甲基胺(实施例 1, 中间体 1)继续该方法, 在烷基化反应、还原和环闭合反应之后得到 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸乙酯。

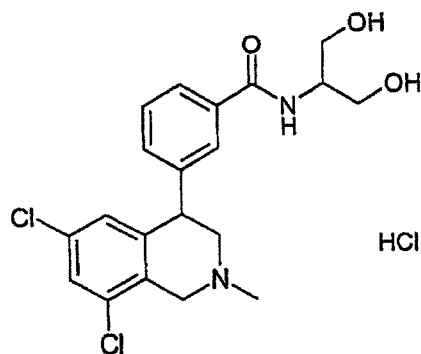
**中间体 5: 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸**

将 3.3g 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸乙酯(中间体 4)溶于 60ml 甲醇, 与 60ml 2N KOH 混合。在 50°C 下 2 小时后, 在真空中浓缩混合物, 使残余物在水和乙醚之间分配。将水相用 2N HCl 调节至 pH 约 6, 抽滤滤出所生成的沉淀。干燥, 得到 1.7g 标题化合物, 为无色固体。

**14: 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)苯甲酰胺盐酸盐**

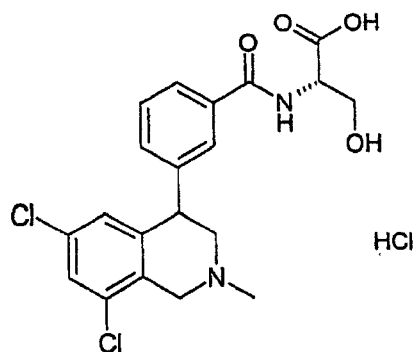
首先将 300mg (0.9mmol) 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸(中间体 5)加入到 10ml DMF 中,在 0°C 下与 0.137ml (1.0mmol) 三乙胺和 354mg (1.1mmol) TOTU 混合。将混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟,在室温下搅拌 30 分钟。随后,将该溶液滴加到第二个溶液中,该溶液由在 10ml DMF 和 3ml H<sub>2</sub>O 中的 196mg (1.08mmol) D-葡萄糖胺与 0.137ml (1.0mmol)三乙胺组成,在室温下进行搅拌。2 小时后,在真空中浓缩混合物,将残余物在硅胶上纯化。在制备 HPLC 上进一步纯化后,得到所需的苯甲酰胺,为三氟乙酸盐。溶于 0.1N HCl、然后冷冻干燥,得到所需的盐酸盐,为无色固体。

**实施例 15: 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1-羟甲基乙基)苯甲酰胺盐酸盐**



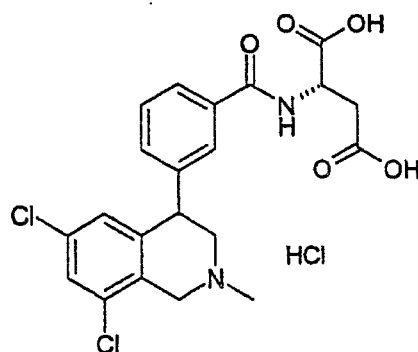
按照与实施例 14 中所述方法相似的方式,从 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸(实施例 14, 中间体 5)和 2-氨基-1,3-丙二醇开始制备标题化合物。

**实施例 16: (S)-2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸盐盐酸盐**



按照与实施例 14 中所述方法相似的方式, 从 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸(实施例 14, 中间体 5)和 L-(+)-丝氨酸开始制备标题化合物。

实施例 17: (S)-2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]琥珀酸盐盐酸盐



中间体 1: (S)-2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]琥珀酸二叔丁酯

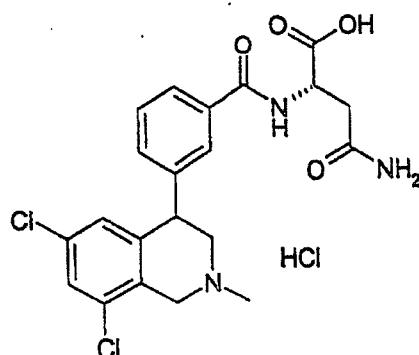
使 300mg (0.9mmol) 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸(实施例 14, 中间体 5)按照与实施例 14 中所述方法相似的方式与 304mg (1.0mmol)天冬氨酸二叔丁酯进行 TOTU-介导的偶联反应, 在制备 HPLC 上纯化后得到 170mg 标题化合物, 为三氟乙酸盐。

17: 2S-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]琥珀酸盐盐酸盐

将 170mg 2S-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]琥珀酸二叔丁酯(中间体 1)溶于 15ml 二氯甲烷, 与 5ml 三氟乙酸混合。在室温下 1 小时后, 在真空中浓缩混合物, 用 30ml 0.1N HCl 吸收

残余物并冷冻干燥。反复溶于  $H_2O$  并进一步冷冻干燥后, 得到 130mg 标题化合物。

实施例 18: (S)-2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸盐盐酸盐



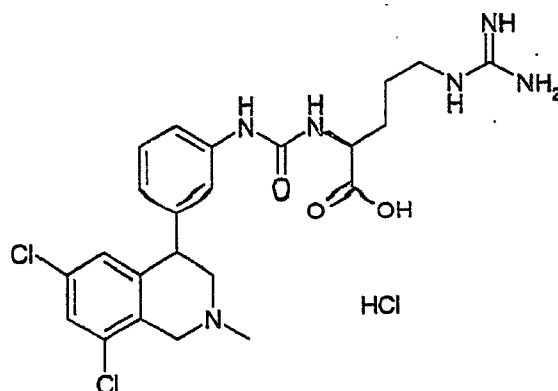
中间体 1: (S)-2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸叔丁酯

使 300mg (0.9mmol) 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酸(实施例 14, 中间体 5)按照与实施例 14 中所述方法相似的方式与 242mg (1.08mmol)天冬氨酸叔丁酯进行 TOTU-介导的偶联反应, 在硅胶上纯化后得到 550mg 标题化合物。

18: (S)-2-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸盐盐酸盐

将 550mg 2S-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-4-琥珀酰胺酸叔丁酯(中间体 1)溶于 20ml 二氯甲烷, 在室温下与 5ml 三氟乙酸混合。3 小时后, 在真空中浓缩混合物, 与甲苯进行 1 次共蒸馏。在加热下将残余物溶于 0.1N HCl, 过滤, 在真空中浓缩。将残余物溶于  $H_2O$  并冷冻干燥, 得到 322mg 标题化合物。

实施例 19: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-[1-羧基-5-胍基-2S-戊基]脲盐酸盐



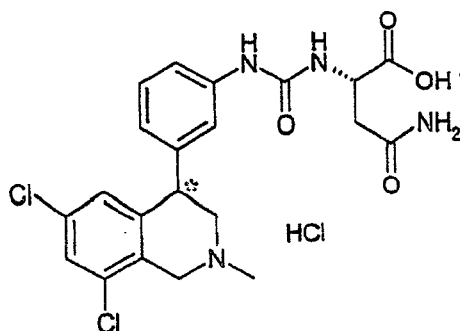
中间体 1: 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-[1-叔丁氧羰基-5-N'-(2,2,5,7,8-五甲基铬酰基-6-磺酰基)胍基-2S-戊基]脲

将 373mg (0.73mmol) [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 6, 中间体 1)溶于 10ml abs. DMF, 在 0°C 下与 400mg (0.8mmol) S-2-氨基-5-(N'-(2,2,5,7,8-五甲基铬酰基-6-磺酰基)胍基戊酸叔丁酯按照与实施例 6 中所述方法相似的方式反应, 在硅胶上进行色谱处理后得到 657mg 标题化合物。

19: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-N'-[1-羧基-5-胍基-2S-戊基]脲盐酸盐

将 590mg 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-[1-叔丁氧羰基-5-N'-(2,2,5,7,8-五甲基铬酰基-6-磺酰基)胍基-2S-戊基]脲用 25ml 三氟乙酸吸收, 在室温下搅拌 1 小时。然后, 在真空中浓缩混合物, 将残余物用乙醚研磨, 抽滤滤出。用 1N HCl 吸收所得粗产物, 过滤并冷冻干燥。在制备 HPLC 上纯化后, 浓缩产物级分, 溶于 0.1N HCl, 冷冻干燥。然后, 反复溶于 H<sub>2</sub>O, 之后进一步冷冻干燥, 得到 170mg 标题化合物。

实施例 20: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲盐酸盐



中间体 1:

1a: (R)-3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺, 和

1b: (S)-3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺

将 10g 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 2, 中间体 1)在手性相上分离为对映体。

基线分离的制备分离条件:

手性柱: Chiralpak AD10 50 × 10cm, 经过基础预处理

溶剂: 45:4:1 乙腈:乙醇:甲醇

流速: 300ml/分钟

手性相上的分析数据:

手性柱: Chiralpak ADH/33 250 × 4.6, 经过基础预处理

溶剂: 45:4:1 乙腈:乙醇:甲醇

流速: 1ml/分钟

温度: 30°C

对映体 A 的保留时间: 4.498 分钟

对映体 A 的收率: 4.0g

对映体 B 的保留时间: 5.480 分钟

对映体 B 的收率: 4.5g

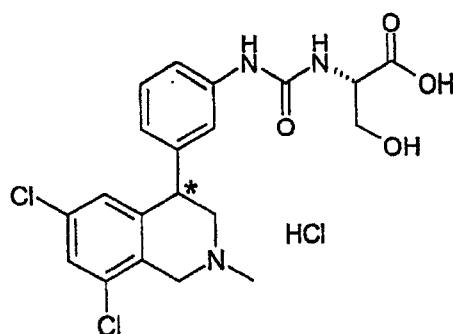
中间体 2: (R 或 S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐

使 1.54g (5.0mmol) 中间体 1 的对映体 B 与 1.1 当量氯甲酸 4-硝基苯酯按照与实施例 6, 中间体 1 中所述方法相似的方式反应, 得到 1.87g 标题化合物。

{N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-N'-(1-羧基-4-氨基羧基-2S-丁基)}脲盐酸盐

从 (R 或 S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(中间体 2)和(S)-天冬氨酸叔丁酯盐酸盐开始,按照与实施例 13 中所述合成路径相似的方式制备标题化合物,为非对映体纯形式。

实施例 21: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲盐酸盐



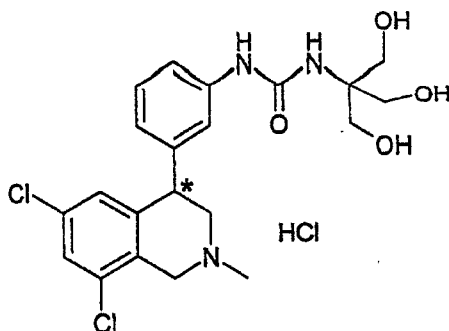
中间体 1: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-N'-(1-叔丁氧羰基-3-丁氧基-2S-丙基)}脲

使 509mg (1.0mmol) (R 或 S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 20, 中间体 2)与 280mg (1.1mmol) (S)-2-氨基-3-叔丁氧基丙酸叔丁酯盐酸盐按照与实施例 12, 中间体 1 中所述相似的方式反应, 得到 460mg 标题化合物。

21: {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-N'-(1-羧基-3-羟基-2S-丙基)}脲盐酸盐

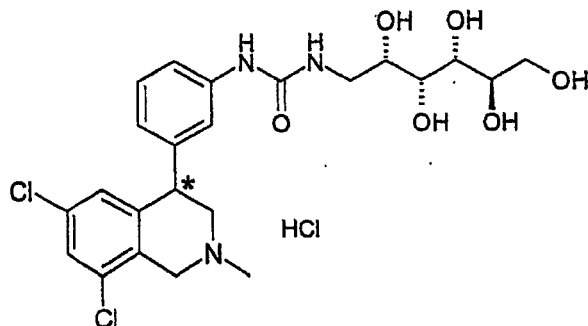
将 270mg (0.49mmol) {N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-N'-(1-叔丁氧羰基-3-丁氧基-2S-丙基)}脲(中间体 1)在 12ml 三氟乙酸中于室温下搅拌 1 小时。然后, 浓缩混合物。将残余物用乙醚研磨, 抽滤滤出, 得到 247mg 三氟乙酸盐。将其溶于 30ml H<sub>2</sub>O/30ml 1N HCl 并冷冻干燥。反复溶于 H<sub>2</sub>O, 然后冷冻干燥, 得到 182mg 标题化合物。

实施例 22: 1-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-(R 或 S)-基)苯基]-3-(2-羟基-1,1-双羟甲基乙基)脲盐酸盐



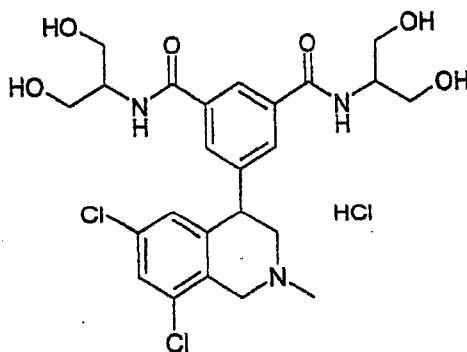
从 509mg (1.0mmol) (R 或 S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 20, 中间体 2)和 2-氨基-2-羟甲基丙烷-1,3-二醇开始, 通过与实施例 7/7a 中所述方法相似的步骤, 得到 101mg 所需的对映体纯的盐酸盐。

实施例 23: 1-[3-((R 或 S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)脲盐酸盐



从 509mg (1.0mmol) (R 或 S)-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]氨基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐(实施例 20, 中间体 2)和 D-葡萄糖胺开始, 通过与实施例 8/8a 中所述方法相似的步骤, 得到 169mg 所需的对映体纯的盐酸盐。

实施例 24: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1-羟甲基乙基)间苯二酰胺盐酸盐



### 中间体 1: 1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酮

将 5.16g (20mmol) 3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于 100ml abs. THF, 在 0°C 下与 31.25ml 1.6M 甲基锂的乙醚溶液混合。将混合物在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H<sub>2</sub>O 水解过量的甲基锂, 在真空中除去溶剂。用二氯甲烷吸收残余物, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤。取出有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。在硅胶上进行色谱处理, 得到 3.97g 标题化合物。

### 中间体 2: 1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-2-溴乙酮

将 2.97g (11.6mmol) 1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酮(中间体 1)溶于 15ml 冰醋酸, 在 0°C 下与 1.82g (11.4mmol) Br<sub>2</sub> 混合, 在 50°C 下搅拌 2.5 小时。放置过夜后, 将反应混合物加入到冰中, 用乙酸乙酯萃取 2 次。合并乙酸乙酯相, 再用 H<sub>2</sub>O 洗涤 2 次, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 得到 4g 标题化合物。

### 中间体 3: 4-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

按照与实施例 1 项下所述合成路径相似的方式继续该方法, 从 1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-2-溴乙酮(中间体 2)和 2,4-二氯苄基甲基胺(实施例 1, 中间体 1)开始, 在烷基化反应、还原和环闭合反应之后得到 4-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉。

### 中间体 4: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)间苯二酸

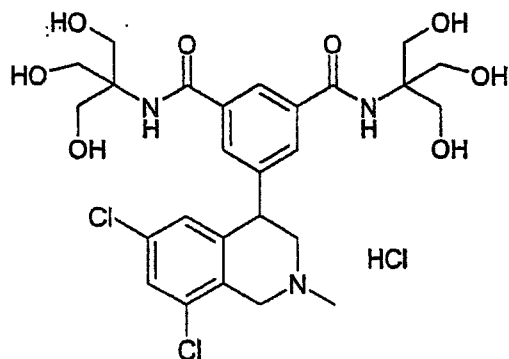
将 800mg (1.9mmol) 4-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(中间体 3)引入到 6ml 氯磺酸与 5ml 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 的混合物中, 随后加热至 100°C 达 6 小时。关于后处理, 将混合物加入到冰中, 抽滤滤出沉淀, 干燥, 得到 772mg 所需的间苯二酸, 为硫酸氢盐。

**24: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1-羟甲基乙基)间苯二酰胺盐酸盐**

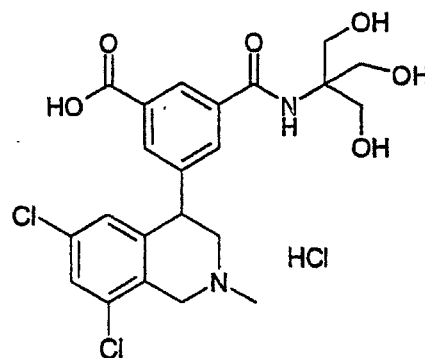
将 95mg 中间体 4 溶于 4ml DMF, 在 0°C 下加入 75.9mg (0.75mmol) 三乙胺与 164mg (0.5mmol) TOTU 在 3ml DMF 中的溶液。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 30 分钟。将所得溶液加入到 46mg (0.5mmol) 2-氨基-1,3-丙二醇在 5ml DMF 中的溶液中。加入另外 50.6mg (0.5mmol) 三乙胺后, 将混合物在室温下进行搅拌。关于后处理, 在真空中除去溶剂, 将残余物在硅胶上纯化。在制备 HPLC 上进一步纯化后, 浓缩产物级分, 溶于 1N HCl, 冷冻干燥, 分离出 48mg 标题化合物。

**实施例 25: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双(2-羟基-1,1-双羟甲基乙基)间苯二酰胺盐酸盐和**

**实施例 26: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-(2-羟基-1,1-双羟甲基乙基)间苯二酰胺盐酸盐**



25

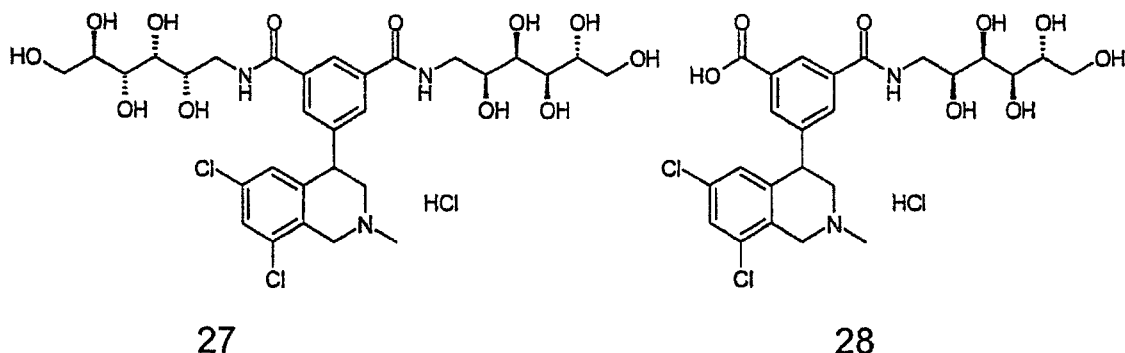


26

使 95mg 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)间苯二酸(实施例 24, 中间体 4)与 2-氨基-2-羟甲基丙烷-1,3-二醇在 TOTU-介导的反应中按照与实施例 24 中所述方法相似的方式进行反应。在随后的硅胶纯化中, 可以分离出 2 个级分, 将其均在制备 HPLC 上进一步纯化。浓缩产物级分, 溶于稀 HCl, 随后冷冻干燥, 得到 17mg 实施例 25 的标题化合物和 33mg 实施例 26 的标题化合物。

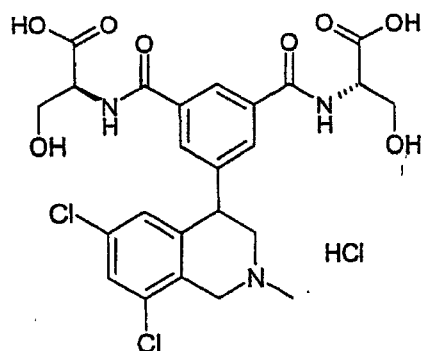
实施例 27: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N,N'-双((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)间苯二酰胺盐酸盐和

实施例 28: 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)间苯二酰胺盐酸盐



从 95mg 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)间苯二酸(实施例 24, 中间体 4)开始, 通过与实施例 25/26 中所述方法相似的步骤, 得到 11mg 实施例 27 的化合物和 29mg 实施例 28 的化合物。

实施例 29: (S)-2-[3-((S)-1-羧基-2-羟基乙基氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸盐盐酸盐



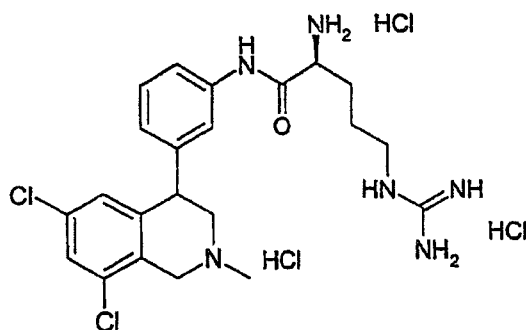
中间体 1: (S)-3-叔丁氧基-2-[3-((S)-2-叔丁氧基-1-叔丁氧羰基乙基氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]丙酸叔丁酯

使 95mg 5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)间苯二酸(实施例 24, 中间体 4)按照与实施例 24 中所述的 TOTU 偶联相似的方式与 127mg (S)-2-氨基-3-叔丁氧基丙酸叔丁酯盐酸盐反应, 在硅胶上进行色谱处理后得到 200mg 标题化合物。

**29: (S)-2-[3-((S)-1-羧基-2-羟基乙基氨基甲酰基)-5-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯甲酰氨基]-3-羟基丙酸盐盐酸盐**

将 200mg 中间体 1 在 5ml 三氟乙酸中于室温下搅拌 1 小时。然后，在真空中除去溶剂，将残余物用乙醚研磨，抽滤滤出。将以这种方式得到的三氟乙酸盐溶于稀 HCl，冷冻干燥，得到 109mg 标题化合物。

**实施例 30: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(S)-2-氨基-5-胍基戊酰胺盐酸盐**



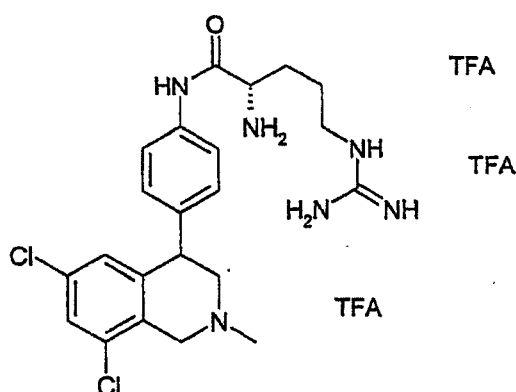
**中间体 1: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-2S-叔丁氧羰基氨基-5-(N',N''-二叔丁氧羰基)胍基戊酰胺**

首先将 570mg (1.2mmol) (S)-5-(N',N''-二叔丁氧羰基胍基)-2-叔丁氧羰基氨基戊酸加入到 10ml DMF 中，加入 405mg (4.0mmol) 三乙胺。冷却至 0°C 后，加入 406mg (3.0mmol) HOBt、379mg (3.0mmol) DIC 和 61mg (0.5mmol) DMAP。然后，将混合物在 0°C 下与 307mg (1.0mmol) 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 2，中间体 1)在 6ml DMF 中的溶液混合，在室温下进行搅拌。关于后处理，在真空中除去溶剂，用乙酸乙酯吸收残余物，用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤。取出有机相，将水相再用乙酸乙酯萃取 1 次。合并有机相，用 2N HCl 洗涤 1 次，用 H<sub>2</sub>O 洗涤 1 次，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，通过旋转蒸发浓缩。随后在硅胶上进行色谱处理，得到 237mg 标题化合物。

**30: N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(S)-2-氨基-5-胍基戊酰胺盐酸盐**

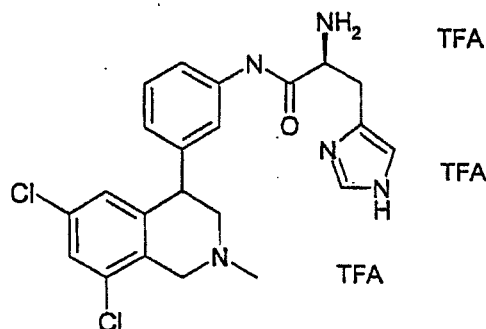
将 237mg 中间体 1 溶于 5ml 二氯甲烷, 在 0°C 下与 1ml 三氟乙酸混合。使混合物温热至室温, 搅拌 24 小时。然后, 从混合物中除去溶剂, 用甲苯共蒸馏 1 次。将以这种方式得到的产物溶于 25ml 0.1N HCl, 过滤并冷冻干燥。反复溶于 H<sub>2</sub>O, 然后冷冻干燥, 得到 162mg 标题化合物。

实施例 31: N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-(S)-2-氨基-5-胍基戊酰胺三氟乙酸盐



从 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 1, 中间体 6)和(S)-5-(N',N''-二叔丁氧羰基胍基)-2-叔丁氧羰基氨基戊酸开始, 进行与实施例 30 中所述方法相似的步骤, 随后用三氟乙酸处理, 得到标题化合物, 为三氟乙酸盐。

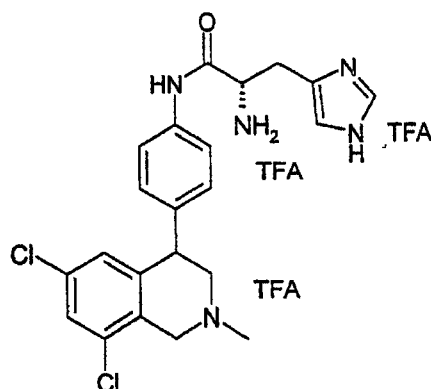
实施例 32: (S)-2-氨基-N-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺三氟乙酸盐



按照与实施例 30 中所述方法相似的方式制备标题化合物, 从 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 2, 中间体 1)和

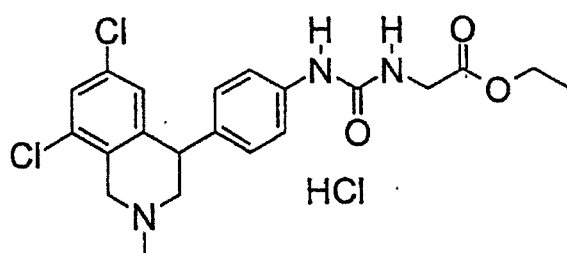
4-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-2-羧基乙基)咪唑-1-甲酸叔丁酯开始,然后用三氟乙酸处理。

实施例 33: (S)-2-氨基-N-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺三氟乙酸盐



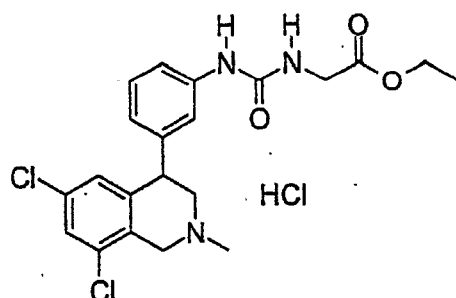
按照与实施例 30 中所述方法相似的方式制备标题化合物,从 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 1, 中间体 6)和 4-((S)-2-叔丁氧羰基氨基-2-羧基乙基)咪唑-1-甲酸叔丁酯开始,然后用三氟乙酸处理。

实施例 34: {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐



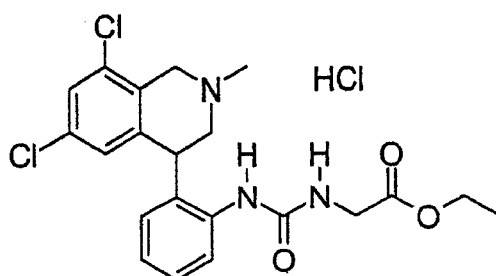
将 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(95mg, 实施例 1, 中间体 6)溶于乙腈(2ml), 在搅拌的同时滴加异氰酰乙酸乙酯(ethyl isocyanatoacetate) (30mg)。4 小时后, 浓缩溶液, 通过制备 HPLC 纯化残余物。合并含有产物的级分, 在旋转蒸发器上除去乙腈, 将水性残余物用碳酸钾中和, 用乙酸乙酯萃取 3 次。用硫酸镁干燥, 然后干燥。用盐酸水溶液吸收残余物, 冷冻干燥。得到 107mg 所需化合物。

实施例 35: {3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐



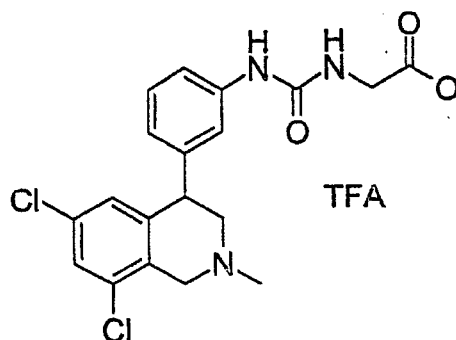
按照与实施例 34 相似的方式,使 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 2, 中间体 1)和异氰酸酯乙酸乙酯反应。

实施例 36: {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐



按照与实施例 34 相似的方式,使 2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 3, 中间体 5)和异氰酸酯乙酸乙酯反应。

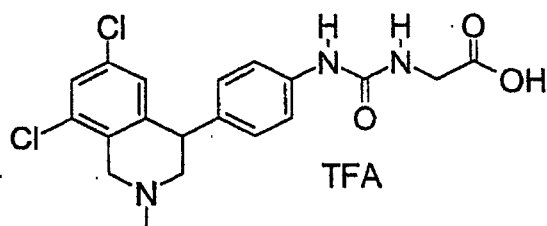
实施例 37: {3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸, 三氟乙酸盐



将{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸

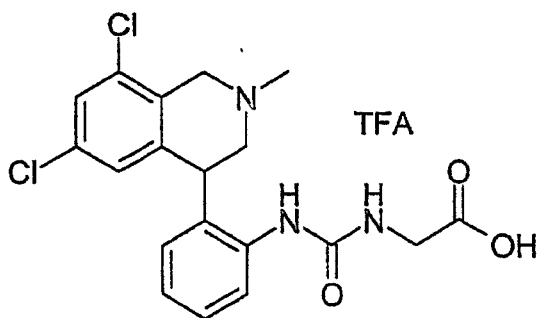
乙酯盐酸盐(9mg, 实施例 35)与水(2ml)和饱和碳酸钾溶液(0.25ml)混合, 搅拌 48 小时。使用 2N 盐酸水溶液调节 pH 至 2, 除去溶剂, 通过制备 HPLC 纯化残余物。合并含有产物的级分, 在旋转蒸发器上除去乙腈, 将残余物冷冻干燥。得到 6mg 所需化合物。

实施例 38: {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸, 三氟乙酸盐



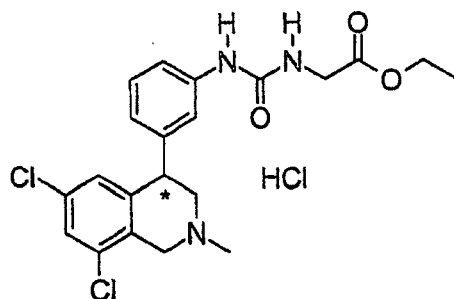
按照与实施例 4 相似的方式, 水解{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐。

实施例 39: {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸, 三氟乙酸盐



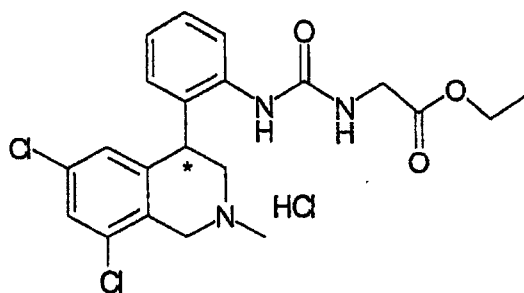
按照与实施例 4 相似的方式, 水解{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐(实施例 36)。

实施例 40: {3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸乙酯



按照与实施例 34 相似的方式,使 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基胺(实施例 20, 中间体 1, 对映体 B)和异氰酸酯乙酸乙酯反应, 但是使用二氯甲烷作为溶剂代替乙腈。

实施例 41: {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸乙酯



中间体 1:

(R)-2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺和  
(S)-2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺

在手性相上将 2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 3, 中间体 5)分离为对映体。

制备分离条件:

手性柱: Chiralpak AD10 35 × 10cm

溶剂: 乙腈

流速: 300ml/分钟

手性相上的分析数据:

手性柱: Chiralpak ADH 250 × 4.6mm

溶剂: 乙腈

流速: 1ml/分钟

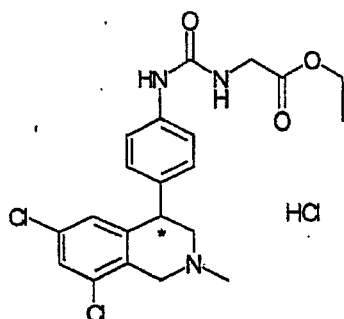
温度: 30°C

对映体 A 的保留时间: 5.1 分钟

对映体 B 的保留时间: 7.3 分钟

按照与实施例 40 相似的方式, 使 2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基胺(对映体 B)与异氰酰乙酸乙酯反应。

实施例 42: {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸乙酯



中间体 1:

(R)-4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺和

(S)-4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺

在手性相上将 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 1, 中间体 6)分离为对映体。

制备分离条件:

手性柱: Chiralpak AD10 35 × 10cm

溶剂: MeOH/0.1% DEA

流速: 300ml/分钟

手性相上的分析数据:

手性柱: Chiralpak ADH 250 × 4.6mm

溶剂: MeOH/0.1% DEA

流速: 1ml/分钟

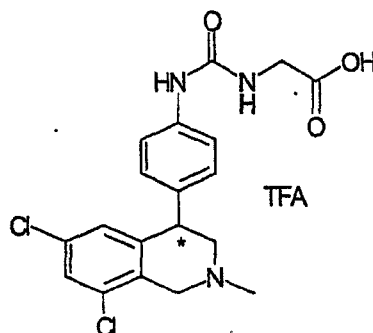
温度: 30°C

对映体 A 的保留时间: 4.8 分钟

对映体 B 的保留时间: 7.6 分钟

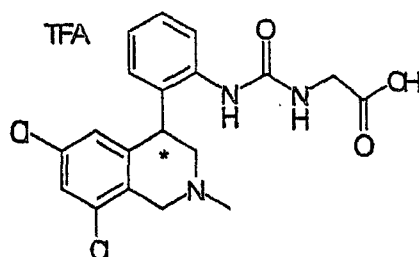
按照与实施例 40 相似的方式, 使 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基胺(对映体 B)与异氰酸酯乙酸乙酯反应。

实施例 43: {3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸, 三氟乙酸盐



按照与实施例 4 相似的方式, 水解{3-[4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐(实施例 42), 但是用乙醇作为溶剂, 用氢氧化钠水溶液作为碱。

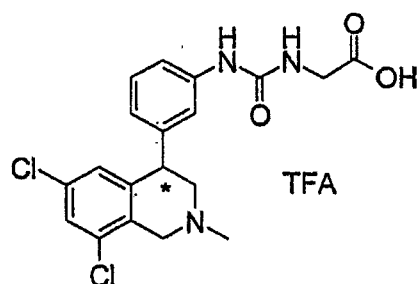
实施例 44: {3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸, 三氟乙酸盐



首先将{3-[2-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐(430mg, 实施例 41)加入到水(35ml)中, 在搅拌的同时与 10% 盐酸混合。在回流下 3 小时后, 将混合物水解。除去溶剂, 通过制备 HPLC 纯化残余物。合并含有产物的级分, 在旋转蒸发器上除去溶剂。用硅胶进一步纯化残余物(1:1 乙酸乙酯/甲醇), 合并含有产物

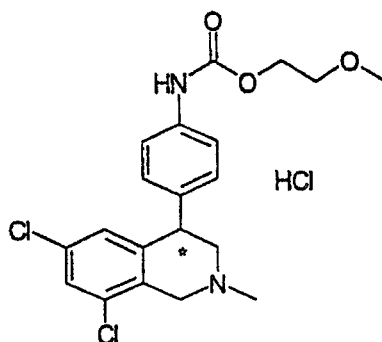
的级分，在旋转蒸发器上除去溶剂，将残余物冷冻干燥。得到 45mg 所需化合物。

实施例 45: {3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸，三氟乙酸盐



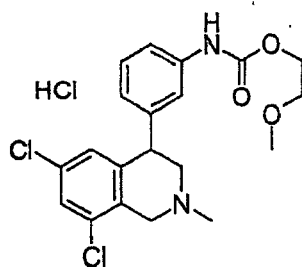
按照与实施例 4 相似的方式，水解{3-[3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]脲基}乙酸乙酯盐酸盐(实施例 40)，但是省去乙腈溶剂。

实施例 46: [4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]氨基甲酸 2-甲氧基乙酯



将 4-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基胺(70mg, 实施例 20, 中间体 1, 对映体 B)溶于二氯甲烷(4.5ml)，在搅拌的同时缓慢滴加氯甲酸 2-甲氧基乙酯(39mg)在二氯甲烷(0.5ml)中的溶液。放置过夜后，除去溶剂，通过制备 HPLC 纯化残余物。合并含有产物的级分，在旋转蒸发器上除去乙腈，将残余物与盐酸混合，冷冻干燥。得到 80mg 所需化合物。

**实施例 47: [3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4(R 或 S)-基)苯基]氨基甲酸 2-甲氧基乙酯**



按照与实施例 13 相似的方式,使 3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)苯基胺(实施例 2, 中间体 1)与氯甲酸 2-甲氧基乙酯反应。然而,可能省去色谱处理。

**条件**

**制备 HPLC:**

除非另有说明,否则在下列条件下进行制备 HPLC:

**固定相:** Merck Purospher RP18 (10 $\mu$ M) 250  $\times$  25mm

**流动相:** 90% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA)  $\rightarrow$  90% 乙腈; 40 分钟; 25ml/分钟

**LCMS 方法:**

**方法 A:**

**固定相:** YMC, J'sphere ODS, H80 20  $\times$  24 $\mu$

**流动相:** 0 分钟, 90% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA); 2.5 分钟, 95% ACN; 3.3 分钟, 95% ACN; 3.35 分钟, 90% H<sub>2</sub>O; 1ml/分钟; 30°C

**方法 B:**

**固定相:** Merck Purosphere 3 $\mu$  2  $\times$  55mm

**流动相:** 0 分钟, 95% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA); 4 分钟, 95% ACN; 5.5 分钟, 95% ACN; 6.5 分钟, 95% H<sub>2</sub>O; 0.5ml/分钟; 30°C

**方法 C:**

**固定相:** Merck Purosphere 5 $\mu$  2  $\times$  55mm

**流动相:** 0 分钟, 95% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA); 3 分钟, 95% ACN; 4.5 分钟, 95% ACN; 5.5 分钟, 95% H<sub>2</sub>O; 0.5ml/分钟; 30°C

**方法 D:**

**固定相:** YMC, J'sphere ODS, H80 20 × 24μ

**流动相:** 0 分钟, 90% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA); 1.9 分钟, 95% ACN; 2.4 分钟, 95% ACN; 2.45 分钟, 90% H<sub>2</sub>O; 1ml/分钟; 30°C

**方法 E:**

**固定相:** Merck Purosphere 5μ 2 × 55mm

**流动相:** 0 分钟, 95% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA); 3.5 分钟, 95% ACN; 4.5 分钟, 95% ACN; 5.5 分钟, 95% H<sub>2</sub>O; 0.5ml/分钟; 30°C

**方法 F:**

**固定相:** YMC, J'sphere ODS H80 20 × 2.1mm

**流动相:** 90% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA) → 95% 乙腈; 1.9 分钟; 95% 乙腈; 0.5 分钟 → 10% 乙腈; 0.05 分钟; 1ml/分钟

**方法 G:**

**固定相:** YMC, J'sphere ODS H80 20 × 2.1mm

**流动相:** 96% H<sub>2</sub>O (0.05% TFA) → 95% 乙腈; 2.0 分钟; 95% 乙腈; 0.4 分钟 → 4% 乙腈; 0.05 分钟; 1ml/分钟

表 1: 实施例化合物的分析数据

| 实施例编号 | 保留时间*) | 方法 | M+H <sup>+</sup> | 方法  |
|-------|--------|----|------------------|-----|
| 1     | 1,402  | A  | 485,1            | ESI |
| 1a    | 1,774  | C  | 485,3            | ESI |
| 2     | 1,469  | A  | 485,1            | ESI |
| 2a    | 3,420  | B  | 485,1            | ESI |
| 3     | 1,512  | A  | 485,1            | ESI |
| 3a    | 1,519  | A  | 485,1            | ESI |
| 4a    | 1,828  | C  | 485,2            | ESI |
| 4b    | 1,806  | C  | 485,3            | ESI |
| 5     | 0,879  | D  | 485,1            | ESI |
| 6     | 0,933  | D  | 424,2            | ESI |
| 6a    | 0,937  | D  | 424,2            | ESI |
| 7     | 0,951  | D  | 454,2            | ESI |
| 7a    | 0,958  | D  | 454,1            | ESI |
| 8     | 0,902  | D  | 514,2            | ESI |
| 8a    | 0,9121 | D  | 514,2            | ESI |

|     |       |   |       |     |
|-----|-------|---|-------|-----|
| 9   | 0,891 | D | 512,1 | ESI |
| 10  | 0,979 | D | 458,1 | ESI |
| 11  | 0,883 | D | 435,2 | ESI |
| 12  | 0,973 | D | 438,1 | ESI |
| 12a | 0,970 | D | 438,2 | ESI |
| 13  | 0,945 | D | 465,2 | ESI |
| 14  | 0,834 | D | 499,1 | ESI |
| 15  | 0,887 | D | 409,1 | ESI |
| 16  | 0,959 | D | 423,1 | ESI |
| 17  | 2,081 | E | 451,1 | ESI |
| 18  | 2,027 | E | 450,1 | ESI |
| 19  | 0,925 | D | 507,2 | ESI |
| 20  | 0,959 | D | 465,1 | ESI |
| 21  | 0,982 | D | 438,1 | ESI |
| 22  | 0,971 | D | 454,2 | ESI |
| 23  | 0,925 | D | 514,2 | ESI |
| 24  | 0,633 | D | 526,1 | ESI |
| 25  | 0,711 | D | 586,2 | ESI |
| 26  | 0,853 | D | 483,1 | ESI |
| 27  | 0,402 | D | 706,1 | ESI |
| 28  | 0,803 | D | 543,1 | ESI |
| 29  | 0,820 | D | 554,1 | ESI |
| 30  | 0,772 | D | 463,2 | ESI |
| 31  | 1,805 | E | 463,2 | ESI |
| 32  | 1,917 | E | 444,1 | ESI |
| 33  | 1,817 | E | 444,1 | ESI |
| 34  | 1,14  | F | 436,5 | ESI |
| 35  | 1,15  | F | 436,5 | ESI |
| 36  | 1,13  | F | 436,5 | ESI |
| 37  | 1,08  | F | 408,4 | ESI |
| 38  | 1,00  | F | 408,4 | ESI |

|    |      |   |       |     |
|----|------|---|-------|-----|
| 39 | 1,04 | F | 408,4 | ESI |
| 40 | 1,15 | F | 436,5 | ESI |
| 41 | 1,13 | F | 436,5 | ESI |
| 42 | 1,05 | G | 436,5 | ESI |
| 43 | 0,94 | G | 408,1 | ESI |
| 44 | 0,95 | G | 408,1 | ESI |
| 45 | 0,96 | G | 408,1 | ESI |
| 46 | 1,10 | G | 409,1 | ESI |
| 47 | 1,13 | F | 409,1 | ESI |

\*)保留时间是关于质谱的。

#### 药理数据:

#### 试验说明:

本试验测定酸化后细胞内 pH ( $\text{pH}_i$ ) 的恢复, 在功能性 NHE 的情况下, 这种恢复发生, 甚至是在无碳酸氢盐的条件下。为此, 利用 pH 敏感性荧光染料 BCECF (Calbiochem, 使用 BCECF-AM 前体) 测定  $\text{pH}_i$ 。首先将细胞加载 BCECF。在 Ratio Fluorescence Spectrometer (Photon Technology International, South Brunswick, N.J. USA) 中测定 BCECF 荧光, 激发波长为 505 和 440nm, 发射波长为 535nm, 通过校正曲线转化为  $\text{pH}_i$ 。在 BCECF 加载过程中, 细胞已经在  $\text{NH}_4\text{Cl}$  缓冲液 (pH 7.4) 中进行了温育 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  缓冲液: 115mM NaCl, 20mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 5mM KCl, 1mM  $\text{CaCl}_2$ , 1mM  $\text{MgSO}_4$ , 20mM Hepes, 5mM 葡萄糖, 1mg/ml BSA; 使用 1M NaOH 建立 7.4 的 pH)。通过向 25 $\mu\text{l}$  在  $\text{NH}_4\text{Cl}$  缓冲液温育的细胞的等分试样中加入 975 $\mu\text{l}$  无  $\text{NH}_4\text{Cl}$  缓冲液 (见下) 诱导细胞内酸化。随后记录 pH 恢复速率, NHE1 为 2 分钟, NHE2 为 5 分钟, NHE3 为 3 分钟。关于供试物质抑制效力的计算, 首先在完全或绝对没有 pH 恢复发生的缓冲液中研究细胞。对于完全 pH 恢复 (100%), 将细胞在含  $\text{Na}^+$  缓冲液 (133.8mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.25mM  $\text{CaCl}_2$ , 1.25mM  $\text{MgCl}_2$ ,

0.97mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0.23mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 5mM Hepes, 5mM 葡萄糖, 使用 1M NaOH 建立 7.0 的 pH) 中温育。对于 0% 值的测定, 将细胞在无  $\text{Na}^+$  缓冲液 (133.8mM 氯化胆碱, 4.7mM KCl, 1.25mM  $\text{CaCl}_2$ , 1.25mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.97mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0.23mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5mM Hepes, 5mM 葡萄糖, 使用 1M NaOH 建立 7.0 的 pH) 中温育。将所要测试的物质用含  $\text{Na}^+$  缓冲液定容。细胞内 pH 在每一测试物质浓度下的恢复以最大恢复的百分比表示。通过 Sigma-Plot 程序利用 pH 恢复的百分比计算特定物质就各个 NHE 亚型而言的  $\text{IC}_{50}$  值。

一些实施例化合物的抑制数据如表 2 所示。

表 2: 一些实施例化合物对 NHE3 的抑制数据

| 实施例化合物 | $\text{IC}_{50}$ 值 ( $\mu\text{M}$ ) |
|--------|--------------------------------------|
| 2      | 0.0036                               |
| 13     | 0.0176                               |
| 16     | 0.1594                               |
| 31     | 0.0291                               |