

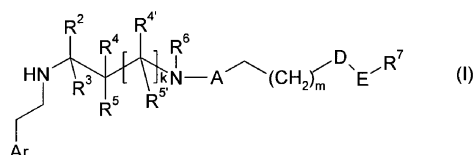
[21] 申请号 200780051580.5

C07C 237/08 (2006.01)
C07C 237/10 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

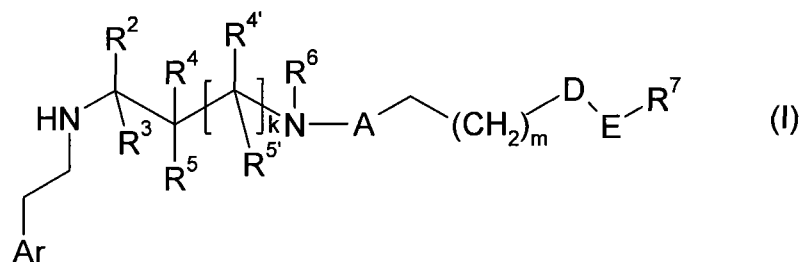
[11] 公开号 CN 101636379A

权利要求书 14 页 说明书 131 页

本发明披露了式(I)化合物，其中 k、Ar、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{4'}、R^{5'}、R⁶、R⁷、A、D、m 和 E 如在说明书中所定义，本发明披露了所述化合物的制备方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。

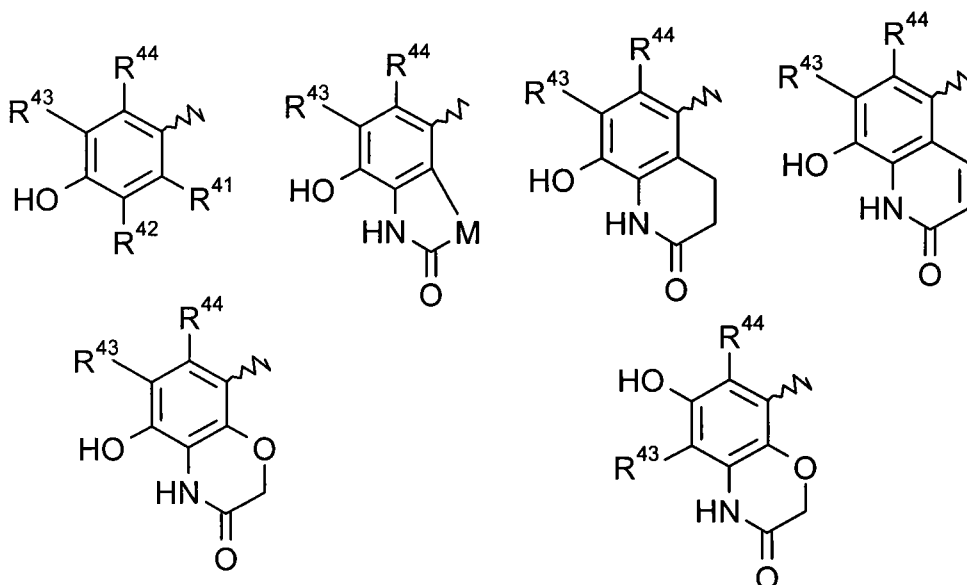


1. 式(I)化合物或其可药用盐:



其中:

Ar 为:



R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

A 为 CH_2 、 $C(O)$ 或 $S(O)_2$;

D 为氧、硫或 NR^8 ;

E 为键、 $CR^{63}R^{64}$ 、 $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}$ 、 $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}$ 或 $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}CR^{69}R^{70}$;

R^{63} 和 R^{64} 独立地为氢、 C_{1-4} 烷基; 以及, 当 D 为氧时, R^{63} 和 R^{64} 也可
为氟;

R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 和 R^{70} 独立地为氢、氟或 C_{1-4} 烷基;

k 为 0 或 1;

m 为 0 至 3 的整数;

R^6 为基团 $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$ 或 R^6 为 α -或 β -支化的 C_{3-12} 烷基, 所述烷基任

选地被下列基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 卤代烷基氧基、羟基、 $NR^{58}R^{59}$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(O)O-$ 、 C_{3-12} 环烷基或 R^{60} ；

X 和 Z 独立地为任选被下列基团取代的 C_{1-6} 亚烷基：卤素、三氟甲基、氨基(NH_2)、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨基磺酰基($-SO_2NH_2$)、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基或二- C_{1-6} 烷基氨基磺酰基；

P 和 q 独立地为 0 或 1；

Y 为键、氧、硫、 CH_2 、 $C(O)$ 或 NR^9 ；条件是当 p 为 0 时，Y 不是硫；

M 为 $C(O)$ 、 NR^{51} 或 $CR^{52}R^{53}$ ；但当 R^6 为 C_{1-6} 烷基时，则 M 不是 CH_2 或 NR^{51} ；

R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^9 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 为氢或 R^{10} 为任选地含有选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 3-至 12-元环系，所述环系任选地被下列基团取代：卤素、三氟甲基、氰基、羰基、羟基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基氧基羰基或任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和 4-至 7-元单环环系，所述单环环系本身任选地被卤素、三氟甲基、羟基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷基氧基取代；

R^7 为任选地被下列基团取代的 5-至 14-元芳族或杂芳族环系：卤素、三氟甲基、羟基、羰基、任选地被卤素或 $-NR^{24}R^{25}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被卤素或 $-NR^{26}R^{27}$ 取代的 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氰基、 C_{1-6} 烷基氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基- $C(O)O-$ 、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、苯基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-SO_2NHR^{33}$ 、 C_{0-6} 烷基- R^{34} 或苯基或 5 元杂芳族环或 6 元杂芳族环，所述苯基或 5 元杂芳族环或 6 元杂芳族环各自任选地被卤素、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基或 $-NR^{35}R^{36}$ 取代；

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{58} 和 R^{59} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{30} 为氢、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{0-6} 烷基或 $NR^{31}R^{32}$ - C_{2-6} 亚烷基-；

R^{31} 和 R^{32} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基或 R^{31} 和 R^{32} 与它们连接的氮原子

一起形成任选地含有选自氮和氧的额外环杂原子的 4-至 6-元饱和杂环;

R^{33} 为氢、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{0-6} 烷基或 $NR^{37}R^{38}$ - C_{2-6} 亚烷基-;

R^{34} 为饱和的 5-或 6-元含氮环;

R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{37} 和 R^{38} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基或 R^{37} 和 R^{38} 与它们连接的氮原子一起形成任选地含有选自氮和氧的额外环杂原子的 4-至 6-元饱和杂环;

R^{60} 为 4-至 7-元含有环氮、氧或硫的杂环基, 所述环氮原子任选地被 C_{1-6} 烷基 $C(O)$ -取代; 所述环 R^{60} 任选地被 C_{1-6} 烷基取代, 并且不与环杂原子相邻的环碳原子任选地被下列基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)$ -、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2$ -、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基、 $NR^{61}R^{62}$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(O)O$ -或 C_{3-12} 环烷基;

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 和 R^{44} 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、羧基、羟基、 $-S(O)_vR^{45}$ 、 $-NR^{46}S(O)_wR^{47}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{49}$ 、 $-NR^{55}C(O)R^{50}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基羰基;

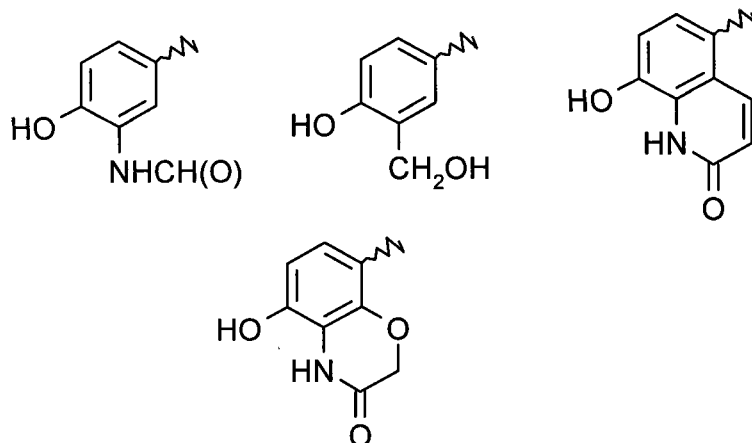
R^{42} 也可可为 CH_2OH 、 $NHC(O)H$ 、 $NHS(O)_2R^{54}$ 或 $NHS(O)_2NR^{56}R^{57}$;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{61} 和 R^{62} 独立地为: C_{1-6} 烷基; 以及 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{61} 和 R^{62} 也可可为氢; 以及,

r 和 v 可独立地为 0、1 或 2;

s 、 t 和 w 都是 2。

2. 如权利要求 1 所定义的化合物, 其中 Ar 为:



3. 如权利要求 1 或 2 所述的式(I)化合物, 其中 A 为 $C(O)$ 。

4. 如权利要求 1、2 或 3 所述的式(I)化合物, 其中 k 为 0。
5. 如权利要求 1、2、3 或 4 所述的式(I)化合物, 其中 m 为 1。
6. 如权利要求 1、2、3、4 或 5 所述的式(I)化合物, 其中 D 为氧、NH 或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。
7. 如前述任一权利要求所述的式(I)化合物, 其中 E 为 CH_2CH_2 。
8. 如前述任一权利要求所述的式(I)化合物, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 , 以及如果存在的 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 都为氢。
9. 如前述任一权利要求所述的式(I)化合物, 其中 R^6 为 C_{3-12} 环烷基, 所述 C_{3-12} 环烷基未经取代或任选地被一个或多个(例如, 一个、两个或三个)选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基或 C_{1-6} 烷基- $C(O)O-$ 。
10. 如前述任一权利要求所述的式(I)化合物, 其中 R^6 为基团 $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$, 其中: p 和 q 都是 0; Y 为键以及 R^{10} 为任选地含有选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 3-至 12-元环系, 所述环系任选地被下列基团取代: 卤素、三氟甲基、氰基、羧基、羟基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和 4-至 7-元单环环系, 所述单环环系本身任选地被下列基团取代: 卤素、三氟甲基、羟基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷氧基; R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基; 以及 r 、 s 和 t 都是 2。
11. 如前述任一权利要求所述的式(I)化合物, 其中 R^7 为 6-至 10-元芳族或杂芳族环系, 所述 6-至 10-元芳族或杂芳族环系未经取代或任选地被一个或多个独立选自下列的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基(任选地被 $-NR^{24}R^{25}$ 取代)、 C_{1-4} 烷氧基(任选地被 $-NR^{26}R^{27}$ 取代)、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 或 $-SO_2NHR^{33}$; 以及 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{33} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。
12. 式(I)化合物或其可药用盐, 所述化合物为:

N-丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苄氧基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(4-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苄基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(3-甲基苄基乙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(2-苄基丙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3-乙氧基苄基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(2-(联苯基-3-基)乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢

喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(7-羟基-2-氧代二氢吲哚-4-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(3-甲酰氨基-4-羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(3,4-二羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

(R)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(2-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2-氟-5-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(5-氯-2-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-2-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

4-(2-(3-(环己基(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基氨基)乙基)苯甲酸;

(R)-3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-

二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2-(5-氯噻吩-2-基)乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2-氟-5-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(5-氟-2-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-N-仲丁基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)丙酰胺;

(R)-N-(庚烷-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

(R)-N-(1-环己基乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-N-仲丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙

基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

(R)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-异丙基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

(R)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-新戊基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,6-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(2-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-异丙基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

(R)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环戊基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-新戊基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

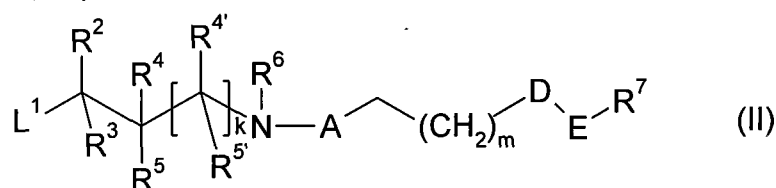
3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺; 或

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺。

13. 一种制备权利要求 1 所述的式(I)化合物的方法, 所述方法包括:

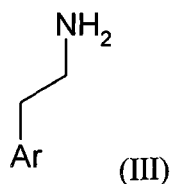
a) 在碱存在下使式(II)化合物与式(III)化合物或其合适的盐反应,

式(II)化合物为:



其中, L^1 表示离去基团, 以及 k 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^4' 、 R^5' 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 E 和 m 如在式(I)中所定义,

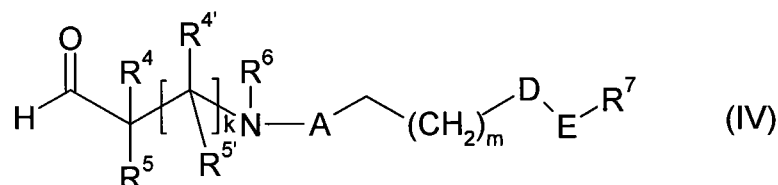
式(III)化合物为:



其中, Ar 如在式(I)中所定义; 或

b) 当 R^2 和 R^3 都是氢时, 在合适的还原剂的存在下使式(IV)化合物与如上面(a)中所定义的式(III)化合物或其合适的盐反应,

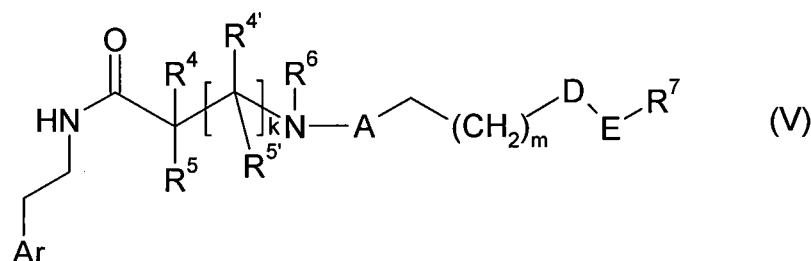
式(IV)化合物为:



其中, k 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 m 和 E 如在式(I)中所定义; 或,

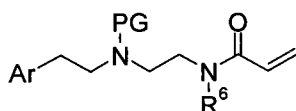
c) 当 R^2 和 R^3 都是氢时, 使式(V)化合物与合适的还原剂接触,

式(V)化合物为:



其中, k 、 Ar 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 m 和 E 如在式(I)中所定义; 或,

d) 当 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都是氢时, k 为 0, m 为 1, A 为 $C(O)$, E 为 CH_2CH_2 以及 D 为 NH , 在迈克尔加成条件下使如下化合物与化合物 $R^7CH_2CH_2NH_2$ 反应, 其中 R^7 如上所定义:

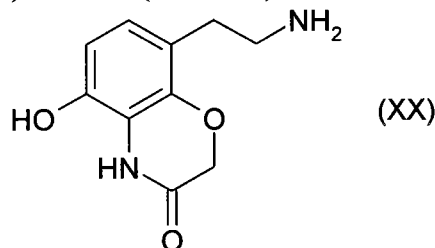


其中 PG 为保护基, 以及 R^6 为如权利要求 1 中所定义;

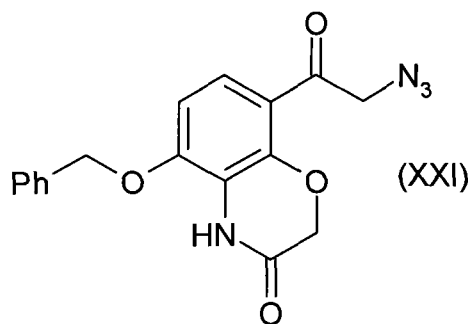
以及任选地, 在(a)、(b)、(c)或(d)后进行一个或多个下述步骤:

- 将得到的化合物转变为本发明另一化合物;
- 形成所述化合物的可药用盐。

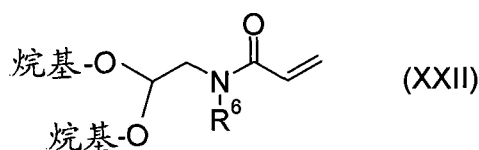
14. 一种制备式(XX)化合物(作为盐)的方法:



所述方法包括在于含水介质中的合适钨催化剂(例如钨/炭)存在下和在合适强酸存在下用氢气还原式(XXI)化合物:

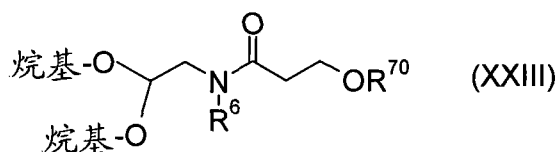


15. 式(XXII)中间体:



其中, R^6 如权利要求 1 所定义, 以及烷基为 C_{1-10} 烷基。

16. 式(XXIII)化合物:



其中, R^6 如权利要求 1 所定义; R^{70} 为 C_{1-6} 烷基; 以及烷基为 C_{1-10} 烷基。

17. 一种药物组合物, 其包含如权利要求 1 所定义的式(I)化合物或其可药用盐和可药用助剂、稀释剂或载体。

18. 一种制备如权利要求 9 所述的药物组合物的方法, 所述方法包括将如权利要求 1 所述的式(I)化合物或其可药用盐与可药用助剂、稀释剂或载体混合。

19. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物或其可药用盐, 其用于治疗。

20. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗对 $\beta 2$ 肾上腺素受体活性的调节是有利的人疾病或病症的药物中的用途。

21. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺气肿、支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘和鼻炎的药物中的用途。

22. 一种治疗对 $\beta 2$ 肾上腺素受体活性的调节是有利的疾病或病症或减小对 $\beta 2$ 肾上腺素受体活性的调节是有利的疾病或病症风险的方法, 所述方法包括向需要治疗的患者给药治疗有效量的如权利要求 1 所述的式(I)化合物或其可药用盐。

23. 一种治疗炎症性疾病或病症或减小炎症性疾病或病症风险的方法,

所述方法包括向需要治疗的患者给药治疗有效量的如权利要求1所述的式(I)化合物或其可药用盐。

24. 权利要求22或权利要求23所述的方法,其中所述疾病或病症为成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺气肿、支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘或鼻炎。

25. 一种组合物,其包含式(I)化合物和一种或多种选自下列的药物:

- 非甾体类糖皮质激素受体(GR-受体)激动剂;
- 甾体;
- PDE4 抑制剂;
- 毒蕈碱受体拮抗剂;
- 趋化因子受体功能调节剂; 或
- 激酶功能抑制剂。

胺衍生物及其在 β_2 肾上腺素受体介导的疾病中的用途

技术领域

本发明涉及胺衍生物、用于制备它们的方法、包含它们的药物组合物和它们在治疗中的用途(例如, 它们在 β_2 肾上腺素受体介导的病症(disease state)中的用途)。

背景技术

肾上腺素受体为一类 G 蛋白偶联受体, 其分成两个主要的亚家族, 即 α 和 β 。将这些亚家族进一步分成亚型, 其中 β 亚家族具有至少 3 个成员: β_1 、 β_2 和 β_3 。 β_2 肾上腺素受体(以下称为 β_2 受体)主要表达在平滑肌细胞上。

激动气道平滑肌上的 β_2 受体, 这引起松弛, 因此引起支气管舒张。通过这种机制, β_2 激动剂作为所有支气管收缩剂(bronchoconstrictor)物质的功能性拮抗剂而发挥作用, 所述支气管收缩剂物质例如为天然存在的组胺和乙酰胆碱及实验物质醋甲胆碱和卡巴胆碱。将 β_2 激动剂广泛地用于治疗气道疾病, 包括哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD), 在文献中已对此进行了详尽的评论, 并且将此并入到有关这些疾病治疗的国家指南(national guideline)中(British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD)。

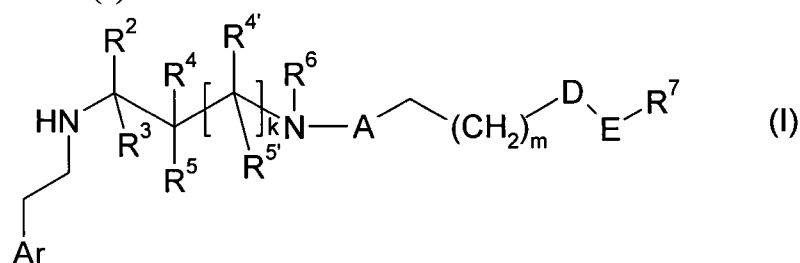
β_2 激动剂分类成短效或长效 β_2 激动剂。短效 β_2 激动剂(SABAs), 例如沙丁胺醇, 具有 2-4 小时的作用持续时间。它们适于急性支气管收缩期间的救护性药物治疗, 但不适于持续性药物治疗, 因为这些药物的有益作用在夜晚逐渐减弱。长效 β_2 激动剂(LABAs)目前具有约 12 小时的作用持续时间, 每日给药两次, 以提供连续的支气管舒张作用。当与吸入性皮质类固醇一起给予时, 它们是特别有效的。当吸入性皮质类固醇与 SABAs 联用时, 没有观察到这个益处(Kips and Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 923-932)。对于哮喘, 建议将 LABAs 作为对已接受吸入性皮质类固醇的患者的附加治疗, 以减少夜间觉醒, 并且减少疾病恶化的发生率。皮质类固醇和 LABAs 便于在单一的吸入器中联合给药, 以提高患者依从性。

现有的 LABAs 存在缺点, 因此需要这种类别的新药。沙美特罗, 作为通常所使用的 LABA, 具有狭窄的安全限度, 并且与 β_2 受体全身性激动相关的副作用(例如震颤、低钾血(hypokalaemia)、心动过速和高血压)是常见的。沙美特罗也是起效缓慢的, 这妨碍了将其用于救护性治疗和维持治疗。各种现有的 LABAs 都是每日给药两次, 而在医疗上, 期望每日进行一次治疗, 以改进治疗并且提高患者依从性。这类每日一次的化合物与皮质类固醇联合给药, 这将成为哮喘治疗的主要手段(Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831-844)。已通过噻托溴铵即非选择性毒蕈碱拮抗剂, 显示了在 COPD 中每日一次的支气管舒张剂治疗的优点(Koumis and Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377-92)。然而, 期望用于治疗 COPD 的每日一次的 LABA, 以避免抗毒蕈碱物质例如噻托溴铵的副作用。

从 WO 92/08708、WO 93/23385 和 WO 97/10227 获知了具有双重 β_2 受体和多巴胺(D2)受体激动剂性质的苯并噻唑酮衍生物。

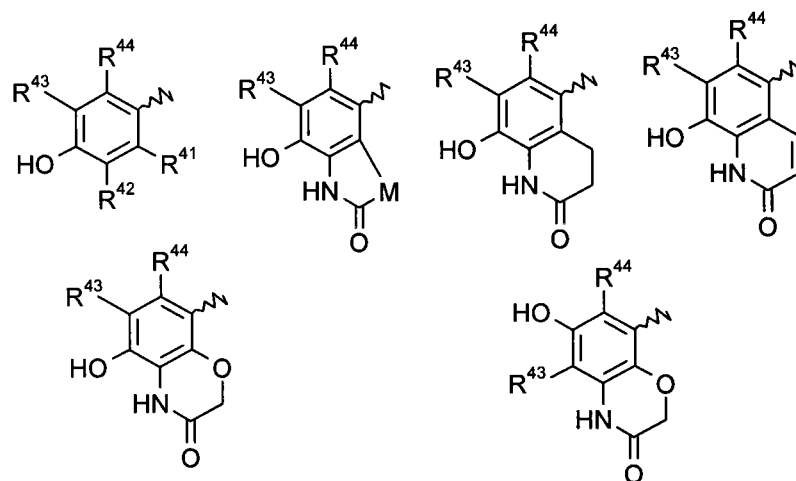
发明内容

本发明提供式(I)化合物及其可药用盐:



其中:

Ar 为:



R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^4' 和 R^5' 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

A 为 CH_2 、 $C(O)$ 或 $S(O)_2$;

D 为氧、硫或 NR^8 ;

E 为键、 $CR^{63}R^{64}$ 、 $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}$ 、 $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}$ 或 $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}CR^{69}R^{70}$;

R^{63} 和 R^{64} 独立地为氢、 C_{1-4} 烷基; 以及, 当 D 为氧时, R^{63} 和 R^{64} 也可
为氟;

R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 和 R^{70} 独立地为氢、氟或 C_{1-4} 烷基;

k 为 0 或 1;

m 为 0 至 3 的整数;

R^6 为基团 $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$, 或 R^6 为 α -或 β -支化的 C_{3-12} 烷基(任选地被如下基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)$ -、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2$ -、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基、 $NR^{58}R^{59}$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(O)O$ -、 C_{3-12} 环烷基或 R^{60});

X 和 Z 独立地为任选地被下列基团取代的 C_{1-6} 亚烷基: 卤素、三氟甲基、氨基(NH_2)、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、氨磺酰基($-SO_2NH_2$)、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基或二- C_{1-6} 烷基氨基磺酰基;

p 和 q 独立地为 0 或 1;

Y 为键、氧、硫、 CH_2 、 $C(O)$ 或 NR_9 ; 条件是当 p 为 0 时, Y 不是硫;

M 为 $C(O)$ 、 NR^{51} 或 $CR^{52}R^{53}$; 但当 R^6 为 C_{1-6} 烷基时, 则 M 不是 CH_2 或 NR^{51} ;

R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^9 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{10} 为氢, 或 R^{10} 为任选地含有选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和 3-至 12-元环环系, 所述环系任选地被下列基团取代: 卤素、三氟甲基、氰基、羰基、羟基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和 4-至 7-元单环环系, 所述单环环系本身任选地被下列基团取代: 卤素、三氟甲基、羟基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷氧基;

R^7 为任选地被下列基团取代的 5-至 14-元芳族或杂芳族环系: 卤素、三

氟甲基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基(任选地被卤素或 $-NR^{24}R^{25}$ 取代)、 C_{1-6} 烷氧基(任选地被卤素或 $-NR^{26}R^{27}$ 取代)、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基- $C(O)O-$ 、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、苯基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-SO_2NHR^{33}$ 、 C_{0-6} 烷基- R^{34} 或苯基或5元杂芳族环或6元杂芳族环(各自任选地被卤素、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^{35}R^{36}$ 取代);

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{58} 和 R^{59} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{30} 为氢、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{0-6} 烷基或 $NR^{31}R^{32}-C_{2-6}$ 亚烷基-;

R^{31} 和 R^{32} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,或 R^{31} 和 R^{32} 与它们连接的氮原子一起形成任选地含有选自氮和氧的额外环杂原子的4-至6-元饱和杂环;

R^{33} 为氢、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{0-6} 烷基或 $NR^{37}R^{38}-C_{2-6}$ 亚烷基-;

R^{34} 为饱和的5-或6-元含氮环;

R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{37} 和 R^{38} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,或 R^{37} 和 R^{38} 与它们连接的氮原子一起形成任选地含有选自氮和氧的额外环杂原子的4-至6-元饱和杂环;

R^{60} 为含有环氮(任选地被 $C(O)(C_{1-6} \text{烷基})$ 取代)、氧或硫的4-至7-元杂环基;所述环 R^{60} 任选地被 C_{1-6} 烷基取代,并且没有与环杂原子相邻的环碳原子任选地被下列基团取代:卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟基、 $NR^{61}R^{62}$ 、 C_{1-6} 烷基- $C(O)O-$ 或 C_{3-12} 环烷基;

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 和 R^{44} 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、羧基、羟基、 $-S(O)_vR^{45}$ 、 $-NR^{46}S(O)_wR^{47}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{49}$ 、 $-NR^{55}C(O)R^{50}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基羰基;

R^{42} 也可作为 CH_2OH 、 $NHC(O)H$ 、 $NHS(O)_2R^{54}$ 或 $NHS(O)_2NR^{56}R^{57}$;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{61} 和 R^{62} 独立地为: C_{1-6} 烷基;以及 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{61} 和 R^{62} 也可作为氢;以及,

r 和 v 可独立地为0、1或2;

s 、 t 和 w 都是2。

在本发明说明书的上下文中，除非给出相反说明，取代基中的烷基取代基团或烷基部分可以是支链或支链的。 C_{1-6} 烷基/部分的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、N-丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。相似地，亚烷基可以是直链或支链的。 C_{1-6} 亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、正亚丙基、正亚丁基、正亚戊基、正亚己基、1-甲基亚乙基、2-甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、1-乙基亚乙基、2-乙基亚乙基、1-、2-或 3-甲基亚丙基和 1-、2-或 3-乙基亚丙基。二- C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基或二- C_{1-6} 烷基氨基磺酰基取代基中的烷基部分可以相同或不同。在 R^{10} 的定义中，饱和或不饱和的 3-至 12-元环系和饱和或不饱和 4-至 7-元单环环系可各自具有脂环族或芳族性质。不饱和环系将是部分或完全不饱和的。当 R^{31} 和 R^{32} (或 R^{37} 和 R^{38}) 一起表示 4-至 6-元饱和杂环时，应当理解的是，所述环将含有不多于两个环杂原子，即 R^{31} 和 R^{32} (或 R^{37} 和 R^{38}) 所连接的氮环原子和任选地氧或硫环原子。

环烷基是非芳族环，其可含有一个、两个或三个非芳族环，并任选地稠合至苯环(例如，形成茚满基或 1,2,3,4-四氢萘基环)。环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.1]庚基、环戊烯基、环己烯基或金刚烷基。

4-至 7-元杂环基 R^{60} 含有环氮、氧或硫，所述杂环基为例如哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、硫杂环丁烷基或四氢噻吩基。

本发明化合物为 β_2 受体激动剂并具有使它们适于每日一次给药的性质(例如，由化合物在哺乳动物系统中的长半衰期所证明)。具体地，本发明的一些化合物对 β_2 受体的效力比对 α_1 、 β_1 或多巴胺(D2)受体的效力强至少 10 倍。本发明化合物也被认为起效迅速，所述起效是指将本发明化合物给予患者和所述化合物使症状缓解之间的时间间隔。起效速度可使用来自豚鼠的离体气管在体外预测。

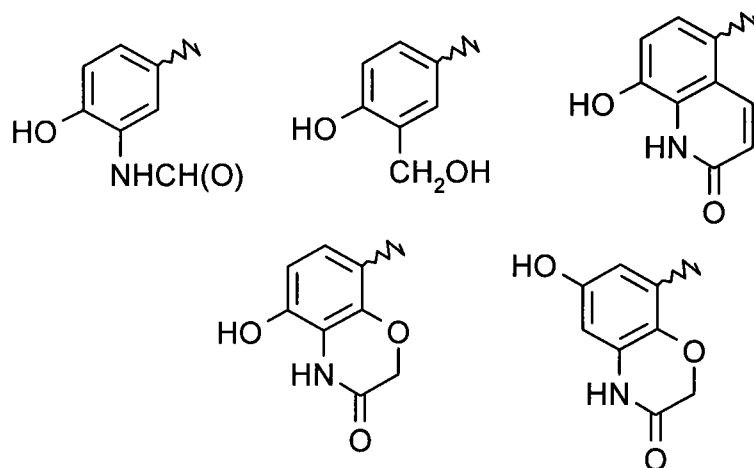
引入一 α -或 β -支化的烷基作为 R^6 相比于在该位置上具有直链烷基的化合物而言，有利地提高了化学稳定性。

在一个具体方面，本发明提供了式(I)化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和如果存在的 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基。

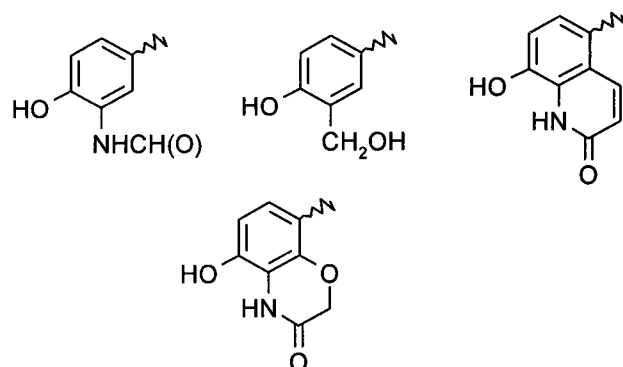
在另一个实施方案中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和如果存在的 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 各自表

示氢。

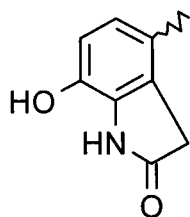
在又一实施方案中，本发明提供式(I)化合物，其中 Ar 为：



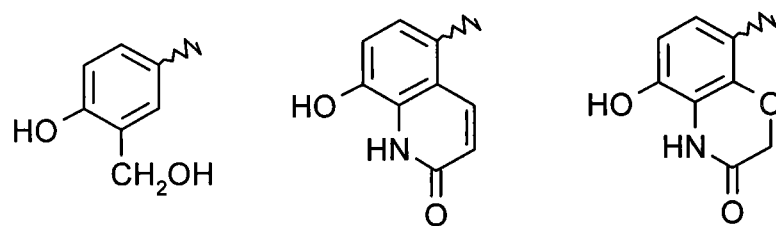
在又一实施方案中，本发明提供式(I)化合物，其中 Ar 为：



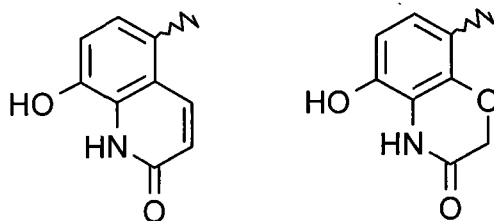
在另一个实施方案中，Ar 可以是：



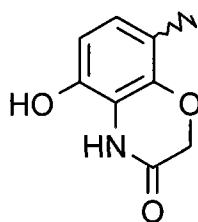
在又一实施方案中，本发明提供式(I)化合物，其中 Ar 为：



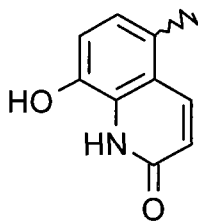
在另一个实施方案中，本发明提供式(I)化合物，其中 Ar 为：



而在另一个实施方案中, Ar 为:



在又一实施方案中, 本发明提供式(I)化合物, 其中 Ar 为:



在本发明的一个实施方案中, A 表示 C(O)。

在本发明的另一个实施方案中, A 表示 CH₂。

在本发明的一个实施方案中, D 表示氧。

在本发明的另一个实施方案中, D 为 NH 或 N(C₁₋₄ 烷基)(例如, NCH₃)。

例如, D 为 NH。

在本发明的又一个实施方案中, m 为整数 0、1、2 或 3, 例如 m 为 1。

在本发明的另一个实施方案中, R⁶ 为 α-或 β-支化的 C₃₋₁₂ 烷基(任选地被下列基团取代: 卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基 S(O)-、C₁₋₆ 烷基 S(O)₂-、C₁₋₆ 卤代烷氧基、羟基、NR⁵⁸R⁵⁹、C₁₋₆ 烷基-C(O)O-、C₃₋₁₂ 环烷基或 R⁶⁰), 其中 R⁵⁸、R⁵⁹ 和 R⁶⁰ 如上所定义。

而在另一个实施方案中, R⁶ 为 α-或 β-支化的 C₃₋₁₂ 烷基(例如, 新戊基)或 C₃₋₈ 环烷基(例如, 环己基)。R⁶ 也可 CH(CH₃)-环己基。

在另一个实施方案中, R⁶ 为 C₃₋₁₂ 环烷基, 该 C₃₋₁₂ 环烷基未经取代或任选地被一个或多个(例如, 一个、两个或三个)选自下列的取代基取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基 S(O)-、C₁₋₆ 烷基 S(O)₂-、C₁₋₆ 卤代烷氧基、羟基和 C₁₋₆ 烷基-C(O)O-。

在又一实施方案中, R^6 为新戊基、环戊基、环己基、环庚基、四氢吡喃基、四氢噻喃基或金刚烷基; 所述环状基团任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或羟基取代。

而在另一个实施方案中, R^6 为 C_{3-12} 环烷基, 该 C_{3-12} 环烷基未经取代或任选地被取代一个或多个(例如, 一个或两个)卤素、 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基)取代。

在另一个实施方案中, R^6 为环戊基、环己基、4,4-二氟环己基或环庚基。

而在另一个实施方案中, R^6 为 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 或 $CH(CH_3)(CH_2)_4CH_3$ 。

在本发明的又一个实施方案中, X 和 Z 各自独立地表示: C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 亚烷基, 这些基团任选地被独立地选自下列的取代基取代(例如, 无取代、被一个、两个或三个取代基): 卤素(例如, 氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、氨基、(二)- C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基氨基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基或二乙基氨基)、(二)- C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基氨基羰基(例如, 甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲基氨基羰基或二乙基氨基羰基)、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基氨基(例如, 甲基羰基氨基或乙基羰基氨基)、氨基磺酰基或(二)- C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基氨基磺酰基(例如, 甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基或二乙基氨基磺酰基)。

在一个实施方案中, X 表示 C_{1-5} 亚烷基。

在另一个实施方案中, E 为 CH_2CH_2 、 $(CH_2)_3$ 或 $(CH_2)_4$ 。在又一实施方案中, E 为 CH_2CH_2 。

在又一实施方案中, k 为 0。

在本发明的另一个实施方案中, k 为 0; m 为 1; 以及 A 为 CH_2 或 $C(O)$ 。

在本发明的又一个实施方案中, p 为 1; k 为 0; m 为 1; 以及 A 为 CH_2 或 $C(O)$ 。

在另一个实施方案中, Z 表示 C_{1-2} 亚烷基。

在本发明的一个实施方案中, p 为 0, 以及 q 为 1。

在另一个实施方案中, p 为 1, 以及 q 为 0。

在另一个实施方案中, p 和 q 都为 0 或 1。

在又一实施方案中, p 和 q 都为 1。

在本发明的一个实施方案中, Y 表示键、氧、 CH_2 或 NR^9 。

在本发明的又一个实施方案中， R^8 表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基。

在本发明的一个实施方案中， R^9 表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基。

在本发明的又一个实施方案中， R^{10} 表示氢，或 R^{10} 表示任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子(例如，独立地含有一个、两个、三个或四个环杂原子)的饱和或不饱和 3-至 12-元(例如，3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元)环系，所述环系任选地被下列基团取代：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、氰基、羧基、羟基、硝基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基和任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子(例如，独立地含有一个、两个、三个或四个环杂原子)的饱和或不饱和的 4-、5-、6-、或 7-元单环环系，所述单环环系本身任选地被卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羟基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基取代。

可以使用的饱和或不饱和的 3-至 12-元环系(可以是单环或多环(例如二环或三环)，其中所述两个或多个环稠合)的实例包括如下的一个或多个(以任意组合)：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、二环[2.2.1]庚基、环戊烯基、环己烯基、苯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氧杂环戊烯基、喹啉基、噁唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢吡喃基、吡唑基、吡嗪基、噻唑烷基、茚满基、噻吩基、异噻唑基、哒嗪基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基和吡啶基。

可以使用的饱和或不饱和 4-至 7-元单环环系的实例包括环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、苯基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和四唑基。

在本发明的一个实施方案中， R^{10} 表示氢，或 R^{10} 表示任选地含有至少一个选自氮和氧环杂原子(例如，独立地含有一个或两个环杂原子)的饱和或不饱和 5-或 6-元环系，所述环系任选地被下列基团取代：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、氰基、羧基、羟基、硝基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷

氧基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基或任选地含有至少一个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子(例如,含有一个、两个、三个或四个环杂原子)的饱和或不饱和的4-、5-、6-、或7-元单环环系,所述单环环系本身任选地被卤素(例如,氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羧基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基取代。

在另一个实施方案中, R^{10} 表示氢,或 R^{10} 表示任选地含有至少一个选自氮和氧环杂原子(例如,独立地含有一个或两个环杂原子)的饱和或不饱和5-或6-元环系,所述环系任选地被下列基团取代:卤素(例如,氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、氰基、羧基、羧基、硝基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基或任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子(例如,独立地含有一个或两个环杂原子)的饱和或不饱和5-或6-元单环环系,所述单环环系本身任选地被卤素(例如,氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羧基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基取代。

在又一实施方案中, R^{10} 表示氢,或 R^{10} 表示任选地含有一个或两个独立地选自氮和氧环杂原子的饱和或不饱和5-或6-元环系,所述环系任选地被下列基团取代:卤素(例如,氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羧基、羧基、硝基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基。

在又一个实施方案中, R^{10} 表示氢,或 R^{10} 表示任选地含有一个或两个独立地选自氮和氧环杂原子的饱和或不饱和5-或6-元环系,所述环系任选地被 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基取代。

在本发明的又一个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基。

在本发明的另一个实施方案中, r 、 s 和 t 都是2。

在又一实施方案中, R^6 为基团 $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$,其中: p 和 q 都是1; X 和 Z 独立地为 C_{1-6} 亚烷基; R^{10} 如上所定义(例如,其是氢); Y 为 NR^9 ;以及 R^9 为 C_{1-6} 烷基。

在又一个实施方案中, R^6 为基团 $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$,其中: p 和 q 都是0; Y 为键,以及 R^{10} 为任选地含有选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的3-至12-元环系,所述环系任选地被下列基团取代:卤素、三氟甲基、氰

基、羧基、羟基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或任选地含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和 4-至 7-元单环环系，所述单环环系本身任选地被下列基团取代：卤素、三氟甲基、羟基、 $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷氧基； R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基；以及 r 、 s 和 t 都是 2。

在又一实施方案中， R^6 为基团 $-(X)_p-Y(Z)_q-R^{10}$ ，其中： p 和 q 都是 0； Y 为键，以及 R^{10} 为任选地含有选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和的 3-至 12-元环系(例如，环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、二环[2.2.1]庚基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基或二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)，所述环系任选地被卤素、三氟甲基、氰基、羧基、羟基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代； R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基；以及， r 和 s 都是 2。

在本发明的一个实施方案中， R^7 表示任选地被下列基团取代的 5-至 14-元(5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或 14-元)芳族或杂芳族环系：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羟基、羧基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基(任选地被 $-NR^{24}R^{25}$ 取代)、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基(任选地被 $-NR^{26}R^{27}$ 取代)、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基磺酰氨基、苯基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-SO_2NHR^{33}$ 、 C_{0-6} 或 C_{0-4} 或 C_{0-2} 烷基- R^{34} 或苯基或 5 元杂芳族环或 6 元杂芳族环(各自任选地被卤素如氟、氯、溴或碘、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基或 $-NR^{35}R^{36}$ 取代)。

当 R^7 表示任选取代的 5-至 14-元杂芳族环系时，所述环系含有例如 1 至 4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。相似地，如果在 R^7 中的取代基表示任选取代的 5 元杂芳族环或 6 元杂芳族环，所述环含有 1 至 4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。

可以使用的 6-至 14-元芳族或杂芳族环系(可以是单环的或多环的(例如，二环的或三环的)，其中所述两个或多个环是稠合的)的实例包括下列基团的一个或多个(以任意组合)：苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、氮杂萘基、氧杂萘基(oxepinyl)、硫杂萘基

(thiepinyl)、茛基(indenyl)、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基和二苯并呋喃基。优选的环系包括苯基和萘基。

5元杂芳族环或6元杂芳族环的实例包括吡啶基、三唑基和四唑基。

在本发明的一个实施方案中， R^7 表示任选地被下列基团取代的5-至10-元芳族或杂芳族环系：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羟基、羧基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基(任选地被 $-NR^{24}R^{25}$ 取代)、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基(任选地被 $-NR^{26}R^{27}$ 取代)、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基磺酰氨基、苯基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-SO_2NHR^{33}$ 、 C_{0-4} 或 C_{0-2} 烷基- R^{34} 、苯基或5元杂芳族环或6元杂芳族环。

在另一个实施方案中， R^7 表示6-至10-元芳族环系，所述环系未经取代或任选地被一个或多个(例如，一个、两个、三个或四个)独立地选自下列的取代基取代：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羟基、羧基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基(任选地被至少一个，例如一个或两个 $-NR^{24}R^{25}$ 取代)、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基(任选地被至少一个，例如一个或两个 $-NR^{26}R^{27}$ 取代)、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基磺酰氨基、苯基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-SO_2NHR^{33}$ 、 C_{0-4} 或 C_{0-2} 烷基- R^{34} 、苯基和5元杂芳族环或6元杂芳族环。

而在另一实施方案中， R^7 为6-至10-元芳族或杂芳族环系(例如，苯基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基)，所述环系未经取代或任选地被一个或多个(例如，一个、两个、三个或四个)独立地选自下列的取代基取代：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、三氟甲基、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基(任选地被 $-NR^{24}R^{25}$ 取代)、 C_{1-4} 烷氧基(任选地被 $-NR^{26}R^{27}$ 取代)、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 $-C(O)NHR^{30}$ 或 $-SO_2NHR^{33}$ ；以及 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{33} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在又一实施方案中，本发明提供式(I)化合物，其中 R^7 为任选地被卤素(例如氯)取代的噻吩基；或 R^7 为任选地被下列基团取代的苯基：卤素(例如氯或氟)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、羟基、氰基、 CO_2H 或苯基。

而在另一个实施方案中， R^7 为任选地被下列基团取代(例如，未经取代、

被一个、两个或三个相同或不同的基团取代)的苯基: 卤素(例如, 氟或氯)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、羟基、氰基或 C_{1-4} 烷氧基。

在本发明的一个实施方案中, R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基。应当理解的是, 如果有不止一个基团 $-NR^{24}R^{25}$, 则这些基团可以是相同或彼此不同的。如果有不止一个基团 $-NR^{26}R^{27}$, 适用于相似的结论。

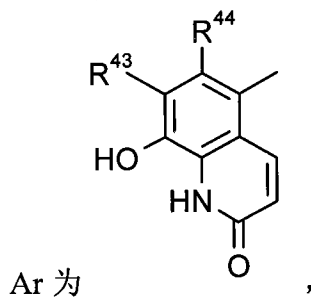
在本发明的又一个实施方案中, R^{30} 表示氢; C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基; 苯基- C_{0-6} 或 C_{0-4} 或 C_{0-2} 烷基(例如, 苯基或苄基); 或 C_{2-6} 或 C_{2-4} 亚烷基 $-NR^{31}R^{32}$, 并且 R^{31} 和 R^{32} 任一个各自独立地表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基或 R^{31} 和 R^{32} 与它们连接的氮原子一起形成 4-至 6-元任选地含有选自氮和氧的额外环杂原子的饱和杂环例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

在本发明的一个实施方案中, R^{33} 表示氢; C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基; 苯基- C_{0-6} 或 C_{0-4} 或 C_{0-2} 烷基(例如, 苯基或苄基); 或 C_{2-6} 或 C_{2-4} 亚烷基 $-NR^{37}R^{38}$, 并且 R^{37} 和 R^{38} 任一个各自独立地表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基或 R^{37} 和 R^{38} 与它们连接的氮原子一起形成 4-至 6-元任选地含有选自氮和氧的额外环杂原子的饱和杂环例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

在本发明的另一个实施方案中, R^{34} 表示饱和的 5-或 6-元含氮环, 例如含有一个或两个环氮原子的环例如乙内酰脲。

在本发明的又一个实施方案中, R^{35} 和 R^{36} 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 或 C_{1-4} 或 C_{1-2} 烷基。

在本发明的一个实施方案中(遵守前述定义的前提条件),



k 为 0 或 1(例如, k 为 0);

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 各自表示氢;

A 表示 C(O)或 CH_2 (例如, A 为 C(O));

D 表示氧;

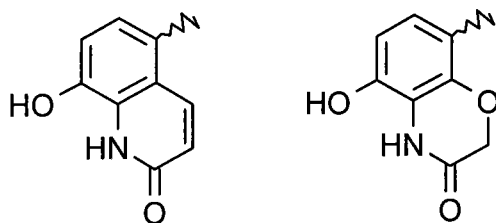
m 为 1;

R^6 表示 C_{1-6} 烷基;

R^7 表示任选地被一个或多个卤素原子取代的 6-至 10-元芳族环系(所述环系为例如苯基; 以及 R^7 为例如未经取代的苯基)。

在又一实施方案中, 本发明提供式(I)化合物或其可药用盐, 其中:

Ar 为:



k 为 0;

m 为 1;

D 为 O 或 NH;

A 为 C(O);

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都为氢;

E 为 CH_2CH_2 ;

R^6 为环戊基、环己基、4,4-二氟环己基、环庚基或 α -或 β -支化的 C_{3-12} 烷基(例如, $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 或 $CH(CH_3)(CH_2)_4CH_3$);

R^7 为任选地被卤素(例如氯)取代的噻吩基; 或 R^7 为任选地被下列基团取代的苯基: 卤素(例如氯或氟)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如, 甲氧基或乙氧基)、羟基或氰基。

环系 R^7 任选地被取代, 并在本发明的又一方面, 所述环系未经取代或被单或二-取代。

合适的可药用盐为例如酸加成盐例如盐酸盐(例如, 一盐酸盐或二(盐酸盐))、氢溴酸盐(例如, 一氢溴酸盐或二(氢溴酸盐))、三氟乙酸盐(例如, 一三氟乙酸盐或二(三氟乙酸盐))、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸氢盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、丙二酸盐、昔萆酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、烟酸盐、糖精酸盐、己二酸盐、甲酸盐、

甘醇酸盐、L-乳酸盐、D-乳酸盐、天冬氨酸盐、苹果酸盐、L-酒石酸盐、D-酒石酸盐、硬脂酸盐、2-糠酸盐、3-糠酸盐、萘二磺酸盐(萘-1,5-二磺酸盐或萘-1-(磺酸)-5-磺酸盐)、乙二磺酸盐(edisylate)(乙烷-1,2-二磺酸盐或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸盐)、羟乙磺酸盐(2-羟基乙基磺酸盐)、均三甲苯基-2-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、D-扁桃酸盐、L-扁桃酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、肉桂酸盐或苯甲酸盐。在本发明另一个方面,所述盐的化学计量为例如半盐或一盐或二盐。

式(I)化合物的实例包括下列化合物或其可药用盐:

N-丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(3-甲酰氨基-4-羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环己基-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-(2-苯基乙基)-β-丙氨酰胺;

N-环己基-N-(2-{[2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-N3-(2-苯基乙基)-β-丙氨酰胺;

N3-[2-(3-氯苯基)乙基]-N-环己基-N-[2-({2-[3-(甲酰氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙氨酰胺;

N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-[2-({2-[3-(甲酰氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙氨酰胺;

N-环己基-N-[2-({2-[3-(甲酰氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-[2-(3-甲基苯基)乙基]-β-丙氨酰胺;

N3-[2-(3-氯苯基)乙基]-N-环己基-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙氨酰胺;

N-环己基-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙氨酰胺;

N-环己基-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-[2-(3-甲基苯基)乙基]-β-丙氨酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉

-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-{[2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-N3-[2-(3-甲基苯基)乙基]-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-[2-({2-[3-(甲酰基氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-(2-苯基乙基)-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-(2-苯基乙基)-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-(2-{[2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-N3-(2-苯基乙基)-β-丙酰胺;

N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2,2-二甲基丙基)-N-[2-({2-[3-(甲酰基氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-[2-({2-[3-(甲酰基氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-[2-({2-[3-(甲酰基氨基)-4-羟基苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-[2-(3-甲基苯基)乙基]-β-丙酰胺;

N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2,2-二甲基丙基)-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-[2-({2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基}氨基)乙基]-N3-[2-(3-甲基苯基)乙基]-β-丙酰胺;

N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2,2-二甲基丙基)-N-(2-{[2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N3-[2-(3-氟苯基)乙基]-N-(2-{[2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-(2-{[2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基]氨基}乙基)-N3-[2-(3-甲基苯基)乙基]-β-丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-{[2-(6-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-8-基)乙基]氨基}乙基)-N3-(2-苯基乙基)-β-丙酰胺;

N-(2,2-二甲基丙基)-N-(2-{[2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并 噻-8-基)乙基]氨基}乙基)-N3-(2-苯基乙基)-β-丙氨酸酰胺; 或,

N-(2,2-二甲基丙基)-N-(2-{[2-(6-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并 噻-8-基)乙基]氨基}乙基)-N3-(2-苯基乙基)-β-丙氨酸酰胺。

实施例的每一个单独的化合物可以为游离碱的形式(在其中实施例化合物为盐的情况下)。

在又一个方面, 本发明提供式(I)化合物或其可药用盐, 所述化合物为:

N-丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(4-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(3-甲基苯基乙基氨基)丙酰胺;

(S)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(2-苯基丙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3-乙氧基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(2-(联苯基-3-基)乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(7-羟基-2-氧代二氢吲哚-4-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(3-甲酰氨基-4-羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(3,4-二羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

(R)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(2-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-

苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2-氟-5-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(5-氯-2-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-4-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-2-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

4-(2-(3-(环己基(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基氨基)乙基)苯甲酸;

(R)-3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2-(5-氯噻吩-2-基)乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(2-氟-5-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(5-氟-2-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-N-仲丁基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯

并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)丙酰胺;

(R)-N-(庚烷-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

(R)-N-(1-环己基乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

(R)-N-仲丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

(R)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-异丙基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

(R)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-新戊基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,6-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-

苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(2-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

3-(4-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)丙酰胺;

N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-异丙基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

(R)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

N-环戊基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

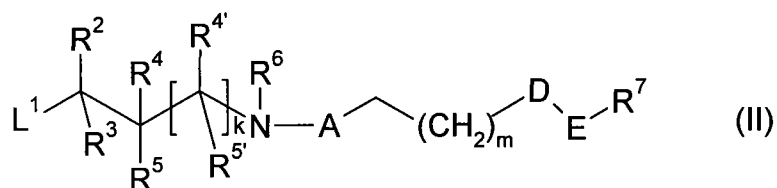
N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-新戊基-3-(苯乙氧基)丙酰胺;

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺; 或

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺。

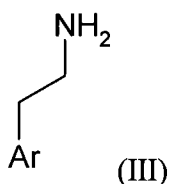
本发明还提供制备如上所定义的式(I)化合物或其可药用盐的方法, 所述方法包括:

(a)在碱(例如, 碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙基胺)存在下, 使式(II)化合物与式(III)化合物或其合适的盐(例如, 氢溴酸盐或盐酸盐)反应,



其中, L^1 表示离去基团(例如, 氯、溴、碘、甲磺酸酯基或对甲苯磺酸酯基), 以及 k 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 E 和 m 如在式(I)中所定义,

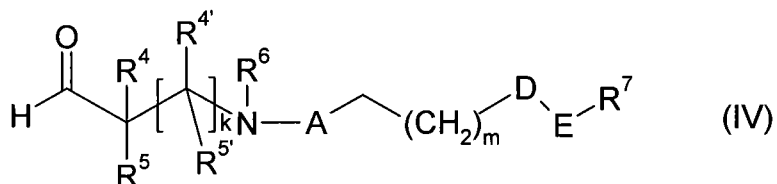
式(III)化合物为:



其中, Ar 如在式(I)中所定义; 或

(b)当 R^2 和 R^3 各自表示氢时, 在合适的还原剂(例如, 氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或在钨/炭或氧化钨催化剂存在下的氢气)存在下使式(IV)化合物与如上述(a)中所定义的式(III)化合物或其合适的盐反应,

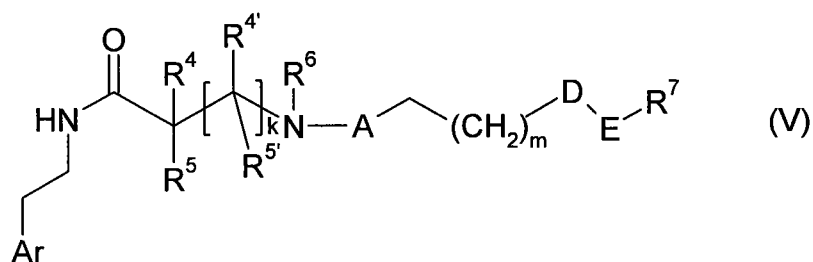
式(IV)化合物为:



其中, k 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 m 和 E 如在式(I)中所定义; 或

(c)当 R^2 和 R^3 各自表示氢时, 使式(V)化合物与合适的还原剂(例如, 氢化铝锂或硼烷-四氢呋喃)接触,

式(V)化合物为:



其中, k 、 Ar 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 m 和 E 如在式(I)中所定义;

以及, 任选地在(a)、(b)或(c)后进行下述一个或多个步骤:

(a)将得到的化合物转变成本发明另一化合物;

(b)形成所述化合物的可药用盐。

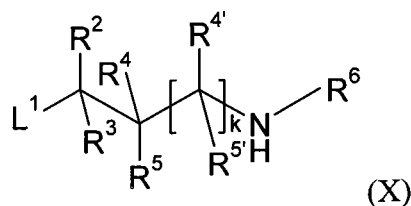
在方法(a)中,所述反应可便利地在有机溶剂(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺/乙醇、正丁醇或二甲基亚砷)中和在例如 50 至 140°C 的温度范围进行。

在方法(b)中,所述反应可便利地在有机溶剂(例如, 甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙酸、*N*-甲基-2-吡咯烷酮或含有高至 10%w 水和乙酸的 *N,N*-二甲基甲酰胺)中进行。

在方法(c)中,所述反应可便利地在有机溶剂(例如四氢呋喃)中和在例如 0 至 60°C 的温度范围进行。

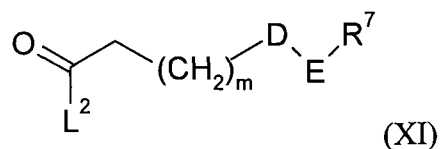
式(II)化合物(其中, A 表示羰基)可通过使式(X)化合物与式(XI)化合物反应来制备,

式(X)化合物为:



其中, L^1 、 k 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 和 R^6 如在式(II)中所定义,

式(XI)化合物为:



其中, L^2 表示离去基团(例如, 羟基或卤素(例如氯)), 以及 m 、 E 、 D 和 R^7 如在式(II)中所定义。

当 L^2 表示羟基时, 反应可便利地在活化试剂(例如, 羰基二咪唑、2,4,6-三丙基-1,3,5-三噁-2,4,6-triphosorinan-2,4,6-三氧化物或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基铍六氟磷酸盐(HATU))存在下在有机溶剂(*N,N*-二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中和在例如 0 至 60°C 的温度范围进行, 如果需要, 使用合适的碱例如三乙胺或二异丙基乙基胺。

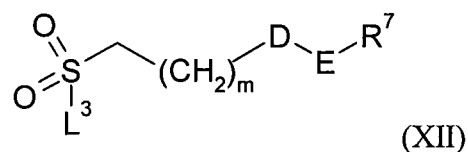
当 L^2 表示氯时, 所述反应可便利地在碱(例如三乙胺或二异丙基乙基胺)存在下在有机溶剂(例如, 二氯甲烷或四氢呋喃)中和在例如 0 至 25°C 的温度范围进行。可选择地, 当 L^2 表示氯时, 所述反应可在两相条件下使用与水不混溶的有机溶剂(例如二氯甲烷)和在碱(例如碳酸氢钠)的水溶液存在下

进行。

式(II)化合物(其中 A 表示亚甲基)可通过使式(II)相应化合物(其中 A 表示羰基)与还原剂(例如, 氢化铝锂或硼烷-四氢呋喃)在有机溶剂(例如四氢呋喃)中和在例如 0 至 60°C 的温度范围接触来制备。

式(II)化合物(其中, A 表示磺酰基)可通过使如上所定义的式(X)化合物与式(XII)化合物反应来制备,

式(XII)化合物为:

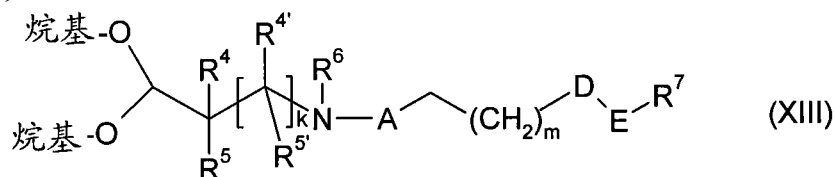


其中, L^3 表示离去基团(例如, 卤素), 以及 m、E、D 和 R^7 如在式(II)中所定义。反应可在碱(例如三乙胺或二异丙基乙基胺)存在下在有机溶剂(例如二氯甲烷或四氢呋喃)中和在例如 0 至 25°C 的温度范围进行。

式(III)化合物可通过在文献中描述的方法来制备, 所述方法将是本领域技术人员熟悉的, 例如在 *J. Med. Chem.* 1985, 28, 1803 中描述的方法。可选择地, 式(III)化合物可通过使用或调整下述实施例中描述的方法来制备。

式(IV)化合物通过如下方法制备: 在有机溶剂(例如, 1,4-二噁烷、丙酮或二氯甲烷)中和在例如 25°C 的温度用强酸(例如, 浓盐酸或对甲苯磺酸)处理式(XIII)化合物,

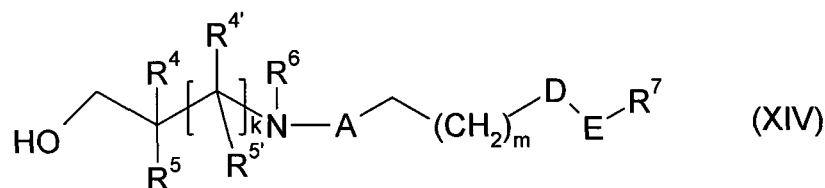
式(XIII)化合物为:



其中, k、 R^4 、 R^5 、 R^4' 、 R^5' 、 R^6 、 R^7 、A、D、m 和 E 如在式(IV)中所定义。

可选择地, 式(IV)化合物可通过在有机溶剂(例如二氯甲烷)中在例如 25°C 的温度用氧化剂(例如, 科里试剂(pyridinium chloro chromate)或戴斯-马丁高碘剂((Dess-Martin periodinane)))使式(XIV)化合物氧化来制备,

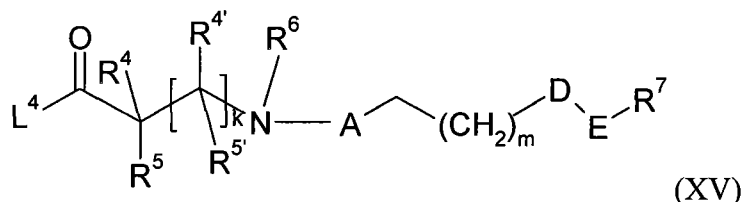
式(XIV)化合物为:



其中, k 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 m 和 E 如在式(IV)中所定义。如本领域技术人员已知的那样,也可采用其它氧化方法,例如 Swern 氧化,在 *Synthesis*, 1981, 3, 165 中对其进行了概述。

式(V)化合物也可通过如下方法制备:使式(XV)化合物与如上定义的式(III)化合物或其合适的盐反应,

(XV)化合物为:



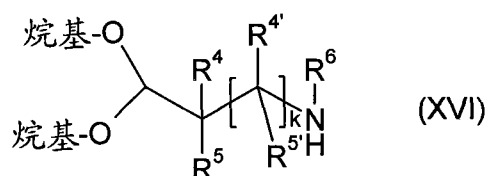
其中, L^4 表示离去基团(例如, 氯或羟基), 以及 k 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 R^7 、 A 、 D 、 m 和 E 如在式(V)中所定义。

当 L^4 表示氯时, 所述反应可便利地在有机溶剂(例如二氯甲烷)中和在例如在 0 至 25°C 的温度范围, 在碱(例如三乙胺或二异丙基乙基胺)存在下进行。可选择地, 当 L^4 表示氯时, 反应可在两相条件下使用与水不混溶的有机溶剂(例如, 二氯甲烷)并在碱(碳酸氢钠)的水溶液存在下进行。

当 L^4 表示羟基时, 反应可便利地在活化试剂(例如, 羰基二咪唑、2,4,6-三丙基-1,3,5-三噁-2,4,6-triphosorinan-2,4,6-三氧化物或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基铍六氟磷酸盐(HATU))存在下在有机溶剂(例如, N,N -二甲基甲酰胺或二氯甲烷)和在例如 0 至 60°C 的温度范围进行, 如果需要, 使用合适的碱例如三乙胺或二异丙基乙基胺。

式(XIII)化合物(其中, A 表示羰基)可通过使式(XVI)化合物与如上定义的式(XI)化合物反应来制备,

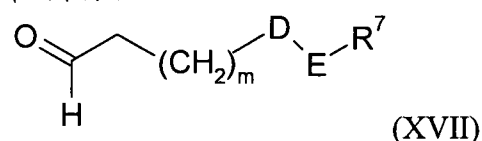
式(XVI)化合物为:



其中, k 、 R^4 、 R^5 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 和 R^6 如在式(XIII)中所定义。

式(XIII)化合物(其中 A 表示磺酰基)可通过在例如碱(例如, 三乙胺或二异丙基乙基胺)存在下在有机溶剂(例如二氯甲烷或四氢呋喃)中和在例如 0 至 25°C 的温度范围使如上定义的式(XVI)与如上定义的式(XII)化合物反应来制备。

式(XIII)化合物(其中 A 表示亚甲基)可通过在还原剂(例如, 氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠)存在下在有机溶剂(例如, 甲醇、乙醇、二氯甲烷或含有例如 0-10%w 水的 *N,N*-二甲基甲酰胺)中使如上定义的式(XVI)化合物与式(XVII)化合物反应来制备,

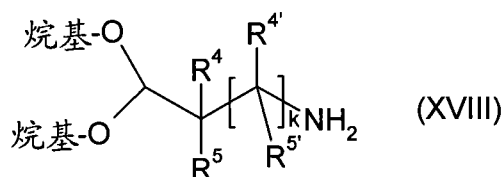


其中, m 、E、D 和 R^7 如在式(XIII)中所定义。所述反应也可在有机溶剂例如乙醇、乙酸或甲醇(或任一种的组合)中使用合适催化剂(例如, 5-10%w 钨/炭或氧化钨)的氢气气氛中进行。

式(XIV)和(XV)化合物可通过与针对制备式(XIII)化合物所描述的那些方法相似的方法进行制备。

式(XVI)化合物也可通过在还原剂(例如, 氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠)存在下在有机溶剂(例如, 甲醇、乙醇、二氯甲烷或含有 0-10%w 水的 *N,N*-二甲基甲酰胺)中使式(XVIII)化合物与式(XIX)化合物即 $\text{R}^6\text{-CHO}$ (其中, R^6 如在式(XVI)中所定义)反应来制备,

式(XVIII)化合物为:

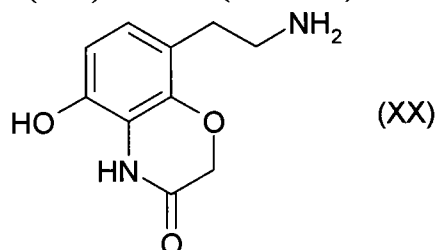


其中, k 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{4'}$ 和 $\text{R}^{5'}$ 如在式(XVI)中所定义。所述反应也可在有机溶剂(例如, 乙醇、乙酸或甲醇(或任一种的组合))中使用合适催化剂(例如, 5-10%w 钨/炭或氧化钨)的氢气气氛中进行。

使用标准方法可将式(I)化合物转变为式(I)的其它化合物。

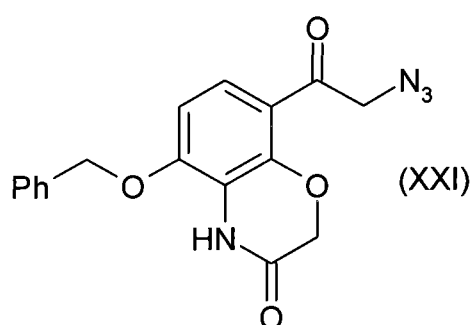
例如, 可通过如下方法将式(I)化合物(其中, R^{10} 表示被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代基取代的 3-至 12-元环系(例如, 哌啶基))转变为其中环系未经取代的相应化合物: 用例如三氟乙酸或无水氯化氢在有机溶剂(例如二氯甲烷或 1,4-二噁烷)中和在 15 至 30°C 的温度范围处理前一化合物。

本发明还提供制备式(XX)化合物(作为盐)的方法:



所述方法包括在水性介质中和在合适强酸(例如, 盐酸)存在下, 在合适的钯催化剂存在下用氢气还原式(XXI)化合物,

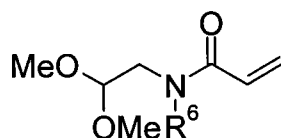
式(XXI)化合物为:



所述方法是有利的因为其允许通过一锅法还原式(XXI)化合物的三个基团(叠氮基团、酮基和脱保护)来制备式(XX)化合物。式(XXI)化合物的制备呈现在路径 A 中。

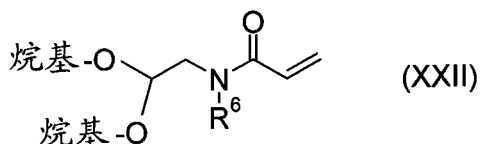
路径 B、C、D 和 E 全部显示了式(I)化合物的制备, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 全部为氢, k 为 0, m 为 1, A 为 $C(O)$, 以及 E 为 CH_2CH_2 。可利用文献方法对所述路径进行调整以得到其中这些变量不同于所引用值的式(I)化合物。在路径 B 和 C 中, 变量 D 为 NH , 在路径 D 中, 所述变量 D 为 NH 或 O , 而在路径 E 中, 变量 D 为 O 。在这些路径中, NMP 为 N -甲基-2-吡咯烷酮, PG 为保护基, 以及 LG 为离去基团。

路径 D 以酰胺化合物的制备开始,



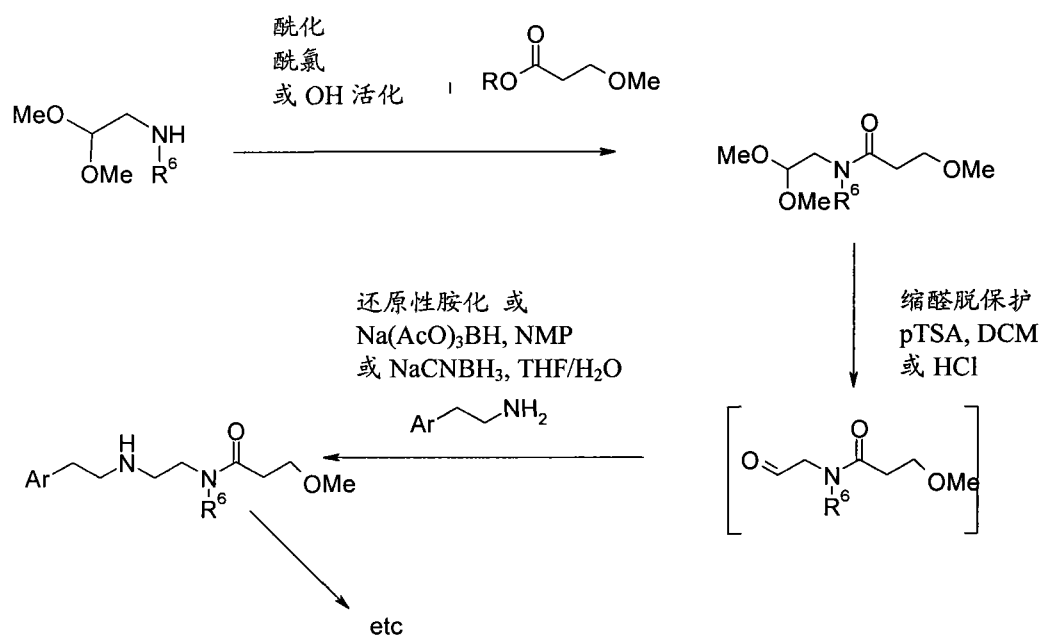
并且, 该化合物利用烯基既作为保护基又作为所述方法后面的合成子。没有针对这样中间体的文献先例, 因此, 本发明另一个方面提供式(XXII)化合物中间体:

式(XXII)化合物为:

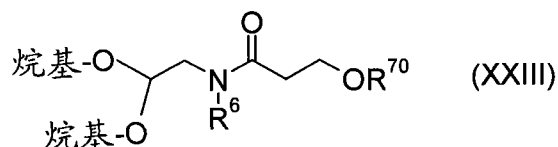


其中, R^6 如上所定义; 以及烷基为例如 C_{1-10} 烷基。

可以看见的是, 路径 D 开始时的方法可按下述方式进行调整:



因此, 本发明又一个方面提供式(XXIII)化合物:



其中, R^6 如上所定义; R^{70} 为 C_{1-6} 烷基; 以及烷基为例如 C_{1-10} 烷基。

本领域技术人员会理解的是, 在本发明的方法中, 需要通过保护基对在试剂中的一些官能团例如羟基或氨基进行保护。因此, 式(I)化合物的制备可包括在合适的阶段除去一个或多个保护基。

官能团的保护和脱保护描述在'Protective Groups in Organic Chemistry', 由 J.W.F. McOmie 编辑, Plenum Press(1973)和'Protective Groups in Organic Synthesis', 第三版, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience(1999)中。

可将上述式(I)化合物转变为其可药用盐, 例如转变为如上所述的可药用盐, 例如酸加成盐, 所述酸加成盐为盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

式(I)化合物也可以立体异构体形式存在。会理解的是, 本发明涵盖式(I)

化合物的所有立体异构体和光学异构体(包括阻转异构体)和它们的混合物包括外消旋体的用途。互变异构体及其混合物的用途也形成了本发明的一个方面。特别期望的是对映异构体纯的形式。当式(I)化合物为固体晶体形式时,其可为与其它化学个体的共晶体(co-crystal)形式,并且本发明涵盖所有这样的共晶体。

式(I)化合物或其可药用盐可用于以下治疗中:

1. 呼吸道: 气道阻塞性疾病, 包括哮喘, 包括支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发性哮喘、药物诱发性(包括阿司匹林和 NSAID 诱发的)哮喘和粉尘诱发性哮喘, 间歇性哮喘和持续性哮喘及各种严重度的哮喘, 及其它原因引起的气道高反应性; 慢性阻塞性肺病(COPD); 支气管炎, 包括传染性支气管炎和嗜酸性支气管炎; 肺气肿; 支气管扩张; 囊性纤维化; 结节病; 农民肺及相关疾病; 超敏感性肺炎; 肺纤维化, 包括隐源性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、抗肿瘤治疗和慢性感染(包括结核病和曲霉病及其它真菌感染)并发的纤维化; 肺移植的并发症; 肺血管的血管炎和血栓形成疾病及肺动脉高压; 镇咳活性, 包括治疗与气道炎症和分泌情况相关的慢性咳嗽及医源性咳嗽; 急性鼻炎和慢性鼻炎, 包括药物性鼻炎和血管运动性鼻炎; 常年性(perennial)过敏性鼻炎和季节性过敏性鼻炎, 包括神经性鼻炎(花粉症); 鼻息肉病; 急性病毒感染, 包括普通感冒和由呼吸道合胞病毒、流行性感、冠状病毒(包括 SARS)和腺病毒引起的感染;

2. 骨和关节: 与骨关节炎/骨关节病相关或包括骨关节炎/骨关节病的关节炎, 包括原发性和继发性关节炎, 例如先天性髋关节发育不良; 颈和腰椎炎及腰背痛和颈部疼痛; 骨质疏松; 类风湿性关节炎和斯蒂尔病(Still's disease); 血清阴性脊柱关节病, 包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病; 脓毒性关节炎和其它感染相关的关节病和骨疾病, 例如结核病, 包括波特病(Potts' disease)和蓬塞综合征(Poncet's syndrome); 晶体诱发的急性和慢性滑膜炎, 包括尿酸盐沉积病、焦磷酸钙沉积病和钙磷灰石相关的腱、粘液囊和滑膜炎; 贝切特病(Behcet's disease); 原发性和继发性斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome); 全身性硬化和局限性硬皮病; 系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病和未分化结缔组织病; 炎性肌病, 包括皮肌炎和多肌炎; 风湿性多肌痛; 幼年型关节炎, 包

括分布在任何关节的特发性炎性关节炎及相关综合征和风湿热及其全身性并发症；血管炎(vasculitis)，包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、丘-施综合征(Churg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎、显微镜性多动脉炎和与病毒感染、超敏反应、冷球蛋白和异蛋白相关的血管炎；腰背痛；家族性地中海热、穆-韦综合征(Muckle-Wells syndrome)和家族性爱尔兰热(Familial Hibernian Fever)、菊池病(Kikuchi disease)；药物诱发性关节痛、腱炎和肌病；

3. 由损伤(例如运动损伤)或疾病引起的疼痛和结缔组织再造的肌肉骨骼疾病：关节炎(例如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或晶体性关节病)、其它关节疾病(例如椎间盘变性或颞下颌关节变性)、骨再造疾病(例如骨质疏松、佩吉特病(Paget's disease)或骨坏死)、多软骨炎、硬皮病、混合性结缔组织病、脊椎关节病或牙周病(例如牙周炎)；

4. 皮肤：牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病及迟发型超敏反应；植物性和光照性皮炎；脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔癣、萎缩性硬化性苔癣、坏疽性脓皮症、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、斑秃、男性型脱发、斯威特综合征(Sweet's syndrome)、韦-克综合征(Weber-Christian syndrome)、多形性红斑；蜂窝组织炎，包括传染性和非传染性蜂窝组织炎；脂膜炎；皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良性损伤；药物诱发的疾病，包括固定性药疹；

5. 眼：睑炎；结膜炎，包括常年性过敏性结膜炎或春季过敏性结膜炎；虹膜炎；前色素层炎和后色素层炎；脉络膜炎；自身免疫；影响视网膜的变性或炎性疾病；眼炎，包括交感性眼炎；结节病；感染，包括病毒、真菌和细菌感染；

6. 胃肠道：舌炎、龈炎、牙周炎；食管炎，包括返流；嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩病(Crohn's disease)、结肠炎(包括溃疡性结肠炎、显微镜性结肠炎和不确定性结肠炎)、直肠炎、肛门瘙痒；腹部疾病、肠应激综合征(irritable bowel syndrome)、过敏性肠病(irritable bowel disorder)、非炎性腹泻，以及具有远离肠作用的食物相关的过敏(例如偏头痛、鼻炎或湿疹)；

7. 腹部：肝炎，包括自身免疫性、酒精性和病毒性肝炎；肝纤维化和硬化；胆囊炎；胰腺炎，包括急性和慢性胰腺炎；

8.生殖泌尿系统: 肾炎, 包括间质性肾炎和肾小球性肾炎; 肾病综合征; 膀胱炎, 包括急性和慢性(间质性)膀胱炎和杭纳溃疡(Hunner's ulcer); 急性和慢性尿道炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎和输卵管炎; 女阴阴道炎; 佩伦涅病(Peyronie's disease); 勃起功能障碍(男性和女性);

9. 同种异体移植物排斥: 在例如肾脏、心脏、肝脏、肺脏、骨髓、皮肤或角膜移植后或在输血后出现的急性和慢性同种异体移植物排斥; 或慢性移植物抗宿主病;

10. CNS: 阿耳茨海默病(Alzheimer's disease)和其它痴呆疾病包括 CJD 和 nvCJD; 淀粉样变性病; 多发性硬化和其它脱髓鞘综合征; 脑动脉粥样硬化和血管炎; 颞动脉炎; 重症肌无力; 急性和慢性疼痛(急性、间歇性或持续性疼痛, 无论是中枢源性的还是外周源性的), 包括内脏痛、头痛、偏头痛、三叉神经痛、不典型面痛、关节和骨痛、由癌症和肿瘤侵入引起的疼痛、神经性疼痛综合征包括糖尿病性、疱疹后和 HIV 相关的神经病; 神经性肉样瘤病; 恶性、感染性或自身免疫性过程的中枢和外周神经系统并发症;

11. 其它自身免疫性和变态反应性疾病, 包括桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves' disease)、阿狄森病(Addison's disease)、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜酸性筋膜炎、高 IgE 综合征、抗磷脂综合征;

12. 其它带有炎性或免疫性组成的疾病, 包括获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、麻风病、塞扎里综合征(Sezary syndrome)和瘤外综合征;

13. 心血管: 影响冠脉和外周循环的动脉粥样硬化; 心包炎; 心肌炎; 炎性和自身免疫性心肌病, 包括心肌结节病; 缺血性再灌注损伤; 心内膜炎、心瓣炎和主动脉炎, 包括传染性(例如梅毒性)的; 血管炎; 近端和外周静脉的疾病, 包括静脉炎和血栓形成包括深静脉血栓形成及静脉曲张的并发症; 和

14. 肿瘤: 对一般癌症的治疗, 包括前列腺、乳腺、肺、卵巢、胰腺、肠和结肠、胃、皮肤和脑肿瘤及影响骨髓(包括白血病)和淋巴增生系统(例如何杰金(Hodgkin's)和非何杰金淋巴瘤)的恶性肿瘤; 包括对转移性疾病和肿瘤复发及瘤外综合征的预防和治疗。

因而, 本发明提供上文所定义的式(I)化合物或其可药用盐, 其用于治

疗。

在另一个方面，本发明提供上文所定义的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗的药物中的用途。

在本说明书的上下文中，除非特别指出相反的意思，术语“治疗”也包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”也应该相应地理解。

预防被认为与患有所述疾病或病症的先前发作的人员的治疗特别有关，或被认为与处于所述疾病或病症的增加危险之中的人员的治疗特别有关。处于形成具体疾病或病症的危险之中的人员，通常包括具有该疾病或病症的家族史的那些人员，或已经通过遗传学试验或筛选确定为对特别易于发展成所述疾病或病症的那些人员。

本发明还提供治疗炎性疾病或病症(包括可逆性阻塞性气道疾病或病症)或降低其危险的方法，所述方法包括将治疗有效量的上文所定义的式(I)化合物或其可药用盐给予需要这种治疗的患者。

具体地，可在治疗成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺气肿、支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘和鼻炎时，使用本发明的化合物。

对于以上所提及的治疗用途，所给予的剂量当然随以下条件而变化：所使用的化合物、给药的模式、期望的治疗效果和所适应的疾病。例如，在吸入的情况下，本发明化合物的日剂量可为 0.05 微克/公斤体重($\mu\text{g/kg}$)至 100 微克/公斤体重($\mu\text{g/kg}$)。可选择地，如果化合物通过口服来给予，那么本发明化合物的日剂量可为 0.01 微克/公斤体重($\mu\text{g/kg}$)至 100 毫克/公斤体重(mg/kg)。

式(I)化合物及其可药用盐可单独使用，但通常以药物组合物的形式来给予，在所述药物组合物中，式(I)化合物/盐(活性成分)与可药用辅料、稀释剂或载体组合。例如在“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988”中，描述了用于选择和制备合适药用制剂的常规方法。

基于给药模式，药物组合物可优选地包括 0.05 至 99%w(重量百分比)、更优选为 0.05 至 80%w、仍然更优选为 0.10 至 70%w、甚至更优选为 0.10 至 50%w 的活性成分，所有重量百分比都基于总组合物。

本发明也提供包括上文所定义的式(I)化合物或其可药用盐及可药用辅

料、稀释剂或载体的药物组合物。

本发明还提供用于制备本发明药物组合物的方法，所述方法包括混合上文所定义的式(I)化合物或其可药用盐与可药用辅料、稀释剂或载体。

药物组合物可例如以如下形式来局部给予(例如给予到皮肤或给予到肺和/或气道): 乳膏剂、溶液剂、混悬剂、七氟代烷(HFA) 气雾剂和干粉制剂例如在已知为 Turbuhaler®的吸入器装置中的制剂; 或药物组合物可通过口服给药例如以如下形式来全身给予: 片剂、胶囊剂、糖浆剂、散剂或颗粒剂; 或药物组合物可通过胃肠外给药以溶液剂或混悬剂的形式来给予; 或药物组合物可通过皮下给药来给予; 或药物组合物可通过直肠给药以栓剂的形式来给予; 或药物组合物可经皮给予。

本发明化合物的干粉制剂和加压 HFA 气雾剂可通过口吸入或鼻吸入来给予。就吸入而言，如期望的那样使化合物分散得很细微。细微分散的化合物优选具有小于 10 μm 的质量中值直径(mass median diameter)，并且可在分散剂的辅助下，悬浮在抛射剂混合物中，所述分散剂例如为 $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ 脂肪酸或其盐(例如油酸)、胆汁盐、磷脂、烷基糖、全氟代或聚乙氧基化表面活性剂或其它可药用分散剂。

本发明的化合物也可通过干粉吸入器来给予。吸入器可以是单剂量吸入器或多剂量吸入器，并且可以是呼吸激动的干粉吸入器。

一种可行的方法是，混合细微分散的本发明化合物与载体物质例如单糖、二糖或多糖、糖醇或另一种多元醇。合适的载体为糖，例如乳糖、葡萄糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麦芽醇、海藻糖、蔗糖、甘露醇和淀粉。可选择地，细微分散的化合物可用另一种物质包衣。也可将粉末混合物分装到硬明胶胶囊中，每个胶囊都包含期望剂量的活性化合物。

另一种可行的方法是，将细微分散的粉末处理成球，所述球在吸入过程中破碎。可将这种球化的粉末装到已知为 Turbuhaler®的多剂量吸入器的药物储库中，在所述多剂量吸入器中，给药单元对期望的剂量进行计量，然后所期望的剂量被患者吸入。通过这种系统，将活性化合物与载体物质一起或不与载体物质一起递送给患者。

对于口服给药，可将本发明的化合物与辅料或载体混合，然后将其压制成片，所述辅料或载体例如为: 乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇; 淀粉，例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉; 纤维素衍生物; 粘合剂，例如明

胶或聚乙烯吡咯烷酮；和/或润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇等。如果需要包衣片剂，那么如以上所描述制备的片芯可用浓的糖溶液来包衣，所述糖溶液例如可包含阿拉伯胶、明胶、滑石和二氧化钛。可选择地，片剂可用溶于易挥发有机溶剂中的合适聚合物来包衣。

为了制备软明胶胶囊，例如可将本发明的化合物与植物油或聚乙二醇混合。硬明胶胶囊可包含本发明化合物的颗粒，所述颗粒使用以上所提及的用于片剂的赋形剂。也可将本发明化合物的液体制剂或半固体制剂装到硬明胶胶囊中。

用于口服给药的液体制剂的形式可以是糖浆剂或混悬剂，例如包含本发明化合物的其余为糖及乙醇、水、甘油和聚丙二醇混合物的溶液剂。任选地，这类液体制剂可包含着色剂、调味剂、糖精和/或作为增稠剂的羧甲基纤维素或本领域技术人员所已知的其它赋形剂。

本发明的化合物也可与用于治疗以上病症的其它化合物一起给予。

因此，本发明还涉及联合治疗，其中本发明的化合物或其可药用盐或包含本发明化合物的药物组合物或制剂与另一种治疗剂或多种治疗剂同时或先后给予，或与另一种治疗剂或多种治疗剂一起作为组合制剂来给予，用于治疗所列病症中的一种或多种。

具体地，为了治疗炎症疾病，例如(但不限于)类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癣和炎性肠病，可将本发明的化合物与以下药物组合：非甾类抗炎药(在下文中为 NSAIDs)，包括无论局部应用还是全身应用的非选择性环氧化酶 COX-1/COX-2 抑制剂(例如吡罗昔康；双氯芬酸；丙酸类，例如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬；芬那酸类，例如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗(azapropazone)；吡唑酮类，例如保泰松；水杨酸盐(酯)，例如阿司匹林)；选择性 COX-2 抑制剂(例如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔(lumaprocoxib)、帕瑞考昔和艾托考昔)；抑制环氧化酶的一氧化氮供体(CINODs)；糖皮质激素(无论通过局部、口服、肌内、静脉内途径还是通过关节内途径来给药)；甲氨蝶呤；来氟米特；羟氯喹；d-青霉胺；金诺芬或其它胃肠外或口服金制剂；镇痛药；双醋瑞因(diacerein)；关节内治疗剂，例如透明质酸衍生物；和营养补剂，例如氨基葡萄糖。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：细胞因

子或细胞因子功能的激动剂或拮抗剂(包括作用于细胞因子信号传导路径的药物,例如 SOCS 系统的调节剂),包括 α -、 β -和 γ -干扰素; I 型胰岛素样生长因子(IGF-1); 白介素(IL), 包括 IL1 至 17 和白介素拮抗剂或抑制剂(例如阿那白滞素); α 肿瘤坏死因子(TNF- α)抑制剂, 例如抗 TNF 单克隆抗体(例如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab) 和 CDP-870)和 TNF 受体拮抗剂(包括免疫球蛋白分子(例如依那西普)和低分子量药物(例如己酮可可碱(pentoxifylline)))。

另外, 本发明涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合: 靶向于 B 淋巴细胞的单克隆抗体(例如 CD20(利妥昔单抗(rituximab))、MRA-aIL16R 和靶向于 T 淋巴细胞的单克隆抗体(CTLA4-Ig、HuMax Il-15)。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合: 趋化因子受体功能调节剂, 例如 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 和 CCR11(C-C 家族)的拮抗剂; CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5(C-X-C 家族)的拮抗剂; 和 CX₃CR1(C-X₃-C 家族)的拮抗剂。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合: 基质金属蛋白酶(MMPs)即溶基质蛋白酶(stromelysin)、胶原酶和明胶酶及蛋白聚糖酶(aggrecanase)(尤其是胶原酶-1(MMP-1)、胶原酶-2(MMP-8)、胶原酶-3(MMP-13)、溶基质蛋白酶-1(MMP-3)、溶基质蛋白酶-2(MMP-10)和溶基质蛋白酶-3(MMP-11)及 MMP-9 和 MMP-12)的抑制剂, 包括药物, 例如多西环素。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合: 白三烯生物合成抑制剂、5-脂肪氧化酶(5-LO)抑制剂或 5-脂肪氧化酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂, 例如齐留通; ABT-761; 芬留顿; 替泊沙林; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺; 2,6-二-叔丁基苯酚胺; 甲氧基四氢吡喃, 例如 Zeneca ZD-2138; 化合物 SB-210661; 吡啶基取代的 2-氰基萘化合物, 例如 L-739,010; 2-氰基喹啉化合物, 例如 L-746,530; 或喹啉或喹啉化合物, 例如 MK-591、MK-886 和 BAY×1005。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合: 白三烯(LT)B₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 的受体拮抗剂, 选自吩噻嗪-3-基化合物, 例如 L-651,392; 脒基化合物, 例如 CGS-25019c; 苯并噁胺(benzoxalamine),

例如昂唑司特；苯甲脒(benzenecarboximidamide)，例如 BIIL 284/260；和化合物，例如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特(CGP 45715A) 和 BAY×7195。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：磷酸二酯酶(PDE)抑制剂，例如甲基黄嘌呤(methylxanthine)，包括茶碱和氨茶碱；选择性 PDE 同工酶抑制剂，包括 PDE4 抑制剂、同工型 PDE4D 抑制剂或 PDE5 抑制剂。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：组胺 1 型受体拮抗剂，例如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮革斯汀、左卡巴斯汀、氯苯那敏、异丙嗪、赛克力嗪(cyclizine)或咪唑斯汀；口服、局部或胃肠外给药。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：质子泵抑制剂(例如奥美拉唑)或胃保护性组胺 2 型受体拮抗剂。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：组胺 4 型受体拮抗剂。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合： $\alpha 1/\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂、血管收缩药、拟交感神经药，例如丙己君(propylhexedrine)、苯福林、苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸木甲唑啉、盐酸曲马唑啉或盐酸乙基去甲肾上腺素。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：抗胆碱能药，包括毒蕈碱受体(M1、M2 和 M3)拮抗剂，例如阿托品、东莨菪碱、格隆铵(glycopyrrrolate)、异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平或替仑西平。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：色原酮，例如色甘酸钠或奈多罗米钠。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：糖皮质激素受体激动剂，例如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯美松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：调节核激素受体(例如 PPARs)的药物。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：免疫球蛋白(Ig)或Ig制品；或调节Ig功能的拮抗剂或抗体，例如抗IgE(例如奥马珠单抗(omalizumab))。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：另一种全身或局部应用的抗炎药，例如沙利度胺(thalidomide)或其衍生物、类维生素A、地蒽酚(dithranol)或卡泊三醇(calcipotriol)。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：氨基水杨酸盐(酯)和磺胺吡啶(例如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉嗪)的组合；和免疫调节药，例如硫代嘌呤和皮质类固醇(例如布地奈德)。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：抗菌药，例如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 β -内酰胺、氟喹诺酮、甲硝唑、吸入性氨基糖苷；抗病毒药，包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、金刚烷胺、金刚乙胺、利巴韦林、扎那米韦(zanamavir)和特敏服(oseltamavir)；蛋白酶抑制剂，例如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂，例如去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定(stavudine)、扎西他宾或齐多夫定；或非核苷逆转录酶抑制剂，例如奈韦拉平(nevirapine)或依法韦仑(efavirenz)。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：心血管药，例如钙通道阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素2受体拮抗剂；降脂药，例如抑制素或贝特类；血细胞形态学调节剂，例如配妥西菲林(pentoxifylline)；溶栓药或抗凝药，例如血小板聚集抑制剂。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：CNS药，例如抗抑郁药(例如舍曲林)、抗帕金森药(例如丙炔苯丙胺、L-多巴、罗匹尼罗、普拉克索、MAOB抑制剂(例如司来吉兰和雷沙吉兰)、comP抑制剂(例如托卡朋(tasmar))、A-2抑制剂、多巴胺重摄取抑制剂、NMDA拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂或神经元一氧化氮合酶抑制剂)或抗阿耳茨海默药(例如多奈哌齐(donepezil)、利伐斯的明、他克林、COX-2抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酸)。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：用于治疗急性或慢性疼痛的药物，例如在中枢或外周发挥作用的止痛药(例如阿片

样物质或其衍生物)、卡马西平、苯妥英、丙戊酸钠、阿米替林(amitryptiline)或其它抗抑郁药、对乙酰氨基酚或非甾类抗炎药。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：胃肠外或局部应用的(包括吸入的)局麻药，例如利诺卡因或其衍生物。

本发明的化合物或其可药用盐也可与以下物质联用：抗骨质疏松药，包括激素药物(例如雷洛昔芬(raloxifene))或二膦酸盐(例如阿伦膦酸盐(alendronate))。

本发明还涉及本发明化合物或其可药用盐与以下物质的组合：(i)类胰蛋白酶(tryptase)抑制剂；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗剂；(iii)白介素转化酶(ICE)抑制剂；(iv)IMPDH 抑制剂；(v)粘附分子抑制剂，包括 VLA-4 拮抗剂；(vi)组织蛋白酶；(vii)激酶抑制剂，例如酪氨酸激酶(例如 Btk、Itk、Jak3 或 MAP)抑制剂(例如吉非替尼(gefitinib) 或甲磺酸伊马替尼(imatinib))、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如 MAP 激酶(例如 p38, JNK, 蛋白激酶 A、B 或 C, 或 IKK)抑制剂)或在细胞周期调节中牵涉的激酶(例如细胞周期蛋白依赖性激酶)的抑制剂；(viii)葡萄糖-6 磷酸脱氢酶抑制剂；(ix)激肽 B₁ 受体或激肽 B₂ 受体拮抗剂；(x)抗痛风药，例如秋水仙碱；(xi)黄嘌呤氧化酶抑制剂，例如别嘌醇；(xii)排尿酸药，例如丙磺舒、磺吡酮或苯溴马隆；(xiii)生长激素促分泌剂；(xiv)转化生长因子(TGFβ)；(xv)血小板源性生长因子(PDGF)；(xvi)成纤维细胞生长因子，例如基本的成纤维细胞生长因子(bFGF)；(xvii)粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)；(xviii)辣椒素油(capsaicin cream)；(xix)速激肽 NK₁ 受体或速激肽 NK₃ 受体拮抗剂，例如 NKP-608C、SB-233412(他奈坦(talnetant))或 D-4418；(xx)弹性酶抑制剂，例如 UT-77 或 ZD-0892；(xxi)TNF-α转化酶抑制剂(TACE)；(xxii)诱导的一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂；(xxiii)在 TH2 细胞上表达的化学引诱物受体同源分子(例如 CRTH2 拮抗剂)；(xxiv)P38 抑制剂；(xxv)调节 Toll 样受体(TLR)功能的药物；(xxvi)调节嘌呤能受体活性的药物，例如 P2X7；或(xxvii)转录因子活化抑制剂，例如 NFκB、API 或 STATS。

本发明的另一个方面提供式(I)化合物与选自以下所列物质中一种或多种药物的组合(例如用于治疗 COPD、哮喘或过敏性鼻炎)：

- 非甾类糖皮质激素受体(GR-受体)激动剂；
- PDE4 抑制剂，包括同工型 PDE4D 的抑制剂；

- 毒蕈碱受体拮抗剂(例如 M1、M2 或 M3 拮抗剂,例如选择性 M3 拮抗剂),例如异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平或替仑西平;
- 趋化因子受体功能调节剂(例如 CCR1 受体拮抗剂);
- 甾类(例如布地奈德);或
- 激酶功能抑制剂(例如 IKK2 或 p38)。

也可将本发明的化合物或其可药用盐与现有的治疗药物联用,用于治疗癌症,合适的药物例如包括:

(i)在医用肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤药或其组合,例如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安或亚硝基脲);抗代谢剂(例如抗叶酸剂,例如氟嘧啶样 5-氟尿嘧啶或替加氟、雷替曲塞、甲氧蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素,例如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、更生霉素或光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花属生物碱,例如长春新碱、长春碱、长春地辛或长春瑞滨;或紫杉烷,例如泰素(taxol)或泰索帝(taxotere));或拓扑同工酶抑制剂(例如表鬼白毒素,例如依托泊苷、替尼泊苷、安沙可林、托泊替康或喜树碱);

(ii)细胞生长抑制药,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或 idoxifene);雌激素受体下调剂(例如氟维司群);抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或乙酸环丙孕酮);LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林);孕激素(例如乙酸甲地孕酮);芳香酶(aromatase)抑制剂(例如为阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)或依西美坦);或 5 α -还原酶抑制剂(例如非那雄胺);

(iii)抑制癌细胞侵入的药物(例如金属蛋白酶抑制剂(例如马立马司他)或尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能抑制剂);

(iv)生长因子功能抑制剂,例如:生长因子抗体(例如抗 erbb2 抗体曲妥单抗或抗 erbb1 抗体西妥昔单抗 [C225]);法尼基转移酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;表皮生长因子家族抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂,例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib), OSI-774)或 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033));血小板源性

生长因子家族抑制剂；或肝细胞生长因子家族抑制剂；

(v)抗血管生成药，例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成药(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗、在 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 或 WO 98/13354 中披露的化合物)；或通过另一种机制发挥作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂或血管生长抑素)；

(vi)血管损伤剂，例如考布他汀 A4 或在 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或 WO 02/08213 中披露的化合物；

(vii)在反义治疗中使用的药物，例如指向以上所列靶标之一的反义治疗药物，例如 ISIS 2503、抗 ras 反义物；

(viii)在例如以下基因治疗方法中使用的药物：置换异常基因(例如异常的 p53 或异常的 BRCA1 或 BRCA2)的方法；GDEPT(基因介导的酶前药治疗)方法，例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的 GDEPT 方法；和提高患者化疗或放疗耐受的方法，例如多种药物抵抗基因治疗；或

(ix)在例如以下免疫治疗方法中使用的药物：提高患者肿瘤细胞免疫原性的离体和在体方法，例如用细胞因子(例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染；降低 T 细胞无反应性的方法；使用转染的免疫细胞(例如细胞因子转染的树突细胞)的方法；使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法；和使用抗个体基因型抗体的方法。

具体实施方式

现通过参考以下说明性实施例来进一步解释本发明。

一般方法

^1H NMR 谱在 Varian Inova 400 MHz 或 Varian Mercury-VX 300 MHz 仪器上记录。将氯仿- d (δ_{H} 7.27 ppm)、二甲基亚砜- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm)、乙腈- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm)或甲醇- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm)的中间峰用作内标。

在 Agilent MSD(+ve 和 -ve APCI 和 EI)或 Waters ZMD(+ve 和 -ve EI)上记录质谱，然后在 Agilent 1100 上进行分析性 HPLC。

在形成 Biotage FLASHTM 或等同物(例如，Biotage FlashmasterTM 或 Isolute 柱)的硅胶上进行快速色谱。除非给出相反说明，起始材料为商购的。所有溶剂和商购试剂都是实验室级，并原样使用。

使用 Phenomenex Gemini C18 5 μm 、Waters Xterra C8 5 μm 或 Waters Xbridge C8 5 μm (使用乙腈/氨水和乙腈/三氟乙酸水溶液)进行制备性 HPLC; 或使用 Waters Sunfire C18 5 μm (使用乙腈/三氟乙酸水溶液)进行制备性 HPLC。

通过反相制备性 HPLC 进行纯化

方法 A: 使用 Xterra® C8 5 微米, 19x50mm 柱, 用历时 6 分钟乙腈/0.2%0.880 氨水的梯度进行洗脱, 流速为 20 ml/min。

方法 B: 使用 Atlantis™ C18 5 微米, 19x50mm 柱, 用乙腈/0.1%TFA 水溶液的梯度进行洗脱。

用在实施例中的缩写或术语具有下述含义:

SCX: 使用磺酸吸附剂的固相萃取

HPLC: 高效液相色谱

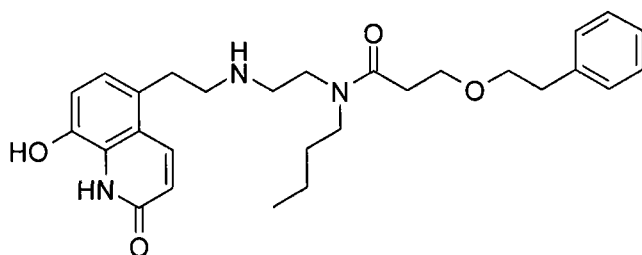
DMF: N,N-二甲基甲酰胺

NMP: N-甲基-2-吡咯烷酮

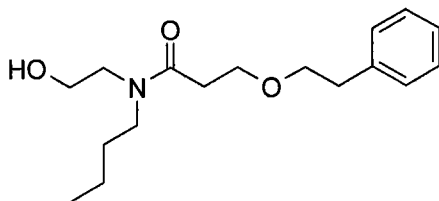
T3P: 2,4,6-三丙基-1,3,5-三氧杂-2,4,6-三磷杂己环-2,4,6-三氧化物

实施例 1

N-丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·盐酸盐



步骤 i) N-丁基-N-(2-羟基乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺

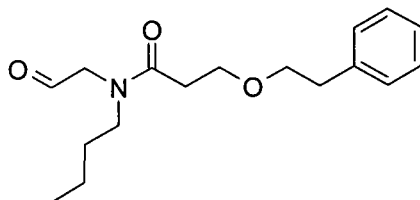


向搅拌着的 3-(苯乙氧基)丙酸叔丁酯(2.5 g; EP0411409)于二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(5 mL), 将混合物搅拌 4 小时, 然后浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入草酰氯(3 mL)。将反应混合物搅拌 2

小时并浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(20 mL)中,并在 5°C 加至 N,N-二异丙基乙基胺(3.23 g)和 2-丁基氨基乙醇(1.41 g)于二氯甲烷(20 mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌 1 小时,倒入 2N 盐酸(30 mL)中,用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到副标题化合物,其为油状物(1.95 g)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.18(m, 5H), 3.83-3.74(m, 3H), 3.68(t, 3H), 3.53-3.45(m, 3H), 3.35-3.25(m, 2H), 2.89-2.85(m, 2H), 2.67-2.60(m, 2H), 1.58-1.47(m, 2H), 1.36-1.27(m, 2H), 0.96-0.91(m, 3H)。

步骤 ii) N-丁基-N-(2-氧代乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺



向搅拌着的 N-丁基-N-(2-羟基乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺(1.5g; 步骤 i) 于二氯甲烷(60 mL)中的溶液用戴斯-马丁高碘剂 (2.818 g)处理,并继续搅拌 2 小时。将混合物用二氯甲烷稀释,先后用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到副标题化合物,其为油状物。

步骤 iii) N-丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·盐酸盐

将 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮(0.070 g; *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803)、N-丁基-N-(2-氧代乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺(0.079 g)[步骤 ii]、乙酸(0.014 mL)和甲醇(10 mL)的溶液搅拌 1 小时,用氰基硼氢化钠(0.019 g)处理并搅拌过夜。将混合物用几滴浓度为 5 M 的甲醇氨溶液处理并蒸发。将残余物吸收在少量甲醇中并施用到 10 g SCX 柱上,用甲醇洗涤。将产物用甲醇-氨溶液洗脱并蒸发。将残余物通过反相制备性 HPLC(5-50%乙腈/0.2%氨水)纯化,然后又经制备性 HPLC(乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液)纯化,将含有产物的馏分真空浓缩,得到胶状物。将所述胶状物吸收在少量甲醇中,用浓盐酸(1 滴)处理并蒸发。再次重复所述盐酸/甲醇处理,得到化合物,其为粘性胶状物(14 mg)。

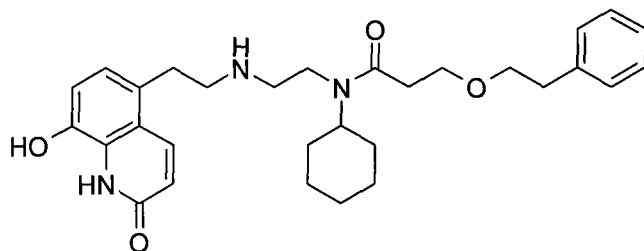
MS(APCI+)480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.47(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.99-8.77(m, 2H),

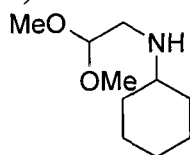
8.15-8.10(m, 1H), 7.31-7.19(m, 5H), 6.96-6.89(m, 2H), 6.59-6.56(m, 1H), 3.69-3.53(m, 8H), 3.30-3.23(m, 2H), 3.17-3.04(m, 4H), 2.80(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.58(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.53-1.23(m, 4H), 0.92(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 2

N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺



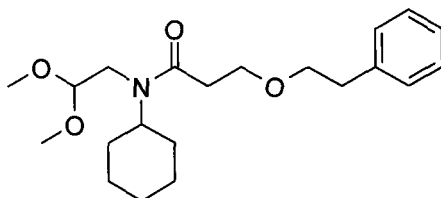
步骤 i) N-(2,2-二甲氧基乙基)环己胺



向环己基胺(4.34 g, 5 mL)于甲醇(10 mL)中的溶液中加入丙二醛缩 1,1-二甲醇(7.58 g, 6.57 mL)。将反应混合物在环境温度搅拌 18 小时。经过该段时间之后,向混合物中加入 5%钨/炭(Johnson Matthey 38H 糊状物; 0.5 g),并将混合物在 4 大气压 H_2 压力氢化 24 小时。将反应混合物过滤并将滤液真空浓缩,得到副标题化合物,其为浅色油状物(7.85 g)。

^1H NMR (299.946 MHz, $CDCl_3$) δ 4.46(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.38(s, 6H), 2.75(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.40(tt, $J=10.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.91-1.83(m, 2H), 1.76-1.69(m, 2H), 1.65-1.58(m, 1H), 1.38-1.00(m, 6H)

步骤 ii) N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺



在 $25^\circ C$, 将 T3P/四氢呋喃溶液(1.57 M; 10.82 mL)加至搅拌着的 3-(苯乙氧基)丙酸(1.650 g)[*Tetrahedron* **1998**, 54, 12151-60]和 N-(2,2-二甲氧基乙基)环己胺(1.640 mL)[步骤 i]于乙腈(35 mL)中的溶液中。将所得混合物在 $25^\circ C$ 搅拌 6 小时,然后用饱和碳酸氢钠溶液碱化,并萃取到乙酸乙酯(2x100

mL)中。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将粗制产物通过快速硅胶色谱法纯化(用 0-30%乙酸乙酯/异己烷洗脱)。将含有产物的馏分蒸发至干燥,得到副标题化合物,其为黄色油状物(2.160 g)。

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.13(m, 5H), 4.68-4.32(m, 1H), 3.86-3.50(m, 5H), 3.45-3.35(m, 7H), 3.34-3.28(m, 1H), 2.95-2.82(m, 2H), 2.76-2.63(m, 2H), 1.90-0.94(m, 10H)。

步骤 iii) N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺

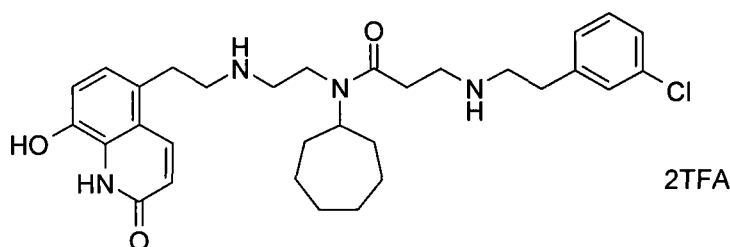
将 N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺(150 mg)[步骤 ii]、对甲苯磺酸一水合物(162 mg)和二氯甲烷(2 mL)的混合物在 25℃搅拌 2 小时。加入 DIPEA(0.4 mL)、5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮·盐酸盐(120 mg)[*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803]、NMP(2.0 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(87 mg),将所得混合物在 25℃搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将混合物用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。通过反相制备性 HPLC 对粗制产物进行纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度洗脱),然后又用制备性 HPLC 进行纯化(用乙腈/0.2%氨水的梯度进行洗脱)。将含有产物的馏分蒸发至干燥,得到标题化合物,其为浅黄色固体(37.0 mg)。

MS(APCI+)506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.04(dd, $J=9.7, 5.6$ Hz, 1H), 7.30-7.12(m, 5H), 6.90-6.82(m, 2H), 6.50(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.11-3.98(m, 1H), 3.65-3.51(m, 4H), 3.21-3.13(m, 2H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.77(q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.73-2.65(m, 2H), 2.63-2.48(m, 4H), 1.77-0.97(m, 10H)。

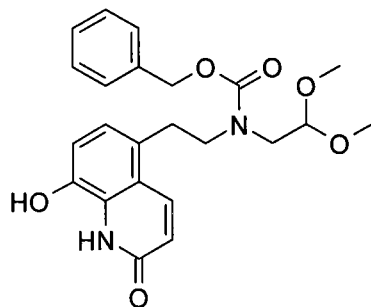
实施例 3

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



步骤 i) 2,2-二甲氧基乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨

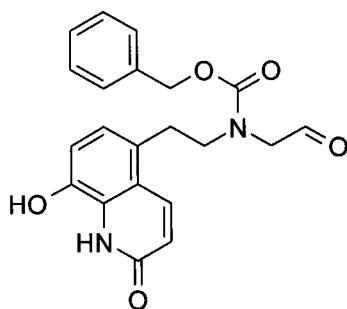
基甲酸苯甲酯



将三乙胺(2.027 mL)加至 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮·盐酸盐 (3.5 g)[*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803]于四氢呋喃(35 mL)和水(3.5 mL)的混合物中, 将反应混合物冷却到 15°C。加入丙二醛缩 1,1-二甲醇(2.172 mL)和 NMP(10 mL), 5 分钟后逐份加入氰基硼氢化钠(1.828 g), 保持温度低于 15°C。将混合物温热至环境温度并在氮气气氛中搅拌 30 分钟。加入水(30 mL), 然后加入碳酸氢钠(1.209 g)。将所得溶液冷却到 -5°C 并搅拌 30 分钟, 然后加入氯甲酸苯甲酯(1.038 mL)。在 -5°C 保持 15 分钟后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 分离各相。水相用乙酸乙酯(两次)进一步萃取, 合并的有机物用浓度为 0.2 M 的盐酸溶液、水(两次)和盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为黄色胶状物(5g)。

MS(ES⁺)427 [M+H]⁺

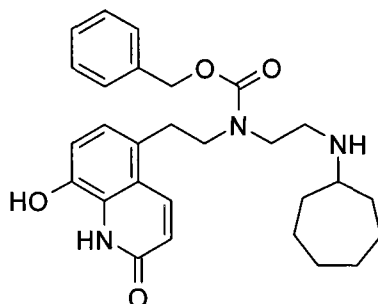
步骤 ii) 2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基(2-氧代乙基)氨基甲酸苯甲酯



将 2,2-二甲氧基乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(5 g)[步骤 i]溶于丙酮(50 mL)中, 加入浓度为 2 M 的盐酸溶液(30 mL)。将混合物搅拌过夜, 然后真空部分浓缩。将剩余的水溶液用乙酸乙酯(x3)萃取, 并将合并的有机物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为浅黄色固体(4.33 g)。

MS(ES⁺)381 [M+H]⁺.

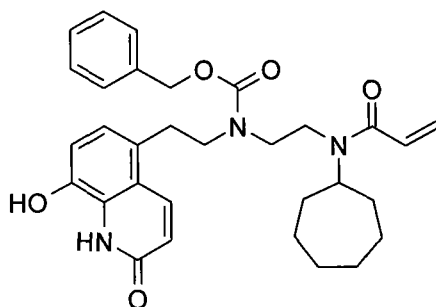
步骤 iii) 2-(环庚基氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



将环庚胺(2.116 mL, 16.61 mmol)加至 2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基(2-氧代乙基)氨基甲酸苯甲酯(3.16 g)[步骤 ii]于四氢呋喃(30 mL)中的溶液中。将反应混合物在氮气气氛中搅拌 15 分钟, 然后冷却到 $\sim 10^{\circ}\text{C}$, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.52 g)。使反应混合物回升至环境温度并搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速硅胶色谱法对该粗制产物进行纯化(用 5-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱)。将含有产物的馏分真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为黄色胶状物(1.236g)。

MS(ES⁺)478 [M+H]⁺

步骤 iv) 2-(N-环庚基丙烯酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



向搅拌着的 2-(环庚基氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(1.23 g)[步骤 iii]于二氯甲烷(30 mL)中的溶液中加入三乙胺(1.436 mL), 然后加入丙烯酰氯(0.628 mL), 将混合物在环境温度搅拌 18 小时。加入甲醇(20 mL), 然后加入碳酸钾(1 g), 将混合物搅拌额外的 18 小时。加入水, 用浓度为 2 M 的盐酸溶液将 pH 调整至 7。将所得混合物用二氯甲烷萃取 3 次, 合并的有机物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为黄色固体(1.54g)。

MS(ES+ 532)[M+H]⁺

步骤 v) 3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

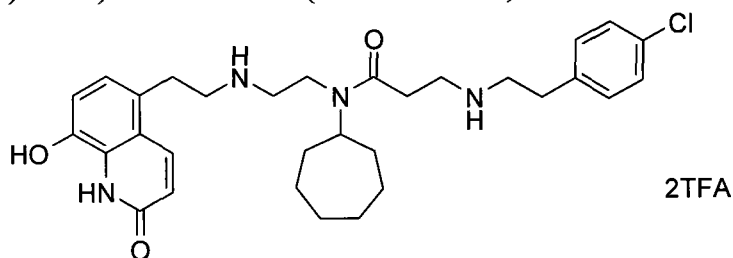
2-(N-环庚基丙烯酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(100 mg)[步骤 iv]和 2-(3-氯苯基)乙胺(88 mg)合并于乙醇(1.1 mL)中, 在 CEM Discover 微波仪中在 100 °C 加热直到反应结束(通过 LCMS(30 分钟)判断)。然后将混合物真空浓缩, 接着先后加入乙酸(3 mL)和 33% HBr/乙酸(2 mL)。将所得溶液搅拌 2 小时, 然后真空浓缩, 通过反相制备性 HPLC 对残余物进行纯化(用乙腈/0.1% 三氟乙酸水溶液洗脱)。将含有产物的馏分合并并真空浓缩, 得到标题化合物, 其为固体(50 mg)。

MS(APCI+)553 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.47(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.62-8.46(m, 4H), 8.08-8.01(m, 1H), 7.41-7.31(m, 3H), 7.27-7.22(m, 1H), 6.94-6.87(m, 2H), 6.58(d, J=10.0 Hz, 1H), 3.72-3.63(m, 1H), 3.49-3.43(m, 2H), 3.30-3.01(m, 10H), 2.99-2.92(m, 2H), 2.85-2.79(m, 2H), 1.80-1.37(m, 12H)。

实施例 4

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



通过与实施例 3(步骤 v) 相似的步骤使用 2-(4-氯苯基)乙胺(88 mg)代替 2-(3-氯苯基)乙胺进行制备。

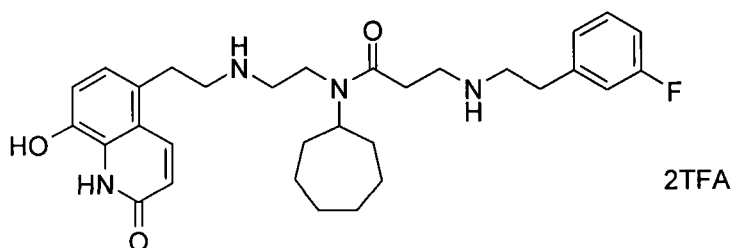
MS(APCI+)553 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.47(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.66-8.44(m, 4H), 8.08-8.01(m, 1H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.33-7.27(m, 2H), 6.93-6.87(m, 2H), 6.58(d, J=10.0 Hz, 1H), 3.71-3.62(m, 1H), 3.50-3.42(m, 2H), 3.27-3.01(m, 10H), 2.96-2.90(m, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 1.80-1.39(m, 12H)。

实施例 5

N-环庚基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉

-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



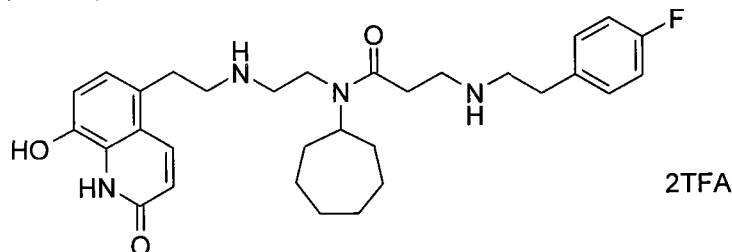
通过与实施例 3(步骤 v) 相似的步骤使用 2-(3-氟苯基)乙胺(79 mg)代替 2-(3-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $537 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.11-6.94(m, 5H), 6.67(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.58(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.36-3.26(m, 4H), 3.24-3.16(m, 6H), 3.06-3.00(m, 2H), 2.89(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.86-1.45(m, 12H).

实施例 6

N-环庚基-3-(4-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



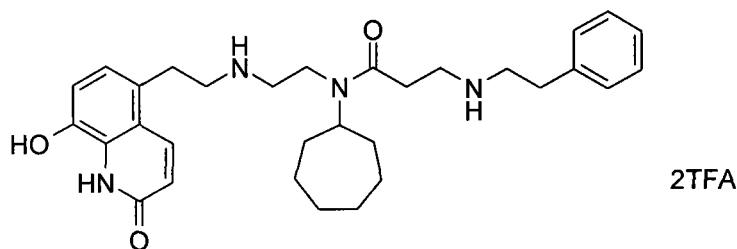
通过与实施例 3(步骤 v) 相似的步骤使用 2-(4-氟苯基)乙胺(81 mg)和乙醇(2 mL)代替 2-(3-氯苯基)乙胺和乙醇(1.1 mL)进行制备。

MS(APCI+) $537 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.08-6.94(m, 4H), 6.67(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.34-3.26(m, 4H), 3.25-3.16(m, 6H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.91-2.87(m, 2H), 1.87-1.45(m, 12H).

实施例 7

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



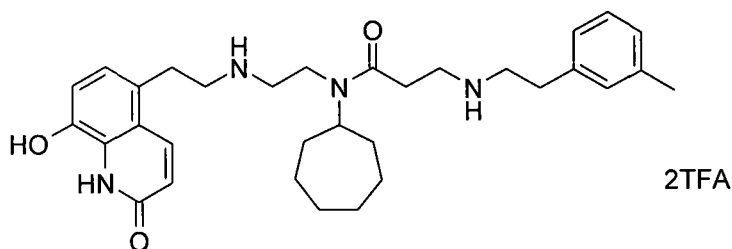
通过与实施例 6 相似的步骤使用 2-苯基乙胺(68 mg)代替 2-(4-氟苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $519 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.34-7.20(m, 5H), 7.03-6.94(m, 2H), 6.67(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.35-3.26(m, 4H), 3.25-3.16(m, 6H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.91-2.86(m, 2H), 1.87-1.44(m, 12H).

实施例 8

N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(3-甲基苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



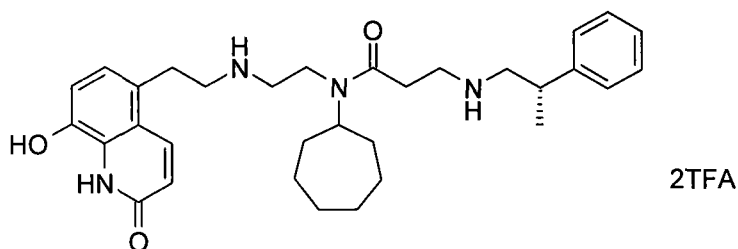
通过与实施例 6 相似的步骤使用 2-(3-甲基苯基)乙胺(76 mg)代替 2-(4-氟苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $533 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.18(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.10-6.94(m, 5H), 6.66(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.79-3.69(m, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.33-3.25(m, 4H), 3.24-3.16(m, 6H), 2.99-2.93(m, 2H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.86-1.44(m, 12H).

实施例 9

(S)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(2-苯基丙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



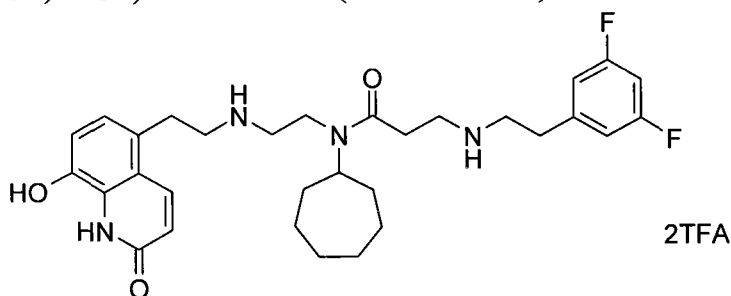
通过与实施例 6 相似的步骤使用(S)-2-苯基丙烷-1-胺(76 mg)代替 2-(4-氟苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $533 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.35-7.27(m, 4H), 7.24-7.19(m, 1H), 6.99(dd, $J=17.3, 8.3$ Hz, 2H), 6.67(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.57-3.52(m, 2H), 3.35-3.24(m, 4H), 3.21-3.12(m, 7H), 2.87-2.82(m, 2H), 1.84-1.41(m, 12H), 1.35(d, $J=6.9$ Hz, 3H).

实施例 10

N-环庚基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



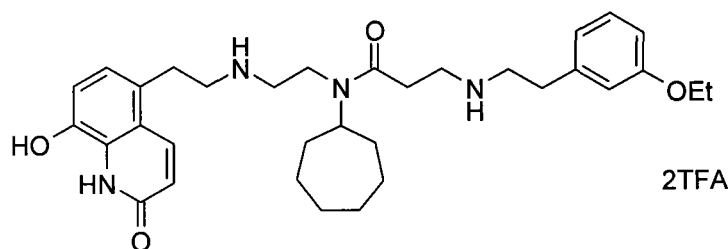
通过与实施例 6 相似的步骤使用 2-(3,5-二氟苯基)乙胺·盐酸盐(109 mg)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.164 mL)代替 2-(4-氟苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $555 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.03-6.90(m, 4H), 6.87-6.80(m, 1H), 6.67(d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.37-3.28(m, 4H), 3.24-3.16(m, 6H), 3.06-3.00(m, 2H), 2.92-2.87(m, 2H), 1.87-1.45(m, 12H).

实施例 11

N-环庚基-3-(3-乙氧基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



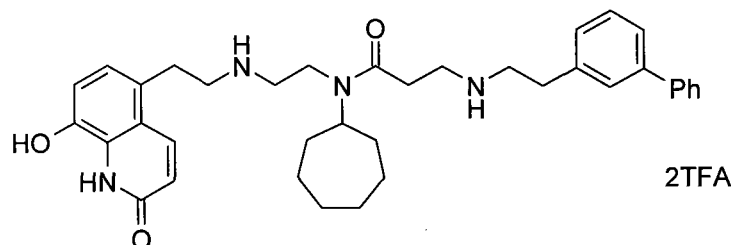
通过与实施例 3(步骤 v) 相似的步骤使用 2-(3-乙氧基苯基)乙胺(93 mg)和乙醇(3 mL)代替 2-(3-氯苯基)乙胺和乙醇(1.1 mL)进行制备。

MS(APCI+)563 [M+H]⁺

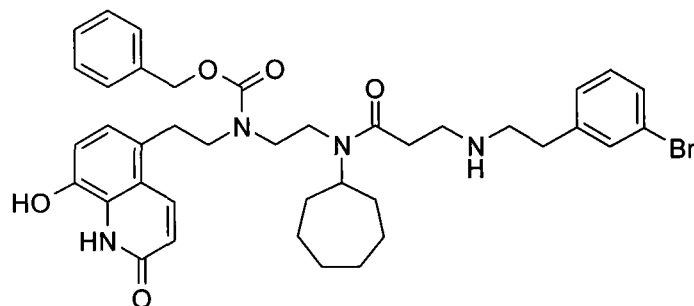
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16(d, J=9.7 Hz, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 6.98(d, J=13.8 Hz, 2H), 6.81(d, J=1.3 Hz, 2H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.66(d, J=9.7 Hz, 1H), 3.96(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.61-3.55(m, 3H), 3.35-3.25(m, 6H), 3.22-3.15(m, 4H), 3.00-2.94(m, 2H), 2.91-2.85(m, 2H), 1.87-1.60(m, 8H), 1.59-1.48(m, 4H), 1.32(t, J=7.0 Hz, 3H)。

实施例 12

3-(2-(联苯基-3-基)乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



步骤 i) 2-(3-(3-溴苯基)乙基氨基)-N-环庚基丙酰胺(128 mg)和 2-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)丙酰胺苯甲酯(113 mg)[实施例 3, 步骤 iv]于乙醇中的混合物中, 将混合物在 CEM Discover 微波仪中在 100℃加热 50 分钟。通过制备性 HPLC 对粗制物



将 N,N-二异丙基乙基胺(0.111 mL)和 2-(3-溴苯基)乙胺(128 mg)加至 2-(N-环庚基丙酰胺氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(113 mg)[实施例 3, 步骤 iv]于乙醇中的混合物中, 将混合物在 CEM Discover 微波仪中在 100℃加热 50 分钟。通过制备性 HPLC 对粗制物

质进行纯化(用 5-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱)。真空干燥含有所期望产物的馏分,得到副标题化合物,其为桔黄色固体(40.0 mg)。

MS(ES⁺)733 [M+H]⁺

步骤 ii) 3-(2-(联苯基-3-基)乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

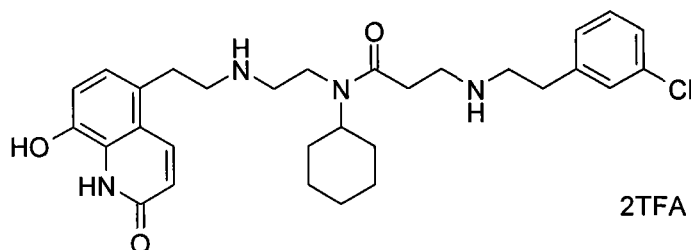
碳酸钾(30.2 mg)、四(三苯基膦)合钨(20 mg)、苯基硼酸(13.33 mg)和 2-(3-(3-溴苯基乙基氨基)-N-环庚基丙酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯·二(三氟乙酸盐)(40 mg)[步骤 i]合并于乙醇中,在 CEM Discover 微波仪中在 80℃加热 20 分钟。将混合物真空浓缩,并悬浮于乙酸(3 mL)中。加入 33% HBr/乙酸(2 mL),将混合物搅拌 1 小时,然后真空浓缩。通过反相制备性 HPLC 对粗制物质进行纯化(用 5-60%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱)。将含有所期望化合物的馏分真空浓缩,得到标题化合物,其为白色固体(8.00 mg)。

MS(APCI⁺)593 [M+H]⁺

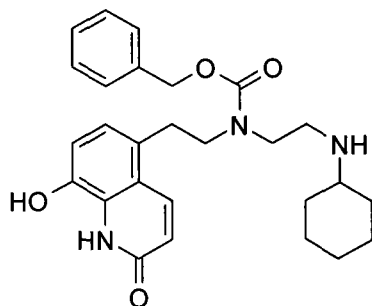
¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 8.18-8.14(m, 1H), 7.62-7.28(m, 9H), 7.04-6.97(m, 2H), 6.70-6.67(m, 1H), 3.83-3.73(m, 1H), 3.64-3.36(m, 12H), 3.17-3.10(m, 2H), 2.97-2.91(m, 2H), 1.90-1.52(m, 12H)。

实施例 13

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



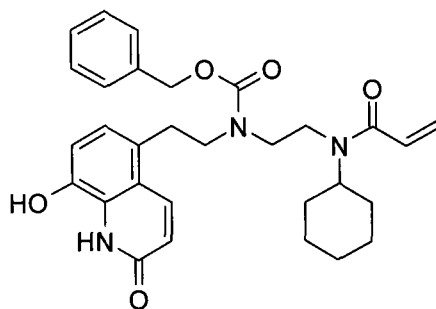
步骤 i) 2-(环己基氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



将 2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基(2-氧代乙基)氨基甲酸苯甲酯(2.6 g)[实施例 3, 步骤 ii]溶于水(1 mL)和四氢呋喃(10 mL)中。将环己基胺(1.564 mL)加到混合物中, 搅拌 15 分钟。冷却到 $\sim 10^{\circ}\text{C}$ 后, 加入氰基硼氢化钠(0.859 g)和乙酸(0.391 mL), 并将反应混合物温热至环境温度, 搅拌 1 小时。然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 分离各相。水相用更多量的乙酸乙酯萃取, 合并的有机物用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速硅胶色谱法对粗制物质进行纯化(先后用乙酸乙酯和 5-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱)。将含有产物的馏分真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为黄色固体(790 mg)

MS(ES⁺)464 [M+H]⁺。

步骤 ii) 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



利用实施例 3(步骤 iv) 的步骤使用 2-(环己基氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯[步骤 i]代替 2-(环庚基氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯进行制备。

MS(ES⁺)518 [M+H]⁺

步骤 iii) 3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

将 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(70 mg)[步骤 ii]和 2-(3-氯苯基)乙胺(63 mg)合并并在乙

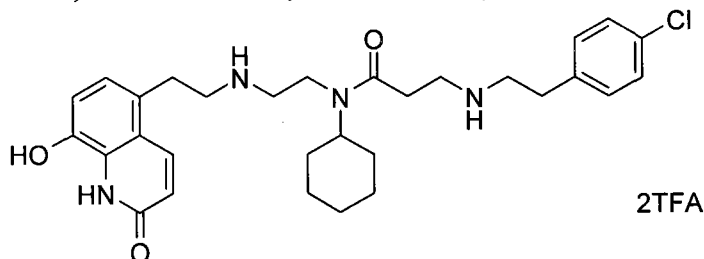
醇(5.8 mL)中, 将所得溶液在 50℃搅拌 18 小时。然后将混合物真空浓缩, 接着先后加入乙酸(2 mL)和 33% HBr /乙酸(3 mL)。将所得溶液搅拌 3 小时, 然后真空浓缩, 将残余物部分地通过硅胶快速色谱法进行纯化(用 10%甲醇/二氯甲烷洗脱)。将含有产物的馏分合并并真空浓缩。通过反相制备性 HPLC 对残余物进行进一步纯化(用 5-40%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱)。将含有产物的馏分合并, 真空浓缩, 得到标题化合物, 其为固体(5 mg)。

MS(APCI⁺)539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.30-7.22(m, 2H), 6.98(dd, $J=22.2, 8.1$ Hz, 2H), 6.66(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.65-3.57(m, 3H), 3.38-3.27(m, 4H), 3.23-3.14(m, 8H), 2.91(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.79-1.74(m, 2H), 1.70-1.63(m, 1H), 1.56-1.26(m, 4H), 1.22-1.09(m, 1H)。

实施例 14

3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



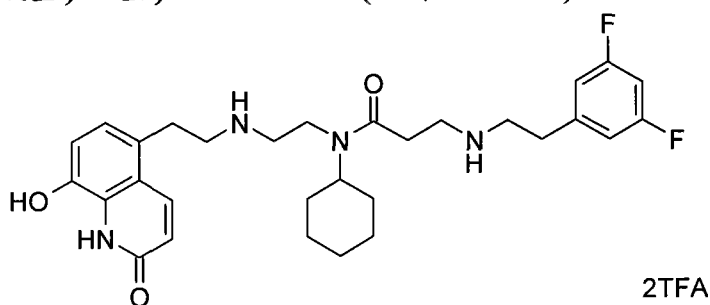
通过与实施例 3(步骤 v) 相似的步骤使用 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(100 mg)[实施例 13, 步骤 ii]代替 2-(N-环庚基丙烯酰氨基)乙基(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯以及使用 2-(4-氯苯基)乙胺(87 mg)代替 2-(3-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI⁺)539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.47(s, 1H), 10.36(s, 1H), 8.88-8.47(m, 4H), 8.06(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 6.93-6.87(m, 2H), 6.57(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.58-3.46(m, 1H), 3.27-3.06(m, 10H), 3.04-2.90(m, 4H), 2.84-2.79(m, 2H), 1.81-1.74(m, 2H), 1.72-1.23(m, 7H), 1.14-1.02(m, 1H)。

实施例 15

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



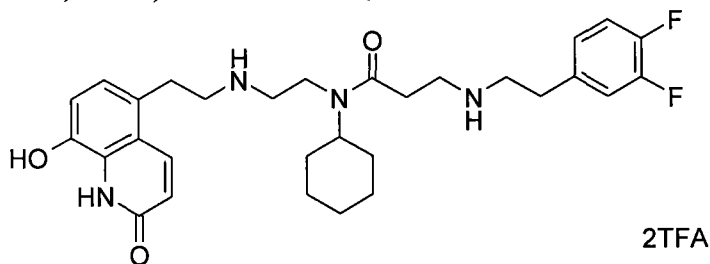
通过与实施例 14 相似的步骤使用 2-(3,5-二氟苯基)乙胺·盐酸盐(91 mg)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.037 mL)代替 2-(4-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $541 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.01(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.66(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.97-6.90(m, 3H), 6.87-6.79(m, 1H), 3.64-3.58(m, 3H), 3.37-3.27(m, 4H), 3.22(s, 4H), 3.18-3.13(m, 2H), 3.06-3.01(m, 2H), 2.91-2.87(m, 2H), 1.84(d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.74(d, 2H), 1.70-1.63(m, 1H), 1.56-1.33(m, 4H), 1.26(t, $J=7.2$ Hz, 1H)。

实施例 16

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



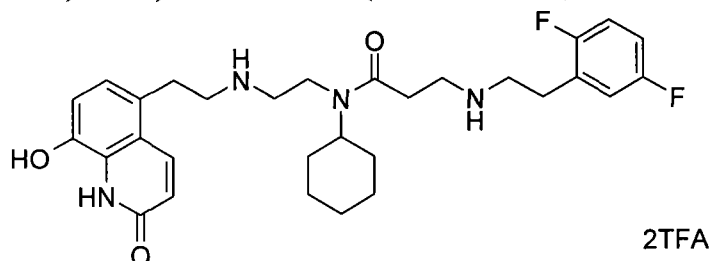
通过与实施例 14 相似的步骤使用 2-(3,4-二氟苯基)乙胺(108 mg)代替 2-(4-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI+) $541 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.26-7.16(m, 2H), 7.10-7.05(m, 1H), 6.98(dd, $J=21.4, 8.1$ Hz, 2H), 6.66(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.64-3.58(m, 3H), 3.35-3.26(m, 4H), 3.22(s, 4H), 3.15(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.01(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.89(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.69-1.63(m, 1H), 1.56-1.32(m, 4H), 1.27-1.09(m, 1H)。

实施例 17

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



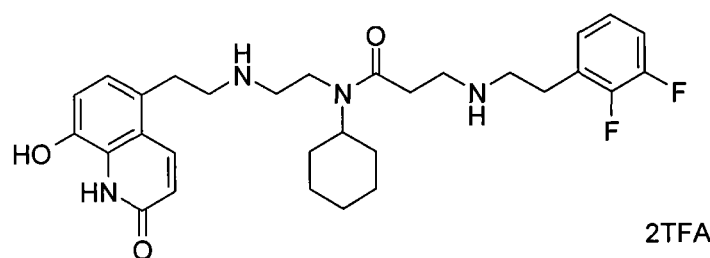
通过与实施例 14 相似的步骤使用 2-(2,5-二氟苯基)乙胺·盐酸盐(91 mg)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.08 mL)代替 2-(4-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI⁺)541 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16(d, J=9.7 Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.05-6.99(m, 3H), 6.97(s, 1H), 3.64-3.56(m, 3H), 3.37-3.29(m, 4H), 3.22(s, 4H), 3.18-3.13(m, 2H), 3.09-3.04(m, 2H), 2.92-2.87(m, 2H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.70-1.64(m, 2H), 1.55-1.11(m, 4H)。

实施例 18

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



通过与实施例 14 相似的步骤使用 2-(2,3-二氟苯基)乙胺·盐酸盐(97 mg)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.07 mL)代替 2-(4-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI⁺)541 [M+H]⁺

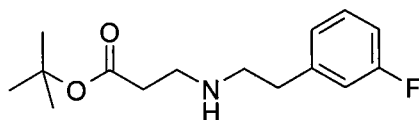
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16(d, J=9.7 Hz, 1H), 7.22-7.09(m, 3H), 6.98(d, J=14.4 Hz, 2H), 6.66(d, J=9.7 Hz, 1H), 3.65-3.57(m, 3H), 3.38-3.26(m, 4H), 3.22(s, 4H), 3.18-3.09(m, 4H), 2.90(t, 2H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.69-1.63(m, 1H), 1.56-1.32(m, 4H), 1.22-1.09(m, 1H)。

实施例 19

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉

-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺

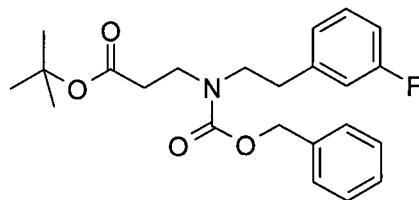
步骤 i) 3-(3-氟苯基乙基氨基)丙酸叔丁酯



将丙烯酸叔丁酯(4.91 g, 5.61 mL)加至 3-氟苯基乙基胺(5.33 g, 5 mL)于乙醇(200 mL)中的溶液中, 将反应混合物在环境温度搅拌 2 天。将混合物真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为油状物(9.6g)。

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.20(m, 1H), 7.01-6.85(m, 3H), 2.88-2.74(m, 6H), 2.41(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.42(s, 9H)

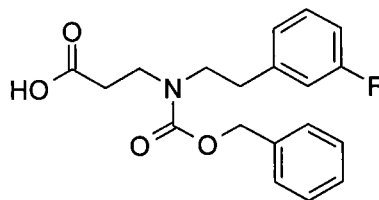
步骤 ii) 3-((苄氧基羰基)(3-氟苯基乙基)氨基)丙酸叔丁酯



历时 5 分钟, 将氯甲酸苯甲酯(6.66 g)加至冷的($\sim 5^\circ\text{C}$)3-(3-氟苯基乙基氨基)丙酸叔丁酯(9.5 g)[步骤 i]和三乙胺(4.31 g)于二氯甲烷(100 mL)中的溶液中。使混合物温热至环境温度并搅拌 18 小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速色谱法对残余物进行纯化(用 10%乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物, 其为油状物(11.5 g)。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.37-7.22(m, 6H), 7.06-6.91(m, 3H), 5.05(s, 2H), 3.46(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.39(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.81(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.41(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.38(s, 9H)。

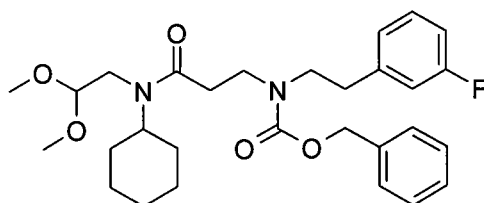
步骤 iii) 3-((苄氧基羰基)(3-氟苯基乙基)氨基)丙酸



将三氟乙酸(50 mL)加至搅拌着的 3-((苄氧基羰基)(3-氟苯基乙基)氨基)丙酸叔丁酯(11.5 g)[步骤 ii]于二氯甲烷中的溶液中。2 小时后, 将溶液真空浓缩, 将油性残余物与甲苯共沸两次, 得到副标题化合物, 其为粘稠油状物, 该油状物一经静止即固化(10.5 g)。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.41-7.27(m, 6H), 7.08-6.94(m, 3H), 5.04(d, $J=25.9$ Hz, 2H), 3.45(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.38(s, 2H), 2.84-2.76(m, 2H), 2.45(t, $J=7.0$ Hz, 2H)

步骤 iv) 3-(环己基(2,2-二甲氧基乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯

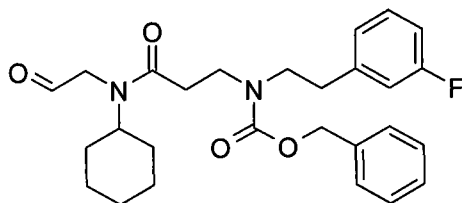


将草酰氯(1.64 mL)历时 10 分钟滴加至含有二甲基甲酰胺(2 滴)的 3-((苄氧基羰基)(3-氟苯基乙基)氨基)丙酸(5g)[步骤 iii]于二氯甲烷(50 mL)中的溶液中。将混合物在环境温度搅拌 1 小时,真空浓缩并重新溶于二氯甲烷(25 mL)中。在 0°C 和氮气气氛中,将溶液滴加至预先形成的 N-(2,2-二甲氧基乙基)环己胺(2.71 g)[实施例 2; 步骤 i]和三乙胺(3.0 mL)于二氯甲烷(25 mL)中的溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时,然后加入水(25 mL),分离各层。有机层用浓度为 2M 的盐酸溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到副标题化合物,其为油状物(7.45 g)。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.39-7.24(m, 6H), 7.01-6.93(m, 3H), 5.05(s, 2H), 4.43-4.35(m, 1H), 3.50-3.38(m, 3H), 3.31-3.21(m, 8H), 3.03-2.96(m, 2H), 2.85-2.78(m, 2H), 2.59-2.53(m, 2H), 1.78-1.68(m, 2H), 1.62-1.39(m, 5H), 1.32-1.19(m, 2H), 1.13-1.00(m, 1H)。

MS: APCI(+ve)515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 v) 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯

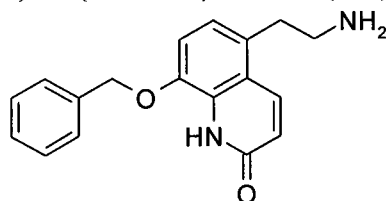


将对甲苯磺酸一水合物(0.492 g)加至 3-(环己基(2,2-二甲氧基乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.444 g)[步骤 iv]于二氯甲烷

(10 mL)中的溶液中。将所得溶液在环境温度搅拌 4.5 小时, 然后用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到副标题化合物(0.371 g)。

MS(APCI+) $469 [M+H]^+$

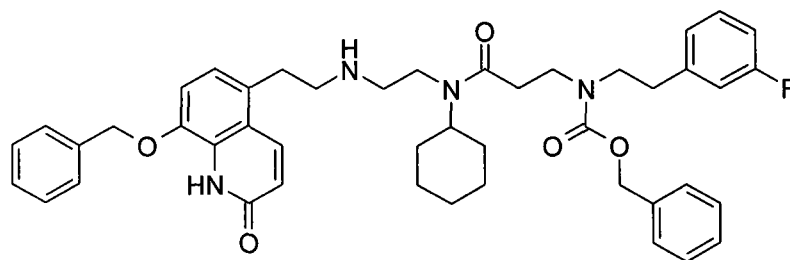
步骤 vi) 5-(2-氨基乙基)-8-(苄氧基)喹啉-2(1H)-酮



将 5-(2-氨基-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-8-(苄氧基)喹啉-2(1H)-酮(3 g)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 在冰中冷却。滴加三氟乙酸酐(2.22 mL), 将反应混合物在环境温度搅拌 2 小时。先后加入三氟乙酸(30 mL)和三乙基硅烷(4.79 mL, 30 mmol), 将反应混合物在环境温度搅拌过夜。加入更多量的三乙基硅烷(4.79 mL), 并将反应混合物在环境温度放置额外 4 天, 然后真空浓缩。通过硅胶快速色谱法对残余物进行纯化(用 3%甲醇/二氯甲烷洗脱)。将含有产物的馏分合并并蒸发, 将残余物从乙酸乙酯中结晶, 得到白色固体(1.75 g)。将该物质与于在甲醇(15 mL)、水(15.00 mL)和四氢呋喃(15.00 mL)的混合物中的碳酸钾(5 g)合并, 将所得溶液在 50℃搅拌 18 小时。将反应混合物真空浓缩至干燥, 并将残余物用热甲醇萃取。将萃取物冷却, 过滤并蒸发, 得到白色粘性固体, 将该固体溶于水中, 负载在 SCX 柱上。将该柱用水和甲醇-水洗涤, 产物用 10%浓氨水/甲醇洗脱。将所得溶液浓缩并真空干燥, 得到副标题化合物, 其为油状物, 该固体一经静止即固化成膏状固体(1.3 g)。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.08(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.57(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.38(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.31(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.92(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 2.87(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.72(t, $J=7.4$ Hz, 2H)

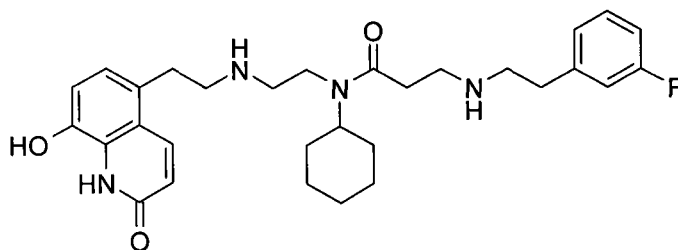
步骤 vii) 3-(环己基(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯



将 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.24 g)[步骤 v]、5-(2-氨基乙基)-8-(苄氧基)喹啉-2(1H)-酮(0.27 g)[步骤 vi]和无水硫酸镁(0.34 g)合并和二氯甲烷(2.6 mL)中。搅拌 1 小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.197 g),将混合物在环境温度搅拌 18 小时,然后在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离各相,有机相用水和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法对残余物进行纯化(用 20% 甲醇/乙酸乙酯洗脱,含有 1% 浓度为 7 N 的氨/甲醇)。将含有产物的馏分真空浓缩,通过反相制备性 HPLC 进一步纯化(用 60-70% 乙腈/乙酸铵水溶液洗脱),得到副标题化合物,其为胶状物(46 mg)。

MS 747 [M+H]⁺

步骤 viii) N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺



将预润湿的 10% 钨/炭(18 mg)样品加至 3-(环己基(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(30 mg)[步骤 vii]于乙醇(3 mL)中的溶液中,将混合物用 3 大气压的氢气氢化 18 小时。将混合物过滤通过 Hyflo, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物, 其为浅黄色固体(25 mg)。

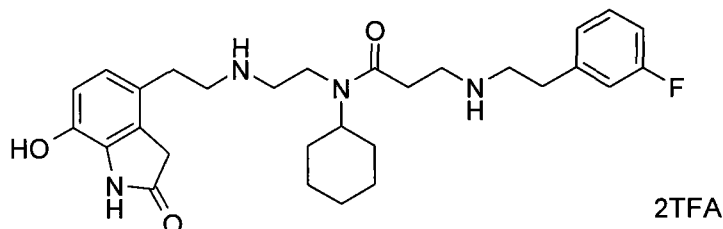
MS(APCI⁺)523 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.03(dd, J =9.9, 6.5 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 7.06-6.94(m, 3H), 6.90-6.80(m, 2H), 6.48(dd, J =9.7, 1.0 Hz, 1H), 4.07-3.98(m, 0.5H), 3.57-3.48(m, 0.5H), 3.21-3.11(m, 2H), 2.90-2.82(m, 2H), 2.75-2.38(m, 12H), 1.77-1.67(m, 2H), 1.61-1.53(m, 2H), 1.49-1.16(m, 5H),

1.12-0.99(m, 1H).

实施例 20

N-环己基-3-(3-氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(7-羟基-2-氧代二氢吲哚-4-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(氢溴酸盐)



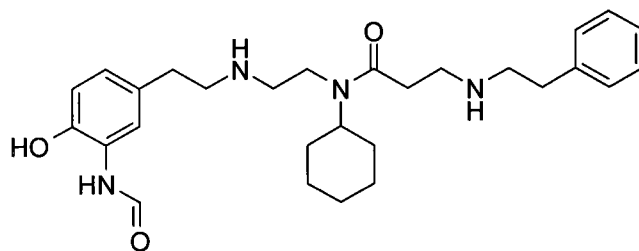
将 4-(2-氨基乙基)-7-羟基二氢吲哚-2-酮·氢溴酸(0.374 g)[*J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 939-47]、四氢呋喃(13 mL)、三乙胺(0.4 mL)、水(4 mL)、乙酸(0.2 mL)和 NMP(4 mL)合并。将 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.642 g)[实施例 19, 步骤 v]作为于四氢呋喃(4 mL)中的溶液形式加入, 将混合物搅拌 1 小时, 然后加入氰基硼氢化钠(0.258 g)。继续搅拌 18 小时, 然后将混合物负载在 SCX 柱上。固相用甲醇/二氯甲烷混合物洗涤, 产物用 10%氨/甲醇洗脱, 真空浓缩洗脱液。将残余物悬浮在乙酸(5 mL)中, 加入 33%溴化氢/乙酸(5 mL)。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后用甲苯稀释, 真空浓缩得到油性残余物。通过反相制备性 HPLC 对该残余物进行纯化(用 5-95%乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液洗脱)。将含有所期望化合物的馏分蒸发至干, 得到固体, 将该固体在真空 45℃干燥 18 小时, 得到标题化合物(60 mg)。

MS(APCI+)511 [M+H]⁺

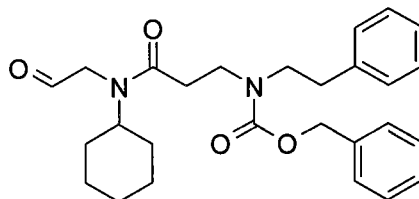
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.15(s, 1H), 9.46-9.42(m, 1H), 8.82-8.43(m, 4H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.18-7.07(m, 3H), 6.70-6.62(m, 2H), 3.57-3.45(m, 5H), 3.29-3.05(m, 6H), 3.01-2.94(m, 4H), 2.85-2.69(m, 4H), 1.80-1.04(m, 10H)。

实施例 21

N-环己基-N-(2-(3-甲酰氨基-4-羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺



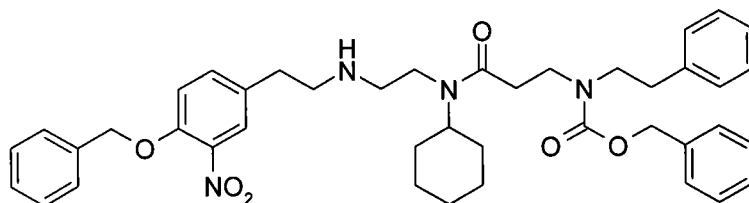
步骤 i) 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯



通过与实施例 19(步骤 i-v)相似的步骤进行制备,不同的是使用 2-苯基乙胺代替 3-氟苯乙胺。

MS(APCI+) $541 [M+H]^+$

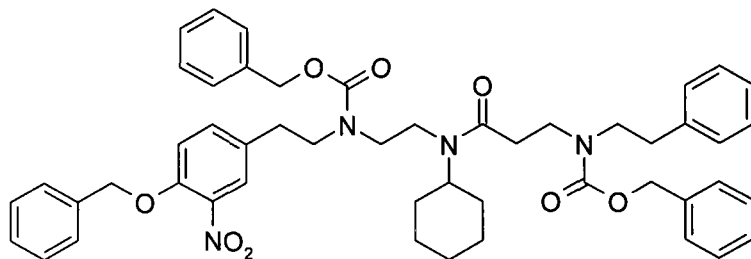
步骤 ii) 3-((2-(4-(苄氧基)-3-硝基苯基)乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯



将溶于二氯甲烷(10 mL)中的 2-(4-(苄氧基)-3-硝基苯基)乙胺(0.564 g)[DE2227022]溶液加至 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.683 g)[步骤 i]于二氯甲烷(5 mL)中的溶液中。然后加入无水硫酸钠(~200 mg)。将所得悬浮液在环境温度搅拌 2 小时,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.643 g, 3.03 mmol),将反应混合物搅拌过夜。然后用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到小标题产物,其为黄色胶状物(1.032 g),将该胶状物不经纯化即使用。

MS(APCI+) $707 [M+H]^+$

步骤 iii) 4-(苄氧基)-3-硝基苯基乙基(2-(3-((苄氧基)羰基)(苯基乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸苯甲酯

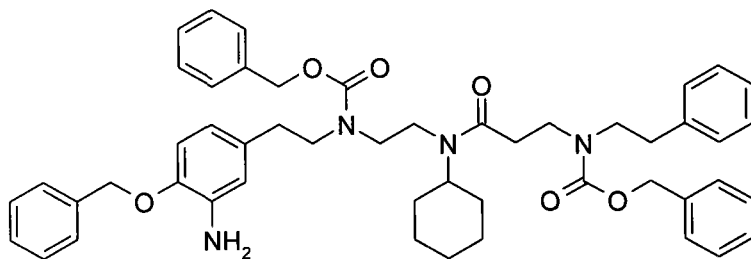


将三乙胺(0.244 mL)和氯甲酸苯甲酯(0.250 mL, 1.75 mmol)加至冷的(0°C)3-((2-(4-(苄氧基)-3-硝基苯基)乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)-3-氧代丙基(苄基乙基)氨基甲酸苯甲酯(1.032 g)[步骤 ii]于二氯甲烷(20 mL)中的溶液中。使反应混合物温热至环境温度并搅拌 18 小时,然后用二氯甲烷稀释,用浓度为 2M 的盐酸溶液(x 2)、水和饱和盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱对粗制产物进行纯化(用 30-60% 乙酸乙酯/异己烷洗脱)。真空浓缩纯的馏分至干,得到副标题化合物,其为黄色胶状物(0.627 g, 51.1 %)。

MS(APCI⁺)841 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, 90° C, DMSO) δ 7.64-7.60(m, 1H), 7.42-7.13(m, 22H), 5.24-5.20(m, 2H), 5.05-5.00(m, 4H), 3.47-3.37(m, 5H), 3.24-3.19(m, 4H), 3.20-3.15(m, 4H), 2.83-2.74(m, 4H), 1.71-1.16(m, 10H).

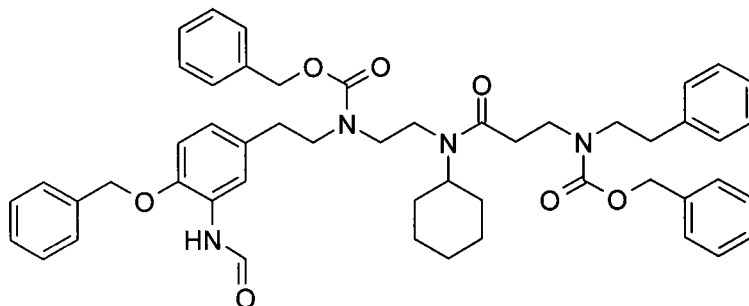
步骤 iv) 3-氨基-4-(苄氧基)苯基乙基(2-(3-((苄氧基羰基)(苄基乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



将 4-(苄氧基)-3-硝基苯基乙基(2-(3-((苄氧基羰基)(苄基乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.470 g)[步骤 iii]溶于甲醇(20 mL)中,加入氯化铵(0.299 g),然后加入锌粉(0.365 g)。将反应混合物在 65°C 搅拌 2 小时,然后使其冷却,过滤通过硅藻土,蒸发挥发物。将残余物用乙酸乙酯稀释,用水和饱和盐水洗涤。有机部分用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到粗制副标题化合物,其为无色油状物(0.437 g),将该油状物不经进一步纯化即使用。

MS(APCI⁺)811 [M+H]⁺

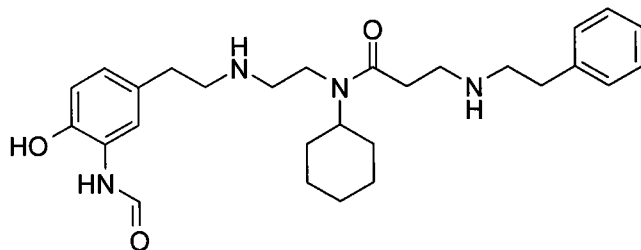
步骤 v) 4-(苄氧基)-3-甲酰氨基苯基乙基(2-(3-((苄氧基羰基)(苯基乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



将甲酸(0.34 mL)和乙酸酐(0.56 mL)混合在一起, 搅拌 20 分钟, 然后滴加至冷的(0°C)3-氨基-4-(苄氧基)苯基乙基(2-(3-((苄氧基羰基)(苯基乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(42.0 mg)[步骤 iv]于四氢呋喃(1 mL)中的溶液中。5 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液(x 2)、水和饱和盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗制产物, 其为无色油状物(27 mg), 将该油状物不经进一步纯化即使用。

MS(APCI+) $839 [M+H]^+$

步骤 vi) N-环己基-N-(2-(3-甲酰氨基-4-羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺和 N-环己基-N-(2-(3-甲酰氨基-4-羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺



将 10% 钯/炭(10.00 mg)加至 4-(苄氧基)-3-甲酰氨基苯基乙基(2-(3-((苄氧基羰基)(苯基乙基)氨基)-N-环己基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(27.0 mg)[步骤 v]于乙醇(5 mL)中的溶液中。将反应混合物在 2 巴氢化 5 小时, 然后过滤并蒸发溶剂。通过反相制备性 HPLC 对粗制产物进行纯化(用 25-95% 乙腈/0.2% 三氟乙酸水溶液洗脱)。将含有所期望化合物的馏分蒸发至干, 得到标题化合物, 其为白色泡沫状物(3 mg)。

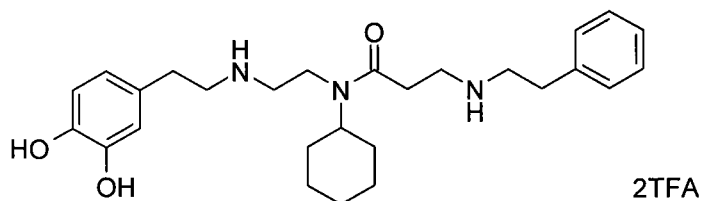
MS(APCI+) $[M+H]^+$ 481.3

^1H NMR (399.826 MHz, 90° C, DMSO) δ 7.35-7.23(m, 6H), 6.85-6.80(m,

2H), 3.57-3.49(m, 3H), 3.26-2.71(m, 14H), 1.81-1.06(m, 10H).

实施例 22

N-环己基-N-(2-(3,4-二羟基苯基乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



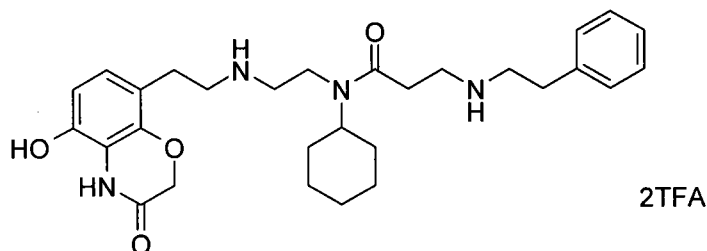
先后将 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(浓度为 0.5 M 的 NMP 溶液)(1.0 mL)[实施例 21, 步骤 1]和三乙酰氧基硼氢化钠(0.159 g)加至 3-羟基酪胺·盐酸盐(0.095 g)和三乙胺(0.070 mL)于 NMP(1 mL)和水(0.1 mL)中的溶液中, 将混合物在 22℃搅拌 30 分钟, 然后在冷冻装置中储存 18 小时。一旦重新温热至 22℃就将混合物用水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)稀释。加入盐水(2 mL), 分离各相。水相用更多量的乙酸乙酯(20 mL)萃取, 合并的萃取物用盐水(20 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。向粗制物质中加入 33%溴化氢/乙酸(2 mL), 并将混合物放置 2 小时。然后将溶液真空浓缩, 并将残余物溶于 2 mL 1: 1 乙腈/水中。过滤溶液, 用甲醇(1mL)洗涤塞子。通过反相制备性 HPLC 对合并的滤液进行纯化(10-40%乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液洗脱)。将含有所期望的化合物的馏分蒸发至干, 得到无色胶状物, 将该胶状物真空干燥 2 天, 得到标题化合物, 其为白色固体(102 mg)。

MS(APCI+)454 [M+H]⁺

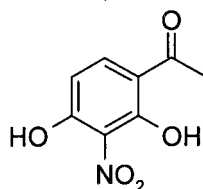
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO)d 9.01-8.52(m, 6H), 7.39-7.18(m, 5H), 6.73-6.56(m, 2H), 6.53-6.42(m, 1H), 3.59-3.32(m, 3H), 3.27-2.65(m, 14H), 1.83-1.21(m, 9H), 1.15-1.01(m, 1H)。

实施例 23

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



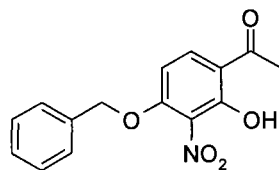
步骤 i) 1-(2,4-二羟基-3-硝基苯基)乙酮



将 2-硝基苯-1,3-二醇(24.5 g)历时 15 分钟逐份加至剧烈搅拌着的氯化铵(46.3 g)于硝基苯(325 mL)的溶液中。然后历时额外的 15 分钟向混合物中滴加酸酐(15.65 mL)，然后将混合物在 100℃加热 5 小时。将反应混合物冷却到环境温度，并小心滴用冰冷的浓度为 2M 的盐酸溶液(300 mL)使之淬灭。将混合物用乙醚(ether, 2 x 500 mL)萃取，然后将合并的乙醚萃取物用浓度为 2 M 的氢氧化钠水溶液(2 x 400 mL)萃取。合并的碱性萃取物用乙醚(4 x 500 mL)洗涤，然后用浓度为 2M 的盐酸溶液(700 mL)酸化至 pH 1。过滤出所得的沉淀物，用水洗涤，在 40℃真空干燥，得到副标题化合物，其为黄色/棕色固体(29.5 g)。

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 13.32(s, 1H), 12.31(s, 1H), 7.98(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.63(d, J=28.2 Hz, 1H), 2.59(s, 3H).

步骤 ii) 1-(4-(苄氧基)-2-羟基-3-硝基苯基)乙酮

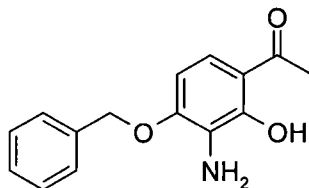


在氮气气氛中，将叔丁醇锂(4.06 g)加至搅拌着的 1-(2,4-二羟基-3-硝基苯基)乙酮(10 g)[步骤 i]于 DMF(100 mL)中的溶液中，同时保持内部温度低于 30°C。在环境温度搅拌额外 10 分钟后，加入苄基溴化物(6.03 mL)，并将混合物搅拌额外的 20 小时。加入更多量的苄基溴化物(3 mL)，将混合物搅拌 24 小时。将反应混合物用水(300 mL)淬灭，加入浓度为 1 M 的氢氧化钠水溶液(50 mL)，将混合物用乙醚(2 x 300 mL)洗涤，(过滤通过硅藻土以有助于分离)。将碱性溶液在冰/水中冷却，用冷的浓度为 2 M 的盐酸溶液(200 mL)

酸化, 过滤出所得沉淀物, 用水洗涤并干燥, 得到浅棕色固体。将固体用乙醇(100 mL)浆化 1 小时, 过滤出固体, 用冷乙醇(20 mL)洗涤, 在真空 40℃干燥, 得到副标题化合物, 其为浅棕色固体(6.8 g)。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 13.04(s, 1H), 8.14(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.45-7.32(m, 5H), 7.01(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 2.64(s, 3H)。

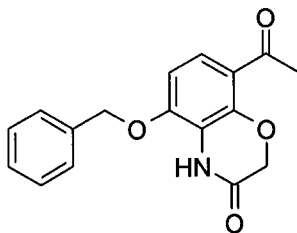
步骤 iii) 1-(3-氨基-4-(苄氧基)-2-羟基苯基)乙酮



历时 15 分钟, 将锌粉(5.5 g)逐份加至 1-(4-(苄氧基)-2-羟基-3-硝基苯基)乙酮(5.5 g)[步骤 ii]于 AcOH(55 mL)的悬浮液中, 同时用冰浴保持内部温度低于 40℃。使混合物达到环境温度并搅拌额外 2 小时。将混合物过滤通过硅藻土(注意! 产生热, 不要使其干燥), 用乙酸洗涤, 将滤液倒在冰/水(500 mL)上。过滤出所得沉淀物, 用水洗涤, 在 40℃真空干燥, 得到副标题化合物, 其为浅棕色固体(4.8 g)。

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 7.53(m, 2H), 7.48-7.33(m, 3H), 7.28(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.72(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 2.59(s, 3H)。

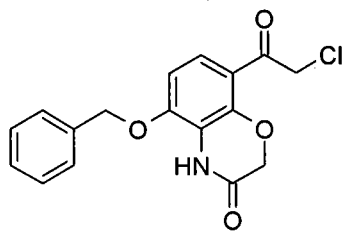
步骤 iv) 8-乙酰基-5-(苄氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



将 2-氯代乙酰氯(1.771 mL)滴加至搅拌着的 1-(3-氨基-4-(苄氧基)-2-羟基苯基)乙酮(5.2 g)[步骤 iii]和碳酸氢钠(3.74 g)于 DMF(30 mL)中的混合物中, 然后额外搅拌 2 小时。加入碳酸铯(7.90 g), 在 100℃搅拌 20 小时。将混合物冷却至环境温度, 用水(500 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(2 x 200 mL)萃取, 用水(3 x 300 mL)和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发。固体残余物用乙醚处理, 过滤并干燥, 得到副标题化合物, 其为浅褐色固体(5.7 g)。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.33(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.34(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.33(m, 1H), 6.89(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.67(s, 2H), 3.32(s, 3H)。

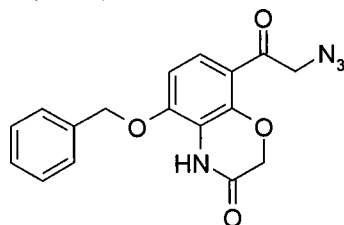
步骤 v) 5-(苄氧基)-8-(2-氯代乙酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



将苄基三甲基二氯碘酸铵(14.17 g)加至搅拌着的 8-乙酰基-5-(苄氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5.5 g)[步骤 iv]于二氯甲烷(100 mL)、AcOH(33 mL)和水(5.5 mL)的混合物中的溶液中,将混合物在 65℃搅拌 20 小时。将反应混合物冷却到环境温度,用亚硫酸氢钠水溶液(5.78 g 于 100 mL 水中)处理,搅拌额外的 30 分钟。将混合物用乙醚(200 mL)稀释,过滤出所得固体,用水和更多量的乙醚洗涤,在 40℃真空干燥,得到副标题化合物,其为浅棕色固体(5.6 g)。

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 10.41(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.44(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.39(m, 2H), 7.32(m, 1H), 6.95(d, J=9.4 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.96(s, 2H), 4.69(s, 2H)。

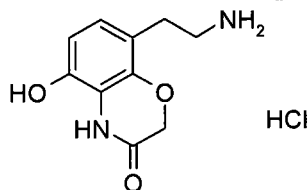
步骤 vi) 8-(2-叠氮乙酰基)-5-(苄氧基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



将叠氮化钠(1.176 g)加至 5-(苄氧基)-8-(2-氯代乙酰基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(4.8 g)[步骤 v]于 DMF(50 mL)中的悬浮液中,搅拌 2 小时。将混合物倒在冰/水上,过滤出所得固体,用水洗涤,在 40℃真空干燥,得到副标题化合物,其为浅棕色固体(4.6 g)。

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 10.42(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.43-7.29(m, 3H), 6.97(m, 1H), 5.31(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.63(s, 2H)。

步骤 vii) 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐



将 10%钯/炭(1 g)于乙酸(20 mL)中的浆液加至 8-(2-叠氮乙酰基)-5-(苄氧

基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5.65 g)[步骤 vi]于乙酸(280 mL)中的部分溶液中, 然后加入浓盐酸(14.34 mL), 将所得混合物在 5 巴氢化 6 小时。加入水(50 mL)以溶解任何固体, 然后加入更多量的 10%钯/炭(1 g), 将混合物在 5 巴氢化额外的 20 小时。加入更多量的 10%钯/炭(1 g), 将混合物氢化额外的 20 小时。将混合物过滤通过硅藻土, 真空蒸发滤液, 与乙腈共沸。将固体残余物用乙醚处理, 过滤分离并干燥, 得到副标题化合物, 其为白色固体(2.2 g)。

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 9.94(s, 1H), 9.87(s, 1H), 7.99-7.82(m, 3H), 6.66(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.49(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 2.91(m, 2H), 2.76(m, 2H)。

步骤 viii) N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺 二(三氟乙酸盐)

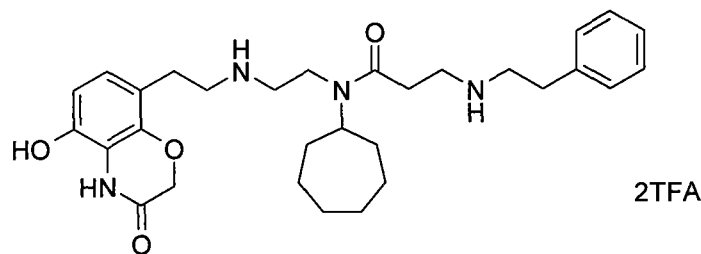
通过与实施例 22 相似的步骤使用 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐[步骤 vi]代替 3-羟基酪胺·盐酸盐进行制备。

MS(APCI+) $509(\text{M}+\text{H})^+$

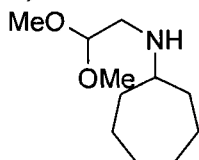
^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 9.94(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.63-8.46(m, 4H), 7.35(m, 2H), 7.27(m, 3H), 6.66(m, 1H), 6.48(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.66-3.36(m, 3H), 3.21(m, 4H), 3.07(m, 2H), 2.94(m, 4H), 2.79(m, 4H), 1.83-1.02(m, 10H)。

实施例 24

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



步骤 i) N-(2,2-二甲氧基乙基)环庚基胺

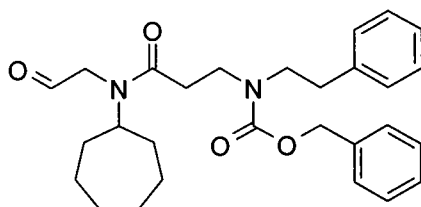


通过与实施例 2(步骤 ii) 相似的步骤使用环庚基胺代替环己基胺进行

制备。

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 4.47(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.39(s, 6H), 2.73(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.67-2.55(m, 1H), 1.90-1.25(m, 12H)。

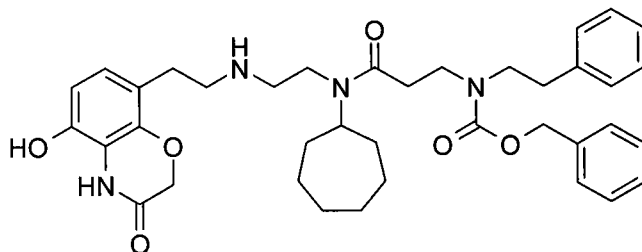
步骤 ii) 3-(环庚基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯



通过与实施例 19(步骤 i-v)相似的步骤进行制备,不同的是使用 2-苯基乙胺代替 3-氟苯乙胺(在步骤 i 中)和使用 N-(2,2-二甲氧基乙基)环庚基胺代替 N-(2,2-二甲氧基乙基)环己基胺(在步骤 iv 中)。

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 9.43(s, 1H), 7.42-7.05(m, 10H), 5.20-5.03(m, 2H), 3.88-3.77(m, 2H), 3.57-3.45(m, 4H), 3.40-3.36(m, 1H), 2.92-2.75(m, 2H), 2.72-2.47(m, 2H), 1.85-1.30(m, 12H)。

步骤 iii) 3-(环庚基(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯



通过与实施例 23 相似的步骤使用 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸 [实施例 23, 步骤 vii]代替 3-羟基酰胺·盐酸和使用 3-(环庚基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯[步骤 ii]代替 3-(环己基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯进行制备,但没有用 33% HBr /乙酸处理或没有用反相 HPLC 纯化。

MS: (ES $^+$): 657(M+H) $^+$

步骤 iv) N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

将 3-(环庚基(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基(苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.065 g, 0.10

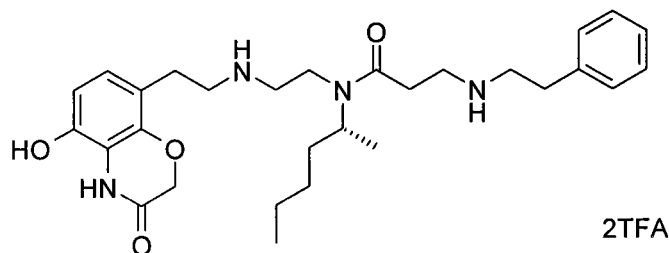
mmol)[步骤 iii]于乙醇(10 mL)和浓度为 2 M 的盐酸溶液(1 mL)的混合物中的溶液在 30℃和 1 大气压重新循环通过使用了 H-Cube 的 10%Pd/C 柱,持续 1 小时。将溶液真空蒸发,通过反相 HPLC 对残余物进行纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度进行洗脱),得到标题化合物,其为白色固体(10.00 mg)。

MS(APCI +)523(M+H)⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.97-9.93(m, 1H), 9.91-9.86(m, 1H), 8.58-8.42(m, 4H), 7.35(m, 2H), 7.27(m, 3H), 6.66(m, 1H), 6.48(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.67(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.20(m, 4H), 3.05(m, 4H), 2.93(m, 2H), 2.79(m, 4H), 1.79-1.56(m, 8H), 1.48(m, 4H)。

实施例 25

(R)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



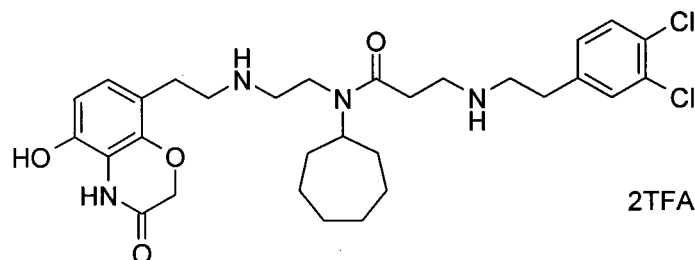
通过与实施例 24 相似的步骤进行制备,不同的是使用(R)-己-2-基胺代替庚基胺(在步骤 i 中)和使用 2-(3-氯苯基)乙胺代替 2-苯基乙基胺(在步骤 ii 中)。

MS(APCI +)511(M+H)⁺

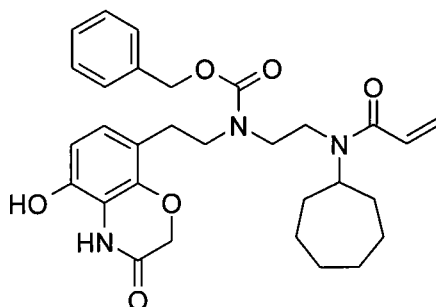
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.96-9.92(m, 1H), 9.92-9.88(m, 1H), 8.63-8.50(m, 4H), 7.34(m, 2H), 7.27(m, 3H), 6.67(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.54-3.33(m, 2H), 3.21(m, 4H), 3.08(m, 4H), 3.00(m, 2H), 2.93(m, 4H), 2.79(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.29(m, 2H), 1.15(d, J=5.9 Hz, 3H), 1.12(t, J=9.1 Hz, 3H)。

实施例 26

N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

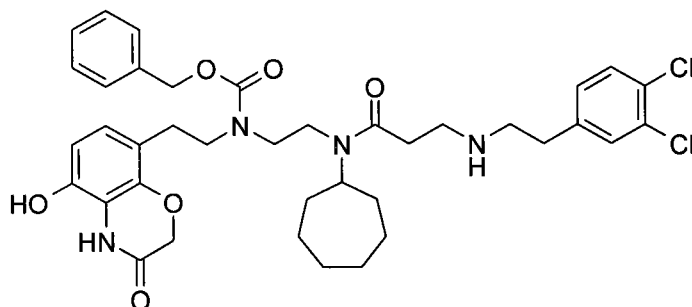


步骤 i) 2-(N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)丙酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



通过与实施例 3(步骤 i-iv)相似的步骤进行制备,不同的是使用 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮·盐酸盐[实施例 23, 步骤 vii]代替 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮·盐酸盐。

步骤 ii) 2-(N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)丙酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯



将 2-(N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)丙酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(0.1 g)[步骤 i]和 2-(3,4-二氯苯基)乙基胺(0.106 g)在乙醇(5 mL)中在 60°C 搅拌 20 小时。将混合物真空浓缩,通过快速硅胶色谱对残余物进行纯化(用 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱),得到副标题化合物,其为浅棕色胶状物(0.065 g)。

MS(ES⁺) 725 [M+H]⁺

步骤 iii) N-环庚基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

将浓度为 1 M 的三溴化硼于二氯甲烷中的溶液(0.5 mL)加至 2-(N-环庚

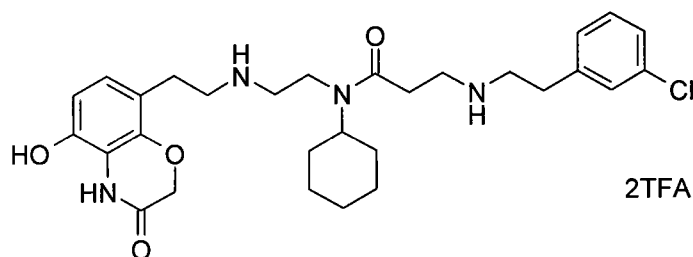
基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)丙酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基)氨基甲酸苯甲酯(60 mg)[步骤 ii]于二氯甲烷(2 mL)中的溶液中,将混合物搅拌1小时。加入冰/水(~1 mL),将混合物真空蒸发以除去二氯甲烷。残余物用乙腈稀释,并通过反相 HPLC 进行纯化(用乙腈/三氟乙酸水溶液洗脱),得到标题化合物,其为白色固体(15.00 mg)。

MS(APCI +)591 $[M+H]^+$

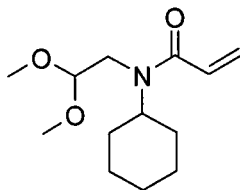
^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.98-9.93(m, 1H), 9.90-9.83(m, 1H), 8.52-8.37(m, 4H), 7.61(m, 2H), 7.30(m, 1H), 6.67(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.68(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.25(m, 2H), 3.16(m, 2H), 3.11-2.99(m, 4H), 2.95(m, 2H), 2.79(m, 4H), 1.80-1.39(m, 12H)。

实施例 27

3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



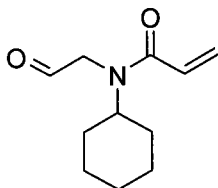
步骤 i) N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺



将三乙胺(4.47 mL)加至搅拌着的 N-(2,2-二甲氧基乙基)环己胺(5.0 g)[实施例 2, 步骤 i]于二氯甲烷(40 mL)中的溶液中。将混合物冷却至 0°C,并在氮气气氛中滴加丙烯酰氯(2.169 mL)于二氯甲烷(10 mL)中的溶液。将混合物在环境温度搅拌 2 小时,然后用水(x 2)、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并用水再次洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到副标题化合物,其为油状物(6.39 g, 99 %)。

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 6.86-6.68(m, 1H), 6.07(d, J=16.9 Hz, 1H), 5.68-5.56(m, 1H), 4.53-4.33(m, 1H), 4.08-3.64(m, 1H), 3.42-3.26(m, 8H), 1.79-0.99(m, 10H)。

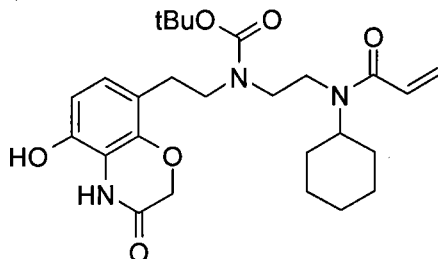
步骤 ii) N-环己基-N-(2-氧代乙基)丙烯酰胺



通过与实施例 19(步骤 v) 相似的步骤使用 N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺 [步骤 i] 代替 3-(环己基(2,2-二甲氧基乙基)氨基)-3-氧代丙基(3-氟苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯进行制备。

MS(ES⁺)196 [M+H]⁺

步骤 iii) 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



将 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐(2.1 g)[实施例 23, 步骤 vii]和 N-环己基-N-(2-氧代乙基)丙烯酰胺(2.0 g)[步骤 ii]溶于 NMP(20 mL)和水(2 mL)的混合物中, 加入碳酸氢钠(0.793 g), 将反应混合物搅拌 15 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.73 g), 继续搅拌额外的 20 小时。将混合物用乙酸乙酯(50 mL)和碳酸氢钠(3.61 g)于水(50 mL)中的溶液稀释, 加入一缩二碳酸二叔丁酯(2.248 g)。搅拌 2 小时后, 将混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用水(3 x 50 mL)和盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 真空蒸发。通过快速硅胶色谱对残余物进行纯化(用 70%乙酸乙酯/异己烷至 10%甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到副标题化合物, 其为白色固体(0.870 g)。

MS(APCI⁺)488 [M+H]⁺

步骤 iv) 3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

将 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.1 g)[步骤 iii]和 2-(3-氯苯基)乙胺(0.820 mL, 0.41 mmol)溶于乙醇(1 mL)中, 在 50℃加热 20 小时。真空蒸发溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷(1 mL)中。加入三氟乙酸(1 mL, 12.98 mmol), 将

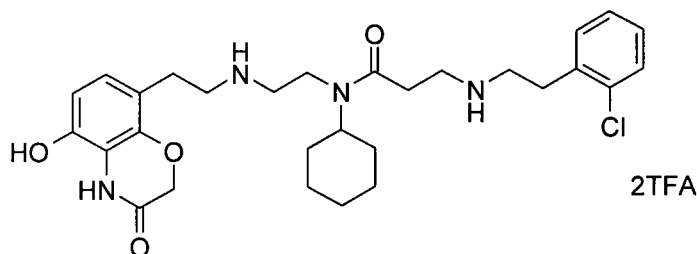
混合物搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。通过反相 HPLC 对残余物进行纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液洗脱), 得到标题化合物, 其为白色固体(0.125 g)。

MS(APCI +)543 $[M+H]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.94(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.65-8.48(m, 4H), 7.41-7.31(m, 3H), 7.25(m, 1H), 6.66(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.59-3.31(m, 3H), 3.22(m, 4H), 3.07(m, 2H), 2.97(m, 4H), 2.80(m, 4H), 1.78(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.33(m, 2H)。

实施例 28

3-(2-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



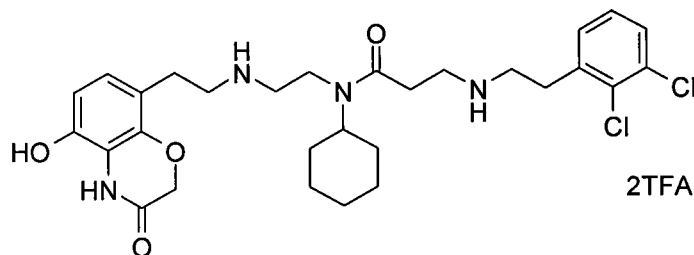
通过与实施例 27(步骤 iv) 相似的步骤使用 2-(2-氯苯基)乙胺代替 2-(3-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI +)543 $[M+H]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.93(s, 2H), 8.91-8.73(m, 2H), 8.69-8.57(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.33(m, 2H), 6.66(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.68-3.43(m, 3H), 3.21(m, 4H), 3.08(m, 4H), 2.99(m, 2H), 2.81(m, 4H), 1.78(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.33(m, 2H)。

实施例 29

N-环己基-3-(2,3-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



通过与实施例 27(步骤 iv) 相似的步骤使用 2-(3,4-二氯苯基)乙胺代替 2-(3-氯苯基)乙胺进行制备。

MS(APCI +)577 [M+H]⁺

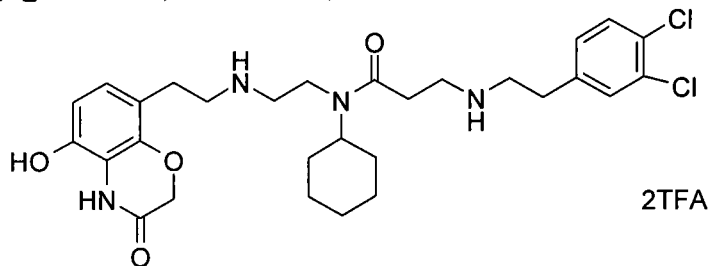
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.93(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.81-8.64(m, 2H), 8.61-8.49(m, 2H), 7.59(m, 1H), 7.38(m, 2H), 6.66(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.59-3.31(m, 5H), 3.22(m, 4H), 3.14(m, 2H), 3.06(m, 2H), 2.98(m, 2H), 2.80(m, 4H), 1.78(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.32(m, 2H)。

实施例 30-42

通过与实施例 27(步骤 iv) 相似的步骤用合适的试剂替换物进行制备。

实施例 30

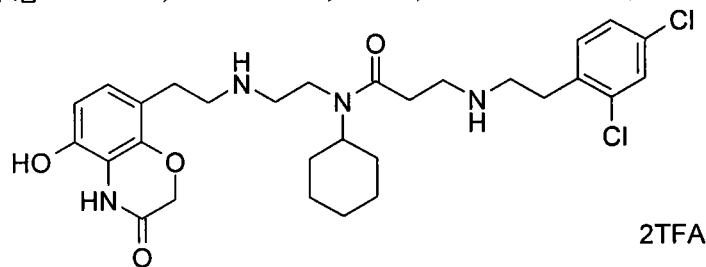
N-环己基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.97-9.89(m, 2H), 8.83-8.51(m, 4H), 7.61(m, 2H), 7.30(m, 1H), 6.66(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.58-3.34(m, 3H), 3.29-3.21(m, 2H), 3.20-3.13(m, 2H), 3.11-3.03(m, 2H), 3.01-2.92(m, 4H), 2.84-2.75(m, 4H), 1.82-1.73(m, 2H), 1.72-1.53(m, 3H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.38-1.22(m, 2H), 1.14-1.01(m, 1H)。

实施例 31

N-环己基-3-(2,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

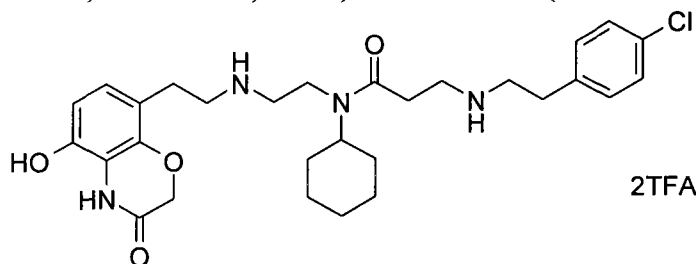


¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.94(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.70-8.40(m, 4H), 7.66(m, 1H), 7.45(m, 2H), 6.66(m, 1H), 6.48(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.60-3.27(m, 3H), 3.20(m, 4H), 3.06(m, 4H), 2.98(m, 2H), 2.84-2.74(m, 4H),

1.82-1.74(m, 2H), 1.72-1.59(m, 3H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.39-1.21(m, 2H), 1.15-1.02(m, 1H)。

实施例 32

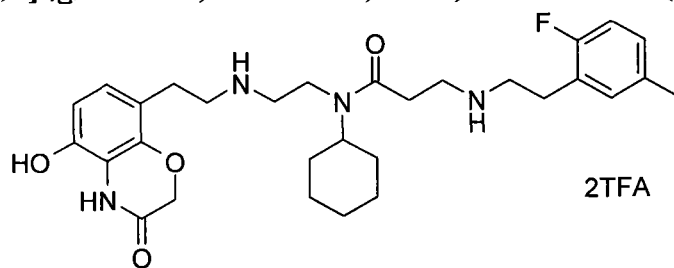
3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.96-9.89(m, 2H), 8.82-8.50(m, 4H), 7.41(m, 2H), 7.31(m, 2H), 6.66(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.58-3.33(m, 3H), 3.26-3.13(m, 4H), 3.12-3.02(m, 2H), 3.01-2.90(m, 4H), 2.84-2.75(m, 4H), 1.82-1.73(m, 2H), 1.72-1.56(m, 3H), 1.55-1.39(m, 2H), 1.39-1.22(m, 2H), 1.15-1.01(m, 1H)。

实施例 33

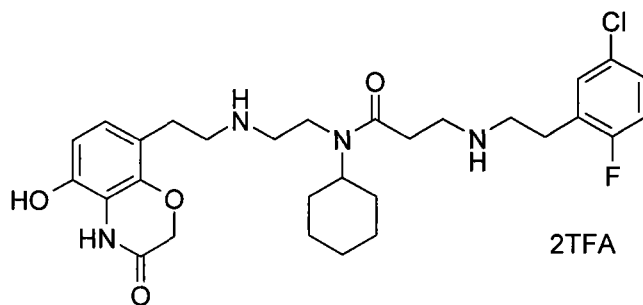
N-环己基-3-(2-氟-5-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.10(m, 2H), 6.96(m, 1H), 6.71(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 3.60(m, 3H), 3.31(m, 4H), 3.17(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.11(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.02(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.89(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.89-1.62(m, 5H), 1.55-1.09(m, 5H)。

实施例 34

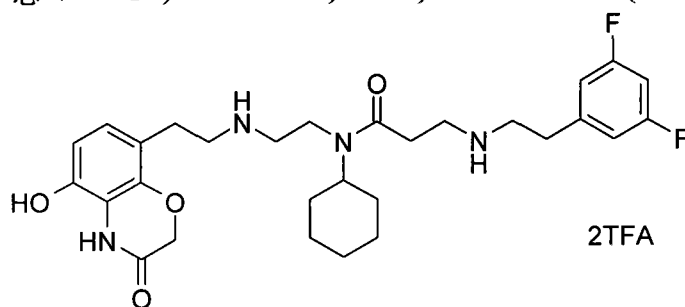
3-(5-氯-2-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.38(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.71(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.59(m, 3H), 3.32(m, 4H), 3.17(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.12(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.06(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.90(m, 4H), 1.88-1.61(m, 5H), 1.55-1.08(m, 5H).

实施例 35

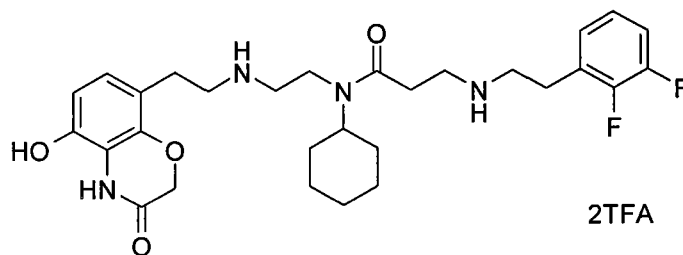
N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.94(m, 2H), 6.84(m, 1H), 6.71(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.58(m, 3H), 3.32(m, 4H), 3.17(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.11(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.04(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.89(m, 4H), 1.88-1.61(m, 5H), 1.55-1.08(m, 5H).

实施例 36

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

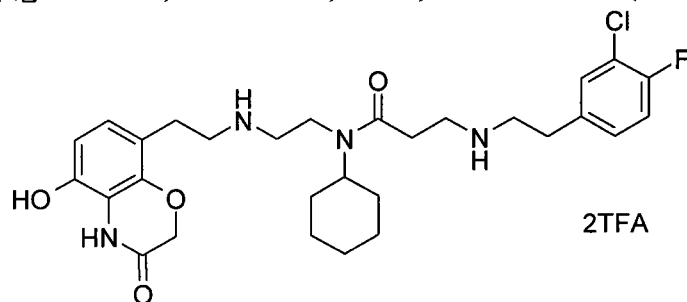


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.22-7.06(m, 3H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.59(m, 3H), 3.32(m, 4H), 3.17(t, $J=7.4$

Hz, 2H), 3.11(m, 4H), 2.89(m, 4H), 1.88-1.62(m, 5H), 1.55-1.09(m, 5H)。

实施例 37

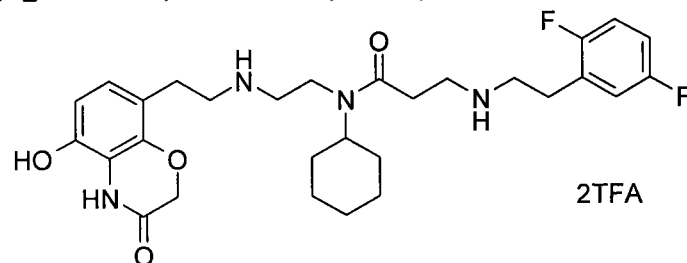
3-(3-氯-4-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.44(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.71(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.58(m, 3H), 3.31(m, 4H), 3.17(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.11(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.00(t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.89(m, 4H), 1.87-1.61(m, 5H), 1.55-1.08(m, 5H)。

实施例 38

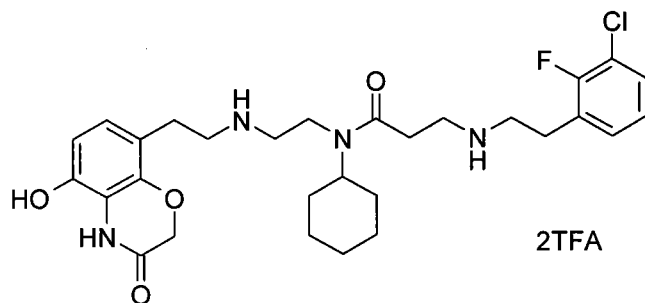
N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.13(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.71(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.59(m, 3H), 3.32(m, 4H), 3.17(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.12(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.06(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.89(m, 4H), 1.89-1.62(m, 5H), 1.55-1.09(m, 5H)。

实施例 39

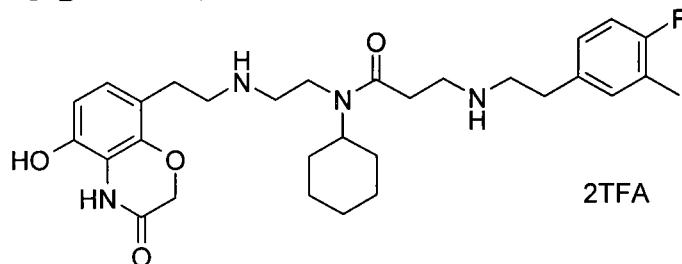
3-(3-氯-2-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.40(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.14(m, 1H), 6.71(m, 1H), 6.47(m, 1H), 4.60(s, 2H), 3.59(m, 3H), 3.32(m, 4H), 3.17(m, 2H), 3.11(m, 4H), 2.89(m, 4H), 1.88-1.10(m, 10H).

实施例 40

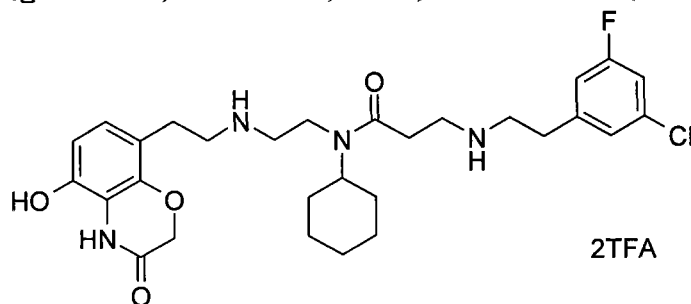
N-环己基-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.14(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.98(m, 1H), 6.70(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 3.60(t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.51(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.30(m, 1H), 3.21(m, 4H), 3.13(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.93(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.82(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.71(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.07-2.01(m, 2H), 1.89-1.82(m, 2H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.40-1.13(m, 5H).

实施例 41

3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

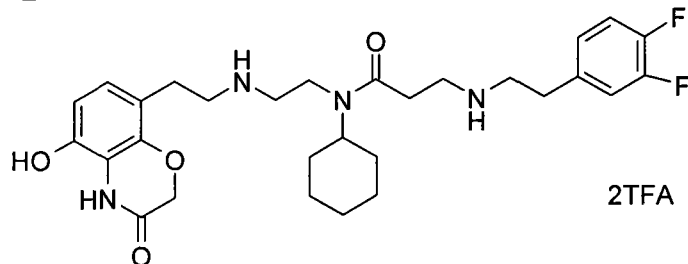


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.13(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.65 m, 1H), 6.42(m, 1H), 4.55(s, 2H), 3.55(m, 1H), 3.52(t, $J=6.1$ Hz, 2H),

3.29-3.21(m, 4H), 3.11(t, J=7.6 Hz, 2H), 3.05(t, J=6.1 Hz, 2H), 2.96(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.87-2.79(m, 4H), 1.82-1.74(m, 2H), 1.73-1.65(m, 2H), 1.64-1.55(m, 1H), 1.50-1.19(m, 4H), 1.16-1.02(m, 1H)。

实施例 42

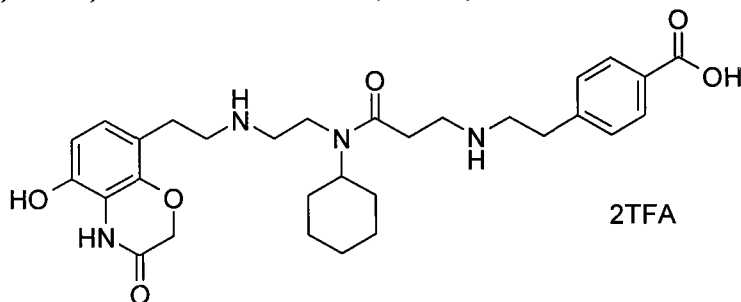
N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.16(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.66(m, 1H), 6.43(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.55(m, 1H), 3.51(t, J=5.8 Hz, 2H), 3.27-3.20(m, 4H), 3.10(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.05(t, J=5.8 Hz, 2H), 2.94(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.86-2.80(m, 4H), 1.77(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.59(m, 1H), 1.42(m, 2H), 1.31(m, 2H), 1.09(m, 1H)。

实施例 43

4-(2-(3-(环己基(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙基氨基)乙基)苯甲酸·二(三氟乙酸盐)

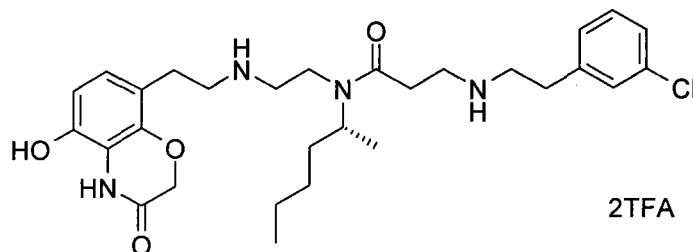


通过与实施例 27(步骤 iv) 相似的步骤使用 4-(2-氨基乙基)苯甲酸甲酯·盐酸盐和三乙胺代替 2-(3-氯苯基)乙胺进行制备。通过用氢氧化钠处理初始形成的甲基酯的甲醇溶液而实现皂化, 然后标准断裂叔丁基氨基甲酰基。

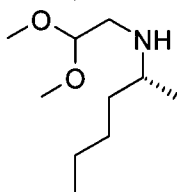
^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.93(s, 1H), 7.92(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.66(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.70-3.22(m, 5H), 3.19(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.03(m, 6H), 2.80(m, 4H), 1.81-1.01(m, 10H)。

实施例 44

(R)-3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



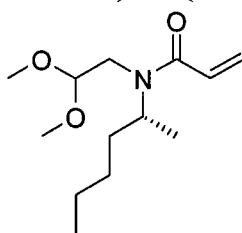
步骤 i) (R)-N-(2,2-二甲氧基乙基)己烷-2-胺



通过与实施例 2(步骤 ii) 相似的步骤使用(R)-己烷-2-胺代替环己基胺进行制备。

^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 4.47(t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.39(s, 6H), 2.76(dd, $J=11.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.69(dd, $J=11.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.60(q, $J=5.7$ Hz, 1H), 1.50-1.40(m, 2H), 1.34-1.25(m, 5H), 1.04(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.90(t, $J=6.4$ Hz, 3H)。

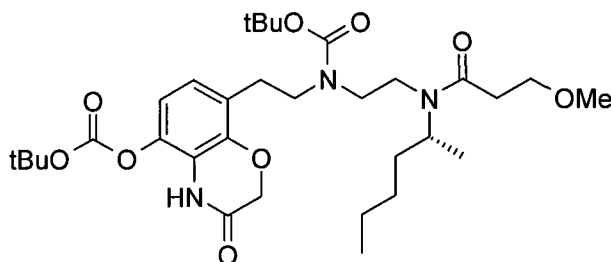
步骤 ii) (R)-N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-(己-2-基)丙烯酰胺



通过与实施例 27(步骤 i) 相似的步骤使用(R)-N-(2,2-二甲氧基乙基)己烷-2-胺[步骤 i] 代替 N-(2,2-二甲氧基乙基)环己胺进行制备。

^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 6.78-6.56(m, 1H), 6.35-6.23(m, 1H), 5.67-5.61(m, 1H), 4.69(t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.49-4.37(m, 1H), 3.97-3.86(m, 1H), 3.47-3.19(m, 7H), 1.64-1.11(m, 9H), 0.88(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

步骤 iii) (R)-2-(5-(叔丁氧羰基氧基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基(2-(N-(己-2-基)-3-甲氧基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

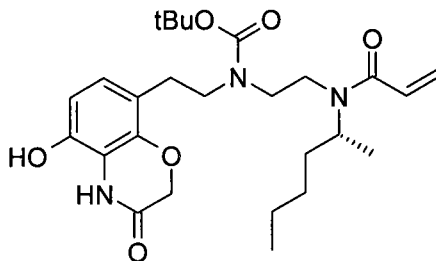


将对甲苯磺酸(2.78 g)加至搅拌着的(R)-N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-(己-2-基)丙烯酰胺(3.56 g)[步骤 ii]于二氯甲烷(60 mL)中的溶液中,将混合物在环境温度搅拌4小时。然后将溶液先后用饱和碳酸氢钠溶液(x 2)和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空除去溶剂。将残余物溶于NMP(30 mL)和水(3 mL)中,加入8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐(2.39 g)[实施例 23,步骤 vii],然后加入碳酸氢钠(0.903 g)。将混合物在环境温度搅拌15分钟,加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.11 g),将反应混合物在环境温度搅拌18小时。将混合物用水稀释,用1 N 盐酸水溶液酸化,搅拌5分钟,然后用碳酸氢钠溶液碱化,萃取到乙酸乙酯(x 3)中。有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将水层真空浓缩,加入乙酸乙酯,将所得混合物用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将含有产物的两个部分合并,溶于二氯甲烷(50 mL)中,将溶液用三乙胺(2.72 mL)和一缩二碳酸二叔丁酯(3.40 mL)处理。将混合物在室温搅拌18小时,然后用饱和碳酸氢钠溶液稀释并萃取到二氯甲烷(x 3)中。合并的萃取物先后用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过快速硅胶色谱对残余物进行纯化(用10-100%乙酸乙酯/异己烷的梯度进行洗脱),得到副标题化合物,其为白色固体(1.83 g)。

MS(APCI +)622 [M+H]⁺

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.66(m, 1H), 6.92-6.75(m, 2H), 4.76-4.53(m, 2H), 3.75-3.65(m, 2H), 3.50-3.10(m, 9H), 2.90-2.53(m, 5H), 1.56(d, J=2.1 Hz, 9H), 1.50-1.09(m, 18H), 0.93-0.85(m, 3H)。

步骤 iv) (R)-2-(N-(己-2-基)丙烯酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



将叔丁醇锂(1.178 g)加至(R)-2-(5-(叔丁氧羰基氧基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基(2-(N-(己-2-基)-3-甲氧基丙酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.83 g)[步骤 iii]于 DMF(20 mL)中的溶液中,氮气气氛中将混合物在环境温度搅拌 2 小时。加入水,将混合物用 2 N 盐酸酸化至 pH4 并用乙酸乙酯(x 3)萃取。合并的萃取物用水(x 3)和盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩得到副标题化合物,其为桔黄色油状物(1.440 g)。

MS(APCI +)490 [M+H]⁺

步骤 v) (R)-3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

通过与实施例 27(步骤 iv) 相似的步骤使用(R)-2-(N-(己-2-基)丙烯酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯[步骤 iv]代替 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯进行制备。

MS(APCI +)545 [M+H]⁺

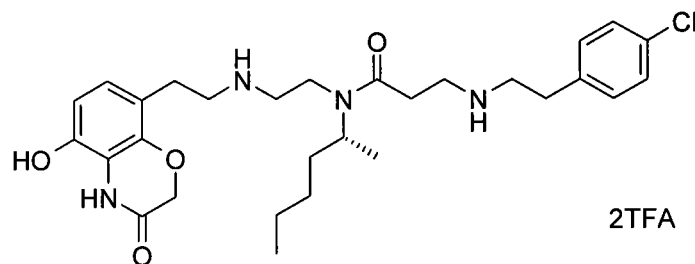
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.21(m, 4H), 6.72(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.48(d, J=8.5 Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.34-3.26(m, 4H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.01(t, J=8.9 Hz, 2H), 2.94-2.78(m, 4H), 1.53(q, J=8.1 Hz, 2H), 1.38-1.15(m, 7H), 0.91(t, J=7.2 Hz, 3H)。

实施例 45-57

通过与实施例 44(步骤 v) 相似的步骤用合适的试剂替代物进行制备。

实施例 45

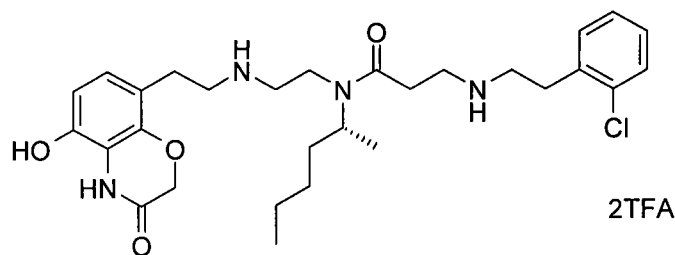
(R)-3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.24(m, 4H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.80(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.33-3.28(m, 4H), 3.21-3.11(m, 4H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.94-2.77(m, 4H), 1.56-1.49(m, 2H), 1.39-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 46

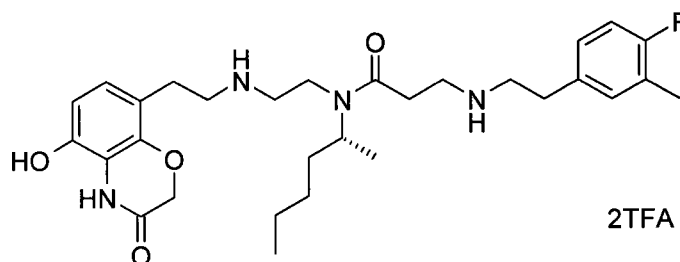
(R)-3-(2-氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.35(m, 2H), 7.31-7.24(m, 2H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 3.92-3.82(m, 1H), 3.69-3.57(m, 1H), 3.50-3.42(m, 1H), 3.36-3.28(m, 4H), 3.22-3.11(m, 6H), 2.95-2.79(m, 4H), 1.57-1.49(m, 2H), 1.39-1.13(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 47

(R)-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

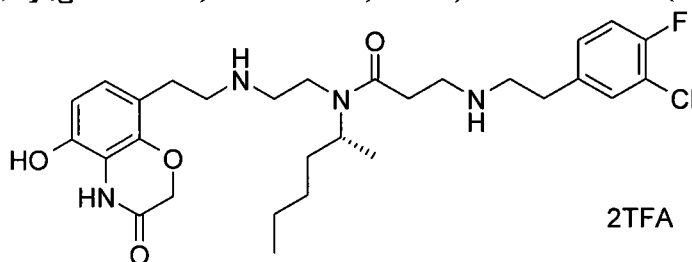


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.17-7.06(m, 2H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.32-3.25(m, 4H), 3.21-3.11(m, 4H),

2.98-2.77(m, 6H), 2.22(d, $J=1.8$ Hz, 3H), 1.56-1.49(m, 2H), 1.39-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 48

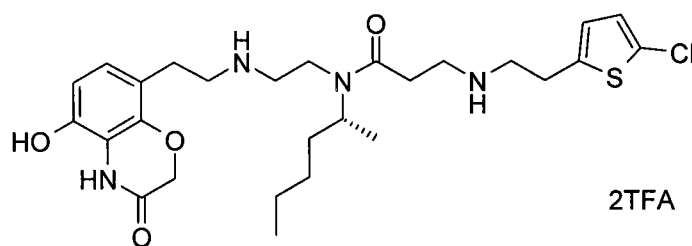
(R)-3-(3-氯-4-氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.42(m, 1H), 7.27-7.16(m, 2H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.80(m, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.34-3.28(m, 4H), 3.21-3.11(m, 4H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.94-2.78(m, 4H), 1.56-1.49(m, 2H), 1.39-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 49

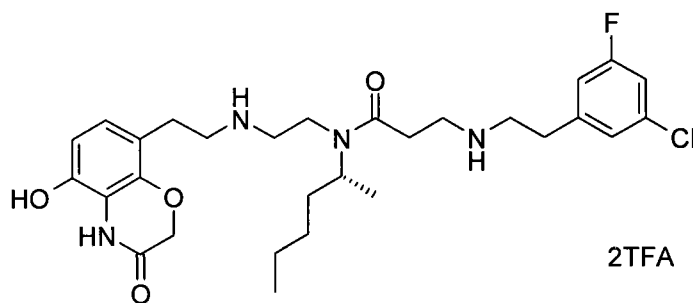
(R)-3-(2-(5-氯噻吩-2-基)乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.84-6.79(m, 2H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 3.50-3.41(m, 1H), 3.36-3.28(m, 4H), 3.21-3.11(m, 6H), 2.94-2.78(m, 4H), 1.56-1.49(m, 2H), 1.39-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 50

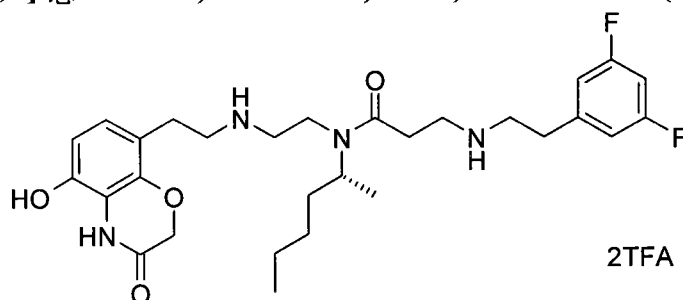
(R)-3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.18(m, 1H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.36-3.27(m, 4H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.06-3.00(m, 2H), 2.94-2.78(m, 4H), 1.57-1.49(m, 2H), 1.39-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 51

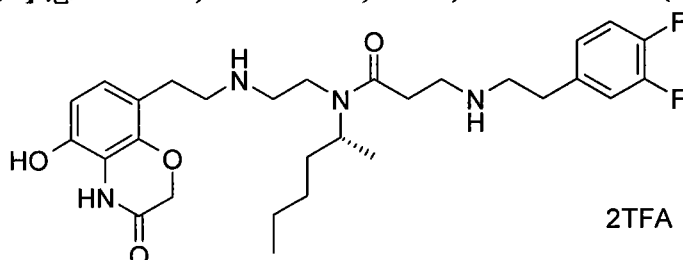
(R)-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.97-6.91(m, 2H), 6.88-6.81(m, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.37-3.26(m, 4H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.07-3.01(m, 2H), 2.93-2.80(m, 4H), 1.57-1.49(m, 2H), 1.39-1.15(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 52

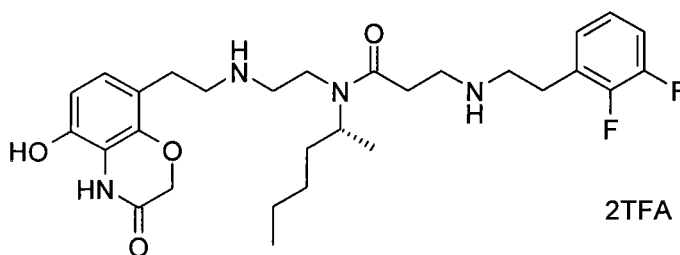
(R)-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.17(m, 2H), 7.11-7.06(m, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.34-3.27(m, 4H), 3.21-3.10(m, 4H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.94-2.77(m, 4H), 1.56-1.48(m, 2H), 1.39-1.13(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 53

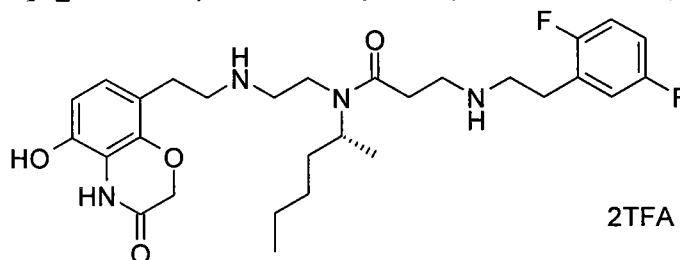
(R)-3-(2,3-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.23-7.10(m, 3H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.92-3.82(m, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 3.50-3.41(m, 1H), 3.36-3.28(m, 4H), 3.22-3.09(m, 6H), 2.94-2.81(m, 4H), 1.57-1.48(m, 2H), 1.39-1.15(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 54

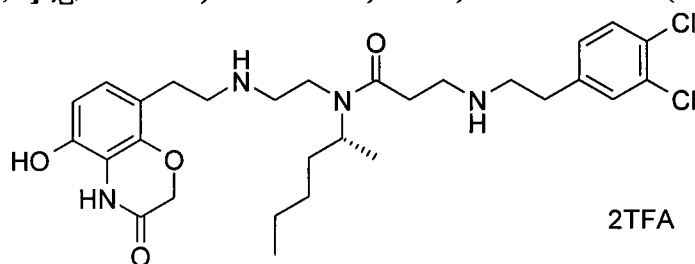
(R)-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.16-7.09(m, 2H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.56(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.10-3.04(m, 2H), 2.95-2.80(m, 4H), 1.57-1.48(m, 2H), 1.40-1.15(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 55

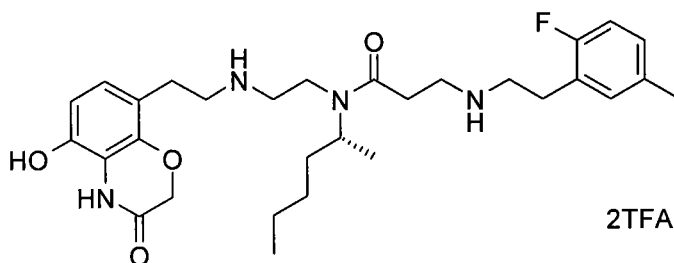
(R)-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.46(m, 2H), 7.25-7.21(m, 1H), 6.71(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.35-3.26(m, 4H), 3.21-3.11(m, 4H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.93-2.78(m, 4H), 1.57-1.49(m, 2H), 1.39-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 56

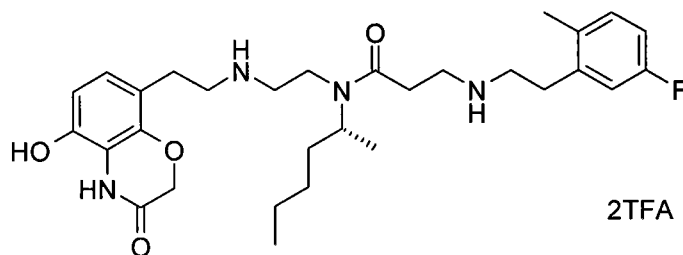
(R)-3-(2-氟-5-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.14-7.06(m, 2H), 7.00-6.93(m, 1H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.65-3.56(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.34-3.26(m, 4H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.94-2.78(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.57-1.48(m, 2H), 1.40-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

实施例 57

(R)-3-(5-氟-2-甲基苯基乙基氨基)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



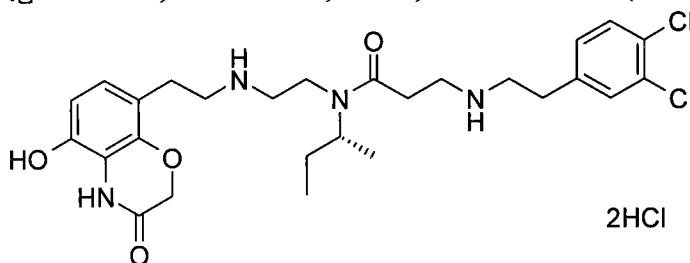
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.21-7.15(m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.91-6.85(m, 1H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 3.92-3.82(m, 1H), 3.65-3.57(m, 1H), 3.50-3.42(m, 1H), 3.35-3.23(m, 4H), 3.21-3.13(m, 4H), 3.05-2.98(m, 2H), 2.94-2.83(m, 4H), 2.31(s, 3H), 1.57-1.49(m, 2H), 1.39-1.15(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 58-59

通过与实施例 24(步骤 i-iii)相似的步骤使用合适的试剂替代物进行制备。按照实施例 26(步骤 iii) 的方法进行最终脱保护。

实施例 58

(R)-N-仲丁基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(盐酸盐)



步骤 i) (R)-3-(仲丁基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(3,4-二氯苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯

通过与实施例 24(步骤 i-ii)相似的步骤使用合适的试剂替代物进行制备。

步骤 ii) (R)-N-仲丁基-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(盐酸盐)

将(R)-3-(仲丁基(2-氧代乙基)氨基)-3-氧代丙基(3,4-二氯苯基乙基)氨基甲酸苯甲酯(403 mg)[步骤 i]于 NMP(1.64 mL)和三乙胺(0.057 mL, 0.41 mmol)中的溶液加至 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐(100 mg)[实施例 23, 步骤 vii]于 NMP(5 mL)中的溶液中, 将混合物在环境温

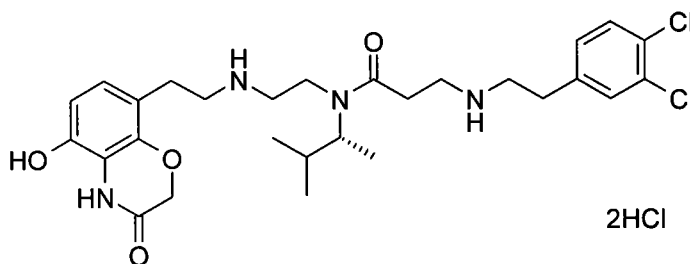
度搅拌 15 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(173 mg, 0.82 mmol), 将混合物搅拌 4 小时, 然后用水稀释并萃取到乙酸乙酯(x 3)中。合并的萃取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入浓度为 1 M 的三溴化硼于二氯甲烷(1 mL)中的溶液。将混合物在环境温度搅拌 3 小时, 然后用冰/水淬灭。通过真空浓缩除去二氯甲烷, 将残余物用甲醇稀释, 过滤并通过制备性 HPLC 纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度进行洗脱)。将含有产物的馏分合并, 真空浓缩, 通过制备性 HPLC 对残余物进行进一步纯化(用乙腈/0.2%氨水的梯度进行洗脱)。将含有纯产物的馏分浓缩, 将残余物溶于乙醇(0.5 mL)中, 用含乙醚的 HCl 将溶液酸化, 除去溶剂, 得到标题化合物, 其为白色固体(8 mg)。

MS(APCI⁺)551(M+H)⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.46(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.75(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.48(d, J=8.2 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.87-3.78(m, 1H), 3.66-3.58(m, 1H), 3.49-3.41(m, 1H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.21-3.14(m, 4H), 3.08-3.02(m, 2H), 2.98-2.82(m, 4H), 1.64-1.52(m, 2H), 1.23(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.91(t, J=7.4 Hz, 3H)。

实施例 59

(R)-3-(3,4-二氯苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)丙酰胺·二(盐酸盐)



通过与实施例 58 相似的步骤使用合适的试剂替代物进行制备。

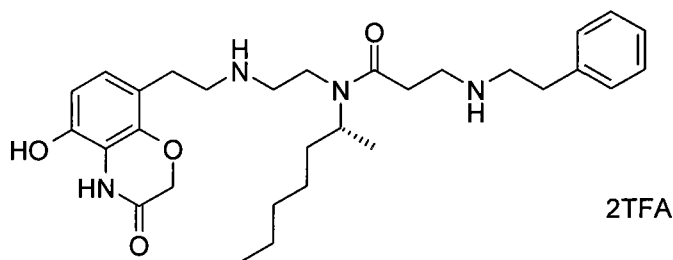
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.46(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.75(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.48(d, J=8.2 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.75-3.66(m, 1H), 3.53-3.44(m, 1H), 3.41-3.28(m, 5H), 3.21-3.15(m, 4H), 3.08-3.03(m, 2H), 2.98-2.79(m, 4H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.27(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.87(d, J=6.7 Hz, 3H)。

实施例 60-61

通过与相似的步骤用合适的试剂替代物进行制备。

实施例 60

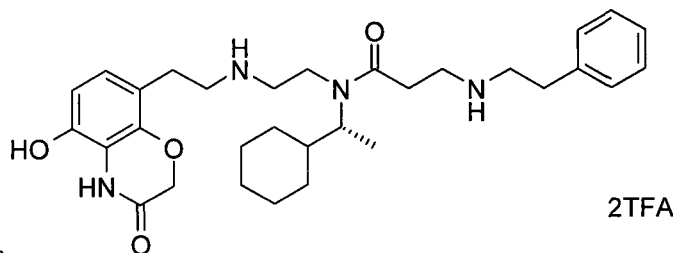
(R)-N-(庚烷-2-基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁
嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.22(m, 5H), 6.72(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.48(d, J=8.2 Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.63-3.55(m, 1H), 3.49-3.40(m, 1H), 3.34-3.25(m, 4H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.93-2.77(m, 4H), 1.56-1.49(m, 2H), 1.37-1.14(m, 9H), 0.92-0.86(m, 3H).

实施例 61

(R)-N-(1-环己基乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯基乙基氨基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



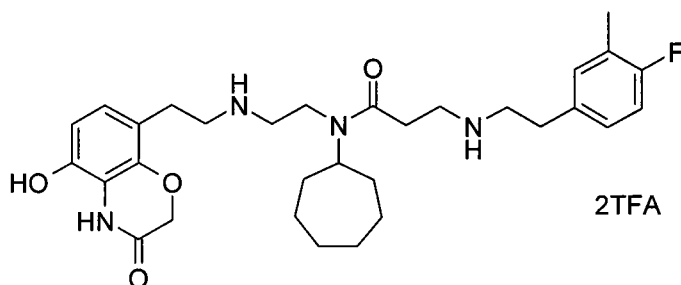
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.22(m, 5H), 6.72(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.48(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.70-3.61(m, 1H), 3.56-3.47(m, 1H), 3.39-3.25(m, 5H), 3.22-3.13(m, 4H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.91(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.84(t, J=6.6 Hz, 2H), 1.85-0.81(m, 14H).

实施例 62-68

通过与实施例 27 相似的步骤进行制备,不同的是步骤 ii 使用 2 N 盐酸水溶液和丙酮(使用 2.55 当量的 HCl)的 1: 2 混合物,步骤 iv 是在 CEM Discover 微波仪中在 100°C 微波加热进行的。根据需要,试剂被合适地替代。

实施例 62

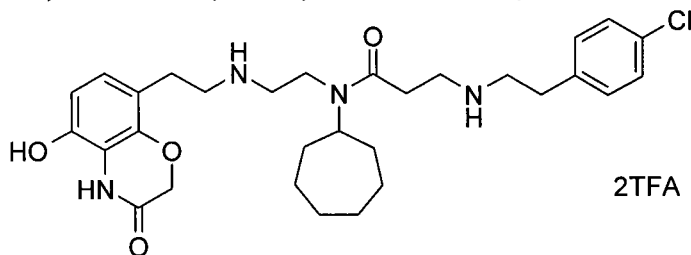
N-环庚基-3-(4-氟-3-甲基苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.17-7.13(m, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 6.97(t, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.77-3.69(m, 1H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.32-3.25(m, 4H), 3.20-3.12(m, 4H), 2.98-2.85(m, 6H), 2.23(d, $J=2.1$ Hz, 3H), 1.85-1.45(m, 12H).

实施例 63

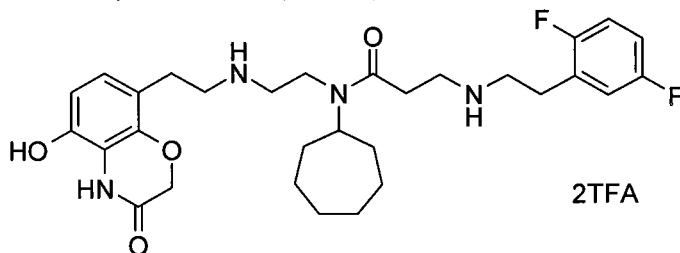
3-(4-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.24(m, 4H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.77-3.68(m, 1H), 3.58-3.51(m, 2H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.20-3.12(m, 4H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.93-2.85(m, 4H), 1.86-1.44(m, 12H).

实施例 64

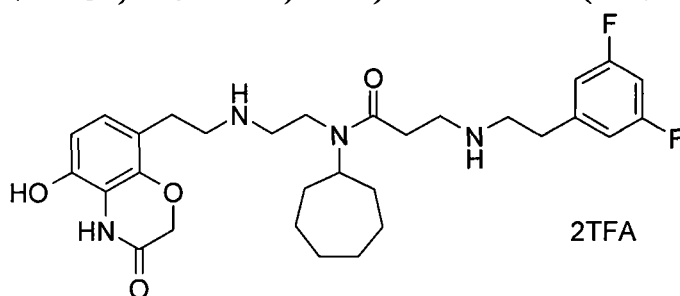
N-环庚基-3-(2,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.16-7.09(m, 2H), 7.07-6.99(m, 1H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.78-3.68(m, 1H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.20-3.14(m, 4H), 3.09-3.04(m, 2H), 2.93-2.86(m, 4H), 1.86-1.44(m, 12H)。

实施例 65

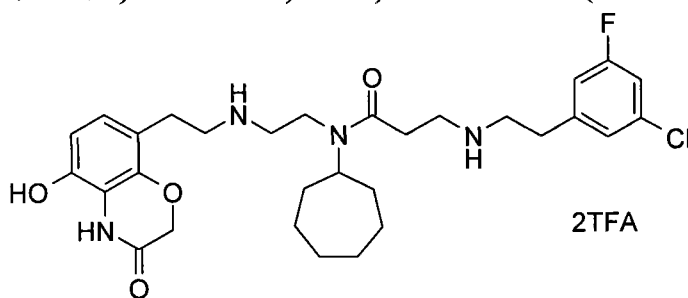
N-环庚基-3-(3,5-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.97-6.91(m, 2H), 6.88-6.82(m, 1H), 6.71(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.37-3.26(m, 4H), 3.20-3.13(m, 4H), 3.06-3.01(m, 2H), 2.93-2.86(m, 4H), 1.85-1.45(m, 12H)。

实施例 66

3-(3-氯-5-氟苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

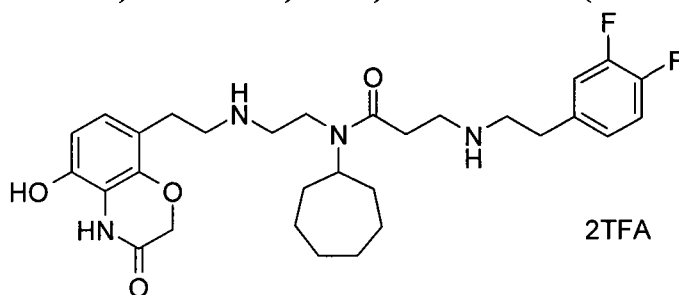


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.19(m, 1H), 7.13-7.09(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 6.71(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.36-3.25(m, 4H), 3.20-3.13(m, 4H), 3.05-2.99(m, 2H), 2.93-2.86(m, 4H), 1.86-1.43(m, 12H)。

实施例 67

N-环庚基-3-(3,4-二氟苯基乙基氨基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

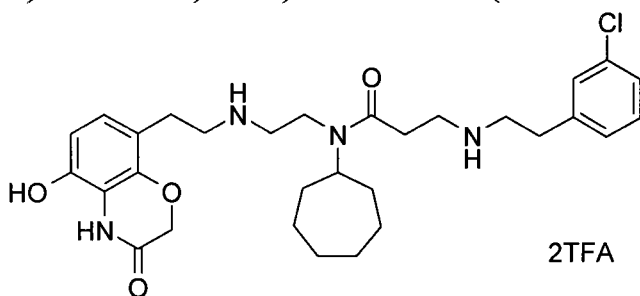
-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.18(m, 2H), 7.11-7.07(m, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.77-3.68(m, 1H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.34-3.27(m, 4H), 3.20-3.13(m, 4H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.93-2.85(m, 4H), 1.85-1.45(m, 12H)。

实施例 68

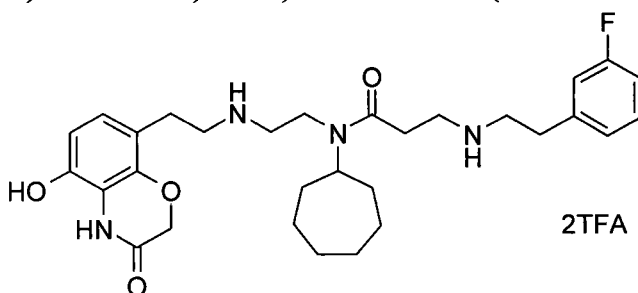
3-(3-氯苯基乙基氨基)-N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.19(m, 4H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.78-3.69(m, 1H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.33-3.26(m, 4H), 3.20-3.13(m, 4H), 3.04-2.98(m, 2H), 2.93-2.85(m, 4H), 1.85-1.44(m, 12H)。

实施例 69

N-环庚基-3-(3-(2,2-difluorophenyl)ethylamino)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

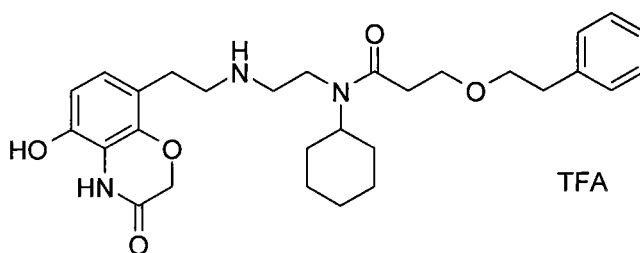


通过与实施例 27 相似的步骤使用合适的试剂替代物进行制备。

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.96-9.80(m, 2H), 8.57-8.47(m, 4H), 7.42-7.33(m, 1H), 7.17-7.07(m, 3H), 6.68-6.63(m, 1H), 6.51-6.45(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.71-3.63(m, 1H), 3.47-3.40(m, 2H), 3.30-3.21(m, 2H), 3.21-3.13(m, 2H), 3.12-3.00(m, 4H), 3.00-2.92(m, 2H), 2.84-2.72(m, 4H), 1.79-1.36(m, 12H)。

实施例 70

N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



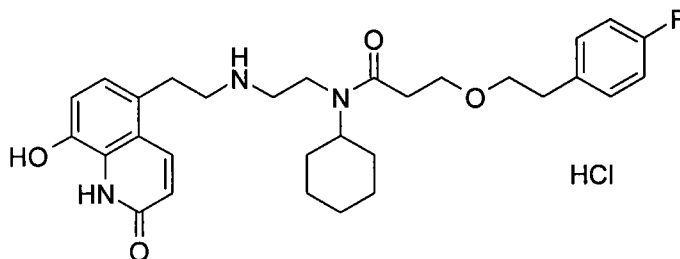
通过与实施例 2 相似的步骤使用 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮盐酸盐 [实施例 23, 步骤 vii] 代替 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮盐酸盐进行制备。

MS(APCI+)510 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.97-9.91(m, 1H), 9.88-9.81(m, 1H), 8.45-8.32(m, 2H), 7.30-7.15(m, 5H), 6.65(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.68-3.55(m, 5H), 3.41(t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.11-2.89(m, 4H), 2.82-2.73(m, 4H), 2.61(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.79-1.56(m, 4H), 1.53-1.20(m, 5H), 1.13-0.97(m, 1H)。

实施例 71

N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



通过与实施例 2 相似的步骤并在步骤 ii 中使用 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸

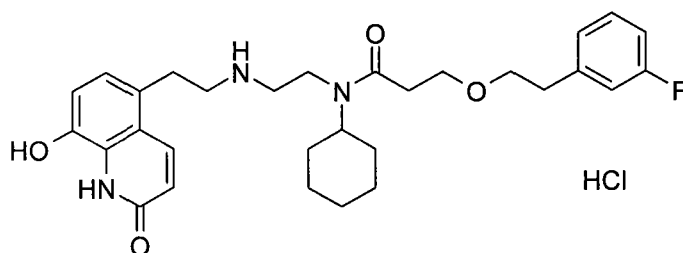
[WO1997010227]代替 3-(苯乙氧基)丙酸进行制备。通过如下方式实现盐的形成：用甲醇和浓度为 2 M 的盐酸/乙醚处理游离碱。真空浓缩后，将残余物从乙酸乙酯和甲醇的混合物中结晶。

MS(APCI+) $524 [M+H]^+$

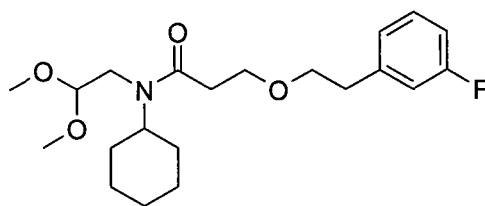
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.29(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.18(dd, $J=8.5$, 5.6 Hz, 2H), 7.08(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.76(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.76-3.68(m, 1H), 3.70(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.64(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.55(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.26-3.20(m, 4H), 3.10(t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.80(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.81(d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.74-1.61(m, 3H), 1.52-1.29(m, 4H), 1.21-1.07(m, 1H)。

实施例 72

N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



步骤 i) N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(3-氟苯基乙氧基)丙酰胺



通过与实施例 2(步骤 ii) 相似的步骤使用 3-(3-氟苯基乙氧基)丙酸 [WO2007018461]代替 3-(苯乙氧基)丙酸进行制备。

MS(APCI+) $382 [M+H]^+$

步骤 ii) N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐

将 2 N 盐酸(5 mL)加至 N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(3-氟苯基乙氧基)丙酰胺(600mg)[步骤 i]于丙酮(10 mL)中的混合物中。将反应混合物搅拌 4 小时,然后真空浓缩至剩余残余的水相,将该水相用二氯甲烷(x 3)萃取。

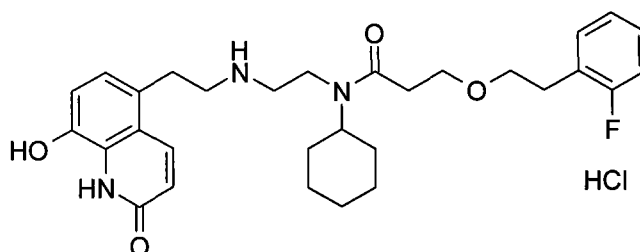
合并的有机物用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物加至搅拌着的5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮盐酸盐(200 mg)[*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803]和碳酸氢钠(69.8 mg)于NMP(10 mL)和水(0.5 mL)的溶液中,已经将所述溶液预搅拌了5分钟。10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(352 mg),继续搅拌18小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液,将混合物用乙酸乙酯(x 2)萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物负载在SCX柱上,固相用甲醇洗涤,然后用10%浓氨水/甲醇洗脱。将所述碱性溶液真空浓缩,通过反相制备性HPLC对残余物进行纯化(用5-50%乙腈/0.2%氨水的梯度洗脱)。将含有产物的馏分合并,真空浓缩,将残余物用2 N 盐酸/乙醚溶液处理。真空浓缩混合物,将残余物从乙酸乙酯和甲醇的混合物中结晶。过滤分离所得固体物质,真空干燥,得到标题化合物,其为白色固体(45 mg)。

MS(APCI⁺)524 [M+H]⁺

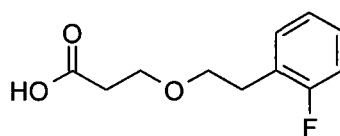
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.34(d, J=9.7 Hz, 1H), 7.26-7.20(m, 1H), 7.12-7.01(m, 2H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 6.89-6.83(m, 1H), 6.81(d, J=9.7 Hz, 1H), 3.74-3.64(m, 5H), 3.57-3.52(m, 2H), 3.26-3.21(m, 4H), 3.13-3.08(m, 2H), 2.86-2.81(m, 2H), 2.68-2.63(m, 2H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.73-1.61(m, 3H), 1.51-1.29(m, 4H), 1.20-1.07(m, 1H)。

实施例 73

N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



步骤 i) 3-(2-氟苯基乙氧基)丙酸



通过与在 WO1997070227 中针对 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸所描述的相似

步骤使用 2-(2-氟苯基)乙醇代替 2-(4-氟苯基)乙醇进行制备。

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.14(m, 2H), 7.10-6.96(m, 2H), 3.75(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.71(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.94(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.64(t, $J=5.8$ Hz, 2H)。

步骤 ii) N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐

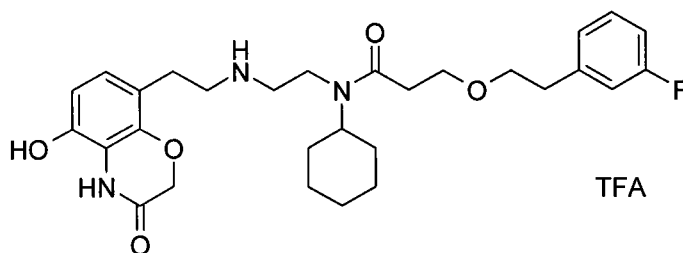
通过与实施例 2 相似的步骤并在步骤 ii 中使用 3-(2-氟苯基乙氧基)丙酸 [步骤 i]代替 3-(苯乙氧基)丙酸进行制备。如在实施例 71 所描述的那样, 将初始形成的产物转化成盐酸盐。

MS(APCI+) $524 [\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.43(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.27-7.12(m, 3H), 7.05(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.03-6.95(m, 1H), 6.86(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.80-3.60(m, 1H), 3.72(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.65(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.55(t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.31-3.19(m, 4H), 3.11(t, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.86(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.86-1.06(m, 10H)。

实施例 74

N-环己基-3-(3-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



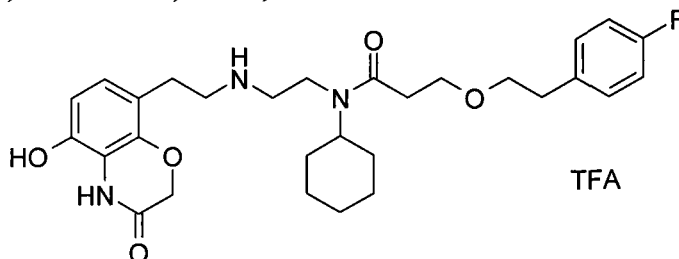
通过与实施例 72(步骤 ii) 相似的步骤使用 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐[实施例 23, 步骤 vii]代替 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮·盐酸盐进行制备。

MS(APCI+) $528 [\text{M}+\text{H}]^+$

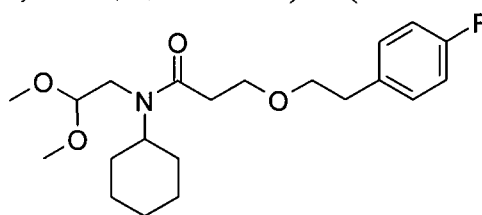
^1H NMR (299.947 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.23(m, 1H), 7.13-6.87(m, 3H), 6.82-6.72(m, 1H), 6.58-6.49(m, 1H), 4.71-4.62(m, 2H), 3.83-3.67(m, 5H), 3.63-3.52(m, 2H), 3.27-3.05(m, 4H), 3.02-2.85(m, 4H), 2.75-2.64(m, 2H), 1.93-1.80(m, 2H), 1.79-1.64(m, 3H), 1.57-1.30(m, 4H), 1.28-1.08(m, 1H)。

实施例 75

N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



步骤 i) N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(4-氟苯基乙氧基)丙酰胺



通过与实施例 2(步骤 ii) 相似的步骤使用 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸 [WO1997010227]代替 3-(苯乙氧基)丙酸进行制备。

MS(APCI+) $382 [M+H]^+$

步骤 ii) N-环己基-3-(4-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐

将对甲苯磺酸(0.299 g)加至 N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(4-氟苯基乙氧基)丙酰胺(0.2 g)[步骤 i]于二氯甲烷(5 mL)中的溶液中,将所得溶液搅拌 1 小时。加入更多量的二氯甲烷(15 mL),将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物加至预混合的碳酸氢钠(0.034 g)和 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·HCl(0.1 g)[实施例 23, 步骤 vii]于 NMP(5 mL)和水(0.5 mL)的溶液中,已经将所述溶液搅拌了 15 分钟。将所得溶液搅拌 15 分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.130 g),将反应混合物搅拌额外的 20 小时。通过反相制备性 HPLC 对混合物进行纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度进行洗脱),得到标题化合物,其为白色固体(0.070 g)。

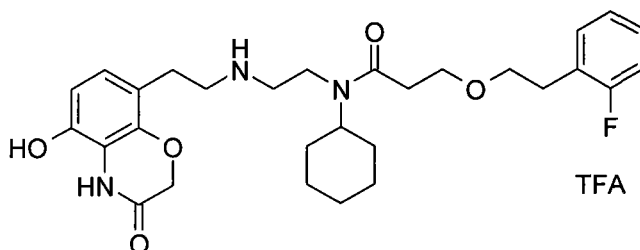
MS(APCI+) $528 [M+H]^+$

^1H NMR (299.947 MHz, CD_3OD) δ 7.23(m, 2H), 6.99(m, 2H), 6.74(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.51(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 3.79-3.62(m, 5H), 3.55(t,

$J=5.5$ Hz, 2H), 3.18(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.09(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.92(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.84(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.66(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.84(m, 2H), 1.70(m, 3H), 1.55-1.29(m, 4H), 1.17(m, 1H)。

实施例 76

N-环己基-3-(2-氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



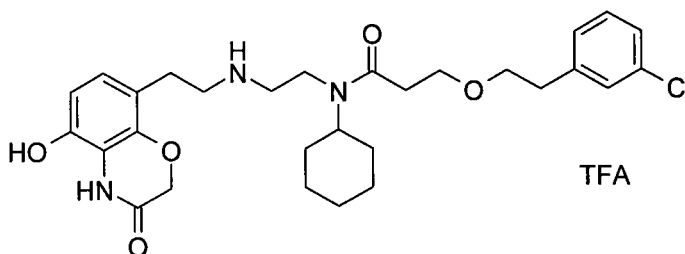
通过与实施例 75 相似的步骤使用 3-(2-氟苯基乙氧基)丙酸[实施例 73, 步骤 i]代替 3-(苯乙氧基)丙酸进行制备。

MS(APCI+)528 $[M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.27-6.97(m, 4H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.72(m, 1H), 3.70(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.65(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.51(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.14(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.05(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.88(m, 4H), 2.63(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.84-1.76(m, 2H), 1.73-1.61(m, 3H), 1.49-1.28(m, 4H), 1.19-1.06(m, 1H)。

实施例 77

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



将氢化钠(60%分散在矿物油中; 0.025 g)加至 2-(3-氯苯基)乙醇(0.128 g)于 DMF(1 mL)中的溶液中, 将混合物搅拌 15 分钟。加入 2-(N-环己基丙烯酰氨基)乙基(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.1 g)[实施例 27, 步骤 iii], 将混合物搅拌额外的 20 小时, 然

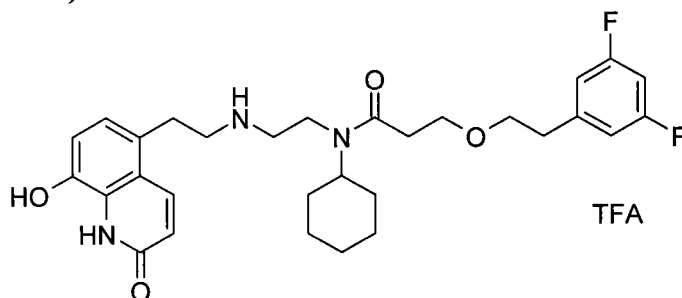
后用 EtOAc(20 mL)稀释, 用浓度为 2 M 的盐酸溶液(20 mL)、水和盐水洗涤。将溶液用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(1 mL)中, 加入三氟乙酸(1.0 mL), 将溶液搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。通过反相 HPLC 对残余物进行纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度洗脱), 得到标题化合物, 其为白色固体(0.013 g)。

MS(APCI+)544 $[M+H]^+$

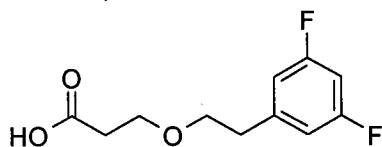
^1H NMR (299.947 MHz, CD_3OD) δ 7.20(m, 4H), 6.74(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.51(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.72(m, 5H), 3.54(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.17(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.08(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.91(t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.85(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.83(m, 2H), 1.69(m, 3H), 1.54-1.29(m, 4H), 1.17(m, 1H)。

实施例 78

N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



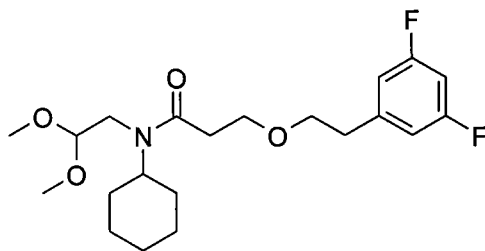
步骤 i) 3-(3,5-二氟苯基乙氧基)丙酸



通过与在 WO1997010227 中针对 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸所描述的相似步骤使用 2-(3,5-二氟苯基)乙醇代替 2-(4-氟苯基)乙醇进行制备。

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.86-6.78(m, 2H), 6.75-6.68(m, 1H), 3.70-3.62(m, 4H), 2.86-2.80(m, 2H), 2.54-2.46(m, 2H)。

步骤 ii) N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)丙酰胺



通过与实施例 2(步骤 ii) 相似的步骤使用 3-(3,5-二氟苯基乙氧基)丙酸 [步骤 i]代替 3-(苯乙氧基)丙酸进行制备。

MS(APCI+)400 [M+H]⁺

步骤 iii) N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐

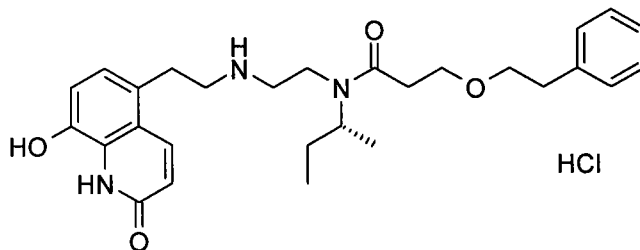
通过与实施例 72(步骤 ii) 相似的步骤使用 N-环己基-3-(3,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)丙酰胺代替 N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(3-氟苯基乙氧基)丙酰胺进行制备。通过反相制备性 HPLC 对盐酸盐进行进一步纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度进行洗脱)。将含有纯的产物的馏分真空浓缩, 得到标题化合物, 其为白色固体。

MS(APCI+)542 [M+H]⁺

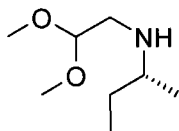
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15(d, J=9.7 Hz, 1H), 6.98(dd, J=19.9, 8.7 Hz, 2H), 6.84-6.77(m, 2H), 6.74-6.65(m, 2H), 3.75-3.64(m, 5H), 3.56-3.51(m, 2H), 3.21(s, 4H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.84(t, J=6.1 Hz, 2H), 2.65(t, J=6.1 Hz, 2H), 1.84-1.76(m, 2H), 1.72-1.61(m, 3H), 1.49-1.26(m, 4H), 1.19-1.06(m, 1H).

实施例 79

(R)-N-仲丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·盐酸盐



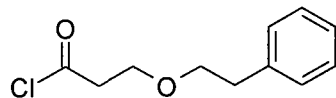
步骤 i) (R)-N-(2,2-二甲氧基乙基)丁烷-2-胺



通过与实施例 2(步骤 i) 相似的步骤使用(R)-丁烷-2-胺 代替环己基胺进行制备。

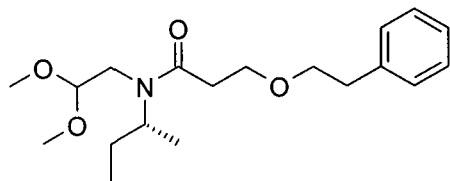
^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 4.47(td, $J=5.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.39(d, $J=1.0$ Hz, 6H), 2.79-2.66(m, 2H), 2.59-2.50(m, 1H), 1.55-1.44(m, 1H), 1.38-1.26(m, 1H), 1.04(dd, $J=6.3, 0.9$ Hz, 3H), 0.92-0.87(m, 3H)。

步骤 ii) 3-(苯乙氧基)丙酰氯



将草酰氯(15.25 mL)和 DMF(0.1 mL)先后加至 3-(苯乙氧基)丙酸(16.92 g)[*Tetrahedron* **1998**, 54, 12151-60]于二氯甲烷(100 mL)中的溶液中, 将混合物在环境温度搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 得到 3-(苯乙氧基)丙酰氯, 其为黄色油状物(15.02 g)。将所述物质立即使用。

步骤 iii) (R)-N-仲丁基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺



将三乙胺(0.864 mL)加至搅拌着的(R)-N-(2,2-二甲氧基乙基)丁烷-2-胺(1g)[步骤 i]于二氯甲烷(10 mL)中的溶液中, 将混合物冷却到 0°C 。在氮气气氛中, 历时 5 分钟加入 3-(苯乙氧基)丙酰氯(1.319 g)[步骤 ii]于二氯甲烷(9.61 mL)中的溶液。当加入结束时, 将混合物在环境温度搅拌 18 小时, 然后用水稀释并萃取到二氯甲烷(2 x 50 mL)中。合并的萃取物用水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速硅胶色谱对残余物进行纯化(用 15% $\rightarrow$ 30% $\rightarrow$ 50% 乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物, 其为无色油状物(1.020 g)。

^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.16(m, 5H), 4.68-4.37(m, 1H), 3.81-3.63(m, 5H), 3.43-3.13(m, 8H), 2.90-2.84(m, 2H), 2.73-2.62(m, 2H), 1.65-1.39(m, 2H), 1.18-1.14(m, 3H), 0.88-0.81(m, 3H)。

步骤 iv) (R)-N-仲丁基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·盐酸盐

通过与实施例 72(步骤 ii) 相似的步骤使用(R)-N-仲丁基-N-(2,2-二甲氧

基乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺 [步骤 iii]代替 N-环己基-N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(3-氟苯基乙氧基)丙酰胺进行制备。

MS(APCI+) $480 [M+H]^+$

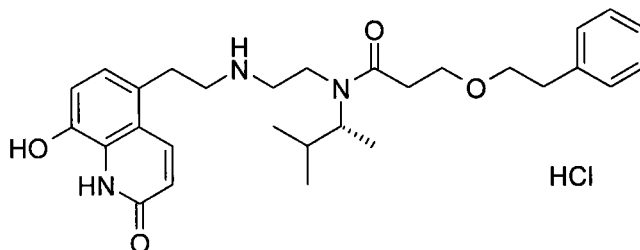
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.51(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.24-7.07(m, 7H), 6.93(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.97-3.86(m, 1H), 3.73-3.53(m, 5H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.33-3.07(m, 6H), 2.81(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.73-2.56(m, 2H), 1.57-1.47(m, 2H), 1.16(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.86(t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

实施例 80-84

通过与实施例 79 相似的步骤使用合适的试剂替代物进行制备。将作为三氟乙酸盐制备的化合物通过反相 HPLC 又纯化一次(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度洗脱)。将含有纯的产物的馏分合并，真空浓缩，得到标题化合物。

实施例 80

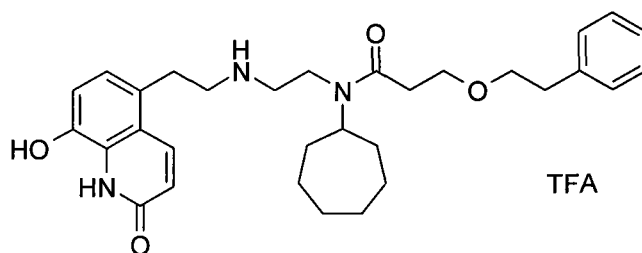
(R)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·盐酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.36(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.24-7.09(m, 6H), 7.03(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.82(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.77-3.55(m, 6H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.31-3.05(m, 6H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.60-2.52(m, 1H), 1.78-1.67(m, 1H), 1.19(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

实施例 81

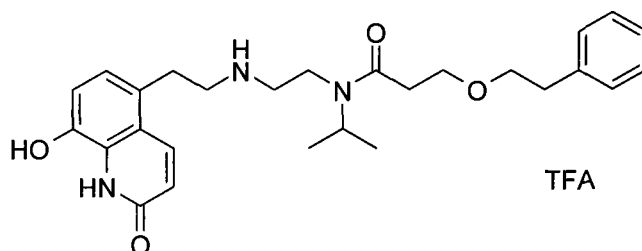
N-环庚基-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.24-7.10(m, 5H), 7.03-6.95(m, 2H), 6.67(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.71(t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.66(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.50(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.21-3.18(m, 4H), 3.12(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.82(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.80-1.43(m, 12H).

实施例 82

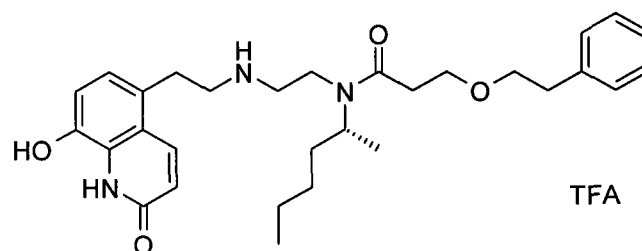
N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-异丙基-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.25-7.10(m, 5H), 7.04-6.95(m, 2H), 6.68(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 3.72(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.67(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.22-3.19(m, 4H), 3.12(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.83(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.66(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.17(d, $J=6.7$ Hz, 6H).

实施例 83

(R)-N-(己-2-基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐

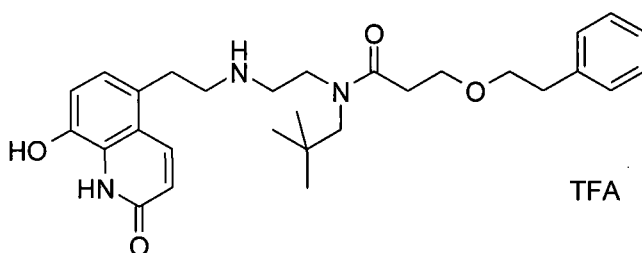


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.25-7.10(m, 5H), 7.04-6.96(m, 2H), 6.68(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.04-3.94(m, 1H), 3.72(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.67(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.59-3.51(m, 1H), 3.46-3.38(m, 1H), 3.23-3.20(m,

4H), 3.14-3.09(m, 2H), 2.83(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.73-2.56(m, 2H), 1.52-1.46(m, 2H), 1.37-1.14(m, 7H), 0.91(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 84

N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)-N-新戊基-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



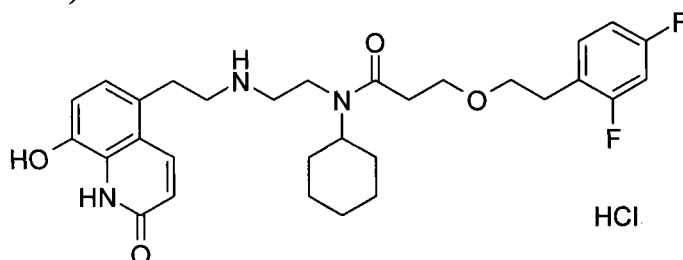
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.24-7.07(m, 5H), 7.03-6.95(m, 2H), 6.69(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.78-3.60(m, 6H), 3.23-3.10(m, 8H), 2.80(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.62(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 0.99-0.92(m, 9H)。

实施例 85-87

通过与实施例 2 相似的步骤进行制备。如在 WO1997010227 中针对 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸所描述的那样制备经合适取代的苯基乙氧基丙酸。通过用甲醇和浓度为 2 M 的盐酸/乙醚处理游离碱实现盐的形成。真空浓缩后，将残余物从乙酸乙酯和甲醇的混合物中结晶。

实施例 85

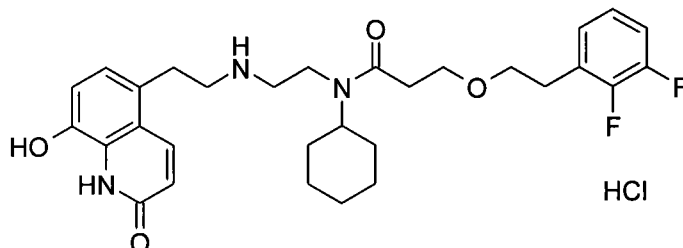
N-环己基-3-(2,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.34(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.26(q, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.02(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.88-6.77(m, 3H), 3.76-3.66(m, 1H), 3.71(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.63(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.55(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.27-3.20(m, 4H), 3.11(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.83(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.85-1.76(m, 2H), 1.75-1.61(m, 3H), 1.53-1.07(m, 5H)。

实施例 86

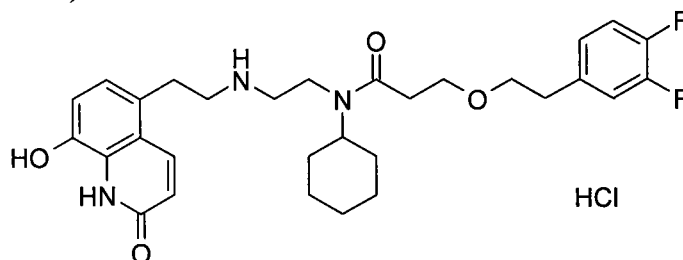
N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.42(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.15(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.09-7.01(m, 4H), 6.86(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.76-3.66(m, 1H), 3.72(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.67(t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.55(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.30-3.20(m, 4H), 3.11(t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.90(td, $J=6.6, 1.2$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.81(d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.75-1.60(m, 3H), 1.53-1.27(m, 4H), 1.22-1.06(m, 1H).

实施例 87

N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.42(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.17-7.02(m, 4H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.85(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.77-3.66(m, 1H), 3.70(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.65(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.56(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.31-3.20(m, 4H), 3.11(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.80(t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.85-1.77(m, 2H), 1.74-1.60(m, 3H), 1.55-1.07(m, 5H).

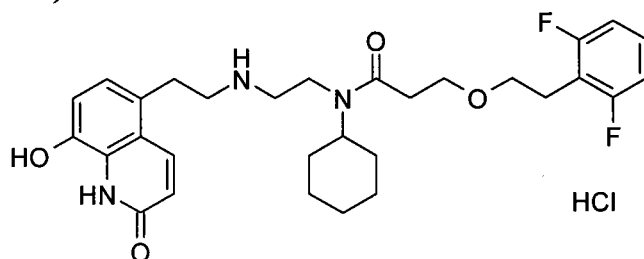
实施例 88-89

通过与实施例 72 相似的步骤进行制备。如在 WO1997010227 中针对 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸所描述的那样制备经合适取代的苯基乙氧基丙酸。

实施例 88

N-环己基-3-(2,6-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹

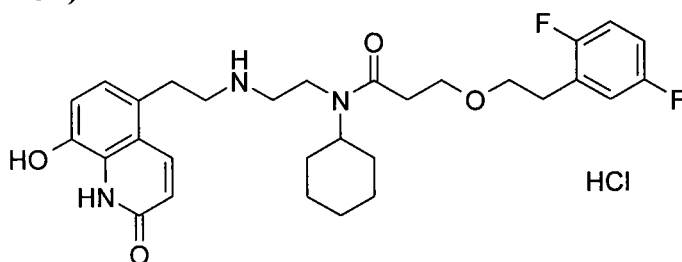
啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.51(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.09(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 3H), 3.75-3.66(m, 3H), 3.62(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.56(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.35-3.27(m, 2H), 3.26-3.20(m, 2H), 3.12(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.91(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.65(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.85-1.77(m, 2H), 1.75-1.61(m, 3H), 1.53-1.27(m, 4H), 1.21-1.08(m, 1H).

实施例 89

N-环己基-3-(2,5-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·盐酸盐



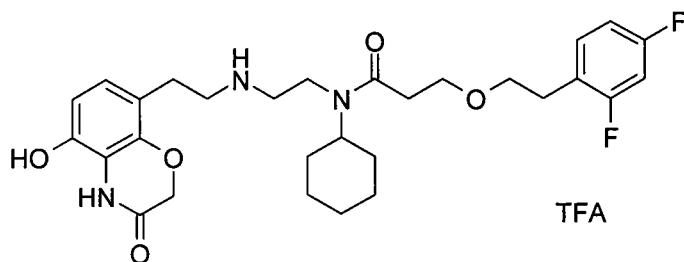
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.43(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.15(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.08-6.98(m, 3H), 6.93-6.85(m, 2H), 3.76-3.64(m, 5H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.30-3.20(m, 4H), 3.14-3.08(m, 2H), 2.89-2.82(m, 2H), 2.68-2.63(m, 2H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.74-1.59(m, 3H), 1.52-1.25(m, 4H), 1.20-1.09(m, 1H).

实施例 90-92

通过与实施例 75 相似的步骤进行制备。如在 WO1997010227 中针对 3-(4-氟苯基乙氧基)丙酸所描述的那样制备经合适取代的苯基乙氧基丙酸。

实施例 90

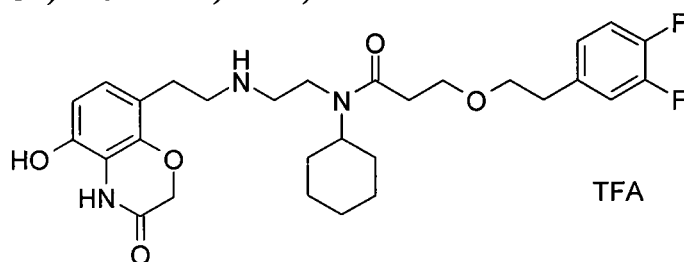
N-环己基-3-(2,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (299.947 MHz, CD_3OD) δ 7.30(m, 1H), 6.88(m, 2H), 6.74(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.51(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.75(m, 1H), 3.73(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.66(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.54(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.18(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.09(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.92(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.87(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.66(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.89-1.79(m, 2H), 1.76-1.63(m, 3H), 1.55-1.29(m, 4H), 1.16(m, 1H).

实施例 91

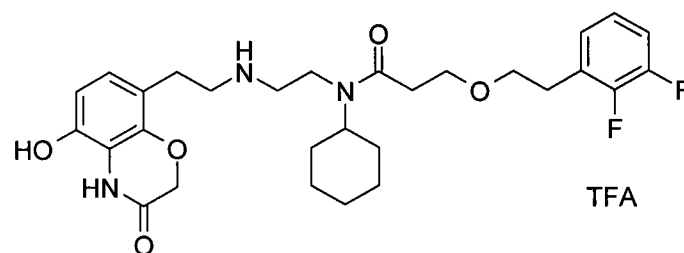
N-环己基-3-(3,4-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (299.947 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.09(m, 2H), 7.01(m, 1H), 6.74(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.50(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.78-3.64(m, 5H), 3.58-3.46(m, 2H), 3.18(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.09(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.92(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.83(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.66(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.88-1.79(m, 2H), 1.76-1.64(m, 3H), 1.55-1.30(m, 4H), 1.19(m, 1H).

实施例 92

N-环己基-3-(2,3-二氟苯基乙氧基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (299.947 MHz, CD_3OD) δ 7.08(m, 3H), 6.74(d, $J=8.5$ Hz, 1H),

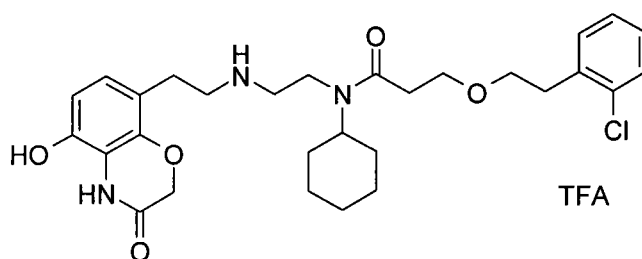
6.50(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.72(m, 5H), 3.54(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.18(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.09(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.93(m, 4H), 2.65(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.88-1.79(m, 2H), 1.76-1.62(m, 3H), 1.54-1.29(m, 4H), 1.15(m, 1H)。

实施例 93-96

通过与实施例 77 相似的步骤使用合适的试剂替代物进行制备。

实施例 93

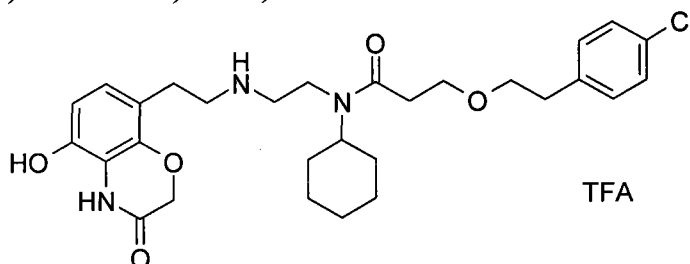
3-(2-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.30(m, 2H), 7.18(m, 2H), 6.71(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.74(m, 1H), 3.72(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.67(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.51(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.15(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.06(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.97(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.89(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.64(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.84-1.76(m, 2H), 1.72-1.61(m, 3H), 1.49-1.26(m, 4H), 1.19-1.07(m, 1H)。

实施例 94

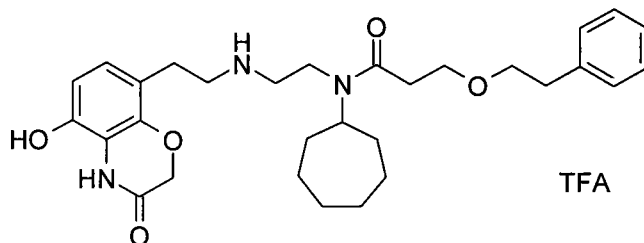
3-(4-氯苯基乙氧基)-N-环己基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.16(m, 4H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.72(m, 1H), 3.68(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.64(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.50(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.14(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.04(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.88(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.80(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.62(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.84-1.77(m, 2H), 1.71-1.61(m, 3H), 1.48-1.28(m, 4H), 1.19-1.06(m, 1H)。

实施例 95

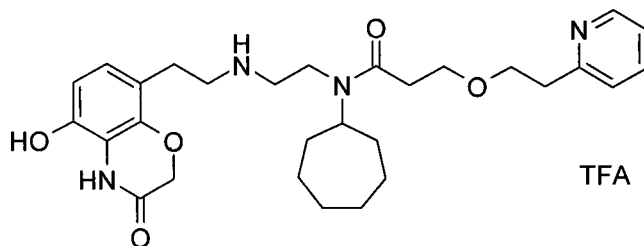
N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.12(m, 5H), 6.72(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.49(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.62(s, 2H), 3.91-3.82(m, 1H), 3.72-3.64(m, 4H), 3.50-3.46(m, 2H), 3.17-3.12(m, 2H), 3.10-3.07(m, 2H), 2.92-2.87(m, 2H), 2.85-2.80(m, 2H), 2.64(t, $J=5.9$ Hz, 2H), 1.80-1.44(m, 12H).

实施例 96

N-环庚基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



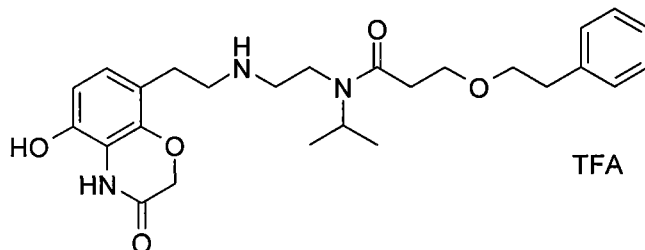
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.68-8.65(m, 1H), 8.36-8.31(m, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.78-7.73(m, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.46(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.85(t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.71(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.50(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.23(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.18(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.12(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.90(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67(t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.80-1.42(m, 12H).

实施例 97-100

通过与实施例 79 相似的步骤使用 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐[实施例 23, 步骤 vii] 代替 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮·盐酸盐进行制备。合适地制备额外的试剂替代物。通过单一反相 HPLC 纯化实现对标题化合物纯化(用乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度进行洗脱)。将含有纯的产物的馏分合并, 浓缩得到标题化合物, 其为白色固体。

实施例 97

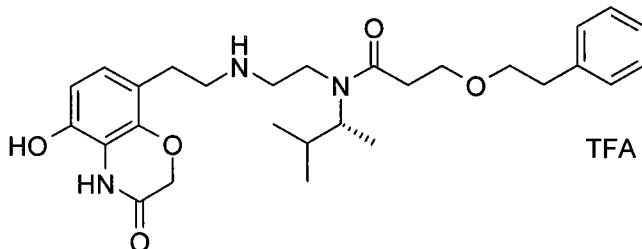
N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-异丙基-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.11(m, 5H), 6.71(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 4.25-4.13(m, 1H), 3.72-3.63(m, 4H), 3.48(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.14(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.07(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.89(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.82(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.63(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.15(d, $J=6.7$ Hz, 6H).

实施例 98

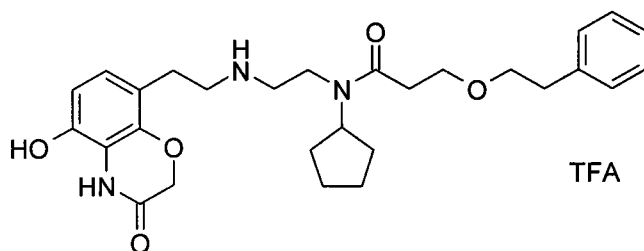
(R)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-(3-甲基丁烷-2-基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.11(m, 5H), 6.72(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.61(d, $J=1.0$ Hz, 2H), 3.72-3.54(m, 6H), 3.36-2.99(m, 5H), 2.89(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.82(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.74-2.65(m, 1H), 2.59-2.50(m, 1H), 1.76-1.65(m, 1H), 1.17(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.7$ Hz, 3H).

实施例 99

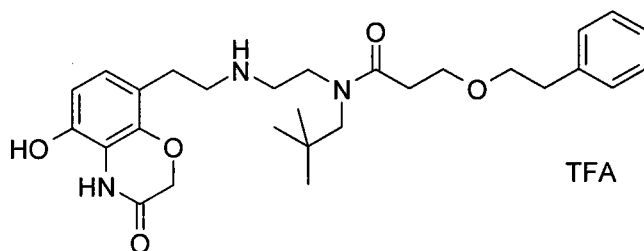
N-环戊基-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.12(m, 5H), 6.71(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 4.27-4.21(m, 1H), 3.72-3.63(m, 4H), 3.50-3.45(m, 2H), 3.17-3.05(m, 4H), 2.89(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.82(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.66(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.91-1.80(m, 2H), 1.76-1.56(m, 4H), 1.47-1.38(m, 2H).

实施例 100

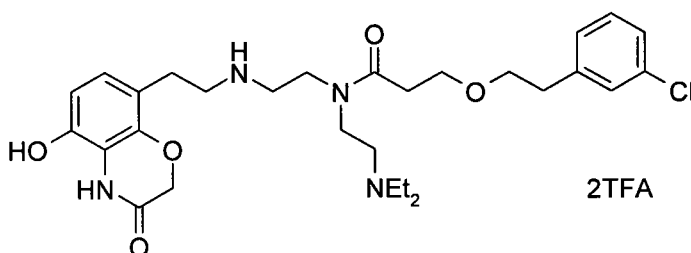
N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)-N-新戊基-3-(苯乙氧基)丙酰胺·三氟乙酸盐



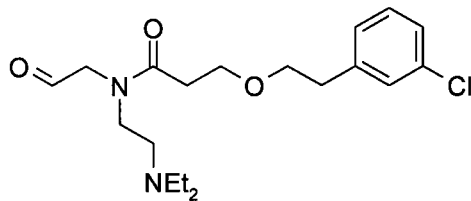
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.11(m, 5H), 6.73-6.69(m, 1H), 6.51-6.46(m, 1H), 4.61-4.52(m, 2H), 3.84-3.43(m, 6H), 3.22-3.19(m, 2H), 3.13-3.02(m, 4H), 2.90-2.77(m, 4H), 2.64-2.45(m, 2H), 0.97-0.87(m, 9H).

实施例 101

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



步骤 i) 3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-氧代乙基)丙酰胺



将三氟乙酸(10 mL)加至 3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)丙酰胺(0.86 g)[WO2007027133]于二氯甲烷(10 mL)中的溶液中。将溶液搅拌 1 小时,然后真空浓缩,将残余物的黄色油状物重新溶于二氯甲烷(4.2 mL)中,得到浓度为~0.5 M 的溶液。

MS(APCI+)369 [M+H]⁺

步骤 ii) 3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(5-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)

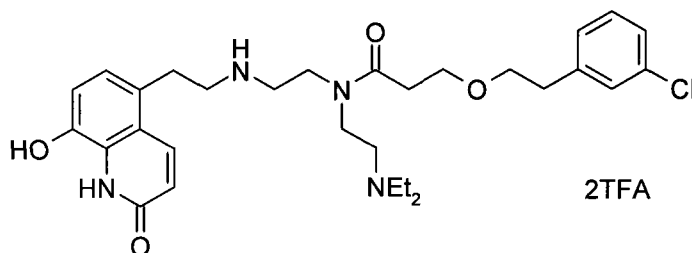
将 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐(0.122 g)[实施例 23, 步骤 vii]和碳酸氢钠(0.042 g)合并于 NMP(2 mL)和水(0.2 mL)中,将混合物搅拌 20 分钟。加入 3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-氧代乙基)丙酰胺(0.5 M 在二氯甲烷; 1 mL)[步骤 i],继续搅拌额外的 20 分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.159 g)。将混合物搅拌 17 小时,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(2 mL)和二氯甲烷(5 mL)稀释。使用 12 mL Biotage 相分离柱将混合物分离,有机相真空浓缩。使用反相 HPLC 对残余物进行纯化(用 10-30%乙腈/0.2%三氟乙酸水溶液的梯度洗脱)。将含有纯的产物的馏分合并,真空浓缩,得到标题化合物,其为白色固体(26 mg)。

MS(APCI+)561 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.10(m, 4H), 7.25-7.11(m, 4H), 6.73-6.69(m, 1H), 6.50-6.46(m, 1H), 4.59(d, J=18.5 Hz, 2H), 3.77-3.63(m, 8H), 3.26-3.14(m, 6H), 2.94-2.87(m, 2H), 2.86-2.80(m, 2H), 2.65-2.59(m, 2H), 1.32-1.26(m, 6H)。

实施例 102

3-(3-氯苯基乙氧基)-N-(2-(二乙基氨基)乙基)-N-(2-(2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基)乙基)丙酰胺·二(三氟乙酸盐)



通过与实施例 101 相似的步骤在步骤 ii 中使用 5-(2-氨基乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮·盐酸盐[J. Med. Chem. 1985, 28, 1803]代替 8-(2-氨基乙基)-5-羟基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮·盐酸盐进行制备。

MS(APCI+) $559 [M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.16(dd, $J=9.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.25-7.08(m, 4H), 7.03-6.93(m, 2H), 6.66(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.81-3.63(m, 8H), 3.26-3.17(m, 12H), 2.82(q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.64(t, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.33-1.26(m, 6H)。

生物测定

肾上腺素能 $\beta 2$ 介导的 cAMP 生成

细胞制备

在培养箱中, 在 37°C 和 $5\%\text{CO}_2$ 下, H292 细胞在 225cm^2 烧瓶中在包含 $10\%(\text{v/v})$ FBS(胎牛血清)和 2mM L-谷氨酰胺的 RPMI 培养基中生长。

实验方法

通过用 AccutaseTM 细胞脱附溶液处理 15 分钟, 使附着的 H292 细胞从组织培养烧瓶脱离。在加湿培养箱中, 在 37°C 和 $5\%\text{CO}_2$ 下, 将烧瓶孵育 15 分钟。以 1×10^6 个细胞/mL, 将脱附的细胞重新悬浮在 RPMI 培养基(包含 $10\%(\text{v/v})$ FBS 和 2mM L-谷氨酰胺)中。以 10000 细胞/ $100\mu\text{l}$ 的浓度加至组织培养处理 96 孔板的每个孔中, 在加湿培养箱中, 在 37°C 和 $5\%\text{CO}_2$ 下, 将细胞孵育过夜。将培养基取出, 细胞用 $100\mu\text{l}$ 测定缓冲液洗涤两次, 用 $50\mu\text{l}$ 测定缓冲液(包含 10mM HEPES pH7.4 和 5mM 葡萄糖的 HBSS 溶液)置换。在室温, 将细胞放置 20 分钟, 在此之后, 添加 $25\mu\text{l}$ 的咯利普兰(在包含 $2.4\%(\text{v/v})$ 二甲基亚砜的测定缓冲液中制成 1.2 mM)。将细胞与咯利普兰一起孵育 10 分钟, 在此之后, 添加试验化合物, 在室温将细胞孵育 60 分钟。测定液中最终的咯利普兰浓度为 $300\mu\text{M}$, 最终的载体浓度为 $1.6\%(\text{v/v})$

二甲基亚砷。反应通过除去上清液来停止，用 100 μ l 测定缓冲液洗涤一次，用 50 μ l 细胞溶解缓冲液置换。将细胞单层冷冻于-80 $^{\circ}$ C，保持 30 分钟(或过夜)。

AlphaScreenTM cAMP 检测

使用 AlphaScreenTM 方法学，测定细胞溶解物中 cAMP(环腺苷酸)的浓度。在板振荡器上，使冷冻的细胞板解冻 20 分钟，然后将 10 μ l 的细胞溶解物转移至 96-孔白色板。将 40 μ l 与生物素化 cAMP 一起预孵育的混合的 AlphaScreenTM 检测珠子加至每个孔，将板在室温避光孵育 10 小时。按照制造商所推荐的设置，使用 EnVision 分光光度计(Perkin-Elmer Inc.)，测量 AlphaScreenTM 信号。通过参考在相同实验中使用标准 cAMP 浓度来确定的校正曲线，确定 cAMP 浓度。构建激动剂的浓度响应曲线，将数据拟合成四参数对数方程式，以确定 pEC₅₀ 和内在活性。在每个实验中，将内在活性表达成对福莫特罗而确定的最大活性的分数。本发明化合物的结果显示于表 1 中。

选择性测定

肾上腺素能 α 1D

膜制备

膜从表达重组人 α 1D 受体的人胚肾 293(HEK293)细胞来制备。将这些膜稀释在测定缓冲液(50mM HEPES, 1mM EDTA, pH7.4)中，使最终的膜浓度能在最大和最小特异性结合之间提供明显窗口(clear window)。

实验方法

测定在 U 形底的 96 孔聚丙烯板中进行。将 10 μ l [³H]-哌唑嗪(0.3nM 最终浓度)和 10 μ l 的试验化合物(10 $\times$ 最终浓度)加至每个试验孔。对于每块测定板，就在存在 10 μ l 载体(10%(v/v)DMSO 的测定缓冲液；定义最大结合)或 10 μ L BMY7378(10 μ M 最终浓度；定义非特异性结合(NSB))情况下的[³H]-哌唑嗪结合而言，得到 8 个重复样。然后，添加膜，使最终体积为 100 μ L。将板在室温孵育 2 小时，然后使用 96 孔板 Tomtec 细胞收集器，将板过滤到 PEI 涂覆的 GF/B 滤板(在测定缓冲液中预浸 1 小时)上。在 4 $^{\circ}$ C，用 250 μ l 洗涤缓冲液(50mM HEPES, 1mM EDTA, pH7.4)洗涤五次，以除去未结合的放射性物质。将板干燥，然后使用 Packard 板密封剂(plate sealer)，从下面将板密

封, 将 MicroScint-O(50 μ l)加至每个孔。将板密封(TopSeal A), 用闪烁计数器(TopCount, Packard BioScience), 使用 3 分钟计数方案, 测量过滤器结合的放射性。

通过从平均最大结合减去平均 NSB, 确定总特异性结合(B_0)。也从所有其它孔的值减去 NSB 值。将这些数据表达成占 B_0 的百分比。使用通常范围为 0.1nM 至 10 μ M 的系列稀释度, 确定化合物浓度-效应曲线(对 [^{3} H]-哌唑嗪结合的抑制作用)。将数据拟合成四参数对数方程式, 以确定化合物效力, 将其表达成 pIC_{50} (对 [^{3} H]-哌唑嗪结合产生 50%抑制作用的摩尔浓度的负对数)。结果显示于以下表 1 中。

肾上腺素能 $\beta 1$

膜制备

包含重组人肾上腺素能 $\beta 1$ 受体的膜得自 Euroscreen。将这些膜稀释在测定缓冲液(50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1%明胶, pH7.4)中, 使最终的膜浓度能在最大和最小特异性结合之间提供明显窗口。

实验方法

测定在 U 形底的 96 孔聚丙烯板中进行。将 10 μ l [^{125} I]-碘代氰基哌洛尔(Iodocyanopindolol)(0.036nM 最终浓度)和 10 μ l 的试验化合物(10 $\times$ 最终浓度)加至每个试验孔。对于每块测定板, 就在存在 10 μ l 载体(10%(v/v)DMSO 的测定缓冲液; 定义最大结合)或 10 μ l 普萘洛尔(10 μ M 最终浓度; 定义非特异性结合(NSB))情况下的 [^{125} I]-碘代氰基哌洛尔结合而言, 得到 8 个重复样。然后, 添加膜, 使最终体积为 100 μ L。将板在室温孵育 2 小时, 然后使用 96 孔板 Tomtec 细胞收集器, 将板过滤到 PEI 涂覆的 GF/B 滤板(在测定缓冲液中预浸 1 小时)上。在 4 $^{\circ}$ C, 用 250 μ l 洗涤缓冲液(50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, pH7.4)洗涤五次, 以除去未结合的放射性物质。将板干燥, 然后使用 Packard 板密封剂, 从下面将板密封, 将 MicroScint-O(50 μ l)加至每个孔。将板密封(TopSeal A), 用闪烁计数器(TopCount, Packard BioScience), 使用 3 分钟计数方案, 测量过滤器结合的放射性。

通过从平均最大结合减去平均 NSB, 确定总特异性结合(B_0)。也从所有其它孔的值减去 NSB 值。将这些数据表达成占 B_0 的百分比。使用通常范围为 0.1nM 至 10 μ M 的系列稀释度, 确定化合物浓度-效应曲线(对 [^{125} I]-碘代氰基哌洛尔结合的抑制作用)。将数据拟合成四参数对数方程式, 以确定

化合物效力, 将其表达成 pIC_{50} (对 $[^{125}I]$ -碘代氰基吲哚洛尔结合产生 50% 抑制作用的摩尔浓度的负对数)。结果显示于以下表 1 中。

多巴胺 D2

膜制备

包含重组人多巴胺 D2s 亚型受体的膜得自 Perkin Elmer。将这些膜稀释在测定缓冲液(50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1% 明胶, pH7.4) 中, 使最终的膜浓度能在最大和最小特异性结合之间提供明显窗口。

实验方法

测定在 U 形底的 96 孔聚丙烯板中进行。将 30 μ l $[^3H]$ -螺哌隆 (spiperone)(0.16nM 最终浓度)和 30 μ l 的试验化合物(10 $\times$ 最终浓度)加至每个试验孔。对于每块测定板, 就在存在 30 μ l 载体(10%(v/v)DMSO 的测定缓冲液; 定义最大结合)或 30 μ l 氟代哌啶醇(10 μ M 最终浓度; 定义非特异性结合 (NSB))情况下的 $[^3H]$ -螺哌隆结合而言, 得到 8 个重复样。然后, 添加膜, 使最终体积为 300 μ L。将板在室温孵育 2 小时, 然后使用 96 孔板 Tomtec 细胞收集器, 将板过滤到 PEI 涂覆的 GF/B 滤板(在测定缓冲液中预浸 1 小时)上。在 4 $^{\circ}$ C, 用 250 μ l 洗涤缓冲液(50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, pH7.4)洗涤五次, 以除去未结合的放射性物质。将板干燥, 然后使用 Packard 板密封剂, 从下面将板密封, 将 MicroScint-O(50 μ l)加至每个孔。将板密封 (TopSeal A), 用闪烁计数器(TopCount, Packard BioScience), 使用 3 分钟计数方案, 测量过滤器结合的放射性。

通过从平均最大结合减去平均 NSB, 确定总特异性结合(B_0)。也从所有其它孔的值减去 NSB 值。将这些数据表达成占 B_0 的百分比。使用通常范围为 0.1nM 至 10 μ M 的系列稀释, 确定化合物浓度-效应曲线(对 $[^3H]$ -螺哌隆结合的抑制作用)。将数据拟合成四参数对数方程式, 以确定化合物效力, 将其表达成 pIC_{50} (对 $[^3H]$ -螺哌隆结合产生 50% 抑制作用的摩尔浓度的负对数)。

就实施例化合物的代表性选择而得到的结果显示于以下表 1 中。

表 1

实施例编号	$\beta 2$ pEC50	$\beta 2$ Int Act	$\alpha 1$ 结合 pIC50	$\beta 1$ 结合 pIC50	D2 结合 pIC50
1	6.4	0.9			
2	7.9	0.93	6.1	<5.2	<5.2
3	8.1	0.82	7.1	5.9	6.7

4	7.7	0.79	7.1	5.5	7.1
5	8.1	0.82	6.8	5.3	6.3
6	7.5	0.65	7.3	5.3	6.6
7	8	0.76	6.9	5.2	6.5
8	8.2	0.79	7	5.2	6.4
9	7.4	0.91			
10	7.7	0.85	6.5	<5.1	
11	7.1	0.65	6.5	<5.0	6.3
12	7.3	0.67	6.5	5.3	6.9
13	8.1	0.86	7.1	<5.0	7.3
14	7.7	0.88	6.3	<5.0	6.6
15	8.1	0.88	6.3	<5.0	5.9
16	7.7	0.85	6.5	<5.0	
17	8.4	0.93	6.6	4.9	5.9
18	7.9	0.95	6.4	<5.0	5.5
19	8	0.87	6.7	5	5.9
20	8.1	0.78	6.8	5.3	6.4
21	7.5	0.83	7.1	<5.0	5.9
22	7.7	1.01	6.7	5.6	6.3
23	9.2	0.79	6.9	6.2	6.5
24	9	0.85	7.3	6.2	6.8
25	9	0.9	7.2	5.6	7
26	8.6	0.74	7.1	5.7	7.5
27	8.7	0.89	6.9	5.5	6.6
28	8.6	0.86	7.4	5.2	7.1
29	8.3	0.91	6.9	5.5	7
30	8.4	0.92	6.6	5.6	7.3
31	8.2	0.94	6.8	5.5	7
32	8.5	1.03	6.6	5.7	6.7
33	8.8	0.9	7.1	5.6	
34	8.8	0.9	7.2	6	
35	8.8	0.87	6.4	<5.0	6.6
36	8.9	0.91	6.4	5.5	6.2

37	8.7	0.89	6.8	6	7
38	8.9	0.98	6.8	<5.3	6.9
39	8.8	0.98	6.3	5.9	7
40	6.6	0.96	7.5	<5.1	6.4
41	8.5	0.95	6.6	<5.1	6.7
42	8.7	0.9	6.7	5.5	6.5
43	7.5	0.97	<5.0	<5.0	<5.0
44	8.7	0.89	7.3	5.9	7.1
45	8.3	0.89	6.6	5.9	7.1
46	8.9	0.89	7.1	5.8	7.8
47	8.8	0.89	7.1	6.2	7.3
48	8.7	0.91	6.9	6.1	7.1
49	8.6	1.01	6.5	6	7.2
50	8.9	0.89	6.7	5.9	7.5
51	8.8	0.94	6.5	5.7	7.4
52	8	0.95	6.7	5.8	7.2
53	8.2	0.99	6.7	5.6	7.4
54	8.3	0.96	7.1	5.7	7.5
55	7.5	0.92	6.6	6	7.3
56	8.1	0.91	7.5	5.7	7.5
57	8.1	0.91	7	5.8	7.8
58	8.1	0.91	7	5.7	7.4
59	8.4	0.87	6.7	5.7	7
60	8.4	0.92	7	5.6	7.3
61	8.5	0.84	7.7	6.3	7
62	8.4	0.86	7.4	6.6	7.2
63	8.7	0.79	7	6.6	7.4
64	9.2	0.88	7.2	5.9	7.2
65	8.8	0.93	6.4	5.6	6.9
66	8.6	0.99	6.4	5.8	7.4
67	8.5	0.87	6.7	6	7
68	8.4	0.93	6.8	6.4	7
69	8.8	0.88	6.7	6.1	6.8

70	8.4	0.97	5.8	5.4	6
71	8	0.85	6.2	5.3	5.4
72	8.3	0.92	6.3	5.2	5.4
73	8.4	0.94	6.2	5.3	5.3
74	8.7	0.97	6.1	5.6	5.7
75	8.6	0.96	6.2	5.9	5.7
76	8.8	1.1	6	5.7	5.6
77	8.7	0.97	6.1	5.5	5.7
78	7.7	1.01	6.1	5.1	5.2
79	7.3	0.92	6.2	<5.0	<5.0
80	7.6	1.04	6.3	<5.0	5.6

开始测定(Onset assay)

Dunkin-Hartley 豚鼠(交付时为 200g 至 300g)由指定的饲养机构提供。这些豚鼠通过颈脱位法来处死，将气管分离。将粘连的结缔组织除去，然后将每根气管都切成四个环。然后，将这些组织环连接到等长传感器。将这些组织洗涤，然后将 1g 的力施加给每个环。在所有实验中，都使用成对的曲线设计(paired curve design)。将致敏剂量的 $1\mu\text{M}$ 醋甲胆碱施加给这些组织。然后，将组织洗涤(三次，各次洗涤间隔一分钟)，重新施加维持不变的 1g 张力，使组织保持 1 小时，达到平衡。然后，用 $1\mu\text{M}$ 醋甲胆碱使组织收缩，一旦得到稳定的响应，就构建异丙肾上腺素的蓄积浓度响应曲线(10^{-9}M - 10^{-5}M)。然后，将组织洗涤(三次，各次洗涤间隔一分钟)，然后放置休息一小时。在此之后，用 $1\mu\text{M}$ 醋甲胆碱使组织收缩，添加 $p[A]_{50}$ 浓度的试验化合物。一旦组织已达到最大松弛，就添加 $30\times p[A]_{50}$ 浓度的试验化合物。一旦组织响应已达到坪值(plateau)，就将 $30\mu\text{M}$ 索他洛尔加至上述浴中，以确认松弛是 β_2 介导的。

使用 ADInstruments chart5forwindows 软件来收集数据，所述软件测量激动剂的每个浓度所产生的最大张力。

对于异丙肾上腺素蓄积浓度曲线的每个浓度，都将响应值计算成醋甲胆碱所引起收缩的松弛百分比。将曲线描绘成 $\log_{10}[\text{激动剂}](\text{M})$ 与对醋甲胆碱所引起收缩的抑制百分比。然后，将这些数据拟合成非线性回归曲线拟

合。对于每个实验，都利用以下形式的 4 参数对数函数来对 $E/[A]$ 曲线进行拟合：

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

E 和 $[A]$ 分别为药理作用(松弛百分比)和激动剂的浓度； α 、 β 、 $[A]_{50}$ 和 m 分别为渐近线参数、基线参数、位置参数和斜率参数。每条异丙肾上腺素曲线的 $p[A]_{50}$ 和 IA 都从这种拟合来确定，以确定组织是否可用于得出试验化合物的起效时间。

对于每个试验化合物的 $p[A]_{50}$ 浓度，都将响应值计算成醋甲胆碱所引起收缩的松弛百分比。将结果描绘成松弛百分比与时间，计算并且记录达到 90% 松弛值所消耗的时间。

添加 $30 \times p[A]_{50}$ 浓度，这使得能确定个体组织中的最大化合物作用。因此，计算并且记录 $p[A]_{50}$ 浓度时的化合物作用占最大化合物作用的百分比

大鼠的药物动力学

使用合适的给药载体，制备试验化合物的给药溶液。给药溶液中化合物的浓度通过以下方法来确定：将等分液稀释至 $50 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的标称浓度(nominal concentration)，并且凭借以此浓度双重注射标准溶液和 QC 标准来进行校正。化合物通过推注到尾静脉内而以静脉内的方式给予到多组大鼠(每组由三只 250-350g 大鼠组成)(约 $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$)。对于口服给药，另一组动物(由 2 或 3 只动物组成)通过经口管饲法来给药($3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$)。所递送的剂量通过失重来估计。通常在给药之前没有对动物禁食，虽然如果需要的话就对这种情况进行研究。

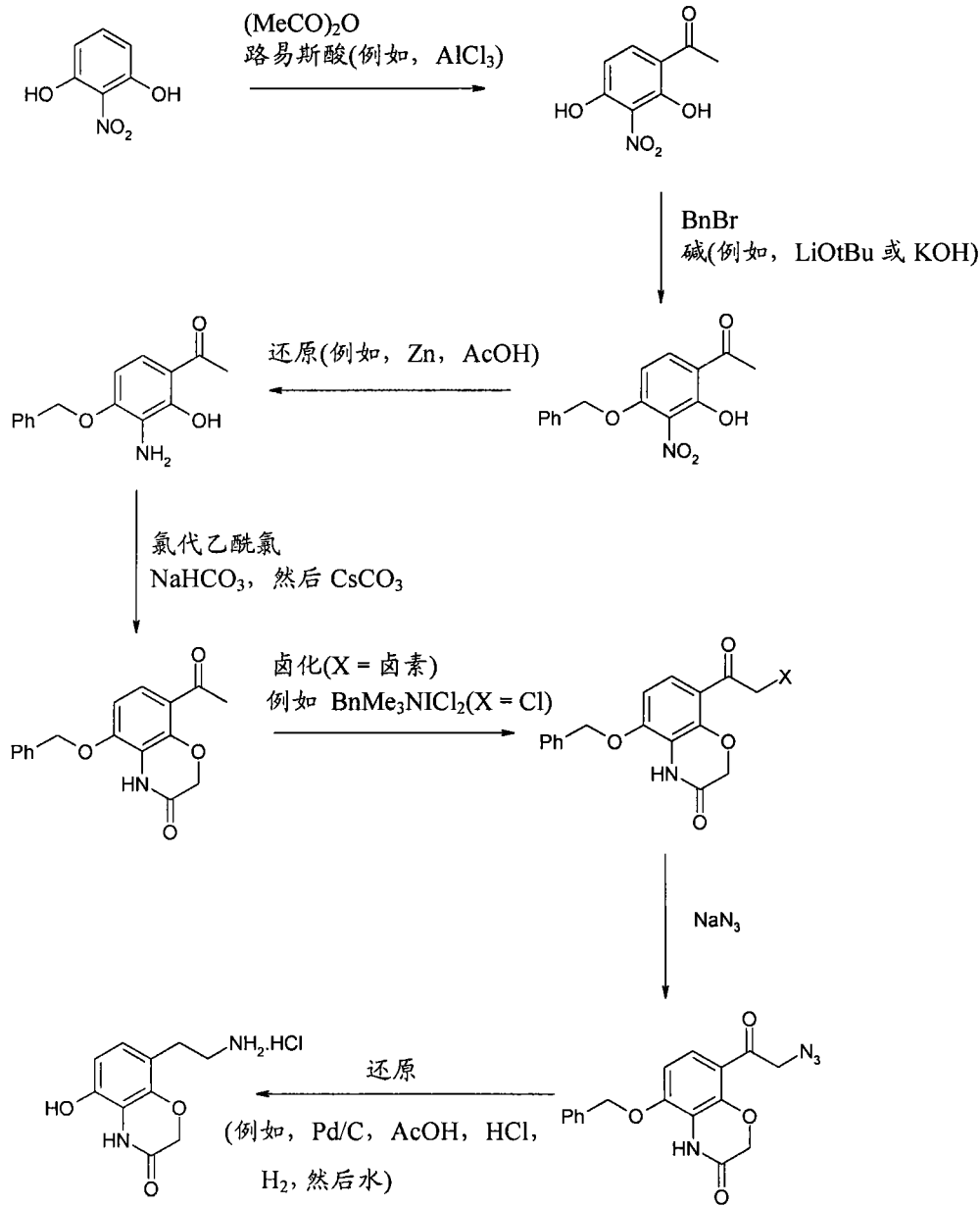
从尾静脉将血液样品(0.25ml)采集到 1ml 注射器中，在样品采集之后，立即将其转移至 EDTA 试管，通过离心(5min, 13000rpm)来制备血浆，之后贮存在 -20°C 。典型的采样时间为 2、4、8、15、30、60、120、180、240、300 分钟或直到准确地描述了终末半衰期(terminal $t_{1/2}$)。

血浆中分析物(或多种分析物)的浓度通过定量性质谱来测定。以甲醇中 1 mg/ml 的浓度来制备标准和质控储备溶液。将一定范围的通过系列稀释来制备的标准和 QC 储备液加至对照大鼠血浆($50 \mu\text{l}$)。此浓度范围覆盖了大鼠样品中分析物的水平的范围。使用包含内标(被选择为与分析物非常相似)

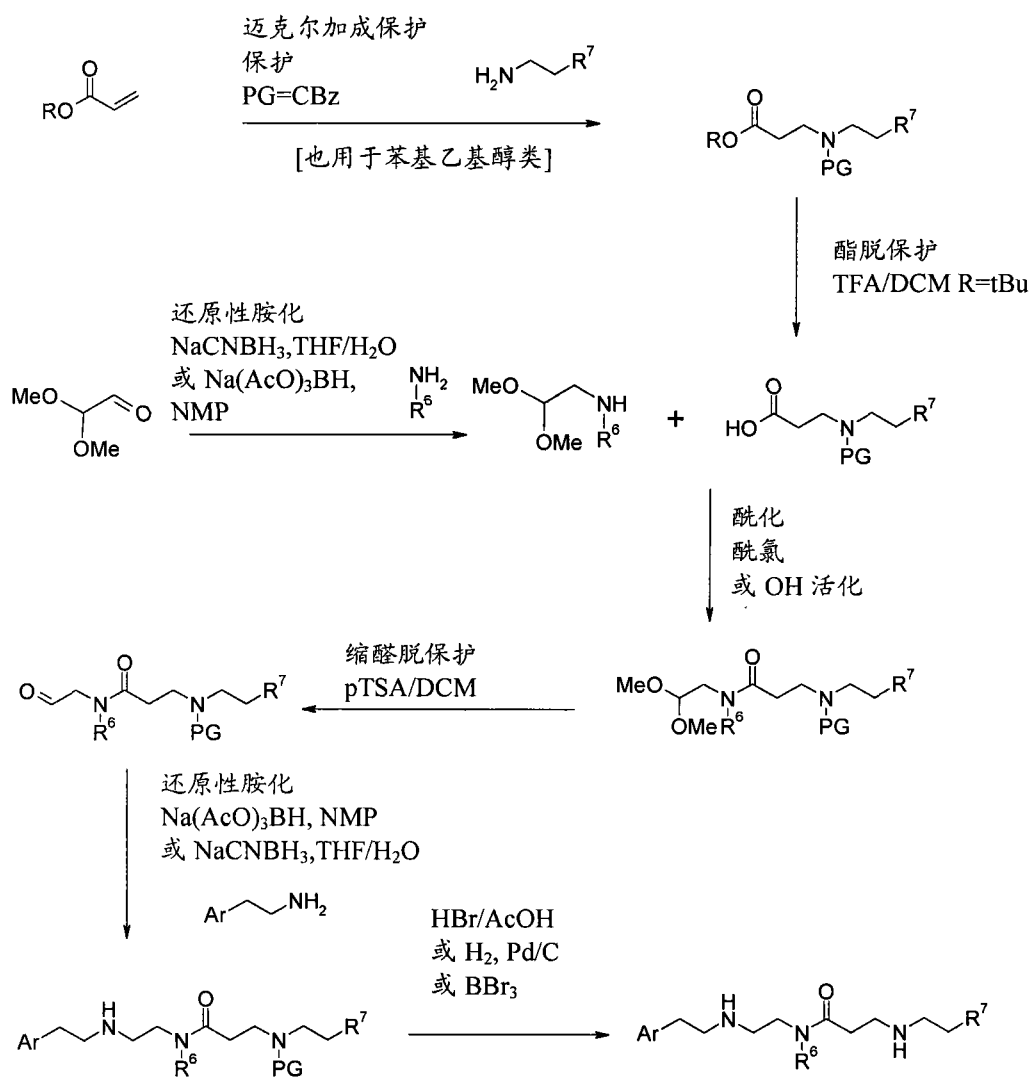
的 50 μ l 有机溶剂和 100 μ l 有机溶剂,对标准物、QC 物和样品进行液体提取。然后,样品通过反复倒置来混合,在-20 $^{\circ}$ C 贮存至少 1 小时,然后在离心机中以 3500rpm 离心 20 分钟。转移每种样品的等分液(120 μ l),用于通过 LC-MSMS 进行分析。覆盖试验样品中浓度范围的标准和质控样品处于上述标称浓度的 25%。

利用 WinNonlin 来进行药物动力学数据分析。利用标准的非房室分析(non-compartmental analysis)来估计参数,例如 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2_}\lambda_z$ 、 AUC_{all} 、 AUC_{INF} (观察值)、 Cl (观察值)、 V_{ss} (观察值)。

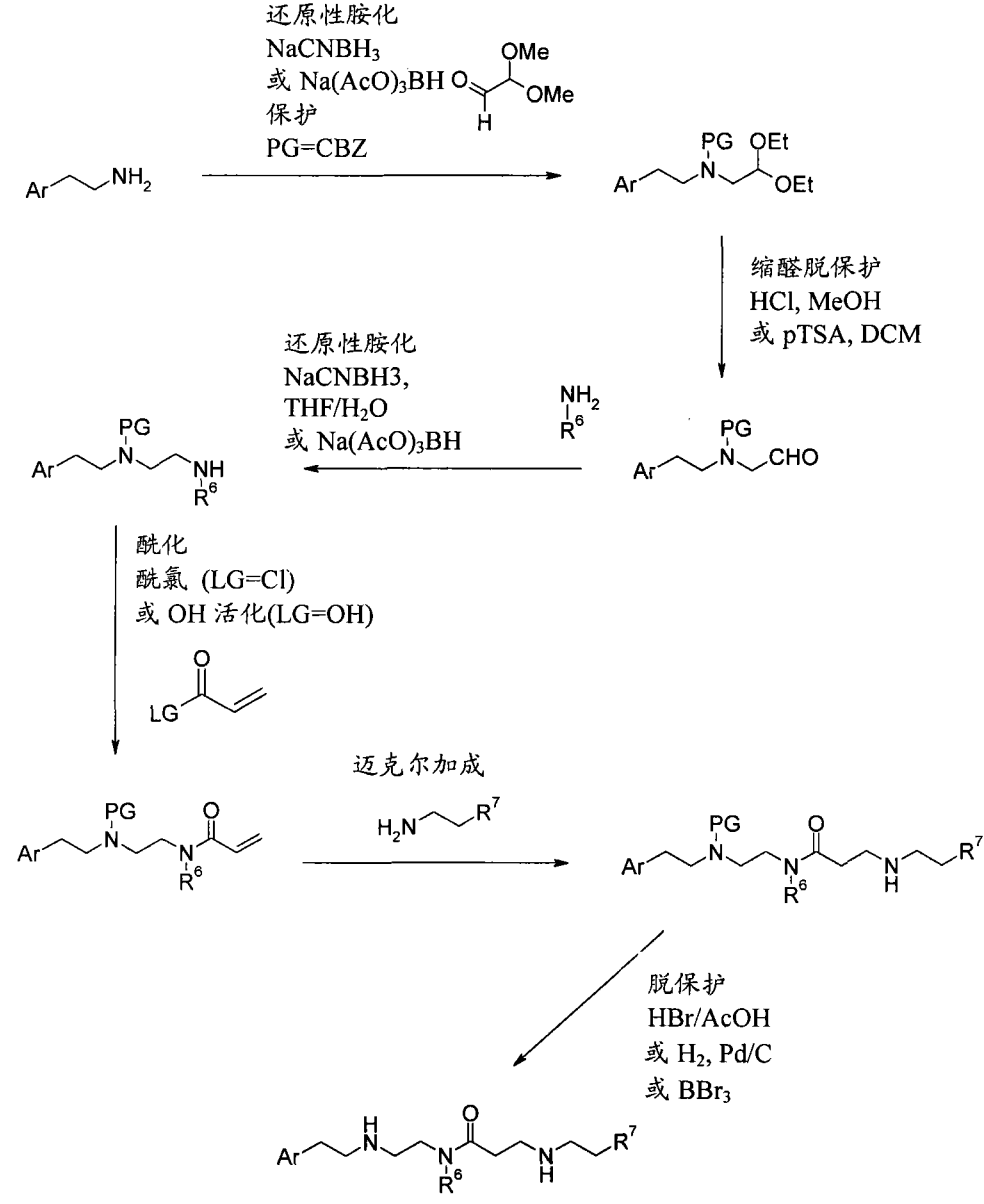
路径 A



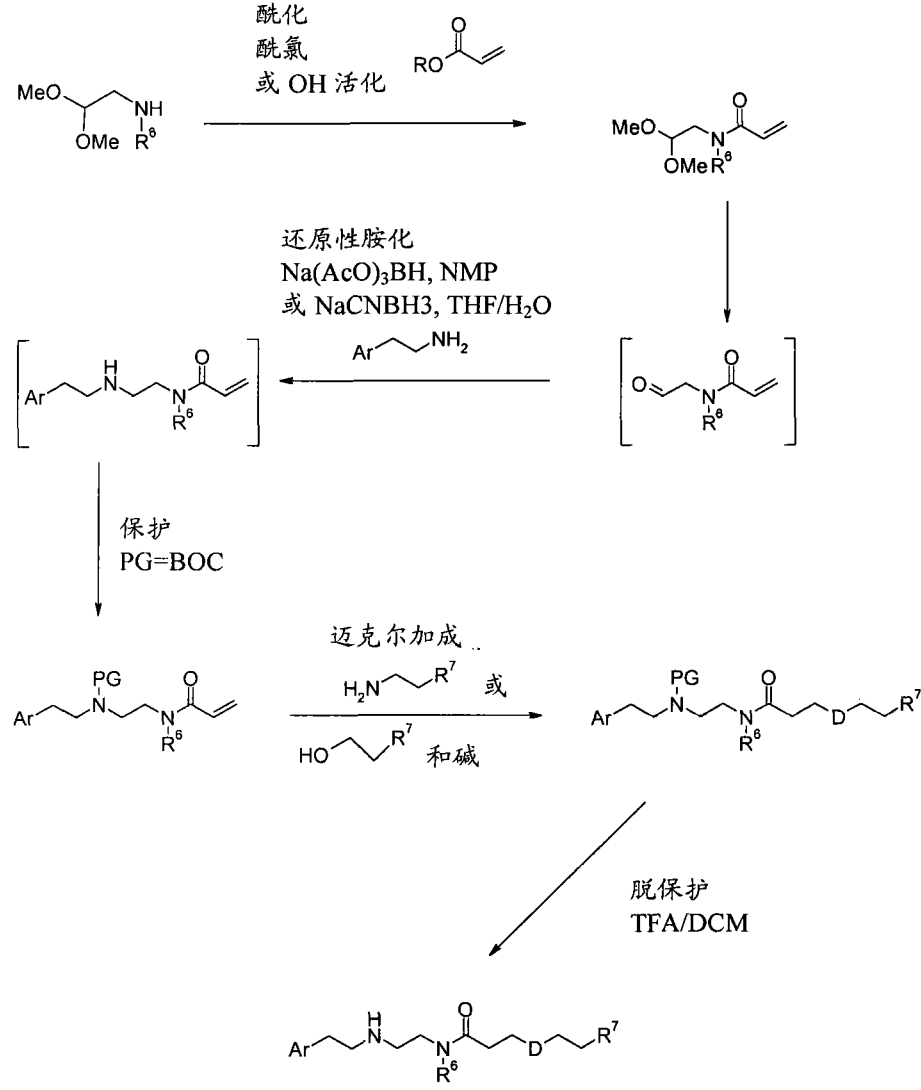
路径 B



路径 C



路径 D



路径 E

