

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480002540.8

[51] Int. Cl.

C07C 237/42 (2006.01)

C07C 275/34 (2006.01)

C07C 271/28 (2006.01)

C07C 237/30 (2006.01)

C07D 215/08 (2006.01)

C07D 217/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 2 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100586927C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 255/57 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

[22] 申请日 2004.1.23

[21] 申请号 200480002540.8

[30] 优先权

[32] 2003.1.24 [33] US [31] 60/442,532

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000571 2004.1.23

[87] 国际公布 WO2004/065351 英 2004.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.21

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·M·科波拉 R·E·丹蒙

P·J·库克拉 J·L·斯坦顿

[56] 参考文献

WO0190094 2001.11.29

审查员 樊婵娟

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 5 页 说明书 109 页

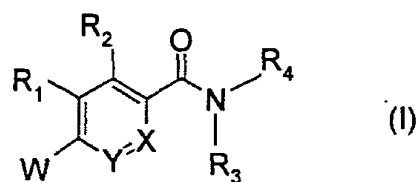
[54] 发明名称

酰胺衍生物及其作为 11-β 羟类固醇脱氢酶抑制剂的用途

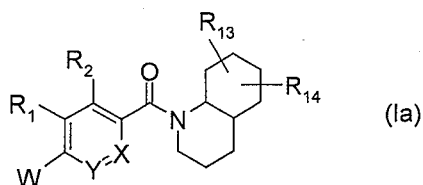
[57] 摘要

式(I)化合物提供了降低哺乳动物的细胞内糖皮质激素浓度、特别是人的细胞内皮质醇水平的药理成分。因此,本发明的化合物提高肌肉和脂肪组织中的胰岛素敏感性,减少脂肪组织中的脂解和游离脂肪酸产生。本发明的化合物降低哺乳动物中的肝脏糖皮质激素浓度,特别是人类中的肝脏皮质醇浓度,从而抑制肝脏葡萄糖异生和降低血浆葡萄糖水平。本发明的化合物因而可作为降血糖剂在哺乳动物中特别用于治疗 and 预防其中牵连有血糖过多和/或胰岛素抵抗的病症,例如 2 型糖尿病。本发明的化合物还可以用于治疗其它与糖皮质激素有关的障碍,例如 X 综合征、血脂异常症、高血压和向心性肥胖。本发明此外还涉及本发明的化合物在制备药物中的用途,特别是制备通过改善胰岛素敏感性、

减少血浆葡萄糖水平、减少脂解和游离脂肪酸产生以及减少内脏脂肪组织生成而用于治疗和预防与糖皮质激素有关的障碍的药物中的用途。



1、式(Ia)化合物或其可药用盐，



其中：

R_1 和 R_2 独立地是氢或 C_{1-7} 烷氧基；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ ，其中

R_5 和 R_7 独立地是氢；

R_6 是苯基或苯基 C_{1-7} 烷基，其中苯基是未取代的或者被一至四个卤素或 C_{1-7} 烷氧基取代；

W 是苯基，任选地被一至四个硝基取代；或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环；

X 和 Y 独立地是 CH；或者

$-X=Y-$ 是氧或 $-NR_{10}-$ ，其中 R_{10} 是 C_{1-7} 烷基；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢。

2、根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢；

R_2 是氢或甲氧基；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 或 $-C(O)NR_6R_7$ ，其中

R_5 和 R_7 独立地是氢；

R_6 是苯基或苯基 C_{1-7} 烷基，其中苯基是未取代的或者被一至四个卤素或 C_{1-7} 烷氧基取代；

X 是 CH；

Y 是 CH；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢。

3、根据权利要求1的化合物或其可药用盐，其中：

R_1 和 R_2 是氢；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 或 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 。

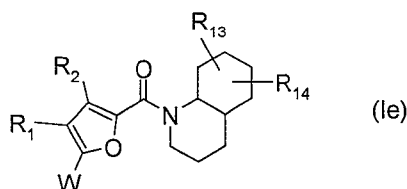
4、根据权利要求1的化合物或其可药用盐，其中：

R_2 是氢；

X 是 CH；

Y 是 CH。

5、根据权利要求1的化合物或其可药用盐，具有式(Ie)：



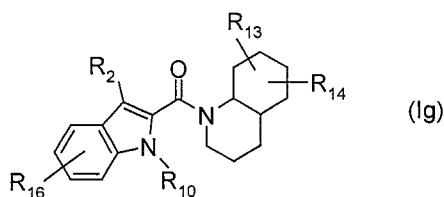
其中：

R_1 和 R_2 独立地是氢；

W 是苯基，任选地被一至四个硝基取代；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢。

6、根据权利要求1的化合物或其可药用盐，具有式(Ig)：



其中：

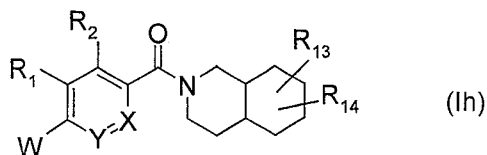
R_2 是氢；

R_{10} 是甲基；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢；

R_{16} 是氢。

7、式(Ih)化合物或其可药用盐：



其中:

R_1 和 R_2 独立地是氢或 C_{1-7} 烷氧基;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 或 $-NR_5C(O)OR_6$, 其中

R_5 是氢;

R_6 是未取代的 C_{1-7} 烷基或苯基;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢;

X 是 CH ;

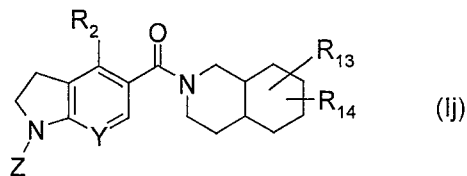
Y 是 CH .

8、根据权利要求 7 的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢;

R_2 是甲氧基。

9、式(Ij)化合物或其可药用盐:



其中:

R_2 是氢;

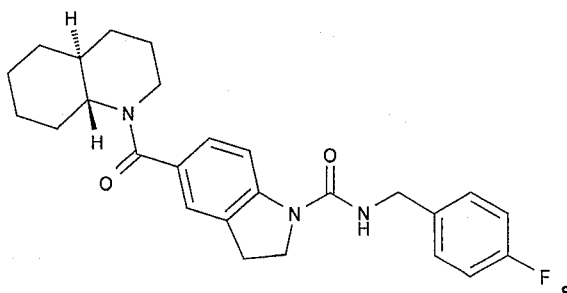
Z 是 $-C(O)NR_6R_7$, 其中

R_6 是未取代的苯基;

R_7 是氢;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢。

10. 化合物, 具有如下结构:



11、权利要求 1-10 任一项的化合物在制备用于抑制哺乳动物的 1 型 11 β -羟类固醇脱氢酶氧化还原酶活性的药物中的用途。

12、权利要求 1-10 任一项的化合物在制备用于控制哺乳动物的糖皮质激素浓度的药物中的用途。

13、根据权利要求 12 的用途，所述药物用于降低细胞内与肝脏糖皮质激素浓度、提高脂肪组织与肌肉中的胰岛素敏感性、减少脂肪组织中的脂解与游离脂肪酸产生，以及抑制肝脏葡糖异生。

14、权利要求 1-10 任一项的化合物在制备用于治疗哺乳动物的与糖皮质激素有关的障碍的药物中的用途。

15、根据权利要求 14 的用途，所述药物包括权利要求 1-10 任一项的化合物与治疗有效量的胰岛素、胰岛素促分泌素、促胰岛素磺酰脲受体配体、胰岛素敏化剂、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、GLP-1、DPP-IV 抑制剂、降血脂剂、抗肥胖剂、考来烯胺、氯贝特类、烟酸或阿司匹林的组合。

16、根据权利要求 14 的用途，所述药物与治疗有效量的胰岛素、胰岛素促分泌素、促胰岛素磺酰脲受体配体、胰岛素敏化剂、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、GLP-1、DPP-IV 抑制剂、降血脂剂、抗肥胖剂、考来烯胺、氯贝特类、烟酸或阿司匹林组合施用。

17、权利要求 1-10 任一项的化合物在制备用于治疗 2 型糖尿病中葡萄糖耐量降低的药物中的用途。

18、权利要求 1-10 任一项的化合物在制备用于治疗 X 综合征、血脂异常症、高血压和向心性肥胖的药物中的用途。

19、药物组合物，该组合物包含权利要求 1-10 任一项的化合物与一种或多种可药用载体的组合。

20、药物组合物，该组合物包含权利要求 1 至 10 中任意一项的化合物

与胰岛素、胰岛素促分泌素、促胰岛素磺酰脲受体配体、胰岛素敏化剂、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、GLP-1、DPP-IV 抑制剂、降血脂剂、抗肥胖剂、考来烯胺、氯贝特类、烟酸或阿司匹林的组合。

21、权利要求 19 或 20 的药物组合物在制备用于治疗与 1 型 11 β -羟类固醇脱氢酶氧化还原酶活性有关的病症的药物中的用途。

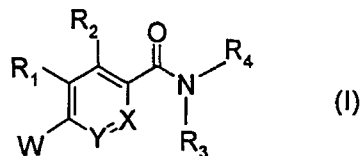
22、根据权利要求 21 的用途，其中与 1 型 11 β -羟类固醇脱氢酶氧化还原酶活性有关的病症选自葡萄糖耐量降低、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、血脂异常症、代谢性 X 综合征和向心性肥胖。

23、权利要求 1 至 10 中任意一项的化合物在制备用于治疗与 1 型 11 β -羟类固醇脱氢酶氧化还原酶活性有关的病症的药物组合物中的用途。

24、根据权利要求 23 的用途，其中与 1 型 11 β -羟类固醇脱氢酶氧化还原酶活性有关的病症选自葡萄糖耐量降低、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、血脂异常症、代谢性 X 综合征和向心性肥胖。

酰胺衍生物及其作为 11- β 羟类固醇脱氢酶抑制剂的用途

本发明提供式(I)的酰胺衍生物或其可药用盐:



其中:

R₁ 和 R₂ 独立地是氢、氰基、卤素、硝基、三氟甲基、未取代或取代的氨基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 或者 R₁ 和 R₂ 与它们所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的 5-至 7-元芳族或杂芳族环;

R₃ 是未取代或取代的低级烷基; 或者

R₃ 和 R₂ 与 R₃ 所连接的酰氨基团以及 R₂ 和酰氨基所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的 5-至 7-元碳环或杂环;

R₄ 是未取代或取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

R₄ 和 R₃ 与它们所连接的氮原子一起构成 5-至 8-元环, 它可以任选地被取代, 或者可以含有另一个选自氧、氮和硫的杂原子; 或者

R₄ 和 R₃ 与它们所连接的氮原子一起构成 8-至 12-元稠合二环, 它可以任选地被取代, 或者可以含有另一个选自氧、氮和硫的杂原子;

W 是 -NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、-NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ 或 -OC(O)NR₆R₇, 其中

R₅ 和 R₇ 独立地是氢、未取代或取代的烷基或芳烷基; 或者

R₅ 和 R₁ 是未取代或取代的亚烷基, 它与 R₅ 所连接的氮原子及 W 与 R₁ 所连接的碳原子一起联合构成 5-或 6-元环;

R₆ 是未取代或取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、环烷基、杂环基、杂环烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷酰基、芳酰基或杂芳酰基；或者

W 是芳基或杂芳基；或者

W 是氢，其条件是 R_1 是 $-NR_5Z$ ，其中 Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$ ；或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族或杂芳族环，所述环任选地被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代；

X 和 Y 独立地是 CH 或氮；或者

$-X=Y-$ 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_{10}-$ ，其中 R_{10} 是氢或低级烷基。

本发明的化合物提供如下的药理学药物：可以用于控制哺乳动物中有激素活性的糖皮质激素的局部组织浓度，特别是人类中的皮质醇水平，因此可以用于治疗与糖皮质激素浓度升高有关的障碍。本发明的化合物是 1 型 11β -羟类固醇脱氢酶 (11β -HSD1) 还原酶活性的抑制剂。双向性 11β -HSD1 酶在体内主要充当氧化还原酶 (oxoreductase)，将无激素活性的糖皮质激素转化为它们的活性 11β -羟基代谢产物。因此，本发明的化合物降低哺乳动物中的细胞内糖皮质激素浓度，特别是人类中的细胞内皮质醇水平，提高肌肉和脂肪组织中的胰岛素敏感性。此外，通过降低哺乳动物中的细胞内糖皮质激素浓度，本发明的化合物减少脂肪组织中的脂解和游离脂肪酸产生。本发明的化合物还降低哺乳动物中的肝脏糖皮质激素浓度，特别是人类中的肝脏皮质醇浓度，从而抑制肝脏葡萄糖异生和降低血浆葡萄糖水平。本发明的化合物因而可作为降血糖剂在哺乳动物中特别用于治疗 and 预防其中牵连有血糖过多和/或胰岛素抵抗的病症，例如 2 型糖尿病。本发明的化合物还可以用于治疗其它与糖皮质激素有关的障碍，例如 X 综合征、血脂异常症、高血压和向心性肥胖。本发明此外还涉及本发明的化合物在制备药物中的用途，特别是制备通过改善胰岛素敏感性、减少血浆葡萄糖水平、减少脂解和游离脂肪酸产生以及减少内脏脂肪组织生成而用于治疗 and 预防与糖皮质激素有关的障碍的药物中的用途。本发明的选择性

11 β -HSD1 抑制剂基本没有由抑制其它羟类固醇脱氢酶所导致的不可取的副作用，因而是优选的。

本发明涉及有激素活性的糖皮质激素的局部组织浓度的调控，涉及通过其控制糖皮质激素水平的方法，以及涉及可以从这类控制获得的有用治疗效果。具体而言，本发明涉及人的皮质醇水平的减少。本发明涉及式(I)酰胺衍生物、包含这类化合物的药物组合物以及使用这类化合物来治疗与糖皮质激素浓度升高有关的障碍的方法，所述障碍例如是 2 型糖尿病、X 综合征、血脂异常症、高血压和向心性肥胖。

下文列举了各个用于描述本发明的化合物的术语的定义。这些定义适用于说明书全文，除非它们单独或作为更大基团一部分在具体情形中另有限制。

术语“未取代或取代的烷基”表示具有 1 至 20 个碳原子、优选 1 至 7 个碳原子的未取代或取代的直链或支链烃基。示范性的未取代烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基和辛基等。取代的烷基包括但不限于被一个或多个下列基团取代的烷基：卤素、羟基、环烷基、烷酰基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰氨基、巯基、烷基巯基、烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳基、芳烷氧基、胍基、杂环基，包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、吗啉基等。

术语“低级烷基”表示如上所述的具有 1 至 7 个、优选 1 至 4 个碳原子的那些烷基。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

术语“链烯基”表示含至少 2 个碳原子和位于连接点的碳-碳双键的任意上述烷基。具有二至四个碳原子的基团是优选的。

术语“炔基”表示含至少 2 个碳原子和位于连接点的碳-碳叁键的任意上述烷基。具有二至四个碳原子的基团是优选的。

术语“亚烷基”表示通过单键连接的 1 至 6 个碳原子的直链桥(例如

$-(\text{CH}_2)_x-$ ，其中 x 是 1 至 6)，它可以被 1 至 3 个低级烷基取代。

术语“环烷基”表示未取代或取代的 3 至 10 个碳原子的单环、二环或三环烷基，其各自可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基例如是烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧羰基、烷基-与芳基-磺酰基、亚磺酰氨基、杂环基等。

示范性的单环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

示范性的二环烷基包括冰片基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.2.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基等。

示范性的三环烷基包括金刚烷基等。

术语“烷氧基”表示烷基-O-。

术语“酰基”表示烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基烷酰基或杂芳基烷酰基。

术语“烷酰基”表示烷基-C(O)-。

术语“烷酰氧基”表示烷基-C(O)-O-。

术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别表示烷基-NH-和(烷基)₂N-。

术语“烷酰氨基”表示烷基-C(O)-NH-。

术语“烷硫基”表示烷基-S-。

术语“烷基氨基硫代羰基”表示烷基-NHC(S)-。

术语“三烷基甲硅烷基”表示(烷基)₃Si-。

术语“三烷基甲硅烷氧基”表示(烷基)₃SiO-。

术语“烷基硫羰基”表示烷基-S(O)-。

术语“烷基磺酰基”表示烷基-S(O)₂-。

术语“烷氧羰基”表示烷基-O-C(O)-。

术语“烷氧羰基氧基”表示烷基-O-C(O)O-。

术语“氨基甲酰基”表示烷基-NH-C(O)-、(烷基)₂N-C(O)-、芳基-NHC(O)-、烷基(芳基)-N-C(O)-、杂芳基-NH-C(O)-、烷基(杂芳基)-N-C(O)-、

芳烷基-NH-C(O)-和烷基(芳烷基)-N-C(O)-。

术语“未取代或取代的氨基”表示未取代或者被取代基取代的伯或仲氨基，所述取代基例如是酰基、烷基磺酰基、芳基-与杂芳基-磺酰基、芳烷基-与-杂芳烷基磺酰基、烷氧-与环烷氧-羰基、芳氧-与杂芳氧-羰基、芳烷氧-与杂芳烷氧-羰基、氨基甲酰基、烷基-与芳基-氨基硫代羰基等。

术语“芳基”表示在环部分具有6至12个碳原子的单环或二环芳族烃基，例如苯基、萘基、四氢萘基、联苯和二苯基，其各自可以任选地被一至四个取代基取代，所述取代基例如是烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、未取代或取代的氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧羰基、烷基硫羰基、烷基-与芳基-磺酰基、亚磺酰氨基、杂环基等。

术语“单环芳基”表示未取代或取代的苯基，如芳基中所述。

术语“芳烷基”表示直接通过烷基键合的芳基，例如苄基。

术语“芳烷氧基”表示直接通过烷氧基键合的芳基。

术语“芳基磺酰基”表示芳基-S(O)₂-。

术语“芳酰基”表示芳基-C(O)-。

术语“芳酰氨基”表示芳基-C(O)-NH-。

术语“芳氧基羰基”表示芳基-O-C(O)-。

术语“杂环基”或“杂环”表示未取代或取代的、全饱和或不饱和的、芳族或非芳族环状基团，例如，它是4-至7-元单环、7-至12-元二环或10-至15-元三环环系，在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的每个环可以具有1、2或3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中氮和硫杂原子也可以任选地被氧化。杂环基团可以在杂原子或碳原子处连接。

示范性的单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茛基、氮杂茛基、4-哌啶

酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

示范性的二环杂环基团包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并𫔇唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]-吡啶基或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(例如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)等。

示范性的三环杂环基团包括咔唑基、苯并吲唑基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

术语“杂环基”包括取代的杂环基团。取代的杂环基团表示被 1、2 或 3 个取代基取代的杂环基团，所述取代基选自：

- (a) 烷基；
- (b) 羟基(或被保护的羟基)；
- (c) 卤素；
- (d) 氧代，即=O；
- (e) 未取代或取代的氨基、烷基氨基或二烷基氨基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 环烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 杂环氧基；
- (j) 烷氧羰基，例如未取代的低级烷氧羰基；
- (k) 巯基；
- (l) 硝基；
- (m) 氰基；
- (n) 氨磺酰基或亚磺酰氨基；
- (o) 烷酰氧基；

(p) 芳酰氧基;

(q) 芳硫基;

(r) 芳氧基;

(s) 烷硫基;

(t) 甲酰基;

(u) 氨基甲酰基;

(v) 芳烷基; 和

(w) 芳基, 被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代。

术语“杂环氧基”表示通过氧桥键合的杂环基团。

术语“杂芳基”表示芳族杂环, 例如单环或二环芳基, 例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、引哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等, 任选被例如低级烷基、低级烷氧基或卤素取代。

术语“杂芳基磺酰基”表示杂芳基-S(O)₂-。

术语“杂芳酰基”表示杂芳基-C(O)-。

术语“杂芳烷基”表示通过烷基键合的杂芳基。

本发明涵盖前药衍生物, 例如本发明的羧酸的任意可药用的前药酯衍生物, 它们可以通过溶剂解或在生理条件下转化为游离羧酸。

这类羧酸酯的实例优选是低级烷基酯, 环烷基酯, 低级链烯基酯, 苄基酯, 单或二取代的低级烷基酯如 ω -(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰氧基、低级烷氧羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯, 例如新戊酰氧基-甲酯, 等本领域常规使用的那些。

本发明的化合物根据取代基的属性可以具备一个或多个不对称中心。本发明涵盖所得的非对映异构体、对映异构体和几何异构体。

优选如下定义的式(I)化合物或其可药用盐, 其中:

R₁ 和 R₂ 独立地是氢、卤素、未取代或取代的氨基、低级烷基或低级烷氧

基；或者

R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的 6-元芳族环；

R_3 是低级烷基；或者

R_3 和 R_2 与 R_3 所连接的酰氨基团和 R_2 与酰氨基所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的 5-至 7-元碳环或杂环；

R_4 是未取代或取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基或杂芳烷基；
或者

R_4 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起构成全饱和的未取代或取代的 6-元环；
或者

R_4 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起构成全饱和的 10-元稠合二环，它可以任选地被取代，或者可以含有另一个选自氧、氮和硫的杂原子；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ ，其中 R_5 和 R_7 独立地是氢或低级烷基；或者

R_5 和 R_1 是未取代或取代的亚烷基，它与 R_5 所连接的氮原子及 W 与 R_1 所连接的碳原子一起联合构成 5-元环；

R_6 是未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基；或者
 W 是芳基或杂芳基；或者

W 是氢，其条件是 R_1 是 $-NR_5Z$ ，其中 Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$ ；或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环，该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代；

X 和 Y 独立地是 CH 或氮；或者

$-X=Y-$ 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_{10}-$ ，其中 R_{10} 是氢或低级烷基。

进一步优选如下定义的式(I)化合物或其可药用盐,称为A组,其中:

R_1 和 R_2 独立地是氢、卤素、未取代或取代的氨基、低级烷基或低级烷氧基;或者

R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的6-元芳族环;

R_3 是甲基或乙基;或者

R_3 和 R_2 与 R_3 所连接的酰氨基团和 R_2 与酰氨基所连接的碳原子一起联合构成5-至7-元碳环;

R_4 是 $-(CHR_{11})_nR_{12}$, 其中

n 是零或1至3的整数;

R_{11} 是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基;

R_{12} 是芳基、杂环基或环烷基;或者

R_4 和 R_3 与它们所连接的氮原子一起构成未取代或取代的十氢喹啉或十氢异喹啉,它们可以含有另一个选自氧、氮和硫的杂原子;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;或者

R_5 和 R_1 是亚烷基,它与 R_5 所连接的氮原子及 W 与 R_1 所连接的碳原子一起联合构成5-元环;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;或者

W 是未取代或取代的芳基或杂芳基;或者

W 是氢,其条件是 R_1 是 $-NR_5Z$,其中 Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$;或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成6-元芳族环,该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代;

X 是CH;

Y 是 CH 或氮; 或者

-X=Y-是-CH₂-、氧、硫或-NR₁₀-, 其中 R₁₀ 是氢或甲基。

在 A 组中优选的是如下定义的化合物或其可药用盐, 称为 B 组, 其中:

R₁ 和 R₂ 独立地是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基; 或者

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的 6-元芳族环;

R₃ 是甲基或乙基;

R₄ 是-(CHR₁₁)_nR₁₂, 其中

n 是零或整数 1;

R₁₁ 是氢;

R₁₂ 是未取代或取代的环己基; 或者 R₁₂ 是未取代或取代的 1-金刚烷基, 其条件是 n 是整数 1;

W 是-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、-NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉或-OC(O)NR₆R₇, 其中 R₅ 和 R₇ 独立地是氢或甲基;

R₆ 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R₈ 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R₉ 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基; 或者

W 是芳基或杂芳基; 或者

W 和 R₁ 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环, 该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、-NR₅Z、-C(O)NR₆R₇、-OR₉或-OC(O)NR₆R₇ 取代;

X 是 CH;

Y 是 CH 或氮; 或者

-X=Y-是-CH₂-、氧、硫或-NR₁₀-, 其中 R₁₀ 是氢或甲基。

在 B 组中优选的是如下定义的化合物或其可药用盐, 其中:

R₁ 是氢;

R_2 是氢、氯或甲氧基;

R_3 是甲基;

R_4 是 $-(CHR_{11})_nR_{12}$, 其中

n 是零或整数 1;

R_{11} 是氢;

R_{12} 是未取代或取代的环己基; 或者 R_{12} 是未取代或取代的 1-金刚烷基, 其条件是 n 是整数 1;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

X 是 CH ;

Y 是 CH .

在 B 组中还优选的是如下定义的化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢;

R_2 是氢或甲基;

R_3 是甲基;

R_4 是 $-(CHR_{11})_nR_{12}$, 其中

n 是整数 1;

R_{11} 是氢;

R_{12} 是未取代或取代的 1-金刚烷基;

W 是未取代或取代的芳基或杂芳基; 或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环, 该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

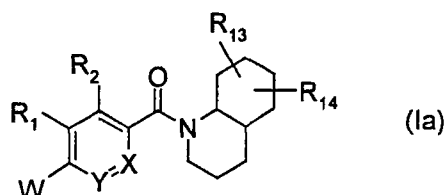
R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$, 其中 R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

$-X=Y-$ 是 $-CH_2-$ 、氧或 $-NR_{10}-$, 其中 R_{10} 是氢或甲基。

在 A 组中还优选式(Ia)化合物或其可药用盐, 称为 C 组:



其中,

R_1 和 R_2 独立地是氢、卤素、未取代或取代的氨基、低级烷基或低级烷氧基; 或者

R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起联合构成未取代或取代的 6-元芳族环;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基; 或者

R_5 和 R_1 是亚烷基, 它与 R_5 所连接的氮原子及 W 和 R_1 所连接的碳原子一起联合构成 5-元环;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基; 或者

W 是芳基或杂芳基; 或者

W 是氢, 其条件是 R_1 是 $-NR_5Z$, 其中 Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$; 或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环, 该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代;

X 是 CH;

Y 是 CH 或氮; 或者

$-X=Y-$ 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_{10}-$, 其中 R_{10} 是氢或甲基;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

C 组中的式(Ia)化合物可以含有十氢喹啉部分的反式或顺式构型或者其反式与顺式异构体的混合物。本发明还涵盖任意旋光异构体或其旋光异构体的混合物。

优选如下定义的式(Ia)化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是氢;

R_2 是氢、氯、甲氧基、乙氧基、丙氧基或未取代或取代的氨基;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

X 是 CH;

Y 是 CH;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

还优选如下定义的式(Ia)化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 是甲基、甲氧基或未取代或取代的氨基;

R_2 是氢;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、

$-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_9$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, 其中
 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

X 是 CH ;

Y 是 CH ;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

还优选如下定义的式(Ia)化合物或其可药用盐, 其中:

R_1 和 R_2 是氢;

W 是 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、
 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_9$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, 其中
 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

X 是 CH ;

Y 是氮;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

还优选如下定义的式(Ia)化合物或其可药用盐, 其中:

W 是氢;

R_2 是氢;

R_1 是 $-\text{NR}_5\text{Z}$, 其中 Z 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 或 $-\text{R}_8$, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

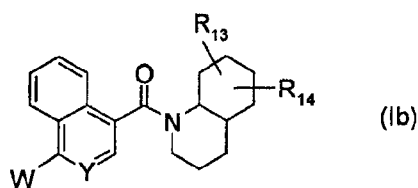
R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

X 是 CH；

Y 是 CH；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 C 组中还优选式(Ib)化合物或其可药用盐：



其中，

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ ，其中 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基；

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

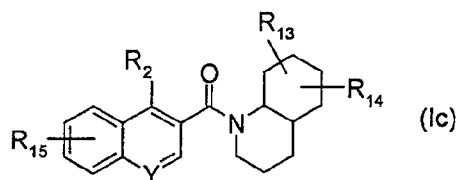
R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基；

Y 是 CH；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 C 组中还优选式(Ic)化合物或其可药用盐：



其中，

R_2 是氢、卤素或烷氧基；

Y 是 CH 或氮；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基;

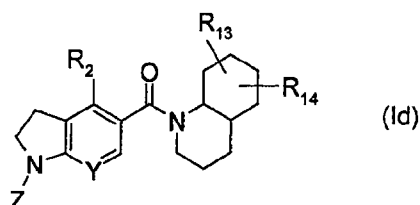
R_{15} 是氢、 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基。

在 C 组中还优选式(Id)化合物或其可药用盐:



其中,

R_2 是氢;

Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$, 其中 R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

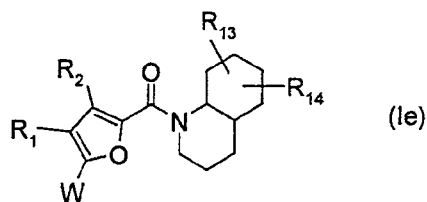
R_7 是氢或甲基;

R_8 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

Y 是 CH;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 C 组中还优选式(Ie)化合物或其可药用盐:



其中,

R_1 和 R_2 独立地是氢、卤素或低级烷基;

W 是芳基或杂芳基; 或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环, 该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代, 其中

Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$;

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

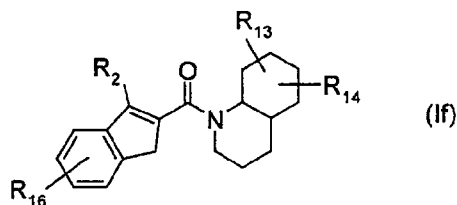
R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 C 组中还优选式 (If) 化合物或其可药用盐:



其中,

R_2 是氢、卤素或低级烷基;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基;

R_{16} 是氢、卤素、烷基、芳基、杂芳基或 $-NR_5Z$, 其中

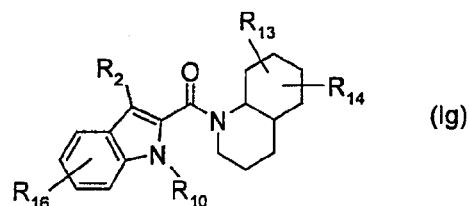
Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$;

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基。

在 C 组中还优选式(Ig)化合物或其可药用盐:



其中,

R_2 是氢、卤素或低级烷基;

R_{10} 是氢或甲基;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基;

R_{16} 是氢、卤素、烷基、芳基、杂芳基或 $-NR_5Z$, 其中

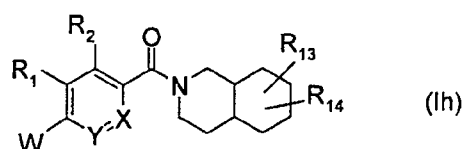
Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$;

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基。

在 A 组中还优选式(Ih)化合物或其可药用盐, 称为 D 组:



其中,

R_1 和 R_2 独立地是氢、卤素、未取代或取代的氨基、低级烷基或低级烷氧基; 或者

R_1 和 R_2 一起联合构成未取代或取代的 6-元芳族环;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基; 或者

R_5 和 R_1 是亚烷基, 它与 R_5 所连接的氮原子及 W 和 R_1 所连接的碳原子一起联合构成 5-元环;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基；或者 W 是芳基或杂芳基；或者

W 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起联合构成 6-元芳族环，该环是未取代的或者被烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、卤素、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ 取代，其中

Z 是 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ 或 $-R_8$ ；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基；

X 是 CH ；

Y 是 CH 或氮；或者

$-X=Y-$ 是 $-CH_2-$ 、氧、硫或 $-NR_{10}-$ ，其中 R_{10} 是氢或甲基。

D 组中的式(Ih)化合物可以含有十氢异喹啉部分的反式或顺式构型。本发明还涵盖任意旋光异构体或其旋光异构体的混合物。

优选如下定义的式(Ih)化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是氢；

R_2 是氢、氯、甲氧基、乙氧基、丙氧基或未取代或取代的氨基；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ ，其中 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基；

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基；

X 是 CH ；

Y 是 CH ；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

还优选如下定义的式(Ih)化合物或其可药用盐，其中：

R_1 是甲基、甲氧基或未取代或取代的氨基；

R_2 是氢；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ ，其中
 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基；

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基；

X 是 CH ；

Y 是 CH ；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

还优选如下定义的式(Ih)化合物或其可药用盐，其中：

R_1 和 R_2 是氢；

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$ ，其中
 R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基；

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基；

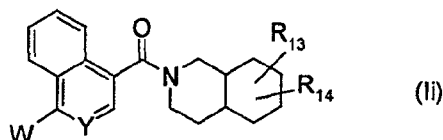
R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基；

X 是 CH ；

Y 是氮；

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 D 组中还优选式(II)化合物或其可药用盐:



其中,

W 是 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_9$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

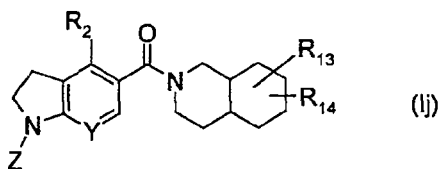
R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基或烷酰基;

Y 是 CH;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 D 组中还优选式(Ij)化合物或其可药用盐:



其中,

R_2 是氢;

Z 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 或 $-\text{R}_8$, 其中
 R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

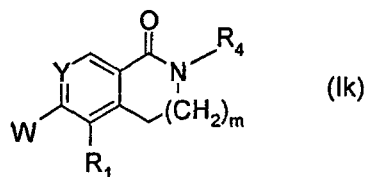
R_7 是氢或甲基;

R_8 是氢、未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

Y 是 CH;

R_{13} 和 R_{14} 独立地是氢、羟基或者未取代或取代的低级烷基。

在 A 组中还优选式(Ik)化合物或其可药用盐:



其中,

R_1 是氢;

R_4 是 $-(CHR_{11})_nR_{12}$, 其中

n 是零或整数 1 至 2;

R_{11} 是氢;

R_{12} 是芳基、杂芳基、杂环基或环烷基;

W 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ 或 $-OC(O)NR_6R_7$, 其中

R_5 和 R_7 独立地是氢或甲基;

R_6 是未取代或取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_8 是未取代或取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R_9 是 (C_{1-6}) 烷基, 被环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、芳氧基、杂环氧基、芳硫基、芳基或杂芳基取代;

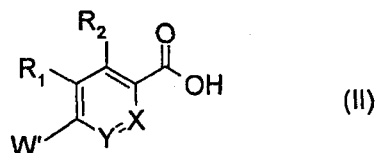
Y 是 CH ;

m 是零或整数 1 至 2。

本发明的任意酸性化合物的可药用盐是与碱生成的盐, 即阳离子盐, 例如碱金属与碱土金属盐, 例如钠、锂、钾、钙、镁以及铵盐, 例如铵盐、三甲基铵盐、二乙基铵盐和三(羟甲基)甲基铵盐。

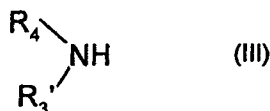
类似地, 酸加成盐如矿物酸、有机羧酸和有机磺酸、例如盐酸、甲磺酸、马来酸的酸加成盐是可能的, 其前提是碱性基团如吡啶基构成结构的一部分。

式(I)化合物可如下制备: 使式(II)羧酸的活化衍生物



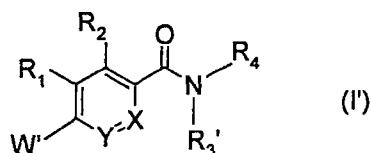
其中 R_1 、 R_2 、 X 和 Y 如本文定义， W' 代表如本文所定义的 W ，或者 W' 是可转化为 W 的基团，

与式(III)的胺或其酸加成盐反应，



其中 R_4 如本文定义， R_3' 代表如本文所定义的 R_3 ，或者 R_3' 是可转化为 R_3 的基团，

生成式(I')化合物：

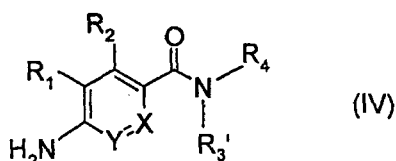


其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义， R_3' 和 W' 分别代表如本文所定义的 R_3 和 W ，或者 R_3' 和 W' 分别是可转化为 R_3 和 W 的基团。式(II)羧酸和式(III)胺可以利用本文所述方法或其变通方法或者利用本领域熟知的方法加以制备。

在本文所引用的方法中，羧酸活化衍生物，例如式(II)的那些，包括酰基氯、酰基溴与酰基氟、混合酸酐、低级烷基酯及其活化酯，以及与偶联剂生成的加合物，所述偶联剂例如是盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺、四氟硼酸 O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎓等。混合酸酐优选来自新戊酸，或者碳酸的低级烷基半酯，例如乙基或异丁基类似物。活化酯例如包括琥珀酰亚氨基、苯二酰亚氨基或 4-硝基苯基酯。羧酸的活化衍生物如式(II)的那些与胺如式(III)的那些的反应可以在碱如三乙胺、二异丙基乙胺或 N -甲基吗啉的存在下于惰性溶剂如二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行。式(II)羧酸可以利用本文所述方法或其变通方法或者利用本领域熟知的方法转化为它们的活化衍生物。

可转化为 W 的基团包括硝基、三氟甲磺酸酯、溴和氯。例如，其中 W' 是硝基的式(I')化合物可按照本领域公知的方法，例如用氢在催化剂如

披钨碳的存在下于极性溶剂如乙酸乙酯、甲醇或乙醇中首先被还原为相应的式(IV)胺:



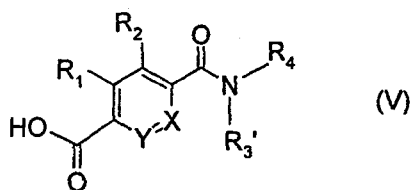
其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义, R_3' 代表 R_3 。其中 R_1 、 R_2 、 R_3' 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义且 W' 是硝基的式(I')化合物可以如本文所述或其变通方法或者利用本领域熟知的方法加以制备。

作为替代选择, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义且 R_3' 代表 R_3 的式(IV)化合物可如下制备: 使其中 W' 是三氟甲磺酸酯、溴或氯, R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义且 R_3' 代表 R_3 的式(I')化合物与二苯酮亚胺在 Buchwald 缩合条件下或者利用本领域熟知的其它方法进行反应。其中 R_1 、 R_2 、 R_3' 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义且 W' 是三氟甲磺酸酯、溴或氯的式(I')化合物可以如本文所述或其变通方法或者利用本领域已知的方法加以制备。

然后将式(IV)化合物用 N-衍生化剂如羧酸的活化衍生物、氯甲酸酯、磺酰氯、异氰酸酯或硫代异氰酸酯(thioisocyanate)处理, 得到式(I')化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义, R_3' 代表 R_3 且 W' 是 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 如本文定义。生成式(I')化合物的反应可以在惰性气氛碱如三乙胺、二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉的存在下于惰性溶剂或溶剂如乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃的混合物中进行。

式(I')化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义, R_3' 代表 R_3 且 W' 是 $-NR_5R_8$, 其中 R_5 和 R_8 如本文定义, 可利用本文所述方法或其变通方法, 或者利用本领域熟知的方法如还原性胺化反应从式(IV)化合物得到。

式(I')化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3' 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义且 W' 是 $-C(O)NR_6R_7$, 其中 R_6 和 R_7 如本文定义, 可如下制备: 使式(V)羧酸的活化衍生物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义，
与式(VI)胺或其酸加成盐反应，



其中 R_6 和 R_7 如本文定义。式(V)羧酸和式(VI)胺可以按照本文所述方法或其变通方法或者利用本领域熟知的方法加以制备。

按照本文所述方法或其变通方法，或者利用本领域熟知的方法，其中 W' 是羟基且 R_1 、 R_2 、 R_3' 、 R_4 、 X 和 Y 如本文定义的式(I')化合物可以转化为其中 W' 是 $-\text{OR}_9$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 且其中 R_6 、 R_7 和 R_9 如本文定义的式(I')化合物，例如，可以将其中 W' 是羟基的式(I')化合物用 O -衍生化剂如烷基或酰基卤或异氰酸酯、在碱如碳酸钾或碳酸铯或者有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺或 N -甲基吗啉的存在下、于惰性溶剂或溶剂如乙腈、二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺或四氢呋喃的混合物中处理。作为替代选择，可以将其中 W' 是羟基的式(I')化合物用式 R_9OH 醇在 Mitsunobu 条件下、例如在三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯的存在下、于有机溶剂如四氢呋喃中处理，得到式(I')化合物。

利用本文所述方法或其变通方法，或者利用本领域熟知的方法，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 、 Y 和 W' 如本文定义且 R_3' 是可转化为 R_3 的基团的式(I')化合物可以转化为其中 R_3' 代表 R_3 的式(I')化合物，例如，可以将其中 R_3' 是氢的式(I')化合物用烷基卤如碘代甲烷或溴代甲烷在碱如氢氧化钠的存在下于有机溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺或四氢呋喃中处理，得到其中 R_3' 代表分别例如是甲基或乙基的 R_3 的式(I')化合物。

其中 R_1 、 R_2 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{16} 、 W 、 X 、 Y 、 Z 和 m 分别如本文定义的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ij)和(Ik)化合物可按照类似于本文所述或其变通方法或者利用本领域熟知的方法加以制备。

按照本文所述方式转化为本发明化合物的起始化合物和中间体、所存在的官能团如氨基、巯基、羧基和羟基任选被制备有机化学中常用的常规

保护基团保护。被保护的氨基、巯基、羧基和羟基是能够在温和条件下转化为游离氨基、巯基、羧基和羟基且分子框架没有被破坏或没有发生其它不可取的副反应的那些。

引入保护基团的目的是保护官能团免于在用于进行所需化学转化作用的条件下与反应组分发生不可取的反应。特定反应对保护基团的需要和选择是本领域技术人员已知的，这取决于所要保护的官能团(羟基、氨基等)的属性、取代基是其一部分的分子的结构与稳定性，以及反应条件。

满足这些条件的熟知的保护基团以及它们的引入与除去例如在 McOmie 的“有机化学中的保护基团”(Protective Groups in Organic Chemistry) (Plenum 出版社, 伦敦, NY (1973))以及 Greene 和 Wuts 的“有机合成中的保护基团”(Protective Groups in Organic Synthesis) (John Wiley and Sons, Inc., NY (1999))中有描述。

按照标准方法，分别在有或没有稀释剂(优选例如对反应物及其溶剂而言是惰性的)、催化剂、缩合剂或所述其它试剂和/或惰性气氛的存在下，在低温、室温或升高温度下(优选在所用溶剂的沸点或附近)，在大气压或超大气压下，进行上述反应。优选的溶剂、催化剂和反应条件列在随后的解释性实施例中。

本发明还包括这些方法的任意变体，其中使用可在其任意阶段得到的中间产物作为原料并进行剩余步骤，或者其中在反应条件下原位生成原料，或者其中使用盐形式或旋光绝对映体形式的反应组分。

本发明的化合物和中间体还可按照本身公知的方法相互转化。

本发明还涉及任意新的原料和它们的制造方法。

根据原料和方法的选择，新化合物可以是可能的异构体之一或其混合物的形式，例如基本纯的几何(顺式或反式)异构体、旋光异构体(对映体)、外消旋物或它们的混合物。上述可能的异构体或其混合物属于本发明的范围。

任意所得的异构体混合物可根据成分的物理化学差异被分离为纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物，例如通过色谱法和/或分步结晶。

任意所得的终产物或中间体的外消旋物可通过已知方法拆分为旋光对映体,例如通过分离其与旋光活性酸或碱所得到的非对映异构盐并释放旋光活性的酸性或碱性化合物。羧酸中间体因而可以被拆分为它们的旋光对映体,例如通过D-或L-(α -甲基苄胺、辛可尼丁、辛可宁、奎宁、奎尼丁、麻黄碱、脱氢枞胺、番木鳖碱或士的宁)-盐的分步结晶。外消旋产物还可以通过手性色谱法如采用手性吸附剂的高效液相色谱法加以拆分。

最后,本发明的化合物可以以游离形式或者其盐形式(如果存在成盐基团的话)获得。

酸性的本发明的化合物可以用可药用碱转化为盐,例如含水的碱金属氢氧化物,最好在含醚或醇溶剂如低级链烷醇的存在下进行。可以用醚如乙醚使盐从盐溶液中沉淀出。所得盐可以用酸处理转化为游离化合物。这些或其它盐还可以用于纯化所得的化合物。

具有碱性基团的本发明的化合物可以转化为酸加成盐,尤其是可药用盐。它们例如用无机酸形成,例如矿物酸,例如硫酸、磷酸或氢卤酸;用有机羧酸形成,例如未取代或被卤素取代的(C_1 - C_4)-链烷羧酸(如乙酸)、饱和或不饱和的二元羧酸(如草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸)、羟基羧酸(如乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸)、氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸);或者用有机磺酸形成,例如(C_1 - C_4)-烷基磺酸(如甲磺酸)或芳基磺酸,它们是未取代的或取代的(例如被卤素取代)。优选与盐酸、甲磺酸和马来酸所生成的盐。

鉴于化合物与化合物盐形式之间的密切关系,无论何时本文提到化合物时,也表示相应的盐,其前提相应的盐在该环境中是可能的或适当的。

包括其盐在内的化合物还可以以水合物的形式获得,或者包括其它用于结晶的溶剂。

本发明的药物组合物为适于对哺乳动物、包括人经肠内(如口服或直肠)施用、透皮和经胃肠道外施用的组合物,用于治疗与11 β -HSD1氧化还原酶活性增加有关的病症,所述活性增加可引起人的有激素活性的糖皮质激素如皮质醇的局部组织浓度升高。这类病症包括X综合征、血脂异常症、高血压、向心性肥胖和2型糖尿病中的胰岛素抵抗与血糖过多。所述组合

物包含有效量的单独药理活性化合物或者与其它治疗药物组合，并且还含有一种或多种可药用载体。

本发明的药理活性化合物可用于制备包含有效量的所述化合物且联合或混合有适于肠内或肠胃道外应用的赋形剂或载体的药物组合物。优选的是包含活性成分和下述成分的片剂和明胶胶囊剂：a) 稀释剂，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇；对于片剂还含有 c) 粘合剂，例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话，还可含有 d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或者泡腾合剂；和/或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。注射用组合物优选为水性等张溶液或悬浮液，栓剂最好由脂肪乳剂或悬浮液来制备。所述组合物可以是灭菌的和/或含有辅剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，它们还可含有其它具有治疗价值的物质。所述组合物可分别按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备，且含有约 0.1-75%、优选约 1-50% 的活性成分。

适于透皮施用的制剂包括有效量的本发明的化合物和载体。有利的载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂以有助于穿透宿主皮肤。就特征而言，透皮装置为绷带剂形式，所述绷带剂包括背衬部分、含有化合物及任选载体的储库，还任选包括控速屏障以将活性成分在延长的时期内以控速和预定的速度传送至宿主皮肤，并且包括将所述装置固定在皮肤上的手段。

药物制剂仅含有治疗有效量的如上所定义的本发明的化合物，或者还组合地含有另一种治疗药物，例如各自为本领域所报道的治疗有效剂量。这类治疗药物包括胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物；胰岛素促分泌素，例如磺酰脲类，如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔；促胰岛素磺酰脲受体配体，例如氯茴苯酸类，如那格列奈和瑞格列奈；PPAR α 和/或 PPAR γ (过氧化物酶体增殖物激活受体)配体，例如 MCC-555、MK767、L-165041、GW7282 或噻唑烷二酮类，例如罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮；胰岛素敏化剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B)抑制剂，如 PTP-112；GSK3

(糖原合成酶激酶-3)抑制剂如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441、NN-57-05445 或 RXR 配体如 GW-0791、AGN-194204; 钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, 例如 T-1095, 糖原磷酸化酶 A 抑制剂, 例如 BAY R3401; 双胍类, 例如二甲双胍; α -糖苷酶抑制剂, 例如阿卡波糖; GLP-1(高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物如 Exendin-4, 和 GLP-1 模拟物; DPP-IV (二肽基肽酶 IV)抑制剂, 例如 LAF237; 降血脂剂, 例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂, 例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和 rivastatin, 角鲨烯合成酶抑制剂或 FXR(法呢醇 X 受体) (farnesoid X receptor)与 LXR(肝 X 受体)配体, 考来烯胺, 氯贝特类, 烟酸和阿司匹林, 抗肥胖剂, 例如奥利司他; 抗高血压剂、正性肌力药和降血脂剂, 例如髓祥利尿剂, 如依他尼酸、呋塞米和托塞米; 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利(perinodopril)、喹那普利、雷米普利和群多普利; Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂, 例如地高辛; 中性内肽酶(NEP)抑制剂; ACE/NEP 抑制剂, 例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲; 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦, 特别是缬沙坦; β -肾上腺素能受体阻滞剂, 例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔; 正性肌力药, 例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农; 钙通道阻滞剂, 例如氨氯地平、苧普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米。其它具体抗糖尿病化合物由 Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. 2003 年 4 月; 12(4): 623-33)在图 1 至 7 中有描述, 此处引入作为参考。本发明的化合物可以分别通过相同或不同的给药途径或者一起在同一药物制剂中, 与其它活性成分同时或者在其它活性成分之前或之后给药。

由代码、通用名或商品名所确定的活性成分的结构可以参见标准纲要“默克索引”的现行版本或数据库, 如 Patents International (例如 IMS 世界专利)。其相应的内容引入此处作为参考。

因而在另一方面，本发明涉及药物组合物，该组合物包含治疗有效量的本发明的化合物与一种或多种可药用的载体的组合。

另一方面，本发明涉及药物组合物，该组合物包含治疗有效量的本发明的化合物与治疗有效量的另一种治疗药物的组合，后者优选选自抗糖尿病剂、降血脂剂、抗肥胖剂、抗高血压剂或正性肌力药，最优选选自抗糖尿病剂或降血脂剂，如上所述。

用作药物的上述药物组合物。

上述药物组合物或组合在制备药物中的用途，该药物用于治疗与 11β -HSD1 氧化还原酶活性有关的病症，优选葡萄糖耐量降低、1型或2型糖尿病、胰岛素抵抗、血脂异常症、代谢性 X 综合征和向心性肥胖，更优选2型糖尿病、葡萄糖耐量降低和向心性肥胖。

上述药物组合物，用于治疗与 11β -HSD1 氧化还原酶活性有关的病症的，优选葡萄糖耐量降低、1型或2型糖尿病、胰岛素抵抗、血脂异常症、代谢性 X 综合征和向心性肥胖。

对约 50 至 70kg 哺乳动物的单位剂量可以含有约 1mg 至 1000mg、最好约 5 至 500mg 的活性成分。活性化合物的治疗有效剂量依赖于温血动物(哺乳动物)的种属、体重、年龄与个体条件，以及给药方式和所牵涉的化合物。

本发明的化合物是 11β -HSD1 抑制剂，因而可以用于治疗与 11β -HSD1 氧化还原酶活性增加有关的病症。这类化合物因此可以用于治疗其中牵连有人的有激素活性的糖皮质激素如皮质醇的局部组织浓度升高的病症，例如 X 综合征、血脂异常症、高血压、向心性肥胖以及2型糖尿病中的胰岛素抵抗和血糖过多。

因而在另一实施方式中，本发明涉及：

用作药物的本发明的化合物；

本发明的化合物在制备药物组合物中的用途，该组合物用于预防和/或治疗与 11β -HSD1 氧化还原酶活性增加有关的病症；

药物组合物，用于与 11β -HSD1 氧化还原酶活性有关的病症，该组合物包含游离或可药用盐形式的式(I)化合物以及可药用的稀释剂或载体；

预防和/或治疗与 11 β -HSD1 氧化还原酶活性有关的病症的方法，该方法包含给予治疗有效量的本发明的化合物。

按照上文，本发明在另一方面还提供了：

治疗组合，例如试剂盒、成套试剂盒，例如用于如本文所定义的任意方法，其包含游离或可药用盐形式的式(I)化合物，与至少一种包含至少一种其它治疗药物的药物组合物同时或依次使用，所述其它治疗药物优选选自抗糖尿病剂、降血脂剂、抗肥胖剂、抗高血压剂或正性肌力药。试剂盒可以包含给药指导；

成套试剂盒，包含：

(i)本发明的药物组合物，(ii)包含选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、正性肌力药或降血脂剂或它们的可药用盐的化合物的药物组合物，为组分(i)至(ii)的两个独立单位形式；

如上所定义的方法，包含共同给予、例如同时或依次给予治疗有效量的游离或可药用盐形式的式(I)化合物和第二种药用物质，所述第二种药用物质是抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、正性肌力药或降血脂剂，例如如上所示。

优选本发明的化合物对需要其的哺乳动物施用。

优选本发明的化合物用于治疗对 11 β -HSD1 氧化还原酶活性抑制有响应的疾病。

优选与 11 β -HSD1 氧化还原酶活性增加有关的病症选自葡萄糖耐量降低、1 型或 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、血脂异常症、代谢性 X 综合征和向心性肥胖，最优选 2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低和向心性肥胖。

本发明的方法或用途，所述方法或用途包含给予所述化合物与治疗有效量的抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、正性肌力药或降血脂剂的组合。

本发明的方法或用途，所述方法或用途包含给予如本文所述的药物组合物形式的所述化合物。

说明书和权利要求书全文所使用的术语“治疗”涵盖相关领域人员已知的所有不同的处理形式或方式，具体包括预防性、治愈性、延缓发展和

缓解性处理。

上述性质可在体外和体内试验中得以证明，最好使用哺乳动物，例如小鼠、大鼠、狗、猴或离体器官、组织及其制备物。所述化合物可以以溶液形式、例如优选水溶液形式应用于体外，以及经肠内、肠胃道外、最好是静脉内、如悬浮液或水溶液的形式应用于体内。体外剂量可以是约 10^{-3} 摩尔至 10^{-9} 摩尔浓度。体内治疗有效量可以因给药途径而异，为约 1 至 500mg/kg，优选约 5 至 100mg/kg。

本发明的化合物的活性可以借助下列方法或本领域公知的方法加以评估：

人重组 11 β -HSD1 的体外抑制如下测定：

在巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)中表达重组人 11 β -HSD1。在甲醇存在下使培养物于 30°C 生长 3 天，以诱导酶的表达。从细胞匀浆中制备过表达 11 β -HSD1 的微粒体部分，用作用于初筛的酶源。将所需浓度的供试化合物用 3 μ g 微粒体蛋白在 50mM 磷酸钠(pH 7.5)中于 RT 预温育 10 分钟，总体积为 80 μ L。加入 20 μ L 在相同缓冲液中含有 5mM NADPH、500nM 可的松和 80,000dpm [3 H]可的松的混合物引发反应，于 37°C 温育 90 分钟后用乙酸乙酯终止反应。通过配有放射性检测器的 HPLC 的 C₁₈ 柱，与 [3 H]可的松分离并量化 [3 H]皮质醇的生成。使用甘草亭酸(Glycerrhetinic acid)作为标准，它是一种已知的 11 β -HSD1 抑制剂。

人 11 β -HSD2 的体外抑制如下测定：

从美国典型培养物保藏中心(ATCC)得到 SW-620 人结肠癌细胞系。将细胞按 $8-10 \times 10^4$ 细胞/cm² 密度铺在 DMEM/F12 中，其中含有 5% BCS、100U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素和 0.25 μ g/L 两性霉素 B。使培养物于 37°C 在 5% CO₂ 的潮湿气氛中生长至 80-90% 汇合。在收获细胞前 24 小时，将培养基换为不含血清和不含酚红的 DMEM/F12。

在无血清培养基中培养 24 小时后，在 Kreb's-Ringer 缓冲液(pH 7.4)中冲洗并刮取所培养的 SW-620 细胞，所述缓冲液中含有 1mM EDTA、2 μ g/mL 抑肽酶、10 μ M 亮抑酶肽和 1 μ M 抑胃酶肽。超声处理(30 秒)和低

速离心(2,000rpm, 5 分钟)以除去细胞碎屑后, 收集上清液, 用于测定酶活性和蛋白质浓度(BCA, Pierce, Rockford, IL)。

使用 SW-620 细胞的溶解产物作为酶源, 测量 $[^3\text{H}]$ 皮质醇向 $[^3\text{H}]$ 可的松的转化, 从而量化脱氢酶活性。该试验在试管中进行, 所述试管中含有 Krebs'-Ringer 缓冲液(pH 7.4)、0.20mM NAD、200,000 dpm $[^3\text{H}]$ 皮质醇和供试化合物, 总体积 1mL。将试管于 37°C 预培育 10 分钟, 然后加入 200 μg 细胞溶解产物以开始反应。于 37°C 振荡水浴中温育 1 小时后, 将混合物用 2 体积乙酸乙酯萃取, 并于 2,000rpm 离心 10 分钟。收集有机层, 真空干燥, 并重新悬浮在甲醇中。将所溶解的残余物定量转移至薄层板, 用氯仿-甲醇(90:10)展开。使用未标记的皮质醇和可的松作为参照标记。在 Bioscan 放射成像检测器(Bioscan, 华盛顿, DC)上扫描 TLC 板, 计算皮质醇向可的松的转化分数。酶活性以 pmols 所生成产物/mg 蛋白质/小时表示。使用替珀酸和甘草亭酸作为标准。

原代大鼠肝细胞中的细胞 11 β -HSD1 活性的抑制如下测定:

将体重 180-200g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠用戊巴比妥钠(65mg/kg)麻醉。将肝脏就地用不含钙的 Earl's 平衡盐溶液(EBSS)灌注, 继之以含有 100-150U/mL 胶原酶、1.8mM CaCl_2 和 10mM HEPES 的 EBSS(pH7.4)灌注。取出经过灌注的肝脏, 无菌置于温热的含有 10% BCS 的 William's 培养基 E 中。剥除被膜后, 将器官转移至新鲜培养基中, 轻微振荡以促进组织离解和细胞释放。通过反复低速离心, 从非实质细胞和死细胞中分离出肝细胞。借助台盼蓝排除法测定细胞成活力。

将肝细胞按 1×10^5 细胞/ cm^2 密度铺在涂有胶原的培养皿中的 William's 培养基 E 中, 所述培养基中含有 10% BCS、100U/mL 青霉素、100 μg /mL 链霉素、0.25 μg /mL 两性霉素 B、2mM L-谷酰胺、10mM HEPES、100nM 胰岛素和 1nM 地塞米松。1 小时后, 将培养基换为如上所述经过补充的无血清 William's 培养基 E。然后, 每 24 小时替换培养基。将培养物于 37°C 维持在 5% CO_2 的潮湿气氛中。

在细胞铺板 48 小时后, 在大鼠肝细胞原代培养物的培养基中测量酶

活性。抽吸出培养基，替换为无血清 William's 培养基 E，其中含有 2nM [³H]11-脱氢皮质酮和供试化合物，温育 2 小时。在温育结束时取出培养基的等分试样，将混合物用 2 体积乙酸乙酯萃取，真空干燥，并重新悬浮在甲醇中。将所溶解的残余物定量转移至薄层板，用氯仿-甲醇(90:10)展开。在 Bioscan 成像检测器上扫描 TLC 板，计算 11-脱氢皮质酮向皮质酮的转化分数。细胞层用冷的磷酸盐缓冲盐水冲洗，溶于 0.1N NaOH/5% SDS 中，供测定细胞蛋白质(BCA, Pierce, Rockford, IL)。酶活性以 pmols 所生成的产物/mg 蛋白质/小时表示。

切除肾上腺的(ADX)小鼠中皮质酮生成的抑制如下测定：

在 CD1 品系雄性小鼠(6 至 8 周龄，体重 25-30g)中通过腰部剖腹术进行双侧肾上腺切除术。10 天后，使动物禁食 24 小时。在 2 和 4 小时各自口服给予 25mg/kg 化合物，之后处死。第二组动物接受相同剂量的甘珀酸，第三组接受载体(玉米淀粉)。使用匀浆化肝脏样品通过放射免疫分析法测量皮质酮浓度，以 pg 皮质酮/mg 肝脏蛋白质表示。

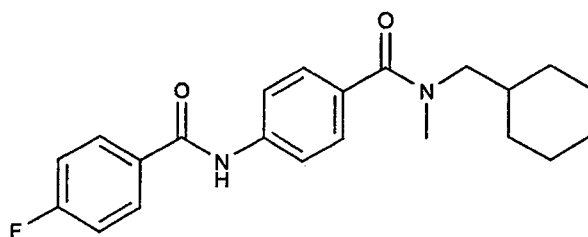
本发明以下列实施例的化合物为例：

实施例	11 β -HSD1 IC ₅₀ (nM)	11 β -HSD2 %抑制@ 10 μ M	细胞 11 β -HSD1 %抑制@ 1 μ M	ADX 小鼠 皮质酮变化%
3-11	1000	26	80	-69
8-6	6.5	11	54	-57
8-9	543	30	75	-53
11-13	563	2	90	-73
13-4	42	44	53	-70
23-47	2120	49	71	-61
33-21	262	45	84	-71
35-15	7.7	34	76	-67
38	180	10	49	-62
48-37	770	29	75	-69
48-65	560	30	67	-73

下列实施例意欲阐述本发明，而不应被解释为对本发明的限制。温度以摄氏度给出。如果没有另有提到，所有蒸发均在减压下进行，优选在约 15 至 100mmHg (= 20-133mbar) 下进行。终产物、中间体和原料的结构通过标准分析方法的确认，例如微量分析、熔点(mp)和光谱鉴定(例如 MS、IR、NMR)。所用缩写是本领域常规的缩写。

实施例 1

N-环己基甲基-4-氟苯甲酰氨基-*N*-甲基苯甲酰胺



A. 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酸乙酯

向 5.06g (30mmol) 4-氨基苯甲酸乙酯与 3.92g (30mmol) *N,N*-二异丙基乙胺的 150mL 1,2-二氯乙烷溶液中滴加 4.85g (30mmol) 4-氟苯甲酰氯，同时在氮气和室温(RT)下搅拌。将混合物在 RT 下另外搅拌 20 小时。过滤收集所生成的沉淀，得到 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酸乙酯。浓缩滤液，并将浓缩物悬浮在水中，搅拌直至发生结晶。过滤收集沉淀，用水洗涤，干燥，得到第二批产物：m.p. 172-174°C; IR (KBr) 1706, 1655; API-MS 288 [M+1]⁺; NMR (DMSO-*d*₆) 1.32 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.39 (dd, 2H), 8.00 (m, 4H), 8.06 (m, 2H), 10.60 (s, 1H)。

B. 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酸

向 1.43g (5mmol) 标题 A 的化合物 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酸乙酯、50mL 水和 50mL EtOH 的悬浮液中滴加 5.5mL (5.5mmol) 1N 氢氧化钠 (NaOH) 水溶液，同时在 RT 和氮气下搅拌。将混合物回流 1 小时，然后冷却至 RT，除去溶剂直至开始结晶。将浓缩物用 50mL 乙醚萃取，向水层加入 5.5mL 1N 盐酸(HCl)水溶液使之酸化。真空过滤收集沉淀，用水洗涤，干燥，得到 4-[(4-氟苯甲酰基)氨基]苯甲酸：m.p. >300°C; IR (KBr) 1679, 1649; NMR (DMSO-*d*₆) 7.40 (dd, 2H), 7.93 (m, 4H), 8.06 (m, 2H), 10.66 (s,

1H), 12.76 (宽 s, 1H); API-MS 260.0 $[M+1]^+$, 258.0 $[M-1]^-$.

C. 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酰氯

向 3.11g (12mmol)标题 B 的化合物 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酸和 300mL 无水甲苯的悬浮液中加入 0.19g (2.4mmol)无水吡啶,继之加入 2.07g (17.5mmol)亚硫酸氯,同时在 RT 和氮气下搅拌。将混合物在 55°C 下搅拌 21 小时。冷却至 0°C 后,真空过滤收集沉淀,用甲苯和环己烷洗涤,干燥,得到 4-(4-氟苯甲酰氨基)苯甲酰氯: IR (KBr) 1773, 1748, 1675; NMR (DMSO- d_6) 7.39 (dd, 2H), 7.93 (m, 4H), 8.07 (m, 2H), 10.60 (s, 1H)。

D. *N*-环己基甲基-4-氟苯甲酰氨基-*N*-甲基苯甲酰胺

向 0.065g (0.51mmol) *N*-甲基环己基-甲胺、0.067g (0.51mmol) *N,N*-二异丙基乙胺和 20mL 1,2-二氯乙烷的溶液中加入 0.14g (0.51mmol)标题 C 的化合物 4-[(4-氟苯甲酰氨基)氨基]-苯甲酰氯,同时在 RT 和氮气下搅拌。将混合物在 RT 下搅拌 21 小时。将混合物过滤,浓缩滤液至油状。将油状物在 20mL 水中悬浮和搅拌,直至发生结晶。过滤收集沉淀,干燥,得到 *N*-环己基甲基-4-氟苯甲酰氨基-*N*-甲基苯甲酰胺: m.p. 158-160°C; IR (KBr) 1674.6, 1604.1; API-MS 369 $[M+1]^+$, 367 $[M-1]^-$; NMR (DMSO- d_6) 0.68 (m, 1H), 1.19 (m, 4H), 1.68 (m, 6H), 3.04 (d, 3H), 2.25 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.01 (m, 2H)。

作为替代选择, *N*-环己基甲基-4-氟苯甲酰氨基-*N*-甲基苯甲酰胺可以如下制备:

A'. *N*-环己基甲基-*N*-4-硝基苯甲酰胺

将 4-硝基苯甲酰氯(8.00g, 43.08mmol)的 50mL 四氢呋喃(THF)溶液冷却至 0°C,依次用环己基甲胺(7.3mL, 56.00mmol)和 *N*-甲基吗啉(NMM, 7.1mL, 64.62mmol)处理。将悬浮液在 RT 下搅拌 17 小时。真空过滤收集产物 *N*-环己基甲基-4-硝基苯甲酰胺,得到灰白色固体: NMR (DMSO- d_6) 0.86-1.08 (m, 2H), 1.12-1.26 (m, 3H), 1.51-1.74 (m, 6H), 3.13 (t, 2H, $J = 6.4$), 8.17 (d, 2H, $J = 73.8$), 8.20 (d, 2H, $J = 73.8$), 8.77 (宽 t, 1H, $J = 5.3$)。

B'. *N*-环己基甲基-*N*-甲基-4-硝基苯甲酰胺

将标题 A' 的化合物 *N*-环己基甲基-4-硝基苯甲酰胺(2.62g, 10.0mmol) 的 50mL THF 溶液用氢化钠(720mg, 18.0mmol)处理。在 RT 下搅拌 20 分钟后, 加入碘代甲烷(1.87mL, 30.0mmol), 将反应物在 RT 下搅拌 16 小时。用水淬灭反应, 产物溶于乙酸乙酯(EtOAc)中。将有机层依次用饱和氯化锂水溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸钠(Na_2SO_4)干燥, 浓缩。将残余物悬浮在己烷中使产物固化。真空过滤收集产物, 得到 *N*-环己基甲基-*N*-甲基-4-硝基苯甲酰胺, 为黄色固体: NMR (CDCl_3) 0.55-0.67 (m, 1H), 1.01-1.33 (m, 4H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.91 (s, 1H), 3.04-3.09 (m, 3H), 3.42 (d, 1H, $J = 7.2$), 7.52-7.58 (m, 2H), 8.28 (d, 2H, $J = 8.7$)。

C'. 4-氨基-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺

将标题 B' 的化合物 *N*-环己基甲基-*N*-甲基-4-硝基苯甲酰胺(2.20g, 7.91mmol)与 10% 披钨碳(Pd/C, 330mg)在 100mL EtOH 中的混合物在 1atm 氢气和 RT 下氢化 16 小时。通过 celite 真空过滤除去催化剂。使残余物穿过硅胶柱(EtOAc), 得到 4-氨基-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺, 为浓稠黄色油状物: NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.68-0.90 (宽 m, 2H), 1.07-1.27 (m, 3H), 1.50-1.70 (宽 m, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.22 (d, 2H, $J = 7.2$), 5.45 (s, 1H), 6.52 (d, 2H, $J = 8.7$), 7.08 (d, 2H, $J = 7.9$)。

D'. *N*-环己基甲基-4-氟苯甲酰氨基-*N*-甲基苯甲酰胺

在多平行溶液相合成条件下, 将 NMM 溶液(2.0M, 在 THF 中, 126 μL , 0.225mmol)和 4-氟苯甲酰氟溶液(1.0M, 在 THF 中, 195 μL , 0.195mmol)依次加入含有标题 C' 的化合物 4-氨基-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(DMF, 0.30M, 4500 μL , 0.15mmol)的小瓶中。将小瓶在 RT 下振摇 5 小时, 然后向小瓶加入 PS Trisamine (Argoscoop 设定为 0.5, Argonaut Technologies, Inc.)。将小瓶在 RT 下另外振摇 16 小时。将反应混合物过滤, 用 50 μL 三氟乙酸(TFA)酸化, 经 HPLC 纯化, 得到 *N*-环己

基甲基-4-氟苯甲酰氨基-N-甲基苯甲酰胺: API-MS 369 $[M+1]^+$.

实施例 2

类似于实施例 1, 通过将实施例 1 中的标题 C' 的化合物用适当的羧酸活化衍生物处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS $[m/z]$	化合物	结构	MS $[m/z]$
2-1		$[M+1]^+$ 419	2-2		$[M+1]^+$ 409
2-3		$[M+1]^+$ 385	2-4		$[M+1]^+$ 423
2-5		$[M+1]^+$ 376	2-6		$[M+1]^+$ 421
2-7		$[M+1]^+$ 451	2-8		$[M+1]^+$ 352
2-9		$[M+1]^+$ 437	2-10		$[M+1]^+$ 386
2-11		$[M+1]^+$ 386	2-12		$[M+1]^+$ 357
2-13		$[M+1]^+$ 317	2-14		$[M+1]^+$ 409
2-15		$[M+1]^+$ 443	2-16		$[M+1]^+$ 387
2-17		$[M+1]^+$ 387	2-18		$[M+1]^+$ 381

实施例 3

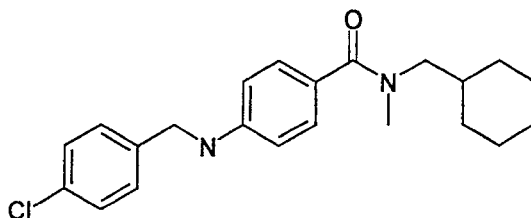
类似于实施例 1 和 2, 以 2-氯-4-硝基苯甲酰氯和环己基甲胺为原料, 将类似于实施例 1 标题 C' 的化合物的中间体 4-氨基-2-氯苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸的活化衍生物、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
3-1		[M+1] ⁺ 485	3-2		[M+1] ⁺ 448
3-3		[M+1] ⁺ 471	3-4		[M+1] ⁺ 431
3-5		[M+1] ⁺ 455	3-6		[M+1] ⁺ 367
3-7		[M+1] ⁺ 410	3-8		[M+1] ⁺ 367
3-9		[M+1] ⁺ 477	3-10		[M+1] ⁺ 354
3-11		[M+1] ⁺ 403	3-12		[M+1] ⁺ 368
3-13		[M+1] ⁺ 421	3-14		[M+1] ⁺ 396
3-15		[M+1] ⁺ 385	3-16		[M+1] ⁺ 391
3-17		[M+1] ⁺ 380	3-18		[M+1] ⁺ 381

实施例 4

类似于实施例 1 和 2, 从 2-甲氧基-4-硝基苯甲酰氯和环己基甲胺开始, 将类似于实施例 1 标题 C' 的化合物的中间体 4-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
4-1		[M+1] ⁺ 481	4-2		[M+1] ⁺ 415
4-3		[M+1] ⁺ 399	4-4		[M+1] ⁺ 467
4-5		[M+1] ⁺ 449	4-6		[M+1] ⁺ 411
4-7		[M+1] ⁺ 406	4-8		[M+1] ⁺ 441
4-9		[M+1] ⁺ 473	4-10		[M+1] ⁺ 386
4-11		[M+1] ⁺ 449	4-12		[M+1] ⁺ 387

实施例 5**4-(4-氯苄基氨基)-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺****A. {4-[(环己基甲基)甲基氨基甲酰基]苄基}氨基甲酸烯丙酯**

在 0°C 下, 将实施例 1 标题 C' 的化合物 4-氨基-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺(500mg, 2.03mmol)的 20mL THF 溶液依次用 NMM (0.29mL, 2.64mmol)和氯甲酸烯丙酯(0.24mL, 2.24mmol)处理。将反应物在 0°C 下搅拌 4 小时, 然后在 EtOAc 与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水

Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到{4-[(环己基甲基)甲基氨基甲酰基]苯基}氨基甲酸烯丙酯, 为黄色油状物: NMR (CDCl_3) 0.55-0.72 (宽 m, 2H), 1.00-1.32 (宽 m, 4H), 1.55-1.80 (宽 m, 6H), 2.96-3.03 (m, 3H), 3.10-3.45 (宽 m, 2H), 4.68 (d, 2H, $J = 5.9$), 5.26-5.40 (m, 2H), 5.91-6.04 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 4H).

B. 4-(4-氯苄基氨基)-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺

在 3mL 容量瓶中将标题 A 化合物(330mg, 1.00mmol)溶于 2mL THF 中, 加入 NaH (60%矿物油悬浮液, 44mg, 1.1mmol), 并将混合物用 DMF 稀释至总体积为 3mL, 制备标题 A 化合物{4-[(环己基甲基)甲基氨基甲酰基]-苯基}氨基甲酸烯丙酯的钠盐。将混合物振摇 10 分钟, 立即使用。

在多平行溶液相合成条件下, 将钠盐溶液(0.33M, 450 μ L, 0.15mmol)和 4-氯苄基溴溶液(2.0M THF 溶液, 98 μ L, 0.195mmol)依次加入小瓶中。将小瓶在 RT 下振摇 16 小时, 然后向小瓶中加入吗啉(40 μ L, 0.45mmol)、3,3',3''-次膦基三(苯磺酸)三钠盐溶液(0.15M 水溶液, 200 μ L, 0.03mmol)和乙酸钨(II)的乙腈溶液(0.10M, 150 μ L, 0.15mmol), 将小瓶振摇 30 分钟。将反应混合物过滤, 用 50 μ L TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到 4-(4-氯苄基氨基)-*N*-环己基甲基-*N*-甲基苯甲酰胺: API-MS 371 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 6

类似于实施例 5, 通过将实施例 5 标题 A 的化合物转化为其钠盐, 将钠盐用适当的烷基化剂处理, 继之以去烯丙基化, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
6-1		$[\text{M}+1]^+$ 337	6-2		$[\text{M}+1]^+$ 367
6-3		$[\text{M}+1]^+$ 405	6-4		$[\text{M}+1]^+$ 415
6-5		$[\text{M}+1]^+$ 367	6-6		$[\text{M}+1]^+$ 395

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
6-7		[M+1] ⁺ 355	6-8		[M+1] ⁺ 409
6-9		[M+1] ⁺ 362	6-10		[M+1] ⁺ 409
6-11		[M+1] ⁺ 404	6-12		[M+1] ⁺ 437
6-13		[M+1] ⁺ 355	6-14		[M+1] ⁺ 411

实施例 7

类似于实施例 1 和 2 制备下列化合物。

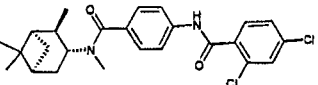
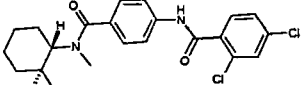
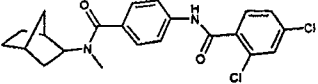
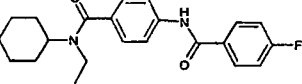
化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
7-1		[M+1] ⁺ 383	7-2		[M+1] ⁺ 383
7-3		[M+1] ⁺ 399	7-4		[M+1] ⁺ 383
7-5		[M+1] ⁺ 395	7-6		[M+1] ⁺ 399
7-7		[M+1] ⁺ 410	7-8		[M+1] ⁺ 395
7-9		[M+1] ⁺ 365	7-10		[M+1] ⁺ 410
7-11		[M+1] ⁺ 433	7-12		[M+1] ⁺ 365
7-13		[M+1] ⁺ 438	7-14		[M+1] ⁺ 433

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
7-15		[M+1] ⁺ 433	7-16		[M+1] ⁺ 438
7-17		[M+1] ⁺ 372	7-18		[M+1] ⁺ 383
7-19		[M+1] ⁺ 360	7-20		[M+1] ⁺ 360
7-21		[M+1] ⁺ 372	7-22		[M+1] ⁺ 372
7-23		[M+1] ⁺ 386	7-24		[M+1] ⁺ 386
7-25		[M+1] ⁺ 379	7-26		[M+1] ⁺ 379
7-27		[M+1] ⁺ 393	7-28		[M+1] ⁺ 393

实施例 8

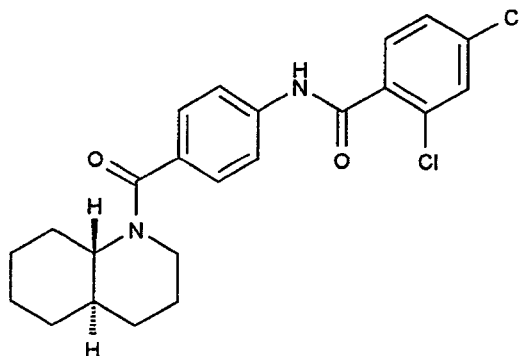
类似于实施例 1 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
8-1		[M+1] ⁺ 398	8-2		[M+1] ⁺ 418
8-3		[M+1] ⁺ 382	8-4		[M+1] ⁺ 390
8-5		[M+1] ⁺ 388	8-6		[M+1] ⁺ 336

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
8-7		(mp 107-114 °C)	8-8		(mp 80-90 °C)
8-9		(mp 85-100 °C)	8-9		

实施例 9

2,4-二氯-N-{4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基]苯基}-苯甲酰胺



A. (4-硝基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

向在冰浴中冷却的、10.0g (71.8mmol) 十氢喹啉与 18.6g (144mmol) 二异丙基乙胺的 150mL 二氯甲烷溶液中滴加 13.33g (71.8mmol) 4-硝基苯甲酰氯的溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时，然后用 1N HCl 水溶液洗涤两次。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥，减压除去溶剂。使残余物从乙醚/己烷中结晶三次，然后最后从乙醚中结晶一次，得到反式产物(4-硝基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮: m.p. 84-87°C; NMR (CDCl_3) 8.26 (d, 2H, $J = 7$), 7.55 (d, 2H, $J = 7$), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.87-1.04 (m, 12H)。

作为替代选择，如果残余物粗品使用己烷/EtOAc (60:40) 作为洗脱剂经色谱法处理四次，可以从顺式异构体(4-硝基苯基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮中分离出反式异构体: m.p. 103-106°C; NMR (CDCl_3) 8.28 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, $J = 7$), 4.82-4.51 (m, 1H), 3.54 - 3.25 (m, 1H), 3.22 - 2.77 (m, 1H), 2.08-0.90 (m 13H)。

B. (4-氨基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

将标题 A 化合物(4-硝基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

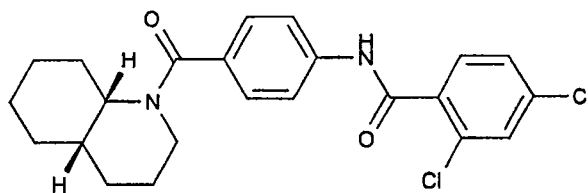
(2.0g)与 10% Pd/C (200mg)在 100mL 乙醇(EtOH)中的混合物在 1atm 下氢化 18 小时。通过 celite 真空过滤除去催化剂，浓缩滤液，得到(4-氨基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮。产物原样用于下一步骤。

C. 2,4-二氯-N-{4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}-苯甲酰胺

向标题 B 化合物(4-氨基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮 (1.8g, 6.9mmol)与 1.8g (13.8mmol)二异丙基乙胺的 10mL 二氯甲烷溶液中滴加 1.4g (6.9mmol) 2,4-二氯苯甲酰氯的溶液。将混合物在 RT 下搅拌 24 小时后，倒入 EtOAc 中。将混合物用 1N HCl 水溶液洗涤两次，用 8%碳酸氢钠(NaHCO₃)水溶液洗涤一次，用饱和氯化钠洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥，除去溶剂，使所得固体从冷 EtOH 中重结晶，得到 2,4-二氯-N-{4-[(4aR*,8aS*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}苯甲酰胺：m.p. 212-214°C; NMR (DMSO-*d*₆) 10.69 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 1.8), 7.73 (d, 2H, J = 8.4), 7.65 (d, 1H, J = 8.4), 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.4), 3.34 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.77-0.98 (m, 12H)。

实施例 10

2,4-二氯-N-{4-[(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}-苯甲酰胺



A. (4-氨基苯基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

将在实施例 9 步骤 A 中制备的(4-硝基苯基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮(200mg, 0.69mmol)的 75mL EtOH 溶液在 1atm 下用 10% Pd/C (20mg)氢化 18 小时。真空过滤除去催化剂，在减压下浓缩滤液，得到(4-氨基苯基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮。

B. 4-氯-N-{4-[(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}-苯甲酰胺

向标题 A 化合物(4-氨基苯基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

(120mg, 0.46mmol)与 120mg (0.92mmol)二异丙基乙胺的 25mL 二氯甲烷溶液中加入 74mg (0.47mmol) 4-氟苯甲酰氯。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时, 然后用 1N HCl 水溶液和水洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得到无定形固体。使其从 EtOAc 中重结晶, 得到 4-氟-N-{4-[(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}苯甲酰胺: m.p. 134-136°C; NMR (CDCl₃) 8.40 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 4.80-4.46 (m, 1H), 3.79-3.50 (m, 1H), 3.15-2.72 (m, 1H), 2.09-0.99 (m, 13H)。

实施例 11

类似于实施例 9 和 10, 使用实施例 9 标题 B 化合物或实施例 10 标题 A 化合物以及适当的 N-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯、磺酰氯、异氰酸酯或硫代异氰酸酯, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
11-1		[M+1] ⁺ 429	11-2		[M+1] ⁺ 370
11-3		[M+1] ⁺ 431	11-4		[M+1] ⁺ 353
11-5		[M+1] ⁺ 423	11-6		[M+1] ⁺ 417
11-7		[M+1] ⁺ 398	11-8		[M+1] ⁺ 431
11-9		[M+1] ⁺ 413	11-10		[M+1] ⁺ 421
11-11		[M+1] ⁺ 419	11-12		[M+1] ⁺ 393
11-13		[M+1] ⁺ 381	11-14		[M+1] ⁺ 369
11-15		[M+1] ⁺ 397	11-16		[M+1] ⁺ 407

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
11-17		$[M+1]^+$ 439	11-18		$[M+1]^+$ 356
11-19		$[M+1]^+$ 369	11-20		$[M+1]^+$ 366
11-21		$[M+1]^+$ 363	11-22		$[M+1]^+$ 344
11-23		$[M+1]^+$ 388	11-24		$[M+1]^+$ 392
11-25		$[M+1]^+$ 329	11-26		$[M+1]^+$ 372
11-27		$[M+1]^+$ 423	11-28		$[M+1]^+$ 367
11-29		$[M+1]^+$ 419	11-30		$[M+1]^+$ 385
11-31		$[M+1]^+$ 439	11-32		$[M+1]^+$ 490
11-33		$[M+1]^+$ 393	11-34		$[M+1]^+$ 364
11-35		$[M+1]^+$ 429	11-36		$[M+1]^+$ 410
11-37		$[M+1]^+$ 397	11-38		$[M+1]^+$ 360
11-39		$[M+1]^+$ 431	11-40		$[M+1]^+$ 360
11-41		$[M+1]^+$ 343	11-42		$[M+1]^+$ 386

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
11-43		[M+1] ⁺ 383	11-44		[M+1] ⁺ 384
11-45		[M+1] ⁺ 352	11-46		[M+1] ⁺ 372
11-47		[M+1] ⁺ 395	11-48		[M+1] ⁺ 364
11-49		[M+1] ⁺ 431	11-50		[M+1] ⁺ 442
11-51		[M+1] ⁺ 526	11-52		[M+1] ⁺ 353
11-53		[M+1] ⁺ 421	11-54		[M+1] ⁺ 356
11-55		[M+1] ⁺ 441	11-56		[M+1] ⁺ 381
11-57		[M+1] ⁺ 399	11-58		[M+1] ⁺ 381
11-59		[M+1] ⁺ 411	11-60		[M+1] ⁺ 423
11-61		[M+1] ⁺ 431	11-62		[M+1] ⁺ 377
11-63		[M+1] ⁺ 415	11-64		[M+1] ⁺ 405
11-65		[M+1] ⁺ 462	11-66		[M+1] ⁺ 397
11-67		[M+1] ⁺ 427	11-68		[M+1] ⁺ 393
11-69		[M+1] ⁺ 442	11-70		[M+1] ⁺ 395

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
11-71		[M+1] ⁺ 364	11-72		[M+1] ⁺ 445
11-73		[M+1] ⁺ 434	11-74		[M+1] ⁺ 369
11-75		[M+1] ⁺ 358	11-76		[M+1] ⁺ 420

实施例 12

类似于实施例 9, 从 2-氯-4-硝基苯甲酰氯和十氢喹啉开始, 将类似于实施例 9 标题 B 化合物的中间体 4-氨基-2-氯苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
12-1		[M+1] ⁺ 497	12-2		[M+1] ⁺ 461
12-3		[M+1] ⁺ 378	12-4		[M+1] ⁺ 441
12-5		[M+1] ⁺ 378	12-6		[M+1] ⁺ 351
12-7		[M+1] ⁺ 392	12-8		[M+1] ⁺ 365
12-9		[M+1] ⁺ 406	12-10		[M+1] ⁺ 379
12-11		[M+1] ⁺ 482	12-12		[M+1] ⁺ 393

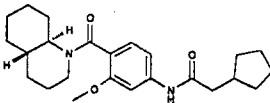
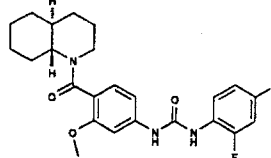
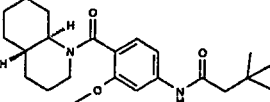
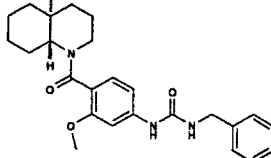
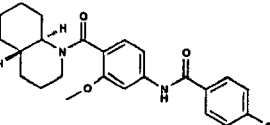
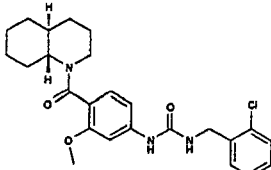
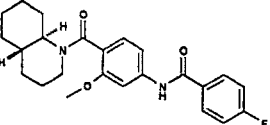
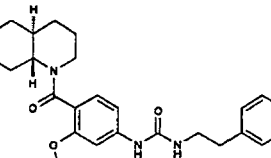
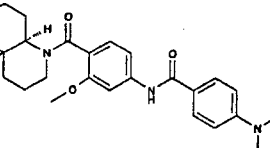
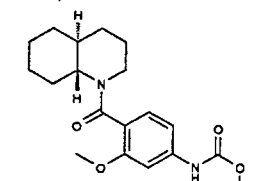
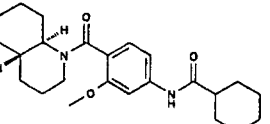
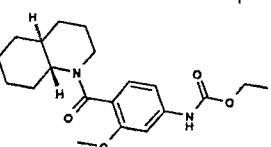
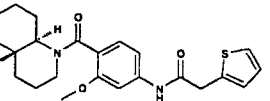
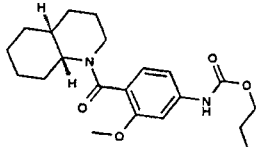
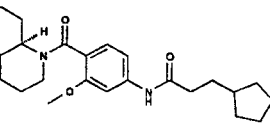
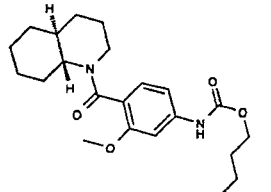
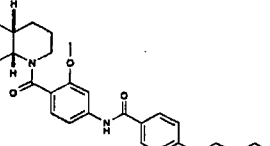
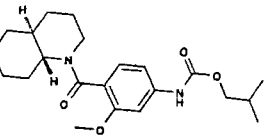
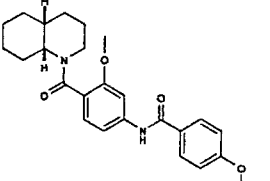
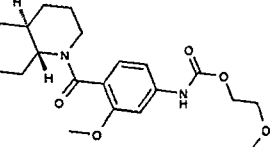
化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
12-13		$[M+1]^+$ 465	12-14		$[M+1]^+$ 395
12-15		$[M+1]^+$ 484	12-16		$[M+1]^+$ 405
12-17		$[M+1]^+$ 431	12-18		$[M+1]^+$ 428
12-19		$[M+1]^+$ 403	12-20		$[M+1]^+$ 462
12-21		$[M+1]^+$ 422	12-22		$[M+1]^+$ 414
12-23		$[M+1]^+$ 418	12-24		$[M+1]^+$ 447
12-25		$[M+1]^+$ 456	12-26		$[M+1]^+$ 432
12-27		$[M+1]^+$ 442	12-28		$[M+1]^+$ 444
12-29		$[M+1]^+$ 456	12-30		$[M+1]^+$ 428
12-31		$[M+1]^+$ 496	12-32		$[M+1]^+$ 476
12-33		$[M+1]^+$ 444	12-34		$[M+1]^+$ 473

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
12-35		[M+1] ⁺ 448	12-36		[M+1] ⁺ 427

实施例 13

类似于实施例 9, 从 2-甲氧基-4-硝基苯甲酰氯或 3-甲氧基-4-硝基苯甲酰氯和十氢喹啉开始, 将类似于实施例 9 标题 B 化合物或实施例 10 标题 A 化合物的中间体 4-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺或 4-氨基-3-甲氧基苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

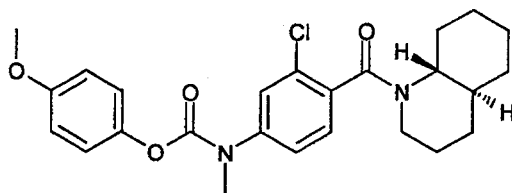
化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
13-1		[M+1] ⁺ 461	13-2		[M+1] ⁺ 452
13-3		[M+1] ⁺ 418	13-4		[M+1] ⁺ 438
13-5		[M+1] ⁺ 493	13-6		[M+1] ⁺ 452
13-7		[M+1] ⁺ 479	13-8		[M+1] ⁺ 490
13-9		[M+1] ⁺ 477	13-10		[M+1] ⁺ 440
13-11		[M+1] ⁺ 441	13-12		[M+1] ⁺ 469

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
13-13		$[M+1]^+$ 399	13-14		$[M+1]^+$ 445
13-15		$[M+1]^+$ 387	13-16		$[M+1]^+$ 423
13-17		$[M+1]^+$ 427	13-18		$[M+1]^+$ 457
13-19		$[M+1]^+$ 411	13-20		$[M+1]^+$ 437
13-21		$[M+1]^+$ 436	13-22		$[M+1]^+$ 347
13-23		$[M+1]^+$ 399	13-24		$[M+1]^+$ 361
13-25		$[M+1]^+$ 413	13-26		$[M+1]^+$ 375
13-27		$[M+1]^+$ 413	13-28		$[M+1]^+$ 390
13-29		$[M+1]^+$ 466	13-30		$[M+1]^+$ 390
13-31		$[M+1]^+$ 423	13-32		$[M+1]^+$ 392

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
13-33		[M+1] ⁺ 461	13-34		[M+1] ⁺ 402
13-35		[M+1] ⁺ 429	13-36		[M+1] ⁺ 472
13-37		[M+1] ⁺ 429	13-38		[M+1] ⁺ 424
13-39		[M+1] ⁺ 400	13-40		[M+1] ⁺ 458
13-41		[M+1] ⁺ 374	13-42		[M+1] ⁺ 440
13-43		[M+1] ⁺ 374	13-44		[M+1] ⁺ 424
13-45		[M+1] ⁺ 388	13-46		[M+1] ⁺ 411
13-47		[M+1] ⁺ 402	13-48		[M+1] ⁺ 461
13-49		[M+1] ⁺ 414	13-50		[M+1] ⁺ 461

实施例 14

{3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}甲基-氨基甲酸 4-甲氧基苯基酯



A. {3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}甲基-氨基甲酸烯丙酯

将如实施例 12 所举例说明制备的(4-氨基-2-氯苯基)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮(730mg, 2.50mmol)的 20mL THF 溶液依次用 NMM (0.41mL, 3.75mmol)和氯甲酸烯丙酯(0.37mL, 3.25mmol)处理。将反应物在 RT 下搅拌 16 小时, 然后在 EtOAc 与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到黄色泡沫。将残余物溶于 20mL DMF 中, 用氢氧化钠(150mg, 3.75mmol)处理。在 RT 下搅拌 10 分钟后, 加入碘代甲烷(0.20mL, 3.25mmol)。将反应物在 RT 下另外搅拌 4 小时, 然后用饱和氯化铵水溶液淬灭。将产物溶于 EtOAc 中, 将有机层依次用饱和氯化锂水溶液和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到{3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}甲基氨基甲酸烯丙酯: API-MS 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。产物无需纯化即可使用。

B. (2-氯-4-甲氨基-苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

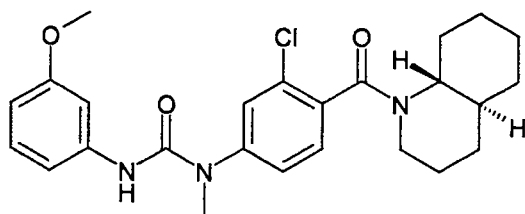
将标题 A 化合物{3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}甲基氨基甲酸烯丙酯(975mg, 2.50mmol)的 22mL 乙腈/水(10:1)溶液依次用吗啉(0.65mL, 7.5mmol)、3,3',3''-次膦基三(苯磺酸)三钠盐(284mg, 0.50mmol)和乙酸钨(II) (561mg, 2.5mmol)处理。将混合物在 RT 下搅拌 3h, 然后在 EtOAc 与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经色谱法纯化(洗脱剂为含 30% EtOAc 的己烷), 得到(2-氯-4-甲氨基-苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮, 为黄色油状物: NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.00-1.44 (m), 1.55-1.76 (m), 2.33 (宽 s, 1H), 2.67 (d, 3H, $J = 5.1$), 2.92 (d, 1H, $J = 6.4$), 3.26 (宽 s), 3.56 (t, 2H, $J = 4.5$), 5.15-5.21 (m, 1H), 5.73-5.86 (m, 1H), 6.16 (app q, 1H, $J = 4.7$), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.89 (宽 s, 1H); API-MS 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

C. {3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-喹啉-1-羰基]-苯基}甲基-氨基甲酸 4-甲氧基苯基酯

在多平行溶液相合成条件下, 将 NMM 溶液(2.0 M THF 溶液, 150 μ L, 0.30mmol)和氯甲酸对甲氧基苯基酯溶液(1.0M THF 溶液, 225 μ L, 0.225mmol)依次加入含有标题 B 化合物(2-氯-4-甲氨基-苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮溶液(0.43M DMF 溶液, 349 μ L, 0.15mmol)的小瓶中。将小瓶在 RT 下振摇 16 小时, 然后向小瓶中加入氢氧化锂水溶液(1.5N, 150 μ L, 0.225mmol), 将小瓶另外振摇 15 分钟。将反应混合物用 50 μ L TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到 3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-甲基氨基甲酸 4-甲氧基苯基酯: API-MS 458 [M+H]⁺。

实施例 15

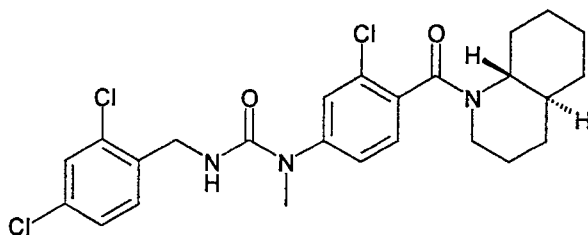
1-{3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]苯基}-3-(3-甲氧基苯基)-1-甲基脲



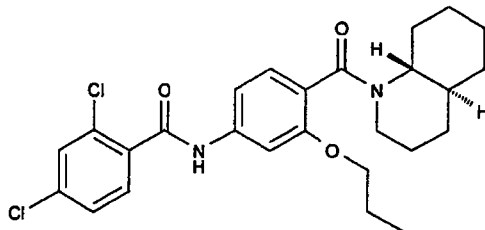
类似于实施例 14 制备标题化合物: API-MS 457 [M+H]⁺。

实施例 16

1-{3-氯-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-3-(2,4-二氯-苄基)-1-甲基脲



类似于实施例 14 制备标题化合物: API-MS 510 [M+H]⁺。

实施例 17**2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-3-丙氧基-苯基]苯甲酰胺****A. 2-羟基-4-硝基苯甲酸**

将 2-甲氧基-4-硝基苯甲酸(5.00g, 25.38mmol)、25mL 48% HBr 与 25mL 冰乙酸的混合物在 90°C 下加热 72 小时。将混合物冷却至 RT，倒入冰水中。真空过滤收集产物，用水洗涤，在 50°C 真空干燥箱中干燥 16 小时，得到 2-羟基-4-硝基苯甲酸，为淡黄色固体：NMR (DMSO-*d*₆) 7.69-7.73 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H), 12.55 (宽 s, 1 H); API-MS 182 [M-H]⁻。

B. 2-烯丙氧基-4-硝基苯甲酸烯丙酯

将标题 A 化合物 2-羟基-4-硝基苯甲酸(1.937g, 10.58mmol)的 40mL DMF 溶液用氢氧化钠(931mg, 23.28mmol)处理。在 RT 下搅拌 20 分钟后，加入烯丙基溴(2.61mL, 23.28mmol)，将反应物在 RT 下搅拌 16 小时。用 1N HCl 水溶液淬灭反应，将产物溶于 EtOAc 中。将有机层依次用饱和氯化锂水溶液和盐水洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩。经快速色谱法纯化(含 10% EtOAc 的己烷)，得到 2-烯丙氧基-4-硝基苯甲酸烯丙酯，为黄色油状物：NMR (CDCl₃) 4.72-4.74 (m, 2H), 4.83-4.86 (m, 2H), 5.29-5.57 (m, 4H), 5.97-6.13 (m, 2H), 7.80-7.94 (m, 3H)。

C. 2-烯丙氧基-4-硝基苯甲酸

将氢氧化钠(1.13g, 28.23mmol)的 10mL 水溶液加入到标题 B 化合物 2-烯丙氧基-4-硝基苯甲酸烯丙酯(1.49g, 5.65mmol)的 40mL THF 溶液中。将反应物在 RT 下搅拌 16 小时，然后用 1N HCl 水溶液酸化。将产物溶于 EtOAc 中，将有机层用盐水洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩，得到 2-烯

丙氧基-4-硝基苯甲酸，为淡黄色固体: NMR (CDCl₃) 4.89 (d, 2H, J = 5.3), 5.48-5.61 (m, 2H), 6.05-6.18 (m, 1H), 7.84-7.98 (m, 2H), 8.29-8.33 (m, 1H).

D. (2-烯丙氧基-4-硝基苯基)-[八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-甲酮

在 0°C 下，将草酰氯(0.65mL, 7.47mmol)滴加到标题 C 化合物 2-烯丙氧基-4-硝基苯甲酸(1.11g, 4.98mmol)在 0.50mL DMF 与 40mL CH₂Cl₂ 中的溶液中。将反应物在 0°C 下搅拌 1 小时，然后依次加入 NMM (1.37mL, 12.45mmol)和十氢喹啉(832mg, 5.97mmol)。将反应物温热至 RT，搅拌 3 小时。使混合物在 EtOAc 与 1N NaOH 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩。经快速色谱法纯化(含 25% EtOAc 的己烷)，得到(2-烯丙氧基-4-硝基苯基)-[八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-甲酮，为黄色油状物: NMR (CDCl₃) 1.24-1.76 (m, 13H), 2.42 (宽 s, 1H), 3.01-3.58 (m, 2H), 4.64 (宽 s, 2H), 5.38 (app dd, 2H, J = 30.1, 9.8), 5.96-5.99 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.73-7.89 (m, 2H); API-MS 345 [M+H]⁺。

E. (4-氨基-2-丙氧基苯基)-[八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-甲酮

将标题 D 化合物(2-烯丙氧基-4-硝基苯基)-[八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-甲酮(1.15g, 3.43mmol)与 10% Pd/C (50mg)在 15mL EtOAc 与 15mL EtOH 的混合物中的混合物在 1atm 氢气和 RT 下氢化 16 小时。通过 celite 真空过滤除去催化剂。残余物经快速色谱法纯化(含 50% EtOAc 的己烷)，得到(4-氨基-2-丙氧基-苯基)-[八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-甲酮，为黄色泡沫: NMR (DMSO-*d*₆) 0.95 (t, 3H, J = 7.3), 1.15-1.72 (m, 15H), 3.20 (宽 s, 3H), 3.80 (t, 2H, J = 6.4), 5.31 (宽 s, 2H), 6.10-6.17 (m, 2H), 6.71-6.79 (m, 1H); API-MS 317 [M+H]⁺。

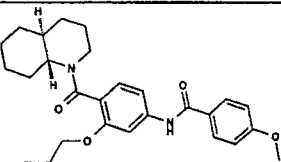
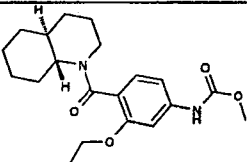
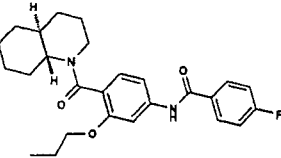
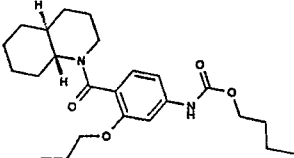
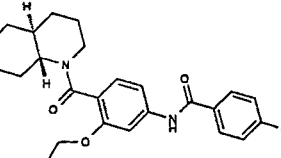
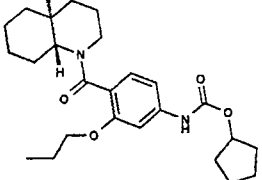
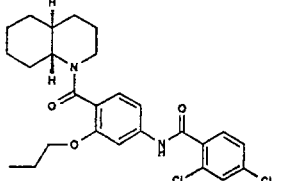
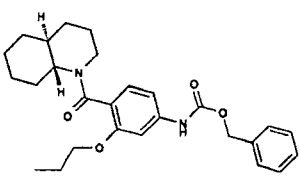
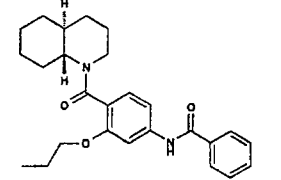
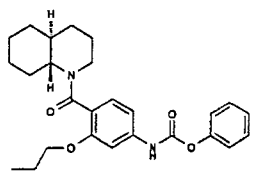
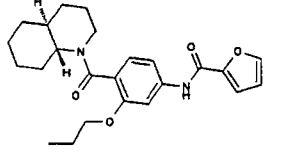
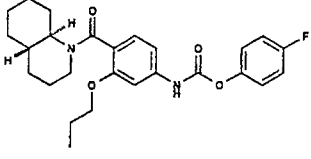
F. 2,4-二氯-N-[4-(八氢-1(2H)-喹啉-1-羧基)-3-丙氧基苯基]-苯甲酰胺

在多平行溶液相合成条件下，将 NMM 溶液(2.0M THF 溶液, 135μL, 0.27mol)和 2,4-二氯苯甲酰氯溶液(1.0M THF 溶液, 225μL, 0.225mmol)依次加入含有标题 E 化合物(4-氨基-2-丙氧基苯基)-[八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-

甲酮溶液(0.60M DMF 溶液, 250 μ L, 0.15mmol)的小瓶中。将小瓶在 RT 下振摇 16 小时。将氢氧化锂水溶液(1.5N, 100 μ L, 0.15mmol)加入小瓶中, 将小瓶振摇 20 分钟。将反应混合物用 50 μ L TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到 2,4-二氯-N-[4-(八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-3-丙氧基苯基]苯甲酰胺: API-MS 489 [M+H]⁺。

实施例 18

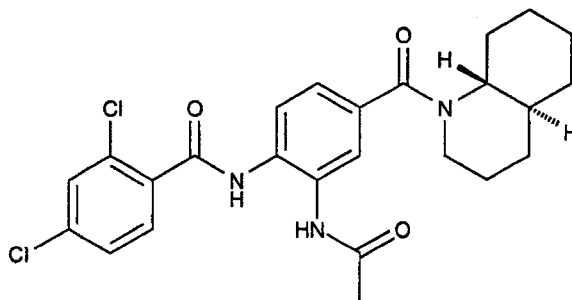
类似于实施例 17, 将实施例 17 标题 E 化合物用适当的 N-衍生化剂如羧酸活化衍生物或氯甲酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
18-1		[M+1] ⁺ 452	18-2		[M+1] ⁺ 376
18-3		[M+1] ⁺ 439	18-4		[M+1] ⁺ 418
18-5		[M+1] ⁺ 455	18-6		[M+1] ⁺ 430
18-7		[M+1] ⁺ 489	18-8		[M+1] ⁺ 452
18-9		[M+1] ⁺ 422	18-10		[M+1] ⁺ 438
18-11		[M+1] ⁺ 411	18-12		[M+1] ⁺ 455

实施例 19

N-{2-乙酰氨基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰

胺



A. (4-氨基-3-硝基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

向 8.5g (59.2mmol) 十氢喹啉、10.8g (59.2mmol) 4-氨基-3-硝基苯甲酸与 8.0g (59.2mmol) 1-羟基苯并三唑(HOBT)的 100mL DMF 溶液中加入 11.4g (59.2mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时，然后缓慢加入水。过滤所得沉淀，用水洗涤，在真空下干燥。从甲醇(MeOH)中重结晶，得到(4-氨基-3-硝基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮: m.p. 212-215°C; NMR (DMSO-*d*₆) 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, *J* = 8.7), 7.03 (d, 1H, *J* = 9.0), 3.52-3.14 (m, 3H), 2.06 (d, 1H, *J* = 12.1), 1.81-0.93 (m, 12H)。

B. 2,4-二氯-N-{2-硝基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-苯甲酰胺

向 6.06g (20mmol) 标题 A 化合物(4-氨基-3-硝基苯基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮与 0.7g 4-二甲基-氨基吡啶(DMAP)的 70mL 吡啶溶液中加入 4.6g (21mmol) 2,4-二氯苯甲酰氯。将混合物在 70°C 下加热 1 小时，然后在 RT 下搅拌 18 小时。另外加入 2.1g 酰氯，将反应混合物在 85°C 下加热 16 小时。在减压下除去吡啶，得到浓稠油状物，将其溶于二氯甲烷中，连续用水、3N HCl 水溶液和稀氢氧化铵洗涤。有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥，减压除去溶剂，残余物进行快速色谱法，使用含 1% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂，得到 2,4-二氯-N-{2-硝基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-苯甲酰胺。使分析样本从乙醚/己烷中结晶: m.p. 165-166°C; NMR (CDCl₃) 10.95 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, *J* = 8.8), 8.34 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.1), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 3.55-3.34 (m,

3H), 2.27 (m, 1H), 1.86-1.04 (m, 12H).

C. *N*-{2-氨基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰胺

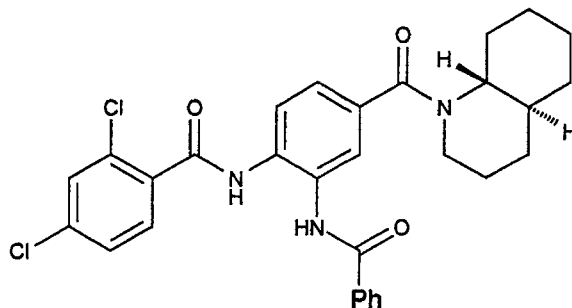
将 2.4g (5mmol) 标题 B 化合物 2,4-二氯-*N*-{2-硝基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-苯甲酰胺与 0.7g 5% 披钨碳(硫化物)在 150mL MeOH/二氯甲烷(1:1)中的混合物在 50psi 下氢化 3 小时。过滤除去催化剂, 减压除去溶剂, 得到泡沫。从乙醚中重结晶, 得到 *N*-{2-氨基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰胺: mp 208-210°C; NMR (CDCl₃) 9.56 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 8.3), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 8.3), 6.66 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.39-3.15 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.84-0.97 (m, 14H).

D. *N*-{2-乙酰氨基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰胺

向 178mg (0.4mmol) 标题 C 化合物 *N*-{2-氨基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰胺与 111mg (1.1mmol) 三乙胺的 4mL 二氯甲烷溶液中加入 102mg (1.0mmol) 乙酸酐。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时, 然后用水洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。残余物进行快速色谱法, 使用含 2% MeOH 的二氯甲烷作为洗脱剂。使产物从乙醚中结晶, 得到 *N*-{2-乙酰氨基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰胺: m.p. 187-188°C; NMR (CDCl₃) 9.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.3), 7.48 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.33-3.17 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.82-0.99 (m, 14H).

实施例 20

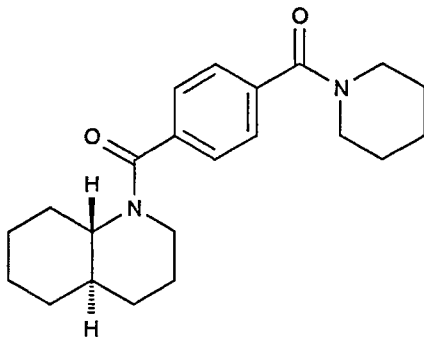
N-{2-苯甲酰氨基-4-[(4*aS**,8*aR**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基]-苯基}-2,4-二氯-苯甲酰胺



类似于实施例 19 制备标题化合物: API-MS 551 $[M+1]^+$.

实施例 21

(4*aS**,8*aR**)-八氢-喹啉-1-基-[4-(哌啶-1-羰基)-苯基]-甲酮

**A. 4-((4*aS**,8*aR**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-苯甲酸甲酯**

向 2.8g (20mmol) 十氢喹啉与 2.25g (22mmol) 三乙胺的 100mL 二氯甲烷溶液中滴加 4.0g (20mmol) 4-甲酯基苯甲酰氯在 10mL 二氯甲烷中的溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时后, 用 1N HCl 水溶液、1N NaOH 水溶液和水洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。残余物进行快速色谱法, 用己烷/EtOAc (3:2) 洗脱, 得到 4-((4*aS**,8*aR**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-苯甲酸甲酯: m.p. 109-110°C; NMR ($CDCl_3$) 8.06 (d, 2H, $J = 8.4$), 7.45 (d, 2H, $J = 8.4$), 3.93 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.87-1.00 (m, 12H)。

B. 4-((4*aS,8*aR**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-苯甲酸**

向 3.0g (10mmol) 标题 A 化合物 4-((4*aS**,8*aR**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-苯甲酸甲酯

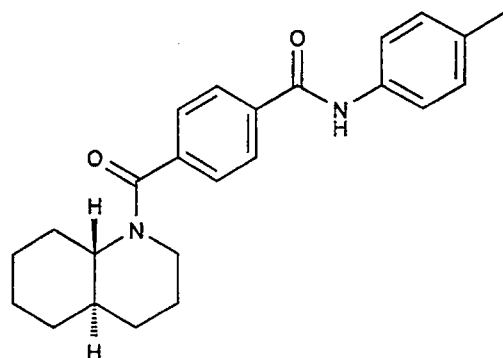
基)-苯甲酸甲酯的 50mL MeOH 溶液中加入 30mL (30mmol) 1N NaOH 水溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时后,在减压下除去 MeOH。将水溶液用 1N HCl 水溶液酸化,用 EtOAc 萃取。有机相经硫酸钠干燥,减压除去溶剂,得到 4-((4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯甲酸: m.p. 194-195°C; NMR (CDCl₃) 8.12 (d, 2H, J = 8.1), 7.48 (d, 2H, J = 8.1), 4.29 (s, 1H, 宽), 3.52 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.85-1.00 (m, 12H)。

C. (4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-[4-(哌啶-1-羰基)-苯基]甲酮

向 0.2g (0.7mmol)标题 B 化合物 4-((4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯甲酸、0.28g (1.4mmol) EDCI 与 0.12g (0.84mmol) HOBt 的 3mL 二氯甲烷溶液中加入 0.1g (0.7mmol)哌啶,将所得混合物在 RT 下搅拌 18 小时。加入 EtOAc,将混合物用 1N HCl 水溶液洗涤。有机相经无水硫酸镁(MgSO₄)干燥,减压除去溶剂。残余物进行快速色谱法,使用 EtOAc 作为洗脱剂,得到(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-[4-(哌啶-1-羰基)-苯基]-甲酮,为白色固体: m.p. 136-137°C; NMR (CDCl₃) 7.41 (s, 4H), 3.71 (m, 2H, 宽), 3.52 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 1.84-1.02 (m, 18H)。

实施例 22

4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-N-对甲苯基苯甲酰胺



A. 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰氯

向 100mg (0.35mmol)实施例 21 标题 B 化合物 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酸的 10mL 二氯甲烷溶液中加入 178mg (1.4mmol)草酰氯和一滴 DMF。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时,然后减压除去溶剂。

向残余物中加入二氯甲烷，减压除去溶剂。重复三次。所得产物 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰氯直接用于下一反应。

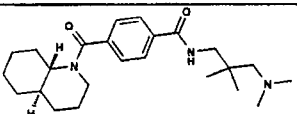
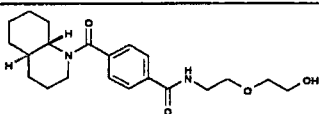
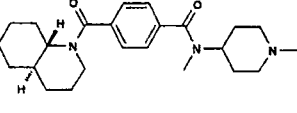
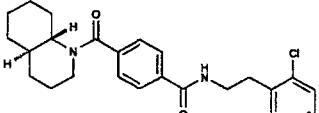
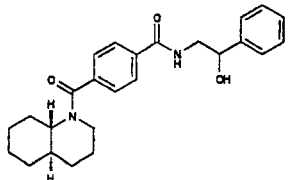
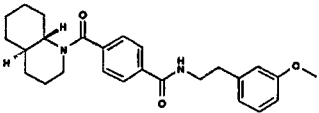
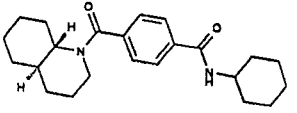
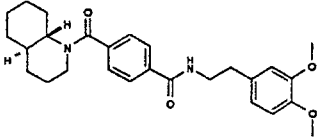
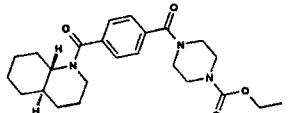
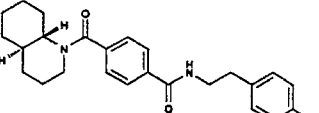
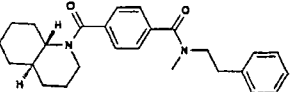
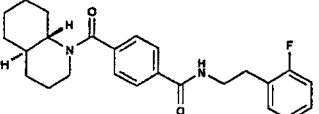
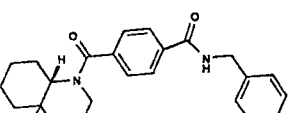
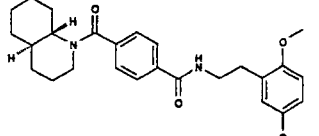
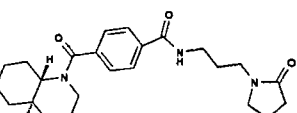
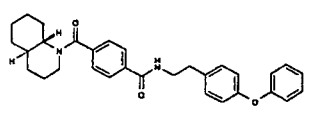
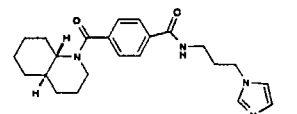
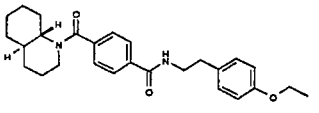
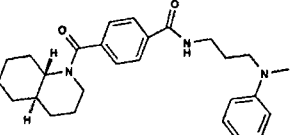
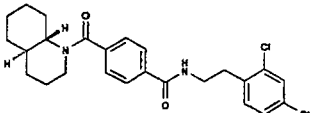
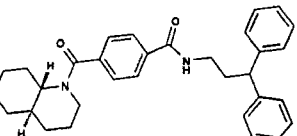
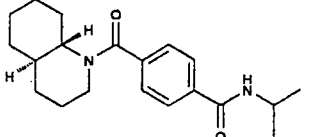
B. 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-N-对甲苯基苯甲酰胺

向标题 A 化合物 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰氯与 94mg (0.7mmol) 二异丙基乙胺的 10mL 二氯甲烷溶液中加入 38mg (0.35mmol) 对甲苯胺。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时，然后减压除去溶剂。残余物进行快速色谱法，用二氯甲烷/EtOH (69:4) 洗脱，得到 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-N-对甲苯基苯甲酰胺：m.p. 199-203°C; NMR (CDCl₃) 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1, 2H), 7.61 (d, J = 8.4, 2H), 7.34 (d, J = 8.1, 2H), 7.17 (d, J = 8.4, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.87-1.54 (m, 6H), 1.50-0.99 (m, 6H)。

实施例 23

类似于实施例 21 和 22，通过使实施例 21 标题 B 化合物或实施例 22 标题 A 化合物分别与适当的胺反应，制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
23-1		[M+1] ⁺ 377	23-2		[M+1] ⁺ 391
23-3		[M+1] ⁺ 371	23-4		[M+1] ⁺ 467
23-5		[M+1] ⁺ 378	23-6		[M+1] ⁺ 343
23-7		[M+1] ⁺ 407	23-8		[M+1] ⁺ 357
23-9		[M+1] ⁺ 460	23-10		[M+1] ⁺ 372

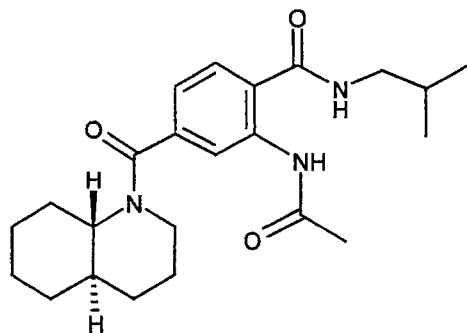
化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
23-11		[M+1] ⁺ 400	23-12		[M+1] ⁺ 375
23-13		[M+1] ⁺ 398	23-14		[M+1] ⁺ 425
23-15		[M+1] ⁺ 407	23-16		[M+1] ⁺ 421
23-17		[M+1] ⁺ 369	23-18		[M+1] ⁺ 451
23-19		[M+1] ⁺ 428	23-20		[M+1] ⁺ 425
23-21		[M+1] ⁺ 405	23-22		[M+1] ⁺ 409
23-23		[M+1] ⁺ 378	23-24		[M+1] ⁺ 451
23-25		[M+1] ⁺ 412	23-26		[M+1] ⁺ 483
23-27		[M+1] ⁺ 395	23-28		[M+1] ⁺ 435
23-29		[M+1] ⁺ 434	23-30		[M+1] ⁺ 459
23-31		[M+1] ⁺ 481	23-32		[M+1] ⁺ 329

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
23-33		[M+1] ⁺ 421	23-34		[M+1] ⁺ 397
23-35		[M+1] ⁺ 386	23-36		[M+1] ⁺ 419
23-37		[M+1] ⁺ 383	23-38		[M+1] ⁺ 381
23-39		[M+1] ⁺ 371	23-40		[M+1] ⁺ 388
23-41		[M+1] ⁺ 400	23-42		[M+1] ⁺ 399
23-43		[M+1] ⁺ 395	23-44		[M-1] ⁻ 383
23-45		[M+1] ⁺ 445	23-46		[M+1] ⁺ 403
23-47		[M+1] ⁺ 407	23-48		[M+1] ⁺ 397
23-49		[M+1] ⁺ 421	23-50		[M+1] ⁺ 343
23-51		[M+1] ⁺ 395	23-52		[M+1] ⁺ 417
23-53		[M+1] ⁺ 391	23-54		[M+1] ⁺ 357

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
23-55		[M+1] ⁺ 445	23-56		[M+1] ⁺ 403
23-57		[M+1] ⁺ 445	23-58		[M+1] ⁺ 391
23-59		[M+1] ⁺ 437	23-60		[M+1] ⁺ 405
23-61		[M+1] ⁺ 391	23-62		[M+1] ⁺ 433
23-63		[M+1] ⁺ 395	23-64		[M+1] ⁺ 461
23-65		[M+1] ⁺ 411	23-66		[M+1] ⁺ 433

实施例 24

2-乙酰氨基-N-异丁基-4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺



A. 2-硝基对苯二甲酸 4-甲酯

向 80g (379mmol) 2-硝基对苯二甲酸的 400mL MeOH 溶液中缓慢加入 40mL 浓硫酸。将混合物回流 1 小时，然后冷却至 RT。缓慢加入水直至发生结晶。过滤所得固体，用水洗涤，干燥，得到 2-硝基对苯二甲酸 4-甲酯：NMR (CDCl₃) 9.22 (s, 宽, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.96 (d, J = 7.9, 1H), 4.02 (s, 3H)。

B. 4-氯羰基-3-硝基苯甲酸甲酯

将 30.0g (119mmol)标题 A 化合物 2-硝基对苯二甲酸 4-甲酯在 45mL 亚硫酸氯中的混合物回流 1 小时。在减压下除去过量的亚硫酸氯，4-氯羰基-3-硝基苯甲酸甲酯粗品原样用于下一步骤。

C. *N*-异丁基-3-硝基对氨甲酰苯甲酸甲酯

在 10°C 下，向 29.4g (402mmol)异丁胺的 500mL 二氯甲烷溶液中滴加标题 B 化合物 4-氯羰基-3-硝基苯甲酸甲酯的 100mL 二氯甲烷溶液。使混合物温热至室温，然后用水洗涤。将有机相用 1N HCl 水溶液洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥。减压除去溶剂，使残余固体从乙醚/己烷中结晶，得到 *N*-异丁基-3-硝基对氨甲酰苯甲酸甲酯: m.p. 90-91°C; NMR (CDCl₃) 8.65 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8, 6H)。

D. *N*-异丁基-3-硝基对氨甲酰苯甲酸

向 14.0g (50mmol)标题 C 化合物 *N*-异丁基-3-硝基-对氨甲酰苯甲酸甲酯的 100mL MeOH 溶液中加入 60.0mL 1N NaOH 水溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时后，将混合物在冰浴中冷却，加入 21mL 3N HCl 水溶液。过滤所得固体，用水洗涤，干燥，得到 *N*-异丁基-3-硝基对氨甲酰苯甲酸: m.p. 255-257°C; NMR (DMSO-*d*₆) 8.78 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8, 6H)。

E. *N*-异丁基-2-硝基-4-[(4a*S,8a*R**)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺**

向 1.06g (4mmol)标题 D 化合物 *N*-异丁基-3-硝基-对氨甲酰苯甲酸、570mg (4.2mmol) HOBt 与 810mg (4.2mmol) EDCI 的 10mL DMF 溶液中加入 575mg (4.0mmol)十氢喹啉。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时后，加入水。过滤所得沉淀，用水洗涤，干燥，得到 *N*-异丁基-2-硝基-4-[(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺: m.p. 127-129°C; NMR (CDCl₃) 8.00 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.25 (m, 1H), 3.55-3.22 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89-1.59 (m, 7H), 1.51-1.00 (m, 5H), 1.01 (d, *J* =

6.6, 6H).

F. 2-氨基-*N*-异丁基-4-[(4a*S,8a*R**)-八氢-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺**

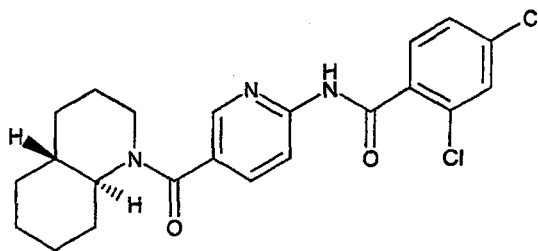
将 650mg (1.7mmol)标题 E 化合物 *N*-异丁基-2-硝基-4-[(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺的 25mL EtOH 溶液在 50psi 下用 100mg 5% Pd/C 氢化 16 小时。通过 celite 过滤催化剂，减压除去溶剂。将所得泡沫溶于二氯甲烷中，用稀氢氧化铵洗涤。有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥，减压除去溶剂。使残余固体从乙醚中结晶，得到 2-氨基-*N*-异丁基-4-[(4a*S**,8a*R**)-八氢-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺：m.p. 153-155°C; NMR (CDCl₃) 7.30 (d, *J* = 7.9, 1H), 6.67-6.56 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.51-3.26 (m, 2H), 3.24 (M, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.85-1.00 (m, 13H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 6H)。

G. 2-乙酰氨基-*N*-异丁基-4-[(4a*S,8a*R**)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺**

向 125mg (0.35mmol)标题 F 化合物 2-氨基-*N*-异丁基-4-[(4a*S**,8a*R**)-八氢-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺与 71mg (0.7mmol)三乙胺的 3mL 二氯甲烷溶液中加入 70mg (0.68mmol)乙酸酐。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时，然后用水洗涤。有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥，减压除去溶剂。使残余固体从乙醚/己烷中结晶，得到 2-乙酰氨基-*N*-异丁基-4-[(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-苯甲酰胺：m.p. 109-111°C; NMR (CDCl₃) 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.87-1.06 (m, 13H), 1.00 (d, *J* = 6.8, 6H)。

实施例 25

2,4-二氯-*N*-{5-[(4a*S,8a*R**)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-吡啶-2-基}-苯甲酰胺**



A. 6-氨基烟酸甲酯盐酸盐

在 50°C 下, 将亚硫酸氯滴加到搅拌的 6-氨基烟酸(7.5g, 54.3mmol)的 MeOH (100mL)悬浮液中。加入后, 将反应混合物回流 2 小时, 冷却, 然后在 RT 下搅拌 16 小时。在减压下浓缩反应混合物, 将固体残余物用乙醚研制, 过滤, 得到 6-氨基烟酸甲酯盐酸盐, 为白色固体: m.p. 183-185°C; NMR (MeOH- d_4) 3.98 (3H, S), 7.09 (1H, d), 8.38 (1H, dd), 8.51 (1H, d)。

B. 6-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-烟酸甲酯

在 0°C 下, 向搅拌的标题 A 化合物 6-氨基烟酸甲酯盐酸盐(1g, 5.31mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入三乙胺(1.4g, 13.3mmol)和 2,4-二氯苯甲酰氯(1.67g, 7.97mmol)。将混合物在 RT 下搅拌 4 小时, 用乙醚(50mL)稀释, 过滤, 在减压下浓缩。残余物经过二氧化硅快速色谱法纯化(含 33% EtOAc 的己烷), 得到 6-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-烟酸甲酯: API-MS 325 $[M+1]^+$ 。

C. 6-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-烟酸

将 4N NaOH 水溶液(3mL, 12mmol)加入到搅拌的标题 B 化合物 6-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-烟酸甲酯(1.2g, 3.68mmol)在 THF (4mL)与 MeOH (2mL)中的混合物中的溶液中。搅拌 10 小时后, 将反应混合物倒入 25mL 水中, 然后连续用乙醚萃取。水层用 6N HCl 水溶液酸化, 将产物溶于 EtOAc 中, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 在减压下浓缩。收集所得固体, 在高真空下干燥, 得到 6-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-烟酸: NMR (DMSO- d_6) 7.48-7.53 (2H, m), 7.63-7.82 (3H, m), 8.31 (2H, q), 8.88 (1H, s); API-MS 311.3 $[M+1]^+$, 309.5 $[M-1]^-$ 。

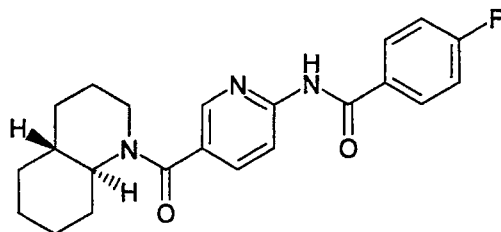
D. 2,4-二氯-N-{5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-吡啶-2-基}-苯甲

酰胺

向搅拌的标题 C 化合物 6-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-烟酸(1.1g, 3.54mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中加入十氢喹啉(545mg, 3.9mmol), 继之加入 DMAP (50mg, 0.41mmol)。将反应混合物在 RT 下搅拌, 加入 EDCI (1.2g, 6.28mmol)。在 RT 下搅拌过夜后, 将反应混合物倒入水中, 然后用 EtOAc 萃取。合并有机萃取液, 连续用 1N HCl 水溶液、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下浓缩。将残余物用乙醚研制, 得到 2,4-二氯-N-{5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-吡啶-2-基}-苯甲酰胺, 为白色固体: m.p. 202-203°C; IR (KBr) 2925, 1678, 1613, 1587, 1310, 855, 796; NMR (CDCl₃) 1.1-2.0 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 3.4-3.56 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.72 (2H, d), 7.81 (2H, dd), 8.38 (1H, s), 8.83 (1H, s); API-MS 432.4 [M+1]⁺, 430.6 [M-1]⁻

实施例 26

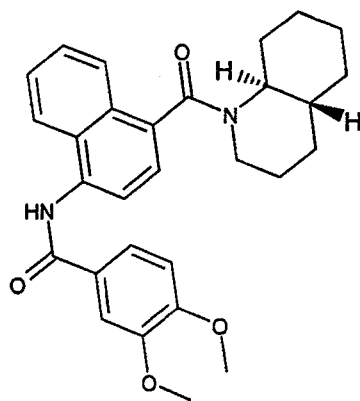
4-氟-N-{5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-吡啶-2-基}-苯甲酰胺



类似于实施例 25 制备标题化合物: m.p. 144-145°C; API-MS 382 [M+1]⁺。

实施例 27

3,4-二甲氧基-N-{4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-基}-苯甲酰胺



A. 4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰氨基)-萘-1-甲酸乙酯

向 0.31g (1.0mmol) 4-氨基-1-萘甲酸乙酯的甲磺酸盐(按照 Chem. Pharm. Bull., 第 32 卷, 第 10 期, 第 3977 页(1984)的方法制备)与 0.28g (2.2mmol)二异丙基乙胺的 30mL 1,2-二氯乙烷溶液中加入 0.20g (1.0mmol) 3,4-二甲氧基苯甲酰氯, 同时在 RT 和氮气下搅拌。将混合物在回流下搅拌 20 小时。将溶液冷却至 RT, 在真空中浓缩至油状。将油状物与水和乙醚搅拌直至发生结晶。收集固体, 干燥, 得到 4-[(3,4-二甲氧基-苯甲酰基)氨基]-1-萘甲酸乙酯: m.p. 144-146°C; 元素分析 $C_{22}H_{21}NO_5$; 理论值: C 69.64 H 5.58 N 3.69; 实测值: C 69.36 H 5.40 N 3.60; IR (KBr) 酯 C=O, 1710; 酰氨基 C=O 1650; API-MS 380 $[M+1]^+$, 378 $[M-1]^-$; NMR (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.43 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.73 (m, 5H), 8.13 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 10.50 (s, 1H)。

B. 4-[(3,4-二甲氧基苯甲酰基)氨基]-1-萘甲酸

向 0.10g (0.26mmol)标题 A 化合物 4-[(3,4-二甲氧基-苯甲酰基)氨基]-1-萘甲酸乙酯在 3mL 水和 3mL EtOH 中的悬浮液中滴加 0.3mL (0.30mmol) 1N NaOH 水溶液, 同时在 RT 和氮气下搅拌。将悬浮液在 RT 下搅拌 30 分钟, 在 80°C 下加热 1 分钟。将所得溶液冷却至 RT, 浓缩所生成的悬浮液。使浓缩物在 5mL 水与 5mL 二氯甲烷之间分配。分离水层, 加入 1N HCl 水溶液使之酸化。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 干燥, 得到 4-[(3,4-二甲氧基-苯甲酰基)-氨基]-1-萘甲酸: m.p. 256-259°C; 元素分析 $C_{20}H_{17}NO_5$; 理论值: C 68.37 H 4.88 N 3.99; 实测值: C 68.36 H 5.05 N 3.96; IR (KBr) 1682, 1646; API-MS 351.9 $[M+H]^+$, 350.0 $[M-H]^-$; NMR (DMSO- d_6) 3.87 (s, 6H),

7.13 (d, 1H), 7.70 (m, 5H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.49 (s, 1H), 13.10 (宽 s, 1H).

C. 4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰氨基)-萘-1-碳酰氯

向 0.15g (0.43mmol)标题 B 化合物 4-[(3,4-二甲氧基-苯甲酰基)氨基]-1-萘甲酸在 10mL 无水甲苯中的悬浮液中加入 0.0007g (0.65mmol)亚硫酸氯, 同时在 RT 和氮气下搅拌。将混合物在 45-55°C 下搅拌 20 小时。冷却至 RT 后, 过滤收集沉淀, 用甲苯和环己烷洗涤, 干燥, 得到 4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰氨基)-萘-1-碳酰氯: m.p. 167-171°C; NMR (DMSO- d_6): 3.87 (s, 6H), 7.13 (d, 1H), 7.70 (m, 5H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

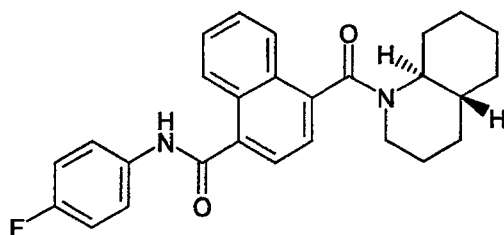
D. 3,4-二甲氧基-N-{4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-基}-苯甲酰胺

向 0.13g (0.36mmol)标题 C 化合物 4-[(3,4-二甲氧基-苯甲酰基)氨基]-1-萘碳酰氯与 0.047g (0.36mmol)二异丙基乙胺的 15mL 1,2-二氯乙烷溶液中加入 0.052g (0.36mmol)十氢喹啉, 同时在 RT 和氮气下搅拌。将混合物在 RT 下搅拌 64 小时。将溶液用 15mL 水洗涤, 有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到固体。从乙腈中重结晶, 得到 3,4-二甲氧基-N-[4-(八氢-1(2H)-喹啉-1(2H)-羰基)-萘-1-基]-苯甲酰胺: mp = 251-260°C; 元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$, 理论值: C 73.00 H 6.87 N 5.87, 实测值: C 72.90 H 6.87 N 5.75; IR (KBr) C=O 1655; API-MS 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 471 $[\text{M}-\text{H}]^-$; NMR (DMSO- d_6): 0.90-2.00 (宽 m, 16H), 3.86 (s, 6H), 7.13 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (m, 6H), 8.30 (m, 1H), 10.40 (s, 1H).

实施例 28

类似于实施例 27 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
28-1		[M+1] ⁺ 513	28-2		[M+1] ⁺ 449
28-3		[M+1] ⁺ 497	28-4		[M+1] ⁺ 431
28-5		[M+1] ⁺ 431	28-6		[M+1] ⁺ 499
28-7		[M+1] ⁺ 447	28-8		[M+1] ⁺ 483
28-9		[M+1] ⁺ 481	28-10		[M+1] ⁺ 443
28-11		[M+1] ⁺ 469	28-12		[M+1] ⁺ 375
28-13		[M+1] ⁺ 449	28-14		[M+1] ⁺ 505

实施例 29**4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸(4-氟苯基)-酰胺****A. 1,4-萘二甲酸甲酯**

将 1,4-萘二甲酸(12g, 55.5mmol)悬浮在 200mL MeOH 中。通入氯化氢气体达 10 分钟, 将反应物回流过夜。将所得混合物冷却至 RT, 然后在减压下浓缩。进行二氧化硅快速色谱法(洗脱剂: 含 33% EtOAc 的己烷), 得到 1,4-萘二甲酸甲酯, 为白色固体: NMR (CDCl₃) 4.01 (6H, s), 7.63 (2H, dd), 8.09 (2H, s), 8.82 (2H, dd)。

B. 1,4-萘一甲酸甲酯

将 NaOH (990mg, 24.5mmol) 的 5mL 水溶液加入到搅拌的标题 A 化合物 1,4-萘二甲酸甲酯(5.5g, 22.5mmol) 的 MeOH (35mL) 溶液中。将反应混合物回流半小时, 然后在减压下减少至体积的 1/3。将残余物用 100mL 水稀释, 用乙醚洗涤(2 × 20mL), 用 2N HCl 水溶液酸化, 用 EtOAc 萃取。收集有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩, 得到 1,4-萘一甲酸甲酯, 为白色固体: NMR (DMSO-*d*₆) 3.98 (3H, s), 7.71 (2H, dd), 8.1 (2H, s), 8.7 (1H, dd), 8.78-8.86 (1H, m)。

C. 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸甲酯

将标题 B 化合物 1,4-萘一甲酸甲酯(2.5g, 10.9mmol) 的亚硫酸氯(15mL) 溶液搅拌并回流 3 小时, 直至反应混合物变为澄清。浓缩混合物以除去过量亚硫酸氯, 将残余物溶于二氯甲烷(20mL) 中。将所得溶液冷却至 0°C, 加入十氢喹啉(1.5g, 10.8mmol), 然后滴加三乙胺(1.5mL, 10.9mmol)。加入后, 将反应混合物在 RT 下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。合并有机萃取液, 连续用 1N HCl 水溶液、水、饱和 NaHCO₃ 水溶

液和水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩。进行二氧化硅快速色谱法(洗脱剂: 含 25% EtOAc 的己烷), 得到 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸甲酯, 为油状物: NMR (CDCl_3) 1.12-1.93 (12H, m), 2.61-2.92 (1H, m), 3.1-3.29 (1H, m), 3.7-3.79 (2H, m), 4.0 (3H, S), 7.49 (1H, dd), 7.5-7.68 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 8.91 (1H, d)。

D. 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸

向搅拌的标题 C 化合物 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸甲酯(3g, 8.5mmol)的 10mL MeOH:THF (1:1)溶液中加入 2N NaOH 水溶液(5mL)。将反应混合物搅拌 3 小时, 然后用水稀释, 用乙醚洗涤。收集水层, 用浓 HCl 酸化, 然后用 EtOAc 萃取, 将有机溶液经无水 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸, 为白色固体: NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.0-1.9 (12H, m), 2.1-2.45 (1H, m), 2.72-3.0 (1H, m), 3.12-3.6 (2H, m), 7.42 (1H, dd), 7.59-7.82 (3H, m), 8.1 (1H, d), 8.82 (1H, d)。

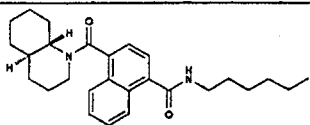
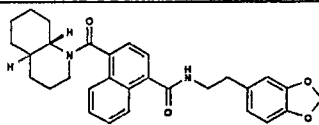
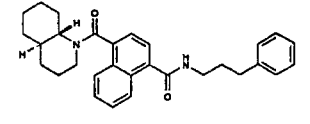
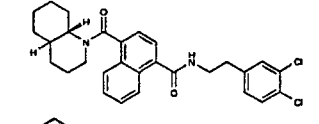
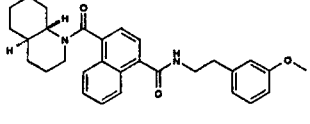
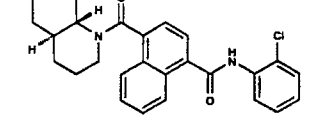
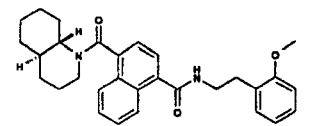
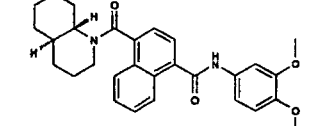
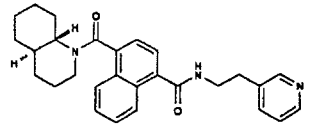
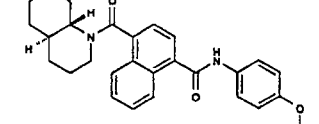
E. 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸(4-氟苯基)-酰胺

将标题 D 化合物 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸(199mg, 0.59mmol)的亚硫酸氯(1mL)溶液搅拌并回流 3 小时, 直至反应混合物变为澄清。浓缩混合物以除去过量亚硫酸氯, 将残余物溶于二氯甲烷(3mL)中。将所得溶液冷却至 0°C , 加入 4-氟苯胺(70mg, 0.63mmol), 然后滴加三乙胺(88 μL , 0.63mmol)。加入后, 将反应混合物在 RT 下搅拌 4 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。合并有机萃取液, 连续用 1N HCl 水溶液、水、饱和 NaHCO_3 水溶液和水洗涤, 将有机溶液经无水 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩。进行二氧化硅快速色谱法(洗脱剂: 含 33% EtOAc 的己烷), 得到 4-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-萘-1-甲酸(4-氟苯基)-酰胺: NMR (CDCl_3) 1.0-1.13 (2H, M), 1.3-1.78 (8H, m), 1.8-1.92 (2H, m), 2.4-2.48 (1H, m), 2.62-3.12 (3H, m), 3.63 (1H, m), 6.8 (1H, d), 7.03 (2H, t), 7.33-7.5 (3H, m), 7.59-7.7 (1H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 8.08-8.15 (1H, m); API-MS 431.5 $[\text{M}+1]^+$, 429.8 $[\text{M}-1]^-$ 。

实施例 30

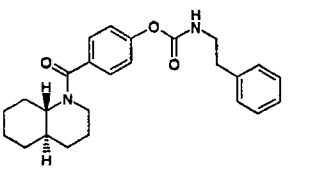
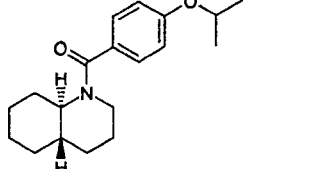
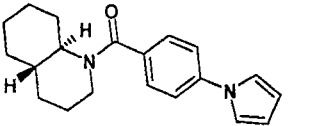
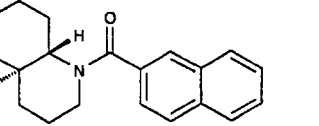
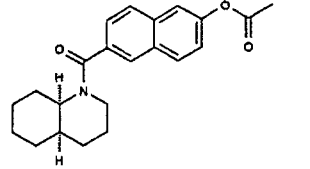
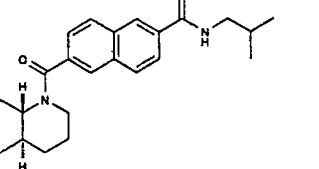
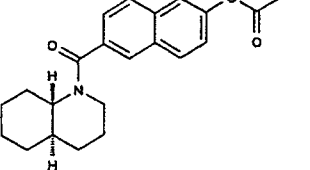
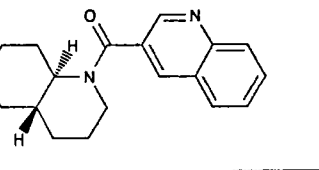
类似于实施例 29 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
30-1		[M+1] ⁺ 393	30-2		[M+1] ⁺ 443
30-3		[M+1] ⁺ 419	30-4		[M+1] ⁺ 476
30-5		[M+1] ⁺ 471	30-6		[M+1] ⁺ 446
30-7		[M+1] ⁺ 510	30-8		[M+1] ⁺ 408
30-9		[M+1] ⁺ 477	30-10		[M+1] ⁺ 443
30-11		[M+1] ⁺ 460	30-12		[M+1] ⁺ 476
30-13		[M+1] ⁺ 428	30-14		[M+1] ⁺ 442
30-15		[M+1] ⁺ 456	30-16		[M+1] ⁺ 439
30-17		[M+1] ⁺ 486	30-18		[M+1] ⁺ 470
30-19		[M+1] ⁺ 534	30-20		[M+1] ⁺ 490
30-21		[M+1] ⁺ 510	30-22		[M+1] ⁺ 406
30-23		[M+1] ⁺ 481	30-24		[M+1] ⁺ 482

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
30-25		$[M+1]^+$ 422	30-26		$[M+1]^+$ 487
30-27		$[M+1]^+$ 456	30-28		$[M+1]^+$ 510
30-29		$[M+1]^+$ 472	30-30		$[M+1]^+$ 448
30-31		$[M+1]^+$ 472	30-32		$[M+1]^+$ 474
30-33		$[M+1]^+$ 443	30-34		$[M+1]^+$ 444

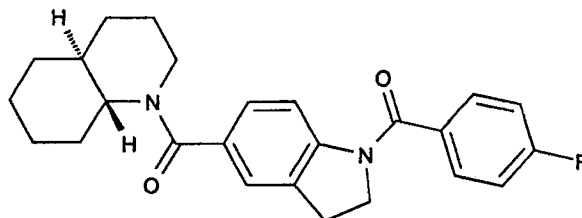
实施例 31

利用前面实施例所述工艺制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
31-1		(mp 153-154°C)	31-2		$[M+1]^+$ 302
31-3		$[M+1]^+$ 309	31-4		$[M+1]^+$ 294
31-5		$[M+1]^+$ 352	31-6		$[M+1]^+$ 393
31-7		$[M+1]^+$ 352	31-8		$[M+1]^+$ 295

实施例 32

(4-氟-苯基)-{5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-2,3-二氢-吲哚-1-基}-甲酮

**A. 5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚**

将 1-乙酰基-5-溴-二氢吲哚(20.00g, 83.3mmol)与氢氧化钾(23.33g, 416.66mmol)在 200mL THF 与 40mL MeOH 中的溶液回流 2 小时。将溶液冷却，蒸发至接近干燥。将残余物溶于水中，用乙醚萃取三次。合并乙醚层，用盐水洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，浓缩。在真空下干燥产物，得到 5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚: NMR (CDCl_3) 3.0 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.75 (宽 s, 1H), 6.5 (d, 1h), 7.05 (dd, 1H), 7.2 (s, 1H)。

B. 5-溴-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯

将标题 A 化合物 5-溴-2,3-二氢-1H-吲哚(15.75g, 79.54mmol)在 200mL 乙腈与 200mL 二氯甲烷中的溶液用 DMAP (0.971g, 7.95mmol)和二碳酸二叔丁酯(19.14g, 87.49mmol)处理。将溶液在 RT 下搅拌 16 小时。将混合物用 300mL 二氯甲烷稀释，用 1N HCl 水溶液洗涤两次，用盐水洗涤一次，经无水 MgSO_4 干燥，浓缩，得到 5-溴-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯。

C. 2,3-二氢-吲哚-1,5-二甲酸 1-叔丁酯

将标题 B 化合物 5-溴-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯(15.86g, 53.22mmol)的 500mL THF 溶液冷却至 -73°C ，用正丁基锂(1.6M 己烷溶液, 53.22mL, 85.15mmol)处理。在 -73°C 下 15 分钟后，向溶液中通入干燥 CO_2 达 40 分钟。将反应物在 -73°C 下保持 1 小时，温热至 0°C 达 1 小时，然后温热至 RT 达 1 小时。将混合物倒入 1N HCl 水溶液中，用乙醚萃取两次。合并乙醚层，用盐水洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，浓缩，得到 2,3-二氢-吲哚-1,5-

二甲酸 1-叔丁酯, 为白色固体: NMR (DMSO- d_6) 1.51 (s, 9H), 3.10 (t, 2H, $J = 8.75$), 3.69 (t, 2H, $J = 8.80$), 7.73-7.79 (m, 3 H), 12.62 (宽 s, 1 H).

D. 5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯

将标题 C 化合物 2,3-二氢-吲哚-1,5-二甲酸 1-叔丁酯(2.63g, 10mmol)在 40mL 二氯甲烷与 5mL DMF 中的溶液冷却至 0°C, 用草酰氯(1.13mL, 13.0mmol)处理。将混合物搅拌 30 分钟, 然后依次加入 NMM (2.20mL, 20.0mmol)和十氢喹啉(1.81g, 13.0mmol)。将反应物温热至 RT, 搅拌 16 小时。使混合物在 EtOAc 与饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。进行二氧化硅色谱法(洗脱剂: 1/3 - EtOAc/己烷), 得到 5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯: NMR (DMSO- d_6) 1.00-1.71 (m, 21H), 2.07 (宽 d, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.14-7.19 (m, 3H)。

E. (2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮

将标题 D 化合物 5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 2.86mmol)溶于 30mL 二氯甲烷中, 向溶液通入 HCl (气体)达 10 分钟。用塞子塞住烧瓶, 将反应物在 RT 下搅拌 16 小时。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮, 为灰白色固体: NMR (CDCl_3) 1.05-1.41 (m, 5H), 1.62-1.74 (m, 7H), 2.25-2.27 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.36-3.61 (m, 5H), 3.89 (宽 s, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.08-7.26 (m, 2H); API-MS 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

F. (4-氟-苯基)-{5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-2,3-二氢-吲哚-1-基}-甲酮

在平行反应合成条件下, 将 NMM 溶液(2.0M THF 溶液, 98 μL , 0.195mmol)和 4-氟苯甲酰氯溶液(1.0M THF 溶液, 195 μL , 0.195mmol)依次加入含有标题 E 化合物(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-

喹啉-1-基-甲酮溶液(0.23M DMF 溶液, 565 μ L, 0.13mmol)的小瓶中。将小瓶在 RT 下搅拌 16 小时。向小瓶中加入氢氧化锂水溶液(1.5N, 100 μ L, 0.15mmol), 将小瓶搅拌 20 分钟。将反应混合物用 500 μ L DMF 稀释, 用 50 μ L TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到(4-氟-苯基)-{5-[(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基]-2,3-二氢-吲哚-1-基}-甲酮: API-MS 408 [M+H]⁺。

实施例 33

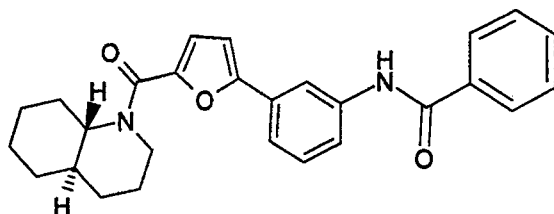
类似于实施例 32, 将实施例 32 标题 E 化合物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、磺酰氯、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
33-1		[M+1] ⁺ 420	33-2		[M+1] ⁺ 405
33-3		[M+1] ⁺ 390	33-4		[M+1] ⁺ 342
33-5		[M+1] ⁺ 356	33-6		[M+1] ⁺ 356
33-7		[M+1] ⁺ 457	33-8		[M+1] ⁺ 434
33-9		[M+1] ⁺ 423	33-10		[M+1] ⁺ 486
33-11		[M+1] ⁺ 490	33-12		[M+1] ⁺ 379
33-13		[M+1] ⁺ 474	33-14		[M+1] ⁺ 395
33-15		[M+1] ⁺ 371	33-16		[M+1] ⁺ 425
33-17		[M+1] ⁺ 371	33-18		[M+1] ⁺ 419

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
33-19		[M+1] ⁺ 410	33-20		[M+1] ⁺ 424
33-21		[M+1] ⁺ 436	33-22		[M+1] ⁺ 424
33-23		[M+1] ⁺ 423	33-24		[M+1] ⁺ 390
33-25		[M+1] ⁺ 449	33-26		[M+1] ⁺ 390
33-27		[M+1] ⁺ 455	33-28		[M+1] ⁺ 419
33-29		[M+1] ⁺ 387	33-30		[M+1] ⁺ 443
33-31		[M+1] ⁺ 371	33-32		[M+1] ⁺ 455
33-33		[M+1] ⁺ 357	33-34		[M+1] ⁺ 493
33-35		[M+1] ⁺ 343	33-36		[M+1] ⁺ 363
33-37		[M+1] ⁺ 385	33-38		[M+1] ⁺ 431
33-39		[M+1] ⁺ 399	33-40		[M+1] ⁺ 463

实施例 34

***N*-{3-[5-((4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-呋喃-2-基]-苯基}-苯甲酰胺**



A. [5-(3-硝基苯基)-呋喃-2-基]-(4a*S,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-基-甲酮**

将十氢喹啉 (2.39g, 17.15mmol)、5-(3-硝基苯基)-2-糠酸 (4.0g, 17.15mmol)、EDCI (3.29g, 17.15mmol) 与 HOAt (2.33g, 17.15mmol) 在 DMF (40mL) 中的混合物在 60°C 下搅拌过夜。然后使混合物在 EtOAc 与水之间分配。将有机相用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到产物粗品。产物粗品经过硅胶色谱法处理, 使用 EtOAc/己烷混合物(20:80) 作为洗脱剂, 得到[5-(3-硝基苯基)-呋喃-2-基]-(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-基-甲酮。

B. [5-(3-氨基苯基)-呋喃-2-基]-(4a*S,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-基-甲酮**

将标题 A 化合物[5-(3-硝基苯基)-呋喃-2-基]-(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-基-甲酮(1.3g, 3.67mmol)溶液与含 130mg 10% Pd/C 的 30mL EtOAc 在 40psi 氢气和 RT 下搅拌过夜。然后将混合物过滤, 浓缩, 得到[5-(3-氨基苯基)-呋喃-2-基]-(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-基-甲酮, 为白色泡沫。

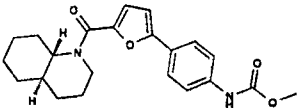
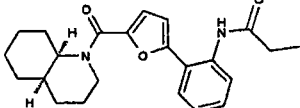
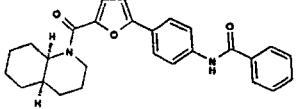
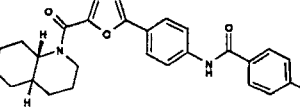
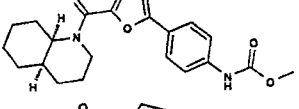
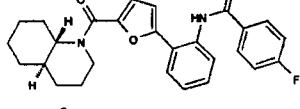
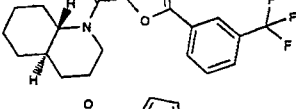
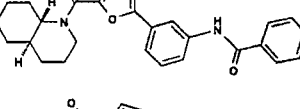
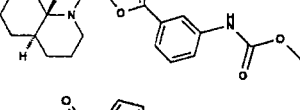
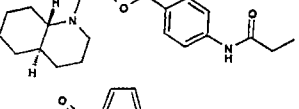
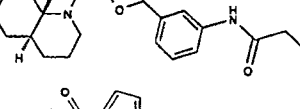
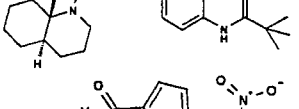
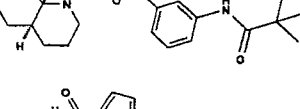
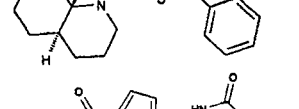
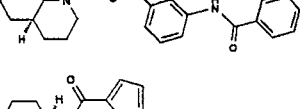
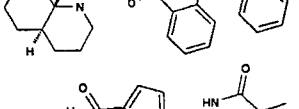
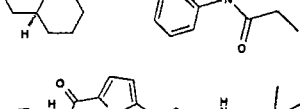
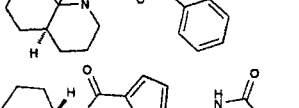
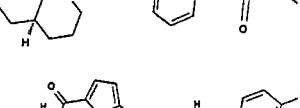
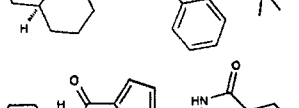
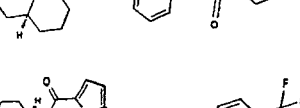
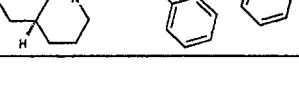
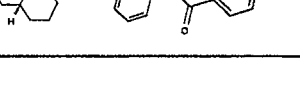
C. *N*-{3-[5-((4a*S,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-呋喃-2-基]-苯基}-苯甲酰胺**

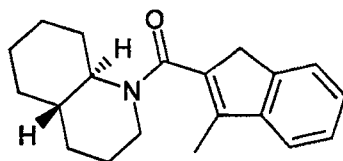
在 RT 下, 将苯甲酰氯(104mg, 0.74mmol)加入到标题 B 化合物[5-(3-氨基苯基)-呋喃-2-基]-(4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-基-甲酮(200mg, 0.61mmol)与三乙胺(125mg, 1.23mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中。将反应物搅拌过夜, 浓缩, 经过硅胶色谱法处理, 使用 EtOAc/己烷混合物(25/75) 作为洗脱剂, 得到 *N*-{3-[5-((4a*S**,8a*R**)-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-呋喃-2-

基]-苯基}-苯甲酰胺, 为白色泡沫: m.p. 62-64°C; API-MS 429.5 $[M+1]^+$, 427.8 $[M-1]^-$.

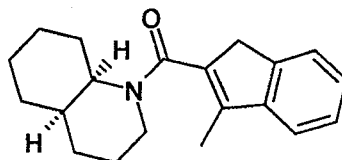
实施例 35

类似于实施例 34 制备下列化合物。

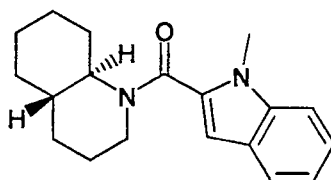
化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
35-1		$[M+1]^+$ 383	35-2		$[M+1]^+$ 381
35-3		$[M+1]^+$ 429	35-4		$[M+1]^+$ 447
35-5		$[M+1]^+$ 383	35-6		$[M+1]^+$ 447
35-7		$[M+1]^+$ 378	35-8		$[M+1]^+$ 429
35-9		$[M+1]^+$ 344	35-10		$[M+1]^+$ 383
35-11		$[M+1]^+$ 381	35-12		$[M+1]^+$ 381
35-13		$[M+1]^+$ 409	35-14		$[M+1]^+$ 409
35-15		$[M+1]^+$ 355	35-16		$[M+1]^+$ 429
35-17		$[M+1]^+$ 429	35-18		$[M+1]^+$ 381
35-19		$[M+1]^+$ 381	35-20		$[M+1]^+$ 409
35-21		$[M+1]^+$ 409	35-22		$[M+1]^+$ 447
35-23		$[M+1]^+$ 429	35-24		$[M+1]^+$ 497

实施例 36**(3-甲基-1H-茚-2-基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮**

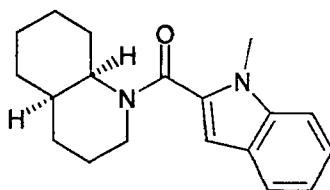
按照前面实施例所述方法制备标题化合物: m.p. 98-100°C; API-MS 296 $[M+1]^+$.

实施例 37**(3-甲基-1H-茚-2-基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮**

按照前面实施例所述方法制备标题化合物: API-MS 296 $[M+1]^+$.

实施例 38**(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-(4aS*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮**

按照前面实施例所述方法制备标题化合物: m.p. 87-90°C; API-MS 311 $[M+1]^+$.

实施例 39**(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-(4aR*,8aR*)-八氢-1(2H)-喹啉-1-基-甲酮**

按照前面实施例所述方法制备标题化合物: API-MS 311 $[M+1]^+$.

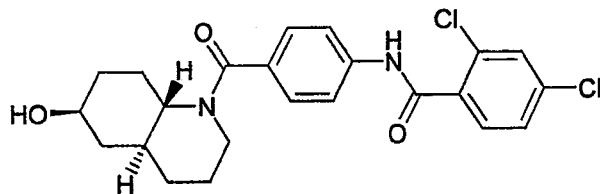
实施例 40

类似于实施例 9，从 3-硝基苯甲酰氯和十氢喹啉开始，将类似于实施例 9 标题 B 化合物的中间体 3-氨基-苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯、异氰酸酯或硫代异氰酸酯处理，制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
40-1		[M+1] ⁺ 378	40-2		[M+1] ⁺ 369
40-3		[M+1] ⁺ 384	40-4		[M+1] ⁺ 423
40-5		[M+1] ⁺ 413	40-6		[M+1] ⁺ 393
40-7		[M+1] ⁺ 358	40-8		[M+1] ⁺ 388
40-9		[M+1] ⁺ 429	40-10		[M+1] ⁺ 363
40-11		[M+1] ⁺ 466	40-12		[M+1] ⁺ 397
40-13		[M+1] ⁺ 419	40-14		[M+1] ⁺ 439
40-15		[M+1] ⁺ 439	40-16		[M+1] ⁺ 329

实施例 41

2,4-二氯-*N*-[4-((4a*S**,6*S**,8a*S**)-6-羟基-八氢-1(2*H*)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺



A. (4aS*,8aS*)-八氢-1(2H)-喹啉-2,6-二酮乙二醇缩酮

(4aS*,8aS*)-八氢-喹啉-2,6-二酮乙二醇缩酮可以按照 Kozikowski 等人的 J. Org. Chem., 第 56 卷, 第 4636 页(1991)和 Langlois 等人的 Bull. Soc. Chim. Fr., 第 130 卷, 第 655 页(1993)中所述的方法制备。

B. (4aS*,8aS*)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮

向 2.89g (72mmol) LiAlH_4 在 50mL THF 中的悬浮液中缓慢加入 2.5g (12mmol) 标题 A 化合物(4aS*,8aS*)-八氢-1(2H)-喹啉-2,6-二酮乙二醇缩酮。将混合物回流 2 小时, 冷却至 RT 后, 小心加入 5mL 饱和碳酸钠(Na_2CO_3)水溶液。将所得固体过滤, 用二氯甲烷充分洗涤。蒸发滤液, 得到(4aS*,8aS*)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮, 为油状物; NMR (CDCl_3) 3.94 (s, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.65 (td, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.83-1.24 (m, 11H), 1.15-1.00 (m, 1H)。

C. (4aS*,8aS*)-1-(4-硝基-苯甲酰基)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮

向 4.0g (20mmol) 标题 B 化合物(4aS*,8aS*)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮与 2.2g (22mmol) 三乙胺的 50mL 二氯甲烷溶液中滴加 4.0g (21mmol) 4-硝基苯甲酰氯的 5mL 二氯甲烷溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时, 然后加入水。将混合物用 EtOAc 萃取, 有机相经无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂, 残余物进行快速色谱法, 使用 EtOAc/己烷(3:2)作为洗脱剂, 得到(4aS*,8aS*)-1-(4-硝基-苯甲酰基)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮。

D. (4aS*,8aS*)-1-(4-氨基-苯甲酰基)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮

将 6.0g (17mmol) 标题 C 化合物(4aS*,8aS*)-1-(4-硝基-苯甲酰基)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮的 75mL EtOH 溶液在 50psi 下经 0.6g 10% Pd/C 氢化 18 小时。通过 celite 过滤除去催化剂, 减压除去溶剂, 得到

(4aS*,8aS*)-1-(4-氨基-苯甲酰基)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮。

E. 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺乙二醇缩酮

向 2.7g (8.5mmol)标题 D 化合物(4aS*,8aS*)-1-(4-氨基-苯甲酰基)-八氢-1(2H)-喹啉-6-酮乙二醇缩酮与 1.0g (10mmol)三乙胺的 40mL 二氯甲烷溶液中滴加 1.8g (8.5mmol) 2,4-二氯苯甲酰氯的 5mL 二氯甲烷溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时, 然后加入水。将混合物用 EtOAc 萃取, 有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂, 残余物进行快速色谱法, 使用己烷/EtOAc (3:2)作为洗脱剂, 得到 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺乙二醇缩酮: m.p. 211-212°; NMR (CDCl₃) 8.18 (s, 宽, 1H), 7.73, d, J = 8.3, 1H), 7.62 (d, J = 8.3, 2H), 7.48 (d, J = 1.5, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 3.97 (s, 4H), 3.62-3.30 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88-1.51 (m, 6H), 1.43 (t, 1H), 1.26 (m, 1H)。

F. 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺

将 0.72g (1.47mmol)标题 E 化合物 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺乙二醇缩酮的 8mL TFA/水(1:1)溶液在 38°C 下加热 18 小时。减压除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷中。将溶液用 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥。减压除去溶剂, 使残余物从 EtOAc/己烷中结晶, 得到 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺: m.p. 228-229°C; NMR (CDCl₃) 8.07 (s, 宽, 1H), 7.73 (d, J = 8.3, 1H), 7.68 (d, J = 8.3, 2H), 7.52-7.35 (m, 4H), 4.00 (td, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.69-2.41 (m, 4H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.90-1.51 (m, 5H), 1.38 (m, 1H)。

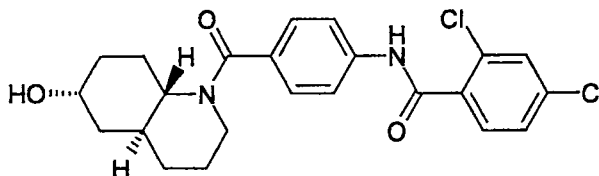
G. 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,6S*,8aS*)-6-羟基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺

向 100mg (0.22mmol)标题 F 化合物 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代

-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺的 10mL THF 溶液中加入 430mg (11mmol) 硼氢化钠。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时, 然后加入 EtOAc。将混合物用水洗涤, 有机相经无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂, 得到 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,6S*,8aS*)-6-羟基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺: m.p. 183-184°C; NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 7.77 (d, $J = 2$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$, 2H), 4.56 (d, $J = 4.6$, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 4H), 1.26-1.12 (m, 2H), 1.03-0.93 (m, 1H)。

实施例 42

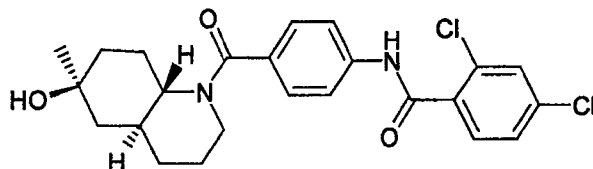
2,4-二氯-N-[4-((4aS*,6R*,8aS*)-6-羟基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺



向 200mg (0.42mmol) 实施例 41 的标题 F 化合物 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺的 2mL THF 溶液中滴加 0.45mL K-selectride (1M THF 溶液)。将混合物搅拌 90 分钟, 然后用水淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取, 有机相经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 使残余固体从 EtOAc/己烷中结晶, 得到 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,6R*,8aS*)-6-羟基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺: m.p. 248-250°C; NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 10.67 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.64 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$, 2H), 4.41 (d, $J = 3$, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.79-1.39 (m, 7H), 1.23-1.05 (m, 2H)。

实施例 43

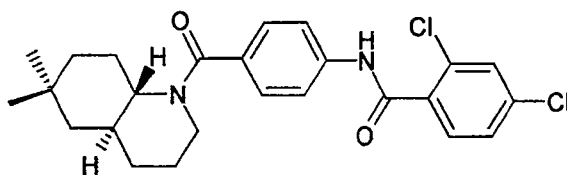
2,4-二氯-N-[4-((4aS*,6S*,8aS*)-6-羟基-6-甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺



在 0°C 下, 向 500mg (1.1mmol) 实施例 41 的标题 F 化合物 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6-氧代-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺的 5mL THF 溶液中缓慢加入 2.25mmol 甲基锂(1.4M 乙醚溶液)。加入后, 将混合物在 RT 下搅拌 2 小时。加入水, 混合物用 EtOAc 萃取。将有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 减压除去溶剂, 得到 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,6S*,8aS*)-6-羟基-6-甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺, 为固体: m.p. 233-234°C; NMR (DMSO-*d*₆) 10.68 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2, 1H), 7.72 (d, J = 8.6, 2H), 7.64 (d, J = 8.3, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.36 (d, J = 8.6, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.69-1.46 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.31-1.04 (m, 3H), 1.18 (s, 3H)。

实施例 44

2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羰基)-苯基]-苯甲酰胺

**A. 1-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡咯烷**

向 9.36g (74mmol) 4,4-二甲基环己酮的 300mL 甲苯溶液中加入 12g (169mmol) 吡咯烷, 然后加入 0.6g 对甲苯磺酸。将混合物回流 5 小时, 然后减压除去溶剂, 得到 1-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡咯烷, 为褐色的油状物。

B. (4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-2-酮

将标题 A 化合物 1-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡咯烷与 14g 丙烯酰胺的 300mL 二噁烷溶液回流 18 小时。加入水，混合物用二氯甲烷萃取。将有机相经无水 MgSO_4 干燥，减压除去溶剂。残余物进行快速色谱法，使用含 10% EtOAc 的己烷作为洗脱剂，得到 6,6-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-1H-喹啉-2-酮与 6,6-二甲基-3,4,4a,5,6,7-六氢-1H-喹啉-2-酮的混合物。向前述产物 (7.0g, 39mmol) 的 150mL 乙酸溶液中加入 25g (400mmol) 氨基硼氢化钠，将混合物在 RT 下搅拌 18 小时。小心加入饱和 Na_2CO_3 水溶液，混合物用二氯甲烷萃取。将有机相经无水 MgSO_4 干燥，减压除去溶剂，得到 (4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-2-酮: NMR (CDCl_3) 6.80 (s, 宽, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.57-1.14 (m, 7H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

C. (4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-十氢-喹啉

向 8.6g (228mmol) LiAlH_4 的 150mL THF 溶液中加入 7.0g (38mmol) 标题 B 化合物(4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-2-酮的 50mL THF 溶液。将混合物回流 4 小时，然后小心地用饱和 NaOH 水溶液淬灭。将混合物用乙醚萃取，有机相经无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂，得到 (4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-十氢-喹啉，为油状物: NMR (CDCl_3) 3.03 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.69-1.11 (m, 9H), 1.04-0.87 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

D. [(4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-(4-硝基-苯基)-甲酮

向 2.5g (15mmol) 标题 C 化合物(4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-十氢-喹啉与 1.7g (17mmol) 三乙胺的 50mL 二氯甲烷溶液中滴加 2.8g (15mmol) 4-硝基苯甲酰氯的 10mL 二氯甲烷溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时，然后加入水。将混合物用 EtOAc 萃取，有机相经无水 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂，使残余物从 EtOAc/己烷中结晶，得到 [(4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-(4-硝基-苯基)-甲酮: m.p. 124-125°C; NMR (CDCl_3) 8.26 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.7$, 2H), 3.48-3.20 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.53-1.32 (m, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.04 (t, 1H),

1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

E. (4-氨基-苯基)-((4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-喹啉-1-基)-甲酮

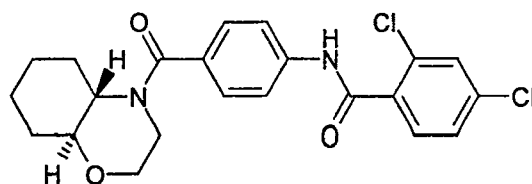
将 2.2g (7mmol) 标题 D 化合物[(4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-基]-(4-硝基-苯基)-甲酮的 30mL EtOH 溶液在 50psi 下经 0.22g 10% Pd/C 氢化 18 小时。通过 celite 过滤除去催化剂，在减压下浓缩溶剂，得到(4-氨基-苯基)-((4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-喹啉-1-基)-甲酮，为浓稠的油状物；NMR (CDCl₃) 7.27 (d, J = 8.7, 2H), 6.64 (d, J = 8.3, 2H), 3.83 (s, 宽, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (dt, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76-1.52 (m, 5 小时), 1.47-1.32 (m, 3H), 1.18-1.03 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

F. 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羧基)-苯基]-苯甲酰胺

向 0.5g (1.7mmol) 标题 E 化合物(4-氨基-苯基)-((4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-喹啉-1-基)-甲酮与 0.2g (2mmol) 三乙胺的 10mL 二氯甲烷溶液中滴加 0.37g (1.8mmol) 2,4-二氯苯甲酰氯的 2mL 二氯甲烷溶液。将混合物在 RT 下搅拌 18 小时，然后加入水。将混合物用 EtOAc 萃取，有机相经无水 MgSO₄ 干燥。减压除去溶剂，使残余物从 EtOAc/己烷中结晶，得到 2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-6,6-二甲基-八氢-1(2H)-喹啉-1-羧基)-苯基]-苯甲酰胺：m.p. 220-221°C；NMR (CDCl₃) 8.22 (s, 宽, 1H), 7.73 (d, J = 8.3, 1H), 7.60 (d, J = 8.3, 2H), 7.48 (d, J = 2, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (dt, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.50-1.29 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.02 (t, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

实施例 45

2,4-二氯-N-[4-((4aS*,8aS*)-八氢-1,4-苯并喹啉-4-羧基)-苯基]-苯甲酰胺



类似于前面实施例，从(4aS*,8aS*)-八氢-1,4-苯并喹啉(按照 Bettoni 等

人的 Tetrahedron, 第 36 卷, 第 409 页(1980)中所述方法制备)和 4-硝基苯甲酰氯开始, 制备标题化合物: m.p. 227-230°C; NMR (DMSO- d_6) 10.74 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$, 2H), 3.84-3.68 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 2.33 (d, 宽, $J = 13$, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.48-1.15 (m, 4H).

实施例 46

类似于实施例 9, 从 4-硝基苯甲酰氯和反式或顺式十氢异喹啉开始, 将中间体 4-氨基苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
46-1		[M+1] ⁺ 358	46-2		[M+1] ⁺ 369
46-3		[M+1] ⁺ 370	46-4		[M+1] ⁺ 353
46-5		[M+1] ⁺ 384	46-6		[M+1] ⁺ 399
46-7		[M+1] ⁺ 378	46-8		[M+1] ⁺ 344
46-9		[M+1] ⁺ 408	46-10		[M+1] ⁺ 344
46-11		[M+1] ⁺ 392	46-12		[M+1] ⁺ 408
46-13		[M+1] ⁺ 381	46-14		[M+1] ⁺ 426
46-15		[M+1] ⁺ 381	46-16		[M+1] ⁺ 316
46-17		[M+1] ⁺ 407	46-18		[M+1] ⁺ 317
46-19		[M+1] ⁺ 397	46-20		[M+1] ⁺ 379

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
46-21		$[M+1]^+$ 393	46-22		$[M+1]^+$ 409
46-23		$[M+1]^+$ 431	46-24		$[M+1]^+$ 427

实施例 47

类似于实施例 9, 从 2-氯-4-硝基苯甲酰氯和反式或顺式十氢异喹啉开始, 将中间体 4-氨基-2-氯苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
47-1		$[M+1]^+$ 465	47-2		$[M+1]^+$ 456
47-3		$[M+1]^+$ 431	47-4		$[M+1]^+$ 496
47-5		$[M+1]^+$ 415	47-6		$[M+1]^+$ 444
47-7		$[M+1]^+$ 422	47-8		$[M+1]^+$ 456
47-9		$[M+1]^+$ 498	47-10		$[M+1]^+$ 442
47-11		$[M+1]^+$ 483	47-12		$[M+1]^+$ 456
47-13		$[M+1]^+$ 482	47-14		$[M+1]^+$ 496
47-15		$[M+1]^+$ 391	47-16		$[M+1]^+$ 444

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
47-17		$[M+1]^+$ 403	47-18		$[M+1]^+$ 473
47-19		$[M+1]^+$ 441	47-20		$[M+1]^+$ 449
47-21		$[M+1]^+$ 440	47-22		$[M+1]^+$ 427
47-23		$[M+1]^+$ 397	47-24		$[M+1]^+$ 460
47-25		$[M+1]^+$ 469	47-26		$[M+1]^+$ 441
47-27		$[M+1]^+$ 427	47-28		$[M+1]^+$ 419
47-29		$[M+1]^+$ 465	47-30		$[M+1]^+$ 473
47-31		$[M+1]^+$ 433	47-32		$[M+1]^+$ 448
47-33		$[M+1]^+$ 433	47-34		$[M+1]^+$ 427
47-35		$[M+1]^+$ 403	47-36		$[M+1]^+$ 441
47-37		$[M+1]^+$ 465	47-38		$[M+1]^+$ 419
47-39		$[M+1]^+$ 431	47-40		$[M+1]^+$ 351

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
47-41		[M+1] ⁺ 415	47-42		[M+1] ⁺ 365
47-43		[M+1] ⁺ 433	47-44		[M+1] ⁺ 379
47-45		[M+1] ⁺ 433	47-46		[M+1] ⁺ 393
47-47		[M+1] ⁺ 427	47-48		[M+1] ⁺ 393
47-49		[M+1] ⁺ 469	47-50		[M+1] ⁺ 395
47-51		[M+1] ⁺ 483	47-52		[M+1] ⁺ 405
47-53		[M+1] ⁺ 497	47-54		[M+1] ⁺ 427
47-55		[M+1] ⁺ 391	47-56		[M+1] ⁺ 461
47-57		[M+1] ⁺ 403	47-58		[M+1] ⁺ 443
47-59		[M+1] ⁺ 403	47-60		[M+1] ⁺ 427
47-61		[M+1] ⁺ 415	47-62		[M+1] ⁺ 476
47-63		[M+1] ⁺ 427	47-64		[M+1] ⁺ 351
47-65		[M+1] ⁺ 465	47-66		[M+1] ⁺ 365
47-67		[M+1] ⁺ 411	47-68		[M+1] ⁺ 379
47-69		[M+1] ⁺ 441	47-70		[M+1] ⁺ 379

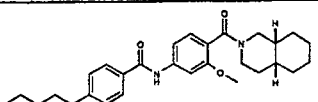
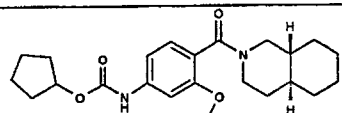
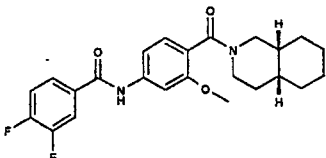
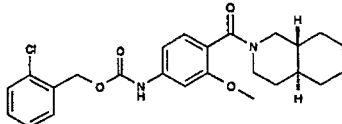
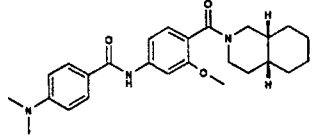
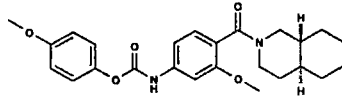
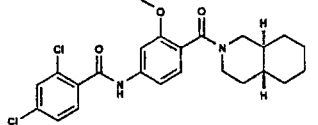
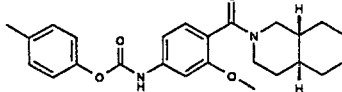
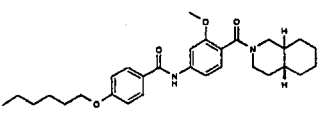
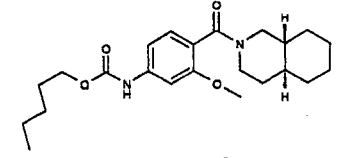
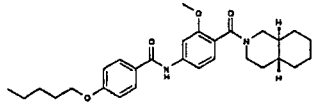
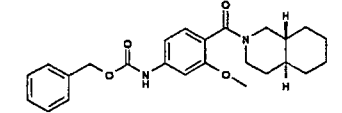
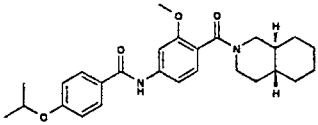
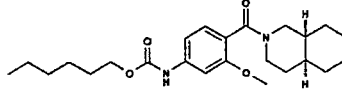
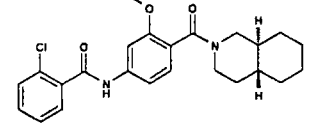
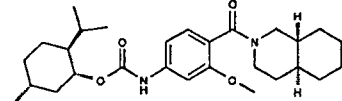
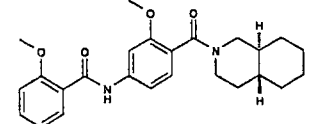
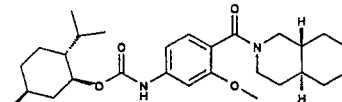
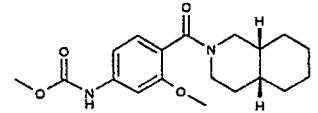
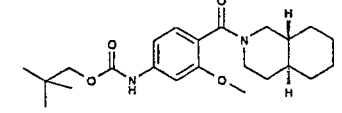
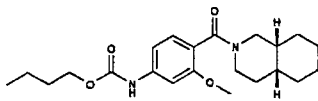
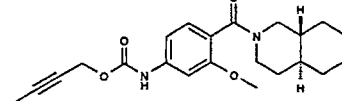
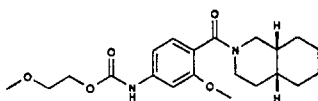
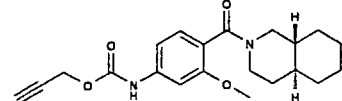
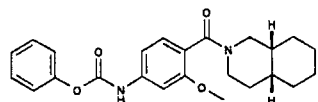
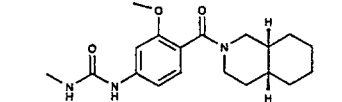
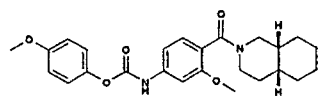
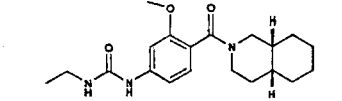
化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
47-71		[M+1] ⁺ 445	47-72		[M+1] ⁺ 393
47-73		[M+1] ⁺ 425	47-74		[M+1] ⁺ 393
47-75		[M+1] ⁺ 387	47-76		[M+1] ⁺ 407
47-77		[M+1] ⁺ 378	47-78		[M+1] ⁺ 407
47-79		[M+1] ⁺ 378	47-80		[M+1] ⁺ 405
47-81		[M+1] ⁺ 392	47-82		[M+1] ⁺ 422
47-83		[M+1] ⁺ 406	47-84		[M+1] ⁺ 395
47-85		[M+1] ⁺ 378	47-86		[M+1] ⁺ 461
47-87		[M+1] ⁺ 378	47-88		[M+1] ⁺ 421
47-89		[M+1] ⁺ 392	47-90		[M+1] ⁺ 407
47-91		[M+1] ⁺ 406	47-92		[M+1] ⁺ 375
47-93		[M+1] ⁺ 456	47-94		[M+1] ⁺ 407

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
47-95		[M+1] ⁺ 442	47-96		[M+1] ⁺ 389

实施例 48

类似于实施例 9, 从 2-甲氧基-4-硝基苯甲酰氯和反式或顺式十氢异喹啉开始, 将中间体 4-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺衍生物用适当的 *N*-衍生化剂如羧酸活化衍生物、氯甲酸酯或异氰酸酯处理, 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
48-1		[M+1] ⁺ 461	48-2		[M+1] ⁺ 466
48-3		[M+1] ⁺ 427	48-4		[M+1] ⁺ 384
48-5		[M+1] ⁺ 418	48-6		[M+1] ⁺ 430
48-7		[M+1] ⁺ 411	48-8		[M+1] ⁺ 347
48-9		[M+1] ⁺ 493	48-10		[M+1] ⁺ 361
48-11		[M+1] ⁺ 479	48-12		[M+1] ⁺ 375
48-13		[M+1] ⁺ 423	48-14		[M+1] ⁺ 389
48-15		[M+1] ⁺ 423	48-16		[M+1] ⁺ 389
48-17		[M+1] ⁺ 465	48-18		[M+1] ⁺ 391

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
48-19		[M+1] ⁺ 463	48-20		[M+1] ⁺ 401
48-21		[M+1] ⁺ 429	48-22		[M+1] ⁺ 458
48-23		[M+1] ⁺ 436	48-24		[M+1] ⁺ 440
48-25		[M+1] ⁺ 461	48-26		[M+1] ⁺ 424
48-27		[M+1] ⁺ 493	48-28		[M+1] ⁺ 404
48-29		[M+1] ⁺ 479	48-30		[M+1] ⁺ 424
48-31		[M+1] ⁺ 451	48-32		[M+1] ⁺ 418
48-33		[M+1] ⁺ 427	48-34		[M+1] ⁺ 472
48-35		[M+1] ⁺ 423	48-36		[M+1] ⁺ 472
48-37		[M+1] ⁺ 347	48-38		[M+1] ⁺ 404
48-39		[M+1] ⁺ 389	48-40		[M+1] ⁺ 385
48-41		[M+1] ⁺ 391	48-42		[M+1] ⁺ 372
48-43		[M+1] ⁺ 409	48-44		[M+1] ⁺ 346
48-45		[M+1] ⁺ 439	48-46		[M+1] ⁺ 360

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
48-47		$[M+1]^+$ 423	48-48		$[M+1]^+$ 374
48-49		$[M+1]^+$ 443	48-50		$[M+1]^+$ 374
48-51		$[M+1]^+$ 375	48-52		$[M+1]^+$ 458
48-53		$[M+1]^+$ 409	48-54		$[M+1]^+$ 440
48-55		$[M+1]^+$ 439	48-56		$[M+1]^+$ 452
48-57		$[M+1]^+$ 439	48-58		$[M+1]^+$ 422
48-59		$[M+1]^+$ 426	48-60		$[M+1]^+$ 439
48-61		$[M+1]^+$ 415	48-62		$[M+1]^+$ 490
48-63		$[M+1]^+$ 417	48-64		$[M+1]^+$ 374
48-65		$[M+1]^+$ 394	48-66		$[M+1]^+$ 374
48-67		$[M+1]^+$ 411	48-68		$[M+1]^+$ 458
48-69		$[M+1]^+$ 428	48-70		$[M+1]^+$ 438

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
48-71		$[M+1]^+$ 424	48-72		$[M+1]^+$ 440
48-73		$[M+1]^+$ 438	48-74		$[M+1]^+$ 453

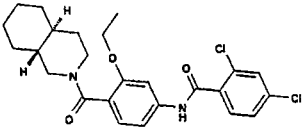
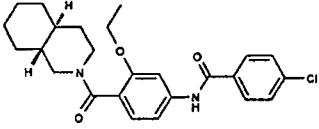
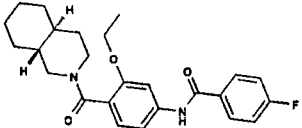
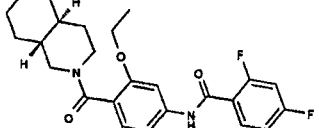
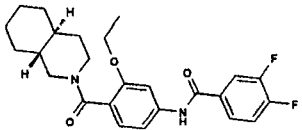
实施例 49

类似于实施例 17 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
49-1		$[M+1]^+$ 451	49-2		$[M+1]^+$ 439
49-3		$[M+1]^+$ 508	49-4		$[M+1]^+$ 452
49-5		$[M+1]^+$ 522	49-6		$[M+1]^+$ 489
49-7		$[M+1]^+$ 457	49-8		$[M+1]^+$ 436
49-9		$[M+1]^+$ 457	49-10		$[M+1]^+$ 466
49-11		$[M+1]^+$ 439	49-12		$[M+1]^+$ 469
49-13		$[M+1]^+$ 489	49-14		$[M+1]^+$ 450
49-15		$[M+1]^+$ 455	49-16		$[M+1]^+$ 411

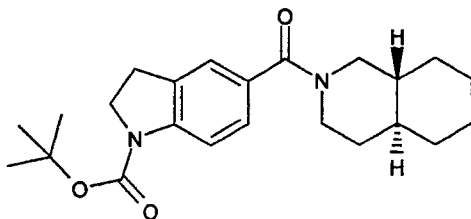
实施例 50

类似于实施例 17 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
50-1		$[M+1]^+$ 475	50-2		$[M+1]^+$ 441
50-3		$[M+1]^+$ 425	50-4		$[M+1]^+$ 443
50-5		$[M+1]^+$ 443			

实施例 51

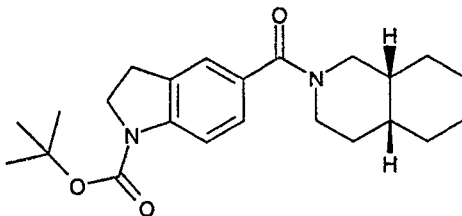
5-((4aS,8aR)-八氢-异喹啉-2-羰基)-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯



类似于实施例 32 制备标题化合物: API-MS 385 $[M+1]^+$ 。

实施例 52

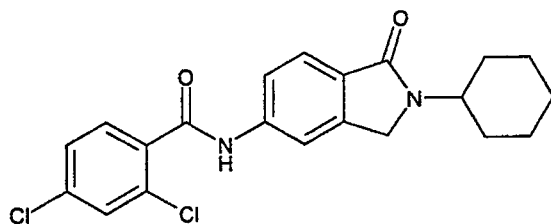
5-((4aR,8aR)-八氢-异喹啉-2-羰基)-2,3-二氢-吲哚-1-甲酸叔丁酯



类似于实施例 32 制备标题化合物: API-MS 385 $[M+1]^+$ 。

实施例 53

2,4-二氯-N-(2-环己基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-苯甲酰胺



A. 4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯

将 4-溴-2-甲基苯甲酸(16.0g, 74.4mmol)、1mL 浓 H_2SO_4 与 100mL MeOH 的混合物加热至回流达 5 小时。将反应物冷却至 RT, 借助旋转蒸发除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中, 依次用水、饱和 Na_2CO_3 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经二氧化硅色谱法纯化(洗脱剂: 含 15% EtOAc 的己烷), 得到 4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯, 为无色的油状物: NMR (CDCl_3) 2.58 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.3$)。

B. 4-溴-2-溴甲基-苯甲酸甲酯

将标题 A 化合物 4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(1.14g, 15.0mmol)的 20mL 四氯化碳溶液依次用 *N*-溴琥珀酰亚胺(1.06g, 18.0mmol)和过氧苯甲酰(100mg)处理。将反应物在回流下加热 4.5 小时, 然后冷却至 RT, 在水与 EtOAc 之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经二氧化硅色谱法纯化(洗脱剂: 含 5% EtOAc 的己烷), 得到 4-溴-2-溴甲基-苯甲酸甲酯, 为白色固体: NMR (CDCl_3) 3.94 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.51 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.9$), 7.63 (d, 1H, $J = 1.9$), 7.85 (d, 1H, $J = 8.7$)。

C. 5-溴-2-环己基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

将标题 B 化合物 4-溴-2-溴甲基-苯甲酸甲酯(700mg, 2.27mmol)的 20mL DMF 溶液依次用环己胺(0.31mL, 2.72mmol)和二异丙基乙胺(0.79mL, 4.54mmol)处理。将反应物在 50°C 下加热 4 小时, 冷却至 RT, 在 EtOAc 与水之间分配。将有机层依次用饱和氯化锂水溶液和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经二氧化硅色谱法纯化(洗脱剂: 含 30% EtOAc 的己烷), 得到 5-溴-2-环己基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮, 为黄色固体: NMR (CDCl_3) 1.14-1.19 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 4H), 1.71-1.75 (宽 d, 1H, $J = 12.8$),

1.85-1.88 (m, 4H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 7.65 (dd, 3H, $J = 34.6$, 7.4)。

D. 5-氨基-2-环己基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

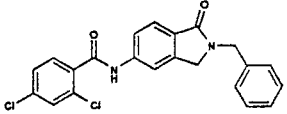
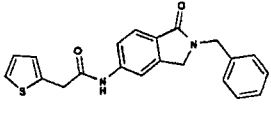
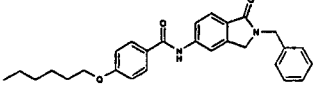
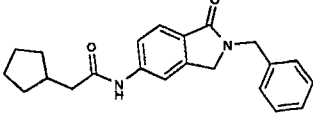
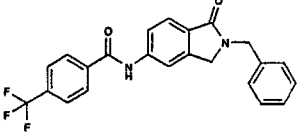
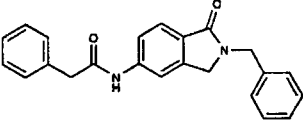
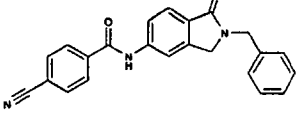
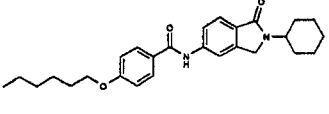
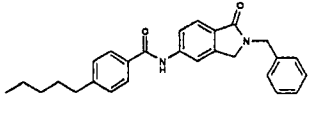
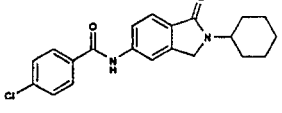
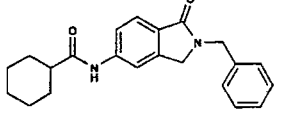
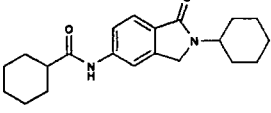
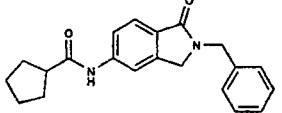
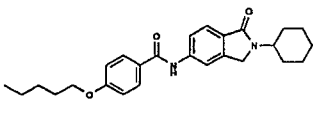
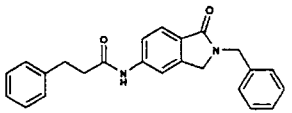
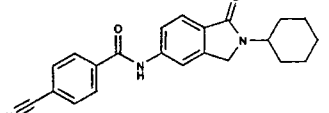
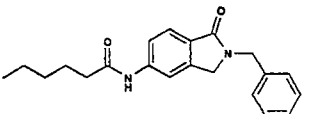
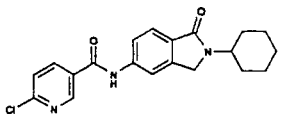
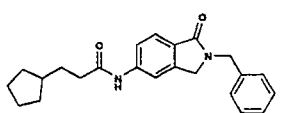
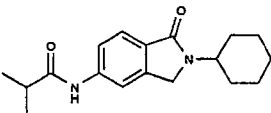
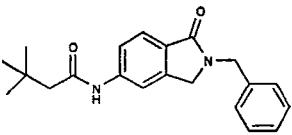
向烧瓶中装入标题 C 化合物 5-溴-2-环己基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮 (350mg, 1.195mmol)、三(二苄基(benzylidene)丙酮)二钯(0) (27mg, 0.0299mmol)和(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(56mg, 0.0896mmol), 然后用氮气净化。将内容物溶于 10mL 甲苯, 加入二苯酮亚胺(0.24mL, 1.43mmol)和叔丁醇钠(139mg, 1.43mmol)。将反应混合物脱气, 然后在 100°C 下加热 2 小时。借助旋转蒸发除去甲苯, 将残余物溶于 10mL THF 中。将溶液用 1N HCl 水溶液(5mL, 5.00mmol)处理, 在 RT 下搅拌 2 小时。将反应物用 1N NaOH 水溶液调至碱性, 在 EtOAc 与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经二氧化硅色谱法纯化(洗脱剂: EtOAc), 得到 5-氨基-2-环己基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮, 为黄色固体: NMR (CDCl_3) 1.22-1.26 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 4H), 1.71 (宽 d, 1H, $J = 13.6$), 1.83-1.85 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 4.16-4.23 (m, 3H), 6.67-6.72 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.3$)。

E. 2,4-二氯-N-(2-环己基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-苯甲酰胺

在平行反应合成条件下, 将 NMM 溶液(2.0M THF 溶液, 126 μL , 0.252mmol)和 2,4-二氯苯甲酰氯(1.0M THF 溶液, 222 μL , 0.220mmol)依次加入含有标题 D 化合物 5-氨基-2-环己基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮溶液(0.387M 3:1 THF/DMF 溶液, 400 μL , 0.148mmol)的小瓶中。将小瓶在 RT 下振摇 16 小时。将反应混合物用 50 μL TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到 2,4-二氯-N-(2-环己基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-苯甲酰胺: API-MS 403 $[\text{M}+1]^+$ 。

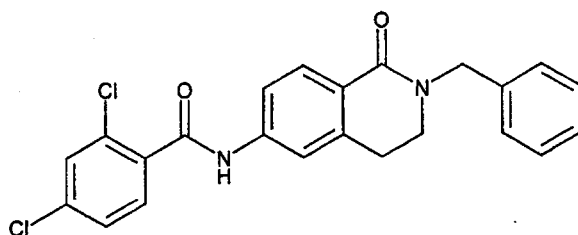
实施例 54

类似于实施例 53 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
55-1		[M+1] ⁺ 411	55-2		[M+1] ⁺ 363
55-3		[M+1] ⁺ 443	55-4		[M+1] ⁺ 349
55-5		[M+1] ⁺ 411	55-6		[M+1] ⁺ 357
55-7		[M+1] ⁺ 368	55-8		[M+1] ⁺ 435
55-9		[M+1] ⁺ 413	55-10		[M+1] ⁺ 369
55-11		[M+1] ⁺ 349	55-12		[M+1] ⁺ 341
55-13		[M+1] ⁺ 335	55-14		[M+1] ⁺ 421
55-15		[M+1] ⁺ 371	55-16		[M+1] ⁺ 360
55-17		[M+1] ⁺ 337	55-18		[M+1] ⁺ 370
55-19		[M+1] ⁺ 363	55-20		[M+1] ⁺ 301
55-21		[M+1] ⁺ 337			

实施例 55

N-(2-苄基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)-2,4-二氯-苯甲酰胺



A. 6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

在 RT 下, 将 5-溴-二氢茚-1-酮(4.22g, 20mmol)的 50mL TFA 溶液用三甲代甲硅烷基叠氮化物(4mL, 30mmol)处理。7 天后, 将反应物用冰淬灭, 然后用水稀释, 同时搅拌。真空过滤收集所沉淀的固体, 借助二氧化硅色谱法分离 6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(洗脱剂: EtOAc/己烷-3/2 → EtOAc)。

B. 2-苄基-6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

向标题 A 化合物 6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(570mg, 2.52mmol)与苄基溴(390μL, 3.28mmol)的 10mL DMF 溶液中加入氢化钠(131mg, 3.28mmol), 将反应物在 RT 下搅拌 3 小时。用 1N HCl 水溶液淬灭反应, 将产物溶于 EtOAc 中。将有机溶液用水和盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。进行二氧化硅色谱法(洗脱剂: EtOAc/己烷 - 1/4), 得到 2-苄基-6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮。

C. 6-氨基-2-苄基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

向烧瓶装入标题 B 化合物 2-苄基-6-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(740mg, 2.3mmol)、三(二苄基丙酮)二钯(0) (5mg, 0.0059mmol)和 (R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(11mg, 0.0173mmol), 然后用氮气净化。将内容物溶于 15mL 甲苯中, 加入二苯酮亚胺(0.24mL, 1.43mmol)和叔丁醇钠(309mg, 3.22mmol)。将反应混合物脱气, 然后在 90°C 下加热 3 小时。借助旋转蒸发除去甲苯, 将残余物溶于 15mL THF/水-4/1 中。将溶液用 1N HCl 水溶液(10mL, 10mmol)处理, 在 RT 下搅拌 1 小时。用 1N NaOH 水溶液淬灭反应, 在 EtOAc 与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。经二氧化硅色谱法纯化(洗脱剂: EtOAc/己烷 - 3/2),

得到 6-氨基-2-苄基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮, 为浅灰色固体: NMR (CDCl_3) 1.22-1.26 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 4H), 1.71 (宽 d, 1H, $J = 13.6$), 1.83-1.85 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 4.16-4.23 (m, 3H), 6.67-6.72 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.3$).

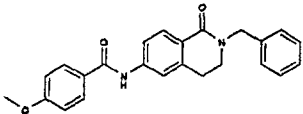
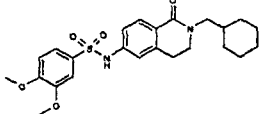
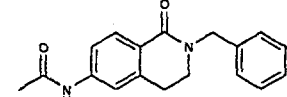
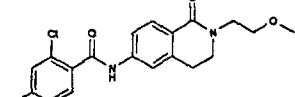
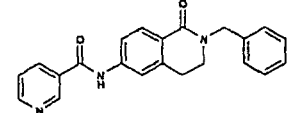
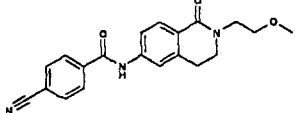
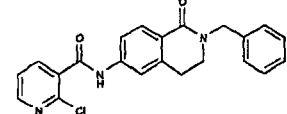
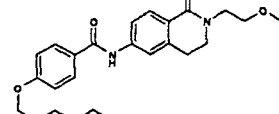
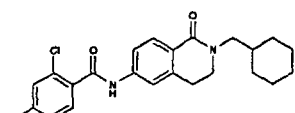
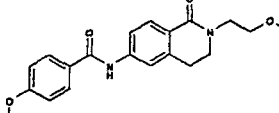
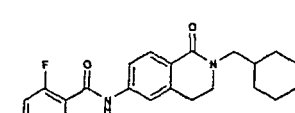
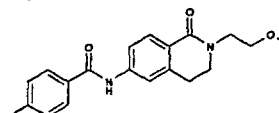
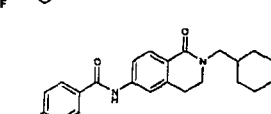
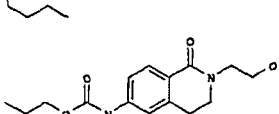
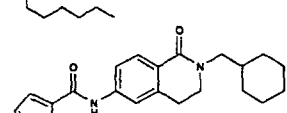
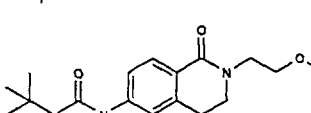
D. *N*-(2-苄基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)-2,4-二氯-苯甲酰胺

在平行反应合成条件下, 将 NMM 溶液(2.0M THF 溶液, 126 μL , 0.252mmol)和 2,4-二氯苯甲酰氯(1.0M THF 溶液, 222 μL , 0.220mmol)依次加入含有标题 C 化合物 6-氨基-2-苄基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮溶液(0.387M 3:1 THF/DMF 溶液, 400 μL , 0.148mmol)的小瓶中。将小瓶在 RT 下振摇 16 小时。将反应混合物用 50 μL TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到 *N*-(2-苄基-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基)-2,4-二氯-苯甲酰胺: API-MS 425 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 56

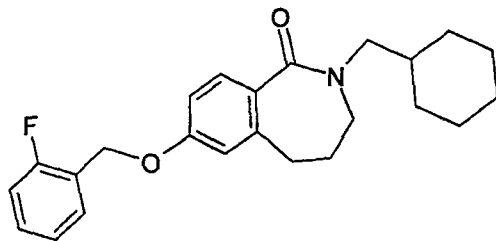
类似于实施例 55 制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
56-1		$[\text{M}+1]^+$ 393	56-2		$[\text{M}+1]^+$ 411
56-3		$[\text{M}+1]^+$ 382	56-4		$[\text{M}+1]^+$ 407
56-5		$[\text{M}+1]^+$ 375	56-6		$[\text{M}+1]^+$ 388
56-7		$[\text{M}+1]^+$ 443	56-8		$[\text{M}+1]^+$ 467
56-9		$[\text{M}+1]^+$ 441	56-10		$[\text{M}+1]^+$ 433
56-11		$[\text{M}+1]^+$ 429	56-12		$[\text{M}+1]^+$ 429

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
56-13		[M+1] ⁺ 387	56-14		[M+1] ⁺ 459
56-15		[M+1] ⁺ 295	56-16		[M+1] ⁺ 393
56-17		[M+1] ⁺ 358	56-18		[M+1] ⁺ 350
56-19		[M+1] ⁺ 392	56-20		[M+1] ⁺ 425
56-21		[M+1] ⁺ 431	56-22		[M+1] ⁺ 411
56-23		[M+1] ⁺ 399	56-24		[M+1] ⁺ 395
56-25		[M+1] ⁺ 463	56-26		[M+1] ⁺ 321
56-27		[M+1] ⁺ 353	56-28		[M+1] ⁺ 391

实施例 57

环己基甲基-7-(2-氟-苄氧基)-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮



A. 7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮

在 RT 下, 将 6-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(5.28g, 30mmol)的 50mL TFA 溶液用三甲代甲硅烷基叠氮化物(5.2mL, 39mmol)处理。7 天后, 将反应物用冰淬灭, 然后用水稀释, 同时搅拌。将产物溶于 EtOAc 中, 将有机溶液用饱和 Na₂CO₃ 水溶液和盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。产物

经二氧化硅色谱法纯化(洗脱剂: EtOAc/己烷-2/3 → EtOAc), 得到 7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮: API-MS 192 $[M+1]^+$ 。

B. 2-环己基甲基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮

向标题 A 化合物 7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮(1.6g, 8.38mmol)与环己基甲基溴(1.8mL, 12.57mmol)的 20mL DMF 溶液中加入氢化钠(470mg, 11.73mmol), 然后加入碘化四乙铵(861mg, 3.35mmol), 将反应物在 RT 下搅拌 48 小时。用 1N HCl 水溶液淬灭反应, 将产物溶于 EtOAc 中。将有机溶液用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。进行二氧化硅色谱法(洗脱剂: EtOAc/己烷 - 1/4), 得到 2-环己基-甲基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮: API-MS 288 $[M+1]^+$ 。

C. 2-环己基甲基-7-羟基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮

将标题 B 化合物 2-环己基-甲基-7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮(2.3g, 8.01mmol)、20mL 乙酸与 20mL 48%氢溴酸水溶液的混合物在 110°C 下加热 24 小时。将反应物冷却至 RT, 用水(40mL)稀释, 真空过滤收集所沉淀的产物, 用水洗涤, 干燥, 得到 2-环己基甲基-7-羟基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮: API-MS 274 $[M+1]^+$ 。

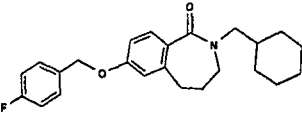
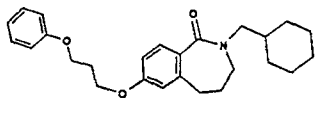
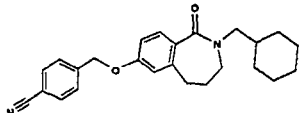
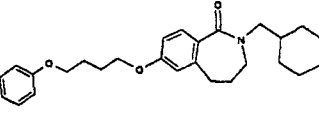
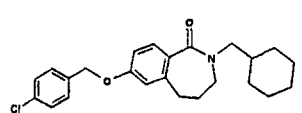
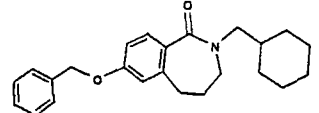
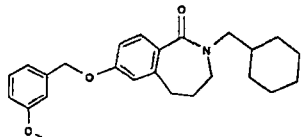
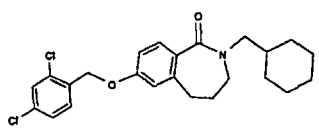
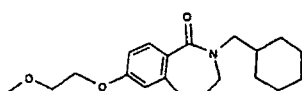
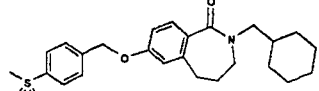
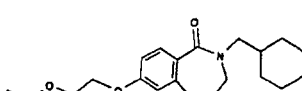
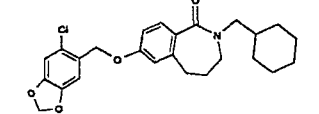
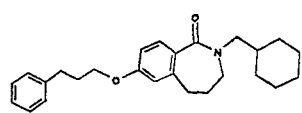
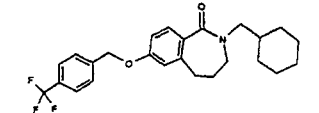
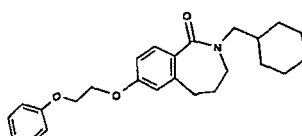
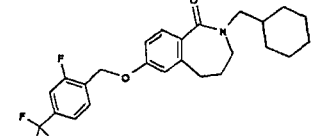
D. 环己基甲基-7-(2-氟-苄氧基)-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮

在平行反应合成条件下, 将 2-氟苄基溴溶液(1.0M THF 溶液, 222 μL , 0.220mmol)加入含有标题 C 化合物 2-环己基甲基-7-羟基-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮溶液(0.387M 3:1 THF/DMF 溶液, 400 μL , 0.148mmol)的小瓶中, 然后加入碳酸铯(96mg, 0.296mmol)。将小瓶在 RT 下振摇 16 小时, 过滤除去固体。将滤液用 50 μL TFA 酸化, 经 HPLC 纯化, 得到环己基甲基-7-(2-氟-苄氧基)-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂草-1-酮: API-MS 382 $[M+1]^+$ 。

实施例 58

类似于实施例 57, 将实施例 57 的标题 C 化合物用适当的烷基化剂处

理，制备下列化合物。

化合物	结构	MS [m/z]	化合物	结构	MS [m/z]
58-1		[M+1] ⁺ 382	58-2		[M+1] ⁺ 409
58-3		[M+1] ⁺ 389	58-4		[M+1] ⁺ 423
58-5		[M+1] ⁺ 398	58-6		[M+1] ⁺ 364
58-7		[M+1] ⁺ 395	58-8		[M+1] ⁺ 432
58-9		[M+1] ⁺ 332	58-10		[M+1] ⁺ 443
58-11		[M+1] ⁺ 346	58-12		[M+1] ⁺ 443
58-13		[M+1] ⁺ 393	58-14		[M+1] ⁺ 433
58-15		[M+1] ⁺ 395	58-16		[M+1] ⁺ 451