



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102089306 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 08

(21) 申请号 200980126635. 3

代理人 张广育 姜建成

(22) 申请日 2009. 05. 07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/051, 533 2008. 05. 08 US

12/433, 978 2009. 05. 01 US

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 471/06 (2006. 01)

C07D 471/16 (2006. 01)

A61P 27/00 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61K 31/4745 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 01. 07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/043149 2009. 05. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02009/137681 EN 2009. 11. 12

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 S·C·辛哈 S·巴特 周健雄

R·L·比尔德 J·E·唐奈罗

M·E·加斯特

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

公司 11285

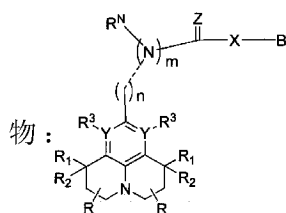
权利要求书 16 页 说明书 59 页

(54) 发明名称

可用于治疗的取代的氢化吡啶并 [3, 2, 1-ij] 喹啉化合物

(57) 摘要

本文公开了由如下结构式 (I) 表示的化合物：

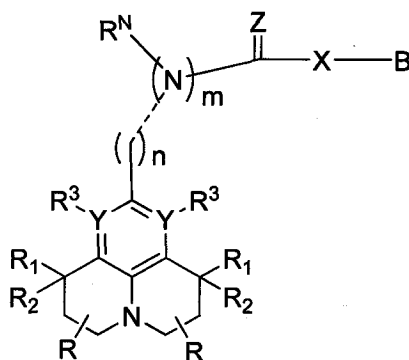


还公开了与

(I) ,

其有关的治疗方法、组合物和药物。

1. 一种由如下结构式表示的化合物及其盐和异构体



其中每个 Y 都独立地是 C 或 N；

其中 m 是整数 0 或 1；

n 是整数 0、1、2 或 3；

Z 和 X 各自独立地选自氧、硫和胺基团 NR^N ；B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基，和 X-B 一起是一个杂环 / 环系。

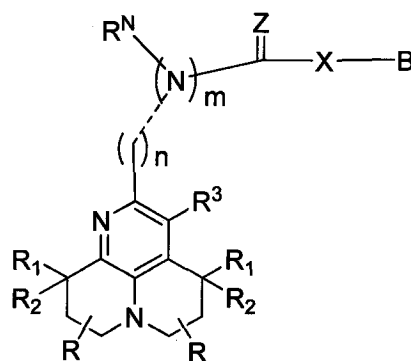
R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

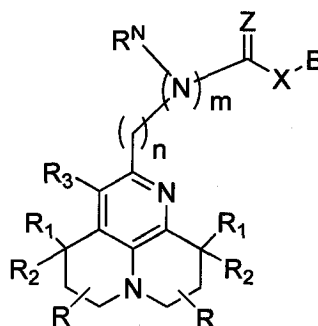
每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

2. 权利要求 1 的化合物，进一步由选自下式的化合物表示：



和



其中 m 是整数 0 或 1；

n 是整数 0、1、2 或 3；

Z 和 X 各自独立地选自氧、硫和胺基团 NR^N ； B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基，和 $X-B$ 一起是一个杂环 / 环系。

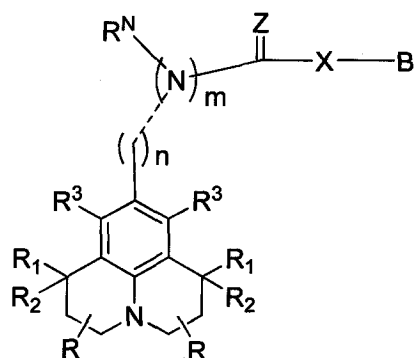
R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

3. 权利要求 1 的化合物，进一步由如下结构式表示：



其中,

m 是 0 或 1;

n 是 0、1、2 或 3;

Z 是 O、S 或 NR^N ;

X 是 O、S 或 NR^N ;

B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基, 和 $X-B$ 一起是一个杂环;

R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

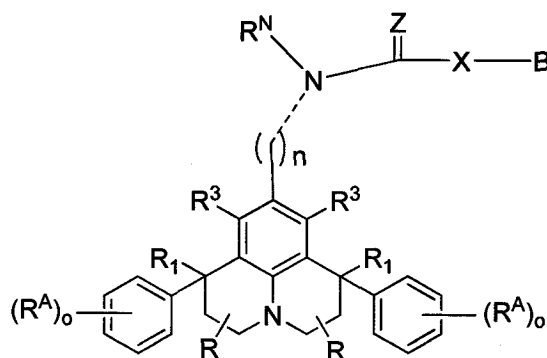
每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基;

每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

4. 权利要求 1 的化合物, 当 Z 和 X 都是氧时, R^2 不是氧基, 或 R^1 和 R^2 不同时为苯基且不同时为甲基。

5. 权利要求 1 的化合物, 进一步由如下结构式表示:



其中,

n 是 0、1、2 或 3;

o 是 0、1、2 或 3;

Z 是 O 或 S;

X 是 O、S 或 NR^N ;

B 选自氢、具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟烷基、苯基、苄基、呋喃基甲基或其中 $X-B$ 是吗啉基和 $X-B$ 是一个杂环;

R 和 R^3 各自独立地选自氢和具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基;

每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

每个 R^N 都独立地选自氢和 C_{1-12} 烃基;

每个 R^A 都独立地选自氢、烷基、烃基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烃基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、杂芳基、杂烃基、取代或未取代的芳基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药和以及药用盐、水合物和溶剂化物。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 X 是 O。

7. 权利要求 5 的化合物, 其中 Z 是 O。

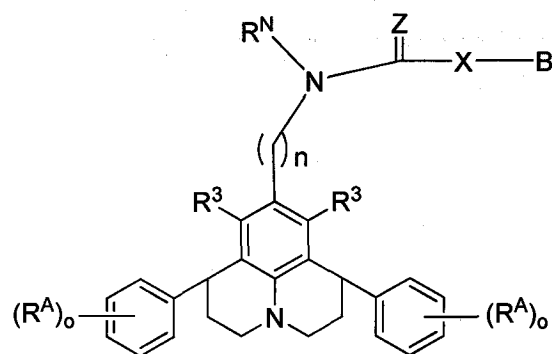
8. 权利要求 5 的化合物, 其中 B 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟烷基、苯基、苄基、呋喃基甲基或其中 $X-B$ 是吗啉基。

9. 权利要求 5 的化合物, 其中每个 R^A 都独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烃基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基或杂芳基。

10. 权利要求 5 的化合物, 其中 X 是 NR^N 。

11. 权利要求 5 的化合物, 其中 B 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟烷基、苯基、苄基、呋喃基甲基或其中 $X-B$ 是吗啉基。

12. 权利要求 3 的化合物, 进一步由如下结构式表示:



其中,

n 是 0、1、2 或 3;

o 是 0、1、2 或 3;

Z 是 O 或 S;

X 是 O、S 或 NR^N ;

B 选自氢、具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基, 和 $X-B$ 是一个杂环;

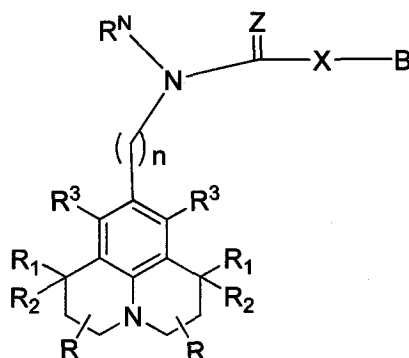
每个 R^3 都独立地选自氢和具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基;

每个 R^N 都独立地选自氢和 C_{1-12} 烷基;

每个 R^A 都独立地选自氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、以及取代或未取代的芳基;

包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

13. 权利要求 1 的化合物, 进一步由如下结构式表示:



其中,

n 是 0、1、2 或 3;

Z 是 O、S 或 NR^N ;

X 是 O、S 或 NR^N ;

B 选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基, 和 $X-B$ 是一个杂环;

R 和 R^3 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨

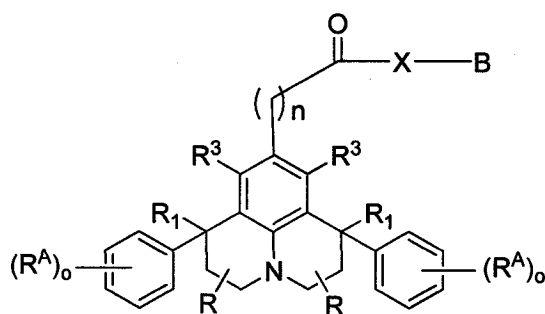
基、烷氨基和氰基；

每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarboxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基；

包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

14. 权利要求 1 的化合物,进一步由如下结构式表示：



其中,

n 是 0、1、2 或 3；

o 是 0、1、2 或 3；

X 是 O、S 或 NR^N ；

B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、苯基、苄基、呋喃基、甲基、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基,和 $X-B$ 一起是吗啉基或一个杂环；

R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarboxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

每个 R^A 都独立地选自氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烃基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烃基、杂芳基、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药和以及药用盐、水合物和溶剂化物。

15. 权利要求 14 的化合物,其中 X 是 O。

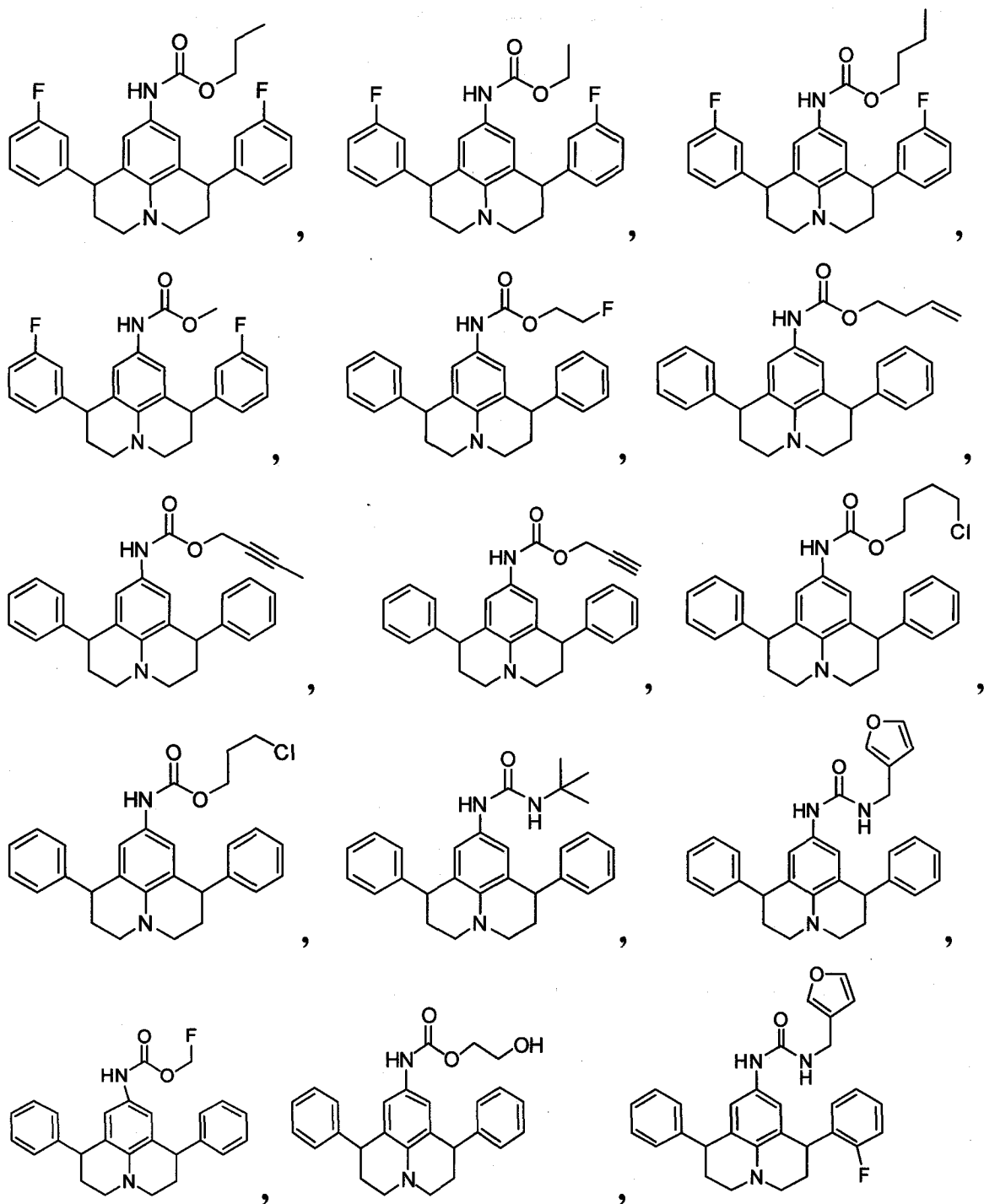
16. 权利要求 14 的化合物, 其中 B 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、苯基、苄基、呋喃基甲基或其中 X-B 是吗啉基。

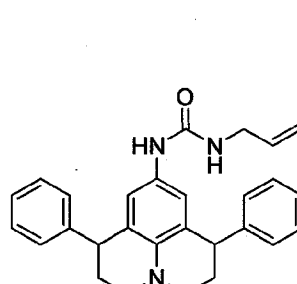
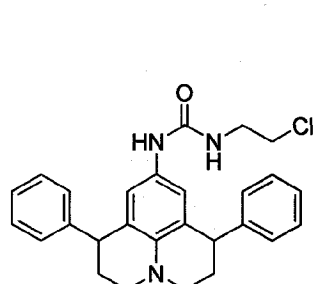
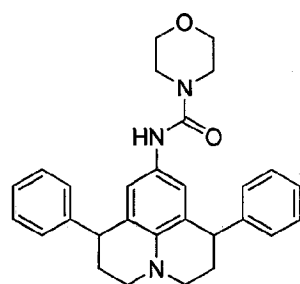
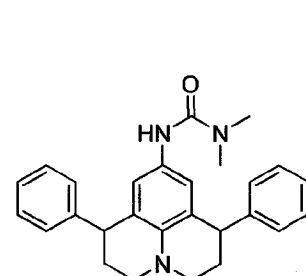
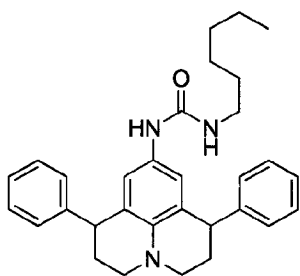
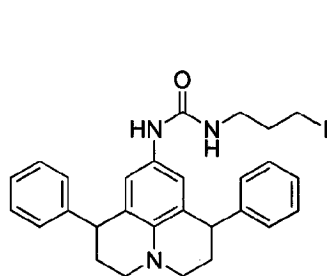
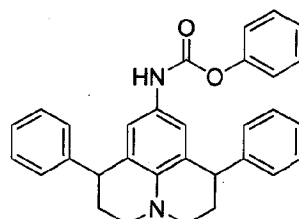
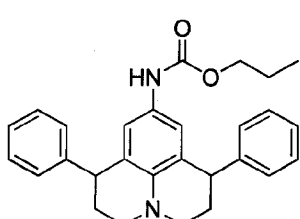
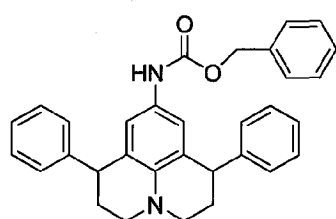
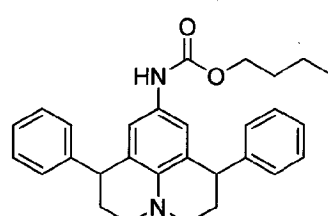
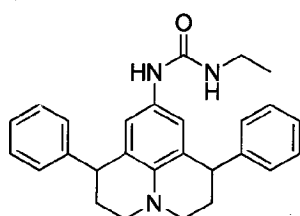
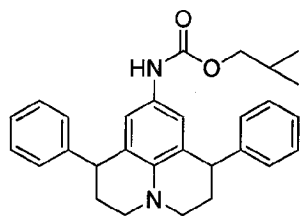
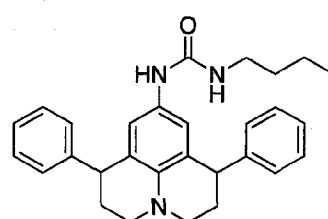
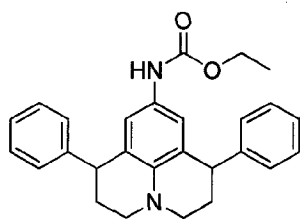
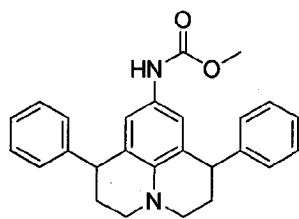
17. 权利要求 14 的化合物, 其中 X 是 NR^N 。

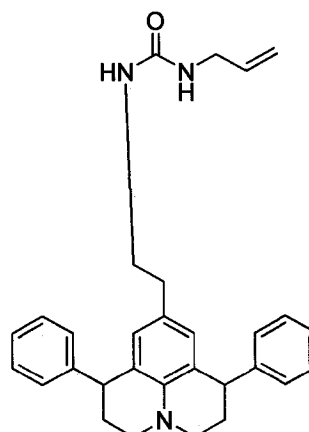
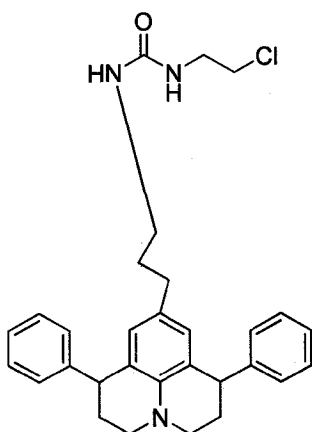
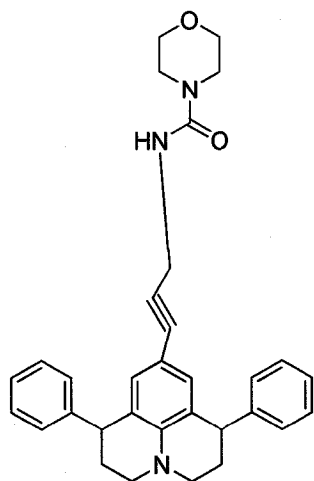
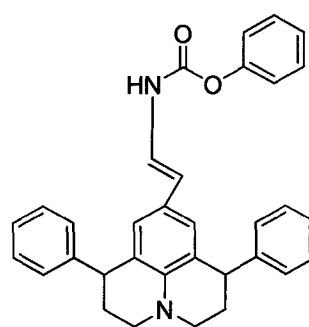
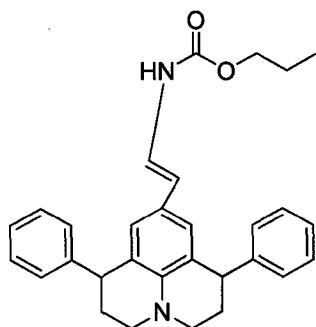
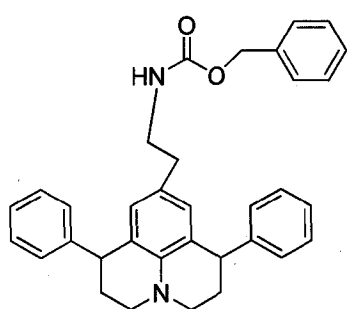
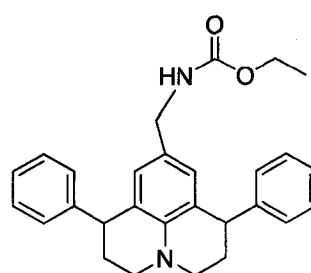
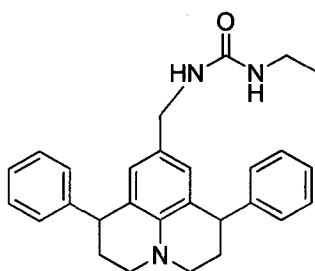
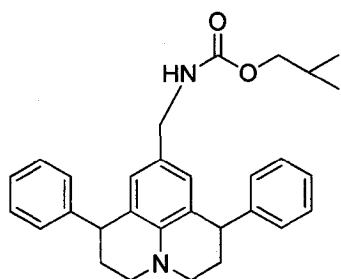
18. 权利要求 14 的化合物, 其中 B 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、苯基和苄基。

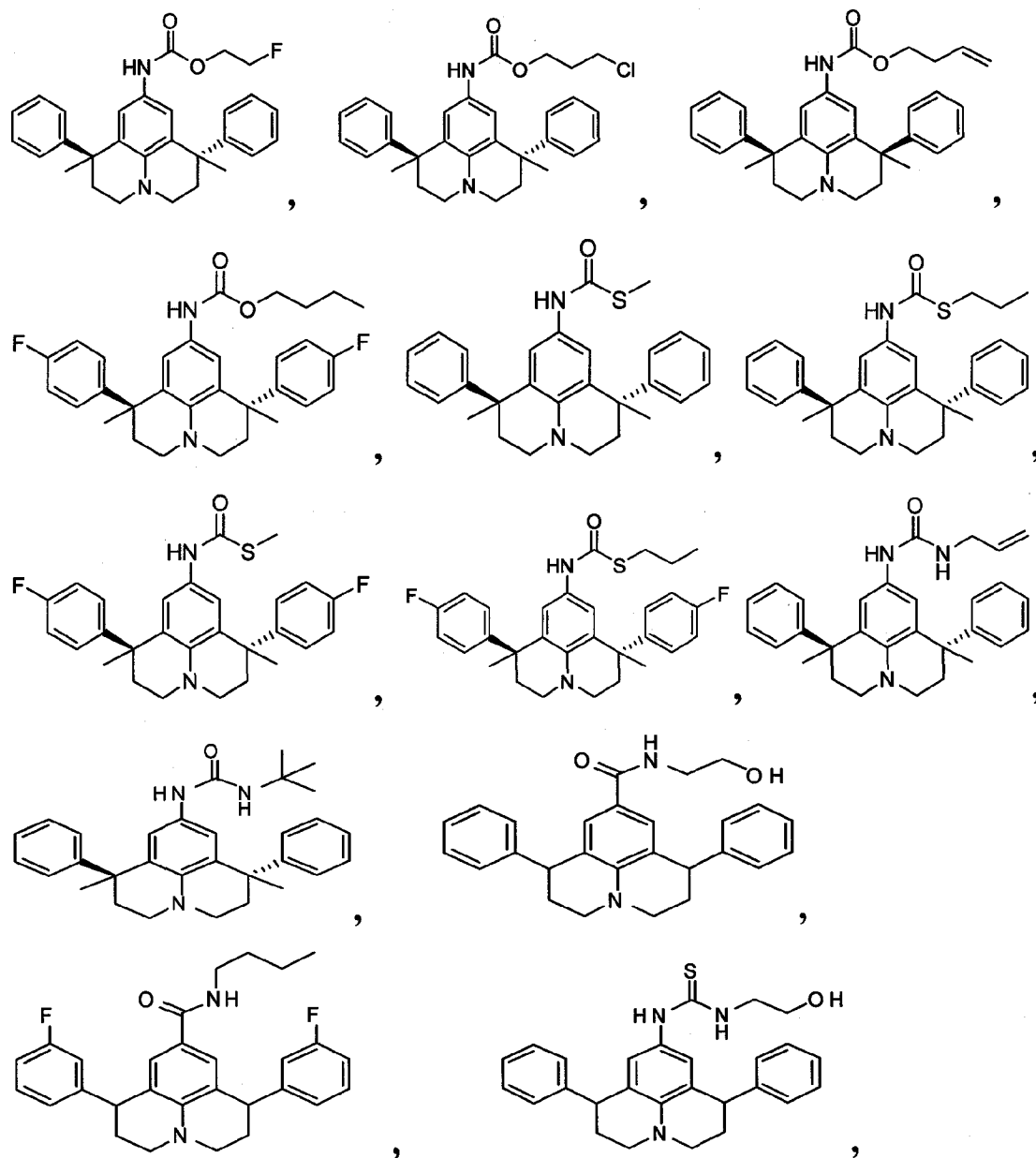
19. 权利要求 14 的化合物, 其中每个 R^A 独立地选自氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基或杂芳基。

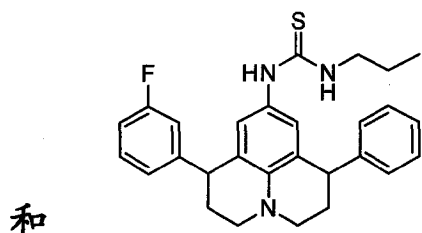
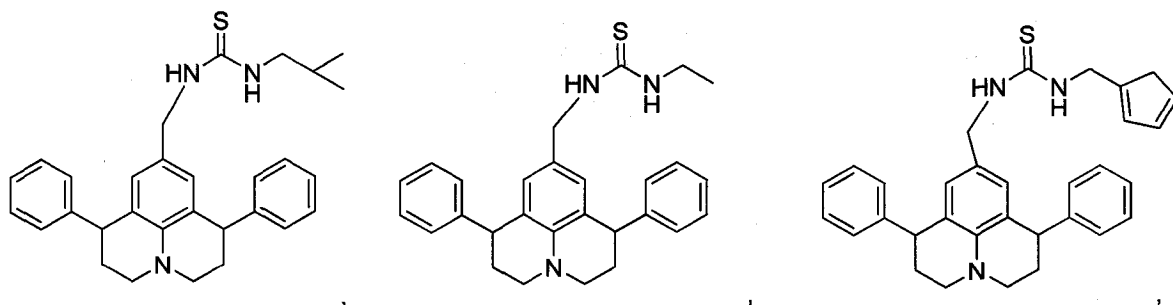
20. 权利要求 1 的化合物, 选自:



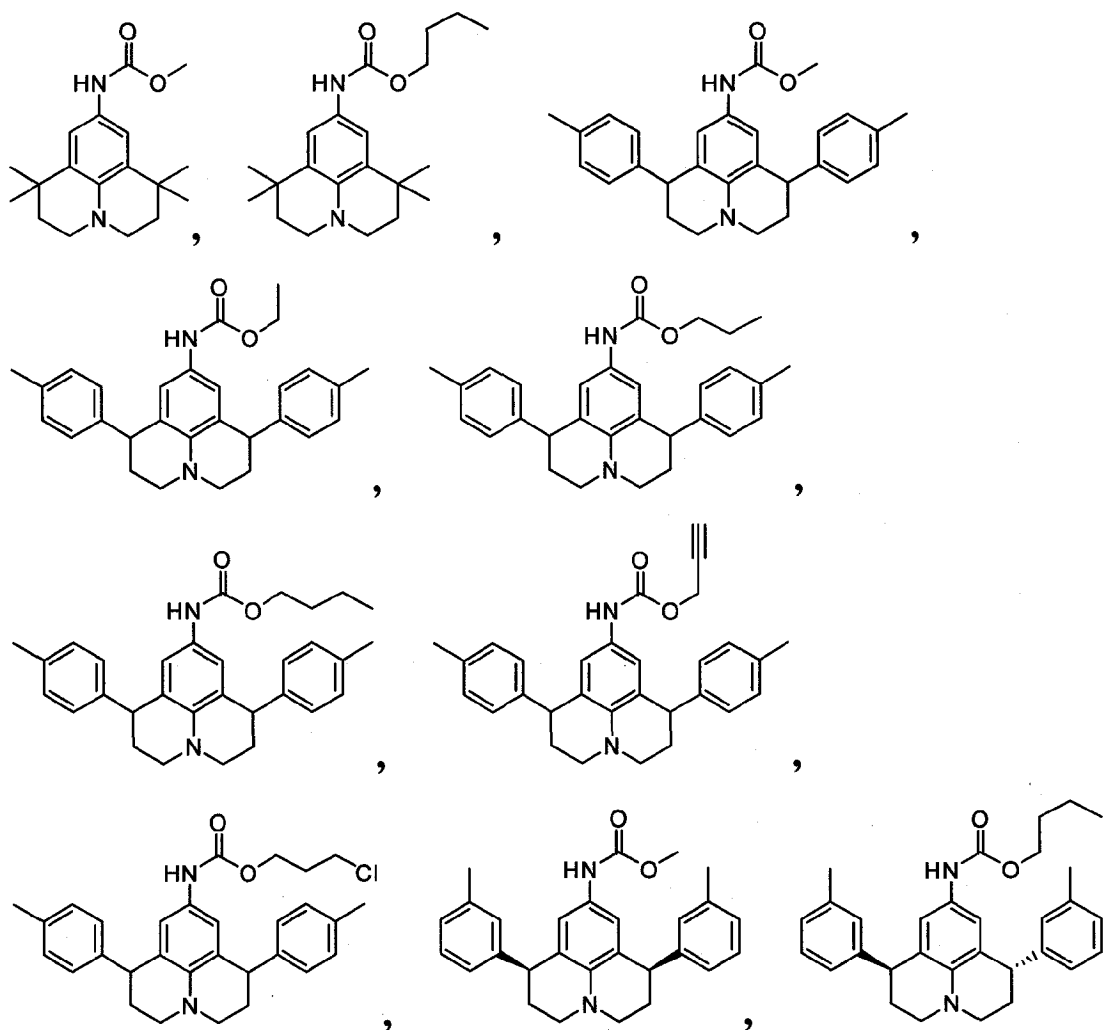


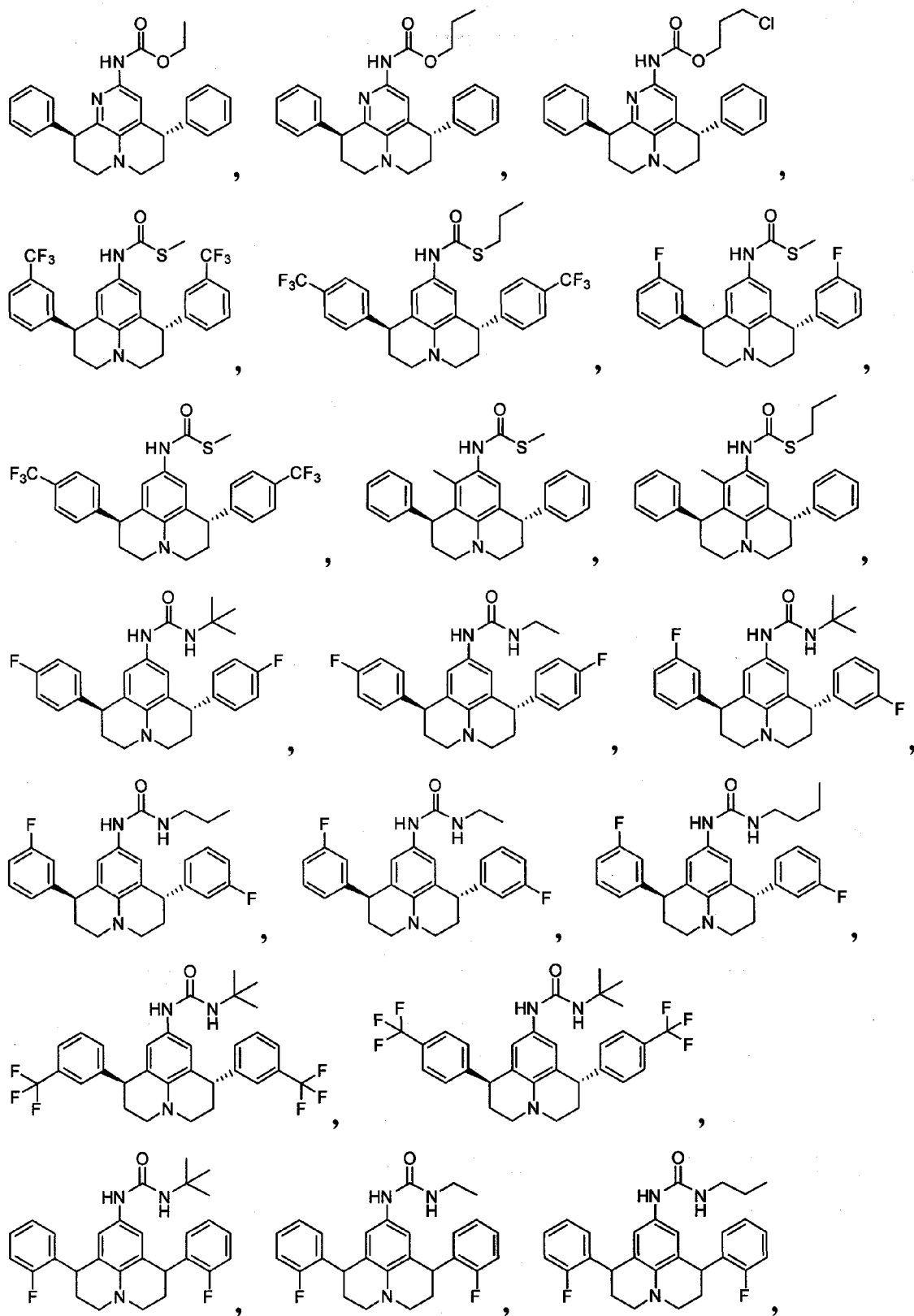


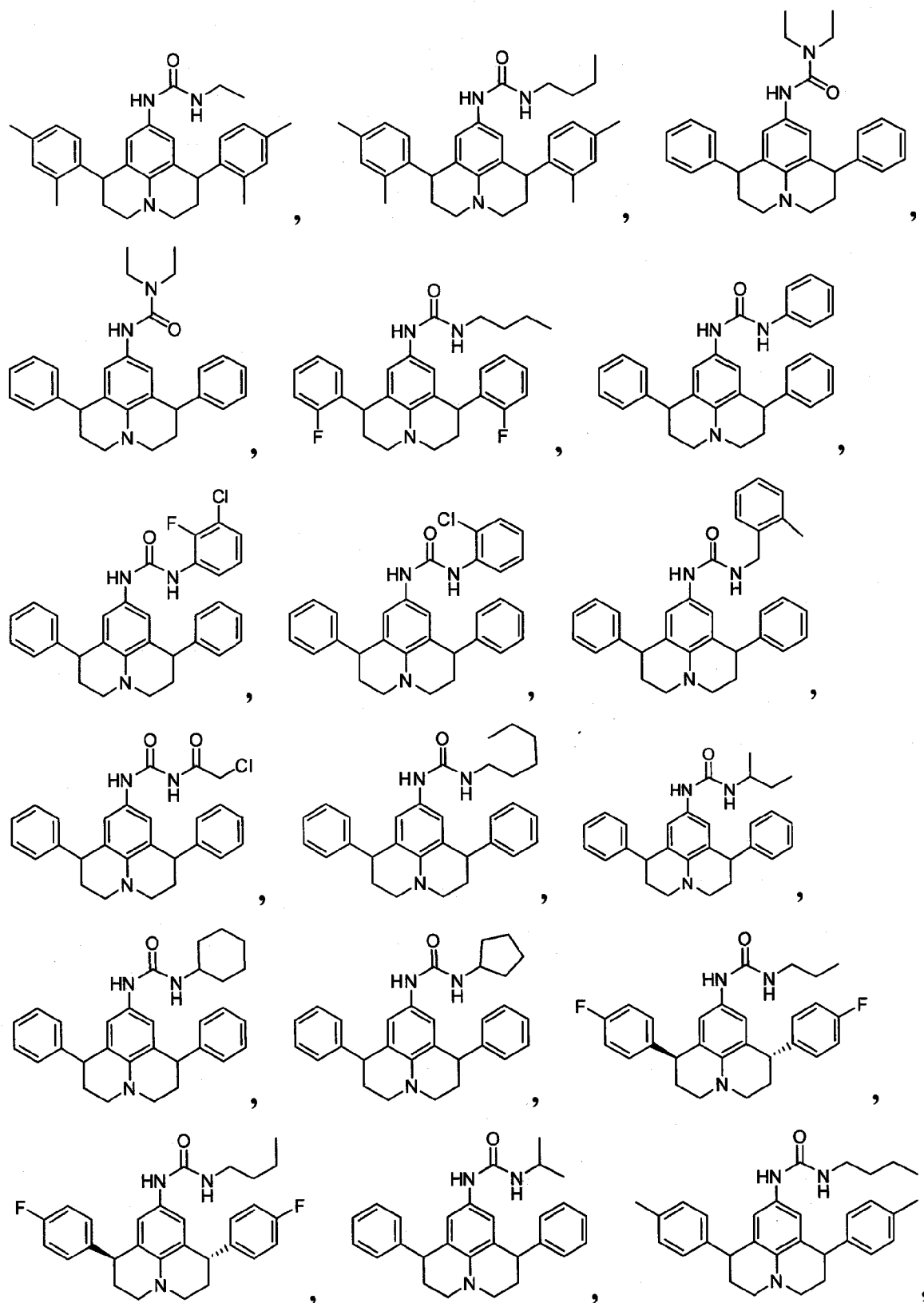


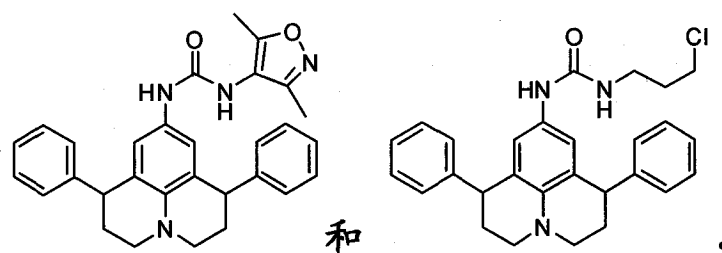


21. 权利要求 1 的化合物,选自:









22. 权利要求 1 的化合物在制造用于治疗哺乳动物体内由鞘氨醇-1-磷酸 3 (S1P3) 受体介导的疾病或病症的药物中的用途。

23. 权利要求 22 的用途, 其中所述疾病或病症选自青光眼、高眼压、缺血性神经病变、视神经病变、疼痛、内脏痛、角膜痛、头痛、偏头痛、癌痛、背痛、肠易激综合征疼痛、肌肉痛和糖尿病性神经病变相关的疼痛、糖尿病性视网膜病、视网膜变性病症、干眼病、血管发生、早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、视神经病变、青光眼性视网膜病、黄斑变性、脉络膜新生血管形成、眼部创伤愈合、视网膜水肿、充血性心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化、心动过缓、哮喘、慢性阻塞性肺病、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、特发性肺纤维化、机械通气引起的肺损伤、无疤创伤愈合、无疤皮肤创伤和整形愈合。

24. 权利要求 22 的用途, 其中所述哺乳动物是人。

可用于治疗的取代的氢化吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉化合物

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请基于 35U. S. C § 119 要求 2009 年 5 月 1 日提交的序列号为 12/433, 978 的美国专利申请的优先权, 该申请要求 2008 年 5 月 8 日提交的序列号为 61/051, 533 的美国临时申请的优先权, 所述专利申请的公开内容在此通过引证的方式全部纳入本说明书。

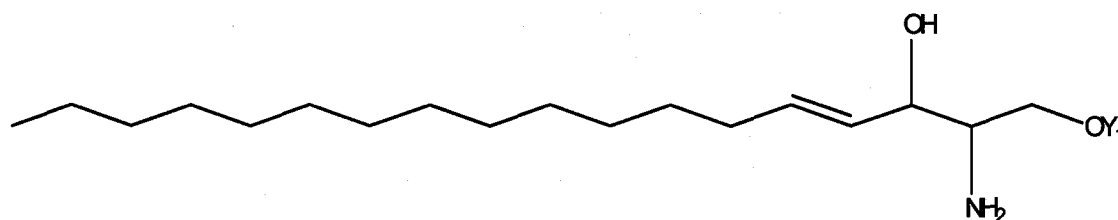
技术领域

[0003] 本发明提供了新的取代的氢化吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉化合物及其用在用于哺乳动物治疗的药物中, 所述哺乳动物患有可通过鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 受体调节来缓解的疾病或病症。

背景技术

[0004] 鞘氨醇是一种具有下述通式所示的化学结构的化合物, 其中 Y^1 是氢原子。众所周知, 以鞘氨醇作为组成的多种鞘脂类, 广泛分布于生物体内包括在神经系统细胞的细胞膜表面上。

[0005]



[0006] 鞘脂是活体内具有重要作用的脂质之一。一种叫做脂肪沉积症的疾病是由于体内一种特定鞘脂的蓄积造成的。细胞膜上存在的鞘脂类发挥机能以调节细胞生长; 参与细胞的发育与分化; 在神经中发挥机能; 参与细胞的感染和恶性肿瘤化等。鞘脂类的许多生理功能仍待解决。最近, 已指出神经酰胺——鞘氨醇的一种衍生物——有可能在细胞信号转导机制中起重要作用, 关于其对凋亡和细胞周期的作用的研究已有报道。

[0007] 鞘氨醇-1-磷酸是一种重要的细胞代谢产物, 衍生自从头合成的或作为鞘磷脂循环一部分的神经酰胺 (在动物细胞中)。鞘氨醇-1-磷酸也存在于昆虫、酵母和植物中。

[0008] 神经酰胺酶作用于神经酰胺以释放鞘氨醇, 鞘氨醇被细胞液和内质网中广泛存在的酶——鞘氨醇激酶磷酸化, 形成鞘氨醇-1-磷酸。逆反应也可以通过鞘氨醇磷酸酶的作用发生, 这些酶共同作用以控制该代谢物的细胞浓度, 该浓度总是处在低水平。在血浆中, 此浓度可以达 0.2 到 0.9 μ M, 并且发现该代谢物与脂蛋白, 尤其是高密度脂蛋白 (HDL) 相关。还应指出的是, 鞘氨醇-1-磷酸的形成是鞘氨醇碱分解代谢中的必经步骤。

[0009] 像它的前体一样, 鞘氨醇-1-磷酸是一种可在细胞内和细胞间均发挥独特作用的强信使分子, 但其功能与神经酰胺和鞘氨醇大不相同。这些不同鞘脂类代谢物之间的平衡可能对健康有重要作用。例如, 在细胞内, 鞘氨醇-1-磷酸促进细胞分裂 (有丝分裂), 并抑制细胞死亡 (凋亡)。它还在细胞内应答于多种胞外刺激物从而发挥机能以调节钙动员和

细胞生长。当前观点似乎认为细胞内鞘氨醇-1-磷酸和神经酰胺和/或鞘氨醇水平之间的平衡对于它们的生存力非常关键。

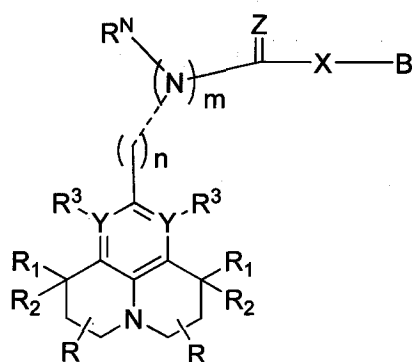
[0010] 鞘氨醇-1-磷酸与溶血磷脂尤其是溶血磷脂酸一样(鞘氨醇-1-磷酸与它们具有某些结构相似性),通过与细胞表面上的5种特异性G蛋白偶联受体相互作用发挥它的许多细胞外作用,所述受体称为内皮分化基因受体(“Edg”或“S1P”受体)。

[0011] S1P3受体是与鞘氨醇-1-磷酸相互影响的受体之一。S1P3受体——单独地或与其他S1P受体一起——参与许多重要的生物学过程,如新血管的生长、血管成熟、心脏发育和免疫,以及定向细胞运动。S1P3受体调节剂为治疗用途所需要。

发明内容

[0012] 本发明的化合物可由如下结构式所代表:

[0013]



[0014] 其中, m 是整数 0 或 1; n 是整数 0、1、2 或 3; 每个 Y 都独立地是碳 (C) 或氮 (N); Z 和 X 各自独立地选自氧 (O)、硫 (S) 和胺基团 NR^N ; B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基 (oxycarbonyl)、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基, 和 $X-B$ 一起是一个杂环或环系; R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 包括它们的可变固体形式 (alternative solidform)、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物; 并且如果当 Y 是碳, 且 Z 和 X 都是氧时, R^2 不是氧基, 或 R^1 和 R^2 不同时是苯基且不同时是甲基。

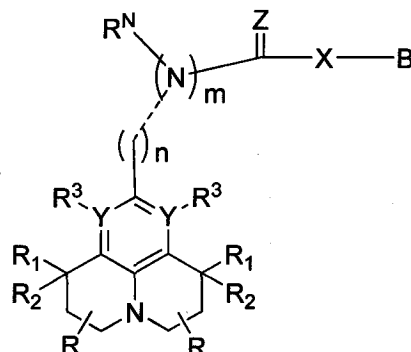
[0015] 申请人已经发现这些化合物调节鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 受体活性, 特别是抑制 S1P3 受体。这些化合物可用于治疗患有可通过 S1P 调节缓解的一系列病症和疾病的哺乳动物包括人, 如眼部疾病和病症 (青光眼、高眼压、干眼病和视神经变性疾病)、心血管疾病和

病症、肺部疾病和病症、皮肤病症、血管发生、炎症、败血症和疼痛。

具体实施方式

[0016] 本文公开的是如下结构式所代表的化合物

[0017]



[0018] 其中, m 是整数 0 或 1; n 是整数 0、1、2 或 3; 每个 Y 都独立地是碳 (C) 或氮 (N); Z 和 X 各自独立地选自氧 (O)、硫 (S) 和胺基团 NR^N ; B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基, 和 $X-B$ 一起是一个杂环 / 环系。

[0019] R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物; 并且如果当 Y 是碳, 且 Z 和 X 都是氧时, R^2 不是氧基, 或 R^1 和 R^2 不同时是苯基且不同时是甲基。

[0020] 发现本专利申请中所列的本发明的化合物调节鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 受体活性, 特别是 S1P3 受体。这些化合物可用于治疗患有可通过 S1P 调节缓解的一系列病症和疾病的哺乳动物包括人, 不限于治疗: 青光眼、高眼压、缺血性神经病变、视神经病变、疼痛、内脏痛、角膜痛、头痛、偏头痛、癌痛、背痛、肠易激综合征疼痛、肌肉痛和糖尿病性神经病变相关疼痛、糖尿病性视网膜病、其他视网膜变性病症、干眼病、血管发生和创伤。其他用途包括:

[0021] 眼部应用:

[0022] 早产儿视网膜病、糖尿病性视网膜病、视神经病变、青光眼性视网膜病、黄斑变性、脉络膜新生血管形成、眼部创伤愈合和视网膜水肿;

[0023] 心血管应用:

[0024] 充血性心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化和心动过缓;

[0025] 肺部应用：

[0026] 哮喘、慢性阻塞性肺病、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、特发性肺纤维化和机械通气肺损伤 (ventilation-induced lung injury) ;和

[0027] 皮肤应用：

[0028] 无疤创伤愈合、无疤皮肤创伤和整形愈合。

[0029] 对于本公开内容,“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”指诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病或其他不良病症。

[0030] 本发明的化合物可通过它们的化学结构和 / 或化学名称来确定。如果化学结构和化学名称冲突,则由化学结构决定所述化合物。

[0031] 本发明的化合物可能包含一个或多个手性中心和 / 或双键,因而可能以立体异构体存在,如双键异构体、对映异构体或非对映异构体。因此,本文所示的化学结构包含所有可能的对映异构体和立体异构体,包括纯的立体异构形式以及对映异构体和非对映异构体的混合物。本发明的化合物可能也可以数种互变异构形式存在,包括但不限于,烯醇式、酮式及其混合物。因此,本文所示的化学结构包含所有可能的互变异构形式。本发明的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子具有与自然界通常发现的原子质量不同的原子质量。

[0032] 而且,除非另有说明,本发明的化合物应当被广泛地解释为包括它们的可药用盐、前药、可变固体形式、非共价络合物,及其组合。

[0033] 可药用盐是适合对哺乳动物包括人给药的母体化合物的任何盐。可药用盐还指由于给予酸、另一种盐或可转化为一种酸或盐的前药而可在体内形成的任何盐。盐包含与一个或多个与对应反离子结合的一个或多个化合物的离子形式,如共轭酸或共轭碱。盐也可由以下基团构成或包含以下基团:一个或多个去质子化的酸性基团(如羧基)、一个或多个质子化的碱性基团(如胺),或二者(如两性离子)。

[0034] 前药是一种在给药后转变为治疗活性化合物的化合物。例如,转化可通过酯基或是其他生物学上不稳定基团的水解而发生。前药的制备是本领域众所周知的。例如, Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004 中第 496-557 页的一章“Prodrugs and Drug Delivery Systems”,对这一主题提供更多的细节。

[0035] 可变固体形式是与可通过实行本说明书所述的方法产生的固体形式不同的固体形式。例如,可变固体形式可能是多晶型物、不同种类的无定形固体形式、玻璃等。

[0036] 非共价络合物是可在化合物和一种或多种其他化学物类之间形成的络合物,在化合物和其他化学物类之间没有共价键相互作用。它们在化合物和其他化学物类之间可能有也可能没有特定的比例。实例包括溶剂化物、水合物、电荷转移络合物等。

[0037] 碳和氢组成的烃基,其中每个碳都有 4 个共价键且每个氢都有一个连接碳原子的单键。“烃基片段”具有与“烃基”相同的含义,但只出于方便计数的目的使用。例如,一个或多个烃基片段指 1、2 或更多个均由烃基组成的独立部分,它们可被另一个基团隔断。例如,一个官能团可连接在 2 个不同的烃基片段上。

[0038] 烃基包括烷基、烯基、炔基、只含氢原子和碳原子的芳基,及其组合。烃基可是直链的、支链的、环状的(芳族或非芳族的),及其组合,它们可以被进一步取代。

[0039] 烷基是没有双键的烃基。实例包括甲基、乙基、丙基异构体、丁基异构体、戊基异构体、己基异构体、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0040] 烯基是有一个或多个双键的烃基。实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基异构体、戊烯基异构体、己烯基异构体、环戊烯基、环己烯基等。

[0041] 炔基是有一个或多个三键的烃基。实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基异构体、戊炔基异构体、己炔基异构体、环戊炔基、环己炔基等。

[0042] 芳基是取代的或未取代的芳族环或环系。它可以是烃芳基或杂芳基。烃芳基的实例包括取代的或未取代的苯基、萘基和联苯基。这样的芳基基团可以在分子内的任何位置连接其他基团。

[0043] 每个氢原子都有一个连接碳 (C)、氮 (N)、氧 (O) 或硫 (S) 的共价键。

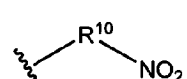
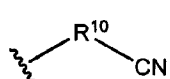
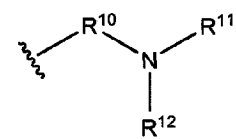
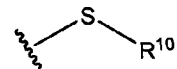
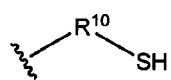
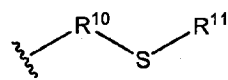
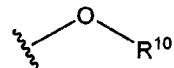
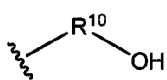
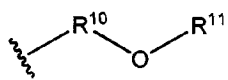
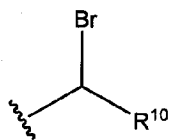
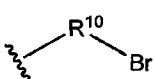
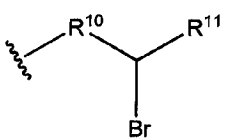
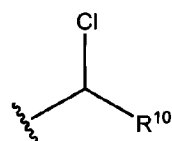
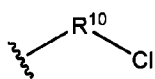
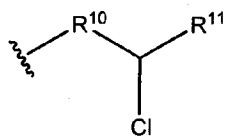
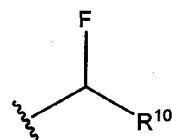
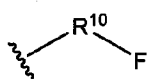
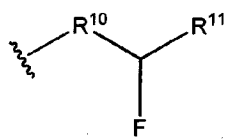
[0044] 卤素或卤素原子是氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 和碘 (I)。每个卤素原子都形成一个连接碳原子的单键。卤代烃基是具有一个或多个 F、Cl、Br 或 I 作为取代基的烃基。

[0045] 杂烃基是指在主链上存在至少一个非碳原子的如上所定义的烃基,所述非碳原子包括但不限于,氧 (O)、硫 (S)、氮 (N)、磷 (P) 和卤素原子。杂烃基可是直链的、支链的、环状的 (芳族或非芳族的),及其组合,它们可以被进一步取代。

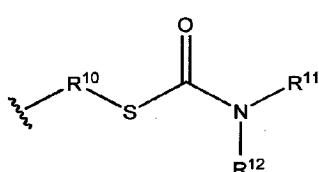
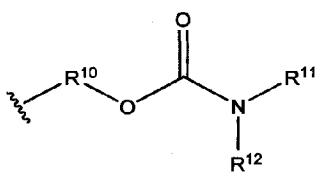
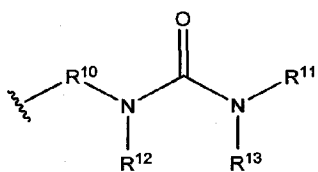
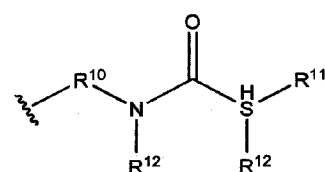
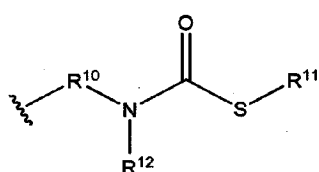
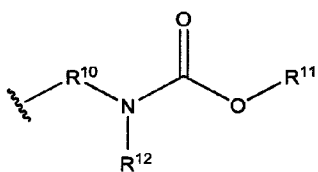
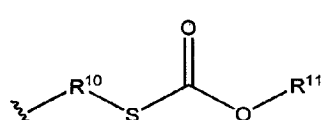
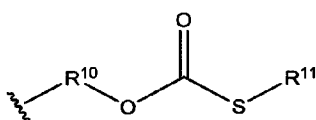
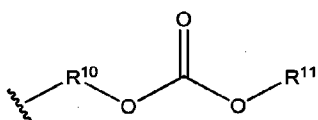
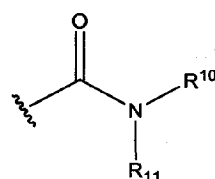
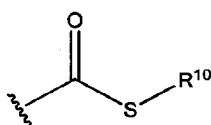
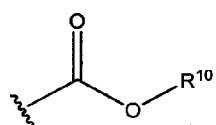
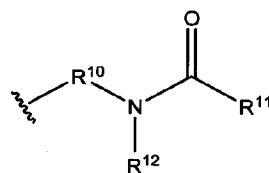
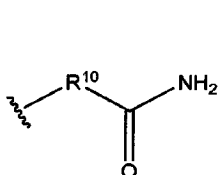
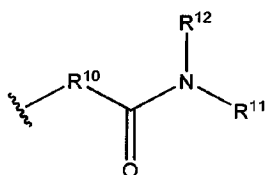
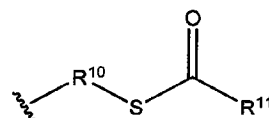
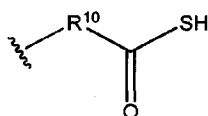
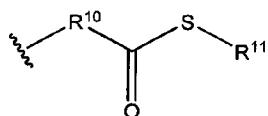
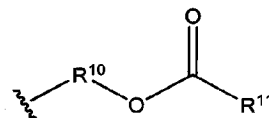
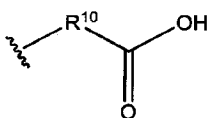
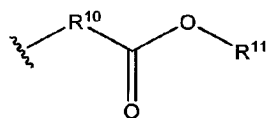
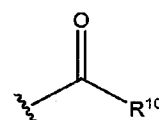
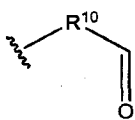
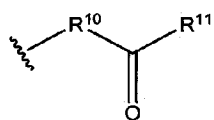
[0046] 杂烃基的实例包括: $-R^{10}-G^1-R^{11}$ 、 $-R^{10}-H^1$ 、 $-G^1-R^{10}$ 、 $-G^1-R^{10}-H^1$ 、 $G^1-R^{10}-G^2$ 和 $G^1-R^{10}-G^2-R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地是烃基或氢原子 (条件是氢原子只连接在 C、N、O 或 S 原子中的一个上), G^1 和 G^2 独立地是官能团,且 H^1 是卤素。

[0047] 杂烃基的其他实例如下所示,其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是烃基或氢原子。存在其他可能情况,但此处未示出。

[0048]



[0049]



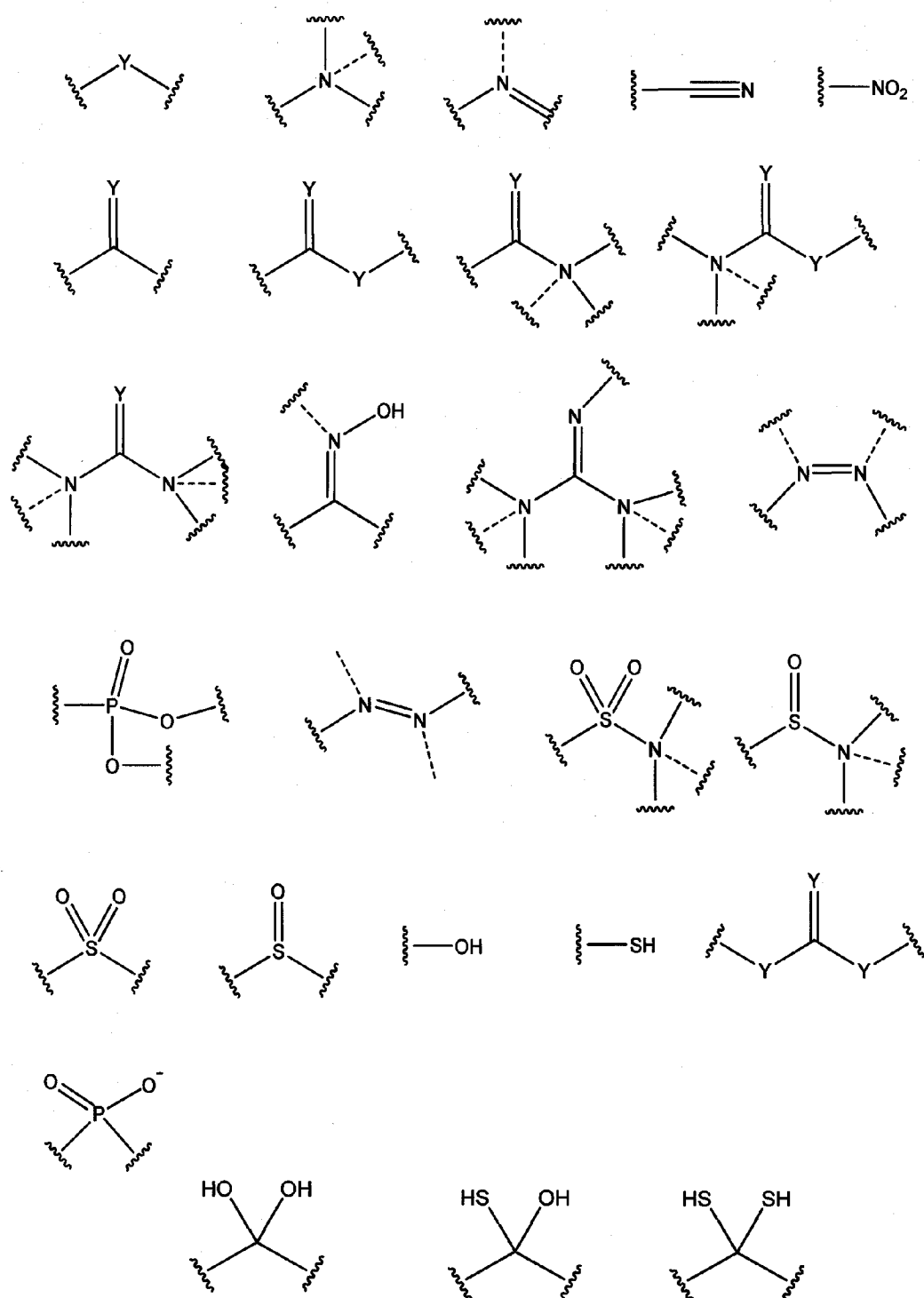
[0050] 杂芳基是杂烃基的一种类型,指包含至少一个选自 N、O、S、P 及其组合的杂原子的芳环或环系。杂芳基的实例包括,但不限于,吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪、呋喃、吡咯、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、噻二唑、萘、喹啉、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、异

喹啉、苯并呋喃、吲哚 (indole)、苯并噻吩、苯并咪唑、吲唑 (indazole)、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、异苯并呋喃、异吲哚、四氢萘 (tetraline)、色烷、异色烷、硫色烷、色烯、异色烯、硫色烯、茛满、茛、香豆素、香豆冉酮 (coumarinone) 等,它们可以被进一步取代。这样的杂芳基团可以在分子中任何位置上连接其他基团。

[0051] “取代的 (substituted)”或“取代基 (a substituent)”是氢原子、一个或多个烃基片段、一个或多个杂烃基片段、一个或多个卤素原子、一个或多个官能团,或其组合。两个或多个取代基可自身形成另一个环或环系。

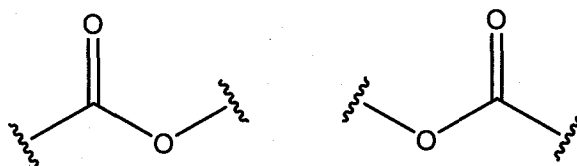
[0052] 官能团包括烷基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、氧基、烷基羰基、甲酰基、羧基、烷基羧基 (alkylcarboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫基、亚砷基 (sulfoxyl)、磺酰基、磷酸基、亚膦酸基和下面所示基团之一。

[0053]



[0054] 如果一个官能团是不对称的,它可以以任何可能的方式取向。例如,酯基官能团意指全部下面两个结构。

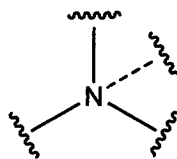
[0055]



[0056] 在一个取代基中,一个或多个烃基片段、一个或多个杂烃基片段、和/或一个或多个官能团可纳入一个或多个环或环系。

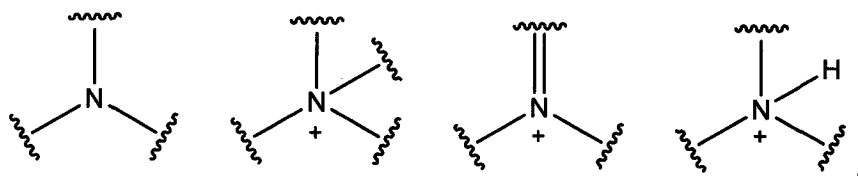
[0057] 官能团上的虚线表明官能团上的任何氮原子都可能与另一个碳原子、氢原子形成另外一个键,或与所示键之一形成双键,从而形成铵或季铵类官能团。因此,虚线官能团实际上代表一组不同的官能团。例如,官能团:

[0058]



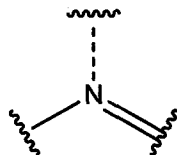
[0059] 代表以下可能的结构:

[0060]



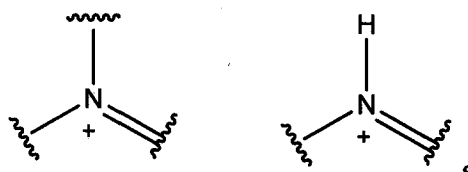
[0061] 类似地,官能团:

[0062]



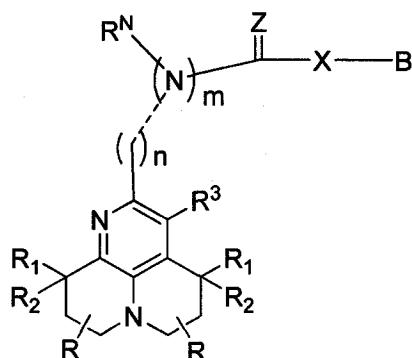
[0063] 代表以下可能的结构:

[0064]



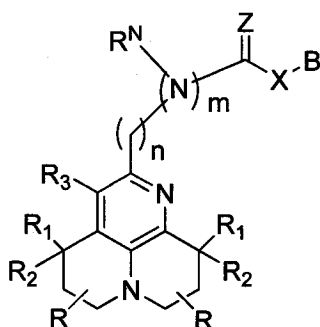
[0065] 在一个实施方案中,本发明的化合物由如下结构式表示:

[0066]



和

[0067]

[0068] 其中, m 是整数 0 或 1; n 是整数 0、1、2 或 3;[0069] Z 和 X 各自独立地选自氧、硫和氨基团 NR^N ;

[0070] B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基, 和 $X-B$ 一起是一个杂环或环系;

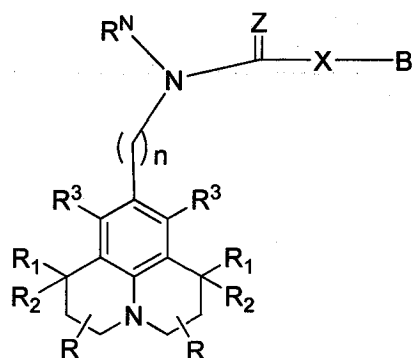
[0071] R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

[0072] 每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基烷基羧基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基;

[0073] 每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基; 每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; 包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

[0074] 在一个实施方案中, 本发明的化合物由如下结构式表示:

[0075]



[0076] 其中，

[0077] n 是 0、1、2 或 3；

[0078] Z 是 O、S 或 NR^N ；

[0079] X 是 O、S 或 NR^N ；

[0080] B 选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基、氰基，和 $X-B$ 一起是一个杂环；

[0081] R 和 R^3 各自独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

[0082] 每个 R^1 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、氨基羧基 (aminocarbonxyl)、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

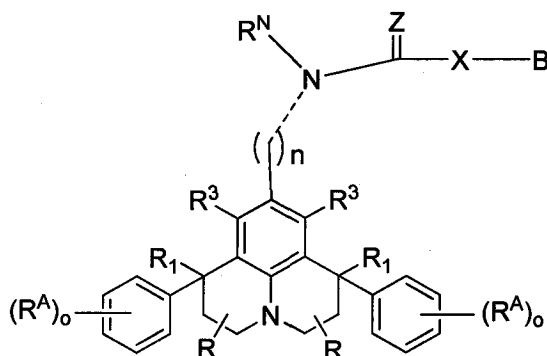
[0083] 每个 R^2 都独立地选自烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、氧基、氧代羰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、烷氨基和氰基；

[0084] 每个 R^N 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

[0085] 包括它们的可变固体形式、互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、前药以及可药用盐、水合物和溶剂化物。

[0086] 在另一个实施方案中，所述化合物由如下结构式表示：

[0087]



[0088] 其中， o 是整数 0、1、2 或 3；

[0089] Z 是 O 或 S；

[0090] 每个 R^A 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基；

[0091] R 和 R^3 各自独立地选自氢和具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基；

[0092] 每个 R^N 都独立地选自氢和 C_{1-12} 烃基；

[0093] B 选自氢、具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基，其中如果 X 是 NR^N ，那么 X-B 是一个杂环 / 环系。式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 代表的结构具有 0-12 个碳原子、0-30 个氢原子、0-3 个氮原子、0-5 个氧原子、0-2 个磷原子、0-3 个硫原子、0-6 个氟原子、0-3 个氯原子、0-3 个溴原子和 0-3 个碘原子。

[0094] 在另一个实施方案中，每个 R^A 都独立地是氢、烷基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫基、亚砷基、磺酰基、磷酸基或亚磷酸基。

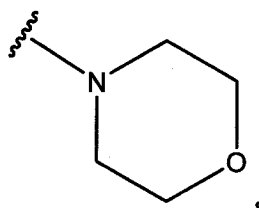
[0095] 在另一个实施方案中，X 是 O。

[0096] 在另一个实施方案中，Z 是 O。

[0097] 在另一个实施方案中，Z 是 S。

[0098] 在另一个实施方案中，B 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟烷基、苯基、苄基、呋喃基甲基或其中 X-B 是吗啉基。 C_{1-6} 指具有一到六 (1-6) 个碳原子。 C_{1-6} 卤代烷基是具有至少一个卤素原子 F、Cl、Br 或 I 作为取代基的 C_{1-6} 烷基。卤代烷基的实例包括 -CH₂F、-CH₂CHF₂、-C₃H₆F、-C₄H₈F、-C₅H₁₀F、-C₆H₁₂F、氟代环丙基、氟代环丁基、氟代环戊基、氟代环己基、-CH₂CH₂Cl、-C₃H₆Cl、-C₄H₈Cl、-C₅H₁₀Cl、-C₆H₁₂Cl、氯代环丙基、氯代环丁基、氯代环戊基、氯代环己基、-CH₂CH₂Br、-C₃H₆Br、-C₄H₈Br、-C₅H₁₀Br、-C₆H₁₂Br、溴代环丙基、溴代环丁基、溴代环戊基、溴代环己基、-CH₂CH₂I、-C₃H₆I、-C₄H₈I、-C₅H₁₀I、-C₆H₁₂I、碘代环丙基、碘代环丁基、碘代环戊基和碘代环己基。吗啉基是：

[0099]

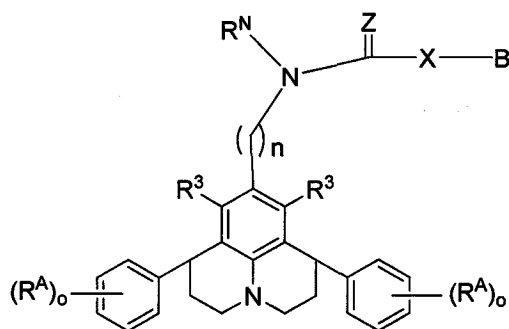


[0100] 在另一个实施方案中， R^A 是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烃基或杂芳基。 C_{1-12} 指具有 1-12 个碳原子。

[0101] 在另一个实施方案中，X 是 NR^N 。

[0102] 在另一个实施方案中，所述化合物的结构式可由如下结构式表示：

[0103]



[0104] 其中,每个 R^A 都独立地是氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烯基、 C_{1-12} 炔基、卤素、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{1-12} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基或杂芳基。

[0105] 在另一个实施方案中, R^N 是氢、甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0106] 在一个实施方案中, R^N 是氢、 C_{1-6} 烷基或苯基。

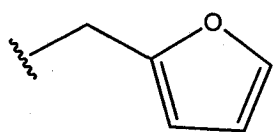
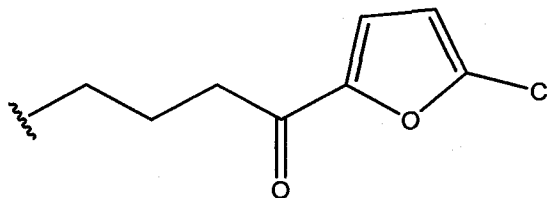
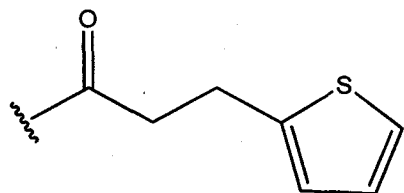
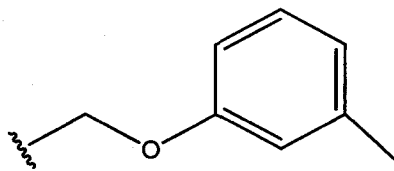
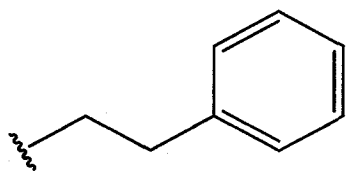
[0107] 在另一个实施方案中, B 是烃基,如上所述。

[0108] 在另一个实施方案中, B 是取代的或未取代的烃-芳基或杂烃基。杂芳基的实例包括吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪、呋喃、吡咯、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、噻二唑、萘、喹啉、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、异喹啉、苯并呋喃、吲哚 (indole)、苯并噻吩、苯并咪唑、吲唑 (indazole)、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、异苯并呋喃、异吲哚、四氢萘、色烷、异色烷、硫色烷 (thiochromane)、色烯、异色烯、硫色烯、茛满、茛、香豆素、香豆冉酮等。

[0109] 如果芳基或杂芳基被取代,那么取代基与上面定义的取代基相同。实例包括烷基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫基、亚砷基、磺酰基、磷酸基、亚磷酸基等。

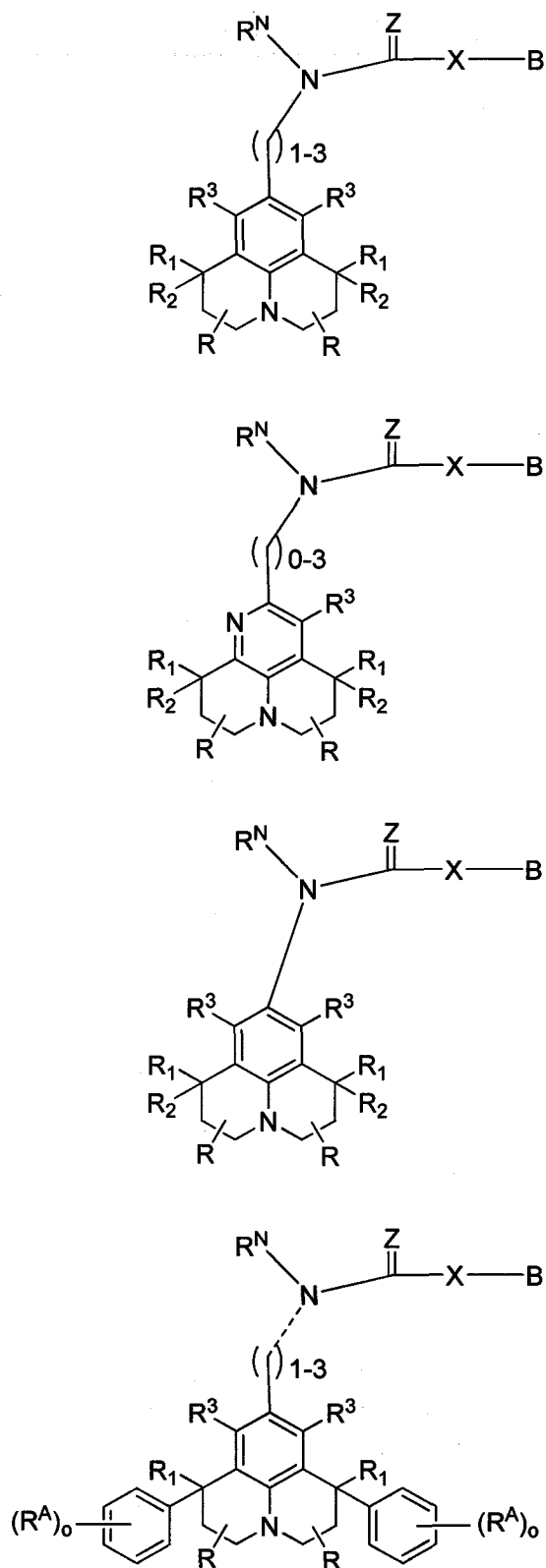
[0110] B 也可能是一个或多个氢原子、烃基、杂烃基、取代的或未取代的烃-芳基、或者取代的或未取代的杂芳基。例如, B 可能有如下所示的结构之一:

[0111]

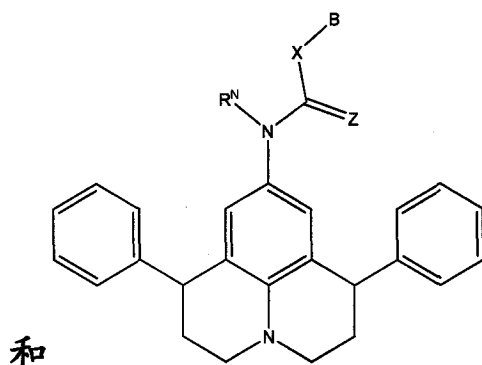
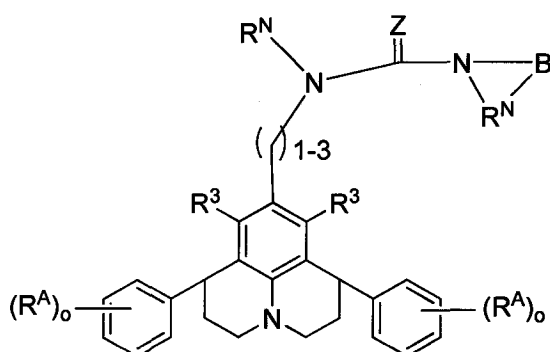
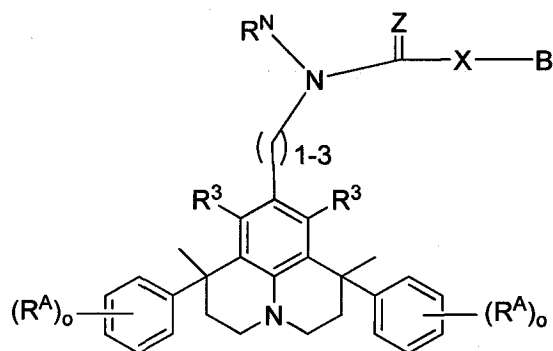


[0112] 以下结构式的化合物也被涵盖：

[0113]



[0114]



[0115] 其中, o 是整数 0、1、2 或 3; Z 是 O 或 S;

[0116] 每个 R^A 都独立地选自氢、烃基、杂烃基、取代或未取代的芳基、卤素、卤代烃基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、羰基烷基、甲酰基、氧代羰基、氨基羰基、烷基羧基、烷基酰胺、氨基、烷氨基和氰基; R 和 R^3 各自独立地选自氢和具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基;

[0117] 每个 R^N 都独立地选自氢和 C_{1-12} 烃基;

[0118] B 选自氢、具有式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 的取代基, 其中如果 X 是 NR^N , 那么 $X-B$ 是一个杂环/环系。式 $C_{0-12}H_{0-30}N_{0-3}O_{0-5}P_{0-2}S_{0-3}F_{0-6}Cl_{0-3}Br_{0-3}I_{0-3}$ 代表的结构具有 0-12 个碳原子、0-30 个氢原子、0-3 个氮原子、0-5 个氧原子、0-2 个磷原子、0-3 个硫原子、0-6 个氟原子、0-3 个氯原子、0-3 个溴原子和 0-3 个碘原子。

[0119] 在另一个实施方案中, 每个 R^A 都独立地是氢、烷基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、羟烷基、烷基羰基、甲酰基、羧基、烷基羧基 (alkyl carboxylate)、烷基酰胺、氨基羰基、氨基、氰基、重氮基、硝基、硫基、亚砷基、磺酰基、磷酸基或亚磷酸基。

[0120] 在另一个实施方案中, X 是 O。

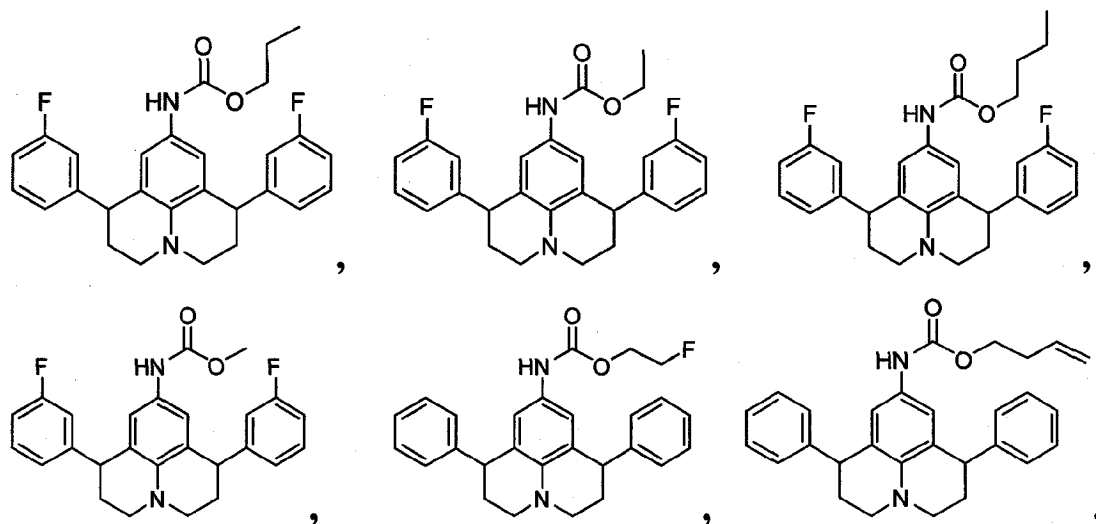
[0121] 在另一个实施方案中, Z 是 O。

[0122] 在另一个实施方案中, Z 是 S。

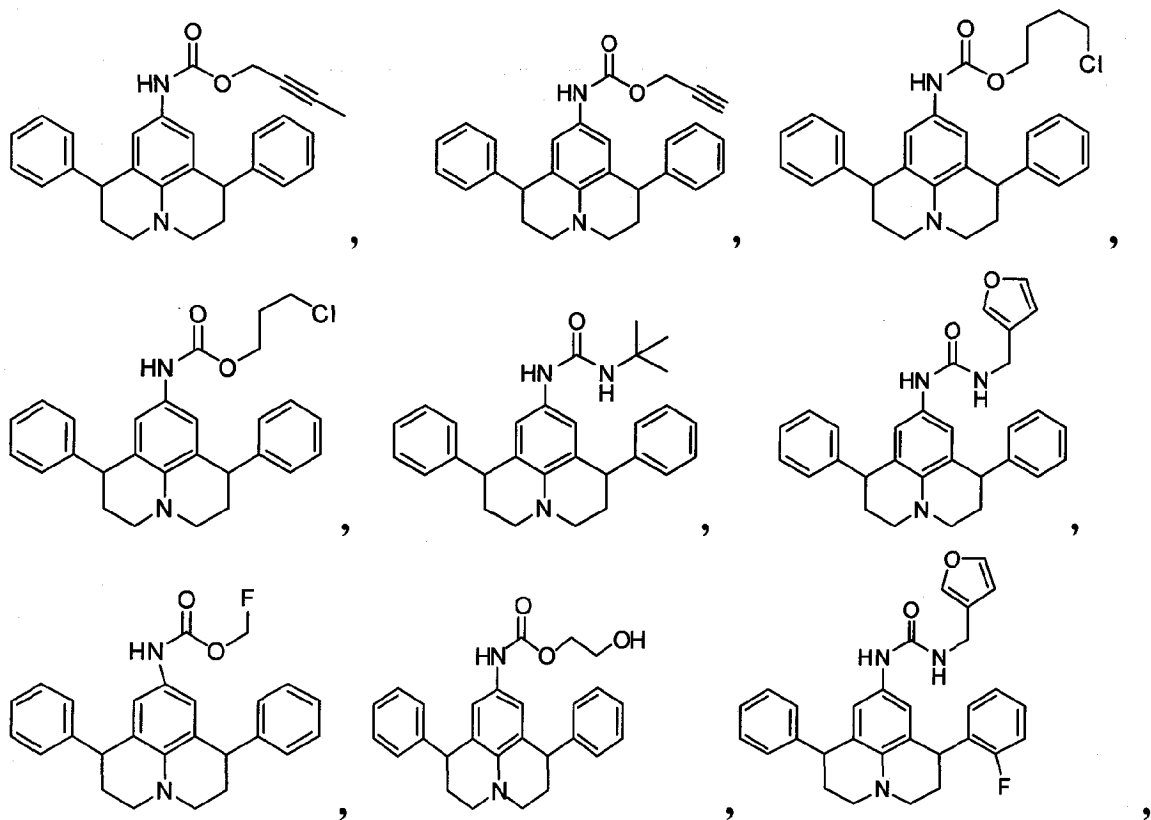
[0123] 在另一个实施方案中, B 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟烷基、苯基、苄基、呋喃基甲基或其中 X-B 是吗啉基。 C_{1-6} 指具有一到六 (1-6) 个碳原子。 C_{1-6} 卤代烷基是具有至少一个卤原子 F、Cl、Br 或 I 作为取代基的 C_{1-6} 烷基。卤代烷基的实例包括 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-C_3H_6F$ 、 $-C_4H_8F$ 、 $-C_5H_{10}F$ 、 $-C_6H_{12}F$ 、氟代环丙基、氟代环丁基、氟代环戊基、氟代环己基、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-C_3H_6Cl$ 、 $-C_4H_8Cl$ 、 $-C_5H_{10}Cl$ 、 $-C_6H_{12}Cl$ 、氯代环丙基、氯代环丁基、氯代环戊基、氯代环己基、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-C_3H_6Br$ 、 $-C_4H_8Br$ 、 $-C_5H_{10}Br$ 、 $-C_6H_{12}Br$ 、溴代环丙基、溴代环丁基、溴代环戊基、溴代环己基、 $-CH_2CH_2I$ 、 $-C_3H_6I$ 、 $-C_4H_8I$ 、 $-C_5H_{10}I$ 、 $-C_6H_{12}I$ 、碘代环丙基、碘代环丁基、碘代环戊基和碘代环己基。

[0124] 本发明的具体化合物包括：

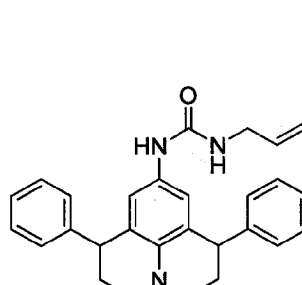
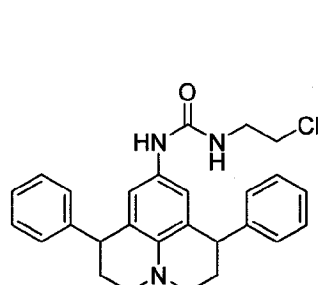
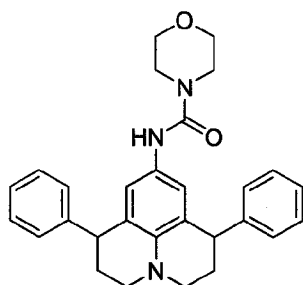
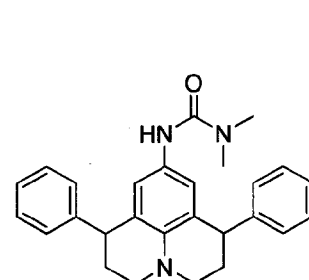
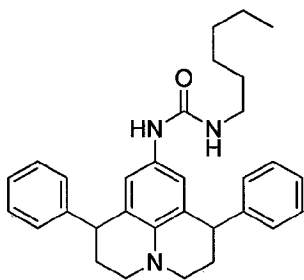
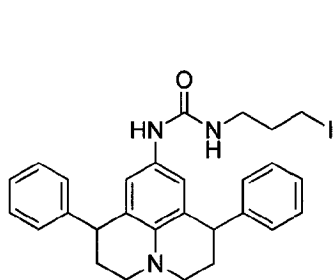
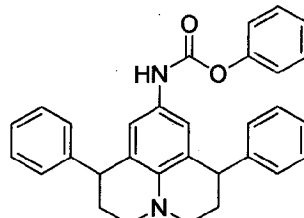
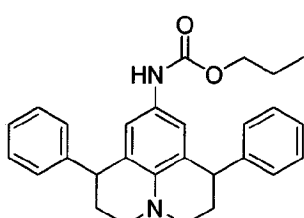
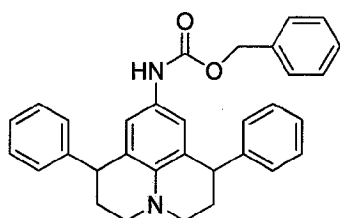
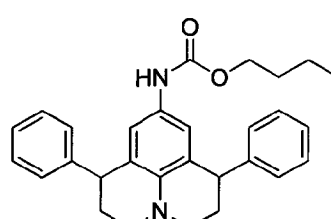
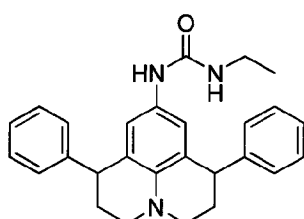
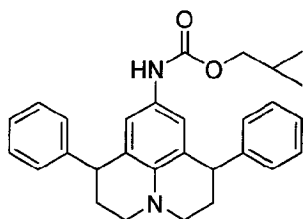
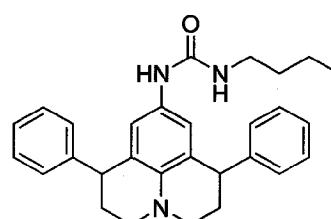
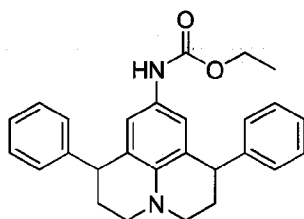
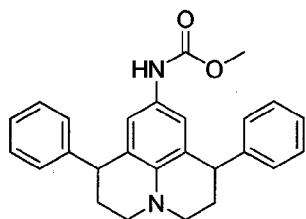
[0125]



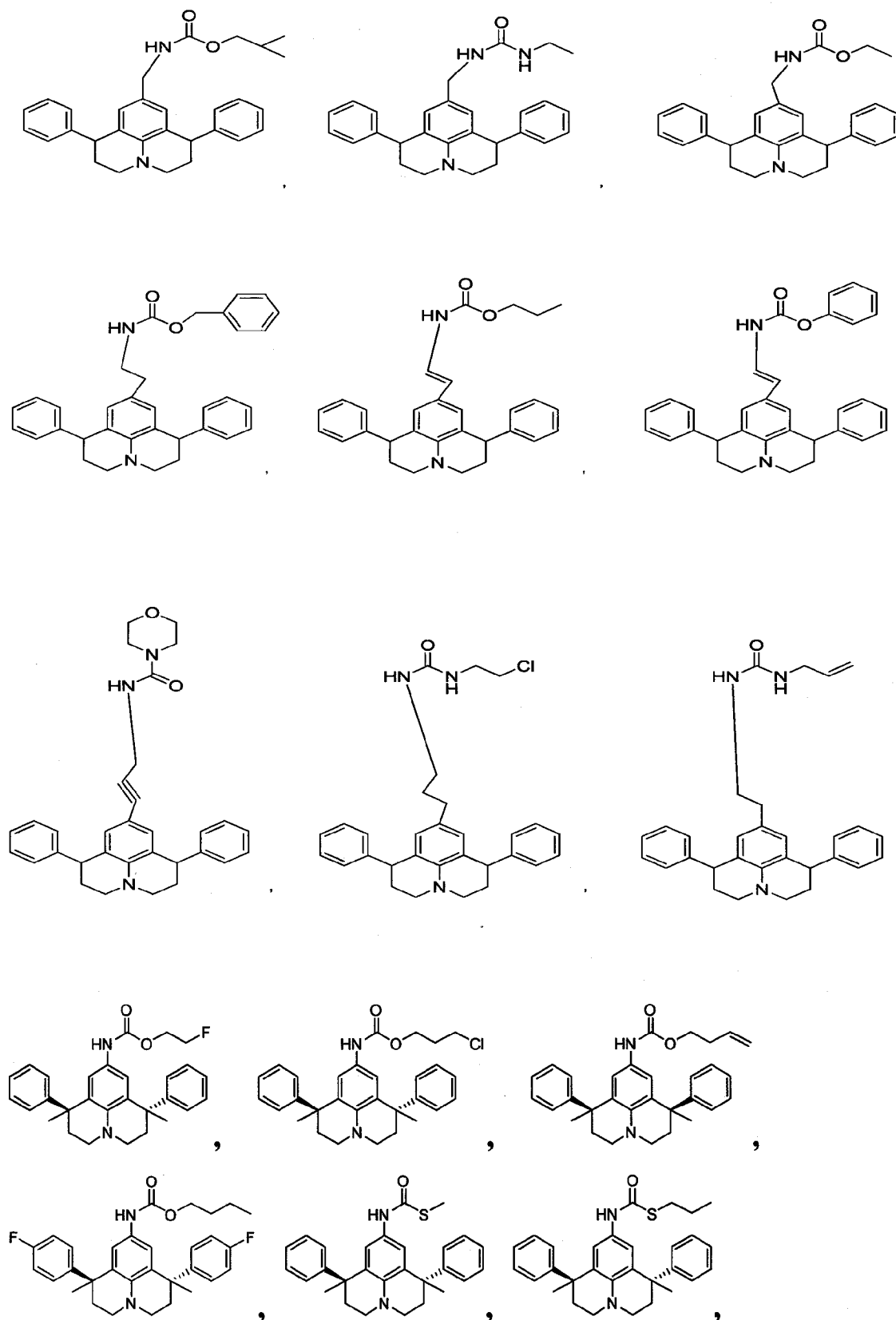
[0126]



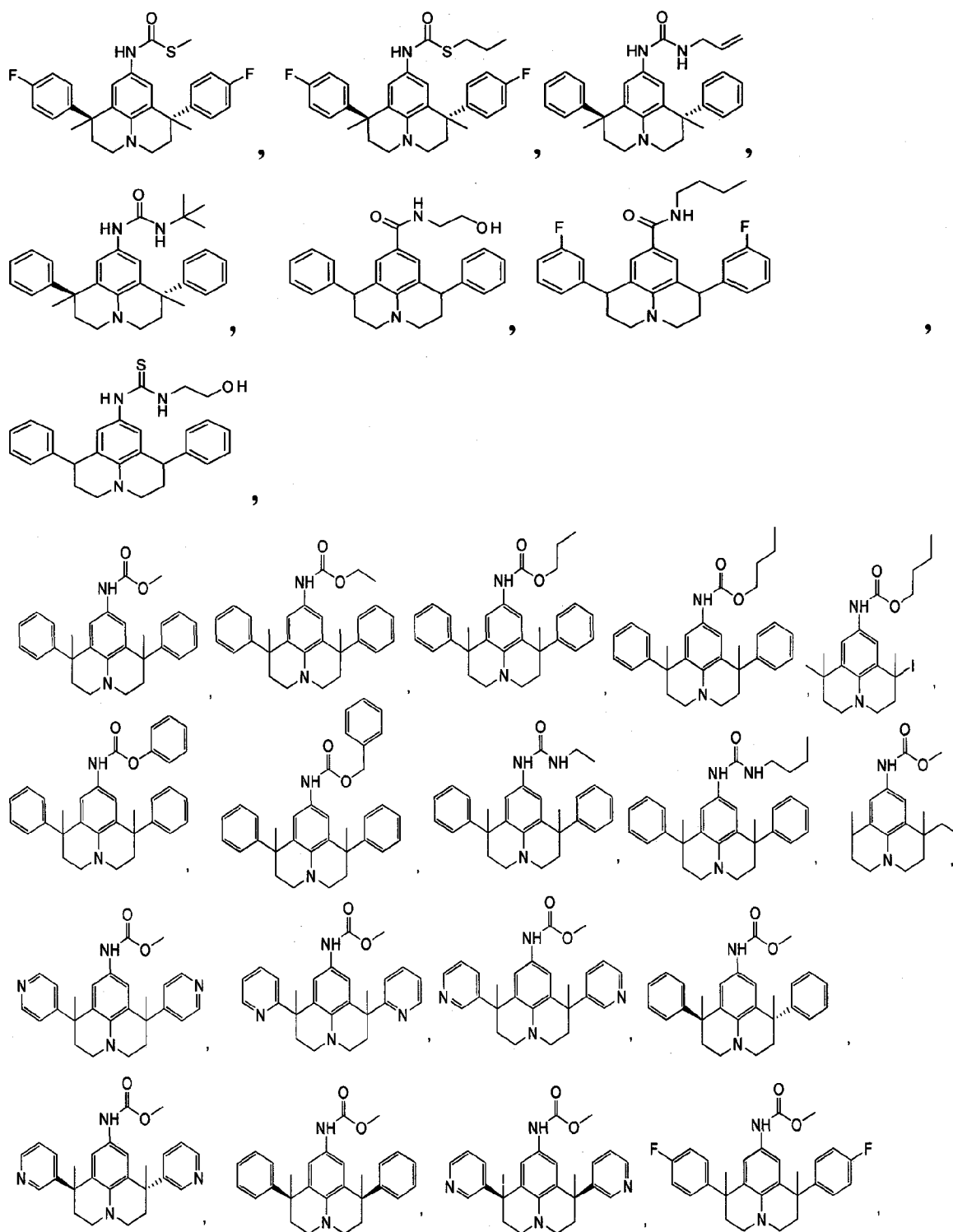
[0127]



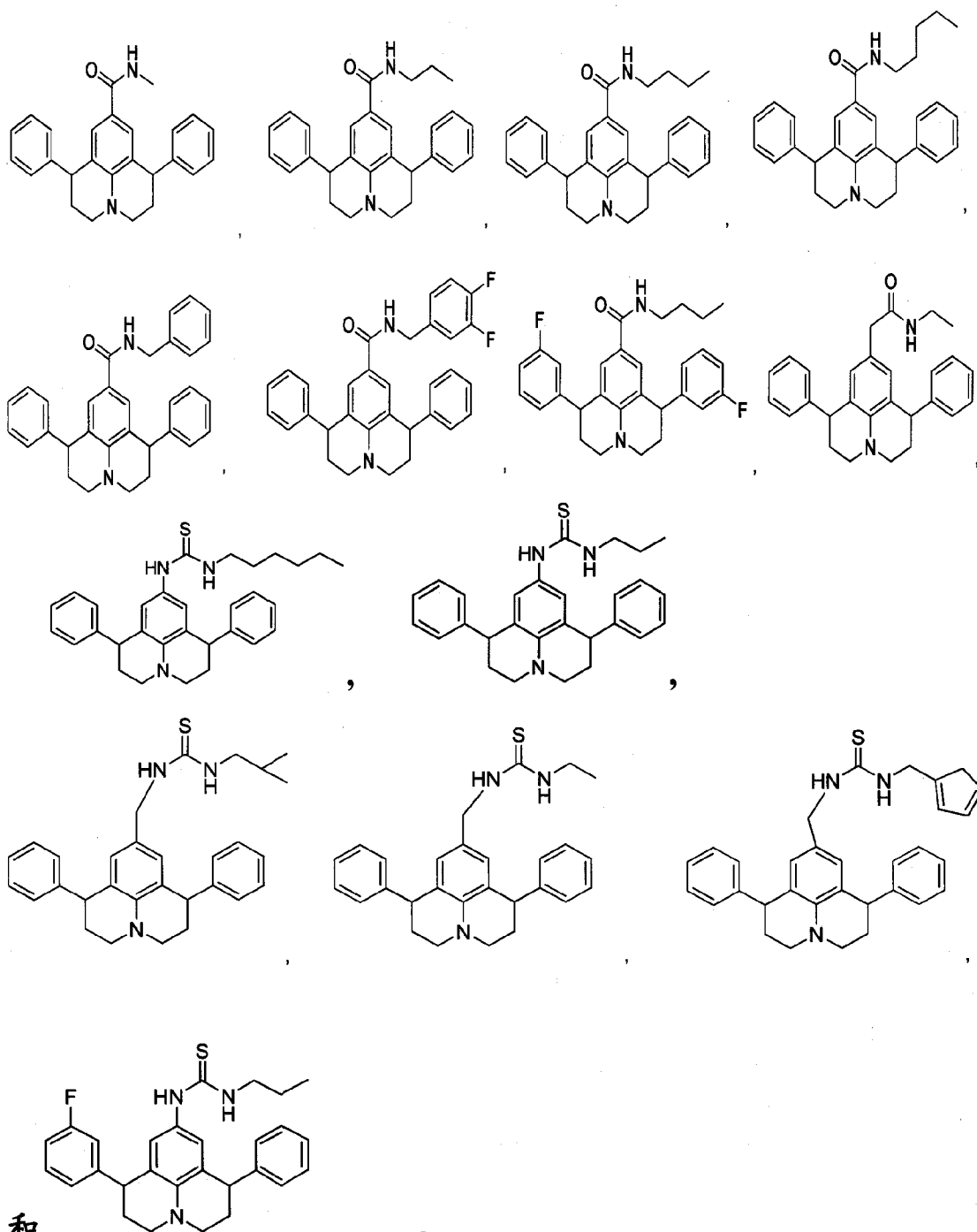
[0128]



[0129]



[0130]



[0131] 本发明的化合物可以与至少一种本领域已知的其他治疗剂联合使用。本发明的化合物和其他治疗剂可以加合地作用,或更优选地协同地作用。

[0132] 本发明通过参考以下实施例被进一步确定,这些实施例描述了获得本发明的化合物的制备路线和方法,检测这些化合物的生物活性的测定法。对于本领域技术人员来说显而易见的是,可既对于制备路线又对于测定实行多种修改而不脱离本发明范围。

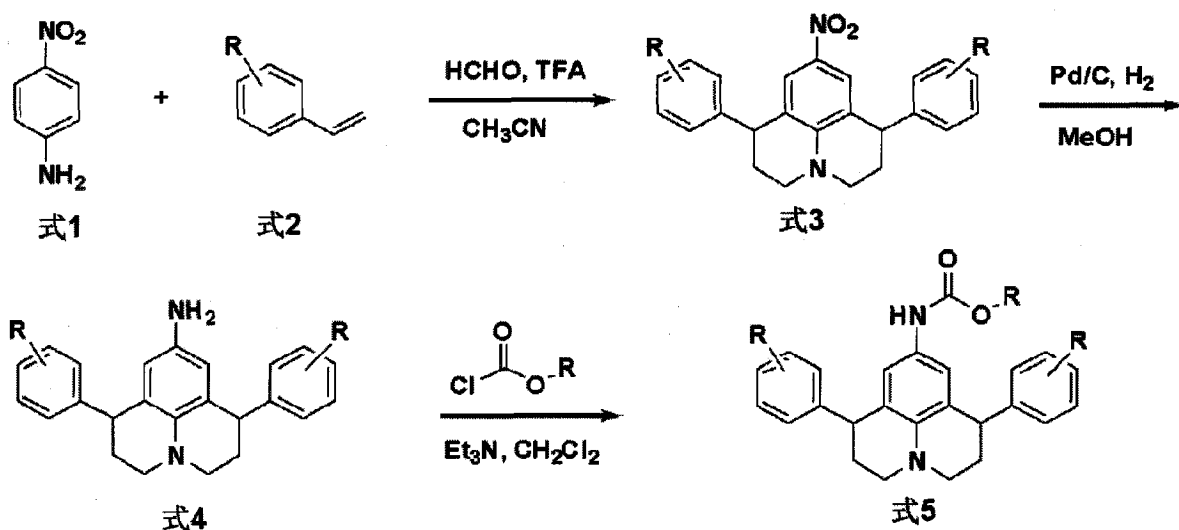
[0133] 实施例:

[0134] 有机合成:

[0135] 反应路线 A、B、C、D 和 E 是获得本发明的化合物的制备方法的实施例。

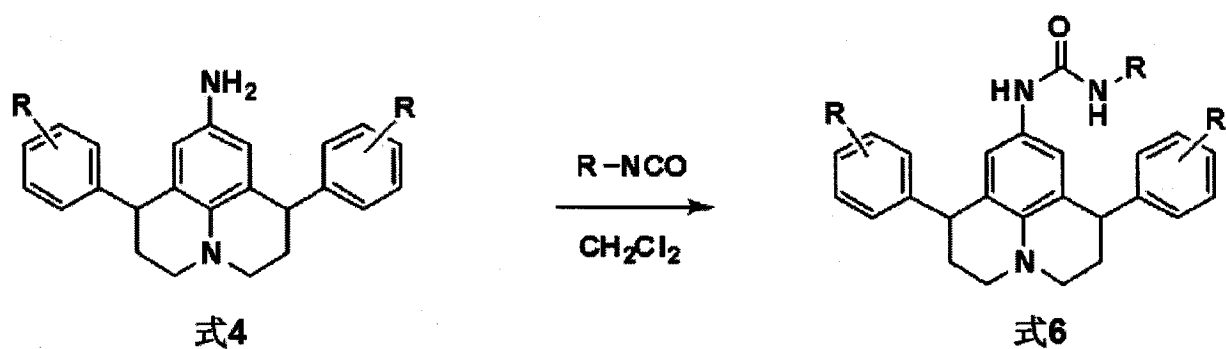
[0136] 反应路线 A

[0137]



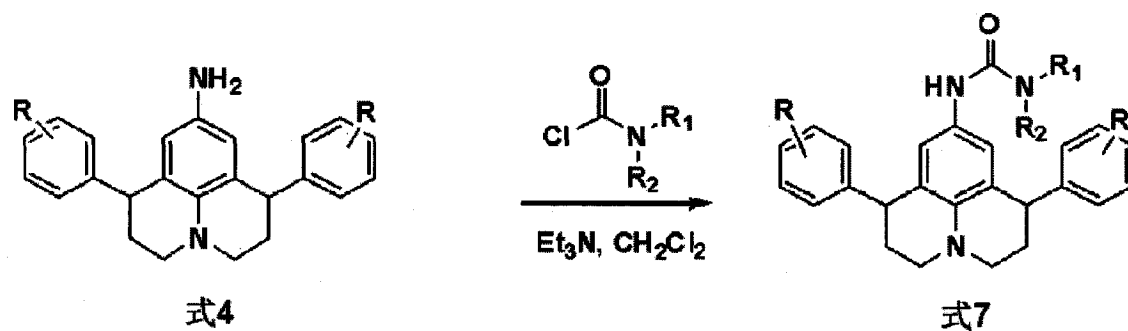
[0138] 反应路线 B

[0139]



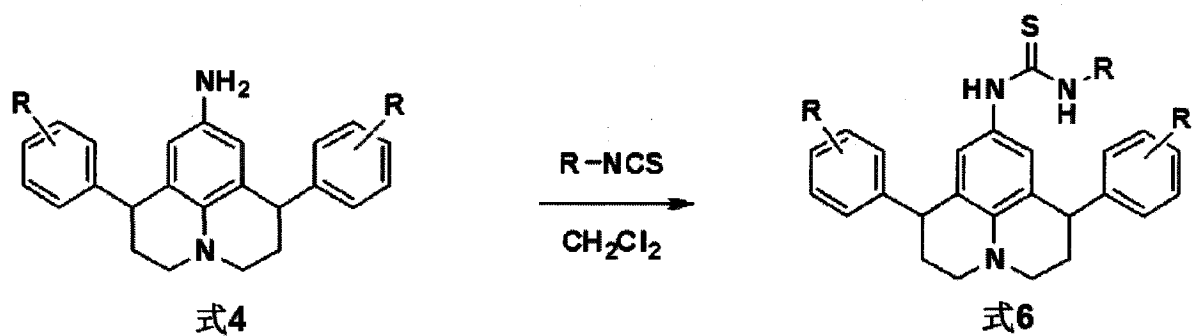
[0140] 反应路线 C

[0141]



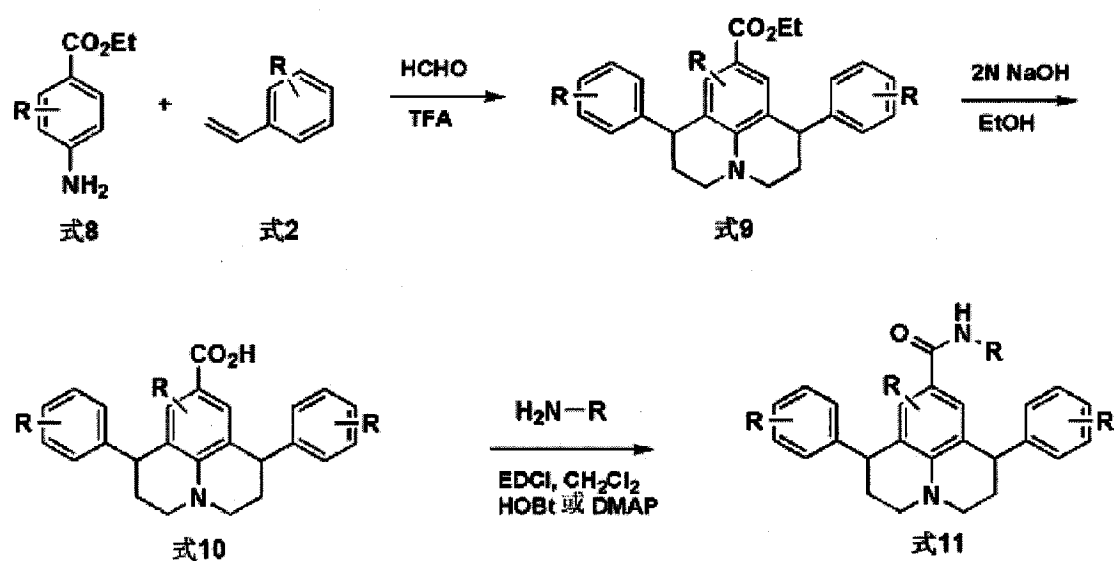
[0142] 反应路线 D

[0143]



[0144] 反应路线 E

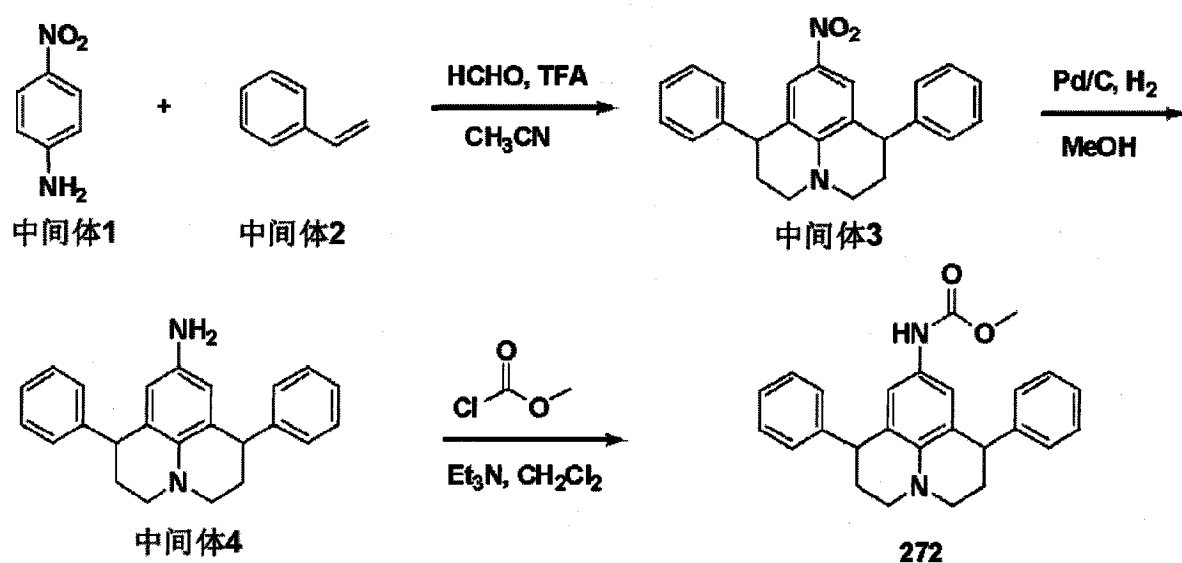
[0145]



[0146] 实施例 A

[0147] 方法 A1: 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-i]喹啉-9-基氨基甲酸甲酯 (272)

[0148]



[0149] 向 4-硝基苯胺 (中间体 1) (1.8g, 10mmol) 的乙腈 (8mL) 溶液中加入 1 个当量的三氟乙酸 (1.14g, 10mmol)。在氩气保护下边搅拌边向此悬浮液中加入苯乙烯 (中间体 2) (5.74mL, 50mmol) 和 37% 甲醛溶液 (4.06mL, 50mmol) 的非均匀混合物, 得到黄色沉淀。室温下搅拌 30min 后该沉淀未能重新溶解, 所以将此混合物在氩气保护下再加热回流 30min, 在此期间该沉淀重新溶解。将此反应混合物冷却至室温。将沉淀过滤并用乙腈洗涤得到黄色固体 9-硝基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 (中间体 3) (1.53g, 41%)。

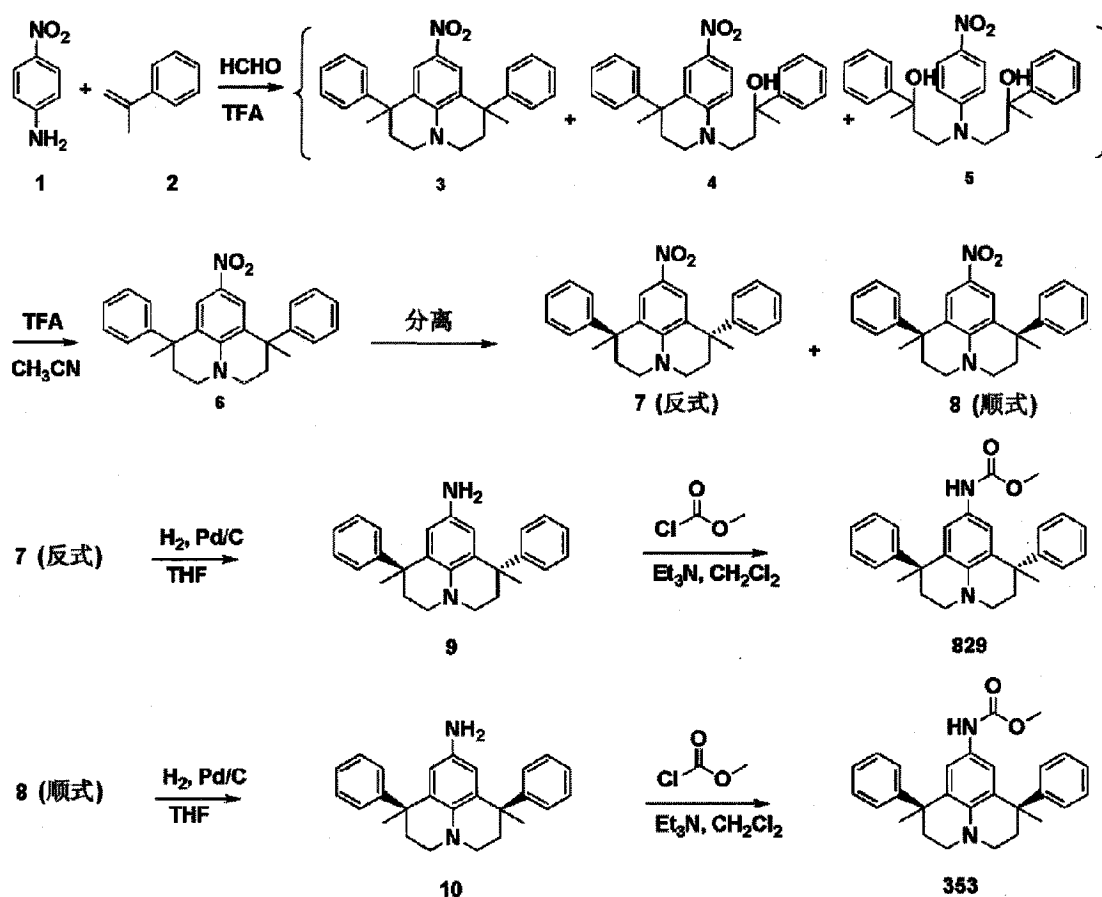
[0150] 在 H₂ 气球 (balloon) 和室温下使 9-硝基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 (中间体 3) (1.2g, 7.06mmol) 的 MeOH (100mL) 溶液经 10% Pd/C (120mg) 催化进行氢化反应 12 小时。此混合物经硅藻土过滤并在减压下移除溶剂, 得到固体形式的 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-胺 (中间体 4) (1.08g, 98%)。

[0151] 在 0 °C 和氩气下向 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-胺 (中间体 4) (207mg, 0.608mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三个当量的三乙胺 (0.252mL, 1.8mmol), 随后加入氯甲酸甲酯 (0.071mL, 0.91mmol)。将此反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将此混合物用水 (30mL) 终止反应。残留物经常规水处理分离并使用硅胶柱与 10-15% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸甲酯 (272) (181mg, 75%)。

[0152] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 2.00-2.18 (m, 2H) 2.22-2.39 (m, 2H) 3.03-3.22 (m, 4H) 3.50-3.64 (m, 3H) 3.54-3.65 (m, 3H) 4.05-4.23 (m, 2H) 6.61 (br. s., 2H) 7.08-7.38 (m, 10H)。

[0153] 方法 A2 : (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸甲酯 (829) 和 (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸甲酯 (353) 的制备

[0154]



[0155] 向 4-硝基苯胺 (1) (4.1g, 30mmol) 的乙腈 (30mL) 溶液中加入一个当量的三氟乙酸 (2.3mL, 30mmol)。在氩气下边搅拌边向此悬浮液中加入苯乙烯 (2) (19.4mL, 150mmol) 和 37% 甲醛溶液 (12.2mL, 150mmol) 的非均匀混合物, 得到黄色沉淀。室温下搅拌 30min 后该沉淀未能重新溶解, 所以将此混合物在氩气下再加热回流 30min, 在此期间该沉淀重新溶解。将此反应混合物冷却至室温。经常规处理得到三种中间体——中间体 3 (836mg)、中间体 4 (2g) 和中间体 5 (4.2g) 的混合物, 经质谱和 ^1H NMR 确证 (参见 John M. Mellor; et al; Tetrahedron, 1995, 6115)。随后通过用三氟乙酸的乙腈溶液加热回流这些中间体而将其转化为环加成产物, 得到固体形式的 1,7-二甲基-9-硝基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 (6) (7.036g, 59%)。随后将此固体产物 (6) 通过用乙醚洗涤得到反式 (7) (4.0g) 以及用己烷: CH_2Cl_2 洗涤得到顺式 (8) (2.8g) 而分离为反式和顺式异构体。

[0156] 在 H_2 气球和室温下使 (1S,7S)-1,7-二甲基-9-硝基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 (7) (2g, 5mmol) 的 THF (60mL) 溶液经 10% Pd/C (200mg) 催化进行氢化反应 12 小时。此混合物经硅藻土过滤并在减压下移除溶剂, 得到固体形式的 (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-胺 (9) (1.5g, 100%), 基于回收的起始物质 (7) (390mg) 计算。

[0157] 经过一个类似于 (9) 的步骤之后, 由 (8) 得到固体形式的 (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-胺 (10) (2.55g, 100%)。

[0158] 在 0°C 和氩气下向 (1S,7S)-1,7-二甲基-9-硝基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉 (7) (115mg, 0.31mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液中加入三个当量

的三乙胺 (0.129mL, 0.93mmol), 随后加入氯甲酸甲酯 (0.031mL, 0.406mmol)。将此反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将此混合物用水 (30mL) 终止反应。将此残留物通过常规水处理分离并使用硅胶柱与 10-15% 的 EtOAc : 己醇经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 (1S, 7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸甲酯 (829) (69mg, 52%)。

[0159] ^1H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 1.72 (s, 6H) 1.89-2.03 (m, 2H) 2.17-2.30 (m, 2H) 2.73-2.88 (m, 2H) 2.92-3.03 (m, 2H) 3.56 (s, 3H) 7.05-7.33 (m, 12H) 8.02 (br. s., 1H)。

[0160] 经过一个类似于 (829) 的步骤后, 由 (10) 得到 (1R, 7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸甲酯 (353) (130g, 62% 收率)。

[0161] ^1H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 1.74 (s, 6H) 1.98-2.10 (m, 2H) 2.13-2.24 (m, 2H) 2.78-2.92 (m, 2H) 2.92-3.05 (m, 2H) 3.55 (s, 3H) 7.06 (s, 2H) 7.12-7.34 (m, 10H) 8.02 (br. s., 1H)。

[0162] 下列化合物依照反应路线 A 并以上面实施例 A 所示的步骤制得。

[0163] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸乙酯, 273

[0164] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (t, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H) 2.02-2.17 (m, 2H) 2.21-2.37 (m, 2H) 3.04-3.17 (m, 4H) 4.04 (q, 2H) 4.09-4.21 (m, 2H) 6.61 (br. s., 2H) 7.08-7.39 (m, 10H)

[0165] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸异丁酯, 274

[0166] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.94 (d, $J = 6.74\text{Hz}$, 6H) 1.84-2.02 (m, 1H) 2.02-2.17 (m, 2H) 2.20-2.37 (m, 2H) 3.31-3.22 (m, 4H) 4.19-4.14 (m, 2H) 6.63 (br. s., 2H) 7.11-7.24 (m, 5H) 7.25-7.37 (m, 5H)

[0167] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸丙酯, 275

[0168] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85 (t, $J = 6.89\text{Hz}$, 3H) 1.46-1.64 (m, 2H) 2.00-2.18 (m, 2H) 2.21-2.37 (m, 2H) 3.03-3.19 (m, 4H) 3.88-4.00 (m, 2H) 4.09-4.23 (m, 2H) 6.61 (br. s., 2H) 7.07-7.37 (m, 10H)

[0169] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸丁酯, 276

[0170] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.87 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H) 1.30 (br. s., 2H) 1.42-1.56 (m, 2H) 2.02-2.17 (m, 2H) 2.19-2.39 (m, 2H) 3.03-3.17 (m, 4H) 3.91-4.03 (m, 2H) 4.10-4.22 (m, 2H) 6.61 (br. s., 2H) 7.08-7.38 (m, 10H)

[0171] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸苯酯, 277

[0172] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 2.05-2.19 (m, 2H) 2.21-2.40 (m, 2H) 3.04-3.20 (m, 4H) 4.11-4.24 (m, 2H) 6.71 (br. s., 2H) 6.99-7.44 (m, 15H)

[0173] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基氨基甲酸苄酯,

278

[0174] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.91-2.09(m, 2H) 2.10-2.29(m, 2H) 2.93-3.13(m, 4H) 4.01-4.15(m, 2H) 4.92(s, 2H) 6.56(br. s., 2H) 7.01-7.32(m, 15H)

[0175] 1,7-双(3-氟苯基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丙酯, 094

[0176] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 0.89(t, 7.0Hz, H) 1.47-1.67(m, 2H) 1.99-2.14(m, 2H) 2.19-2.37(m, 2H) 3.08(t, $J = 5.71\text{Hz}$, 4H) 3.91(t, $J = 6.74\text{Hz}$, 2H) 4.17(t, $J = 6.01\text{Hz}$, 2H) 6.67(br. s., 2H) 6.81-7.04(m, 6H) 7.22-7.38(m, 2H)

[0177] 1,7-双(3-氟苯基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸乙酯, 093

[0178] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15(t, 7.0Hz, H) 1.98-2.16(m, 2H) 2.18-2.37(m, 2H) 2.96-3.18(m, 4H) 4.00(q, $J = 7.13\text{Hz}$, 2H) 4.19(t, $J = 5.86\text{Hz}$, 2H) 6.68(br. s., 2H) 6.77-7.01(m, 6H) 7.20-7.35(m, 2H)

[0179] 1,7-双(3-氟苯基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁酯, 202

[0180] ^1H NMR(300MHz, Acetone-d_6) δ ppm 0.86(t, 7.0Hz, 6H) 1.20-1.39(m, 2H) 2.06-2.15(m, 2H) 2.21-2.39(m, 2H) 3.02-3.17(m, 4H) 3.94(t, $J = 6.59\text{Hz}$, 2H) 4.22(t, $J = 5.86\text{Hz}$, 2H) 6.83(br. s., 2H) 6.88-7.09(m, 6H) 7.28-7.42(m, 2H)

[0181] 1,7-双(3-氟苯基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸甲酯, 779

[0182] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 2.01-2.15(m, 2H) 2.21-2.37(m, 2H) 3.09(t, $J = 5.71\text{Hz}$, 4H) 3.57(s, 3H) 4.18(t, $J = 6.15\text{Hz}$, 2H) 6.67(s, 2H) 6.81-7.03(m, 6H) 7.25-7.38(m, 2H)

[0183] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸-2-氟乙酯, 095

[0184] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.99-2.16(m, 2H) 2.19-2.36(m, 2H) 3.00-3.16(m, 4H) 4.09-4.27(m, 4H) 4.29-4.36(m, 1H) 4.46-4.52(m, 1H) 6.66(br. s., 2H) 7.07-7.21(m, 6H) 7.21-7.33(m, 4H)

[0185] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁-3-烯酯, 354

[0186] ^1H NMR(300MHz, Acetone-d_6) δ ppm 2.04-2.15(m, 2H) 2.18-2.41(m, 4H) 3.02-3.18(m, 4H) 3.89-4.01(m, 2H) 4.90-5.14(m, 2H) 5.69-5.88(m, 1H) 6.78(br. s., 2H) 7.08-7.25(m, 6H) 7.23-7.38(m, 4H)

[0187] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁-3-炔酯, 353

[0188] ^1H NMR(300MHz, Acetone-d_6) δ ppm 1.74(s, 3H) 2.06-2.13(m, 2H) 2.19-2.34(m, 2H) 3.02-3.20(m, 4H) 4.19(t, $J = 6.01\text{Hz}$, 2H) 4.52(q, $J = 2.54\text{Hz}$, 2H) 6.78(s, 2H) 7.12-7.24(m, 6H) 7.26-7.35(m, 4H)

[0189] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丙-2-炔

酯, 352

[0190] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 2.05-2.15 (m, 2H) 2.20-2.36 (m, 2H) 2.90 (t, $J = 2.49\text{Hz}$, 1H) 3.00-3.20 (m, 4H) 4.19 (t, $J = 6.01\text{Hz}$, 2H) 4.59 (d, $J = 2.34\text{Hz}$, 2H) 6.78 (s, 2H) 7.11-7.24 (m, 6H) 7.25-7.37 (m, 4H)

[0191] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸-4-氯丁酯, 206

[0192] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.66-1.96 (m, 4H) 2.06-2.11 (m, 2H) 2.22-2.32 (m, 2H) 3.04-3.17 (m, 4H) 3.58 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 3.96 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H) 4.19 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H) 6.77 (s, 2H) 7.16-7.20 (m, 6H) 7.22-7.33 (m, 4H)

[0193] 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸-3-氯丙酯, 205

[0194] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.91-2.14 (m, 4H) 2.20-2.34 (m, 2H) 3.02-3.15 (m, 4H) 4.07 (t, $J = 6.01\text{Hz}$, 2H) 4.11-4.21 (m, 2H) 6.64 (br. s., 2H) 7.09-7.21 (m, 6H) 7.23-7.31 (m, 4H)

[0195] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸乙酯, 941

[0196] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.16 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 1.74 (s, 6H) 1.90-2.01 (m, 2H) 2.16-2.32 (m, 2H) 2.73-2.89 (m, 2H) 2.90-3.03 (m, 2H) 4.02 (q, $J = 7.13\text{Hz}$, 2H) 7.06-7.32 (m, 12H) 8.02 (br. s., 1H)

[0197] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丙酯, 942

[0198] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_8) δ ppm 0.88 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H) 1.46-1.65 (m, 2H) 1.72 (s, 6H) 1.88-2.03 (m, 2H) 2.18-2.32 (m, 2H) 2.70-2.88 (m, 2H) 2.89-3.03 (m, 2H) 3.94 (t, $J = 6.59\text{Hz}$, 2H) 7.06-7.33 (m, 12H) 8.02 (br. s., 1H)

[0199] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁酯, 943

[0200] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.88 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H) 1.27-1.42 (m, 1H) 1.45-1.61 (m, 1H) 1.67-1.77 (s, 6H) 1.88-2.03 (m, 2H) 2.18-2.31 (m, 2H) 2.72-2.89 (m, 4H) 2.90-3.02 (m, 2H) 3.93-4.05 (m, 2H) 7.06-7.32 (m, 12H) 8.01 (br. s., 1H)

[0201] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸-2-氟乙酯, 944

[0202] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.73 (s, 6H) 1.91-2.02 (m, 2H) 2.19-2.32 (m, 2H) 2.73-2.85 (m, 2H) 2.88-3.04 (m, 2H) 4.16-4.26 (m, 1H) 4.25-4.36 (m, 1H) 4.44-4.55 (m, 1H) 4.60-4.68 (m, 1H) 7.09-7.31 (m, 12H) 8.20 (br. s., 1H)

[0203] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸-3-氯丙酯, 945

[0204] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.73 (s, 6H) 1.89-2.03 (m, 2H) 2.18-2.33 (m, 2H) 2.18-2.31 (m, 2H) 2.75-2.88 (m, 2H) 2.90-3.03 (m, 2H) 3.58-3.70 (m, 2H) 4.08-4.19 (m, 2H) 7.03-7.32 (m, 12H) 8.11 (br. s., 1H)

[0205] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸乙酯,354

[0206] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.15(t, J = 7.03Hz, 3H) 1.74(s, 6H) 1.97-2.11(m, 2H) 2.11-2.24(m, 2H) 2.73-2.91(m, 2H) 2.92-3.03(m, 2H) 3.94-4.08(m, 2H) 7.08(br. s., 2H) 7.12-7.35(m, 10H) 7.98(br. s., 1H)

[0207] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丙酯,355

[0208] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.87(t, J = 7.33Hz, 3H) 1.46-1.62(m, 2H) 1.74(s, 6H) 1.98-2.09(m, 2H) 2.10-2.23(m, 2H) 2.82-2.91(m, 2H) 2.91-3.06(m, 2H) 3.87-3.98(m, 2H) 7.08(s, 2H) 7.14-7.35(m, 10H) 8.01(br. s., 1H)

[0209] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁酯,356

[0210] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.88(t, J = 7.33Hz, 3H) 1.24-1.41(m, 2H) 1.47-1.60(m, 2H) 1.74(s, 6H) 1.97-2.11(m, 2H) 2.08-2.24(m, 2H) 2.78-2.90(m, 2H) 2.89-3.04(m, 2H) 3.91-4.01(m, 2H) 7.09(br. s., 2H) 7.13-7.34(m, 10H) 8.00(br. s., 1H)

[0211] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸-3-氯丙酯,357

[0212] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.74(s, 6H) 1.97-2.09(m, 2H) 2.11-2.25(m, 2H) 2.79-2.93(m, 4H) 2.91-3.04(m, 2H) 3.56-3.72(m, 2H) 4.05-4.18(m, 2H) 7.07(br. s., 2H) 7.10-7.34(m, 10H) 8.08(s, 1H)

[0213] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁-3-烯酯,358

[0214] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.74(s, 6H) 1.93-2.12(m, 2H) 2.11-2.23(m, 2H) 2.23-2.37(m, 2H) 2.81-2.90(m, 2H) 2.91-3.06(m, 2H) 4.02(t, J = 6.74Hz, 2H) 4.91-5.14(m, 2H) 5.68-5.87(m, 1H) 7.09(br. s., 2H) 7.12-7.35(m, 10H) 8.03(br. s., 1H)

[0215] (1S,7S)-1,7-双(4-氟苯基)-1,7-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸甲酯,674

[0216] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) : δ = 1.71(s, 6H) 1.92-2.07(m, 2H) 2.19-2.27(m, 2H) 2.76-2.84(m, 2H) 2.95-3.02(m, 2H) 3.57(s, 3H) 6.98-7.22(m, 10H)

[0217] (1S,7S)-1,7-双(4-氟苯基)-1,7-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基氨基甲酸丁酯,672

[0218] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) : δ = 0.88(t, J = 7.5Hz, 3H) 1.51-1.56(m, 2H) 1.33-1.38(m, 2H) 1.73(s, 6H) 1.92-2.06(m, 2H) 2.21-2.27(m, 2H) 2.81-2.84(m, 2H) 2.94-3.27(m, 2H) 3.97-4.43(m, 2H) 6.98-7.22(m, 10H)

[0219] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基硫代氨基甲酸-S-甲酯(S-methyl(1S,7S)-1,7-dimethyl-1,7-diphenyl-1,2,3,5,6,7-hexahydropyrido[3,2,1-ij]quinolin-9-ylcarbamothioate),583

[0220] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) : δ = 1.68(s, 6H) 2.02(s, 3H) 2.20-1.88(m, 4H) 2.95-3.01(m, 2H) 2.80-2.95(m, 2H) 6.76(s, 2H) 7.33-7.17(m, 10H)

[0221] (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基硫代氨基甲酸-S-丙酯,585

[0222] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6): δ = 0.91(t, J = 7.2Hz, 3H), 0.97-1.1(m, 2H) 1.49-1.51(m, 4H) 1.74(s, 6H) 1.92-1.96(m, 2H) 2.18-2.23(m, 2H) 2.73-2.84(m, 4H) 2.95-3.05(m, 2H) 7.05(s, 2H) 7.15-7.36(m, 8H)

[0223] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基硫代氨基甲酸-S-甲酯,582

[0224] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6): δ = 1.73(s, 6H) 2.20(s, 3H) 1.98-2.07(m, 2H) 2.14-2.17(m, 2H) 2.80-2.88(m, 2H) 2.95-3.01(m, 2H) 7.13-7.32(m, 12H)

[0225] (1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基硫代氨基甲酸-S-丙酯,584

[0226] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6): δ = 1.40(t, J = 9Hz, 3H) 2.05-2.12(m, 2H) 2.28(s, 6H) 2.66-2.72(m, 6H) 2.51-2.64(m, 2H) 3.47-3.54(m, 2H) 3.31-3.39(m, 2H) 7.59-7.80(m, 12H)

[0227] (1S,7S)-1,7-双(4-氟苯基)-1,7-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基硫代氨基甲酸-S-甲酯,671

[0228] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6): δ = 1.73(s, 6H) 2.19-2.21(m, 2H) 2.24-2.27(m, 2H) 2.81(s, 3H) 2.76-2.86(m, 2H) 2.96-3.03(m, 2H) 6.93-7.22(m, 10H)

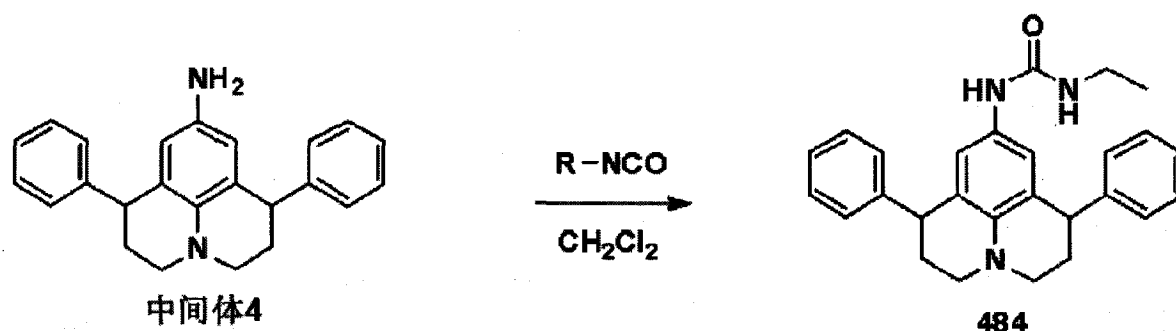
[0229] (1S,7S)-1,7-双(4-氟苯基)-1,7-二甲基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基硫代氨基甲酸-S-丙酯,673

[0230] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6): δ = 0.92(t, J = 9Hz, 3H) 1.08-2.11(m, 2H) 1.50-1.60(m, 4H) 1.70(s, 6H) 1.90-1.98(m, 1H) 2.17-2.25(m, 3H) 2.73-2.78(m, 1H) 2.93-3.00(m, 1H) 6.96-7.19(m, 10H)

[0231] 实施例 B

[0232] 方法 B1: 1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-乙基脲(484)的制备

[0233]

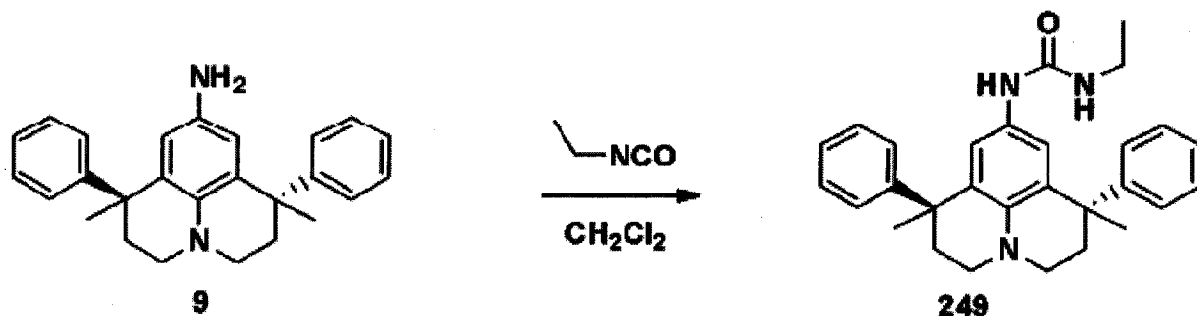


[0234] 在0℃和氩气下向1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-胺(中间体4)(102mg, 0.30mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入异氰酸乙酯(0.026mL, 0.33mmol)。然后将此反应混合物在室温下搅拌过夜。减压下移除溶剂并使用硅胶柱与15-20%的EtOAc:己烷经MPLC(中压液相层析)纯化,得到1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-乙基脲(484)(120mg 97%)。

[0235] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.91 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 2.05–2.20 (m, 2H) 2.21–2.39 (m, 2H) 2.96–3.28 (m, 6H) 4.07–4.19 (m, 2H) 4.35 (br. s., 1H) 5.58 (s, 1H) 6.43 (s, 2H) 7.06–7.36 (m, 10H)

[0236] 方法 B2: 1-((1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-乙基脲, 249 的制备:

[0237]



[0238] 在 0°C 和氩气下向 (1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉 (9) (110mg, 0.30mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (0.026mL, 0.328mmol)。然后将此反应混合物在室温下搅拌过夜。减压下移除溶剂并使用硅胶柱与 15–20% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 1-((1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-乙基脲 (249) (96mg 73%)。

[0239] ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 1.00 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 1.71 (s, 6H) 1.91–2.02 (m, 2H) 2.15–2.31 (m, 2H) 2.75–2.87 (m, 2H) 2.90–3.03 (m, 2H) 3.03–3.16 (m, 2H) 6.98 (s, 2H) 7.09–7.31 (m, 10H)

[0240] 下列化合物依照反应路线 B 并以上面实施例 B 所示的步骤制得。

[0241] 1-丁基-3-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)脲, 485

[0242] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H) 1.04–1.38 (m, 4H) 2.05–2.19 (m, 2H) 2.19–2.38 (m, 2H) 2.89–3.29 (m, 6H) 4.14 (t, $J = 6.15\text{Hz}$, 2H) 4.38 (br. s., 1H) 5.61 (s, 1H) 6.43 (s, 2H) 7.05–7.38 (m, 10H)

[0243] 1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-戊基脲, 486

[0244] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.84 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 1.03–1.33 (m, 6H) 2.04–2.19 (m, 2H) 2.20–2.38 (m, 2H) 2.90–3.28 (m, 6H) 4.07–4.20 (m, 2H) 4.38 (br. s., 1H) 5.58 (s, 1H) 6.43 (s, 5H) 7.07–7.39 (m, 10H)

[0245] 1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-己基脲, 487

[0246] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.86 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H) 1.06–1.33 (m, 8H) 2.00–2.20 (m, 2H) 2.21–2.40 (m, 2H) 2.93–3.29 (m, 6H) 4.02–4.17 (m, 2H) 4.29–4.45 (m, 1H) 5.57 (br. s., 1H) 6.43 (br. s., 2H) 7.03–7.40 (m, 10H)

[0247] 1-(2-氯乙基)-3-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-乙基脲, 488

啉-9-基) 脲, 769

[0248] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.99-2.15(m, 2H) 2.19-2.35(m, 2H) 3.04-3.15(m, 4H), 3.49(m, 2H) 3.41-3.50(m, 2H) 4.11-4.22(m, 2H) 6.55(s, 2H) 7.09-7.21(m, 5H) 7.21-7.32(m, 5H)

[0249] 1-烯丙基-3-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基) 脲, 773

[0250] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 2.00-2.14(m, 2H) 2.20-2.36(m, 2H) 3.04-3.16(m, 4H) 3.58-3.69(m, 2H) 4.11-4.23(m, 2H) 4.94-5.13(m, 1H) 5.73(m, 1H) 6.56(s, 2H) 7.09-7.21(m, 5H) 7.23-7.31(m, 5H)

[0251] 1-叔丁基-3-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基) 脲, 148

[0252] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.12-7.33(m, 10H) 6.41(s, 2H) 4.14(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 3.14-3.19(m, 4H) 2.25-2.30(m, 2H) 2.10-2.17(m, 2H) 2.25-2.33(m, 2H)

[0253] 1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-(呋喃-3-基甲基) 脲, 258

[0254] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 7.12-7.33(m, 11H) 6.56(s, 2H), 6.25-6.27(m, 1H) 6.08-6.10(m, 1H) 4.19(s, 2H) 4.16(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 3.07-3.12(m, 4H) 2.01-2.11(m, 2H) 2.27-2.29(m, 2H)

[0255] 1-((1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-丙基脲, 250

[0256] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.83(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H) 1.33-1.47(m, 2H) 1.72(s, 6H) 1.88-2.02(m, 2H) 2.17-2.30(m, 2H) 2.77-2.88(m, 2H) 2.90-3.10(m, 4H) 6.98(s, 2H) 7.10-7.30(m, 10H)

[0257] 1-((1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-丁基脲, 251

[0258] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.86(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H) 1.20-1.45(m, 4H) 1.70(s, 6H) 1.90-2.02(m, 2H) 2.15-2.30(m, 2H) 2.79-2.88(m, 2H) 2.90-3.02(m, 2H) 3.02-3.15(m, 2H) 6.98(s, 2H) 7.09-7.33(m, 10H)

[0259] 1-烯丙基-3-((1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基) 脲, 252

[0260] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.73(s, 6H) 1.87-2.02(m, 2H) 2.16-2.30(m, 2H) 2.74-2.87(m, 2H) 2.89-3.01(m, 2H) 3.67-3.78(m, 2H) 4.91-5.16(m, 2H) 5.73-5.90(m, 1H) 7.00(s, 2H) 7.06-7.35(m, 10H)

[0261] 1-叔丁基-3-((1S,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基) 脲, 581

[0262] ^1H NMR(300MHz, Acetone- d_6) : $\delta = 0.71$ (s, 9H) 1.20(s, 6H) 1.97-2.02(m, 2H) 2.07-2.16(m, 2H) 2.74-2.80(m, 2H) 2.93-2.97(m, 2H) 6.79(s, 2H) 7.36-7.17(m, 10H)

[0263] 1-((1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-乙基脲, 463

[0264] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.00 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 1.73 (s, 6H) 1.94–2.03 (m, 2H) 2.10–2.25 (m, 2H) 2.79–2.90 (m, 2H) 2.92–3.04 (m, 2H) 3.10 (t, $J = 6.45\text{Hz}$, 2H) 5.29 (br. s., 1H) 6.93 (s, 2H) 7.07–7.34 (m, 10H)

[0265] 1-((1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-丙基脲, 464

[0266] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.82 (t, $J = 7.00\text{Hz}$, 3H) 1.31–1.48 (m, 2H) 1.75 (s, 6H) 1.95–2.03 (m, 2H) 2.10–2.24 (m, 2H) 2.75–2.89 (m, 4H) 2.92–3.07 (m, 2H) 5.33–5.35 (m, 1H) 6.95 (s, 2H) 7.07–7.35 (m, 10H)

[0267] 1-((1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-丁基脲, 465

[0268] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.86 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 1.19–1.44 (m, 4H) 1.73 (s, 6H) 1.94–2.05 (m, 2H) 2.11–2.23 (m, 2H) 2.77–2.92 (m, 4H) 2.92–3.02 (m, 2H) 3.02–3.12 (m, 2H) 5.31 (br. s., 1H) 7.09–7.34 (m, 10H)

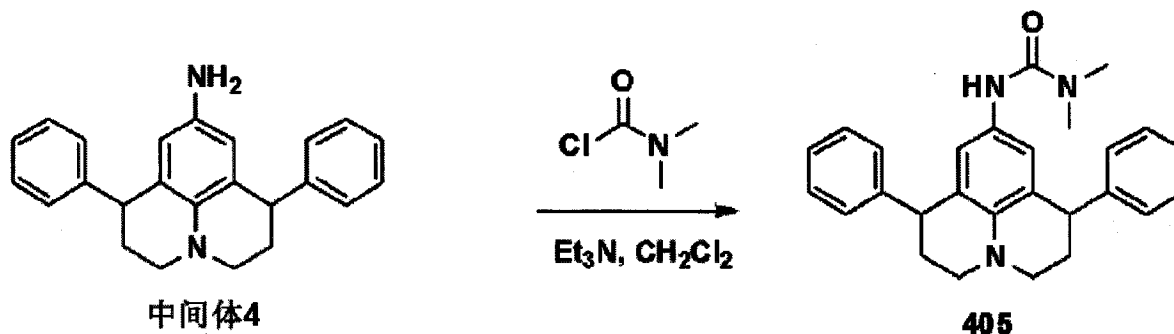
[0269] 1-叔丁基-3-((1R,7S)-1,7-二甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)脲, 580

[0270] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) : $\delta = 1.26$ (s, 9H) 1.71 (s, 6H) 1.57–1.71 (m, 2H) 1.43–1.47 (m, 2H) 2.44–2.49 (m, 2H) 2.24–2.30 (m, 2H) 6.30 (s, 2H) 6.64–6.84 (m, 10H)

[0271] 实施例 C

[0272] 方法 C1 : 3-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-1,1-二甲基脲 (405) 的制备

[0273]



[0274] 在 0°C 和氩气下向 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-胺 (中间体 4) (106mg, 0.31mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (0.130mL, 0.933mmol), 随后再加入二甲氨基甲酰氯 (0.043mL, 0.46mmol)。然后将此反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将此混合物用水 (30mL) 终止反应。残余物经常规水处理分离并使用硅胶柱与 15–20% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 3-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-1,1-二甲基脲 (405) (63mg 49%)。

[0275] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) ppm 2.01–2.16 (m, 2H) 2.20–2.37 (m, 2H) 2.85 (s, 6H) 3.00–3.15 (m, 4H) 4.12–4.25 (m, 2H) 5.78 (s, 1H) 6.62 (s, 2H) 7.10–7.22 (m, 5H) 7.23–7.34 (m, 5H)

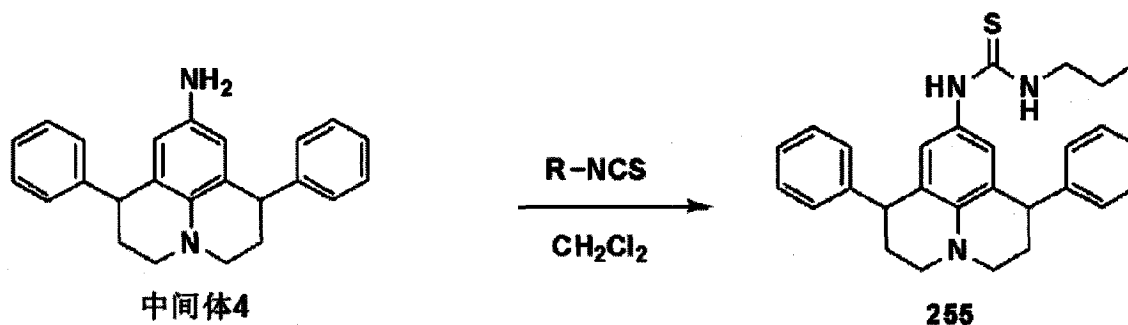
[0276] 下列化合物依照反应路线 C 并以上面实施例 C 所示的步骤制得。N-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)吗啉-4-羧甲酰, 983

[0277] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 2.03-2.17(m, 2H) 2.20-2.38(m, 2H) 2.92-3.42(m, 8H) 3.53-3.65(m, 4H) 3.98-4.20(m, 2H) 6.52-6.72(m, 2H) 7.08-7.23(m, 5H) 7.24-7.37(m, 5H)

[0278] 实施例 D

[0279] 方法 D: 1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-丙基硫脲(255)的制备

[0280]



[0281] 在0℃和氩气下向1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-胺(中间体4)(100mg, 0.294mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入异硫氰酸丙酯(0.038mL, 0.323mmol)。然后将此反应混合物在室温下搅拌过夜。减压下移除溶剂并使用硅胶柱与15-20%的EtOAc:己烷经MPLC(中压液相层析)纯化。得到1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-丙基硫脲(255)(64mg 49%)。

[0282] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3). ppm 7.08-7.34(m, 10H) 6.39(s, 2H) 4.11(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 3.32-3.46(m, 2H) 3.16-3.23(m, 4H) 2.25-2.30(m, 2H) 2.13-2.17(m, 2H) 1.32-1.39(m, 2H), 0.73(t, $J = 6\text{Hz}$, 3H)

[0283] 下列化合物依照反应路线D并以上面实施例D所示的步骤制得。

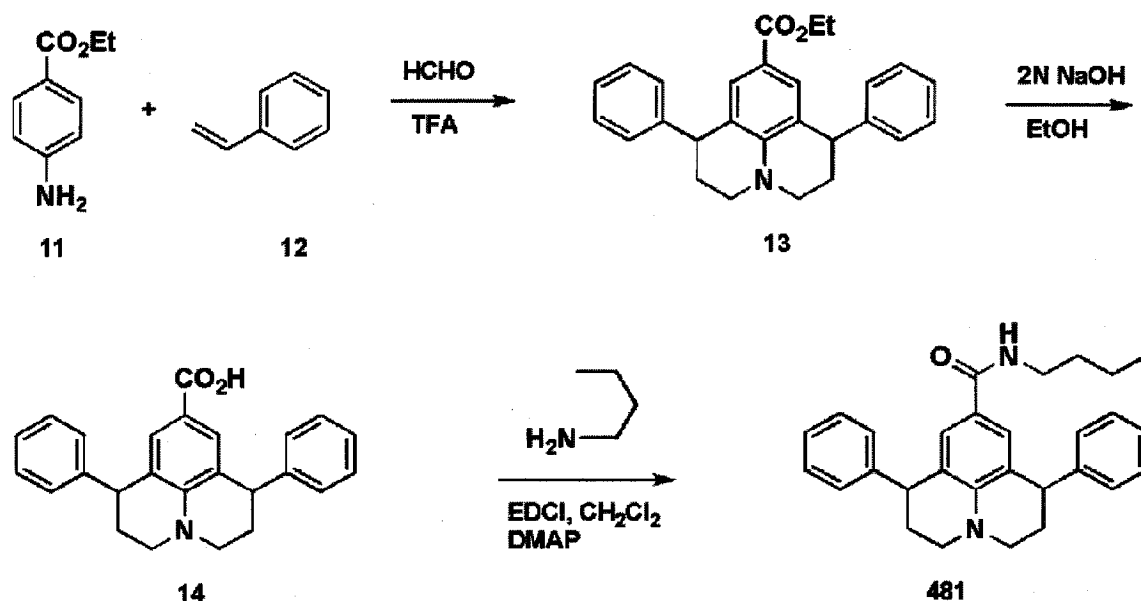
[0284] 1-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-3-己基硫脲, 256

[0285] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07-7.34(m, 10H) 6.39(s, 2H) 4.11(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.46-3.49(m, 2H) 3.15-3.25(m, 4H) 2.25-2.32(m, 2H) 2.11-2.18(m, 2H) 1.17-1.31(m, 8H) 0.87(t, $J = 6\text{Hz}$, 3H)

[0286] 实施例 E

[0287] 方法E: N-丁基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-氨甲酰(481)的制备

[0288]



[0289] 向 4-氨基苯甲酸乙酯 (11) (2.47g, 15mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入一个当量的三氟乙酸 (1.71g, 15mmol)。在氩气下边搅拌边向此悬浮液中加入苯乙烯 (12) (8.6mL, 75mmol) 和 37% 甲醛溶液 (6.09mL, 75mmol) 的非均匀混合物, 得到黄色沉淀。室温下搅拌 30min 后该沉淀未能重新溶解, 所以将此混合物在氩气下再加热回流 30min, 在此期间该沉淀重新溶解。将反应混合物冷却至室温。残留物经常规水处理分离并使用硅胶柱与 10-15% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-羧酸乙酯 (13) (4.1g, 68%)。

[0290] 使用 2N NaOH (40mL) 对 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-羧酸乙酯 (13) (4g, 10mmol) 的 EtOH (40mL) 溶液进行皂化反应。残留物经常规水处理后分离并使用硅胶柱与 30-40% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-羧酸 (14) (2g, 54%)。

[0291] 在 0°C 和氩气下向 1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-羧酸 (14) (189mg, 0.512mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入丁基胺 (0.027mL, 0.512mmol)、EDCI (196mg, 1.02mmol), 然后再加入 DMAP (4-(二甲氨基)吡啶) (70mg, 1.02mmol)。将此反应混合物室温下搅拌过夜。用水 (30mL) 淬灭反应。残留物经常规水处理分离并使用硅胶柱与 25-30% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 以得到 N-丁基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-氨甲酰 (481) (113mg, 52%)。

[0292] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) ppm ^1H NMR (300MHz, 溶剂) ppm 0.87 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H) 1.17-1.38 (m, 2H) 1.36-1.52 (m, 2H) 2.03-2.17 (m, 2H) 2.18-2.36 (m, 2H) 3.06-3.37 (m, 6H) 4.21 (t, $J = 5.27\text{Hz}$, 2H) 5.61-5.75 (m, 1H) 7.03-7.16 (m, 4H) 7.17-7.37 (m, 8H)。

[0293] 下列化合物依照反应路线 E 并以上面实施例 E 所示的步骤制得。

[0294] N-甲基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-氨甲酰, 775

[0295] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 2.05-2.19 (m, 2H) 2.18-2.35 (m, 2H) 2.79 (d, $J = 4.40\text{Hz}$, 3H) 3.08-3.27 (m, 4H) 4.15-4.25 (m, 2H) 5.78 (bs, 1H) 7.05-7.16 (m, 4H) 7.16-7.28 (m, 2H) 7.25-7.35 (m, 6H)

[0296] 1,7-二苯基-N-丙基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-氨甲酰, 409

[0297] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.86 (t, $J = 7.47\text{Hz}$, 3H) 1.41-1.54 (m, 2H) 2.02-2.16 (m, 2H) 2.15-2.34 (m, 2H) 3.06-3.30 (m, 6H) 4.20 (q, $J = 5.66\text{Hz}$, 2H) 5.71 (br. s., 1H) 7.03-7.16 (m, 4H) 7.16-7.38 (m, 8H)

[0298] N-苯基-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-氨甲酰, 482

[0299] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 0.85 (t, $J = 6.89\text{Hz}$, 3H) 1.16-1.34 (m, 4H) 1.37-1.52 (m, 2H) 2.04-2.17 (m, 2H) 2.17-2.35 (m, 2H) 3.07-3.35 (m, 6H) 4.20 (q, $J = 5.96\text{Hz}$, 2H) 5.69 (br. s., 1H) 7.06-7.16 (m, 4H) 7.17-7.39 (m, 8H)

[0300] N-(2-羟乙基)-1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-氨甲酰, 777

[0301] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 2.03-2.16 (m, 2H) 2.18-2.33 (m, 2H) 3.06-3.26 (m, 4H) 3.31-3.39 (m, 2H) 3.50-3.60 (m, 2H) 4.25 (t, $J = 5.13\text{Hz}$, 2H) 7.06-7.36 (m, 21H)

[0302] N-乙基-1,7-双(3-氟苯基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-氨甲酰, 611

[0303] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 1.03 (t, $J = 7.18\text{Hz}$, 3H) 2.06-2.17 (m, 2H) 2.20-2.35 (m, 2H) 3.05-3.34 (m, 6H) 4.29 (t, $J = 5.13\text{Hz}$, 2H) 6.84-6.92 (m, 2H) 6.92-7.05 (m, 4H) 7.27-7.41 (m, 4H)

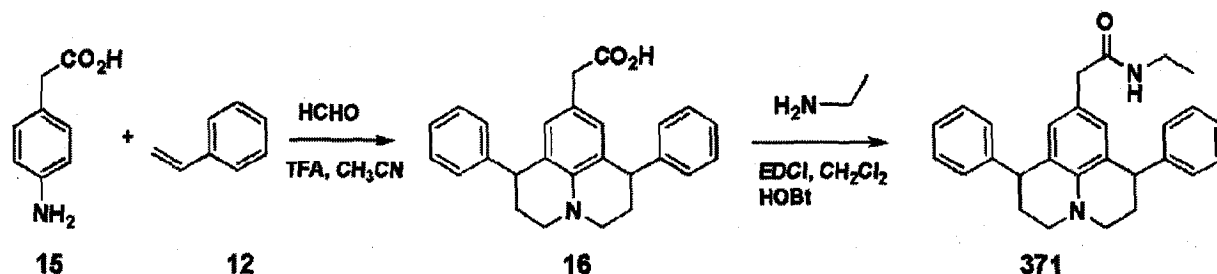
[0304] N-丁基-1,7-双(3-氟苯基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-氨甲酰, 593

[0305] ^1H NMR (300MHz, Acetone- d_6) δ ppm 0.87 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H) 1.30-1.37 (m, 2H) 1.44-1.51 (m, 2H) 2.09-2.17 (m, 2H) 2.18-2.35 (m, 2H) 3.20-3.27 (m, 6H) 4.25-4.29 (m, 2H) 6.97-7.02 (m, 4H) 7.30-7.38 (m, 6H).

[0306] 实施例 F

[0307] 方法 F: N-乙基-2-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)乙酰胺 (371) 的制备

[0308]



[0309] 向 2-(4-氨基苯基)乙酸 (15) (3.0g, 19.84mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入一个当量的三氟乙酸 (1.53mL, 19.84mmol)。在氩气下边搅拌边向此悬浮液中加入苯乙烯 (12) (11.3mL, 99.2mmol) 和 37% 甲醛溶液 (9.0mL, 99.2mmol) 的非均匀混合物, 得到黄色沉淀。室温下搅拌 30min 后该沉淀未能重新溶解, 所以将此混合物在氩气下再加热回流 30min, 在此期间该沉淀重新溶解。将此反应混合物冷却至室温。残留物经常规水处理后分离并使用

硅胶柱与 10-30% 的 EtOAc : 己烷经 MPLC (中压液相层析) 纯化, 得到 2-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基) 乙酸 (16) (1.9g, 48%)。

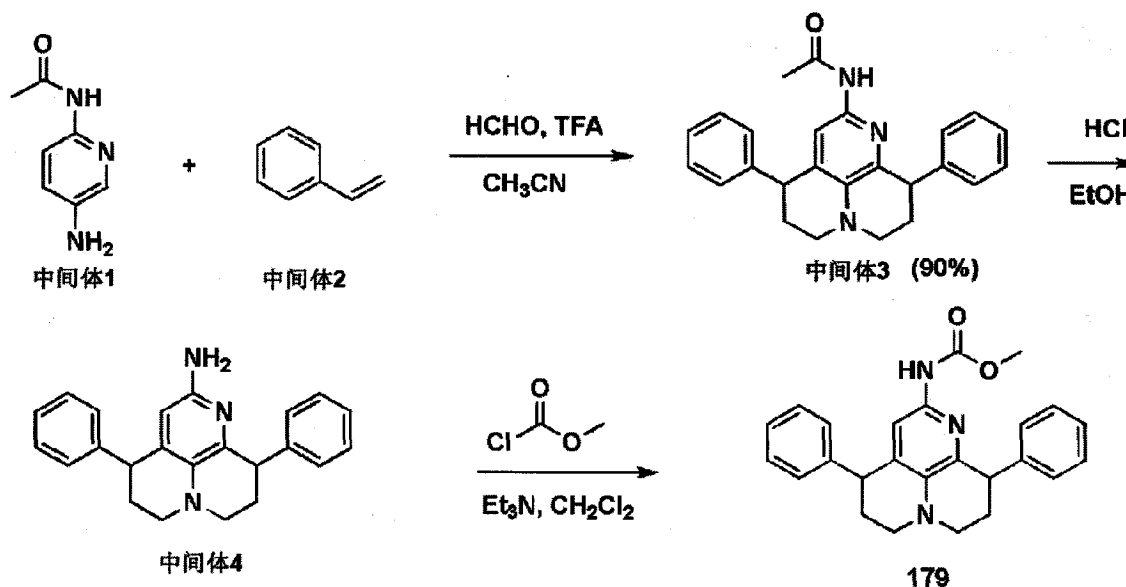
[0310] 在 0℃ 和氩气下向 2-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基) 乙酸 (16) (85mg, 0.229mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入乙基胺 (0.015mL, 0.229mmol)、EDCI (103mg, 0.538mmol), 然后加入 HOBt (72mg, 0.538mmol)。将此反应混合物室温下搅拌过夜。用水 (30mL) 淬灭反应。残留物经常规水处理分离并使用硅胶柱与 5% 的 EtOAc : CH₂Cl₂ 经 MPLC (中压液相层析) 纯化得到 N-乙基-2-(1,7-二苯基-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶并 [3,2,1-ij] 喹啉-9-基) 乙酰胺 (371) (27mg, 29%)。

[0311] ¹H NMR (300MHz, Acetone-d₆) δ ppm 0.87 (t, J = 6.9Hz, 3H) 2.01-2.11 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H) 3.0-3.6 (m, 8H), 3.20-3.27 (m, 6H) 4.25-4.29 (m, 2H) 6.97-7.02 (m, 4H) 7.30-7.38 (m, 6H)。

[0312] 实施例 G

[0313] 方法 G : (4R,10R)-4,10-二苯基-4,5,6,8,9,10-六氢吡啶并 [3,2,1-de] [1,5] 萘啶-2-基氨基甲酸甲酯 (179) 的方法

[0314]



[0315] 向 N-(5-氨基吡啶-2-基) 乙酰胺 (中间体 1) (2.4g, 15.8mmol) 的乙腈 (12mL) 溶液中加入一个当量的三氟乙酸 (1.2mL, 15.8mmol)。在氩气下边搅拌边向此悬浮液中加入苯乙烯 (中间体 2) (7.2mL, 63.2mmol) 和 37% 甲醛溶液 (5.2mL, 63.2mmol) 的非均匀混合物, 得到黄色沉淀。室温下搅拌 30min 后该沉淀未能重新溶解, 所以将此混合物在氩气下再加热回流 30min, 在此期间该沉淀重新溶解。将此反应混合物冷却至室温。将沉淀过滤并用乙腈洗涤得到黄色固体 n-((4R,10R)-4,10-二苯基-4,5,6,8,9,10-六氢吡啶并 [3,2,1-de] [1,5] 萘啶-2-基) 乙酰胺 (中间体 3) (2.78g)。

[0316] 向 n-((4R,10R)-4,10-二苯基-4,5,6,8,9,10-六氢吡啶并 [3,2,1-de] [1,5] 萘啶-2-基) 乙酰胺 (中间体 3) (0.550g, 1.43mmol) 的 EtOH (12mL) 溶液中加入浓盐酸 (1.2mL)。将此混合物在 90℃ 搅拌两小时。将此混合物浓缩, 用 NaOH 水溶液中和并用 CH₂Cl₂ 萃取, 然后干燥 (MgSO₄)、过滤并浓缩得到固体形式的 (4R,10R)-4,10-二苯基-4,5,6,8,9,10-六氢吡啶并 [3,2,1-de] [1,5] 萘啶-2-胺 (中间体 4) (0.380g)。

[0317] 在 0℃ 和氩气下向 (4R,10R)-4,10-二苯基-4,5,6,8,9,10-六氢吡啶并[3,2,1-de][1,5]萘啶-2-胺(中间体 4)(110mg,0.322mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入两个当量的三乙胺(0.090mL,0.644mmol),然后再加入氯甲酸甲酯(0.037mg,0.483mmol)。将此反应混合物室温下搅拌过夜。用水(30mL)淬灭反应。残留物经常规水处理分离并使用硅胶柱与 10-15%的 EtOAc : 己烷经 MPLC(中压液相层析)纯化得到 (4R,10R)-4,10-二苯基-4,5,6,8,9,10-六氢吡啶并[3,2,1-de][1,5]萘啶-2-基氨基甲酸甲酯(179)(20mg)。

[0318] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm 2.00-2.18(m, 2H) 2.22-2.39(m, 2H) 3.03-3.22(m, 4H) 3.50-3.64(m, 3H) 3.54-3.65(m, 3H) 4.05-4.23(m, 2H) 6.61(br. s., 2H) 7.08-7.38(m, 10H)

[0319] 生物学数据:

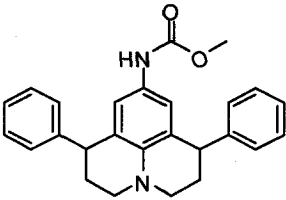
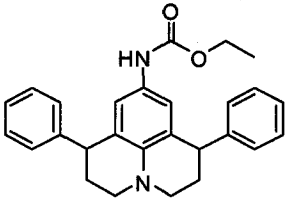
[0320] 使用在 2007 年 10 月 4 日公开的美国专利申请 No. 20070232682 的 [0067] 段中描述的方法评价本发明的化合物在稳定表达人 S1P3 受体的 T24 细胞中激活或阻断人 S1P3 受体活化的能力,所述专利申请以引用的方式全文纳入本文。

[0321] 按照 10000 细胞/孔将细胞置于 384 孔聚 D-赖氨酸包被的板中,1 天后使用。S1P3 受体表达细胞系的生长培养基是添加有 10% 经活性碳处理的胎牛血清(FBS)、1% 抗真菌抗生素和 400 $\mu\text{g/ml}$ 遗传霉素的 McCoy's 5A 培养基。在实验的当天,将所述细胞用添加有 20mM HEPES(HBSS/Hepes 缓冲液)的 Hank's 平衡盐溶液洗涤两次。然后将细胞用在含有 1.25mM 丙磺舒的 HBSS/Hepes 缓冲液中稀释的 2 μM Fluo-4 染色并在 37℃ 孵育 40 分钟。将所述细胞培养板洗涤四次以移除细胞外的染料,然后将所述细胞培养板置于 FLIPR(荧光成像分析仪, Molecular Devices) 中。将配体在 HBSS/Hepes 缓冲液中稀释并在 384 孔微孔板中配制。阳性对照鞘氨醇-1-磷酸(S1P)在含有 4mg/ml 无脂肪酸牛血清蛋白的 HBSS/Hepes 缓冲液中稀释。FLIPR 从配体微孔板向细胞培养板转移 12.5 μl , 并读取荧光测量值 75 秒,每秒读取一次,然后每 10 秒读取一次读取 2.5 分钟。化合物在 0.61nM 到 10,000nM 的浓度范围上被检测。钙离子(Ca^{+2})应答的数据以任意的荧光单位获得,并且未被翻译成 Ca^{+2} 浓度。 IC_{50} 值(nM)是使用 Levenburg Marquardt 算法通过线性回归分析确定的。

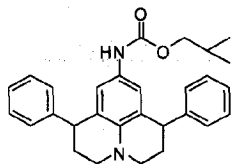
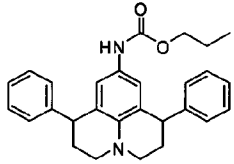
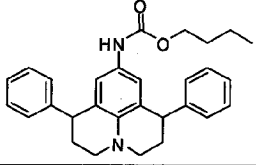
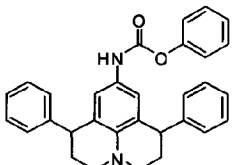
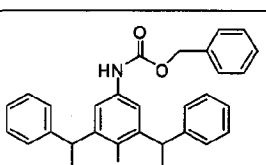
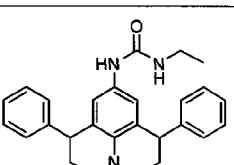
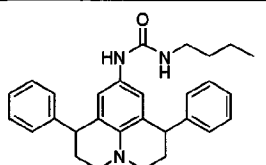
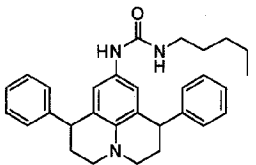
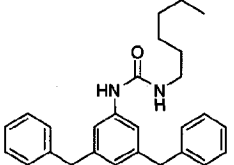
[0322] 表 1 列出本发明某些化合物的检测结果:

[0323] 表 1 生物学数据:化合物对人 S1P3 受体的活性效能 nM, (IC_{50}), 抑制%:

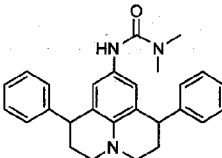
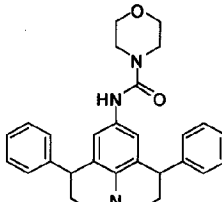
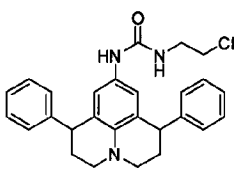
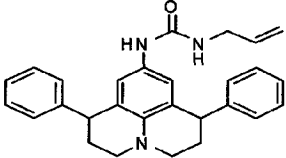
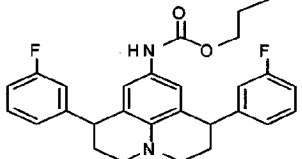
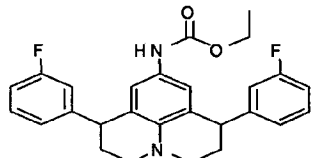
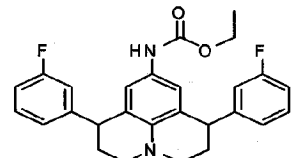
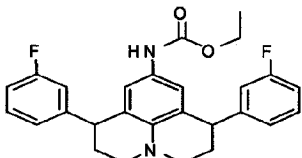
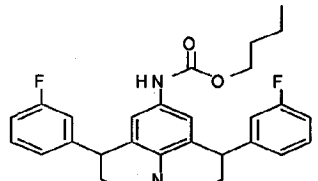
[0324]

化合物编号	结构	S1P3 IC ₅₀	S1P3 抑制%
272		8.3	102
273		63	101

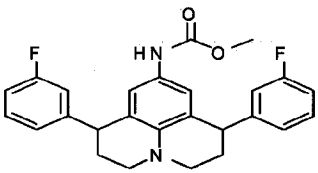
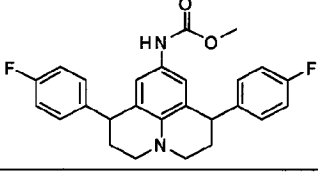
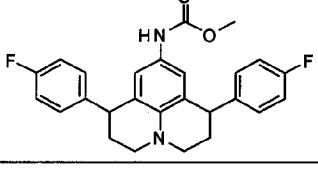
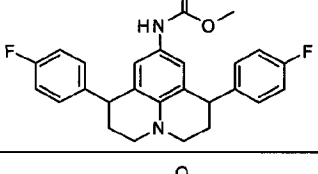
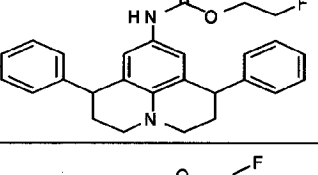
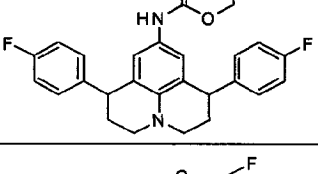
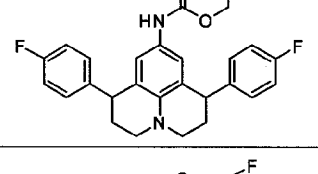
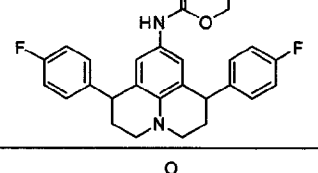
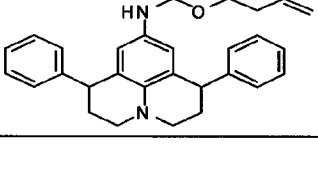
[0325]

274		64	100
275		12.2	100
276		8.7	101
277		901	91
278		66	101
484		77	101
485		52	100
486		82	100
487		301	100

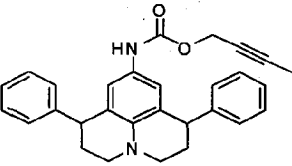
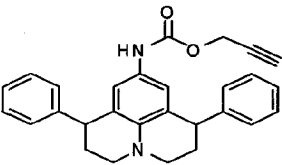
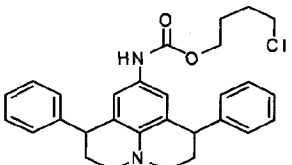
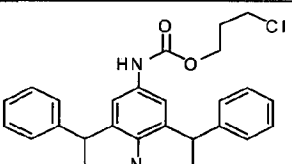
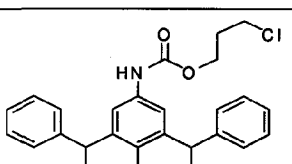
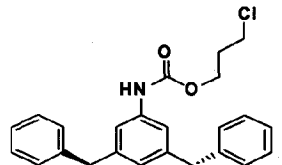
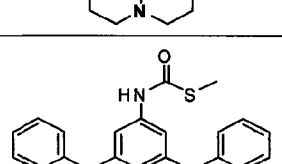
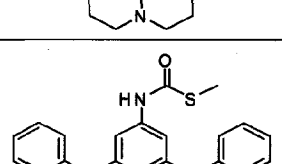
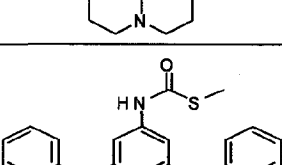
[0326]

405		131	98
983		130	100
769		374	100
773		160	100
094		234	101
093		48	102
(+)-对映异构体		3	97
(-)-对映异构体		230	97
202		272	98

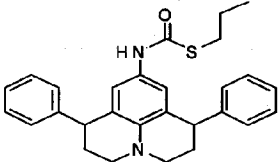
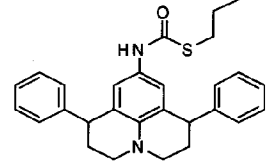
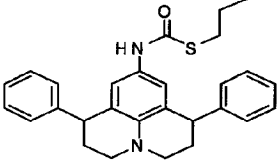
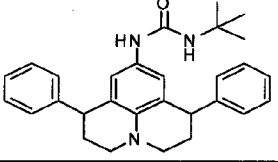
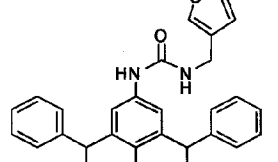
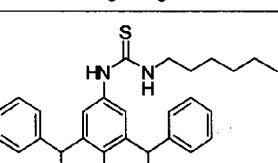
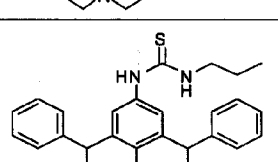
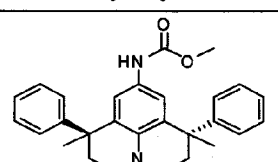
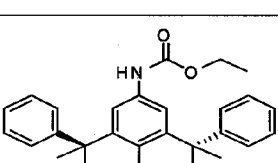
[0327]

779		23	101
268		5	98
(+)-对映异构体		1.6	98
(-)-对映异构体		NA	
095		56	102
067		8	98
(+)-对映异构体		3	99
(-)-对映异构体		NA	
354		16	97

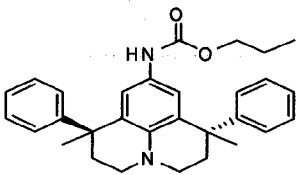
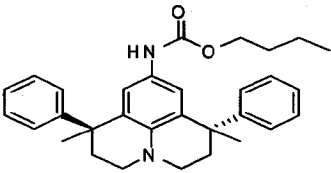
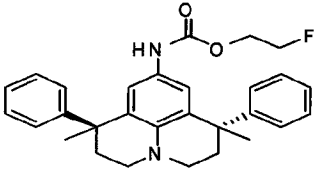
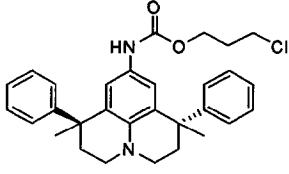
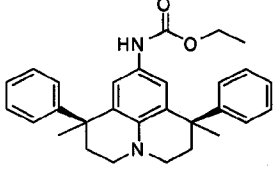
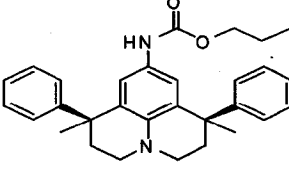
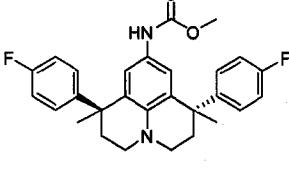
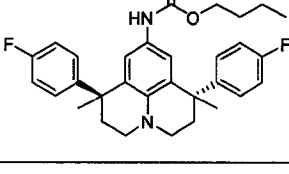
[0328]

353		13	98
352		40	97
206		62	100
205		8	99
(+)-对映异构体		4	99
(-)-对映异构体		1659	
699		4	100
(+)-对映异构体		1.6	98
(-)-对映异构体		NA	

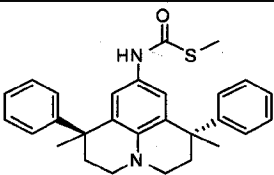
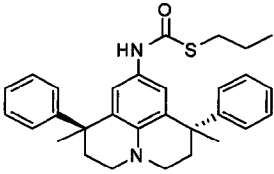
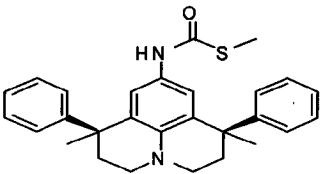
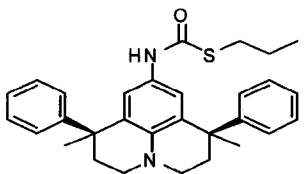
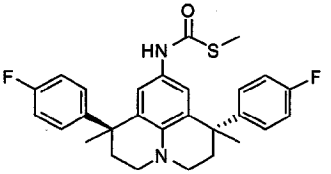
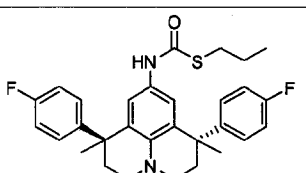
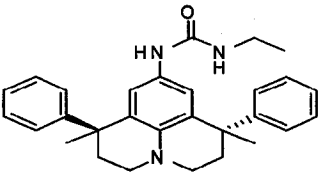
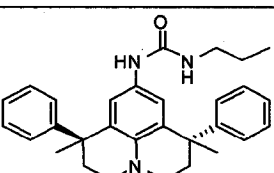
[0329]

700		7	100
(+)-对映异构体		13	98
(-)-对映异构体		NA	
148		38	101
258		59	100
256		78	100
255		153	99
829		7	97
941		13	100

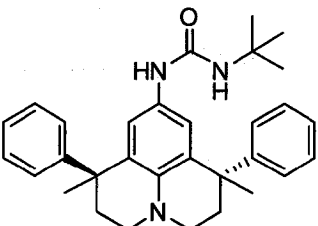
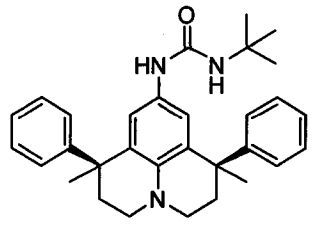
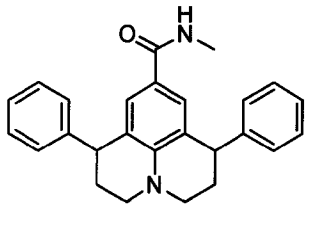
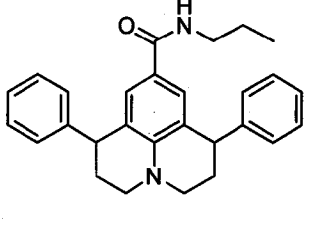
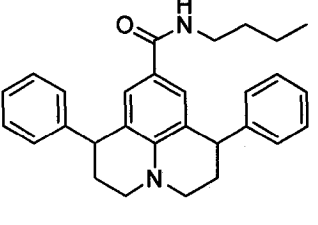
[0330]

942		72	100
943		75	100
944		27	100
945		68	100
354		36	98
355		316	98
674		46	96
672		86	89

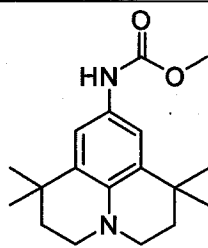
[0331]

583		10	98
585		5	98
582		4	99
584		16	98
671		25	97
673		62	97
249		194	100
250		523	100

[0332]

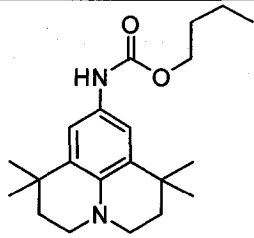
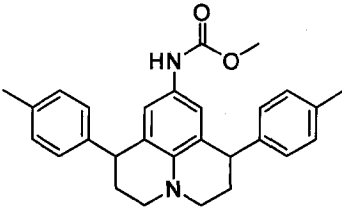
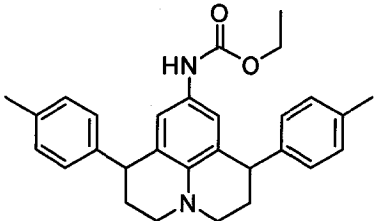
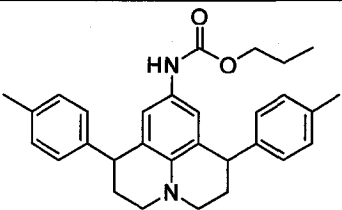
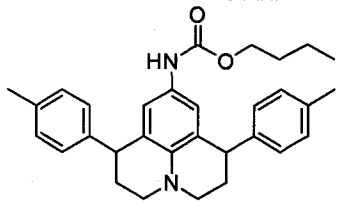
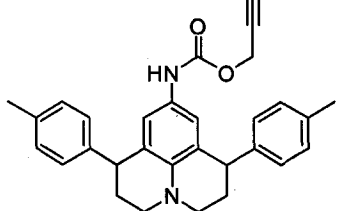
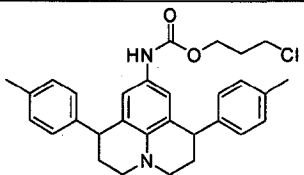
581		349	98
580		62	99
775		619	100
409		874	89
481		210	98

[0333] 表 2:本发明的其他化合物:

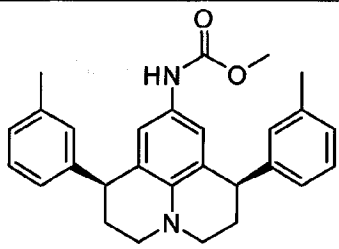
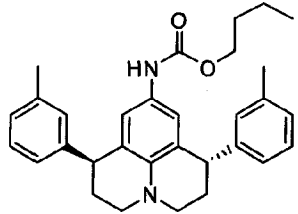
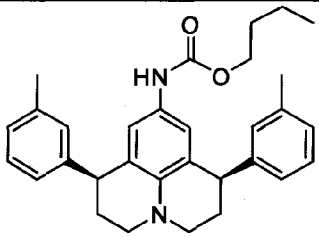
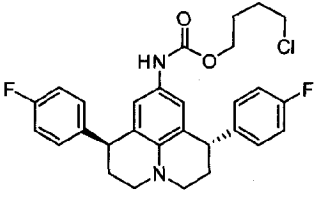
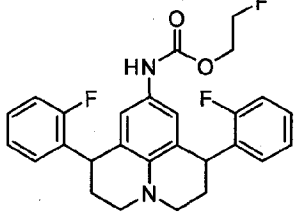
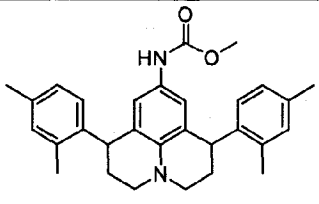
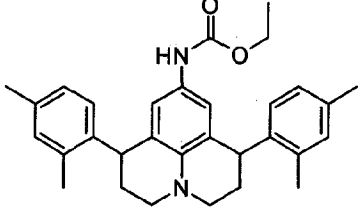
化合物	结构
1	

[0334]

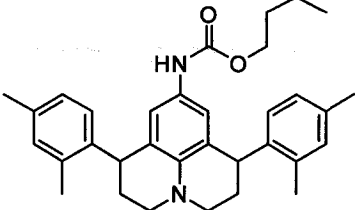
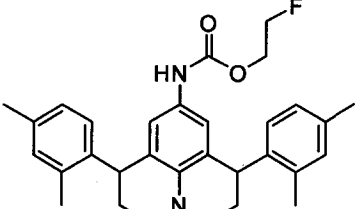
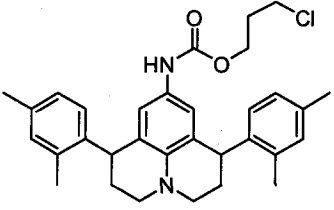
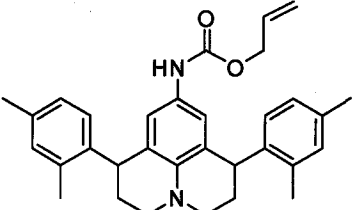
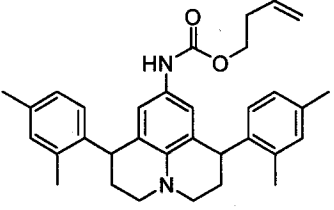
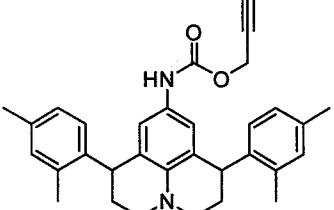
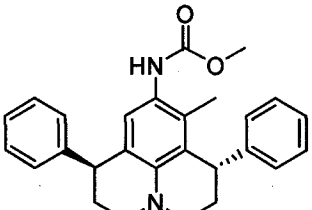
[0335]

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

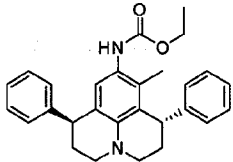
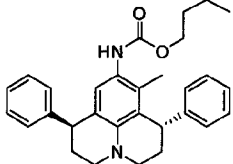
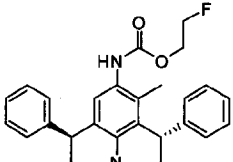
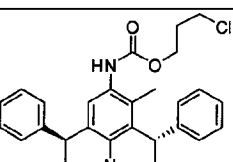
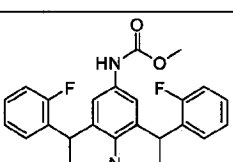
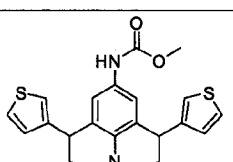
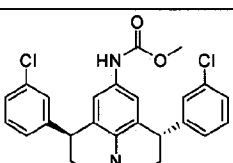
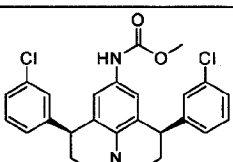
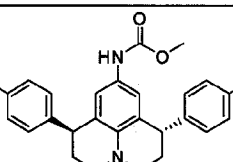
[0336]

9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

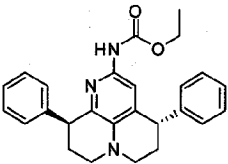
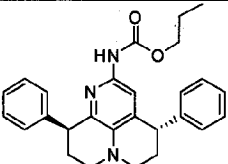
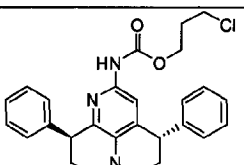
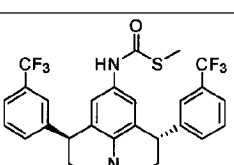
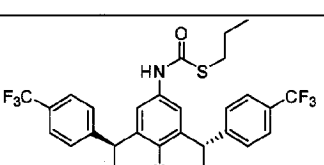
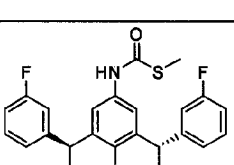
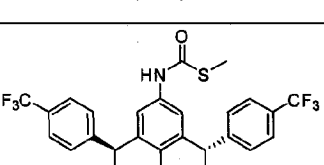
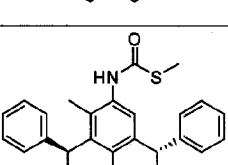
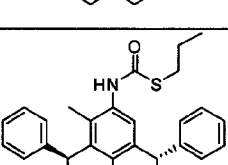
[0337]

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

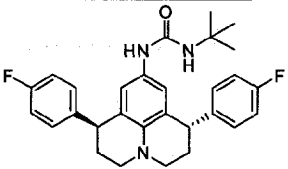
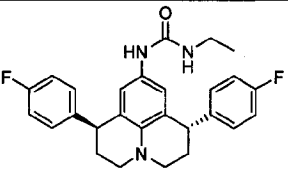
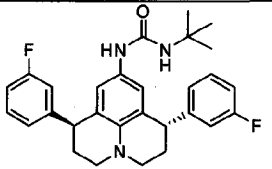
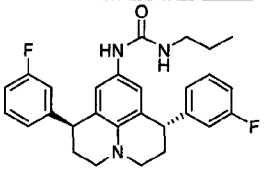
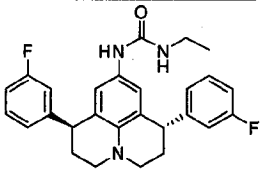
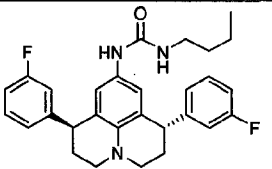
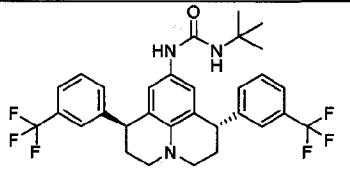
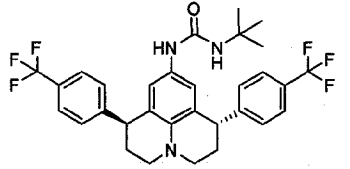
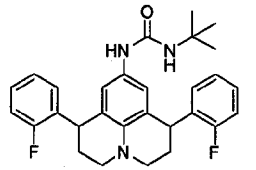
[0338]

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

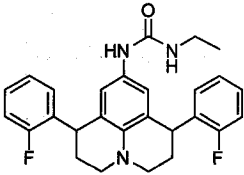
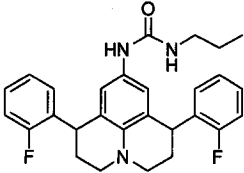
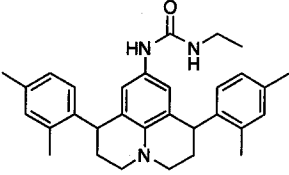
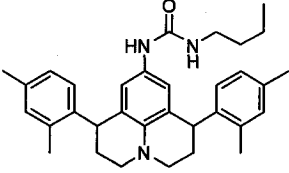
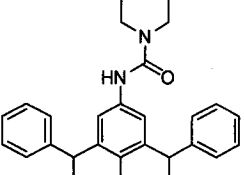
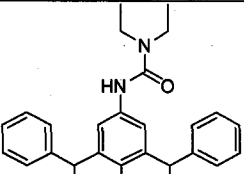
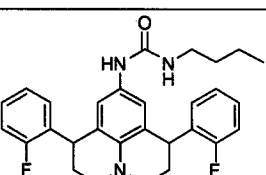
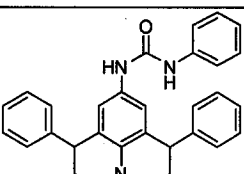
[0339]

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

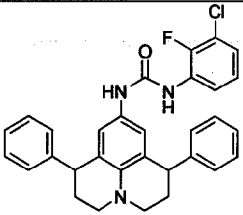
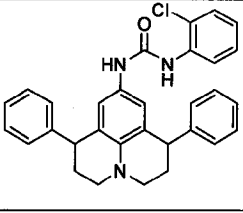
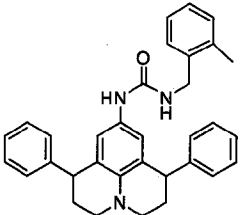
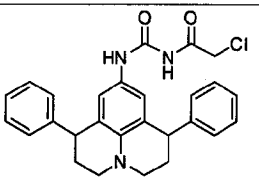
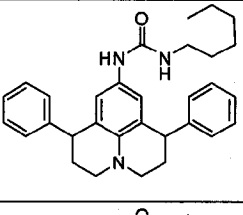
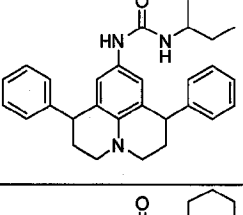
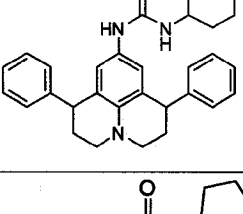
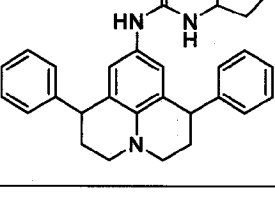
[0340]

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

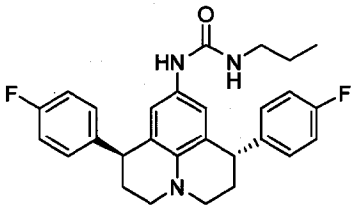
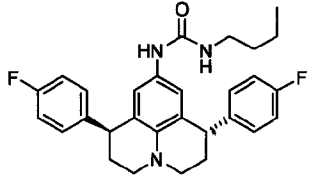
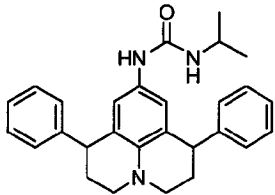
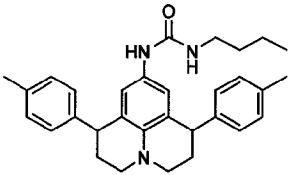
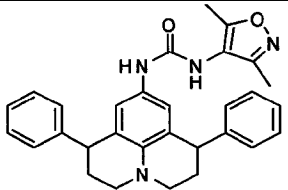
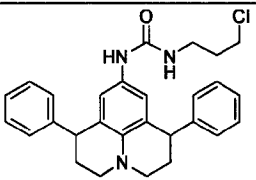
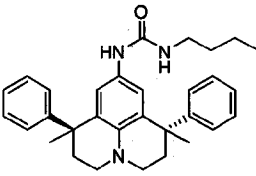
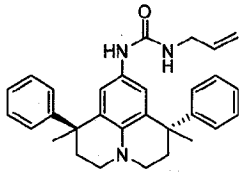
[0341]

50	
51	
52	
53	
54 (+) 单一对映异构体	
55 (-) 单一对映异构体	
56	
57	

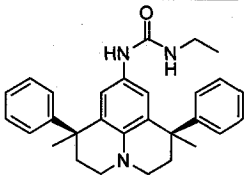
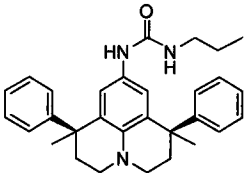
[0342]

58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

[0343]

66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

[0344]

74	
75	
76	