

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813334. X

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1261099C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 215/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

[22] 申请日 2002.6.25 [21] 申请号 02813334. X

[30] 优先权

[32] 2001. 7. 2 [33] EP [31] 01202531.8

[86] 国际申请 PCT/EP2002/007053 2002.6.25

[87] 国际公布 WO2003/004028 英 2003.1.16

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.30

[71] 专利权人 阿克佐诺贝尔公司

地址 荷兰阿纳姆

[72] 发明人 N·C·R·范斯特拉滕

R·G·范索梅伦 J·舒尔兹

审查员 陈晏晏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 5 页 说明书 57 页

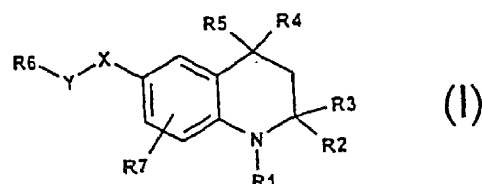
[54] 发明名称

四氢喹啉衍生物

[57] 摘要

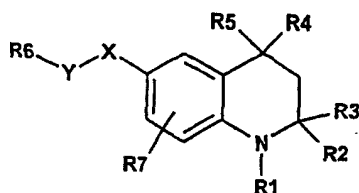
本发明涉及式(I)的四氢喹啉衍生物或其药物上可接受的盐,其中,R¹是甲酰,(1-6C)烷基羰基或(1-6C)烷基磺酰;R²和R³是H或(1-4C)烷基;R⁴是苯基;R⁵是(1-4C)烷基;Y-X是(CO)-O,S(O)₂-O,NHC(O)-O,NHC(S)-O,OC(O)-O,键-O,C(O)-NH,S(O)₂-NH,NHC(O)-NH,NHC(S)-NH,OC(O)-NH,键-NH,NH-C(O),O-C(O),NH-S(O)₂,或O-S(O)₂或者Y-X是一个键;R⁶是H,三氟甲基,(1-6C)烷基,1-或2-金刚烷基(1-4C)烷基,(2-6C)烯基,(3-9C)杂芳基,(3-6C)环烷基,(2-6C)杂环烷基,(1-4C)烷硫基(1-4C)烷基,(6-10C)芳基(1-4C)烷基,(3-9C)杂芳基(1-4C)烷基,(3-6C)环烷基(1-4C)烷基,(2-6C)杂环烷基(1-4C)烷基,R⁸,R⁹-氨基羰基(1-4C)烷基,R⁸,R⁹-氨基(1-4C)烷基,R⁸-氧羰基(1-4C)烷基,R⁸-氧(1-4C)烷基,R⁸-羰基(1-4C)烷基或(6-10C)芳基;R⁷是H,

(1-4C)烷基,(1-4C)烷氧基,卤素,三氟甲基,氰基,硝基,羟基;而且R⁸和/或R⁹是H,(1-4C)烷基,(2-4C)烯基,(2-4C)炔基,(6-10C)芳基,(3-9C)杂芳基,(6-10C)芳基(1-4C)烷基,(3-9C)杂芳基(1-4C)烷基,(3-6C)环烷基(1-4C)烷基,(2-6C)杂环烷基(1-4C)烷基,(1-4C)(二)烷基氨基(1-4C)烷基,(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基,(1-4C)烷硫基(1-4C)烷基,(1-4C)烷基羰基氨基(1-4C)烷基,(1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基,(1-4C)烷氧羰基氨基(1-4C)烷基,(3-6C)环烷基,(2-6C)杂环烷基,或者R⁸和R⁹可连接成一个(2-6C)杂环烷基环。本发明还涉及包含所述衍生物的药物组合物以及这些衍生物在控制生育力中的应用。



(I)

1. 用于治疗式 I 的四氢喹啉衍生物化合物,



式 I

或其药物上可接受的盐, 其中:

R^1 是甲酰, (1-6C) 烷基羧基或 (1-6C) 烷基磺酰;

R^2 和 R^3 是 H 或 (1-4C) 烷基;

R^4 是任选被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基, (1-4C) (二) 烷基氨基;

R^5 是 (1-4C) 烷基;

$Y-X$ 是 $C(=O)-O$, $S(=O)_2-O$, $NHC(=O)-O$, $NHC(S)-O$, $OC(=O)-O$, 键- O , $C(=O)-NH$, $S(=O)_2-NH$, $NHC(=O)-NH$, $NHC(S)-NH$, $OC(=O)-NH$, 键- NH , $NH-C(=O)$, $O-C(=O)$, $NH-S(=O)_2$, 或 $O-S(=O)_2$ 或者 $X-Y$ 是一个键;

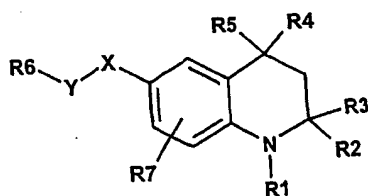
R^6 是 H, 但 $Y-X$ 是一个键时除外, 三氟甲基, (1-6C) 烷基, 1-或 2-金刚烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 烯基, (2-6C) 炔基, (3-9C) 杂芳基, (3-6C) 环烷基, (2-6C) 杂环烷基, (1-4C) 烷硫基 (1-4C) 烷基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基 (1-4C) 烷基, R^8, R^9 -氨基羧基 (1-4C) 烷基, R^8, R^9 -氨基 (1-4C) 烷基, R^8 -氧羧基 (1-4C) 烷基, R^8 -氧 (1-4C) 烷基, R^8 -羧基 (1-4C) 烷基或 (6-10C) 芳基, 而如果 (6-10C) 芳基是苯基, 该苯基可任选被下列基取代: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基, (1-4C) (二) 烷基氨基, (6-10C) 芳基, (6-10C) 芳氧基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷氧基, (3-9C)

杂芳基, (3-9C) 杂芳氧基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷基氧基, (1-4C) 烷基羰基氨基, (1-4C) 烷基羰基氧基, (3-6C) 环烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧羰基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (6-10C) 芳基羰基氧基, (3-9C) 杂芳基羰基氧基, (1-4C) 烷基磺酰氧基, (6-10C) 芳基磺酰氧基, (3-9C) 杂芳基磺酰氧基, (1-4C) (二) 烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳基甲氨酰, (2-6C) 杂环烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳氨基, (3-6C) 环烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基或 (2-6) 杂环烷基 (1-4C) 烷基,

而 R^6 中的所有芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基或 (1-4C) (二) 烷基氨基, R^7 是 H, (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧基, 卤素, 三氟甲基, 氰基, 硝基, 羟基; 以及

R^8 和/或 R^9 是 H, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (6-10C) 芳基, (3-9C) 杂芳基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基 (1-4C) 烷基, (1-4C) (二) 烷基氨基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷硫基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷基羰基氨基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧羰基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧羰基氨基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基, (2-6C) 杂环烷基, 或者 R^8 和 R^9 可连接成一个 (2-6C) 杂环烷基环。

2. 式 I 的四氢喹啉衍生物化合物,



式 I

或其药物上可接受的盐, 其中:

R^1 是甲酰, (1-6C) 烷基羰基或 (1-6C) 烷基磺酰;

R^2 和 R^3 是 H 或 (1-4C) 烷基;

R^4 是任选被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基, (1-4C) (二) 烷基氨基;

R^5 是 (1-4C) 烷基;

Y-X 是 C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, 键-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, 键-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂, 或 O-S(O)₂ 或者 X-Y 是一个键;

R^6 是 H, 但 Y-X 是一个键时除外, 三氟甲基, (1-6C) 烷基, 1-或 2-金刚烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 烯基, (2-6C) 炔基, (3-9C) 杂芳基, (3-6C) 环烷基, (2-6C) 杂环烷基, (1-4C) 烷硫基 (1-4C) 烷基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基 (1-4C) 烷基, R^8, R^9 -氨基羰基 (1-4C) 烷基, R^8, R^9 -氨基 (1-4C) 烷基, R^8 -氧羰基 (1-4C) 烷基, R^8 -氧 (1-4C) 烷基, R^8 -羰基 (1-4C) 烷基或 (6-10C) 芳基, 而如果 (6-10C) 芳基是苯基, 该苯基可任选被下列基取代: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基, (1-4C) (二) 烷基氨基, (6-10C) 芳基, (6-10C) 芳氧基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷氧基, (3-9C) 杂芳基, (3-9C) 杂芳氧基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷氧基, (1-4C) 烷基羰基氨基, (1-4C) 烷基羰基氧基, (3-6C) 环烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧羰基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (6-10C) 芳基羰基氧基, (3-9C) 杂芳基羰基氧基, (1-4C) 烷基磺酰氧基, (6-10C) 芳基磺酰氧基, (3-9C) 杂芳基磺酰氧基, (1-4C) (二) 烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳基甲氨酰, (2-6C) 杂环烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳氨基, (3-6C) 环烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基或 (2-6) 杂环烷基 (1-4C) 烷基,

而 R^6 中的所有芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基或 (1-4C) (二) 烷基氨基,

R^1 是 H, (1-4C)烷基, (1-4C)烷氧基, 卤素, 三氟甲基, 氰基, 硝基, 羟基; 以及

R^8 和/或 R^9 是 H, (1-4C)烷基, (2-4C)烯基, (2-4C)炔基, (6-10C)芳基, (3-9C)杂芳基, (6-10C)芳基(1-4C)烷基, (3-9C)杂芳基(1-4C)烷基, (3-6C)环烷基(1-4C)烷基, (2-6C)杂环烷基(1-4C)烷基, (1-4C)(二)烷基氨基(1-4C)烷基, (1-4C)烷氧基(1-4C)烷基, (1-4C)烷硫基(1-4C)烷基, (1-4C)烷基羰基氨基(1-4C)烷基, (1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基, (1-4C)烷氧羰基氨基(1-4C)烷基, (3-6C)环烷基, (2-6C)杂环烷基, 或者 R^8 和 R^9 可连接成一个(2-6C)杂环烷基环, 但须所述衍生物不是: 1-乙酰-6-苯甲酰氨基-4-(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉, 1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉, 1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6,8-五甲基喹啉, 1-乙酰-6-甲氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉, 1-乙酰-6-三氟乙酰氨基-4-(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉, 1-乙酰-6-三氟乙酰氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉, 1-乙酰-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉和 1-乙酰-4-(4-溴苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉。

3. 权利要求 2 的四氢喹啉衍生物化合物, 其中, Y-X 是 C(O)-NH, OC(O)-NH 或 C(O)-O。

4. 权利要求 2 或 3 的四氢喹啉衍生物化合物, 其中, Y-X 是 C(O)-NH。

5. 权利要求 2 或 3 的四氢喹啉衍生物化合物, 其中, R^1 是(1-4C)烷基羰基。

6. 权利要求 2 或 3 的四氢喹啉衍生物化合物, 其中, R^2 、 R^3 和 R^5 独立地是(1-4C)烷基。

7. 权利要求 2 或 3 的四氢喹啉衍生物化合物, 其中, R^6 是(6-10C)芳基, (3-9C)杂芳基, (6-10C)芳基(1-4C)烷基或(3-9C)杂芳基(1-4C)烷基, 而如果(6-10C)芳基是苯基, 该苯基可任选被下列基取代: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C)烷基, (2-4C)烯基, (2-4C)

炔基, (1-4C) 烷氧基, (1-4C) (二) 烷基氨基, (6-10C) 芳基, (6-10C) 芳氧基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷氧基, (3-9C) 杂芳基, (3-9C) 杂芳氧基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷氧基, (1-4C) 烷基羰基氨基, (1-4C) 烷基羰基氧基, (3-6C) 环烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧羰基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (6-10C) 芳基羰基氧基, (3-9C) 杂芳基羰基氧基, (1-4C) 烷基磺酰氧基, (6-10C) 芳基磺酰氧基, (3-9C) 杂芳基磺酰氧基, (1-4C) (二) 烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳基甲氨酰, (2-6C) 杂环烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳氨基, (3-6C) 环烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基或 (2-6) 杂环烷基 (1-4C) 烷基, 而 R^6 中的所有芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自下列的取代基取代: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基或 (1-4C) (二) 烷基氨基。

8. 一种药物组合物, 它包含权利要求 2 ~ 7 任一项的化合物和药物上合适的辅助剂。

9. 权利要求 2 ~ 8 任一项的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物在生产用于控制生育力的药物中的应用。

四氢喹啉衍生物

本发明涉及一种具有FSH调节活性的化合物，特别是四氢喹啉衍生物，涉及含该化合物的药物组合物，以及所述化合物在医疗中的应用。

促性腺激素在身体的多种功能(包括新陈代谢、温度调节和生殖过程)中起重要作用。促性腺激素作用于特定类别的生殖腺细胞而引起卵巢和睾丸的分化和类固醇形成。例如，垂体的促性腺激素FSH(卵泡刺激激素)在刺激卵泡发育和成熟中起关键作用，而LH(黄体生成素)诱导排卵[Sharp, R.M., 临床内分泌学(Clin Endocrinol.), 33:787 ~ 807, 1990; Dorrington 和 Armstrong, 激素研究的当代进展(Recent Prog. Horm. Res.), 35:301 ~ 342, 1979]。目前，FSH在临床上与LH结合应用于卵巢刺激，即，体外受精(IVF)的卵巢高度刺激以及诱导不育性不排卵的妇女排卵[Insler, V., 国际生育杂志(Int. J. Fertility), 33:85 ~ 97, 1988; Navot 和 Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3 ~ 13, 1988]。还用于男性性腺机能减退和男性不育症。

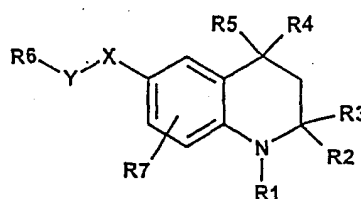
促性腺激素FSH是在促性腺激素释放激素和雌激素影响下从腺垂体释放的，并且是在妊娠期间从胎盘释放的。在女性中，FSH作用于卵巢促进卵泡的发育而且是调节雌激素分泌的主要激素。在男性中，FSH决定生精小管的完整性并且作用于支持细胞以支持配子发生。纯化的FSH在临床上用于治疗女性的不育症和男性的某些类型的精子发生的衰竭。用于治疗目的的促性腺激素可从人尿源分离并且纯度低[Morse 等，美国生殖免疫学和微生物学杂志(Amer. J. Reproduct. Immunol. and Microbiology), 17:143, 1988]。备选地，它们可作为重组促性腺激素制备。重组人FSH可商购并用于促进生殖[Olijve 等, Mol. Hum. Reprod., 2:371, 1996; Devroey 等, 柳叶刀(Lancet) 339:1170, 1992]。FSH激素的作用是通过特异性质膜

受体(它是 G 蛋白偶联受体大族的一员)介导的。这些受体由一条多肽与 7 个跨膜结构域构成,能与 Gs 蛋白作用,导致腺苷酸环化酶的活化。

FSH 受体是卵泡生长过程中的高度特异性的靶并且在卵巢中被唯一表达。封阻该受体或抑制通常在 FSH 介导的受体活化后诱导的信号将干扰卵泡发育,于是干扰排卵和生育。因此,低分子量 FSH 拮抗剂将会构成新型避孕药的基础。这样的 FSH 拮抗剂会引起缩小的卵泡发育(不排卵),仍有足够的雌激素产生以免对例如骨质产生副作用。

本发明描述了对 FSH 受体选择性地具有调节活性的低分子量激素类似物的制备。本发明的化合物可用作 FSH 受体的(部分)兴奋剂或(部分)拮抗剂。

因此,现已发现,如下类的式 I 四氢喹啉化合物或其药物上可接受的盐具有 FSH 调节活性:



式 I

其中:

R^1 是甲酰, (1-6C) 烷基羰基或 (1-6C) 烷基磺酰;

R^2 和 R^3 是 H 或 (1-4C) 烷基;

R^4 是任选被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基: 羟基, 氨基, 卤素, 硝基, 三氟甲基, 氰基, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (1-4C) 烷氧基, (1-4C) (二) 烷基氨基。优选的取代位置是对位。

R^5 是 (1-4C) 烷基;

Y-X 是 C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, 键-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, 键-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂, 或 O-S(O)₂ 或者 X-Y 是一个键;

R^6 是 H, 三氟甲基, (1-6C) 烷基, 1-或 2-金刚烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C)

烯基, (2-6C) 炔基, (6-10C) 芳基, (3-9C) 杂芳基, (3-6C) 环烷基, (2-6C) 杂环烷基, (1-4C) 烷硫基 (1-4C) 烷基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基 (1-4C) 烷基, R^8, R^9 -氨基羰基 (1-4C) 烷基, R^8, R^9 -氨基 (1-4C) 烷基, R^8 -氧羰基 (1-4C) 烷基, R^8 -氧 (1-4C) 烷基, R^8 -羰基 (1-4C) 烷基; 如果 R^6 是 H, 应注意 X-Y 不能是一个键。

如果 R^6 是苯基, 那么除了定义中所述关于 (6-10C) 芳基的取代基之外, 该苯基还任选可被下列基取代: (6-10C) 芳基, (6-10C) 芳氧基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷氧基, (3-9C) 杂芳基, (3-9C) 杂芳氧基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷氧基, (1-4C) 烷基羰基氨基, (1-4C) 烷基羰基氧基, (3-6C) 环烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧羰基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基羰基氧基, (6-10C) 芳基羰基氧基, (3-9C) 杂芳基羰基氧基, (1-4C) 烷基磺酰氧基, (6-10C) 芳基磺酰氧基, (3-9C) 杂芳基磺酰氧基, (1-4C) (二) 烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳基甲氨酰, (2-6C) 杂环烷基甲氨酰, (6-10C) (二) 芳氨基, (3-6C) 环烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基, (2-6) 杂环烷基 (1-4C) 烷基。

R^7 是 H, (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧基, 卤素, 三氟甲基, 氰基, 硝基, 羟基;

R^8 和/或 R^9 是 H, (1-4C) 烷基, (2-4C) 烯基, (2-4C) 炔基, (6-10C) 芳基, (3-9C) 杂芳基, (6-10C) 芳基 (1-4C) 烷基, (3-9C) 杂芳基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基 (1-4C) 烷基, (2-6C) 杂环烷基 (1-4C) 烷基, (1-4C) (二) 烷基氨基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷硫基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷基羰基氨基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧羰基 (1-4C) 烷基, (1-4C) 烷氧羰基氨基 (1-4C) 烷基, (3-6C) 环烷基, (2-6C) 杂环烷基, 或者 R^8 和 R^9 可连接成一个 (2-6C) 杂环烷基环。

本发明的化合物调节 FSH 受体功能并且可用于与天然 FSH 相同的临床用途(如果它们表现得像兴奋剂), 优点在于, 它们显示改变的稳定性并且可通过不同途径施用。如果它们封阻 FSH 受体, 它们可用作例如避孕药。

因此, 本发明的 FSH 受体调节剂可用于治疗不育症, 用于避孕和用于治疗激素依赖性障碍, 例如, 乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜异位症。优选的是, 本发明的化合物用于使 FSH 受体失活。

定义中所用的术语(1-4C)烷基表示具有 1 ~ 4 个碳原子的支化的或非支化的烷基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

定义中所用的术语(1-6C)烷基表示具有 1 ~ 6 个碳原子的支化的或非支化的烷基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基和己基。(1-5C)烷基是优选的, (1-4C)烷基是最优选的。

术语 1-或 2-金刚烷基(1-4C)烷基表示在 1 或 2 位连接一个含 1 ~ 4 个碳原子的烷基(如前述定义)的金刚烷基。

术语(2-4C)烯基表示具有 2 ~ 4 个碳原子的支化的或非支化的烯基, 例如, 乙烯基和 2-丁烯基。

术语(2-6C)烯基表示具有 2 ~ 6 个碳原子的支化的或非支化的烯基, 例如, 乙烯基、2-丁烯基和正戊烯基。

术语(2-4C)炔基表示具有 2 ~ 4 个碳原子的支化的或非支化的炔基, 例如, 乙炔基和丙炔基。

术语(2-6C)炔基表示具有 2 ~ 6 个碳原子的支化的或非支化的炔基, 例如, 乙炔基、丙炔基和正戊炔基。

术语(3-6C)环烷基表示具有 3 ~ 6 个碳原子的环烷基, 它是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语(2-6C)杂环烷基表示具有 2 ~ 6 个碳原子、优选 3 ~ 5 个碳原子, 并且至少包含一个选自 N、O 和/或 S 的杂原子的杂环烷基, 它可通过杂原子(如果可行的话)或碳原子连接。优选的杂原子是 N 或 O。最优选的是吡啶、吗啉和吡咯烷。

术语(1-4C)烷氧基表示具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基, 而烷基部分具有和前文定义相同的含义。(1-2C)烷氧基是优选的。

术语(6-10C)芳基表示具有 6 ~ 10 个碳原子的芳烃基, 例如, 苯基、萘基、四氢萘基或茚基, 它可任选被一个或多个选自下列的取代

基取代：羟基，氨基，卤素，硝基，三氟甲基，氰基，(1-4C)烷基，(2-4C)烯基，(2-4C)炔基，(1-4C)烷氧基，(1-4C)(二)烷基氨基，其中烷基部分具有和前文定义相同的含义。优选的芳烃基是苯基。

术语(3-9C)杂芳基表示一个具有3~9个碳原子、至少包含一个选自N、O和/或S的杂原子的取代或未取代的芳族基，例如，咪唑基、噻二唑基、吡啶基、(苯并)噻吩基、(苯并)呋喃基、喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基或吲哚基。杂芳基上的取代基可选自关于芳基列出的那些取代基。杂芳基可通过碳原子或杂原子(如果可行的话)连接。优选的杂芳基是噻吩基、呋喃基和吡啶基。

术语(6-10C)芳氧基表示一个含有6~10个碳原子、与氧原子连接的如前述定义的芳基。(3-9C)杂芳氧基是(6-10C)芳氧基的类似物，它至少包含一个选自N、O或S的杂原子。

术语(1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基表示一个烷氧羰基烷基，其中，烷氧基包含1~4个碳原子，具有和前文定义相同的含义，而烷基包含1~4个碳原子，具有和前文定义相同的含义。

术语(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基表示一个烷氧基烷基，其中，烷氧基包含1~4个碳原子，具有和前文定义相同的含义，而烷基包含1~4个碳原子，具有和前文定义相同的含义。

术语(3-6C)环烷基(1-4C)烷基表示一个连接到1~4个碳原子的烷基上的3~6个碳原子的环烷基，其中，环烷基是前文定义的(3-6C)环烷基，而烷基是前文定义的(1-4C)烷基。

术语(2-6C)杂环烷基(1-4C)烷基表示一个连接到1~4个碳原子的烷基上的2~6个碳原子的杂环烷基，其中，杂环烷基是前文定义的(2-6C)杂环烷基，而烷基是前文定义的(1-4C)烷基。

术语(1-4C)(二)烷基氨基表示一个(二)烷基氨基，它的烷基包含1~4个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

术语(6-10C)(二)芳氨基表示一个(二)芳氨基，它的芳基包含6~10个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

术语(1-4C)(二)烷基氨基(1-4C)烷基表示一个(二)烷基氨烷基，

它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

术语(1-4C)烷硫基(1-4C)烷基表示一个烷硫基烷基，它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

R^8, R^9 -氨基羰基(1-4C)烷基定义中的术语氨基羰基(1-4C)烷基表示一个氨基羰基烷基，它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。氨基羰基甲基是优选的氨基羰基烷基。

R^8, R^9 -氨基(1-4C)烷基定义中的术语氨基(1-4C)烷基表示一个氨基烷基，它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

R^8 -氧羰基(1-4C)烷基定义中的术语氧羰基(1-4C)烷基表示一个氧羰基烷基，它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。氧羰基甲基是优选的氧羰基烷基。

R^8 -氧(1-4C)烷基定义中的术语氧(1-4C)烷基表示一个氧烷基，它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

R^8 -羰基(1-4C)烷基定义中的术语羰基(1-4C)烷基表示一个羰基烷基，它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

术语(6-10C)芳基(1-4C)烷基表示一个具有 7 ~ 14 个碳原子的芳烷基，其中，所述烷基是(1-4C)烷基，而所述芳基是前文定义的(6-10C)芳基。苯基(1-4C)烷基是优选的芳烷基，例如，苄基。(3-9C)杂芳基(1-4C)烷基是(6-10C)芳基(1-4C)烷基的类似物，至少包含一个选自 N、O 和/或 S 的杂原子，它的杂芳基可通过碳原子或通过杂原子(如果可行的话)连接。

NR^8R^9 的定义中的术语连接成一个(2-6C)杂环烷基环，此时， R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成一个环，表示一个含氮原子并且还具有至多 2 ~ 6 个碳原子的环，该环可能包含一个或多个选自 N、O 和/或 S 的另外的杂原子。这样的环的实例有：氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪和(硫代)吗啉。

术语卤素表示氟、氯、溴或碘。

术语(1-6C)烷基羰基表示一个烷基羰基，它的烷基包含 1 ~ 6 个

碳原子并且具有和前文定义相同的含义。(1-4C)烷基羰基是优选的。

术语(1-4C)烷基羰基氨基(1-4C)烷基表示一个烷基羰基氨基烷基,它的烷基包含1~4个碳原子并且具有和前文定义相同的含义。

术语(6-10C)芳基(1-4C)烷氧基表示一个连接到如前文定义的(1-4C)烷氧基上的、包含6~10个碳原子的如前文定义的芳基。(3-9C)杂芳基(1-4C)烷氧基是(6-10C)芳基(1-4C)烷氧基的类似物,它至少包含一个选自N、O或S的杂原子,它的杂芳基可通过碳原子或通过杂原子(如果可行的话)连接。

术语(1-4C)烷基羰基氧基表示一个烷基羰基氧基,它的烷基包含1~4个碳原子。术语(3-6C)环烷基羰基氧基表示一个环烷基羰基氧基,它的环烷基包含3~6个碳原子,它的环烷基部分具有和前文定义相同的含义。

术语(1-4C)烷氧羰基(1-4C)烷基羰基氧基表示一个连接到烷基羰基氧基(它的烷基部分包含1~4个碳原子)上的(1-4C)烷氧羰基,它的烷氧基具有和前文定义相同的含义。

术语(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基羰基氧基表示一个连接到具有1~4个碳原子的烷基羰基氧基上的、具有1~4个碳原子的烷氧基,所述烷氧基和烷基都具有和前文定义相同的含义。

术语(1-4C)烷基羰基氨基表示一个烷基羰基氨基,它的烷基包含1~4个碳原子。

术语(1-4C)烷氧羰基氨基(1-4C)烷基表示一个连接到一个氨基烷基上的、包含1~4个碳原子、具有和前文定义相同的含义的烷氧羰基,所述氨基烷基的烷基包含1~4个碳原子,具有和前文定义相同的含义。

术语(6-10C)芳基羰基氧基表示一个芳基羰基氧基,它的芳基包含6~10个碳原子。优选的芳基羰基氧基是苯基羰基氧基。(3-9C)杂芳基羰基氧基是(6-10C)芳基羰基氧基的类似物,它至少包含一个选自N、O或S的杂原子而且可通过碳原子或杂原子(如果可行的话)连接。

术语(1-4C)烷基磺酰表示一个烷基磺酰基,它的烷基包含1~4

个碳原子并具有和前文定义相同的含义。

术语(1-6C)烷基磺酰表示一个烷基磺酰基, 它的烷基包含 1 ~ 6 个碳原子并具有和前文定义相同的含义。(1-3C)烷基磺酰基是优选的。

术语(1-4C)烷基磺酰氧基表示一个烷基磺酰氧基, 它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并具有和前文定义相同的含义。(1-3C)烷基磺酰氧基是优选的。

术语(6-10C)芳基磺酰氧基表示一个芳基磺酰氧基, 它的芳基包含 6 ~ 10 个碳原子并具有和前文定义相同的含义。苯基磺酰氧基是优选的。(3-9C)杂芳基磺酰氧基是(6-10C)芳基磺酰氧基的类似物, 它至少包含一个选自 N、O 或 S 的杂原子, 可通过碳原子或杂原子(如果可行的话)连接。

术语(1-4C)(二)烷基甲氨酰表示一个(二)烷基甲氨酰基, 它的烷基包含 1 ~ 4 个碳原子并具有和前文定义相同的含义。

术语(6-10C)(二)芳基甲氨酰表示一个(二)芳基甲氨酰基, 它的芳基部分包含 6 ~ 10 个碳原子并具有和前文定义相同的含义。

术语(2-6C)杂环烷基甲氨酰表示一个杂环烷基甲氨酰基, 它的杂环烷基包含 2 ~ 6 个碳原子并具有和前文定义相同的含义。

本发明优选的化合物是式 I 的化合物, 其中, Y-X 是 C(O)-NH, OC(O)-NH 或 C(O)-O。最优选的是这样的化合物, 其中, Y-X 是 C(O)-NH。

进一步优选的是这样的化合物, 其中, R¹ 是(1-4C)烷基羰基, 优选是乙酰基, 和/或 R² 和/或 R³ 和 R⁵ 独立地是(1-4C)烷基, 更优选是甲基。R⁶ 优选是一个庞大的基。优选的化合物是那些, 其中, R⁶ 是(6-10C)芳基, (3-9C)杂芳基, (6-10C)芳基(1-4C)烷基或(3-9C)杂芳基(1-4C)烷基。最优选的是这样的化合物, 其中, R⁶ 是(6-10C)芳基, 甚至更优选的是苯基。优选的 R⁷ 是 H, (1-4C)烷基或(1-4C)烷氧基。最优选的是 H 或(1-4C)烷基, 甚至更优选的是 H 或甲基。最优选的是这样的化合物, 其中, R⁷ 是 H。

在本发明最优选的化合物中, R¹ 是(1-4C)烷基羰基, R²、R³、R⁵ 独立地是(1-4C)烷基, R⁴ 是苯基, 而且 Y-X 是 C(O)-NH, R⁷ 是 H。甚至

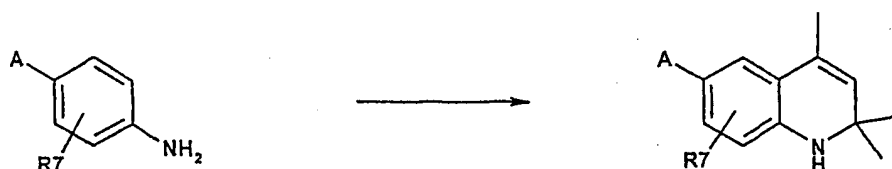
更优选的是这样的化合物，其中， R^1 是乙酰基， R^2 、 R^3 、 R^5 独立地是甲基， R^4 是苯基，而且Y-X是C(O)-NH， R^7 是H。

在上述优选的化合物中，取代基可以如关于基团的定义中所示。 R^6 中的苯基另外可如 R^6 的定义中所示那样被取代。

本发明不包括这些化合物：1-乙酰-6-苯甲酰氨基-4-(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉，1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉，1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6,8-五甲基喹啉，1-乙酰-6-甲氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉，1-乙酰-6-三氟乙酰氨基-4-(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉，1-乙酰-6-三氟乙酰氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉，1-乙酰-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉和1-乙酰-4-(4-溴苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉。

上述放弃的化合物涉及下列文献中公开的内容：
Ref. Zh., Khim. Abstr. No. 1Zh311, 1972; Khim. Geterosikl. Soedin. 7:795, 1971; Ambinter Screening Collection, order nrs 28020-A0839/0039328 (CAS 310456-97-4) 和 -A0705/0032919 (CAS 327981-38-4); ChemDiv. Inc. order nr 8005-9747 (CAS 360760-14-1); ChemStar Product list, order nr CHS0065413 (CAS 299418-67-0); Asinex Compound Collection, order nr BAS0068990 (CAS 299970-20-0)。

制备本发明化合物的适当方法概述如下。



II-a: A = O 烷基	III-a: A = O 烷基
II-b: A = NH(保护基)	III-b: A = NH(保护基)
II-c: A = C(O)O 烷基	III-c: A = C(O)O 烷基
II-d: A = S(O) ₂ O 烷基	III-d: A = S(O) ₂ O 烷基
II-e: A = (取代的)烷基, 芳基	III-e: A = (取代的)烷基, 芳基

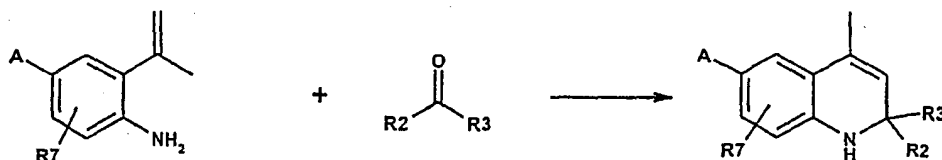
本发明的化合物(其中, R^2 和 R^3 都是甲基)可从通式 II-a-e 的(保护的)苯胺(其中, R^7 具有如前文定义的含义)开始通过文献中良好记载的 Skraup 反应制备, 它生成式 III-a-e 的 1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉衍生物。

相关的 Skraup 环化见于下列文献: A.Knoevenagel, 化学报告 (Chem. Ber.) 54:1726, 1921; R. L. Atkins 和 D. E. Bliss, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 43:1975, 1978; J. V. Johnson, B. S. Rauckman, D. P. Baccanari 和 B. Roth, 医用化学杂志 (J. Med. Chem.) 32:1942, 1989; W. C. Lin, S.-T. Huang 和 S.-T. Lin, J. Chin. Chem. Soc. 43:497, 1996; J. P. Edwards, S. J. West, K. B. Marschke, D. E. Mais, M. M. Gottardis 和 T. K. Jones, 医用化学杂志 41:303, 1998.

上述反应通常是在碘或质子酸(例如, 盐酸、对-甲苯磺酸或碘化氢水溶液)存在下, 在升高的温度下、在丙酮、异亚丙基丙酮或乙酰乙酸乙酯中进行的。备选地, 式 III-a-e 的 1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉可这样制备, 即, 在 $MgSO_4$ 、4-叔丁基邻苯二酚和碘存在下, 将式 II-a-e 的相应苯胺与丙酮反应 (L. G. Hamann, R. I. Higuchi, L. Zhi, J. P. Edwards 和 X.-N. Wang, 医用化学杂志, 41:623, 1998)。原料或者可通过直接商购获得, 或者通过本领域已知的芳环取代制备, 例如下列文献中描述的方法, H. Cerfontain, Y. Zou 和 B. H. Bakker, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 113: 403, 1994; A. Coppock, 有机化学杂志, 22:325, 1957; M. Schlosser, J. H. Choi 和 S. Takagishi, 四面体 (Tetrahedron), 46:5633, 1990.

备选地, 一般结构 VI-a-e 的化合物(其中, R^2 和 R^3 都是(2-4C)烷基, 而且 R^7 如前述定义)一般可通过式 IV-a-e 的苯胺与式 V 的适当酮的环

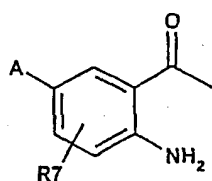
化来合成。



- | | | |
|----------------------------------|---|----------------------------------|
| IV-a: A = O 烷基 | V | VI-a: A = O 烷基 |
| IV-b: A = NH(保护基) | | VI-b: A = NH(保护基) |
| IV-c: A = C(O)O 烷基 | | VI-c: A = C(O)O 烷基 |
| IV-d: A = S(O) ₂ O 烷基 | | VI-d: A = S(O) ₂ O 烷基 |
| IV-e: A = (取代的)烷基, 芳基 | | VI-e: A = (取代的)烷基, 芳基 |

上述反应通常是在惰性溶剂(例如甲苯)中在升高的温度下进行的, 利用质子酸或路易斯酸(例如但不限于, 对-甲苯磺酸或三氯化硼)促进环化 [H. Walter, H. Sauter 和 T. Winkler, 瑞士化学学报 (Helv. Chim. Acta), 75:1274, 1992; H. Walter, 瑞士化学学报, 77; 608, 1994; H. Walter 和 J. Schneider, 杂环 (Heterocycles), 41:1251, 1995; J. P. Edwards, J. D. Ringgenberg 和 T. K. Jones, 四面体通讯 (Tetrahedron Lett.), 39: 5139, 1998].

式 IV-a-e 的必需结构单元可通过式 VII-a-e 的酮类的 Wittig 反应制备。取代基 A 在芳环上的引入可利用本领域已知的芳环取代反应在苯胺步骤或者在 1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉步骤(如前文关于式 II 的化合物所述)来完成。



VII-a: A = O 烷基

VII-b: A = NH(保护基)

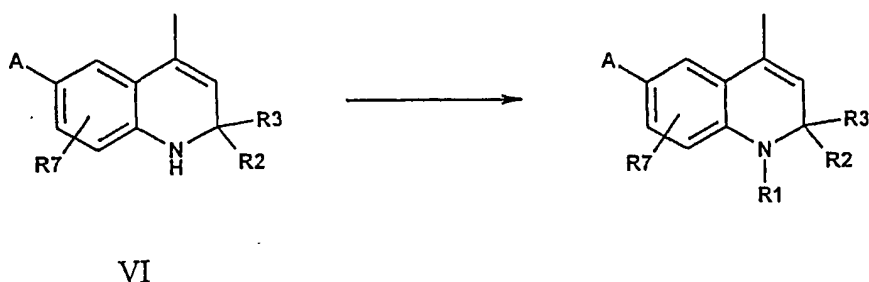
VII-c: A = C(O)O 烷基

VII-d: A = S(O)₂O 烷基

VII-e: A = (取代的)烷基, 芳基

在另一个方法中, 式VI-a-e 的化合物(其中, $R^2 = R^3 = H$)可从通式II-a-e 的苯胺制备, 即, 通过与 1-甲基苯乙烯和甲醛在室温或升高的温度下的乙腈中反应。相关的环化描述于如下文献中: J.M.Mellor 和 G.D.Merriman, 四面体, 51:6115, 1995。

式VI化合物(其中, R^2 、 R^3 、 R^7 和A都如前文定义)随后的 1-N-酰化或 1-N-磺酰化可利用本领域技术人员熟知的标准条件进行。在一个典型的试验中, 将式VI的化合物在溶剂(例如, 二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯或吡啶)中与酰卤或酸酐或磺酰氯在碱(例如但不限于, N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、哌啶或氢氧化钠)存在下反应, 分别给出式VIII-a 和VIII-b 的 N-酰化或 N-磺酰化 1,2-二氢-4-甲基喹啉衍生物。



VIII-a: $R^1 = C(O)$ 烷基

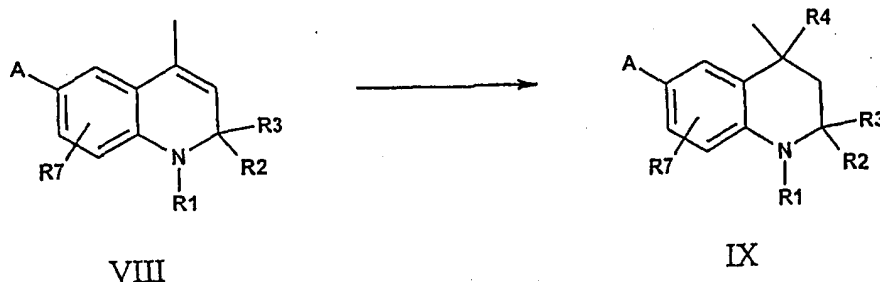
VIII-b: $R^1 = S(O)_2$ 烷基

二氢喹啉骨架的相关 N-酰化见于下列文献中: Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev 和 E. B. Shpanig, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. , Khim. Khim. Tekhnol. 31:45, 1988; Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev,

L. P. Zalukaev, Y. A. Ivanov, Y. S. Ryabokobylko 和 I. E. Pokrovskaya, Zh. Obshch. Khim. 59:1391, 1989.

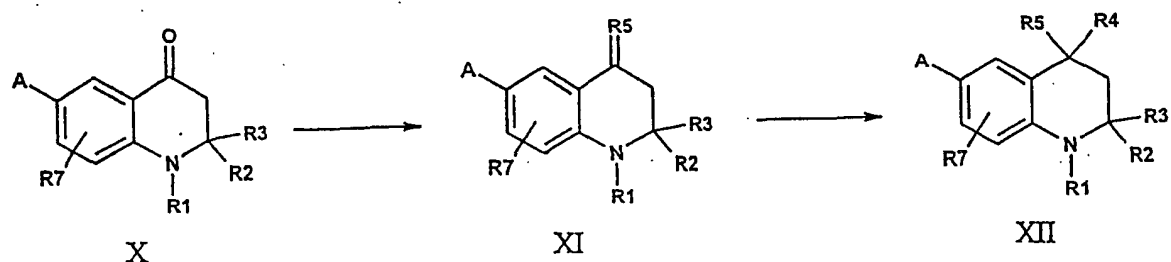
1-N-甲酰化可容易通过在三氟乙酸存在下将式VI的二氢喹啉与甲酸在升高的温度下反应而实现(参见例如 P. Bouyssou, C. Le Goff 和 J. Chenault, 杂环化学杂志(J. Heterocycl. Chem.) 29:895, 1992), 或者与甲酸乙酯在乙酸钠存在下反应, 如下列文献中所述, N. Atanes, S. Perez, E. Guitan, L. Castedo 和 J. M. Saa, 四面体, 50:11257, 1994.

必需苯基在所述二氢喹啉骨架的 4 位的引入可通过(取代的)苯衍生物与一般结构VIII(其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 和 A 都如前文定义)的化合物的 Friedel - Crafts(弗瑞德 - 克来福特)烷基化来完成。



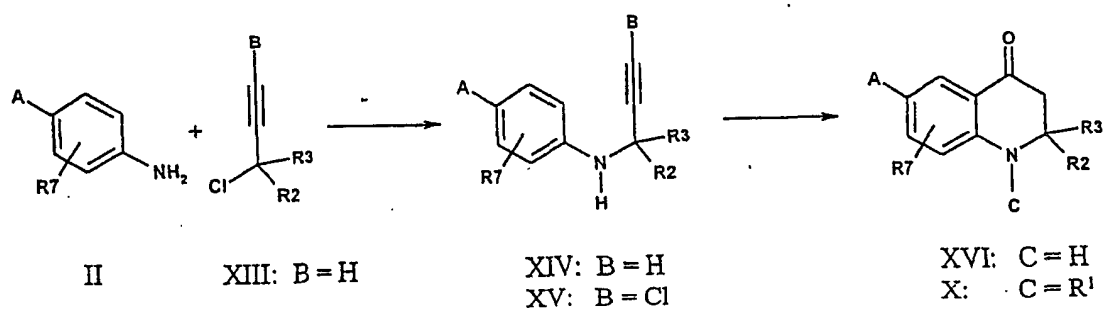
后一个反应一般是在路易斯酸(例如, $AlCl_3$ 、 $AlBr_3$ 、 $FeCl_3$ 或 $SnCl_4$)催化作用下, 在纯净的(取代)苯或在适当的惰性溶剂(例如, 庚烷或己烷)中与作为试剂的(取代)苯在升高的温度下进行的。下列文献中描述了与 1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉的弗瑞德 - 克来福特烷基化: B. A. Lugovik, L. G. Yudin 和 A. N. Kost, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 170:340, 1966; B. A. Lugovik, L. G. Yudin, S. M. Vinogradova 和 A. N. Kost, Khim. Geterosikl. Soedin, 7:795, 1971.

式XII表示的本发明化合物(其中, $R^5 \neq Me$, 而且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 A 都如前文定义)可从式X的四氢喹啉酮开始合成。于是, 式X的酮与适当的 Wittig 试剂的 Wittig 反应生成式XI所示的不饱和衍生物, 它反过来是(取代)苯的弗瑞德 - 克来福特烷基化的原料, 经过与前文关于一般结构IX化合物的制备概述的相同操作方法来反应。



上述 Wittig 反应是本领域技术人员熟知的。

式 X 的必需酮可通过式 II 的苯胺与 3-氯-3-甲基-1-丁炔(XIII)在铜粉和三乙胺存在下在乙醚/水中反应而制备, 该反应生成式 XIV 的炔。氢-卤交换可通过式 XIV 化合物的去质子化来进行, 即, 在惰性溶剂(例如, 四氢呋喃)中, 添加对-甲苯磺酰氯, 与正丁基锂在低于 -50°C 的温度下反应而给出通式 XV 的氯化物。最后, 酸催化的(例如硫酸)环化可在升高的温度下在溶剂(例如聚乙二醇)中进行, 给出式 XVI 的化合物, 它可按前述关于通式 VI 的衍生物那样被酰化或磺酰化。

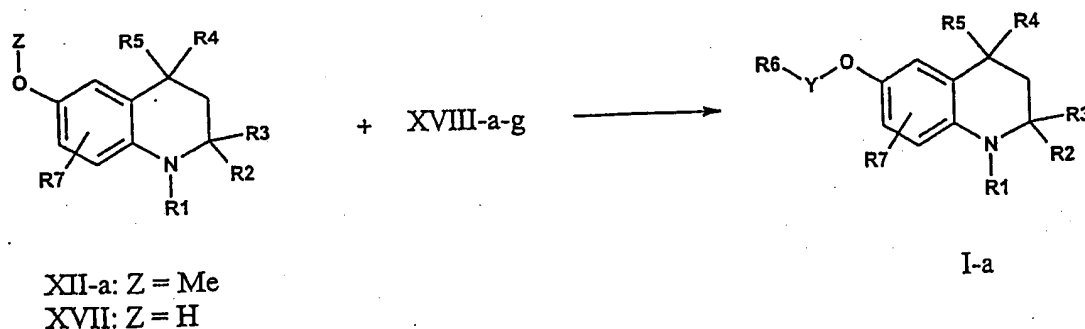


上述反应次序描述于文献中: P. Barmettler 和 H. J. Hansen, 瑞士化学学报, 73:1515, 1990(连同其中引述的参考文献)。

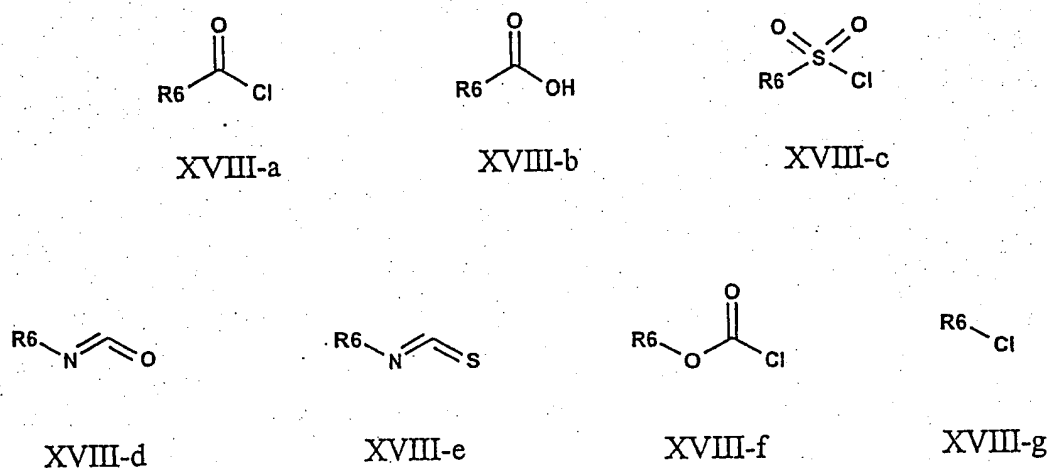
一般结构 XII 的四氢喹啉中 6 位的功能化可通过本领域已知的去保护-偶联方法完成:

可从含 6-甲氧基的式 XII-a 的四氢喹啉制备式 I-a 表示的本发明化合物(其中, $X = O$ 和 $Y = C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $NHC(O)$ 、 $NHC(S)$ 、 $OC(O)$)

或一个键)。去甲基化是本领域技术人员熟知的。



在一个代表性试验中，去甲基化是这样实现的，即，在惰性溶剂（例如但不限于，二氯甲烷或四氢呋喃）中，在低温下通过式 XII-a 与 BBr_3 的反应，给出通式 XVII 的去保护化合物。也可这样进行去甲基化，即，在室温下通过式 XII-a 化合物与 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 络合物在关于利用 BBr_3 去甲基化所述的惰性溶剂中反应。



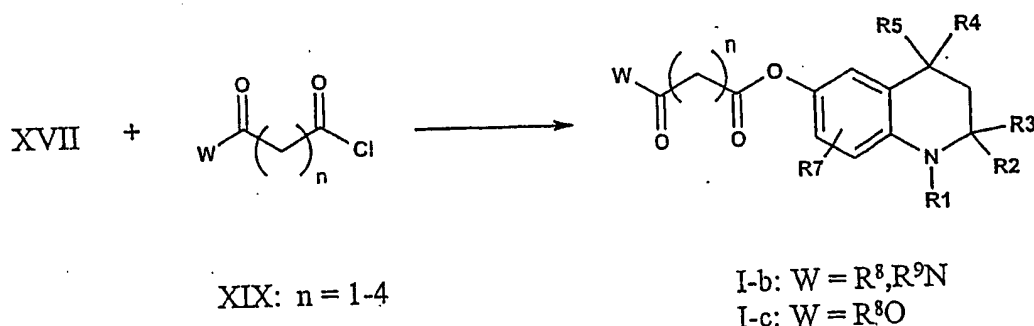
式 XVII 的衍生物中游离 OH 基随后的功能化是本领域技术人员熟知的，并且可轻易利用式 XVIII-a-g 的试剂来实现。

对于式 XVIII 的含卤化物试剂，上述反应通常是在碱（例如但不限于，N,N-二异丙基乙胺或氢化钠）存在下，在室温下在适当的溶剂（例如，非质子溶剂，如 N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷或四氢呋喃）中进

行的。例如 N,N-二甲氨基吡啶或碘化四丁铵这样的添加剂可促进后一个反应。此外,在室温或升高的温度下,在惰性溶剂中利用 XVIII-d 和 XVIII-e 的异氰酸酯或异硫氰酸酯,生成式 I-a 的化合物(其中, Y 分别等于 NHC(O) 或 NHC(S))。

其中 $Y = C(O)$ 的化合物还可利用通式 XVIII-b 的羧酸以另一种方法获得,即,应用偶联剂,例如, O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)或溴三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐[bromotripyrrolodiphosphonium hexafluorophosphate(PyBrOP)]和叔碱(例如, N,N-二异丙基乙胺)在溶剂(例如, N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中在室温或升高的温度下进行。

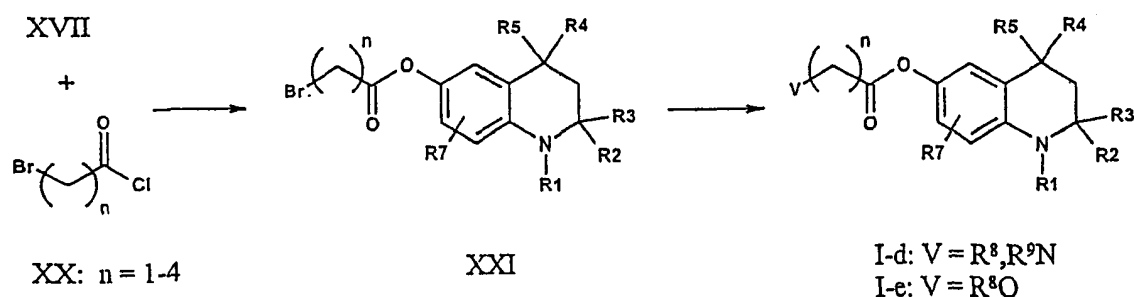
式 I-b-c 所示化合物(其中, W 分别等于 R^8 , R^9N 或 R^8O)可利用标准条件通过通式 XVII 的化合物与式 XIX 的酰氯的反应而合成。



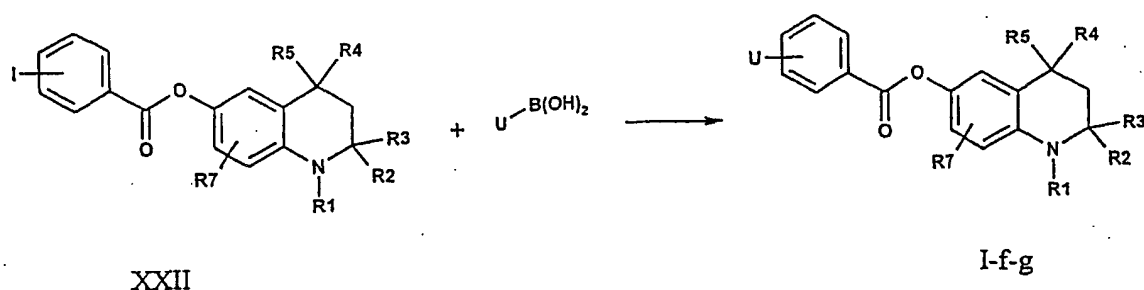
结构 I-b-c 的化合物也可从式 XVII 的衍生物和式 XIX 的酰氯(其中, $W = OEt$)制备,接着进行碱介质(例如 NaOH)中的皂化,随后,在偶联剂(例如,前文所述的 TBTU、HATU 或 PyBrOP)和叔碱(例如, N,N-二异丙基乙胺)存在下,进行游离羧酸与一般结构 R^8 , R^9NH 的胺或一般结构 R^8OH 的醇的缩合。

式 I-d-e 表示的化合物(其中, V 分别等于 R^8 , R^9N 或 R^8O)可通过式

XXI 化合物中的卤素(例如 Br)被一般结构 R^8 , R^9NH 的胺或一般结构 R^8OH 的醇亲核取代而获得。而式 XXI 的必需四氢喹啉又可利用本领域已知的合成方法从式 XVII 的化合物和一般结构 XX 的溴代酰氯合成。



式 I-f-g 代表的化合物(其中, U 分别等于(取代的)杂芳基或(取代的)苯基)可通过式 XXII 的(取代的)碘代苯甲酰衍生物与通式 XXIII-a-b 的烃基代硼酸的 Suzuki 偶联来制备。



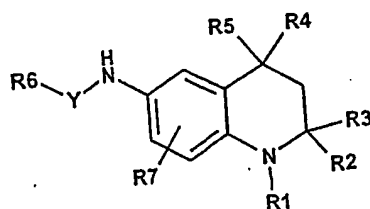
XXIII-a U = (取代的)杂芳基

XXIII-b U = (取代的)芳基

在一个代表性试验中, 在升高的温度和氮气气氛中, 应用氟化铯和钯催化剂[例如, 四(三苯膦)钯或三(二亚苄基丙酮)二钯]在溶剂混合物(例如, 二甲氧基乙烷/乙醇)中使式 XXII 的碘化物与式 XXIII-a-b 的烃基代硼酸反应。三苯膦的添加可促进反应和改善产率。文献中详细描述了上述反应。例如, 参见 A.Suzuki, 美国化学研究报告 (Acc. Chem. Res.) 15:178 , 1982 ; N.Miyaura, T. Ishiyama,

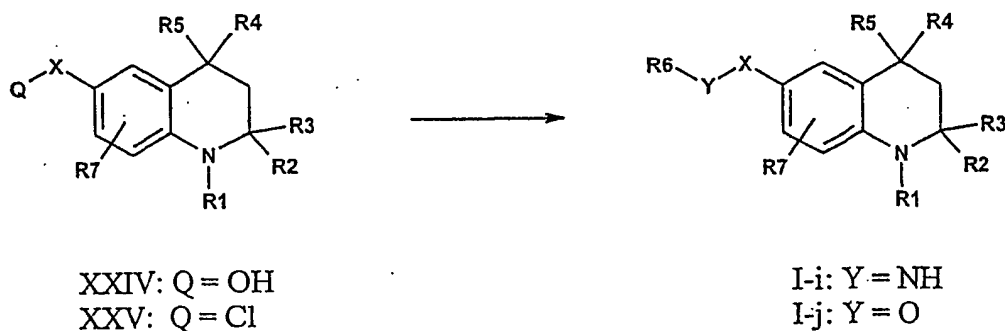
H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh 和 A. Suzuki, 美国化学学会会志 (J. Am. Chem. Soc.) 111:314, 1989.

同样, 式 I-h 所示化合物(其中, $X = \text{NH}$, 而且 Y 如前文定义)可通过上述关于通式 I a-g 化合物(其中, $X = \text{O}$)的相同方法来合成。



I-h

式 I-i-j 所示化合物(其中, X 分别等于 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 而且 Y 分别等于 NH 或 O)可利用前文关于制备式 I-a 化合物的相同方法, 通过式 XXV 相应的酰氯或磺酰氯与一般结构 R^6NH_2 的胺或一般结构 R^6OH 的醇的反应获得。

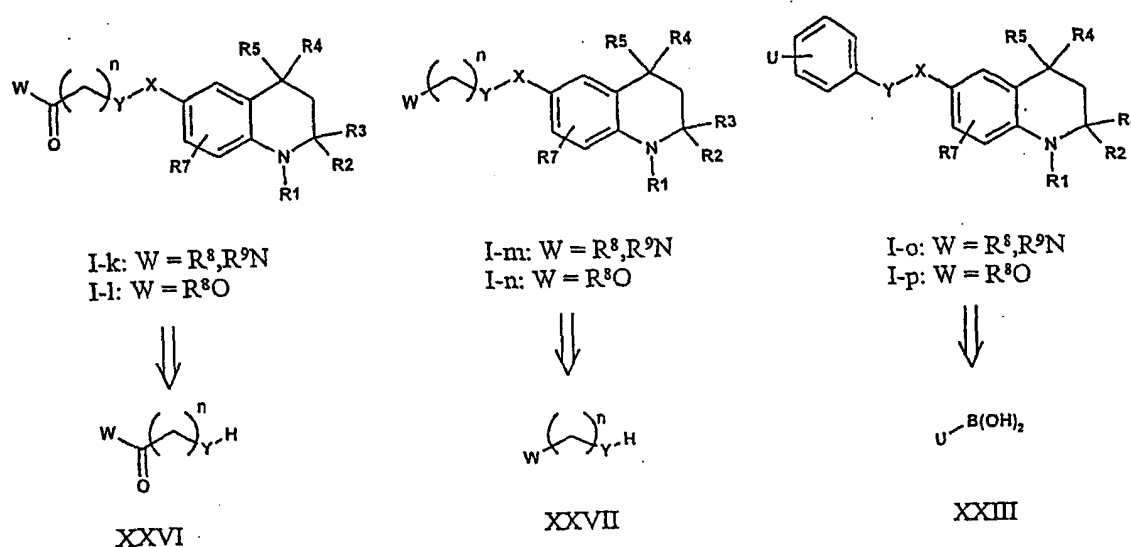


式 XXV 的必需酰氯或磺酰氯可从式 XXIV 相应的化合物制备, 即, 在溶剂(例如, 甲苯、乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺)中用例如 POCl_3 、 PCl_5 、草酰氯、光气或 SOCl_2 处理, 如文献中的详细描述。参见例如, M. Bonnat, M. Bradley 和 J. D. Kilburn, 四面体通讯 37:5409, 1996; J. G. Montana, G. M. Buckley, N. Cooper, H. J. Dyke 和 L. Gowers, 生

物有机化学和医学化学通讯 (Bioorg. Med. Chem. Lett), 8:2635, 1998; J. Hayler, P. D. Kane, D. LeGrand, F. Lugin, K. Menear, R. Price, M. Allen, X. Cockcroft, J. Ambler, K. Butler 和 K. Durren, 生物有机化学和医学化学通讯, 10:1567, 2000.

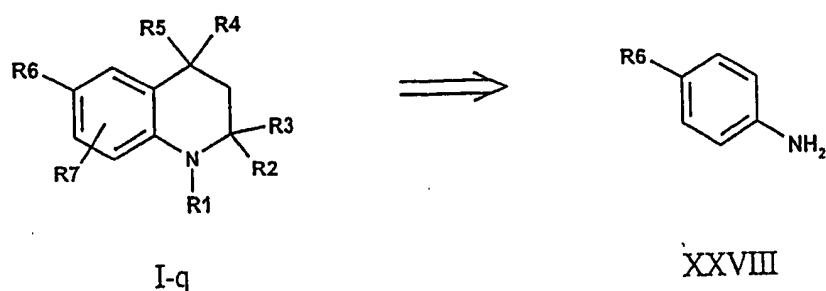
式 XXIV 的化合物 (其中, $X=C(O)$) 也可直接用作制备式 I-i-j 的衍生物的原料, 应用前述偶联剂。

至于式 I-k-p 所示化合物, 其中, $X=C(O)$ 或 $S(O)_2$, 而且 $Y=NH$ 或 O , $n=1\sim4$, 可按本领域已知的合成方法。

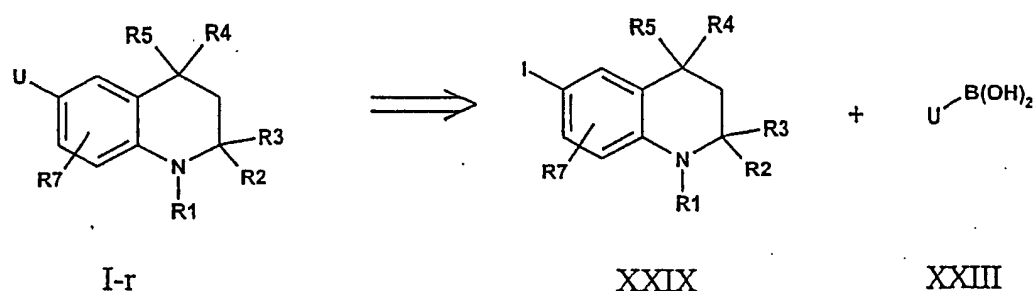


因此, 式 I-k-l 的四氢喹啉的制备可利用标准条件, 通过式 XXVI 所示的胺或醇 (Y 分别等于 NH 或 O) 与通式 XXV 的氯化物的缩合来完成。在一个相似的方法中, 式 XXVII 的胺或醇可用来制备式 I-m-n 的化合物。最后, 利用前文所述烃基代硼酸 XXIII 导致通过前文所述 Suzuki 偶联反应制备式 I-o-p 的化合物。

式 I-q 所示本发明的化合物 (其中, $X-Y$ 是一个键) 可直接从可商购的或者容易制备的式 XXVIII 的苯胺依次通过 Skraup、酰化和弗瑞德-克来福特烷基化这些反应来制备。



在另一个方法中，式 I-r 所示化合物(其中，X-Y 是一个键，而且 U = (取代的)杂芳基或(取代的)苯基)可通过式 XXIX 的相应 6-碘四氢喹啉衍生物与前述通式 XXIII 的烃基代硼酸的 Suzuki 缩合来制备。



式 XXIX 的必需碘化物可通过熟知的 Sandmeijer 反应从相应的胺获得。

本发明的某些化合物(它们可呈游离碱的形式)可呈药物上可接受的盐形式从反应混合物中分离。药物上可接受的盐也可通过用下列有机或无机酸处理式 I 的游离碱来获得：例如，盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸和抗坏血酸。

本发明的化合物具有至少一个手性碳原子，所以可作为纯对映体，或者作为对映体的混合物，或者作为非对映异构体的混合物获得。获得纯对映体的方法是本领域熟知的，例如，从光活性酸和外消旋混合物获得的盐的结晶，或者利用手性柱的色谱法。对于非对映异构体，可利用正相或反相柱。

本发明的化合物可形成水合物或溶剂合物。本领域技术人员已知，当与水冻干时，加料的化合物形成水合物，或者当在含适当有机溶剂的溶液中浓缩时形成溶剂化物质。本发明的化合物包括列举的化合物的水合物或溶剂合物。

对于选择活性化合物来说，在 10^{-5} M 下测试必定导致活性大于 FSH 用作参比时最大活性的 20%。另一个判据可能是 EC_{50} 值，它必须 $< 10^{-5}$ M，优选 $< 10^{-7}$ M。

熟练的技术人员将认识到，希望的 EC_{50} 值取决于试验的化合物。例如，通常认为具有小于 10^{-5} M 的 EC_{50} 的化合物是药物选择的候选物。优选的是，该值小于 10^{-7} M。然而，具有更高 EC_{50} 的化合物如果对特定的受体具有选择性，可能甚至是更好的候选物。

测定受体结合的方法，以及测定促性腺激素的生物活性的体外和体内检测法都是人们熟知的。通常，使表达的受体与待测化合物接触，再测定功能性反应的结合或刺激或抑制。

为了测定功能性反应，在合适的宿主细胞中表达编码 FSH 受体基因（优选是人受体）的分离的 DNA。这种细胞可以是中国仓鼠卵巢细胞，不过其它细胞也是合适的。优选地，该细胞是哺乳动物源的细胞 [Jia 等，分子内分泌学 (Mol. Endocrin.), 5:759 ~ 776, 1991]。

构建重组 FSH 表达细胞系的方法是本领域熟知的 [Sambrook 等，分子克隆：实验手册 (Molecular Cloning: a Laboratory Manual), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 最新版]。受体的表达是通过表达编码所需蛋白质的 DNA 实现的。定点诱变、附加序列的连接、PCR 和合适的表达系统的构建技术都是迄今本领域熟知的。可利用标准的固相技术合成法构建编码所需蛋白质的部分或全部 DNA，优选包括容易连接的限制位点。可对 DNA 编码序列提供用来转录和翻译包含的编码序列的适当控制因子。人们熟知，现在可获得与广泛的宿主相容的表达系统，所述宿主包括：原核宿主（例如，细菌）和真核宿主（例如，酵母，植物细胞，昆虫细胞，哺乳动物细胞，禽类细胞等）。

然后，使表达受体的细胞与测试的化合物接触以观察功能性反应的结合，或者刺激或抑制。

也可利用包含所表达受体的分离的细胞膜来测定化合物的结合。

至于结合的测定，可利用放射性标记的或荧光标记的化合物。作为参比化合物，可利用人重组 FSH。在备选方法中，也可进行竞争结合鉴定法。

另一个鉴定法涉及通过测定受体介导的 cAMP 积累的刺激而筛选 FSH 受体兴奋化合物。例如，这种方法包括，在宿主细胞表面表达受体和将细胞暴露于试验化合物。然后测定 cAMP 的量。cAMP 的水平将根据试验化合物与受体结合时的抑制或刺激效果而减小或增大。

除了直接测定暴露的细胞中的例如 cAMP 水平以外，还可利用这样的细胞系，即，它们除了用受体编码 DNA 转染以外，还用编码报道基因的第二种 DNA 转染，它们的表达对应于 cAMP 的水平。这样的报道基因可能是 cAMP 可诱导的或者可以这种方式构建，以致它们与新 cAMP 效应元件连接。通常，报道基因表达可通过反应而改变 cAMP 的水平任何效应元件控制。合适的报道基因例如是，LacZ、碱性磷酸酶、萤火虫荧光素酶和绿荧光蛋白。这类反式激活鉴定法的原理是本领域熟知的，例如描述于：Stratowa, Ch., Himmler, A. 和 Czernilofsky, A. P., (1995) 生物技术的现代见解 (Curr. Opin. Biotechnol.) 6:574。

本发明还涉及包含具有通式 I 的四氢喹啉衍生物或其药物上可接受的盐的药物组合物，其中掺合了药物上可接受的辅助剂和任选其它的治疗剂。所述辅助剂在与所述组合物的其它组分相容的意义上来说必须是“可接受的”并且对它们的接受者无害。所述药物组合物还可包含下列四氢喹啉衍生物：1-乙酰-6-苯甲酰氨基-4-(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉，1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6-四甲基喹啉，1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,6,8-五甲基喹啉，1-乙酰-6-甲氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉，1-乙酰-6-三氟乙酰氨基-4-(4-甲基苯基)-1,2,3,4-四氢

-2, 2, 4-三甲基喹啉, 1-乙酰-6-三氟乙酰氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉, 1-乙酰-4-(4-氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4, 6-四甲基喹啉和 1-乙酰-4-(4-溴苯基)-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4, 6-四甲基喹啉。

组合物包括适合下列途径施药的那些: 经口、舌下、皮下、静脉内、肌内、局部的或者经直肠的施药等, 全部呈施药的单元剂型。

就经口施药来说, 活性组分可作为独立的单元提供, 例如, 片剂、胶囊、粉末、粒化物、溶液、悬浮液等。

就肠胃外施药来说, 本发明的药物组合物可呈单剂量或多剂量容器提供, 例如, 预定量的注射液, 例如装在密闭小瓶或安瓿中, 还可在冷冻干燥的(冻干的)条件下贮存, 使用前只需添加无菌液态载体(例如水)。

与这类药物上可接受的辅助剂混合后, 例如, 按如下标准文献方法混合, Gennaro, A. R. 等, Remington: 药学的科学和实践(The Science and Practice of Pharmacy)(20 版, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 特别参见 Part 5: 药物制备(Pharmaceutical Manufacturing)), 可将活性剂压制成固态剂量单元, 例如, 丸、片, 或者加工成胶囊或栓剂。通过药物上可接受的液体, 所述活性剂可用作流体组合物, 例如, 作为注射制剂, 呈溶液、悬浮液、乳液的形式, 或者作为喷雾剂(例如喷鼻剂)。

至于制备固态剂量单元, 预期利用常规添加剂, 例如, 填料、着色剂、聚合物粘合剂等。通常, 可利用不干扰所述活性化合物的功能的任意药物上可接受的添加剂。本发明的活性剂可与其一起作为固态组合物施药的适当载体包括呈适当量应用的乳糖、淀粉、纤维素衍生物等或其混合物。就肠胃外施药来说, 可利用水性悬浮液、等渗盐溶液和无菌注射液, 它们包含药物上可接受的分散剂和/或润湿剂, 例如, 丙二醇或丁二醇。

本发明进一步包括如前述的药物组合物, 与适合所述组合物的包装材料结合, 所述包装材料包括关于用作前述用途的组合物的应用说

明。

本发明的四氢喹啉衍生物还可呈可植入的药物装置的形式施用，它包括活性物质芯，由释放速率调节膜包覆。这样的植入物将在皮下或局部应用，而且将在相当长的时间(例如，数周到数年)以大致恒定的速率释放活性组分。制备这样的可植入药物装置的方法是本领域已知的，例如，描述于欧洲专利 0,303,306(AKZO Nobel N.V.)中。

施用活性组分或其药物组合物的准确剂量和治疗方案当然取决于将要达到的疗效(不育症的治疗；避孕)，而且可能随特定的化合物、施药途径、以及接受该药物的各患者的年龄和病况而变。

一般说来，肠胃外施药比更依赖于吸收的其它施药方法需要更低的剂量。不过，人体的剂量优选包含 0.0001 ~ 25 mg/kg 体重。所需剂量可作为单剂量或作为一天中以适当间隔施药的多个子剂量，或者就女性受治疗者来说，作为在月经周期以适当的日间隔施药的剂量。剂量和施药方案将随女性和男性受治疗者而不同。

所以，本发明的化合物可用于治疗。

本发明的进一步方面在于，具有通式 I 的四氢喹啉衍生物化合物在生产药物中的应用，该药物将用于治疗响应 FSH 受体介导的途径的障碍，优选用于控制生育力，更优选用于治疗不育症或预防生育。本发明的化合物还可用于治疗激素依赖性障碍，例如，乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜异位症。

如下实施例阐述了本发明。

实施例

实施例 1

1-乙酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉

在 100℃ 下将 N-Boc-1,4-苯二胺(5.0 g)和碘(1.3 g)在异亚丙基丙酮(25 ml)中的混合物搅拌 2 h。真空浓缩反应混合物，将残余物在

Al₂O₃ (Alumina B, act. III) 上进行色谱处理, 以庚烷/二氯甲烷 = 8/2 作为洗脱液。

产率: 2.9 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 289.2.

(b) 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉

将乙酰氯(11.1 ml)和乙酸酐(11.1 ml)滴加到 6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉(8.5 g)的吡啶(22 ml)和二氯甲烷(212 ml)溶液中。搅拌 18 h 后, 用 2 M HCl 和水洗涤反应混合物。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 8/2 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 6.7 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 331.2.

(c) 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在 70℃ 下将 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-2,2,4-三甲基-1,2-二氢喹啉(2.4 g)和 AlCl₃(9.5 g)在苯(150 ml)中的混合物搅拌 1 h。将反应混合物冷却(0℃), 用水猝灭反应, 另外添加 2 M NaOH 溶液。分离有机层, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 8/2 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 1.6 g. MS-ESI: [M+H]⁺ = 309.2.

(d) 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在 60℃ 下将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(20 mg)、(Boc)₂O(30 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(20 ml)在四氢呋喃(4ml)中的混合物搅拌 18 h。将反应混合物真空浓缩, 再将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以二氯甲烷/甲醇 = 1/0 => 95/5 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 8 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 409.2.

实施例 2

6-氨基-1-丁酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 6-(叔丁氧羰基)氨基-1-丁酰-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉

将丁酰氯(185 l)滴加到 6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉(50 mg)和催化量的 N,N-二甲氨基吡啶的吡啶(4 ml)溶液中。搅拌 18 h 后,真空浓缩反应混合物。将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。分离有机层,干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理,以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 7/3(v/v)作为洗脱液。

产率: 47 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 359.4.

(b) 6-氨基-1-丁酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在 60℃ 下将 1-丁酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉(47 mg)和 AlCl₃(52 mg)在苯(2 ml)中的混合物搅拌 6 h。将反应混合物冷却(0℃),用水猝灭反应,另外添加 2 M NaOH 溶液。分离有机层,在 MgSO₄上干燥,真空浓缩。通过制备性 HPLC 纯化残余物。产率: 10 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 337.2; HPLC: R_t = 6.97 min. (方法 1)

实施例 3

1-乙酰-6-氨基-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

将 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉(25 mg)和 AlCl₃(35 mg)在氯苯(2 ml)中的混合物搅拌 1 h。用水骤冷反应混合物,另外添加 2 M NaOH 和乙酸乙酯的溶液。分离有机层,在 MgSO₄上干燥,真空浓缩。

产率: 20 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 343.4; HPLC: R_t = 6.16 min. (方法 1)

实施例 4

1-乙酰-6-氨基-4-(4-氯苯基)-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 3 中描述的方法, 在 AlCl_3 (35 mg) 存在下, 用 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基) 氨基-1, 2-二氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (25 mg) 对氟苯 (2 ml) 进行弗瑞德-克来福特烷基化。

产率: 15 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.4$; HPLC: $R_t = 5.63$ min. (方法 1)

实施例 5

1-乙酰-6-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-4-(4-甲苯酰 (toloyl))-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 3 中描述的方法, 在 AlCl_3 (35 mg) 存在下, 用 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基) 氨基-1, 2-二氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (25 mg) 对甲苯 (2 ml) 进行弗瑞德-克来福特烷基化。

产率: 22 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.2$

实施例 6

1-乙酰-6-(4-氯苯甲酰) 氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (10 mg)、4-氯苯甲酰氯 (11 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 l) 在四氢呋喃 (1 ml) 中的混合物搅拌 18 h。将反应混合物真空浓缩, 再将残余物溶于乙酸乙酯, 用 0.5 HCl、水、5% NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。分离有机层, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 9.5 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.4$; HPLC: $R_t = 10.87$ min. (方法 1)

实施例 7

1-乙酰-6-苯甲酰氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用苯甲酰氯 (9.1 mg) 和 N,N-二异丙基

乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 1.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 413.4$; HPLC: $R_t = 10.01$ min. (方法 1)

实施例 8

1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-6-(4-[三氟甲基]苯甲酰)氨基-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 4-三氟甲基苯甲酰氯 (14 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 8.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 481.4$; HPLC: $R_t = 10.76$ min. (方法 1)

实施例 9

1-乙酰-6-(4-硝基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 4-硝基苯甲酰氯 (12 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 8.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 458.4$; HPLC: $R_t = 10.02$ min. (方法 1)

实施例 10

1-乙酰-4-苯基-6-(4-正丙基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 4-正丙基苯甲酰氯 (12 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 6.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 455.4$; HPLC: $R_t = 11.19$ min. (方法 1)

实施例 11

1-乙酰-6-(3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (25 mg)、3-溴-2,6-二甲氧基苯甲酸 (23 mg)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脌鎓六氟磷酸盐 (HATU) (68 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (32 l) 在二氯甲烷 (4 ml) 中的混合物搅拌 18 h. 将反应混合物真空浓缩, 再将残余物溶于乙酸乙酯, 用 0.5 M HCl、水、5% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 0/1 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 28 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 551.4$; HPLC: $R_t = 3.75$ min. (方法 2)

实施例 12

1-乙酰-4-苯基-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 4-联苯基碳酰氯 (16 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 μ l) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (11 mg) 的酰化。

产率: 1.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 489.4$; HPLC: $R_t = 11.62$ min. (方法 1)

实施例 13

1-乙酰-6-(4-[4-氯苯基]苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-(4-碘苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

将1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(300 mg)、4-碘苯甲酰氯(520 mg)和催化量的N,N-二甲氨基吡啶在吡啶(4 ml)中的混合物搅拌18 h。将反应混合物真空浓缩,再将残余物溶于乙酸乙酯,用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)并真空浓缩。

产率: 460 mg。MS-ESI: [M+H]⁺ = 539.4; HPLC: R_t = 10.98 min. (方法1)

(b) 1-乙酰-6-(4-[4-氯苯基]苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

随着氮气鼓泡通过溶液,将1-乙酰-6-(4-碘苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(25 mg)、4-氯苯基代硼酸(22 mg)、氯化铯(14 mg)、三苯膦(5.0 mg)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(4.3 mg)在二甲氧基乙烷/乙醇4:1(5 ml)中的混合物搅拌15 min。在80℃下3 h后,将反应混合物真空浓缩,再将残余物溶于乙酸乙酯,用0.5 M HCl、水、5% NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理,以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 0/1(v/v)作为洗脱液。

产率: 16 mg。MS-ESI: [M+H]⁺ = 523.4; HPLC: R_t = 4.40 min. (方法2)

实施例 14

1-乙酰-4-苯基-6-(4-[3-吡啶基]苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例13中描述的方法,将1-乙酰-6-(4-碘苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(25 mg)、吡啶-3-硼酸-1,3-丙二醇环酯(23 mg)、氯化铯(14 mg)、三苯膦(5.0 mg)和三(二亚苄基

丙酮)二钯(0) (4.3 mg)在二甲氧基乙烷/乙醇 4:1(v/v) (5 ml)中进行 Suzuki 交叉偶联。

产率: 17 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 490.4$; HPLC: $R_t = 7.11$ min. (方法 1)

实施例 15

1-乙酰-4-苯基-6-(2-苯基-5-甲氧基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-(2-溴-5-甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (25 mg)、2-溴-5-甲氧基苯甲酸 (21 mg) 在 HATU (68 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (32 l) 作用下在二氯甲烷 (4 ml) 中进行缩合。

产率: 31 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 521.4$; HPLC: $R_t = 3.74$ min. (方法 2)

(b) 1-乙酰-4-苯基-6-(2-苯基-5-甲氧基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 13 中描述的方法, 将 1-乙酰-4-苯基-6-(2-溴-5-甲氧基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (30 mg)、苯基硼酸 (25 mg)、氟化铯 (21 mg)、三苯膦 (7.0 mg) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (6.0 mg) 在二甲氧基乙烷/乙醇 4:1(v/v) (5 ml) 中进行 Suzuki 交叉偶联。

产率: 23 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 519.4$; HPLC: $R_t = 10.87$ min. (方法 1)

实施例 16

1-乙酰-4-苯基-6-(2-苯基-3-甲基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢

-2, 2, 4-三甲基喹啉(a) 1-乙酰-4-苯基-6-(2-溴-3-甲基苯甲酰)氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (25 mg) 和 2-溴-3-甲基苯甲酸 (19 mg) 在 HATU (68 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (32 l) 作用下在二氯甲烷 (4 ml) 中进行缩合。

产率: 16.3 mg. MS/ESI: $[M+H]^+ = 505.2$; HPLC: $R_t = 3.80$ min. (方法 2)

(b) 1-乙酰-4-苯基-6-(2-苯基-3-甲基苯甲酰)氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 13 中描述的方法, 将 1-乙酰-4-苯基-6-(2-溴-3-甲基苯甲酰)氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (16 mg)、苯基硼酸 (25 mg)、氯化铯 (21 mg)、三苯膦 (7.0 mg) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (6.0 mg) 在二甲氧基乙烷/乙醇 4:1 (v/v) (5 ml) 中进行 Suzuki 交叉偶联。

产率: 4.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503.3$; HPLC: $R_t = 4.61$ min. (方法 2)

实施例 17

1-乙酰-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-6-(-甲苯磺酰)氨基-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的酰化方法, 用-甲苯磺酰氯 (12 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 l) 在四氢呋喃 (25 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (10 mg) 的磺酰化。

产率: 9.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 463.4$; HPLC: $R_t = 9.49$ min. (方法 1)

实施例 18

1-乙酰-4-苯基-6-(苯氨基羰基)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg)、异氰酸苯酯 (8.0 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 l) 在四氢呋喃 (1 ml) 中的混合物搅拌 18 h. 将反应混合物真空浓缩, 再将残余物溶于乙酸乙酯, 用 0.5 M HCl、水、5% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 0/1 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 3.8 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 428.4; HPLC: R_t = 10.39 min. (方法 1)

实施例 19

1-乙酰-6-(叔丁氨基硫代羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 18 中描述的方法, 用异硫氰酸叔丁酯 (7.5 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 l) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的硫脲形成。

产率: 0.50 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 424.4; HPLC: R_t = 5.90 min. (方法 1)

实施例 20

1-乙酰-6-(4-叔丁基苄基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉三氟乙酸

在 50℃ 下将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg)、4-(叔丁基)苄氯 (6.5 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (10 l) 在四氢呋喃 (1 ml) 中的混合物搅拌 18 h. 将反应混合物真空浓缩, 再将残余物溶于乙酸乙酯, 用 0.5 HCl、水、5% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行

色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 0/1 (v/v) 作为洗脱液.

产率: 3.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 455.4; HPLC: R_t = 10.00 min. (方法 1)

实施例 21

1-乙酰-4-苯基-6-(3-苯基丙酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的酰化方法, 用 3-苯基丙酰氯 (11 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化.

产率: 1.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 441.4; HPLC: R_t = 10.25 min. (方法 1)

实施例 22

1-乙酰-6-(2-糠酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 2-糠酰氯 (8.5 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化.

产率: 7.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 403.4; HPLC: R_t = 8.91 min. (方法 1)

实施例 23

1-乙酰-6-(异戊酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用异戊酰氯 (7.8 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化.

产率: 5.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+$ = 393.4; HPLC: R_t = 9.35 min. (方法 1)

实施例 24

1-乙酰-6-(3-[金刚烷-1-基]丙酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 和 3-(金刚烷-1-基) 丙酸 (10 mg) 在 HATU (25 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (22 l) 作用下在二氯甲烷 (1 ml) 中进行缩合。

产率: 6.7 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 499.4$; HPLC: $R_t = 12.43$ min. (方法 1)

实施例 25

1-乙酰-6-(乙基丙二酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用乙基丙二酰氯 (147 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (314 l) 在四氢呋喃 (8 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (150 mg) 的酰化。

产率: 163 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 423.2$; HPLC: $R_t = 8.48$ min. (方法 1)

实施例 26

1-乙酰-6-([4-甲氧基苄氨基]羧基甲基羧基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-(羟基羧基甲基羧基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在搅拌下, 将 2 M NaOH 溶液滴加到 1-乙酰-6-(乙基丙二酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (161 mg) 的二噁烷/水 4:1 (v/v) (12 ml) 溶液中直到 pH 14. 搅拌 3.5 h 后, 将反应混合物倾入水中, 用乙酸乙酯在 pH 2 时萃取。用水和盐水洗涤有机层, 干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。

产率: 163 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 395.2$; HPLC: $R_t = 7.43$ min. (方法 1)

(b) 1-乙酰-6-([4-甲氧基苄氨基]羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 4-甲氧基苄胺 (5.2 mg) 与 1-乙酰-6-(羟基羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 在 HATU (19 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (16 μ l) 作用下在四氢呋喃 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 7.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 514.4$; HPLC: $R_t = 8.80$ min. (方法 1)

实施例 27

1-乙酰-6-([乙氧基羰基甲氨基]羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将甘氨酸乙酯·HCl (5.3 mg) 与 1-乙酰-6-(羟基羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 在 HATU (19 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (16 μ l) 作用下在四氢呋喃 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 4.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 480.6$; HPLC: $R_t = 7.94$ min. (方法 1)

实施例 28

1-乙酰-6-([N-乙基-N-苄氨基]羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 N-乙基苄胺 (5.2 mg) 与 1-乙酰-6-(羟基羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 在 HATU (19 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (16 μ l) 作用下在四氢呋喃 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 7.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 512.6$; HPLC: $R_t = 9.36$ min. (方法 1)

实施例 29

1-乙酰-6-([2,4-二氟苄氨基]甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-(溴乙酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用溴乙酰氯 (69 1) 和 N,N-二异丙基乙胺 (121 1) 在二氯甲烷 (10 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (130 mg) 的酰化。

产率: 151 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 431.2$

(b) 1-乙酰-6-([2,4-二氟苄氨基]甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在 40℃ 下将 1-乙酰-6-(溴乙酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg)、2,4-二氟苄胺 (6.0 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (10 1) 在二噁烷 (2 ml) 中的混合物搅拌 18 h。将反应混合物真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以二氯甲烷/甲醇 = 1/0 => 95/5 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 5.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 492.4$; HPLC: $R_t = 6.74$ min. (方法 1)

实施例 30

1-乙酰-6-([4-{1-苯基}-哌嗪基]甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 29 中描述的方法, 用 1-乙酰-6-(溴乙酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (10 1) 在二噁烷 (2 ml) 中进行 1-苯基哌嗪 (7.0 1) 的 N-烷基化。

产率: 8.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 511.4$; HPLC: $R_t = 7.01$ min. (方法 1)

实施例 31

1-乙酰-6-([N-吗啉代]甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 29 中描述的方法, 用 1-乙酰-6-(溴乙酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(9.0 l)在二氯甲烷(1 ml)中进行吗啉(4.0 l)的 N-烷基化。

产率: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 436.4$; HPLC: $R_t = 5.64$ min. (方法 1)

实施例 32

1-乙酰-6-(2-噻吩甲氨基)羰基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸甲酯

按实施例 1 中描述的方法, 将 4-氨基苯甲酸甲酯(5.0 g)和碘(1.7 g)在异亚丙基丙酮(25 ml)中进行 Skraup 反应。

产率: 2.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 232.2$

(b) 1-乙酰-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸甲酯

在 100℃ 下将 1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸甲酯(2.3 g)和催化量的 N,N-二甲氨基吡啶在乙酸酐(60 ml)中的混合物搅拌 18 h. 将反应混合物真空浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/1 $\Rightarrow$ 1/9(v/v)作为洗脱液。

产率: 2.3 g.

(c) 1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸甲酯

按实施例 3 中描述的方法, 在 AlCl_3 (4.4 g) 存在下, 用 1-乙酰-1, 2-二氢-2, 2, 4-三甲基喹啉-6-羧酸甲酯 (2.3 g) 对苯 (60 ml) 进行弗瑞德-克来福特烷基化。

产率: 1.2 g. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.4$; HPLC: $R_t = 9.72$ min. (方法 1)

(d) 1-乙酰-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉-6-羧酸

在搅拌下, 将 2 M NaOH 溶液滴加到 1-乙酰-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉-6-羧酸甲酯 (1.2 g) 的二噁烷/水 4:1 (v/v) (50 ml) 溶液中直到 pH 12. 搅拌 18 h 小时后, 将反应混合物倾入水中, 用乙酸乙酯在 pH 2 时萃取。用水和盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。

产率: 891 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.2$

(e) 1-乙酰-6-(2-噻吩甲氨基)羧基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 2-噻吩甲胺 (5.0 mg) 与 1-乙酰-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉-6-羧酸 (10 mg) 在 HATU (23 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (19 l) 作用下在二氯甲烷 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 3.0 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433.4$; HPLC: $R_t = 9.28$ min. (方法 1)

实施例 33

1-乙酰-6-(2-[4-甲氧基苯基]乙氨基)羧基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 2-(4-甲氧基苯基)乙胺 (6.1 mg) 与 1-乙酰-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉-6-羧酸 (10 mg) 在 HATU (23 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (19 l) 作用下在二氯甲烷 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 9.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 457.4$; HPLC: $R_t = 9.34$ min. (方法 1)

实施例 34

1-乙酰-6-(3-异丙氧基丙氨基)羧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 3-异丙氧基丙胺 (5.2 mg) 与 1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸 (10 mg) 在 HATU (23 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (19 l) 作用下在二氯甲烷 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 8.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 437.4$; HPLC: $R_t = 8.80$ min. (方法 1)

实施例 35

1-乙酰-6-(2-[甲硫基]乙氨基)羧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 2-(甲硫基)乙胺 (4.1 mg) 与 1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸 (10 mg) 在 HATU (23 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (19 l) 作用下在二氯甲烷 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 411.4$; HPLC: $R_t = 3.33$ min. (方法 2)

实施例 36

1-乙酰-6-(4-甲氧基苄氧基)羧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 将 4-甲氧基苄醇 (6.2 mg) 与 1-乙酰-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉-6-羧酸 (10 mg) 在 HATU (23 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (19 l) 作用下在二氯甲烷 (2 ml) 中进行缩合。

产率: 7.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 458.4$; HPLC: $R_t = 3.90$ min. (方法 2)

实施例 37

1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰)氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1,2-二氢-6-甲氧基-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 1 中描述的方法, 将 4-甲氧基苯胺 (5.0 g) 和碘 (1.7 g) 在异亚丙基丙酮 (25 ml) 中进行 Skraup 反应。

产率: 2.3 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 204.2$

(b) 1-乙酰-1,2-二氢-6-甲氧基-2,2,4-三甲基喹啉

将乙酰氯 (8 ml) 滴加到冷的 (0°C) 1,2-二氢-6-甲氧基-2,2,4-三甲基喹啉 (1.7 g) 和催化量的 N,N-二甲氨基吡啶的吡啶 (60 ml) 溶液中。搅拌 18 h 后, 将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 用 1 M HCl、水、5% NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以二氯甲烷作为洗脱液。

产率: 1.8 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 246.2$

(c) 1-乙酰-6-甲氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 3 中描述的方法, 在 AlCl_3 (3.0 g) 存在下, 用 1-乙酰-1,2-二氢-6-甲氧基-2,2,4-三甲基喹啉 (1.8 g) 对苯 (25 ml) 进行弗瑞德-克来福特烷基化。

产率: 1.9 g. HPLC: $R_t = 9.62$ min. (方法 1)

(d) 1-乙酰-6-羟基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

将三溴化硼 (1.30 ml) 滴加到冷的 (0°C) 1-乙酰-6-甲氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (0.9 g) 的二氯甲烷 (75 ml) 溶液

中。搅拌 18 h 小时后，将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。用水、5% NaHCO_3 水溶液和水洗涤有机层，干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。

产率: 950 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.2$; HPLC: $R_t = 8.41$ min. (方法 1)

(e) 1-乙酰-4-苯基-6-(4-苯基苯甲酰)氧基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法，用 4-联苯基碳酰氯 (14 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (28 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-羟基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 8.2 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490.4$; HPLC: $R_t = 12.81$ min. (方法 1)

实施例 38

1-乙酰-6-(叔丁基乙酰)氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法，用叔丁基乙酰氯 (9.0 1) 和 N,N-二异丙基乙胺 (28 1) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-羟基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 3.9 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.4$; HPLC: $R_t = 11.28$ min. (方法 1)

实施例 39

1-乙酰-6-(环丙基甲基)氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在 50℃ 下将 1-乙酰-6-羟基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (20 mg)、碳酸铯 (63 mg)、四丁基溴化铵 (29 mg) 和氯甲基环丙烷 (8.4 1) 在乙腈 (1 ml) 中的混合物搅拌 18 h。将反应混合物真空浓缩，将残余物在硅胶上进行色谱处理，以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 =>

6/4(v/v)作为洗脱液。

产率: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 364.2$; HPLC: $R_t = 10.73$ min. (方法 1)

实施例 40

1-乙酰-6-(3-吡啶基甲基)氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 39 中描述的方法, 用 3-吡啶甲基氯·HCl (12 mg)、碳酸铯 (63 mg) 和四丁基溴化铵 (30 mg) 在乙腈 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氧基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (20 mg) 的烷基化。

产率: 10 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 401.2$; HPLC: $R_t = 8.40$ min. (方法 1)

实施例 41

1-乙酰-6-乙基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1,2-二氢-6-乙基-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 1 中描述的方法, 将对乙基苯胺 (1.0 g) 和碘 (0.34 g) 在异亚丙基丙酮 (5 ml) 中进行 Skraup 反应。

产率: 800 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 202.2$

(b) 1-乙酰-6-乙基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 37 中描述的方法, 用乙酰氯 (3.5 ml) 和催化量的 N,N-二甲氨基吡啶在吡啶 (25 ml) 中进行 1,2-二氢-6-乙基-2,2,4-三甲基喹啉 (800 mg) 的酰化。

产率: 410 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 244.2$

(c) 1-乙酰-6-乙基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 3 中描述的方法, 在 $AlCl_3$ (710 mg) 存在下, 用 1-乙酰-6-乙基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (410 mg) 对苯 (10 ml) 进行

弗瑞德-克来福特烷基化。

产率: 407 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 322.4$

实施例 42

1-乙酰-6-(1, 1'-联苯基)-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-碘-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

将亚硝酸钠溶液 (31 mg) 滴加到冷的 (0℃) 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (128 mg) 和硫酸 (82 mg) 的水 (2 ml) 溶液中。在 0℃ 下搅拌 15 min 后, 添加碘化钾溶液 (105 mg)。搅拌 18 h 后, 将反应混合物倾入二氯甲烷。分离有机层, 用 5% 硫代硫酸钠水溶液和水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。

产率: 160 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 420.0$

(b) 1-乙酰-6-(1, 1'-联苯基)-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 13 中描述的方法, 将 1-乙酰-6-碘-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (20 mg)、(1, 1'-联苯-4-基) 硼酸 (28 mg)、氟化铯 (15 mg)、三苯膦 (5 mg) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯(0) (4.5 mg) 在二甲氧基乙烷/乙醇 4:1 (v/v) (5 ml) 中进行 Suzuki 交叉偶联。

产率: 16 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 446.4$; HPLC: $R_t = 6.84$ min. (方法 2)

实施例 43

1-乙酰-6-(4-氯苯基)-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 13 中描述的方法, 将 1-乙酰-6-碘-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (20 mg)、4-氯苯基硼酸 (22 mg)、氟化铯 (15 mg)、三苯膦 (5 mg) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯(0) (4.5 mg) 在二甲氧基乙烷/乙醇 4:1 (v/v) (5 ml) 中进行 Suzuki 交叉偶联。

产率: 8.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 404.4$; HPLC: $R_t = 5.94$ min. (方法

2)

实施例 44

1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,7-四甲基喹啉(a) 1-乙酰-6-氨基-1,2-二氢-2,2,4,7-四甲基喹啉

将 N-Boc-2-甲基-1,4-苯二胺 (2.3 g)、硫酸镁 (6.3 g)、4-叔丁基邻苯二酚 (100 mg) 和碘 (300 mg) 在丙酮 (15 ml) 中的混合物在回流下搅拌 20 h。将反应混合物冷却到室温并过滤。真空浓缩滤液，将残余物在 SiO₂ 上进行色谱处理，以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 3/1 (v/v) 作为洗脱液。将产物 6-(叔丁氧羰基) 氨基-1,2-二氢-2,2,4,7-四甲基喹啉用乙酰氯 (1.0 ml) 在吡啶 (1.0 ml) 和甲苯 (10 ml) 混合物中酰化。搅拌 1 h 后，用 3% 柠檬酸水溶液和水洗涤反应混合物。将有机层干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理，以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 3/1 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 350 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 345.4

(b) 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,7-四甲基喹啉

将 AlCl₃ (266 mg) 加到热的 (70 °C) 1-乙酰-6-氨基-1,2-二氢-2,2,4,7-四甲基喹啉 (100 mg) 的苯 (10 ml) 溶液中。3 h 后，将混合物冷却并真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯，用水洗涤。分离有机层，干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理，以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 => 3/1 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 75 mg. MS-ESI: [M+H]⁺ = 323.4

实施例 45

1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰) 氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4,7-四甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法，用 4-联苯基碳酰氯 (100 mg) 和吡啶 (100 ml) 在四氢呋喃 (5 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢

-2, 2, 4, 7-四甲基喹啉 (20 mg) 的酰化。

产率: 24 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503.4$

实施例 46

1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-8-甲氧基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-氨基-8-甲氧基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 44 中描述的方法, 依次进行 N-Boc-3-甲氧基-1, 4-苯二胺 (450 mg)、硫酸镁 (1.0 g)、4-叔丁基邻苯二酚 (10 mg) 和碘 (20 mg) 在丙酮 (10 ml) 中的 Skraup 反应, 用乙酰氯 (250 l) 和吡啶 (250 l) 在甲苯 (10 ml) 中的酰化, 以及随后用 $AlCl_3$ (266 mg) 进行的弗瑞德-克来福特烷基化反应。

产率: 71 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 339.4$

(b) 1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-8-甲氧基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 4-联苯基碳酰氯 (100 mg) 和吡啶 (100 l) 在四氢呋喃 (5 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-8-甲氧基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (20 mg) 的酰化。

产率: 25 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 519.4$

实施例 47

1-乙酰-6-(2-糠酰)氨基-1, 2, 3, 4-四氢-4-甲苯酰-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 2-糠酰氯 (8.1 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (20 l) 在四氢呋喃 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-氨基-4-甲苯酰-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (10 mg) 的酰化。

产率: 12 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 417.4$; HPLC: $R_t = 4.90$ min. (方法

2)

实施例 48

1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-4-甲苯酰-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 4-联苯基碳酰氯(14 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(20 1)在四氢呋喃(1 ml)中进行 1-乙酰-6-氨基-4-甲苯酰-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)的酰化。

产率: 9.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503.4$; HPLC: $R_t = 6.08$ min. (方法 2)

实施例 49

1-乙酰-6-(乙基丙二酰)氨基-1,2,3,4-四氢-4-甲苯酰-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用乙基丙二酰氯(9.4 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(20 1)在四氢呋喃(1 ml)中进行 1-乙酰-6-氨基-4-甲苯酰-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)的酰化。

产率: 12 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 437.4$; HPLC: $R_t = 4.71$ min. (方法 2)

实施例 50

1-乙酰-6-(3,5-二溴苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 3,5-二溴苯甲酸(10 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 1)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 15.9 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 470.9$; HPLC: $R_t = 10.11$ min. (方法 1)

实施例 51**1-乙酰-6-(5-溴-2-甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉**

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 5-溴-2-甲氧基苯甲酸(8.4 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 l)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 13.2 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 522.1$; HPLC: $R_t = 8.95$ min. (方法 1)

实施例 52**1-乙酰-6-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉**

按实施例 6 中描述的方法, 用 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(12 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 l)在四氢呋喃(1 ml)中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)的酰化。

产率: 14.5 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 503.2$; HPLC: $R_t = 11.26$ min. (方法 1)

实施例 53**1-乙酰-6-(3,5-二氯-2,6-二甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉**

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 3,5-二氯-2,6-二甲氧基苯甲酸(9.0 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 l)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 15.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 541.1$; HPLC: $R_t = 10.92$ min. (方法 1)

实施例 54**1-乙酰-6-(2-乙酰氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉**

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 2-乙酰氧基苯甲酸(6.0 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 1)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 1.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 471.2$; HPLC: $R_t = 14.35$ min. (方法 1)

实施例 55**1-乙酰-6-(2-乙酰氨基-5-溴苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉**

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 2-乙酰氨基-5-溴苯甲酸(6.0 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 1)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 2.3 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 530.2$; HPLC: $R_t = 12.01$ min. (方法 1)

实施例 56**1-乙酰-6-(5-溴-2-N,N-二甲基甲氨酰苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉**

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 5-溴水杨酸(8.0 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 1)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 3.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 580.2$; HPLC: $R_t = 12.53$ min. (方法 1)

实施例 57

1-乙酰-6-(2-[4-甲苯酰氧基]苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(10 mg)与 2-[4-甲苯酰氧基]苯甲酸(8.0 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(22 l)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 8.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 519.4$; HPLC: $R_t = 13.11$ min. (方法 1)

实施例 58

1-乙酰-6-(2-甲磺酰氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-(2-甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 2-甲氧基苯甲酰氯(1.0 g)和 N,N-二异丙基乙胺(1.7 ml)在四氢呋喃(60 ml)中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(0.60 g)的酰化。

产率: 0.65 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 443.4$.

(b) 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

将 BBr_3 (0.69 ml)滴加到 1-乙酰-6-(2-甲氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(0.64 g)的二氯甲烷(40 mL)溶液中。搅拌 4 h 后, TLC 指示完全转化。将水加到反应混合物中并继续搅拌 15 min. 用 5% $NaHCO_3$ 水溶液和水洗涤该混合物。将有机层干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。所得产物没有进一步纯化而直接应用。

产率: 0.62 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 429.4$

(c) 1-乙酰-6-(2-甲磺酰氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢

-2, 2, 4-三甲基喹啉

在吡啶 (1 ml) 中进行 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (12 mg) 与甲磺酰氯 (6.5 μ l) 的磺酰化。搅拌 16 h 后的 TLC 分析表明, 转化成流动性更高的产物。浓缩该混合物, 将残余物溶于二氯甲烷并用水洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产品。洗脱液: 庚烷/乙酸乙酯 = 8/2 (v/v)。

产率: 8.0 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507.4$; HPLC: $R_t = 5.03$ min. (方法 2)

实施例 59

1-乙酰-6-(2-[3, 5-二甲基异噁唑-4-磺酰]氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 58 中描述的方法, 在吡啶 (2 ml) 中进行 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (20 mg) 与 3, 5-二甲基异噁唑-4-磺酰氯 (27 mg) 的磺酰化。

产率: 14 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588.4$; HPLC: $R_t = 14.46$ min. (方法 1)

实施例 60

1-乙酰-6-(2-甲氧羰基乙基羰基氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 3-甲酯基丙酰氯 (14 mg) 和 N, N-二异丙基乙胺 (40 μ l) 在四氢呋喃 (2 ml) 中进行 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉 (20 mg) 的酰化。

产率: 21.4 mg. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543.6$; HPLC: $R_t = 6.98$ min. (方法 1)

实施例 61

1-乙酰-6-(2-[5-甲基异噁唑-3-羰基]氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用 5-甲基异噁唑-3-碳酰氯(10 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(30 μ l)在四氢呋喃(1 ml)中进行 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(15 mg)的酰化。

产率: 4.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 538.4$; HPLC: $R_t = 9.84$ min. (方法 1)

实施例 62

1-乙酰-6-(2-[2-噁唑烷酮(oxazolidinone)-5-甲基]氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 39 中描述的方法, 用 5-氯甲基-2-噁唑烷酮(7 mg)、碳酸铯(63 mg)和四丁基溴化铵(30 mg)在乙腈(1 ml)中进行 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(20 mg)的烷基化。

产率: 25 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 542.4$; HPLC: $R_t = 8.21$ min. (方法 1)

实施例 63

1-乙酰-6-(2-[吗啉代-4-羰基]氧基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用吗啉代-4-碳酰氯(12 μ l)和 N,N-二异丙基乙胺(30 μ l)在四氢呋喃(1 ml)中进行 1-乙酰-6-(2-羟基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(15 mg)的酰化。

产率: 5.4 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 542.4$; HPLC: $R_t = 10.02$ min. (方法 1)

实施例 64

1-乙酰-6-(2-苯氨基苯甲酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(15 mg)与 N-苯基邻氨基苯甲酸(21 mg)和 N,N-二异丙基乙胺(33 1)在四氢呋喃(1 ml)中的 HATU 缩合。

产率: 5.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 504.4$; HPLC: $R_t = 13.42$ min. (方法 1)

实施例 65

1-乙酰-6-(2-吡咯烷酮-N-乙基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-丙烯酰氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 6 中描述的方法, 用丙烯酰氯(39 μ l)和 N,N-二异丙基乙胺(0.21 ml)在四氢呋喃(10 ml)中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(0.12 g)的酰化。

产率: 0.13 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 363.2$.

(b) 1-乙酰-6-(2-吡咯烷酮-N-乙基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在溶于 THF(1 mL)的 2-吡咯烷酮(19 mg)和 NaH(18 mg, 60% 于油中)混合物中添加 1-乙酰-6-丙烯酰氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉(8 mg)的 THF(1 mL)溶液。搅拌 18 h 后, TLC 分析表明, 转化成流动性更高的产物。用乙酸乙酯稀释该混合物并用水、0.5 N HCl 和水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化, 利用庚烷/乙酸乙酯 = 8/2 $\Rightarrow$ 1/1(v/v)为洗脱液。

产率: 4.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 448.4$; HPLC: $R_t = 4.51$ min. (方法 2)

实施例 66

1-乙酰-6-(乙氧基乙氧基乙基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 65 中描述的方法, 在 THF (1 mL) 中进行 2-乙氧基乙醇 (19 mg) 和 1-乙酰-6-丙烯酰氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (8 mg) 的 Michael 加成。

产率: 1.0 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 453.4$; HPLC: $R_t = 5.03$ min. (方法 2)

实施例 67

1-乙酰-6-(2-吡咯烷酮-N-甲氧羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 在 HATU (29 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (331) 作用下, 在四氢呋喃 (2 mL) 中进行 N-羟甲基-2-吡咯烷酮 (22 mg) 和 1-乙酰-6-(羟基羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (15 mg) 的缩合。

产率: 4.6 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 478.4$; HPLC: $R_t = 5.53$ min. (方法 2)

实施例 68

1-乙酰-6-(叔丁基甲氧酰-N-[2-乙氧基]羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 在 HATU (29 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (331) 作用下, 在四氢呋喃 (2 mL) 中进行叔丁基-N-(2-羟乙基)氨基甲酸酯 (29 μ l) 和 1-乙酰-6-(羟基羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (15 mg) 的缩合。

产率: 11 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 538.4$; HPLC: $R_t = 5.32$ min. (方法 2)

实施例 69

1-乙酰-6-(2-呋喃基甲氧羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 在 HATU (29 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (33 l) 作用下, 在四氢呋喃 (2 ml) 中进行糠醇 (17 μ l) 和 1-乙酰-6-(羟基羰基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (15 mg) 的缩合。

产率: 7.1 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 475.4$; HPLC: $R_t = 5.30$ min. (方法 2)

实施例 70

1-乙酰-6-([环丙基甲氨基甲基羰基)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 29 中描述的方法, 用 1-乙酰-6-(溴乙酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (10 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (13 l) 在二氯甲烷 (1 ml) 中进行环丙基甲胺 (4 l) 的烷基化。

产率: 6.8 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 535.6$; HPLC: $R_t = 6.29$ min. (方法 2)

实施例 71

1-乙酰-4-(2-甲氧基苯基)-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

(a) 1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉

将 1-乙酰-6-(叔丁氧羰基)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉 (1.0 g) 溶于三氟乙酸/ CH_2Cl_2 (1/1, v/v, 25 ml) 混合物并搅拌 2 h. 将反应混合物真空浓缩, 用乙酸乙酯稀释并用 5% NaHCO_3 水溶液洗涤。分离有机层, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (25 ml), 添加 N,N-二异丙基乙胺 (5.2 ml) 和 4-苯基苯甲酰氯 (2.0 g), 将混合物搅拌 16 h. 将混合物浓缩并在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (v/v) 作为洗脱液。

产率: 0.63 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 411.2$

(b) 1-乙酰-4-(2-甲氧基苯基)-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉和 1-乙酰-4-(4-甲氧基苯基)-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 3 中描述的方法, 在 $AlCl_3$ (0.50 g) 存在下, 用 1-乙酰-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉 (0.50 g) 对苯甲醚 (25 ml, 贮存在 3Å 分子筛上) 进行弗瑞德-克来福特烷基化。通过硅胶色谱法纯化 (洗脱液: 庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1, v/v) 产生作为少量产物的 2-甲氧基苯基取代的衍生物和作为主产物的 4-甲氧基苯基取代的衍生物。

产率: 46 mg. MS-ESI: $[M+H]^+ = 518.0$ (2-甲氧基苯基)

产率: 0.20 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 518.1$ (4-甲氧基苯基)

实施例 72

1-乙酰-4-(4-羟基苯基)-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

在氮气气氛中, 将 BBr_3 加到冷的 (0 °C) 1-乙酰-4-(4-甲氧基苯基)-6-(4-苯基苯甲酰)氨基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉 (0.46 g) 的 CH_2Cl_2 溶液中。在室温下搅拌 3 h 后达到完全转化。将混合物冷却, 添加 1 M NaOH 直到碱性 pH, 随后添加乙酸乙酯, 用 1 M HCl 酸化混合物。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱处理, 以庚烷/乙酸乙酯 = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (v/v) 为洗脱液。

产率: 0.13 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 504.0$

实施例 73

1-乙酰-6-(5-甲基烟酰)氨基-4-苯基-1,2,3,4-四氢-2,2,4-三甲基喹啉

按实施例 11 中描述的方法, 在 HATU (0.18 g) 和 N,N-二异丙基乙

胺(0.28 ml)作用下, 在二氯甲烷(2 ml)中进行 1-乙酰-6-氨基-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢-2, 2, 4-三甲基喹啉(0.10 g)和 5-甲基烟酸(0.13 g)的缩合。

产率: 0.12 g. MS-ESI: $[M+H]^+ = 427.0$.

实施例 74

CHO-FSH 体外生物活性

在用人 FSH 受体稳定地转染的并用 cAMP 效应元件(CRE)/启动子(指导萤火虫萤光素酶报道基因的表达)共转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中测试了化合物的 FSH 活性。配体与 Gs-偶联的 FSH 受体的结合将导致 cAMP 的增加, 它反过来引起萤光素酶报道构建物的反式激活的增大。利用发光计数器量化萤光素酶信号。对于试验化合物, 计算了 EC_{50} 值(试验化合物引起半最大(50%)刺激时的浓度)。为此, 应用了软件程序 GraphPad PRISM 3.0 版(GraphPad software Inc., San Diego)。

全部实施例的化合物具有小于 10^{-5} M 的活性(EC_{50})。实施例 1、6 ~ 13、15、16、21 ~ 24、30、36、37、45、46、48、50 ~ 53、55、57、58、61、63 和 64 的化合物显示小于 10^{-7} M 的 EC_{50} 值。