

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780005779.4

[51] Int. Cl.

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 11 日

[11] 公开号 CN 101384583A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

[22] 申请日 2007.2.13

[21] 申请号 200780005779.4

[30] 优先权

[32] 2006.2.15 [33] DE [31] 102006007045.3

[86] 国际申请 PCT/EP2007/001212 2007.2.13

[87] 国际公布 WO2007/093364 英 2007.8.23

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.15

[71] 申请人 塞诺菲 - 安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 L·施温克 S·施滕格林

M·戈塞尔 G·黑斯勒 T·哈克

P·伦宁格

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 贾士聪

权利要求书 21 页 说明书 196 页

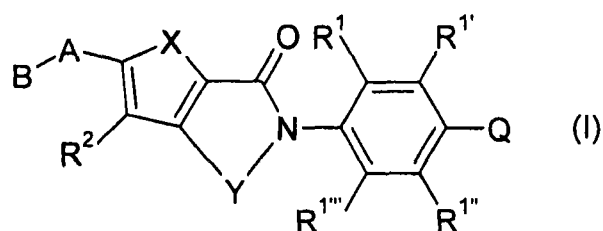
[54] 发明名称

氮杂环基 - 取代的芳基二氢异喹啉酮、它们的制备方法和它们作为药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及氮杂环基 - 取代的芳基二氢异喹啉酮和它们的衍生物及其生理学上耐受的盐和生理学功能衍生物、它们的制备、包含至少一种本发明的氮杂环基 - 取代的芳基二氢异喹啉酮或其衍生物的药物和本发明的氮杂环基 - 取代的芳基二氢异喹啉酮和它们的衍生物作为 MCH 拮抗剂的用途。

1. 式 I 化合物



其中各含义为:

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、N(R9)SO₂(R10)、CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14);

R3、R4、R5、R6、R7、R9

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R3 和 R4、R5 和 R6

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环, 除了该氮原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

R8、R10、R11

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基;

R12、R13

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R14 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基;

x 是 0、1、2、3、4、5、6;

R2 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

R15、R16、R17、R18、R19、R21

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R15 和 R16、R17 和 R18

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,除了该氮原子以外,该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

R20、R22、R23

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基;

R24、R25

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R26 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基;

x' 是 0、1、2、3、4、5、6;

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')、C(R29)=C(R29');

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、CN、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基;

X 是 S、O、C(R30)=C(R30');

R30、R30'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

- A 是价键或者具有 1 至 8 个成员的连接基团, 其中所述成员选自 O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、亚环丙基、C≡C, 从而导致化学上合理的原子团;

R31、R34、R34'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R32、R33

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基;

- B 是 H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-链烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元的单环、二环、三环或螺环, 其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基;

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R38 和 R39、R42 和 R43

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环, 除了该氮原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷

基、氧和硫的杂原子;

Q 是单环、二环、三环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构, 其具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的, 并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代: F、OH、CF₃、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48, 其中 Q 包含总计至少两个 N 原子;

R44 是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R45、R46

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基;

o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

R47、R48

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系, 其可以被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、氧代基、OH;

R49、R50、R51、R52、R55、R56

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R49 和 R50

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环, 除了该氮原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

R53、R54

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、

(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R58、R59

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基；

或者

R69 和 R70

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子；

q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、

N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH;

R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R72 和 R73、R76 和 R77

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,除了该氮原子以外,该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

和其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 所述的化合物,其中 B 具有下列含义:

B 是 H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-链烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元的单环、二环、三环或螺环,其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子,其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃。

3. 权利要求 1 所述的化合物,其中 B 具有下列含义:

B 是 H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元的单环、二环或螺环,其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子,其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代。

4. 权利要求 1 所述的化合物,其中 B 具有下列含义:

B 是(C₁-C₈)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、

3 至 10 元的单环、二环或螺环的非芳族环, 其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R₃₇)、羟基、COO(R₄₀)、N(R₄₁)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂CH₃ 取代。

5. 权利要求 1 至 4 中任意一项所述的化合物, 其中 Q 是:

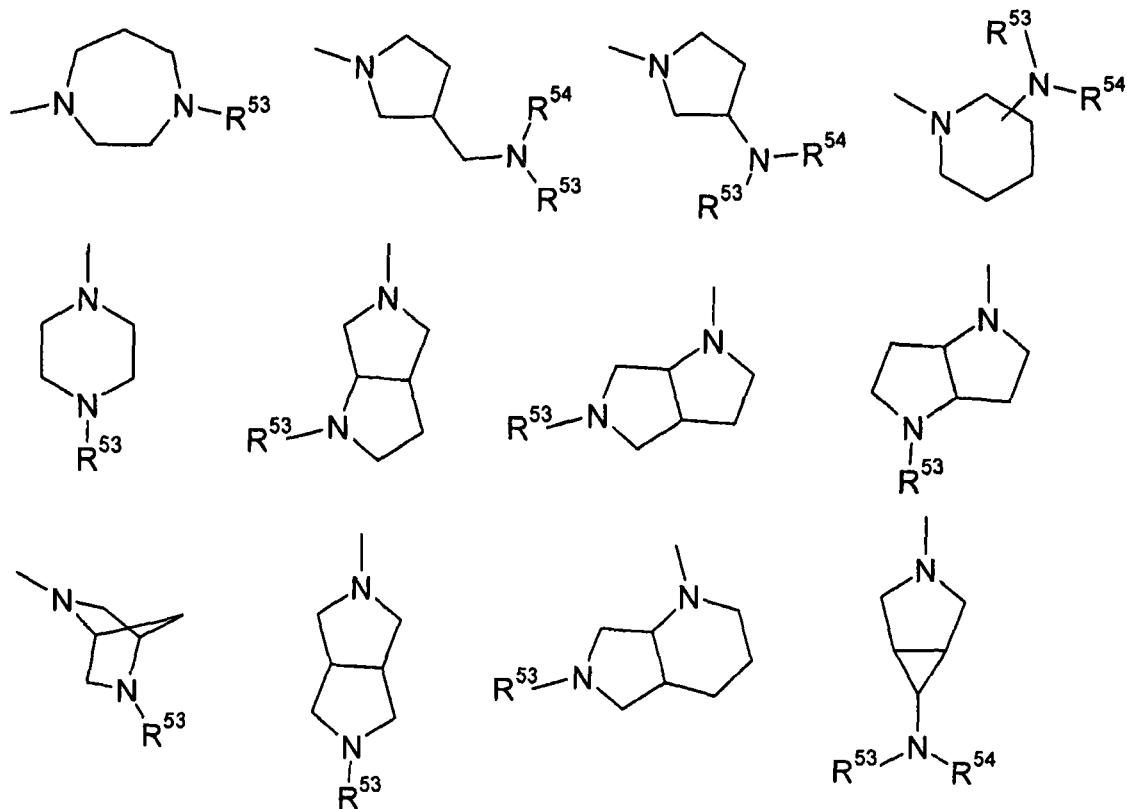
Q 是如下通式的基团:

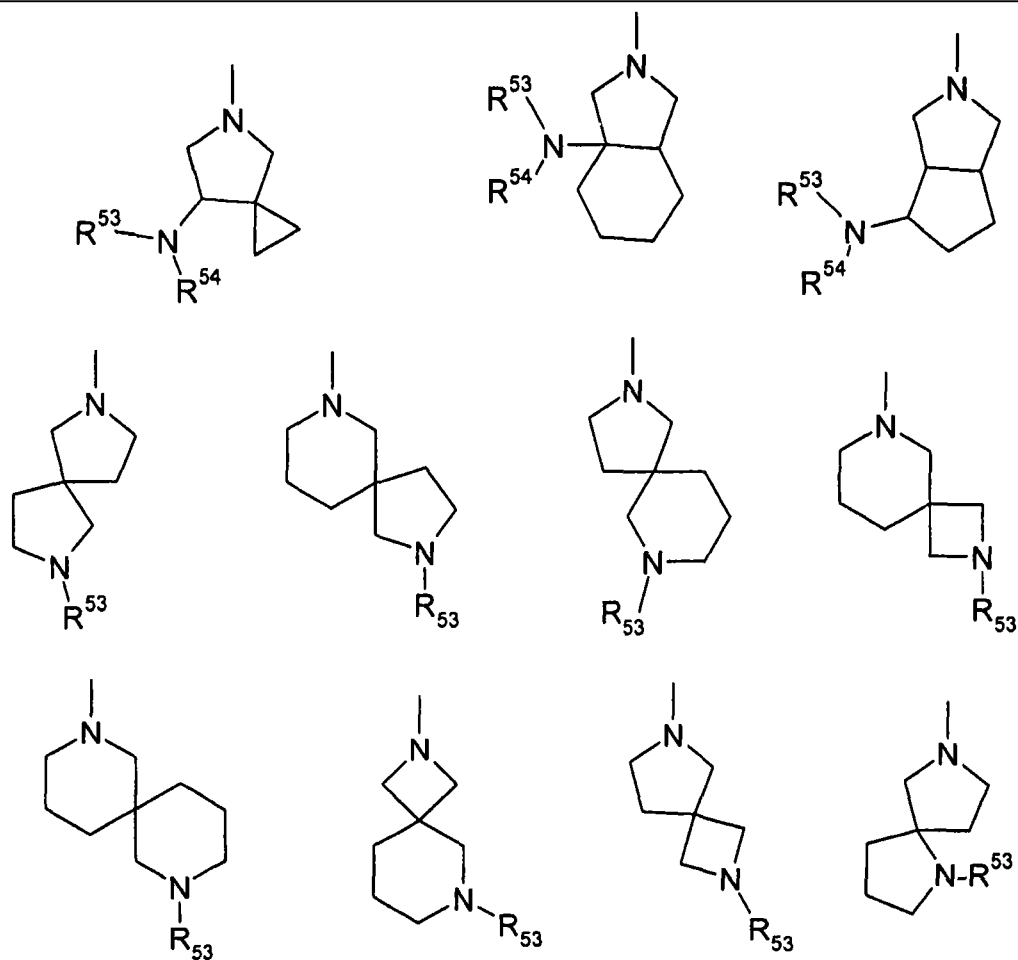


其中环 D 具有下列含义:

饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 N(R₅₃)或 C(R₄₅)((CH₂)₀-N(R₅₃)(R₅₄)); 饱和的 6-11 元氮杂二环或螺环, 其包含要素 N(R₅₃)或 C(R₄₅)((CH₂)₀-N(R₅₃)(R₅₄)).

6. 权利要求 1 至 5 中任意一项所述的化合物, 其中 Q 是:





其中除了 R53、R54 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。

7. 权利要求 1 至 6 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(C(R61)(R62))_r-R63、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基；

R54 是 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(C(R61)(R62))_r-R63、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或者

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、

Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R45 是 H、(C₁-C₆)-烷基;

q、r 是 0、1、2、3、4;

R60、R63

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

8. 权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

R53、R54 彼此独立地是(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基;

或者

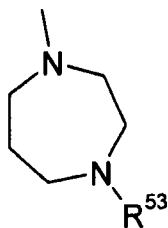
R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

9. 权利要求 1 至 8 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 6 至 10 元的二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、

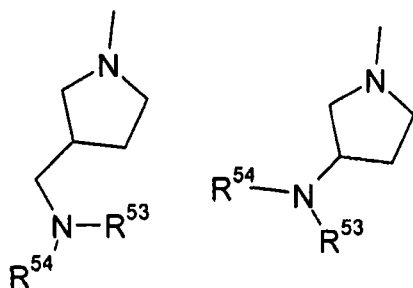
CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R₆₄)、氧代基、OH、N(R₆₇)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

10. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物，其中 Q 具有下列含义：



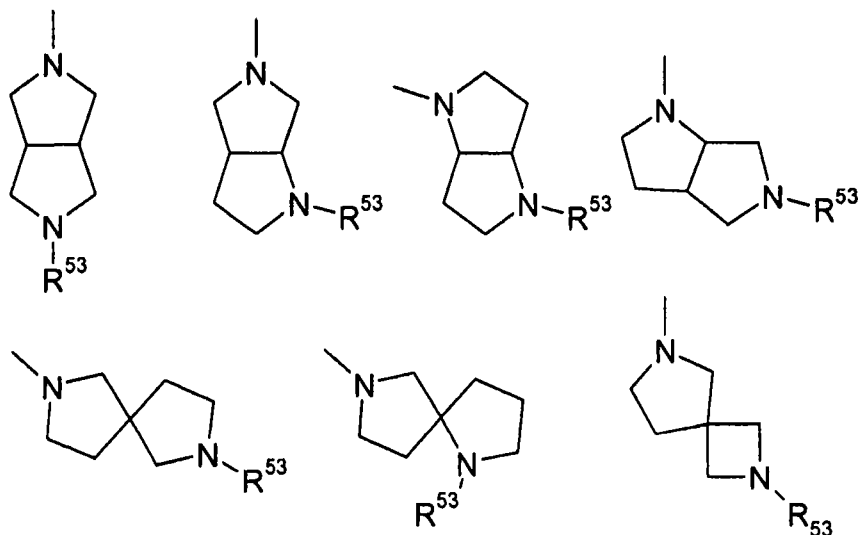
其中除了 R₅₃ 以外该基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。

11. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中 Q 具有下列含义：



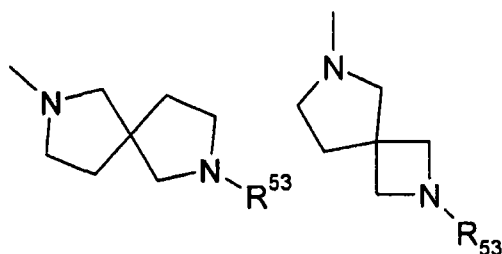
其中除了 R₅₃、R₅₄ 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。

12. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中 Q 具有下列含义：



其中除了 R53 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。

13. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物, 其中 Q 具有下列含义:



其中除了 R53 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。

14. 权利要求 1 至 13 中任意一项所述的化合物, 其中 Y 是:

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28');

R27、R27'、R28、R28'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-炔基。

15. 权利要求 1 至 14 中任意一项所述的化合物, 其中 X 是:

X 是 S 或 C(R30)=C(R30')。

16. 权利要求 1 至 15 中任意一项所述的化合物, 其中 X 是:

X 是 $C(R30)=C(R30')$ 。

17. 权利要求 1 至 15 中任意一项所述的化合物, 其中 **X** 和 **Y** 具有下列含义:

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$ 、 $C(R29)=C(R29')$;

R27、**R27'**、**R28**、**R28'**、**R29**、**R29'**

彼此独立地是 H、 (C_1-C_8) -烷基;

且

X 是 S、O。

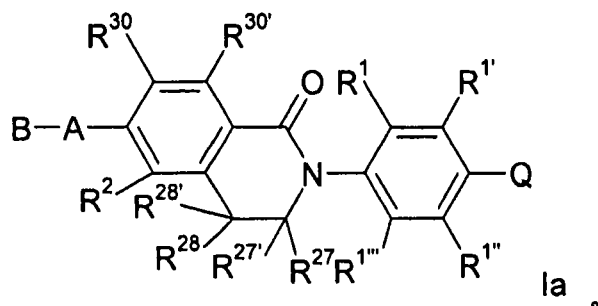
18. 权利要求 1 至 13 中任意一项所述的化合物, 其中 **Y** 具有下列含义:

Y 是 $C(R29)=C(R29')$;

R29、**R29'**

彼此独立地是 H、 (C_1-C_8) -烷基。

19. 权利要求 1 至 13 中任意一项所述的化合物, 其具有式 Ia:



20. 权利要求 1 至 13 中任意一项所述的化合物, 其中 **X** 和 **Y** 具有下列含义:

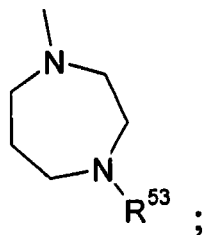
Y 是 $C(R29)=C(R29')$;

X 是 $C(R30)=C(R30')$ 。

21. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

Y 是 $C(R29)=C(R29')$;

X 是 $C(R30)=C(R30')$;



Q 是

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、(C(R58)(R59))_q-R60。

22. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

Y 是 C(R29)=C(R29')；

X 是 C(R30)=C(R30')；

Q 是饱和的 6-11 元氮杂螺环，其包含要素 N(R53)；

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、(C(R58)(R59))_q-R60。

23. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

Y 是 C(R29)=C(R29')；

X 是 C(R30)=C(R30')；

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环，其包含要素 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))；

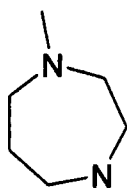
R53、R54

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、(C(R58)(R59))_q-R60；或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、N(R67)CO(R68)、SO₂(C₁-C₆)-烷基。

24. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')；

X 是 $C(R30)=C(R30')$;



Q 是 ;

R53 是 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q$ -R60;

R58、R59

彼此独立地是 H、OH;

q、r 彼此独立地是 1、2、3、4;

R60、R63

彼此独立地是 F、O- (C_1-C_6) -烷基、 $N(R74)CO(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其包含 0 至 3 个另外的选自 O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、氧代基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基和 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

25. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$;

X 是 $C(R30)=C(R30')$;

Q 是饱和的 6-11 元螺环，其包含要素 N(R53);

R53 是 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q$ -R60;

R58、R59

彼此独立地是 H、OH;

q 是 1、2、3、4;

R60、R63

彼此独立地是 F、O- (C_1-C_6) -烷基、 $N(R74)CO(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其包含 0 至 3 个另外的选自 O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代

基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

26. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')；

X 是 C(R30)=C(R30')；

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环，其包含要素 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))；

R45 是 H；

o 是 0、1、2；

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、(C(R58)(R59))_q-R60；

R54 是(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R57)、CO(C(R61)(R62))_r-R63；

R58、R59 彼此独立地是 H、OH；

q 是 1、2、3、4；

R60、R63

彼此独立地是 F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其不包含杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

27. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中各含义为：

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')；

X 是 C(R30)=C(R30')；

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环，其包含要素 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))；

R45 是 H;

o 是 0、1、2;

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、(C(R58)(R59))_q-R60;

R54 是(C(R58)(R59))_{q*}-R60';

q* 是 0;

R60' 是 SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环, 其不包含杂原子, 并且该 3-12 元环被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

28. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28');

X 是 C(R30)=C(R30');

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54));

R45 是 H;

o 是 0、1、2;

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 5 至 6 元单环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、N(R67)CO(R68)、SO₂(C₁-C₆)-烷基。

29. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28');

X 是 C(R30)=C(R30');

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54));

o 是 0、1、2;

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 或 7 元单环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、N(R67)CO(R68)、SO₂(C₁-C₆)-烷基。

30. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28');

X 是 C(R30)=C(R30');

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54));

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 6 至 10 元的二环或螺环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、N(R67)CO(R68)、SO₂(C₁-C₆)-烷基。

31. 权利要求 1 至 30 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R2、R30、R30'

彼此独立地是 H、F、Cl、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷基。

32. 权利要求 1 至 31 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

R2、R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'

是 H。

33. 权利要求 1 至 32 中任意一项所述的化合物, 其中各含义为:

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此独立地是 H、F、Cl、甲基、O-甲基、CO-甲基。

34. 权利要求 1 至 33 中任意一项所述的化合物，其中 A 具有下列含义：

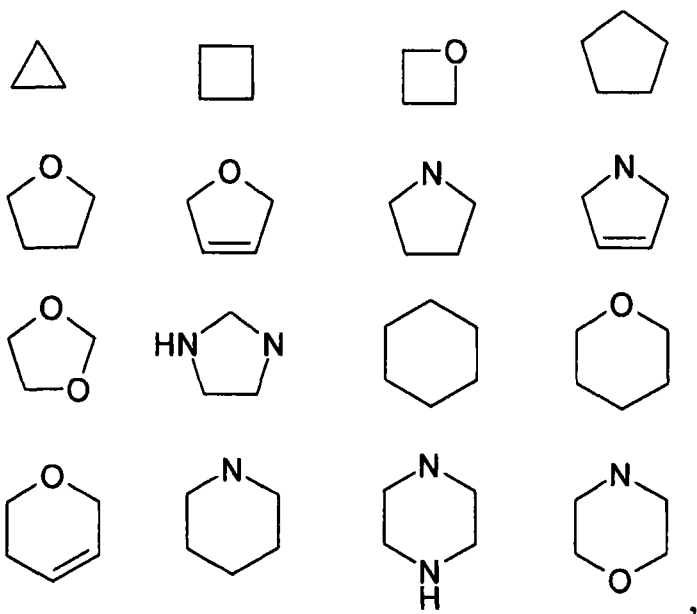
A 是价键或者具有 1 至 6 个成员的连接基团，其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，从而导致化学上合理的原子团。

35. 权利要求 1 至 34 中任意一项所述的化合物，其中 A 具有下列含义：

A 是价键、O、NH、CH(OH)、CH₂、CO、C≡C、HC=CH、CH₂-O、CH(CH₃)-O、CO-CH(CH₃)-O、CO-NH、NH-CO、N(CH₃)-CO、COCH₂O、CH(OH)CH₂O、O-CO-NH、C(OH)(CH₃)-C≡C、COCH₂CH₂O。

36. 权利要求 1 至 35 中任意一项所述的化合物，其中 B 具有下列含义：

B 是羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、选自以下的单环：



其中该环系可以被 F、CF₃、CN、甲基、乙基、甲氧基、氧代基、羟基、SO₂-甲基取代一次或两次。

37. 权利要求 1 至 36 中任意一项所述的化合物, 其中 B-A 具有下列含义:



, 其中该环可以被甲基或 OH 取代一次。

38. 权利要求 1 至 36 中任意一项所述的化合物, 其中 B-A 具有下列含义:

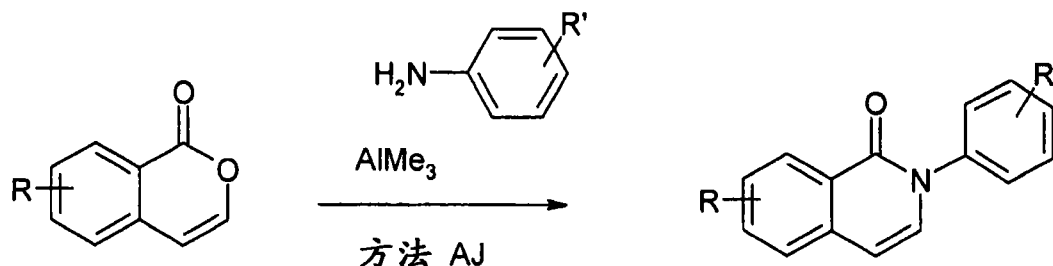


39. 制备权利要求 1 至 38 中任意一项所述的式 I 化合物的方法, 其包括下列步骤:

- i) 将在邻位烷基化、优选甲基化的芳族羧酸二金属化, 生成二价阴离子, 用醛或者释放醛的试剂如低聚甲醛捕捉所生成的二价阴离子, 生成相应的取代的芳族羧酸, 其在羧酸基团的邻位具有羟基烷基取代基, 在适宜的情况下, 通过消除水由在羧酸基团的邻位具有羟基烷基取代基的取代的芳族羧酸制备相应的二环内酯;
- ii) 随后使在羧酸基团的邻位具有羟基烷基取代基的取代的芳族羧酸或者在适宜的情况下相应的二环内酯与卤化剂反应, 生成相应的卤代烷基-取代的芳酰基卤化物;
- iii) 随后使卤代烷基-取代的芳酰基卤化物与芳族伯胺反应, 随后通过加入碱将所得的反应产物环化, 得到吡啶酮-稠合的芳族化合物; 和
- iv) 在适宜的情况下使吡啶酮-稠合的芳族化合物进一步反应; 生成式 I 化合物。

40. 制备权利要求 1 至 38 中任意一项所述的其中 Y 具有含义 CH=CH、X 具有含义 CH=CH 的式 I 化合物的方法, 其包括下列步骤:

使异苯并吡喃-酮与芳族胺进行由三甲基铝介导的反应(方法 AJ):



其中 R 具有基团 B-A 的含义，R' 具有基团 R1、R1'、R1''、R1''' 和 Q 的含义。

41. 药物，其包含一种或多种权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物。

42. 药物，其包含一种或多种权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物和一种或多种对代谢紊乱或与其相关的障碍具有有益作用的活性成分。

43. 药物，其包含一种或多种权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物和一种或多种抗糖尿病药。

44. 药物，其包含一种或多种权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物和一种或多种脂类调控剂。

45. 药物，其包含一种或多种权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物和一种或多种抗肥胖剂。

46. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物用于治疗 and/或预防脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的用途。

47. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 11 所述制备的式 I 化合物用于治疗 and/或预防其中牵涉胰岛素抵抗的障碍的用途。

48. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物用于治疗 and/或预防糖尿病和与其相关的后遗症的用途。

49. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物用于治疗 and/或预防血脂异常及其后遗症的用途。

50. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物用于治疗 and/或预防与代谢综合征有关的病症的用途。

51. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的式 I 化合物用于治疗 and/或预防肥胖和与其相关的后遗症的用途。

52. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的化合物与至少一种其它活性成分组合用于治疗 and/或预防脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的用途。

53. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的化合物与至少一种其它活性成分组合用于治疗 and/或预防其中牵涉胰岛素抵抗的障碍的用途。

54. 权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的化合物与至少一种其它活性成分组合用于治疗 and/或预防肥胖的用途。

55. 制备包含一种或多种权利要求 1 至 38 中一项或多项所述的或者如权利要求 39 或 40 所述制备的化合物的药物的方法，其包括混合活性成分与药学上适合的载体和将该混合物转化为适于施用的形式。

氮杂环基-取代的芳基二氢异喹啉酮、它们的制备方法 和它们作为药物的用途

本发明涉及氮杂环基-取代的芳基二氢异喹啉酮和它们的衍生物及其生理学上耐受的盐和生理学功能衍生物、它们的制备、包含至少一种本发明的氮杂环基-取代的芳基二氢异喹啉酮或其衍生物的药物和本发明的氮杂环基-取代的芳基二氢异喹啉酮和它们的衍生物作为药物的用途。

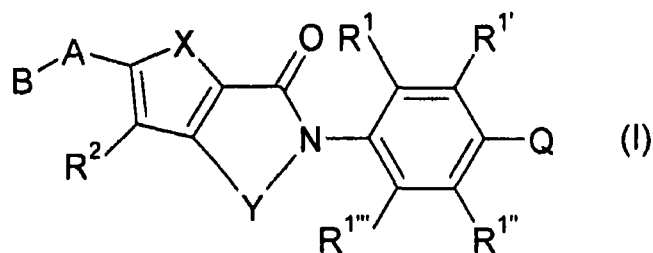
现有技术已经描述过在总体结构上与本申请所述氮杂环基-取代的芳基二氢异喹啉酮和它们的衍生物相似并且具有药理作用的化合物。因而，例如，WO 01/72712 描述了 Xa 因子的抑制剂，其具有取代的异喹啉酮基本结构。WO 2005/103039 公开了 2-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶，其具有 MCH 拮抗作用，用于治疗肥胖。

现有技术描述过具有 MCH 拮抗作用用于治疗肥胖的化合物(实例：WO2005047293、WO2004092181、WO2005103039、WO2004024702、WO2005042541、WO2003033476、WO2003033480、WO2001021577、WO2003035624、WO2002089729、WO2002006245、WO2002002744、WO2002057233、WO2003045313、WO2003097047、WO2002010146、WO 2003087044)。

本发明的目的是提供引起哺乳动物体重减轻并且适合用于预防和治疗肥胖和糖尿病以及它们的多种后遗症的化合物。

已经令人惊奇地发现了一系列调控 MCH 受体活性的化合物。具体而言，这些化合物以 MCH1R 拮抗作用为特征。

本发明因此涉及式 I 化合物，



其中各含义为：

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、N(R9)SO₂(R10)、CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14)；

优选彼此独立地是 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、CO(C₁-C₆)-烷基；

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

其中优选至少两个、特别优选至少三个或全部原子团 R1、R1'、R1''和 R1'''是 H；

R3、R4、R5、R6、R7、R9

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R3 和 R4、R5 和 R6

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮

原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

R8、R10、R11

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基; 优选彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R12、R13

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R14 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基; 优选是 H、(C₁-C₆)-烷基;

x 是 0、1、2、3、4、5、6;

R2 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

优选 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基;

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

特别是非常特别优选 H;

R15、R16、R17、R18、R21

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R15 和 R16、R17 和 R18

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环, 除了该

氮原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

R20、R22、R23

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基; 优选彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R24、R25

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R26 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基; 优选 H、(C₁-C₆)-烷基;

x' 是 0、1、2、3、4、5、6;

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')、C(R29)=C(R29'); 优选 C(R27)(R27')C(R28)(R28');

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、CN、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基; 优选 H、(C₁-C₆)-烷基, 特别优选 H;

X 是 S、O、C(R30)=C(R30'); 优选 S、C(R30)=C(R30'); 特别优选 C(R30)=C(R30');

R30、R30'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

优选 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基;

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-

C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

A 是价键或者具有 1 至 8 个成员的连接基团, 其中所述成员选自 O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、亚环丙基、C≡C, 从而导致化学上合理的原子团;

优选价键或者具有 1 至 6 个成员的连接基团, 其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C, 从而导致化学上合理的原子团;

特别优选价键或者具有 1 至 5 个成员的连接基团, 其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C, 从而导致化学上合理的原子团;

非常特别优选价键或者具有 1 至 5 个成员的连接基团, 其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C, 从而导致化学上合理的原子团, 其中该连接基团不含有 O-CO 基团;

R31、R34、R34'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R32、R33

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基;

B 是 H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-链烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元的单环、二环、三环或螺环, 其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基;

优选 H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-链烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元的单环、二环或螺

环,其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子,其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羧基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代;

特别优选 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元的单环、二环或螺环,其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子,其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羧基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代;

非常特别优选 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元的单环、二环或螺环,其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子,其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、羧基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代;

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

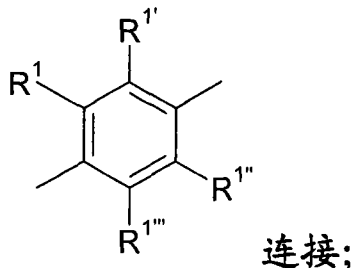
R38 和 R39、R42 和 R43

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,除了该氮原子以外,该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

Q 是单环、二环、三环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构,其具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的,并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代: F、OH、CF₃、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₈)-烷

基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48, 其中 Q 包含总计至少两个 N 原子;

Q 优选经由基团 Q 的环氮原子与基团



R44 是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R45、R46

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 优选 H、(C₁-C₆)-烷基; 特别优选 H;

o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6; 优选 0、1、2、3、4;

R47、R48

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系, 其可以被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、氧代基、OH;

R49、R50、R51、R52、R55、R56

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R49 和 R50

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环, 除了该氮原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

R53、R54

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53 优选是：

H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54 优选是：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或者

R53 和 R54 优选与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0 至 3 个另外的选自氧、氮和硫的杂原子，其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羟基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R53、R54 非常特别优选是：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0 至 2 个另外的选

自氧、氮和硫的杂原子，其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R64)、羧基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R58、R59

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基；

或者

R69 和 R70

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子；

q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH；

优选 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷

基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R72 和 R73、R76 和 R77

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子。

本发明涉及式 I 化合物的外消旋物、对映体富集的混合物和纯对映体的形式，和它们的非对映体及其混合物。

式 I 化合物以与相似结构的化合物相比在水性介质中表现出提高的溶解度、同时具有高活性为特征。优选的本发明的化合物特别以 hERG 通道的低阻滞为特征。优选的本发明的化合物与现有技术的化合物相比还表现出提高的代谢稳定性。

取代基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'、R31、R32、R33、R34、R34'、R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R44、R45、R46、R47、R51、R52、R53、R54、R55、R56、R57、R58、R59、R60、R61、R62、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71、R72、R73、R74、R76、R77 和 R78 中的烷基、链烯基和炔基原子团可以是直链的、支链的和/或任选被取代基如(C1-C4)-烷氧基或卤素取代的。这也适用于烷基、链烯基和炔基是另一基团的一部分、例如烷氧基的一部分(例如(C1-C4)-烷氧基-(C1-C4)-烷基))的情况。适合的卤素是氟、氯、溴和碘，优选氟、氯和溴，特别优选氟。

烷基的实例有：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛

基。其中包括这些原子团的正异构体和支链异构体,例如异丙基、异丁基、异戊基、仲丁基、叔丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基等。除非另有描述,否则术语烷基还包括未取代的或者任选被一个或多个另外的原子团、例如被1、2、3或4个相同或不同的原子团如(C1-C4)-烷氧基或卤素取代的烷基。被卤素取代的烷基的实例有氟代烷基,例如CF₃、CHF₂、CH₂F、3-氟丙-1-基、2,2,1,1-四氟乙基。而且,另外的取代基有可能出现在烷基原子团的任意所需位置。除非另有定义,否则烷基原子团优选是未取代的。

环烷基在本申请的上下文中表示环烷基和环烷基烷基(继而被环烷基取代的烷基),其中环烷基具有至少3个碳原子。环烷基原子团的实例有:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。多环系统在适当时也是可能的,例如十氢萘基、降冰片烷基、蒽烷基或金刚烷基。环烷基原子团可以是未取代的或者任选被一个或多个另外的如上文针对烷基原子团例举的原子团取代。除非另有定义,否则环烷基原子团优选是未取代的。

链烯基和炔基的实例有:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或3-丁炔基。

环烯基在本申请的上下文中表示环烯基原子团和环烯基烷基原子团(被环烯基取代的烷基),它包含至少三个碳原子。环烯基的实例由是:环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

链烯基原子团和环烯基原子团可以在直链或支链中具有一至三条共轭或非共轭双键(也就是二烯基和三烯基原子团),优选一条双键。这同样适用于炔基原子团中的叁键。链烯基和炔基原子团可以是未取代的或者任选被一个或多个另外的如上文针对烷基原子团例举的原子团取代。除非另有定义,否则链烯基和炔基原子团优选是未取代的。

芳基在本发明中表示从不包含环杂原子的单环或二环芳族化合物衍生的原子团。如果芳基是指不是单环的系统,则第二个环可以是饱和形式

(全氢化形式)或部分不饱和形式(例如二氢化形式或四氢化形式),只要各形式是已知的和稳定的。术语芳基在本发明中也包括例如其中两个环都是芳族的二环原子团和其中只有一个环是芳族的二环原子团。芳基的实例有:苯基、萘基、二氢茛基、1,2-二氢萘基、1,4-二氢萘基、茛基或1,2,3,4-四氢萘基。除非另有定义,芳基原子团优选是未取代的。芳基特别优选是苯基或萘基。

杂芳基原子团表示从包含环杂原子、优选 N、O 或 S 的单环或二环芳族化合物衍生的原子团。在其它方面,关于芳基原子团的规定也适用于杂芳基原子团。

“三环”表示具有 3 个环的结构,所述 3 个方面通过一条以上的价键连接在一起。这类系统的实例有:具有 3 个环的稠合系统和具有稠合环系的螺环系统。

多环基团(二环、三环或螺环结构)在本申请的上下文中表示从螺烷、稠合环系或桥连环系衍生的基团。螺烷以两个环为特征,这两个环只有一个共用碳原子,并且两个环的环平面彼此垂直。在稠合环系中,两个环连接在一起,该连接方式使得它们具有两个共用原子。这种连接类型包括“单边稠合”。桥连环系是在环的两个不相邻原子之间具有碳原子和/或杂原子桥的环系。

“化学上合理的原子团”在本发明的上下文中表示在室温和环境压力下稳定的原子团。在本发明的上下文中,式 I 化合物的基团 A 的定义中的“化学上合理的原子团”优选表示在基团的各成员之间没有杂原子-杂原子价键的基团。

“非芳族”环在本申请的上下文中优选表示饱和或部分不饱和的环。在这一点上,本申请的部分不饱和的环具有一条或者在适当时具有多条双键,但是所述部分不饱和的环不是芳族的。术语“非芳族”在本申请的上下文中也包括“非杂芳族”环。

式 I 化合物可以具有一个或多个不对称中心。式 I 化合物因此可以以它们的外消旋物、对映体富集的混合物、纯对映体、非对映体和非对映体

混合物的形式存在。本发明涵盖式 I 化合物的所有这些异构形式。这些异构形式可以借助已知方法获得，即使在有些情况下没有明确描述也是如此。

因为它们的水溶解度大于初始或基本化合物，药学上可接受的盐特别适合于医药应用。这些盐必须具有药学上可接受的阴离子或阳离子。本发明的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐是无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐和有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对-甲苯磺酸和酒石酸的盐。适合的药学上可接受的碱盐是铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(如镁盐和钙盐)和氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

具有药学上不可接受的阴离子例如三氟乙酸根的盐同样属于本发明的范围，它们作为有用的中间体可用于制备或纯化药学上可接受的盐和/或用在非治疗性例如体外应用中。

本文所用的术语“生理学功能衍生物”表示本发明的式 I 化合物的任意生理学上耐受的衍生物，例如酯，其在施用于哺乳动物例如人后能(直接或间接)生成式 I 化合物或其活性代谢产物。

生理学功能衍生物也包括本发明的化合物的前体药物，例如 H. Okada 等人, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所述的那些。这类前体药物可以被体内代谢为本发明的化合物。这些前体药物本身可以是有活性的或无活性的。

本发明的化合物也可以以各种多晶型形式存在，例如以无定形和结晶多晶型形式存在。本发明的化合物的所有多晶型形式都属于本发明的范围，是本发明的另一方面。

下文所有对“式 I 化合物”的称谓表示如上所述的式 I 化合物以及如本文所述的它们的盐、溶剂化物和生理学功能衍生物。

如果原子团或取代基可以在式 I 化合物中出现一次以上，则它们可以

彼此独立地都具有所规定的含义，并且可以是相同的或不同的。

化合物 I 中的符号优选彼此独立地具有下列含义：

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、CO(C₁-C₆)-烷基；

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₆)-烷基；

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₆)-烷基；

特别优选 H、F、甲基、O-甲基、CO-甲基；

其中优选至少两个、特别优选至少三个或全部原子团 R1、R1'、R1''和 R1'''是 H。

R2 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基；

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特别是非常特别优选 H。

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')；其中

R27、R27'、R28、R28'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基；优选 H、(C₁-C₆)-烷基，特别优选 H。

X 是 S、C(R30)=C(R30')；优选 C(R30)=C(R30')；其中

R30、R30'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、

OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

优选 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基;

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

特别是非常特别优选 H。

A 是价键或者具有 1 至 6 个成员的连接基团，其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，从而导致化学上合理的原子团;

特别优选价键或者具有 1 至 5 个成员的连接基团，其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C，从而导致化学上合理的原子团;

非常特别优选价键或者具有 1 至 5 个成员的连接基团，其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C，从而导致化学上合理的原子团，其中该连接基团不包含 O-CO 基团;

特别是优选价键、O、NH、CH(OH)、CH₂、CO、C≡C、HC=CH、CH₂-O、CH(CH₃)-O、CO-CH(CH₃)-O、CO-NH、NH-CO、N(CH₃)-CO、COCH₂O、CH(OH)CH₂O、O-CO-NH、C(OH)(CH₃)-C≡C、COCH₂CH₂O;

特别是非常优选 O、NH、CH(OH)、CH₂、CO、C≡C、HC=CH、

$\text{CH}_2\text{-O}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$ 、 $\text{CO-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$ 、 CO-NH 、 NH-CO 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CO}$ 、 COCH_2O 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ 、 O-CO-NH 、 $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{-C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ；其中

R31、R34、R34'

彼此独立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基；

R32、R33

彼此独立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、OH、O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基。

B 是 H、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -链烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -炔基、3 至 10 元的单环、二环或螺环，其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、O- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、氧代基、 $\text{CO}(\text{R37})$ 、 $\text{CON}(\text{R38})(\text{R39})$ 、羟基、 $\text{COO}(\text{R40})$ 、 $\text{N}(\text{R41})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{N}(\text{R42})(\text{R43})$ 或 SO_2CH_3 取代；

特别优选 H、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、3 至 10 元的单环、二环或螺环，其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、O- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、氧代基、 $\text{CO}(\text{R37})$ 、 $\text{CON}(\text{R38})(\text{R39})$ 、羟基、 $\text{COO}(\text{R40})$ 、 $\text{N}(\text{R41})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{N}(\text{R42})(\text{R43})$ 或 SO_2CH_3 取代；

非常特别优选 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、3 至 10 元的单环、二环或螺环，其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、O- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、氧代基、 $\text{CO}(\text{R37})$ 、羟基、 $\text{N}(\text{R41})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{N}(\text{R42})(\text{R43})$ 或 SO_2CH_3 取代；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R38 和 R39、R42 和 R43

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子。

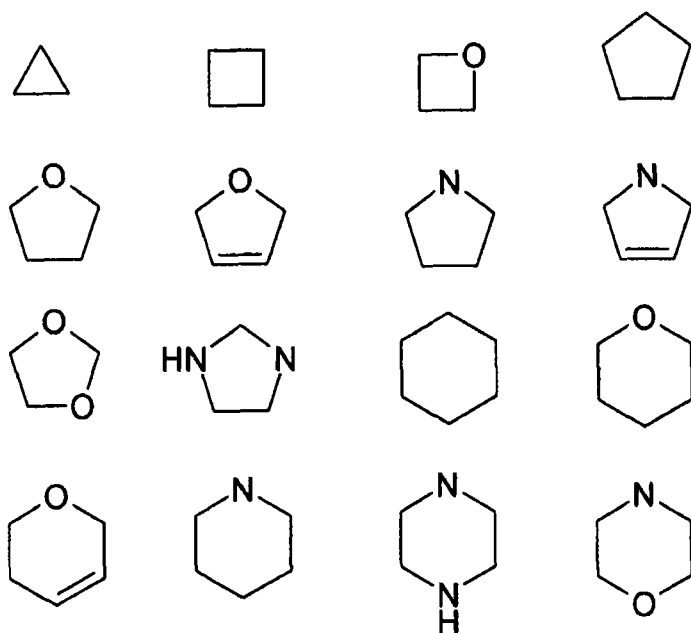
在一个优选的实施方案中，B 是：

B 是 H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-链烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元的单环、二环、三环或螺环的非芳族环，其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；

优选 H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-链烯基、(C₂-C₈)-炔基、3 至 10 元的单环、二环或螺环的非芳族环，其可以包含 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；

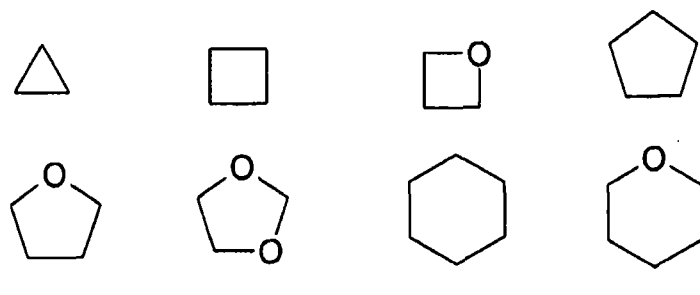
特别优选 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3 至 10 元的单环、二环或螺环的非芳族环，其可以包含 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；

非常特别优选(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3至10元的单环、二环或螺环的非芳族环，其可以包含0至3个选自氧、氮和硫的杂原子，其中该环系可以另外被F、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R₃₇)、羟基、N(R₄₁)CO(C₁-C₆)-烷基或SO₂CH₃取代；特别是优选羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、选自以下的单环：



其中该环系可以被F、CF₃、CN、甲基、乙基、甲氧基、氧代基、羟基、SO₂-甲基取代一次或两次；

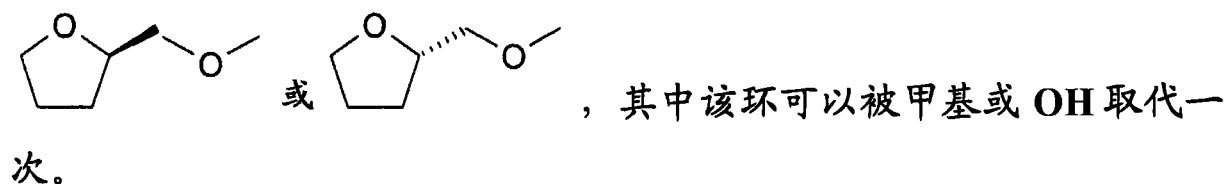
特别是非常优选羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、选自以下的单环：



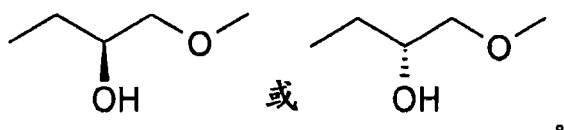
其中该环系可以被F、甲基、乙基、甲氧基、羟基取代一次或两次；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 具有上文提到的含义。

特别优选的实施方案是其中 B-A 具有如下含义的化合物：

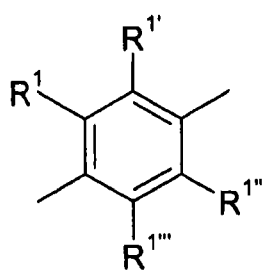


另一个特别优选的实施方案是其中 B-A 具有如下含义的化合物：



Q 是单环、二环、三环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构，其具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的，并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))₀-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48，其中 Q 包含总计至少两个 N 原子；

Q 优选经由基团 Q 的环氮原子与基团



连接；其中

R44 是 H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基；特别优选 H；

o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4；

R47、R48

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、

N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、氧代基、OH；

R49、R50、R51、R52、R55、R56

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R49 和 R50

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子；

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54 是 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或者

R53 和 R54 优选与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，其还可以包含 0 至 3 个另外的选自氧、氮和硫的杂原子，其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羟基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R53、R54 非常特别优选是：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；
或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，其还可以包含 0 至 2 个另外的选自

氧、氮和硫的杂原子，其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R64)、羰基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R58、R59

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基；

或者

R69 和 R70

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子；

q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；优选 0、1、2、3、4；特别优选 0、1、2；非常特别优选 0、1；

R60 是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环进一步具有取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

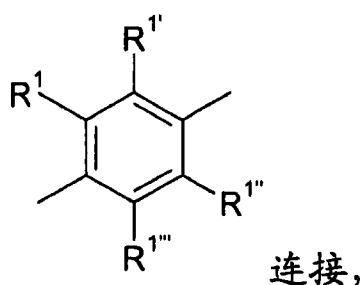
或者

R72 和 R73、R76 和 R77

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子。

在一个优选的实施方案中，Q 是：

单环、二环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构，其具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的，并且其中该环系可以被 $(C(R45)(R46))_o$ -R47 取代，其中 Q 包含总计至少两个 N 原子，并且 Q 经由基团 Q 的环氮原子与基团



其中

R45、R46

彼此独立地是 H、 (C_1-C_6) -烷基；优选 H；

o、p 是 0、1；优选 0；

R47 是 $N(R53)(R54)$ ；

R53、R54 是

(C_1-C_8) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q$ -R60、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基；或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，其可以包含 0 至 2 个另外的选自氧、氮和硫的杂原子，其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、 CF_3 、 (C_1-C_6) -烷基、O- (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、氧代基、CO(R64)、羧基、 $N(R67)CO(C_1-C_6)$ -烷基或 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基取代；

R58、R59、R64、R67 是

H、 (C_1-C_6) -烷基、OH；

R60 是 OH、F、O- (C_1-C_6) -烷基、 $N(R74)CO(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或多个选自 N、O

和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环进一步具有取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R74、R76、R77

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R76 和 R77

彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子。

在一个特别优选的实施方案中，Q 是：

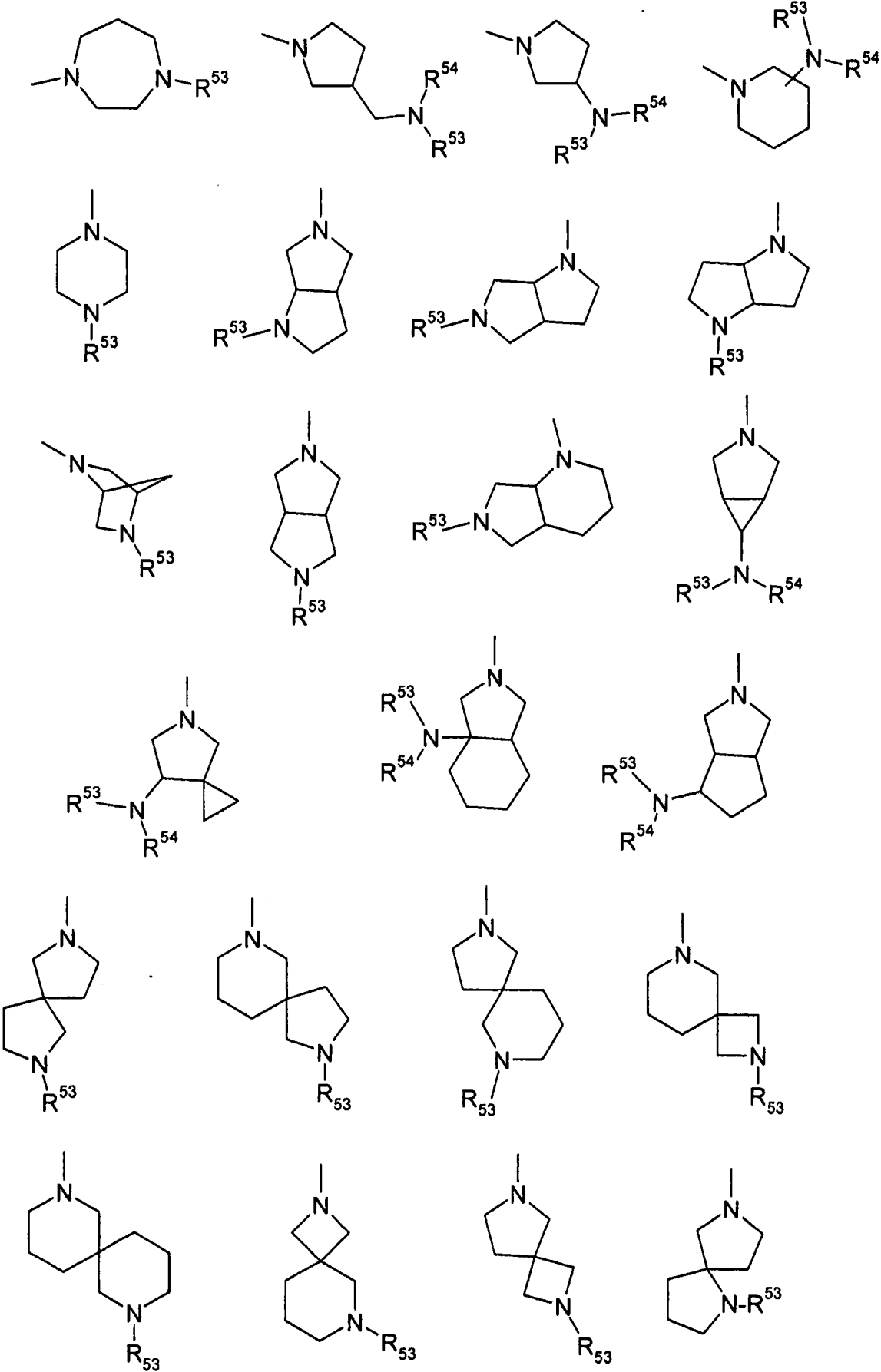
Q 是如下通式的基团：



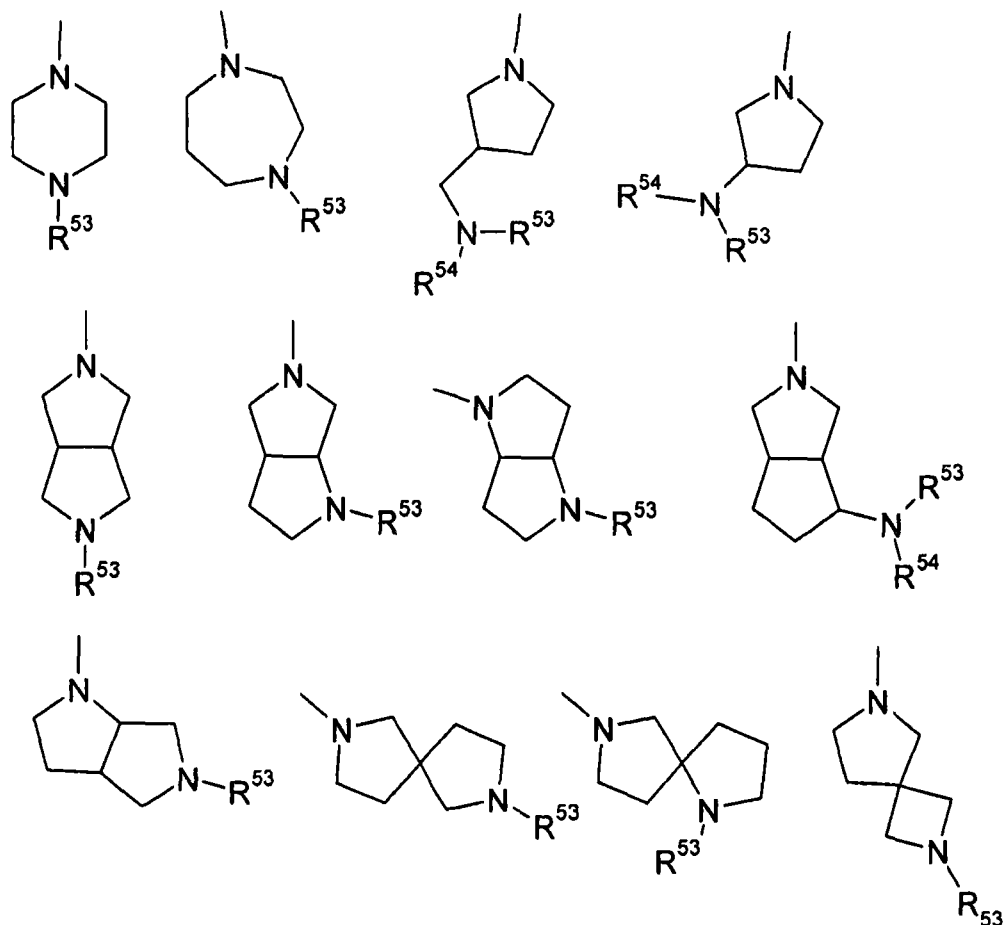
其中环 D 具有下列含义：

饱和的单环 5-7 元氮杂环，其包含要素 N(R53)或 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))；饱和的 6-11 元氮杂二环或螺环，其包含要素 N(R53)或 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))；

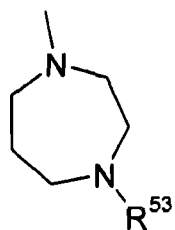
Q 优选是：



其中除了 R⁵³、R⁵⁴ 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；Q 特别优选是：



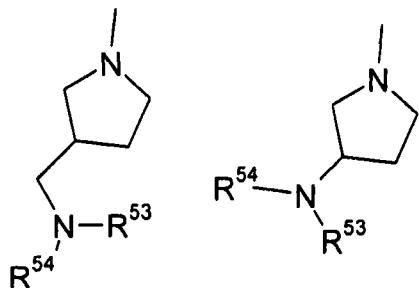
其中这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；Q 非常特别优选是：



其中除了 R⁵³ 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、

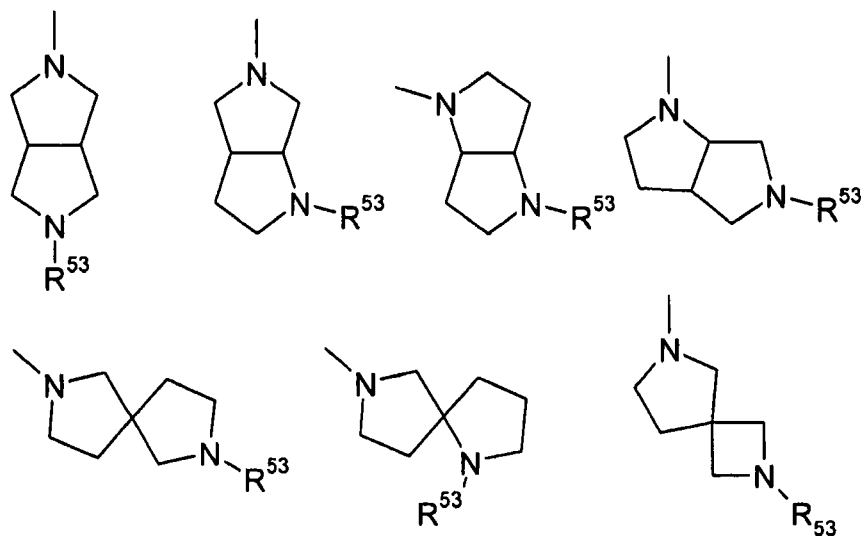
羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

Q 还非常特别优选是：



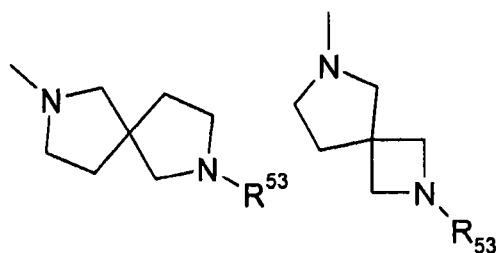
其中除了 R₅₃、R₅₄ 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

Q 还非常特别优选是：



其中这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

特别是 Q 优选是：



其中这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

其中原子团 R45、R53 和 R54 和符号 o 具有上述含义。

在另一个优选的实施方案中，各含义为：

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(C(R61)(R62))_r-R63、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基；

R54 是 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(C(R61)(R62))_r-R63、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或者

R53 和 **R54** 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R45 是 H、(C₁-C₆)-烷基；

q、r 是 0、1、2、3、4；

R60、R63

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其可以包含一个或

多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77) 和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

在另一个优选的实施方案中，各含义为：

R53、R54 彼此独立地是(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

或者

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该氮原子以外，其还包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

在另一个优选的实施方案中，各含义为：

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 6 至 10 元的二环或螺环，除了该氮原子以外，其还包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及通式 I 化合物，其中 Y 和 X 具有下列含义：

Y 是 C(R27)(R27')C(R28)(R28')；其中

R27、R27'、R28、R28'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-炔基；优选 H、(C₁-C₆)-烷基，特别优选 H；且

X 是 $C(R30)=C(R30')$; 其中

R30、R30'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

优选 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基;

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

特别是非常特别优选 H;

式 I 化合物的其它原子团和基团具有上述含义。

在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及通式 I 化合物, 其中 Y 和 X 具有下列含义:

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$ 、 $C(R29)=C(R29')$; 优选 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$; 且

R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基; 优选 H;

且

X 是 S、O; 优选 S。

在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及通式 I 化合物, 其中 Y 和 X 具有下列含义:

Y 是 $C(R29)=C(R29')$;

R29、R29'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；优选 H；

且

X 是 S、O、C(R30)=C(R30')；优选 S、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(CR24R25)_x-O(R26)；

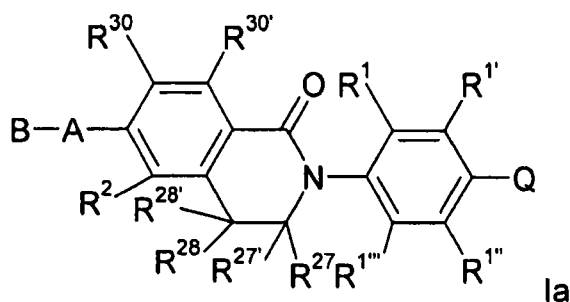
优选 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基；

特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

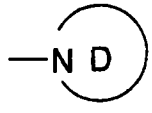
非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特别是非常特别优选 H。

在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式 Ia 化合物

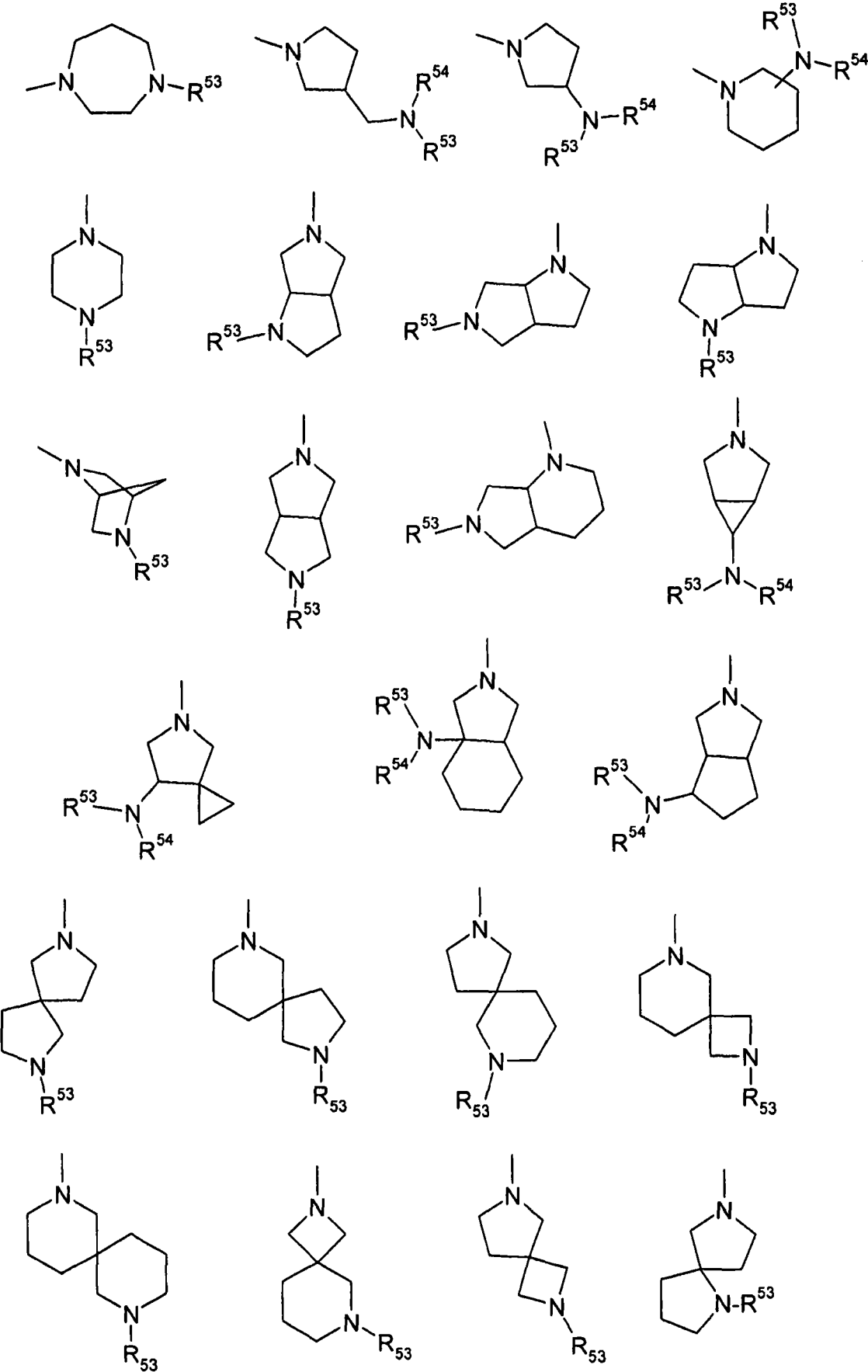


其中 Q 是基团 $\text{—N} \begin{array}{c} \text{D} \end{array}$ ，且

基团  中的环 D 具有下列含义:

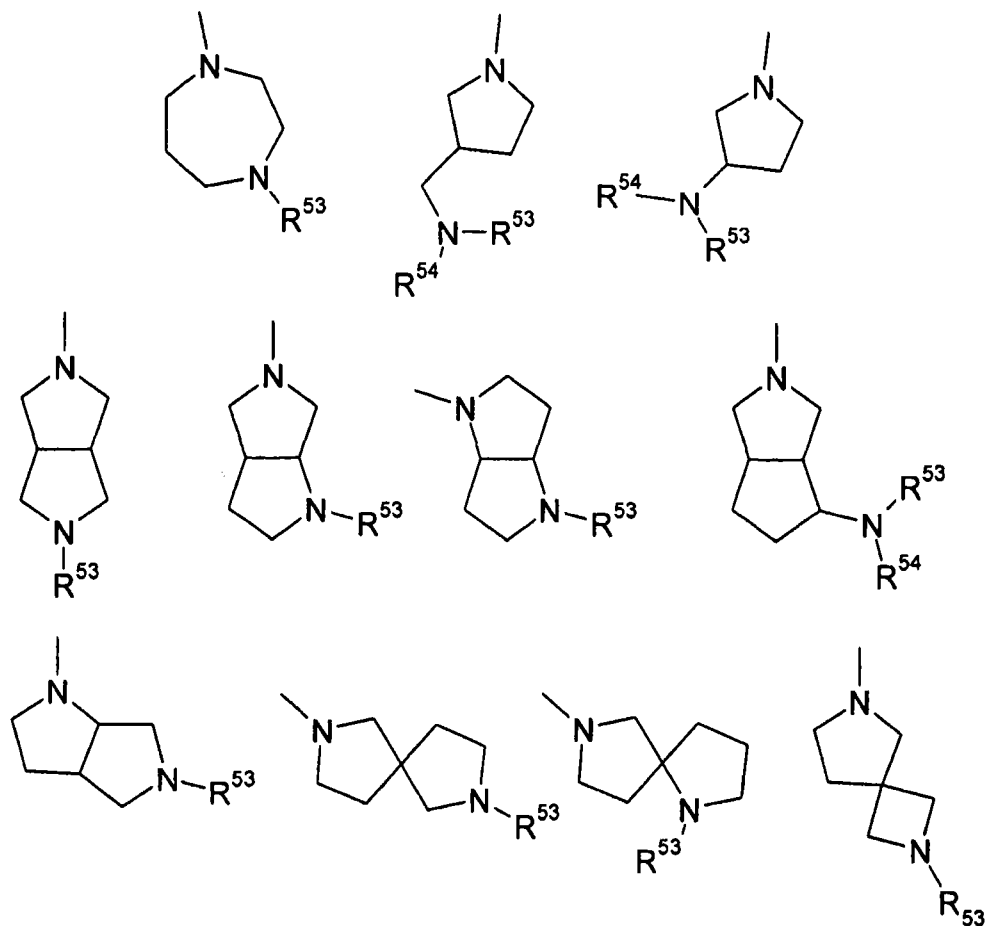
饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 N(R53)或 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54)); 饱和的 6-11 元氮杂二环或螺环, 其包含要素 N(R53)或 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54));

Q 优选是:



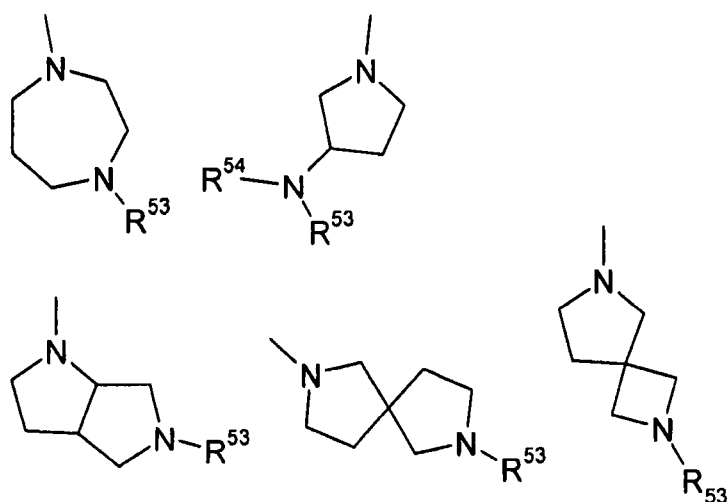
其中除了 R⁵³、R⁵⁴ 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

Q 特别优选是：



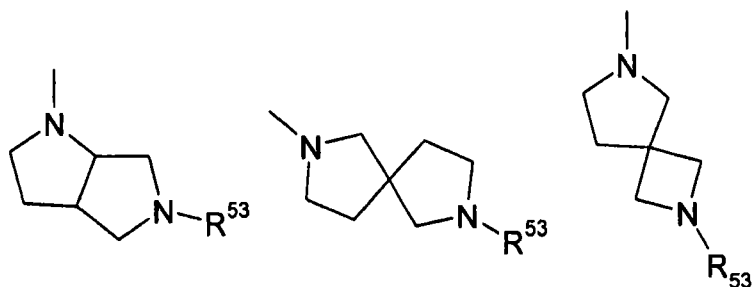
其中除了 R⁵³、R⁵⁴ 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

Q 特别优选是：



其中除了 R53、R54 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

Q 非常特别优选是：



其中除了 R53 以外这些基团可以任选被一个或多个选自 F、OH、氧代基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；上述基团 Q 优选没有进一步的取代基；

R45 是 H、(C₁-C₆)-烷基；优选 H；

o 是 0、1、2、3、4、5、6；优选 0、1、2；特别优选 0、1；非常特别优选 0；

R53、R54

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环，除了该

氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R53 优选是:

H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77);

R54 优选是:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基;

或者

R53 和 R54 优选与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环, 除了该氮原子以外, 其还可以包含 0 至 3 个另外的选自氧、氮和硫的杂原子, 其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羟基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代;

R53、R54 非常特别优选是:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环, 除了该氮原子以外, 其还可以包含 0 至 2 个另外的选自氧、氮和硫的杂原子, 其中该杂环环系可以另外被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代基、CO(R64)、羟基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代;

R58、R59

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH;

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71

彼此独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基;

或者

R69 和 R70

任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环, 除了该氮原子以外, 该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子;

q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

R60、R63

彼此独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环, 其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH;

优选 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环, 其可以包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R72 和 R73、R76 和 R77

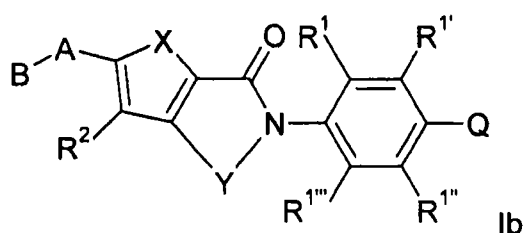
彼此独立地任选与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，除了该氮原子以外，该环还可以包含 0-1 个另外的选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的杂原子；

式 Ia 化合物中的另外的原子团和基团具有上述含义。

在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中 Q 和 X 具有下列含义：

Q 是基团 $\text{—}\overset{\text{ND}}{\text{O}}$ ，其中基团 $\text{—}\overset{\text{ND}}{\text{O}}$ 具有上述含义；且
X 是 S 或 O；优选 S。

本发明的另一个方面因而是式 Ib 化合物，



其中

X 是 S 或 O；优选 S；

Q 是 $\text{—}\overset{\text{ND}}{\text{O}}$ ，其中 $\text{—}\overset{\text{ND}}{\text{O}}$ 具有上述含义；

式 Ib 化合物中的另外的原子团和基团具有上述含义。

在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中 Y、X 和 Q 具有下列含义：

Y 是 C(R29)=C(R29')；其中

R29、R29'

彼此独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-炔基；优选 H、(C₁-C₆)-烷基，特别优选 H；

X 是 $C(R_{30})=C(R_{30}')$; 其中

R₃₀、**R₃₀'**

彼此独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R₁₅)(R₁₆)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R₁₇)(R₁₈)、N(R₁₉)CO(R₂₀)、N(R₂₁)SO₂(R₂₂)、CO(R₂₃)、(C(R₂₄)(R₂₅))_x-O(R₂₆);

优选 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基;

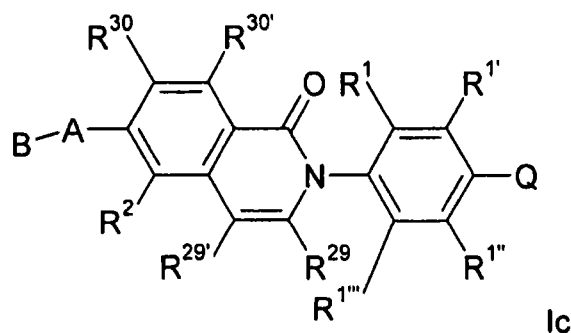
特别优选 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

非常特别优选 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

特别是非常特别优选 H; 且

Q 是基团 $\text{—N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{D} \end{smallmatrix}$, 其中基团 $\text{—N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{D} \end{smallmatrix}$ 具有上述含义。

本发明的另一个方面因而是式 **Ic** 化合物,



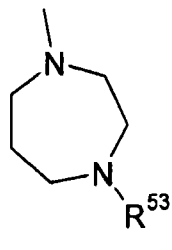
其中式 **Ic** 化合物中的原子团和基团具有上述含义, 其中 **Q** 是具有上述含

义的式 $\text{—N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{D} \end{smallmatrix}$ 的基团。

非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物:

Y 是 $C(R_{29})=C(R_{29}')$;

X 是 $C(R_{30})=C(R_{30}')$;



Q 是

R53 是 H、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -链烯基、 (C_3-C_8) -炔基、 $(C(R_{58})(R_{59}))_q-R_{60}$ 。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物:

Y 是 $C(R_{29})=C(R_{29}')$;

X 是 $C(R_{30})=C(R_{30}')$;

Q 是饱和的 6-11 元氮杂螺环, 其包含要素 N(R53);

R53 是 H、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -链烯基、 (C_3-C_8) -炔基、 $(C(R_{58})(R_{59}))_q-R_{60}$ 。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物:

Y 是 $C(R_{29})=C(R_{29}')$;

X 是 $C(R_{30})=C(R_{30}')$;

Q 是饱和的单环的 5-7 元氮杂环, 其包含要素 $C(R_{45})((CH_2)_0-N(R_{53})(R_{54}))$;

R53、R54

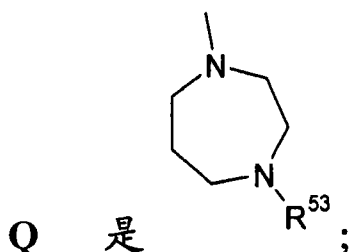
彼此独立地是 H、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -链烯基、 (C_3-C_8) -炔基、 $(C(R_{58})(R_{59}))_q-R_{60}$; 或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 4 至 10 元的单环、二环或螺环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、 CF_3 、O- (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、CO(R64)、氧代基、OH、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、

$N(R67)CO(R68)$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物：

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$ ；

X 是 $C(R30)=C(R30')$ ；



R53 是 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q-R60$ ；

R58、R59

彼此独立地是 H、OH；

q、r 彼此独立地是 1、2、3、4；

R60、R63

彼此独立地是 F、O- (C_1-C_6) -烷基、 $N(R74)CO(C_1-C_6)$ -烷基、

$SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其包含 0 至 3 个另外的选自 O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基，例如 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、氧代基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基和 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物：

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$ ；

X 是 $C(R30)=C(R30')$ ；

Q 是饱和的 6-11 元螺环，其包含要素 N(R53)；

R53 是 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q-R60$ ；

R58、R59

彼此独立地是 H、OH；

q 是 1、2、3、4；

R60、R63

彼此独立地是 F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R₇₄)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其包含 0 至 3 个另外的选自 O 和 S 的杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物：

Y 是 C(R₂₇)(R_{27'})C(R₂₈)(R_{28'})；

X 是 C(R₃₀)=C(R_{30'})；

Q 是饱和的单环的 5-7 元氮杂环，其包含要素 C(R₄₅)((CH₂)_o-N(R₅₃)(R₅₄))；

R₄₅ 是 H；

o 是 0、1、2；

R₅₃ 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-链烯基、(C₃-C₈)-炔基、(C(R₅₈)(R₅₉))_q-R₆₀；

R₅₄ 是 (C(R₅₈)(R₅₉))_q-R₆₀、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R₅₇)、CO(C(R₆₁)(R₆₂))_r-R₆₃；

R₅₈、R₅₉ 彼此独立地是 H、OH；

q 是 1、2、3、4；

R₆₀、R₆₃

彼此独立地是 F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R₇₄)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元的单环、二环或螺环，其不包含杂原子，并且该 3-12 元环可以包含进一步的取代基如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物：

Y 是 C(R₂₇)(R_{27'})C(R₂₈)(R_{28'})；

X 是 $C(R30)=C(R30')$;

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 $C(R45)((CH_2)_o-N(R53)(R54))$;

R45 是 H;

o 是 0、1、2;

R53 是 H、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_8) -链烯基、 (C_3-C_8) -炔基、 $(C(R58)(R59))_q-R60$;

R54 是 $(C(R58)(R59))_{q^*}-R60'$;

q^* 是 0;

R60' 是 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基、3-12 元的单环、二环或螺环, 其不包含杂原子, 并且该 3-12 元环被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、氧代基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基和 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物:

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$;

X 是 $C(R30)=C(R30')$;

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 $C(R45)((CH_2)_o-N(R53)(R54))$;

R45 是 H;

o 是 0、1、2;

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起构成 5 至 6 元单环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、 CF_3 、O- (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 $CO(R64)$ 、氧代基、OH、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羟基- (C_1-C_4) -烷基、 $N(R67)CO(R68)$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物:

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$;

X 是 $C(R30)=C(R30')$;

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 $C(R45)((CH_2)_o-N(R53)(R54))$;

o 是 0、1、2;

R53 和 **R54** 与它们所键合的氮原子一起构成 4 或 7 元单环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、 CF_3 、O-(C_1-C_8)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、CO(**R64**)、氧代基、OH、(C_1-C_4)-烷氧基-(C_1-C_4)-烷基、羟基-(C_1-C_4)-烷基、N(**R67**)CO(**R68**)、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

另一个非常特别优选的本发明的实施方案是其中各含义如下的化合物:

Y 是 $C(R27)(R27')C(R28)(R28')$;

X 是 $C(R30)=C(R30')$;

Q 是饱和的单环 5-7 元氮杂环, 其包含要素 $C(R45)((CH_2)_o-N(R53)(R54))$;

R53 和 **R54** 与它们所键合的氮原子一起构成 6 至 10 元的二环或螺环, 除了该氮原子以外, 其还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子, 并且可以另外被一个或多个下列取代基取代: F、Cl、Br、 CF_3 、O-(C_1-C_8)-烷基、(C_1-C_6)-烷基、CO(**R64**)、氧代基、OH、(C_1-C_4)-烷氧基-(C_1-C_4)-烷基、羟基-(C_1-C_4)-烷基、N(**R67**)CO(**R68**)、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基。

本发明通式 I 的化合物可以类似于本领域技术人员已知的方法加以制备。制备本发明通式 I 的化合物的合适方法如例如下文所述(特别是参见方法 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AH、AI、AJ、AK、AL 和流程图 1 至 5)。

制备本发明通式 I 的化合物的新的反应顺序包括下列步骤:

i) 将在邻位烷基化、优选甲基化的芳族羧酸二金属化, 生成二价阴离子,

用醛或者释放醛的试剂如低聚甲醛捕捉所生成的二价阴离子，生成相应的取代的芳族羧酸，其在羧酸基团的邻位具有羟基烷基取代基，在适宜的情况下，通过消除水由在羧酸基团的邻位具有羟基烷基取代基的取代的芳族羧酸制备相应的二环内酯；

ii) 随后使在羧酸基团的邻位具有羟基烷基取代基的取代的芳族羧酸或者在适宜的情况下相应的二环内酯与卤化剂反应，生成相应的卤代烷基-取代的芳酰基卤化物；

iii) 随后使卤代烷基-取代的芳酰基卤化物与芳族伯胺反应，随后通过加入碱将所得的反应产物环化，得到吡啶酮-稠合的芳族化合物；和

iv) 在适宜的情况下使吡啶酮-稠合的芳族化合物进一步反应；
生成式 I 化合物。

根据通式 I 的化合物的取代方式，在步骤 iii) 中的反应之后直接得到所需化合物，或者在适宜的情况下需要进一步反应(步骤 iv))，目的是得到所需的通式 I 化合物。用于进行上述方法的各步骤的合适的反应条件是本领域技术人员已知的。

所述步骤的优选实施方案以及在这些步骤中所采用的起始物质的制备是本领域技术人员已知的，如下文和例如所述流程图和方法以及实施例中所所述。

本发明进一步涉及式 I 化合物和它们的药物组合物作为 MCH 受体配体的用途。本发明的 MCH 受体配体特别适合作为 MCH1R 活性的调控剂。

MCH 在调节能量平衡中的作用现在已有详尽的文献记载(Qu, D.等人 Nature 1996, 380, 243-7; Shimada, M.等人 Nature 1998, 396, 670-4; Chen, Y 等人 Endocrinology 2002, 143, 2469-77; Endocrinology 2003, 144, 4831-40; Review: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Shi, Y., Peptides 2004, 25, 1605-11)。

还表明 MCH 拮抗剂能对中枢相关障碍例如焦虑状态、抑郁具有有益的影响(Borowsky, B.等人 Nature Medicine 2002, 8, 825-30; Review: G.

Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Chaki, S.等人, Drug Dev. Res. 2005, 65, 278-290; Dyck, B., Drug Dev. Res. 2005, 65, 291-300)。

这类化合物特别适合用于治疗 and/或预防

1. 肥胖

2. 糖尿病, 尤其是2型糖尿病, 包括预防与其相关的后遗症。

就此而言, 具体的方面有

- 高血糖,
- 胰岛素抵抗的改善,
- 葡萄糖耐量的改善,
- 胰腺 β 细胞的保护,
- 大血管和微血管障碍的预防

3. 血脂异常和其后遗症, 例如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管障碍等, 尤其是以下列因素中的一种或多种为特征的那些(但不局限于此):

- 高血浆甘油三酯浓度、高餐后血浆甘油三酯浓度,
- 低HDL胆固醇浓度

4. 各种其它可能与代谢综合征相关的病症, 如:

- 血栓形成、易凝和促血栓形成阶段(动脉和静脉),
- 高血压,
- 心力衰竭, 例如(但不局限于)心肌梗死、高血压性心脏病或心肌病后心力衰竭

5. 精神病学适应症, 如

- 抑郁,
- 焦虑状态,
- 昼夜节律紊乱,
- 情感障碍,
- 精神分裂症,
- 成瘾性障碍。

制剂

式 I 化合物达到所需生物学作用所必需的量取决于多种因素, 例如所选择的具体化合物、预期用途、施用方式和患者的临床情况。日剂量一般为 0.001mg 至 100mg(通常 0.01mg 至 50mg)/天/千克体重, 例如 0.1-10mg/kg/天。静脉内剂量可以是例如 0.001mg 至 1.0mg/kg, 其可适宜地以 10ng-100ng/kg/分钟输注施用。用于这些目的的适合的输液可含有例如每毫升 0.1ng 至 10mg、通常 1ng 至 10mg。单剂量可含有例如 1mg 至 10g 活性成分。因此, 注射用安瓿可含有例如 1mg 至 100mg, 可口服施用的单剂量制剂如片剂或胶囊剂可含有例如 0.05-1000mg, 通常 0.5-600mg。就上述病症的治疗而言, 式 I 化合物可以以化合物本身的形式被使用, 但是它们优选地是含有可接受的载体的药物组合物的形式。当然载体必须是可接受的, 含义是其与组合物中的其它成分相容并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或者是固体和液体, 优选与化合物一起配制成单剂量, 例如片剂, 其可含有 0.05%-95%重量的活性成分。也可以存在包括其它式 I 化合物在内的其它药学活性物质。本发明的药物组合物可以通过已知的制药方法之一制备, 这些方法基本上由混合各成分与药理学可接受的载体和/或赋形剂组成。

本发明的药物组合物是适于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和胃肠外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)施用的那些, 但是最适合的施用方式在每种个体情况下取决于所要治疗的病症的性质与严重性和在每种情况中使用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也被本发明的范围所涵盖。优选耐酸-和耐胃液-制剂。适合的耐胃液的包衣包括醋酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服施用的合适的药物制剂可以是独立单元例如胶囊剂、扁囊剂、吮吸片(suckable tablet)或片剂的形式, 其各自含有确定量的至少一种式 I 化合物; 粉末或颗粒的形式; 在水性或非水性液体中的溶液或混悬液的形式; 或者水包油型或油包水型乳剂的形式。如已经提及的那样, 这些

组合物可以用任何适合的制药方法来制备,所述方法包括其中使活性成分与载体(其可以包含一种或多种另外的成分)相接触的步骤。组合物一般是通过将活性成分与液体和/或研细的固体载体进行均匀和均质混合、之后如果必要将该产品成型来制备的。因此,例如,片剂可以通过将化合物的粉末或颗粒(在适宜的情况下还包含一种或多种另外的成分)压制或模制来制备。压制片可以通过将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的化合物(在适宜的情况下其混合有粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种(或多种)表面活性剂/分散剂)在合适的机器中进行压片来制备。模制片可以通过将粉末形式的并且用惰性液体稀释剂润湿的化合物在合适的机器中进行模制来制备。

适于经口(舌下)施用的药物组合物包括含有至少一种式 I 化合物和矫味剂、通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的吮吸片以及包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的所述化合物的软锭剂(pastille)。

适于胃肠外施用的药物组合物优选包括至少一种式 I 化合物的无菌水性制剂,其优选与预期接受者的血液等张。这些制剂优选静脉内施用,但是也可通过皮下、肌肉或皮内注射进行施用。这些制剂可优选通过将化合物与水混合并使所得溶液无菌和与血液等张来制备。本发明的注射用组合物一般含有 0.1-5 重量%的活性化合物。

适于直肠施用的药物组合物优选是单剂量栓剂的形式。它们可通过将至少一种式 I 化合物与一种或多种常规的固体载体例如可可脂混合并且将所得混合物成形来制备。

适于局部用于皮肤的药物组合物优选是软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体有矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、醇和这些物质中两种或两种以上的组合。活性成分一般以组合物重量的 0.1-15%、例如 0.5-2% 的浓度存在。

也可以透皮施用。适于透皮使用的药物组合物可以是适于与患者表皮长期紧密接触的单贴剂的形式。该类贴剂适宜地含有溶解和/或分散在胶粘剂中或分散在聚合物中的在酌情缓冲的水性溶液中的活性成分。合适的

活性成分浓度为约 1%至 35%，优选约 3%至 15%。活性成分特别是可以通过电转运或离子电渗疗法被释放，如例如 **Pharmaceutical Research, 2(6): 368 (1986)**中所述。

式 I 化合物的特点在于对脂类代谢的有益作用，它们特别适合在哺乳动物中用于减轻体重和用于在体重减轻后维持减轻的体重，和作为减食欲剂(anorectic agent)。所述化合物的特点在于可作为选择性 MCH1R 拮抗剂，它们毒性低、对代谢酶的影响小并且它们鲜有副作用。具体而言，本发明优选的化合物以 hERG 通道的低阻滞为特征。另外，优选的式 I 化合物可显著溶于水性系统，因而特别适合用于药物开发。此外，在从良好耐受的载体中口服施用后在体内试验模型中实现了药理作用。

所述化合物可以单独或者与其它减轻体重或减食欲活性成分组合使用。这类另外的减食欲活性成分如例如 **Rote Liste, 第 1 章**体重减轻剂/食欲抑制剂项下所述，也可以包括增加生物体能量周转、从而导致体重减轻的化合物或者以增加热量摄取不引起脂肪积存扩大和正常热量摄取引起生物体脂肪积存减少的方式影响生物体全身代谢的化合物。所述化合物适合用于预防、特别是治疗超重或肥胖。所述化合物还适合用于预防、特别是治疗 II 型糖尿病、动脉硬化和用于使脂类代谢正常化以及用于治疗高血压。

与其它药物的组合

本发明的化合物可单独施用或者与一种或多种另外的药理学活性物质组合施用，它们例如对代谢紊乱或经常与之有关的障碍具有有益作用。这类药物的实例有

1. 降血糖的药物，抗糖尿病药，
2. 治疗血脂异常的活性成分，
3. 抗动脉粥样硬化药物，
4. 抗肥胖剂，
5. 抗炎活性成分，

6. 治疗恶性肿瘤的活性成分,
7. 抗血栓形成活性成分,
8. 治疗高血压的活性成分,
9. 治疗心力衰竭的活性成分, 和
10. 治疗和/或预防由糖尿病导致的或者与糖尿病有关的并发症的活性成分,
11. 治疗神经变性疾病的活性成分,
12. 治疗中枢神经系统疾病的活性成分,
13. 治疗药物-、尼古丁-和酒精-成瘾的活性成分
14. 镇痛药

它们可以与本发明的式 I 化合物组合使用, 特别是用于实现活性的协同性提高。活性成分组合的施用可以通过将活性成分分别施用于患者或者以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合产品的形式来进行。

下面列出了适合用于组合产品的活性成分的实例:

在 Rote Liste 2006, 第 12 章中提到的所有抗糖尿病药; 在 Rote Liste 2006, 第 1 章中提到的所有体重减轻剂/食欲抑制剂; 在 Rote Liste 2006, 第 58 章中提到的所有降脂剂。下文提及的大多数活性成分都公开在 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 中。

抗糖尿病药包括: 胰岛素和胰岛素衍生物, 例如 Lantus® (参见 www.lantus.com) 或 Apidra® 或 WO 2005005477(诺和诺德公司(Novo Nordisk))中所述的那些; 速效胰岛素(参见 US 6,221,633); 可吸入胰岛素, 例如 Exubera®; 或口服胰岛素, 例如 IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn™ (杰雷克斯生物技术公司(Generex Biotechnology)); GLP-1 衍生物, 例如 exenatide、liraglutide 或在诺和诺德公司 A/S 的 WO 98/08871 或 WO2005027978 中、在泽兰公司(Zealand)的 WO 01/04156 中或在博福-益普生制药有限公司(Beaufour-Ipsen)的 WO 00/34331 中公开的那些、醋酸普兰林肽(Symlin; 阿米林制药公司(Amylin Pharmaceuticals)); 以及口服

有效的降血糖活性成分。

活性成分优选包括

磺酰脲类，

双胍类，

氯茴苯酸类(meglitinides)，

噁二唑烷二酮类，

噻唑烷二酮类，

葡糖苷酶抑制剂，

糖原磷酸化酶抑制剂，

胰高血糖素拮抗剂，

葡糖激酶活化剂，

果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂，

葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)调控剂，

谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂，

GLP-1 激动剂，

钾通道开放剂，例如在诺和诺德公司 A/S 的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中公开的那些，

二肽基肽酶 IV (DPP-IV)抑制剂，

胰岛素增敏剂，

参与刺激葡糖异生(gluconeogenesis)和/或糖原分解的肝酶的抑制剂，

葡萄糖摄取、葡萄糖转运和葡萄糖再吸收的调控剂，

11 β -HSD1 抑制剂，

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制剂，

钠-依赖性葡萄糖转运蛋白 1 或 2(SGLT1, SGLT2)的调控剂，

改变脂类代谢的化合物，如抗高脂血(antihyperlipidemic)活性成分和抗脂血(antilipidemic)活性成分，

减少食物摄取的化合物，

增加热产生的化合物，

PPAR 和 RXR 调控剂, 和
作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀或 L-659699 组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂例如依泽替米贝、替奎安、帕马昔、FM-VP4(二氢谷甾醇/菜油甾醇抗坏血酰磷酸酯; 福布斯医药技术公司 (Forbes Medi-Tech), WO2005042692)、MD-0727 (麦克百公司 (Microbia Inc.), WO2005021497) 组合施用或者与 WO2002066464(寿制药株式会社 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.))、WO2005062824(默克公司 (Merck & Co.))或 WO2005061451 和 WO2005061452(阿斯利康公司 (AstraZeneca AB))中所述的化合物组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 PPAR γ 激动剂例如罗格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011(利格列酮(rivoglitazone))组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 PPAR α 激动剂例如 GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945 组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与混合型 PPAR α/γ 激动剂例如莫格他唑(muraglitazar)、tesaglitazar、naveglitazar、LY-510929、ONO-5129、E-3030 或者 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115 和 WO2006018116 或 J.P. Berger 等人, TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 PPAR δ 激动剂

例如 GW-501516 或者 WO2005097762 、 WO2005097786 、 WO2005097763 和 WO2006029699 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 metaglidasen 或与 MBX-2044 或其它部分 PPAR γ 激动剂/拮抗剂组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与贝特类例如非诺贝特、氯贝特或苯扎贝特组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 MTP 抑制剂例如英普他派、BMS-201038、R-103757 或者 WO2005085226 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 CETP 抑制剂例如 torcetrapib 或 JTT-705 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与胆汁酸吸收抑制剂(例如参见 US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568)例如 HMR 1741 或者 DE 10 2005 033099.1 和 DE 10 2005 033100.9 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与聚合型胆汁酸吸附剂例如消胆胺或考来维仑组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见 US 6,342,512)例如 HMR1171、HMR1586 或者 WO2005097738 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 Omacor®(ω -3 脂肪酸；高度浓缩的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的乙基酯)组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 ACAT 抑制剂例如阿伐麦布组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与抗氧化剂例如 OPC-14117、普罗布考、生育酚、抗坏血酸、 β -胡萝卜素或硒组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与维生素例如维生素 B6 或维生素 B12 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与脂蛋白脂酶调控剂例如 ibrolipim (NO-1886) 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂例如 SB-204990 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与角鲨烯合成酶抑制剂例如 BMS-188494 或者 WO2005077907 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与脂蛋白(a)拮抗剂例如 gemcabene (CI-1027) 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 HM74A 受体激动剂例如烟酸组合施用。

在本发明的一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与脂酶抑制剂例如奥利司他或西替利司他(cetilistat)(ATL-962)组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与胰岛素组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与磺酰脲类例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与双胍类例如二甲双胍组合施用。

在另一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与氯茴苯酸类例如瑞格列奈或那格列奈组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与噻唑烷二酮类例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或者在 Dr. Reddy's Research Foundation 的 WO 97/41097 中公开的化合物、特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂例如米格列醇或阿卡波糖组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与一种以上的上述化合物组合施用,例如与磺酰脲类和二甲双胍组合施用、与磺酰脲类和阿卡波糖组合施用、与瑞格列奈和二甲双胍组合施用、与胰岛素和磺酰脲类组合施用、与胰岛素和二甲双胍组合施用、与胰岛素和曲格列酮组合施用、与胰岛素和洛伐他汀组合施用等。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与影响肝葡萄糖产生的物质例如 PSN-357 或 FR-258900 或者 WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与胰高血糖素受体拮抗剂例如 A-770077、NNC-25-2504 或者 WO2004100875 或 WO2005065680 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与葡糖激酶活化剂组合施用,所述葡糖激酶活化剂例如 RO-4389620、LY-2121260 (WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50 或者例如在 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021、WO 06016178、WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939、WO 04052869、EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145、WO 05123132、WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738、WO 05090332、WO 04063194、WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 或 WO 05121110 中所述的那些。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与葡糖异生抑制剂例如 FR-225654 组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与果糖-1,6-二磷酸酶

(FBPase)抑制剂例如 CS-917 组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)调控剂例如 KST-48 (D.-O. Lee 等人: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004))组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂例如 WO2004101528 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与二肽基肽酶 IV (DPP-IV)抑制剂组合施用，所述二肽基肽酶 IV 抑制剂例如维达列汀(vildagliptin) (LAF-237)、西他列汀(sitagliptin)(MK-0431)、saxagliptin (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X 或者 WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005012308、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中所述的那些。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 11- β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11 β -HSD1)抑制剂组合施用，所述 11- β -羟基类固醇脱氢酶 1 抑制剂例如 BVT-2733 或者例如 WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877 或 WO2005097759 中所述的那些。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 抑制剂例如 WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/ 或 DE 10 2004

060542.4 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与钠-依赖性葡萄糖转运蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)的调控剂例如 KGA-2727、T-1095 和 SGL-0010、AVE 2268 和 SAR 7226 或者例如 WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630 中或 A. L. Handlon 在 Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与 GPR40 调控剂组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与激素-敏感性脂酶(HSL)抑制剂例如 WO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、WO2005073199 或 WO03/051842 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)抑制剂例如 WO199946262、WO200372197、WO2003072197 或 WO2005044814 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂例如 WO2004074288 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)抑制剂组合施用,所述糖原合成酶激酶 3 β 抑制剂例如 US2005222220、WO2005085230、WO2005111018、PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117 中所述的那些。

在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与蛋白激酶 C β (PKC β)抑制剂例如 ruboxistaurin 组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与内皮素 A 受体拮抗剂例如 avosentan (SPP-301) 组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与 “I- κ B 激酶” 抑制剂 (IKK 抑制剂) 例如 WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或 WO2005097129 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与糖皮质激素受体调控剂例如 WO2005090336 中所述的那些组合施用。

在另一个实施方案中，至少一种式 I 化合物与下列物质组合施用：
CART 调控剂(参见 “可卡因-苯丙胺调节的转录影响小鼠的能量代谢、焦虑和胃排空(Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice)” Asakawa, A. 等人: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
NPY 拮抗剂，例如萘-1-磺酸{4-[(4-氨基喹唑啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基}酰胺盐酸盐(CGP 71683A);
肽 YY 3-36 (PYY3-36) 或类似化合物，例如 CJC-1682 (经由 Cys34 与人血清白蛋白耦合的 PYY3-36)、CJC-1643(在体内与血清白蛋白耦合的 PYY3-36 衍生物)或者 WO2005080424 中所述的那些;
大麻素受体 1 拮抗剂(例如利莫那班、SR147778 或者例如 EP 0656354、WO 00/15609、WO02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、

WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509 或 WO2005077897 中所述的那些);

MC4 激动剂(例如 1-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]酰胺;(WO 01/91752))或者 LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141 或者 WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076 或 WO2004072077 中所述的那些;

食欲素(orexin)受体拮抗剂(例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A)或者例如 WO200196302、WO200185693、WO2004085403 或 WO2005075458 中所述的那些);

组胺 H3 受体激动剂(例如 ABT-834、ABT-239、3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)丙烷-1-酮草酸盐(WO 00/63208)或者 WO200064884、WO2005082893、FR2870846、WO2005037810、Celanire, S.等人, Drug Discovery Today 2005, 10, 1613-1627 中所述的那些);

CRF 拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585));

CRF BP 拮抗剂(例如尿皮质素(urocortin));

尿皮质素激动剂;

β 3 激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐(WO 01/83451));

MSH(促黑激素)激动剂;

MCH(黑色素浓集激素)受体拮抗剂(例如 NGD-4715、AMG-076、NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430 或者诸如 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780 中所述的化合物);

CCK-A 激动剂(例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)、SR-146131 (WO 0244150)或 SSR-125180);

血清素再摄取抑制剂(例如右旋芬氟拉明);

混合型血清素能和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549);

5-HT 受体激动剂, 例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111);

5-HT_{2C} 受体激动剂(例如 APD-356、BVT-933 或者 WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859 中所述的那些);

5-HT₆ 受体拮抗剂, 例如 WO2005058858 中所述的那些;

铃蟾肽受体激动剂(BRS-3 激动剂);

甘丙肽受体拮抗剂;

生长激素(例如人生长激素或 AOD-9604);

生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695));

生长激素促分泌物受体拮抗剂(ghrelin 拮抗剂), 例如 A-778193 或者

WO2005030734 中所述的那些;

TRH 激动剂(参见例如 EP 0 462 884);

解偶联蛋白 2 或 3 调控剂;

瘦素激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 用作治疗肥胖的潜在手段的瘦素激动剂(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity). *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

DA 激动剂(溴隐亭或 Doprexin);

脂酶/淀粉酶抑制剂(例如 WO 00/40569 中所述的那些);

二酰基甘油 O-酰基转移酶(DGAT)抑制剂, 例如 US2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492 或 WO2005013907 中所述的那些;

脂肪酸合成酶(FAS)抑制剂, 例如 C75 或者 WO2004005277 中所述的那些;

肽胃泌酸调节素(oxyntomodulin);

油酰-雌酮;

或者甲状腺激素受体激动剂, 例如 KB-2115 或者 WO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 中所述的那些。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是瘦素; 参见例如“瘦素的治疗应用展望(Perspectives in the therapeutic use of leptin)”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是芬氟拉明或右旋芬氟拉明。

在另一个实施方案中, 另外的活性成分是西布曲明。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是吗啉啉或苯丁胺。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与膨胀剂(bulking agent)、

优选不溶性膨胀剂(参见例如 Carob/Caromax® (Zunft H J 等人, 用于治疗高胆固醇血症的角豆果肉制品(Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia), ADVANCES IN THERAPY (2001 年 9 月-10 月), 18(5), 230-6)组合施用。Caromax 是一种由位于 Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main 的诺维营养剂和食品添加剂有限公司(Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH)提供的含角豆胶的产品)。可以在一个制剂中或通过分别施用式 I 化合物和 Caromax®来实现与 Caromax®的组合。就此而言, Caromax®也可以以食物产品的形式施用, 例如以焙烤食品或早餐棒(muesli bar)的形式施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 PDE(磷酸二酯酶)抑制剂例如 WO2003/077949 或 WO2005012485 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 NAR-1(烟酸受体)激动剂例如 WO2004094429 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 CB2(大麻素受体 2)激动剂例如 US2005/143448 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 H1(组胺受体 1)激动剂例如 WO2005101979 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与丁氨苯丙酮(Bupropion)例如 WO2006017504 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与阿片类(Opiat)受体拮抗剂例如 WO2005107806 或 WO2004094429 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与中性内肽酶抑制剂例如 WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022 或 WO2002047670 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与 NPY(神经肽 Y)调控剂例如 WO2002047670 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 至少一种式 I 化合物与钠/氢交换蛋白抑制剂例如 WO2003092694 中所述的那些组合施用。

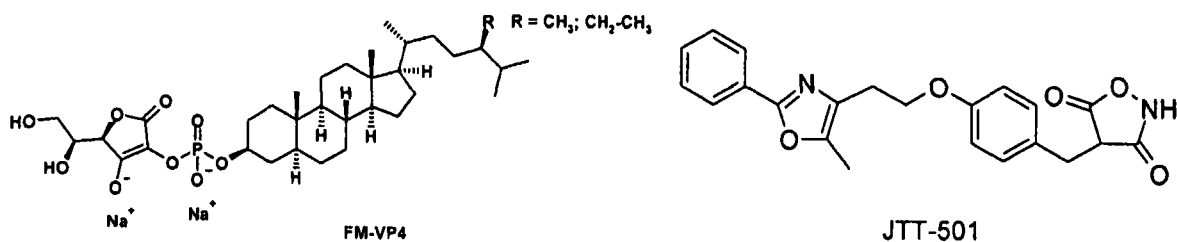
在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与糖皮质激素受体调控剂例如 WO2005090336 中所述的那些组合施用。

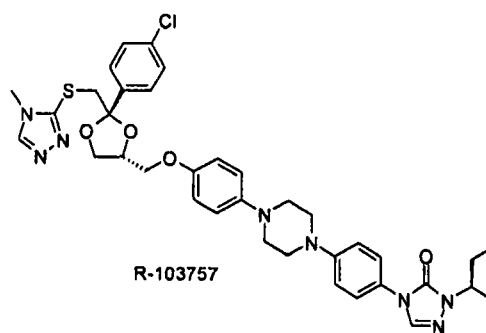
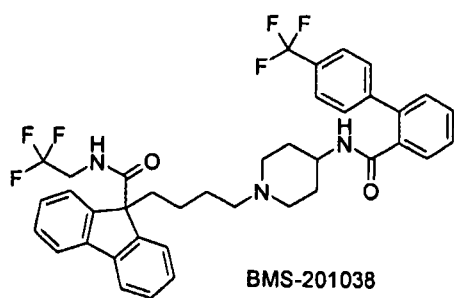
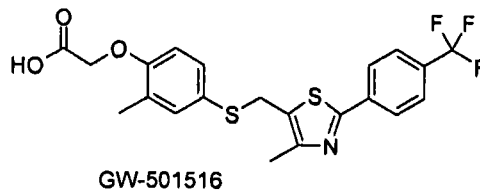
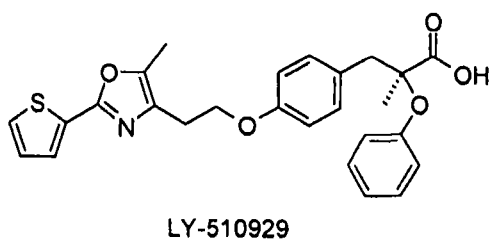
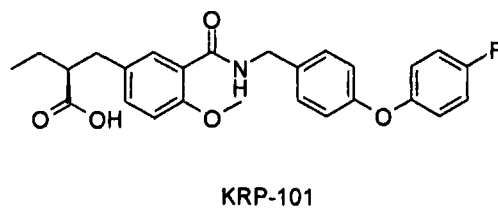
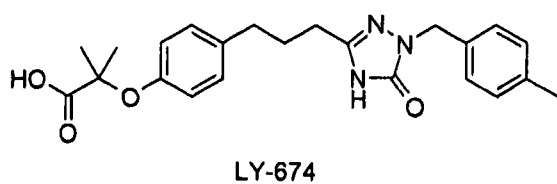
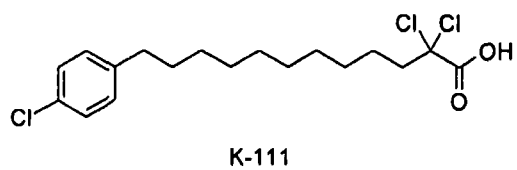
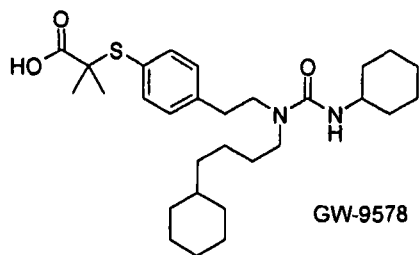
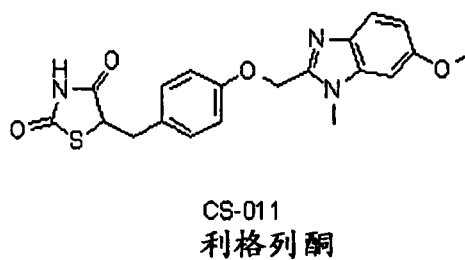
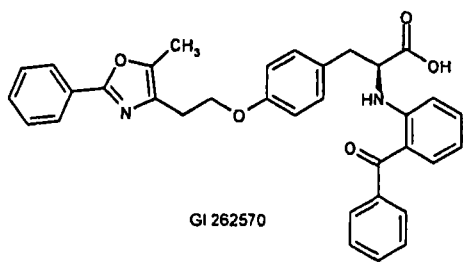
在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与烟碱受体激动剂例如 WO2004094429 中所述的那些组合施用。

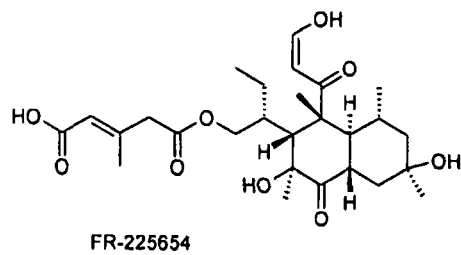
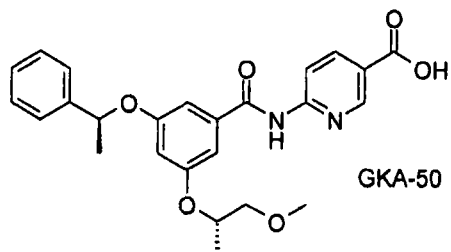
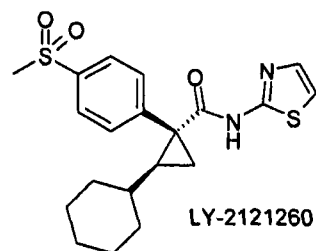
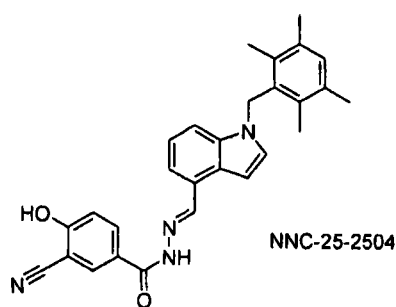
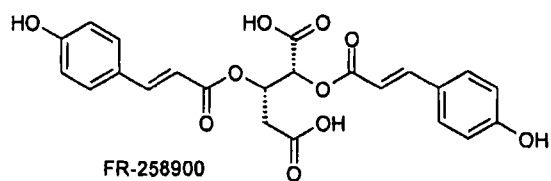
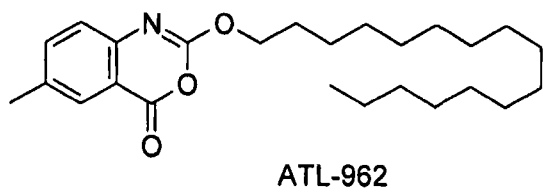
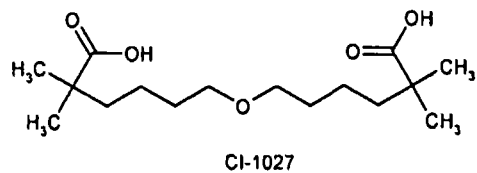
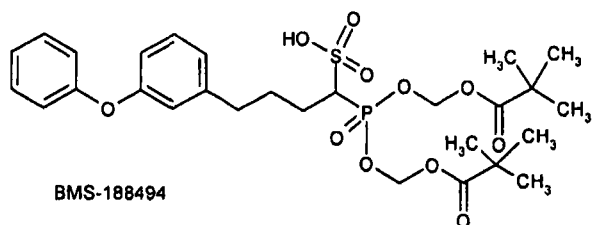
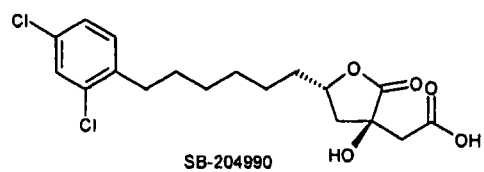
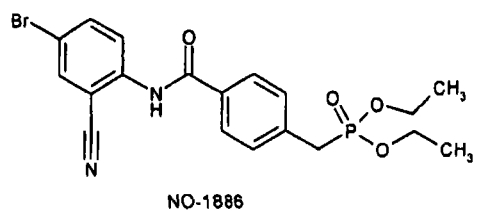
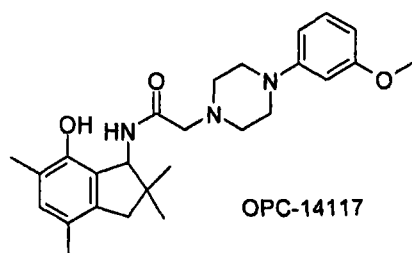
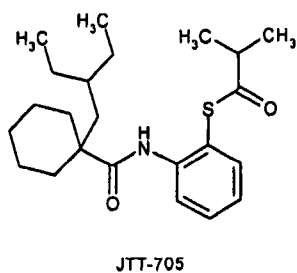
在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与 NRI(去甲肾上腺素再摄取抑制剂)例如 WO2002053140 中所述的那些组合施用。

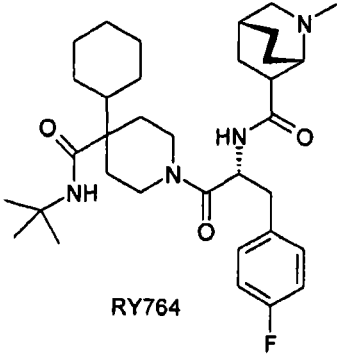
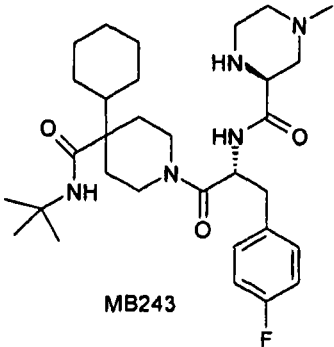
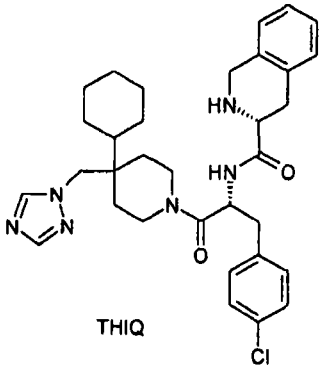
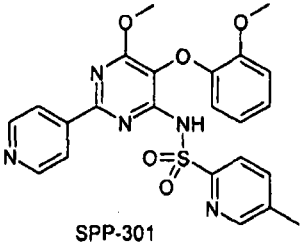
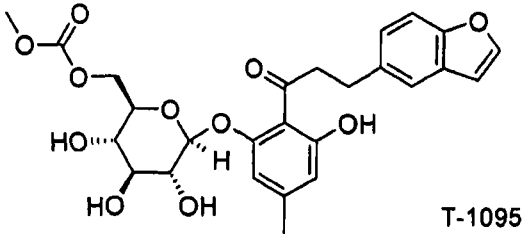
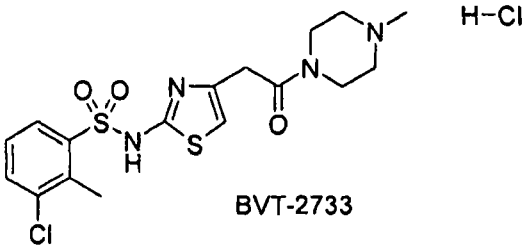
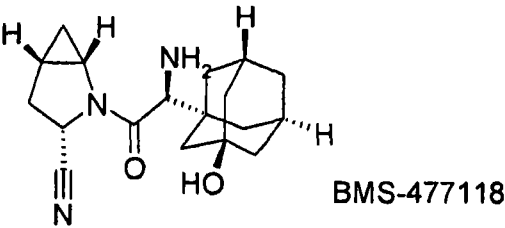
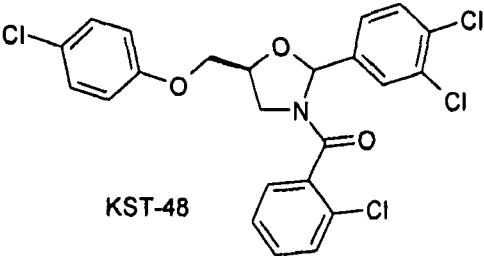
在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与 MOA(E- β -甲氧基丙烯酸酯)例如 segeline 或者例如 WO2002053140 中所述的那些组合施用。

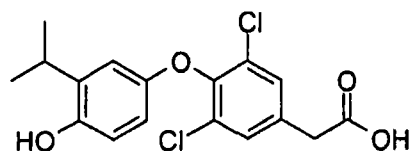
在一个实施方案中,至少一种式 I 化合物与抗血栓形成活性成分例如氯吡格雷组合施用。











KB-2115

在一个实施方案中，式 I 化合物与对冠脉循环和血管系统具有作用的药物例如 ACE 抑制剂(例如雷米普利)、作用于血管紧张素-肾素系统的药物、钙拮抗剂、 β 阻滞剂等组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与具有抗炎作用的药物组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与用于癌症治疗和癌症预防的药物组合施用。

不言而喻，本发明的化合物与一种或多种上述化合物以及任选一种或多种其它药理学活性物质的每种适合的组合均被包括在本发明的范围内。

试验模型

利用各种试验模型可以测试本发明的化合物作为活性药物成分的适合性。下文以举例方式描述了这类试验模型。

在体外对MCH受体的影响；MCH1R拮抗剂的功能IC₅₀值的测定

类似于 Audinot 等人(J. Biol. Chem. **276**, 13554-13562, 2001)的描述进行人 MCH 受体的 cDNA 的克隆、表达人 MCH 受体的重组 HEK293 细胞系的制备和重组细胞系的功能测定。但是与该参考文献的差异是使用来自 EDGE 生物系统公司(EDGE Biosystems)(USA)的质粒 pEAK8 来构建表达载体。用于转染的宿主是名为“PEAK 稳定细胞”的转化 HEK 细胞系(同样来自 EDGE 生物系统公司)。利用仪器生产商的方案借助来自分子装置公司(Molecular Devices)(USA)的 FLIPR 仪器在本发明的配体的存在下在加入激动剂(MCH)后进行细胞钙流量的功能测量。本发明的化合物显著抑制(>30%)由激动剂诱发的信号，其浓度为 100 μ M，优选 10 μ M，特别优选 1 μ M，非常特别优选 100nM，非常非常特别优选 10nM。

除了功能活性以外，还可按照 Audinot 等人(Br. J. Pharmacol. 2001,

133, 371-378)测定对MCH1R的亲合性。本发明优选的化合物的IC₅₀小于1 μ M, 特别优选小于100nM, 非常特别优选小于10nM, 非常非常特别优选小于1nM。

雌性 NMRI 小鼠的乳摄入

测试对雌性 NMRI 小鼠的减食欲作用。撤除饲料 24 小时后, 腹膜内或者优选通过管饲口服施用供试物质。将动物单独笼养, 使其自由饮水, 在施用产物后 30 分钟提供炼乳。每半小时测定炼乳消耗量, 测定 7 小时, 观察动物的总体状况。与介质处理的对照动物比较所测得的乳消耗量。

介质本身对食物摄入没有影响。用于施用的优选的耐受介质是例如羟乙基纤维素(0.5%, 在水中)或 Solutol HS15 (5%, 在羟乙基纤维素(0.5%, 在水中)中)。

雌性 Wistar 大鼠的食物和水摄入

作为测试对 NMRI 小鼠的减食欲作用的替代选择, 也可以类似地使用体重约 220-250g 的雌性 Wistar 大鼠。在研究开始之前, 使动物适应实验环境。在一个实施方案中, 使动物自由接近饲料和水, 直至实验开始。在另一个实施方案中, 在施用前 24 小时撤除动物饲料。对于供试物质的研究而言, 将动物单独笼养, 使其自由接近饲料和水。利用计算机辅助系统(TSE Drinking & Feeding Monitor)历经 22 小时每 30 分钟连续测量饲料摄入量和水摄入量。与介质处理的对照动物比较测得的饲料和水消耗量。

饮食诱发的肥胖小鼠和标准饲喂小鼠的体重增加

对于这些研究而言, 使5周龄(断奶期)的雄性C57BL6J小鼠适应标准供养饮食或者高脂并因此高能量的饮食。12周后, 正常饲喂的苗条小鼠通常已经达到约25g的体重, 脂肪饲喂的小鼠已经达到约35g的体重。单独笼养动物, 逐一测定饲料摄入量和水摄入量。在实验期间使其自由接近饲料和水。口服使用在介质中的供试物质, 并且总是与平行包括的介质对照比

较测试。介质本身对饲料摄入没有影响，介质通常为羟乙基纤维素(0.5%，在水中)或Solutol HS15 (5%，在羟乙基纤维素(0.5%，在水中)中)。每组饮食诱发的肥胖小鼠都保留一组相应的苗条小鼠。

通过分别重新称量所供应的饲料和水，在第一周的每一天、然后每周一次测定饲料消耗量和水消耗量。每天测量体重。

在处置之前和结束时采集血样，以便测定提供关于中间代谢变化的信息的血清参数。另外，还可借助阻抗测量(TOBEC法)来测定活体动物的体脂含量。

微核试验(体外)

微核试验(体外)的目标是在有或没有 S9 肝组织匀浆的代谢活化作用下检查供试化合物是否具有在各种细胞系或原代培养物中引发微核(小的膜-结合 DNA 片段)形成的潜力。通过着丝点的免疫化学标记或者通过用 FISH 对 DNA 片段染色(荧光原位杂化)方法该试验系统使得可区分供试化合物的诱裂与非整倍诱变(aneugenic)潜力。

简要描述：在 96 孔微量滴定板中将细胞用供试化合物处理。处理时间通常在有代谢活化作用时为 3 小时或者在没有代谢活化作用时为 24 小时。处理结束后 24 小时，将细胞分离、固定并染色。根据以生长百分比表示的相对细胞生长或者考虑与阴性对照相比的种群倍增的倍增时间评估供试化合物的细胞毒性。最高供试浓度应当显示存活细胞少于 30%，或者应当是观察到供试化合物沉淀的浓度。每种供试浓度应当进行一式两份的测定。该实验的精确详细说明参见 Kirsch-Volders 等人(Mutation Res. 2003, 540, 153-163)。

评价：结构上或数量上的染色体损害被报道为在三种可分析的供试浓度下在全部 1000 个细胞中具有微核的细胞数量的增加。在下列情况下试验结果被视为阳性：

a)具有微核的细胞数量的增加与阴性对照(溶剂或未处理的)相比是显著的，或者

b)微核的数量与阴性对照相比浓度依赖性地增加至生物学上相关的程度。

阳性对照必须与阴性对照相比显示明显的统计学上显著的作用。

本发明优选的化合物在微核试验中是阴性的。

AMES II 试验

AMES II 试验的目标是检查供试化合物是否具有诱变潜力。

简要描述：在有或没有 S9 肝组织匀浆的代谢活化作用下，在 384 孔微量滴定板中，将混和细菌菌株(混和菌株，6 种不同的鼠伤寒沙门氏杆菌 (*Salmonella typhimurium*) 菌株，各自在组氨酸操纵子中具有错义点突变)和用于检测移码突变的鼠伤寒沙门氏杆菌菌株 TA98 用各种浓度的供试物质处理(精确的实验描述参见文献：P. Gee, D.M. Maron, B.N. Ames; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 11606 和 Flückiger-Isler 等人; Mutation Res. 2004, 558, 181 和其引用的文献)。

诱变性供试化合物导致回复突变，从而恢复内源性组氨酸生物合成的功能性。突变的细菌因而能够分裂和扩充成细菌集落。

评价：如果由于细菌的突变导致了细菌生长增加，那么在生长培养基中酶被消化。结果，培养基的 pH 下降，所加入的指示剂(溴甲酚紫)的颜色从淡紫色变为黄色。如果其中在一浓度下观察到颜色变化的孔的数量与对照相比显著增加，则试验结果被视为阳性。

本发明优选的化合物在 AMES II 试验中是阴性的。

细胞毒性试验

a) LDH 释放

LDH(乳酸脱氢酶)释放试验的目标是检查化合物是否损害细胞壁的完整性，从而可以导致细胞死亡。

简要描述：用比色法测量由细胞损害引起的从细胞溶胶进入细胞上清液的 LDH 活性。将细胞用供试化合物处理。按照生产商的信息，取出 50 微升培养物上清液，与反应溶液混合(LDH 药盒，罗氏公司(Roche)，

Mannheim)。LDH 催化乳酸根向丙酮酸根转化。在此期间，NAD⁺被还原为 NADH/H⁺。在所加入的黄递酶以及加入的黄色四唑鎓盐的影响下，后者继而还原为红色的甲臆。

评价：通过测量在 492nm 下的吸光度对甲臆进行定量(例如用 TECAN SPECTRAFluor Plus)。

本发明优选的化合物在低于 10 μ M 的浓度下显示没有显著的 LDH 活性增加。特别优选的化合物在低于 50 μ M 的浓度下显示没有增加。更进一步优选的化合物在低于 250 μ M 的浓度下显示没有增加。

b) 细胞内 ATP 含量

该试验的目标是测定总的细胞内 ATP 含量，其是能量水平、因而是细胞活力的量度。

简要描述：在微量滴定板的孔中，将 100 μ L 细胞培养基与 100 μ L CellTiter-Glo 试剂混合(按照生产商的说明：Promega Technical Bulletin No. 228, CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay)。将培养物在室温下振荡 2 分钟，然后温育 10 分钟，直至发光信号已稳定。

评价：记录发光，对一秒求积分(例如用 TECAN SPECTRAFluor Plus)。

本发明优选的化合物在低于 10 μ M 的浓度下显示没有显著的 ATP 水平减少。特别优选的化合物在低于 50 μ M 的浓度下显示没有减少。更进一步优选的化合物在低于 250 μ M 的浓度下显示没有减少。

c) 中性红摄取

该试验的目标是测量活体细胞的溶酶体/内体和空泡对中性红(NR)的摄取，其是细胞数量和活力的定量量度。

简要描述：将细胞用 150 μ L 预加热的磷酸盐缓冲溶液(PBS)洗涤，与 100 μ L NR 培养基一起于 37°C 在含有 7.5%二氧化碳的湿化气氛中温育 3 小时。温育后，除去 NR 培养基，将细胞用 150 μ L PBS 洗涤。除去 PBS，然后加入正好 150 μ L 乙醇/冰醋酸溶液。振荡 10 分钟后，从细胞中提取染料，得到均匀的染料溶液。精确的试验描述参见文献(E.

Borenfreund, J.A. Puerner, Toxicol. Lett. 1985, 24(2-3), 119-124).

评价：使用微量滴定板读数器在 540nm 下测定染料溶液的吸收，为乙醇/冰醋酸溶液的吸收之差。

HERG 通道阻滞

该试验的目标是测定供试化合物阻滞心 hERG 通道的浓度范围。hERG 通道负责人心脏的 I_{kr} 电流，它的阻滞与潜在致命的心律失常有关。

未来表达编码 hERG 通道的 cDNA，将其克隆到 pCDNA3 载体 (英杰公司 (Invitrogen)) 中。使用脂转染胺 (lipofectamine) (GIBCO/BRL, Grand Island, NY) 将中国仓鼠卵母细胞 (CHO, 美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection), Rockville, MD) 用 hERG cDNA 转染，使用 G418 (GIBCO/BRL, Grand Island, NY; 500 $\mu\text{g/mL}$) 对其进行选择。在 95% 空气/5% 二氧化碳的气氛中，在 HAM F-12 培养基上培养稳定表达 hERG 通道的 CHO 细胞，所述 HAM F-12 培养基补充有 10% 天然牛血清、1X 青霉素/链霉素和 500 $\mu\text{g/mL}$ G418。

在实验前 18-24 小时，将选择用于膜片钳实验的细胞接种在塑料载体上。利用 Axopatch 200B 放大器 (艾森仪器公司 (Axon Instruments), Foster City, CA) 借助全细胞型膜片钳技术的变型在室温下记录 hERG 通道电流。从 TW150F 玻璃毛细管 (世界精密仪器公司 (World Precision Instruments), Sarasota, FL) 制备电极 (3-6 兆欧电阻)，填充入吸移管溶液 (120 mM 天冬氨酸钾, 20 mM KCl, 4 mM Na_2ATP , 5 mM HEPES, 1 mM MgCl_2 ; 用 KOH 调节至 pH 7.2)。用正电压脉冲 (20mV)、然后用负脉冲 (-40mV) 诱导 hERG 通道电流，记录下来供后面的分析。一旦用对照溶液 (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2.8 mM NaOAc, 1 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES; 10 mM 葡萄糖, 1 mM CaCl_2 ; 用 NaOH 调节至 pH 7.4) 冲洗过的细胞的 hERG 通道电流稳定下来，就向细胞灌注溶解在上述对照溶液中的供试化合物 (稀释供试化合物的 10 或 100mM DMSO 溶液，以便 DMSO 含量不

超过 0.1%)。连续跟踪电流,直至不发生进一步的变化。用递增浓度的供试化合物重复相同的操作。测量每种浓度和每个细胞的最大 hERG 电流幅度,单位为皮安(pA)。在同一细胞中比较每种浓度的供试化合物以 pA 为单位的最大幅度与纯对照溶液的最大幅度,计算为对照值的%。

评价:在表达 hERG 通道的 3-5 个 CHO 细胞中测试各种浓度的供试化合物。利用非线性最小方差回归得到 IC₅₀ (GraphPAD Software, San Diego, CA)。

一般选择性

为了使不希望的副作用的危险最小,需要保持活性药物成分对生物学上重要的功能单元(例如受体、离子通道和酶;关于列表,参见例如 Whitebread, S.等人; Drug Discovery Today 2005, 10, 1421-33 和 Rolland, C.等人; J. Med. Chem. 2005, 48, 6563-6574)的非选择性作用尽可能地小。可以用各种专门化装置(例如 Cerep、Panlabs)在大量体外试验系统中进行一般选择性试验。

本发明的式 I 化合物作为选择性 MCH₁R 拮抗剂相对于其它蛋白质的亲和性表现出至少 30、优选 100、更优选 300、进而更优选 1000 倍的选择性系数。这类蛋白质的实例有血清素受体亚型(例如 5-HT_{2a} 受体)、毒蕈碱受体亚型(例如 M₁ 受体)、肾上腺素能受体亚型(例如 AR α 1a)、钠和钙通道(例如 L-型钙通道)。

在水性系统中的溶解度

物质在水性溶剂系统中的适当溶解度是(可再现的)药理作用的重要先决条件。可以借助各种方法测定在水性系统中的溶解度。下面给出了溶液沉淀法(“动态溶解度”)和研究固体样品溶解至平衡的方法(“热力学溶解度”)的合适实例。

a) 动态溶解度

在 96 孔微量滴定板中,将供试化合物的 DMSO 溶液(2.5mM; 0.5 μ L)吸移至 200 μ L 水性供试溶液(例如磷酸盐缓冲盐水, 10x, 1M, 西格玛公司

(Sigma), 调至 10mM, pH 7.4)中, 利用浊度计(例如 Nephelostar Galaxy, BMG Labtech)在所得 6.25 μ M 的供试化合物理论浓度下测量浊度。然后通过加入另外的 DMSO 溶液(2.5mM; 0.5 μ L)将供试化合物在水性供试溶液中的浓度升高至 12.5 μ M 的理论值, 重复浊度测量。进一步加入 DMSO 溶液(1 μ L, 2.5mM; 0.5 μ L, 10mM; 然后 9 x 1 μ L, 10mM, 导致理论浓度为 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M, 150 μ M, 200 μ M, 250 μ M, 300 μ M, 350 μ M, 400 μ M, 450 μ M 和 500 μ M), 在其间进行浊度测量, 从而完成测量过程。

评价: 将来自浊度计的浊度值对供试化合物在水性供试溶液中的理论浓度作图。一旦在理论浓度下检测到显著的浊度(例如超出水性供试溶液的对照值的 5 倍), 低于该值的浓度水平被规定为供试化合物在供试溶液中的溶解限度。因而, 最大可能测量范围以 <6.25 μ M、6.25 – 500 μ M 和 >500 μ M 的数值出现。

本发明优选的化合物在磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中显示出至少 12.5 μ M、更优选至少 50 μ M、进而更优选至少 250 μ M 的动态溶解度。

b) 热力学溶解度

与校准线中, 从供试化合物在 DMSO 中的系列稀释液(500 μ M, 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M 和 1 μ M)的 HPLC UV 测量得到的积分 UV 吸收显示与浓度线性相关。将供试化合物(500 μ g)与水性供试溶液(250 μ L)一起在封闭的容器(容量 1.5mL)中振荡 16 小时(微量离心管摇床(Eppendorf thermoshaker), 1400 rpm, 25°C, 遮盖避光)。然后使样品在最大转速下离心, 最后过滤上清液。借助 HPLC UV 测量直接分析经过过滤的上清液样品(见上)。在稀释(1 体积份上清液, 39 体积份供试溶液)后分析进一步的样品。

评价: 在所构建的校准线的基础上从所得的上清液样品的积分 UV 吸收计算未稀释上清液中的供试化合物浓度, 规定为供试化合物在各水性供试溶液中的溶解度。

水性供试溶液的实例是去离子水或者具有各种 pH 值的水性磷酸盐缓冲液(例如 pH 1.2; pH 4.0; pH 6.8; pH 7.4; pH 9.0), 它们可以通过用标

准方法稀释和用磷酸或氢氧化钠溶液调节而从商购溶液(磷酸盐缓冲盐水, 10x, 西格玛公司)制备。

本发明优选的化合物在磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中显示出至少 12.5 μ M、更优选至少 50 μ M、进而更优选至少 250 μ M 的溶解度。

渗透性

在 CACO-2/TC7 细胞中进行渗透性试验, 该细胞已在 Becton Dickinson 滤器(24 孔, 未涂层)上培养 21 天(具有高葡萄糖含量的 DMEM/Glutamax 1/Gibco, HEPES 25 mM, 1% NEAA, 10% FBS, 40 μ g/mL 庆大霉素; 37°C 周围温度; 95% 湿度和 10% CO₂ 含量)。在 20 μ M 供试化合物浓度(1% DMSO 的 HBSS 溶液)下用 pH 梯度(顶端: pH 6.5 和 0.5% BSA; 底侧: pH 7.4 和 5% BSA)测试渗透性。借助 LCMS/MS 进行分析。试验系统和实验操作参考的进一步描述参见 Balimane, P.V.; *Drug Discovery Today* 2005, 10(5), 335-343。

CYP 酶的抑制

根据生产商的推荐(参见网址 <http://www.bdbiosciences.com>)用重组酶(从贝克-迪克森公司(Becton Dickinson)获得)和荧光底物(BD/Gentest)测定 CYP 酶的抑制。试验系统和实验操作参考的进一步描述参见 Zlokarnik, G.; *Drug Discovery Today* 2005, 10(21), 1443-1450。

代谢稳定性

通过于 37°C 温育供试化合物(5 μ M)与微粒体肝级分(含 0.1% w/v BSA 的 1 mg/mL 蛋白质; 1 mM NADPH, 0.5% DMSO)来测定代谢稳定性。借助 LCMS/MS 在温育 0 和 20 分钟时进行分析。试验系统和实验操作参考的进一步描述参见 Plant, N.; *Drug Discovery Today* 2004, 9(7), 328-336 和 Lau, Y.Y. 等人; *Pharmaceutical Res.* 2002, 19(11), 1606-1610。

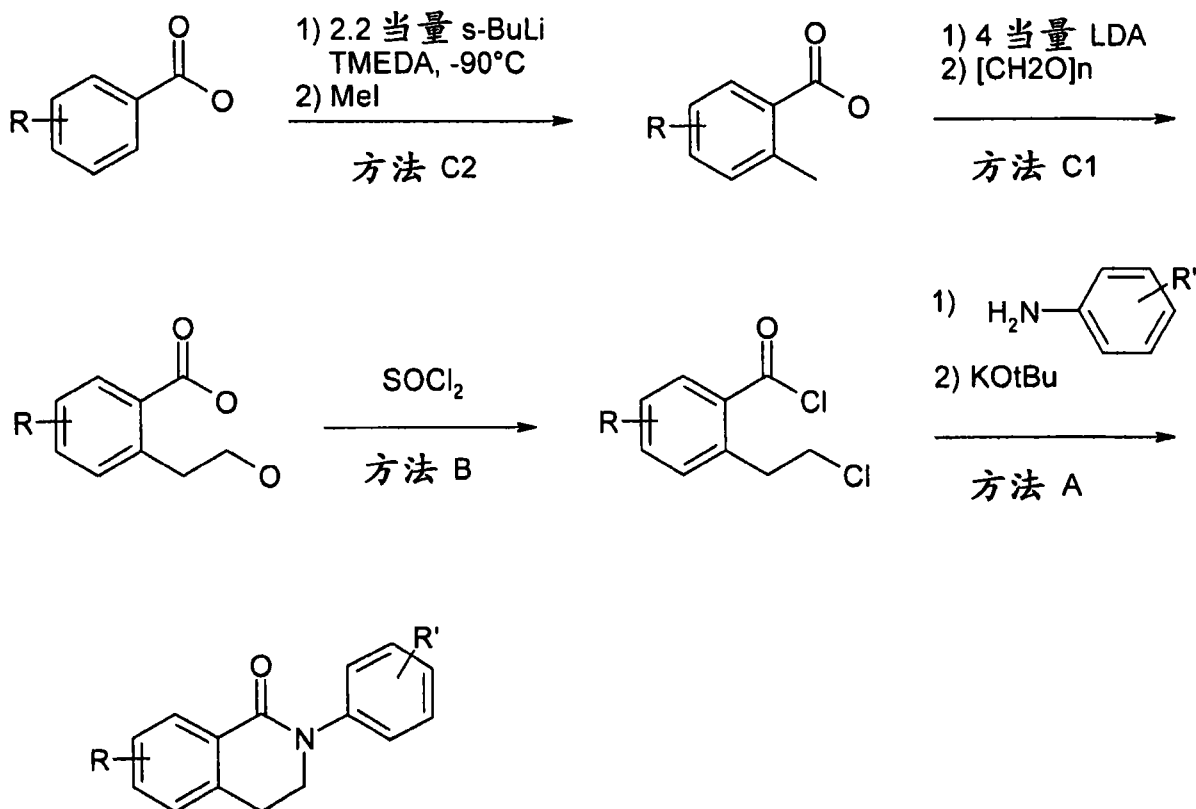
实施例

下文给出的制备的实例和方法仅用于解释本发明的目的, 但不限制本

发明。在下列流程图中符号 R 代表变量 B-A, R'代表变量 R1、R1'、R1''、R1'''和 Q。

本发明的式 I 化合物可以利用原则上已知的反应加以制备。因而, 异喹诺酮例如可按照 Alvarez, M.等人, *Science of Synthesis* 2005, 15, 839-906 所述的方法制备。制备异喹诺酮的新反应顺序(流程图 1)包括: 首先使取代的苯甲酸衍生物进行邻-金属化, 再用例如甲基碘捕捉所生成的二价阴离子(方法 C2)。由此获得的 2-甲基-苯甲酸可以再被金属化两次, 这次用例如低聚甲醛捕捉二价阴离子(方法 C1)。2-(2-羟基乙基)-苯甲酸或者通过酸-催化的分子内脱水由它们得到的二环内酯与亚硫酸氯的反应生成 2-(2-氯乙基)-苯甲酰氯, 为主要中间体(方法 B)。它们通过与(芳族)伯胺反应、然后向反应混合物中加入强碱(例如氢化钠或叔丁醇钾)而环化为所需的异喹诺酮(方法 A)。

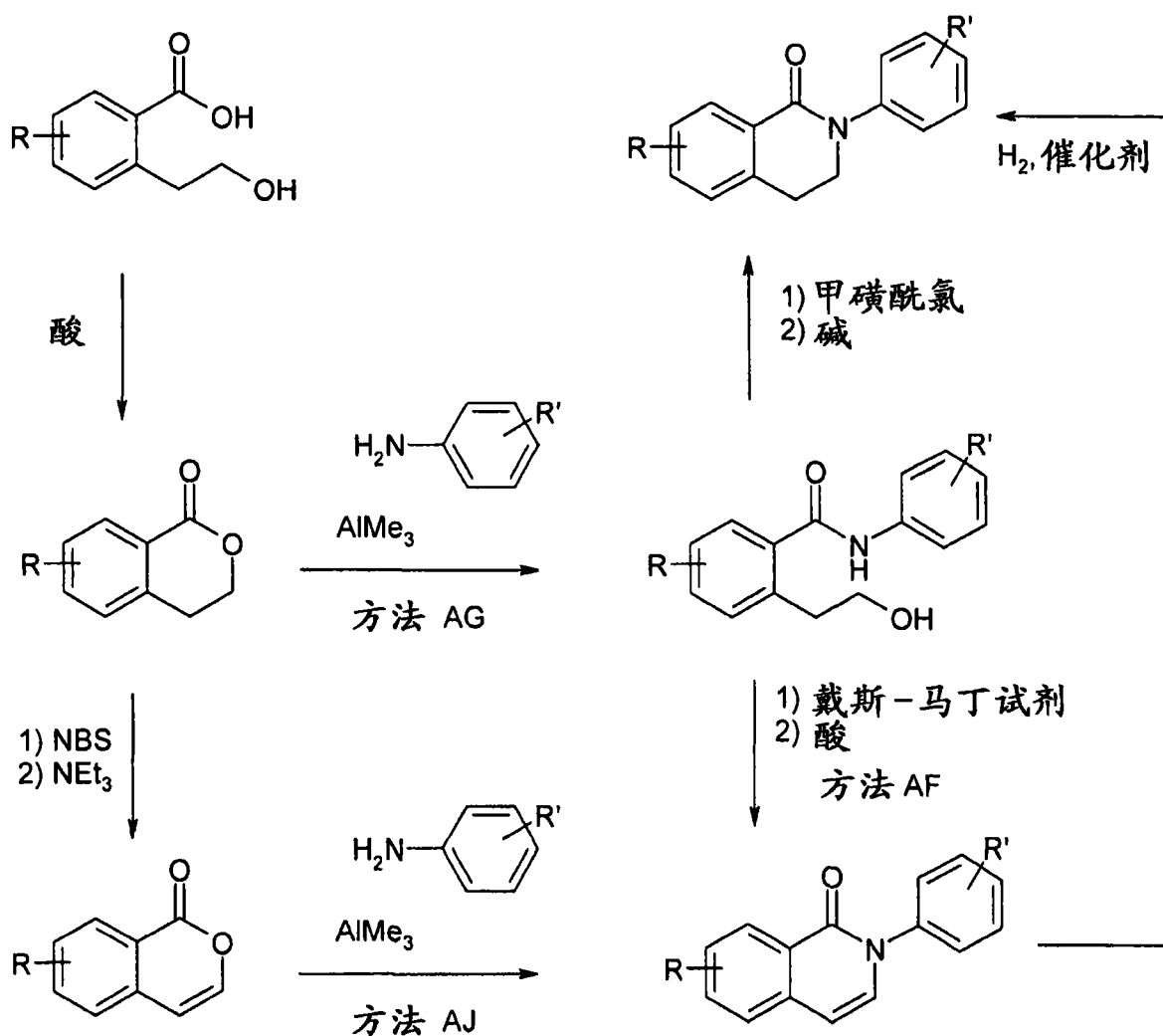
流程图 1



作为替代选择, 可通过流程图 1a 中所示的途径从 2-(2-羟基乙基)-苯

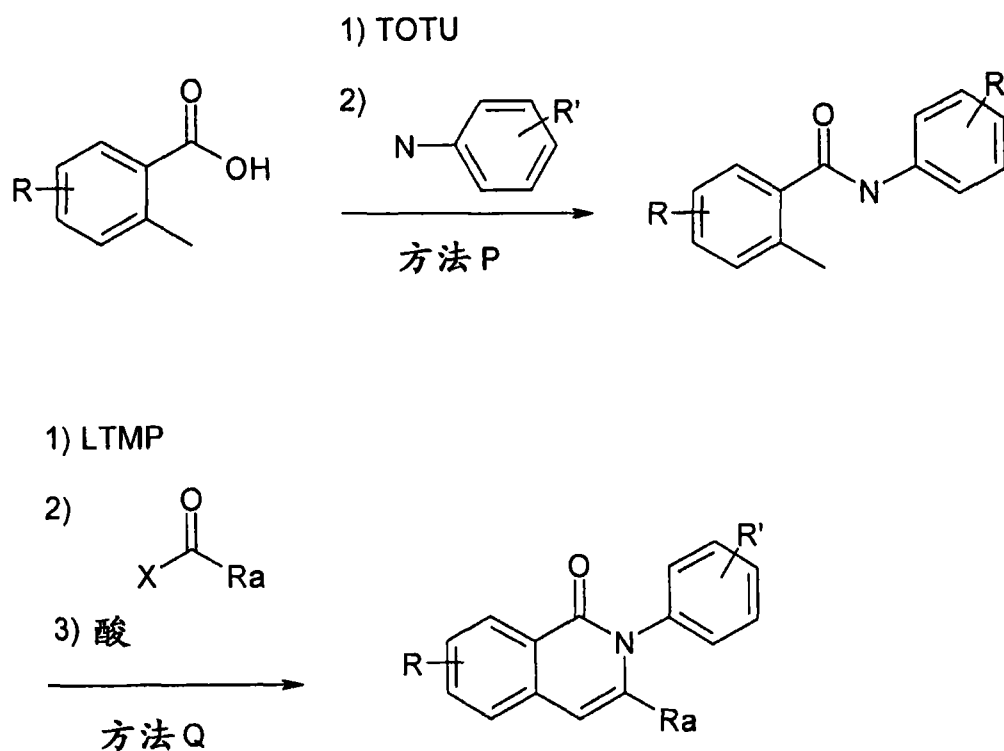
甲酸得到异喹诺酮。将 2-(2-羟基乙基)-苯甲酸用酸处理, 生成相应的异苯并二氢吡喃酮, 它们可以用例如 N-溴琥珀酰亚胺(NBS)处理, 以实现苄型溴化, 然后通过用例如三乙胺处理而反应生成相应的异苯并吡喃酮。异苯并二氢吡喃酮与芳族胺的三甲基铝-催化的开环得到 2-(2-羟基乙基)苯甲酰苯胺(方法 AG), 一方面通过转移醇官能至离去基团(例如甲磺酸酯)再用碱处理可以将其转化为二氢异喹诺酮。此外, 可以首先用氧化剂如戴斯-马丁(Dess-Martin)试剂氧化 2-(2-羟基乙基)苯甲酰苯胺, 然后通过用酸处理反应生成异喹诺酮(方法 AF)。在用酸处理后借助三甲基铝也可以将异苯并吡喃酮直接转化为异喹诺酮(方法 AJ)。此外, 可以通过氢化将异喹啉酮转化为二氢异喹啉酮。

流程图 1a



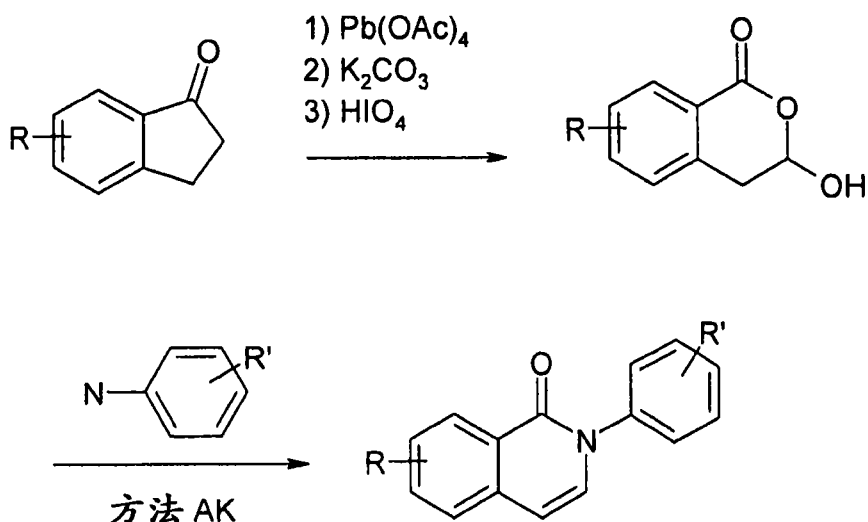
在异喹诺酮合成的另一种变体(流程图 1b)中,可以使 2-甲基-苯甲酸与芳族胺按照酰胺连接的许多方法之一反应,首先生成 2-甲基-苯甲酰苯胺(例如经由酰氯或 TOTU-介导的方法;方法 P)。然后将它们用强碱双去质子化(例如 2,2,6,6-四甲基哌啶锂(LTMP))并且与酰化试剂(例如 N-甲酰基吗啉或 N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺)反应。然后用酸处理,生成所需的异喹诺酮(方法 Q)。

流程图 1b



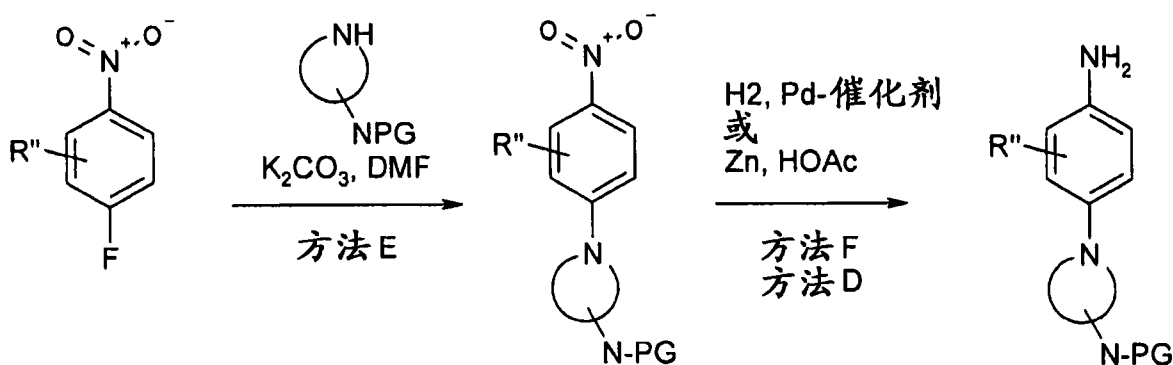
在异喹诺酮合成的另一种新变体中,可以使 3-羟基-异苯并二氢吡喃-1-酮(它也可以是 2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸的形式)在高温下与芳族胺反应(流程图 1c; 方法 AK)。3-羟基-异苯并二氢吡喃-1-酮可以例如通过氧化含有二氢茛骨架的相应前体来得到。

流程图 1c



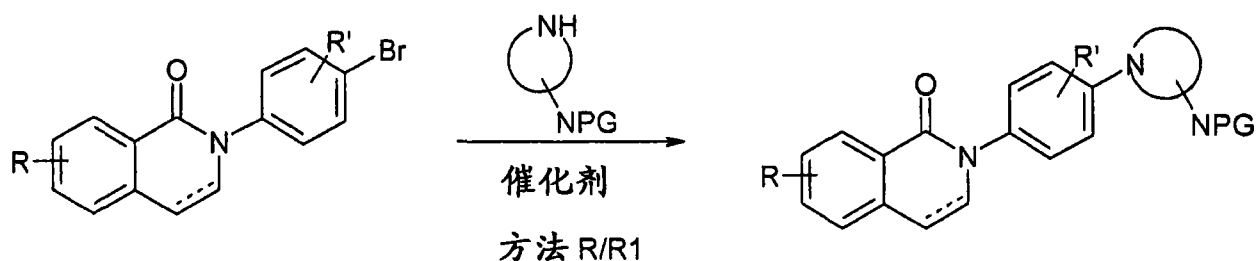
必需的取代的芳族胺可以如下得到：对适合的氟代-硝基苯用氮杂环进行亲核取代(方法 E)，然后还原硝基(方法 D 或 F)(流程图 2)。在这种情况下，PG(也是可裂解的基团)是对于方法 E、F 或 D 的条件而言一般无反应性的基团。实例包括烷基和氨基甲酸酯基(carbamate)。

流程图 2



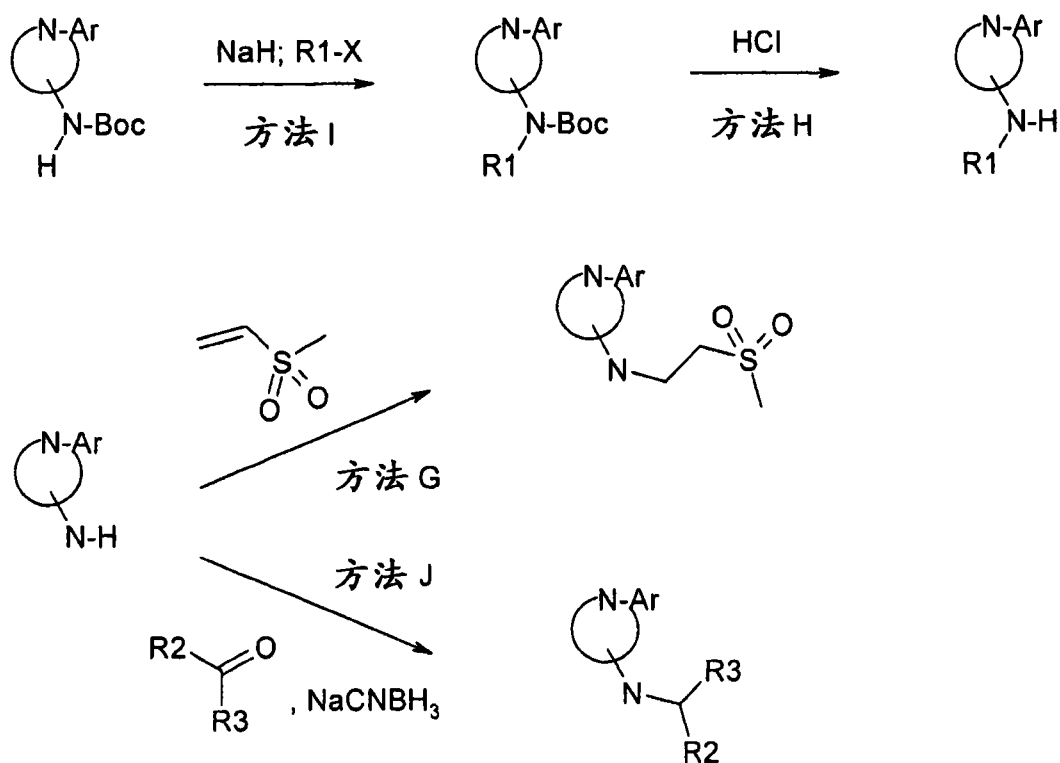
作为氮杂环的变体，也可以对相应的卤素-取代的异喹啉酮进行过渡金属-介导的胺化(流程图 2a，方法 R 或 R1)。

流程图 2a



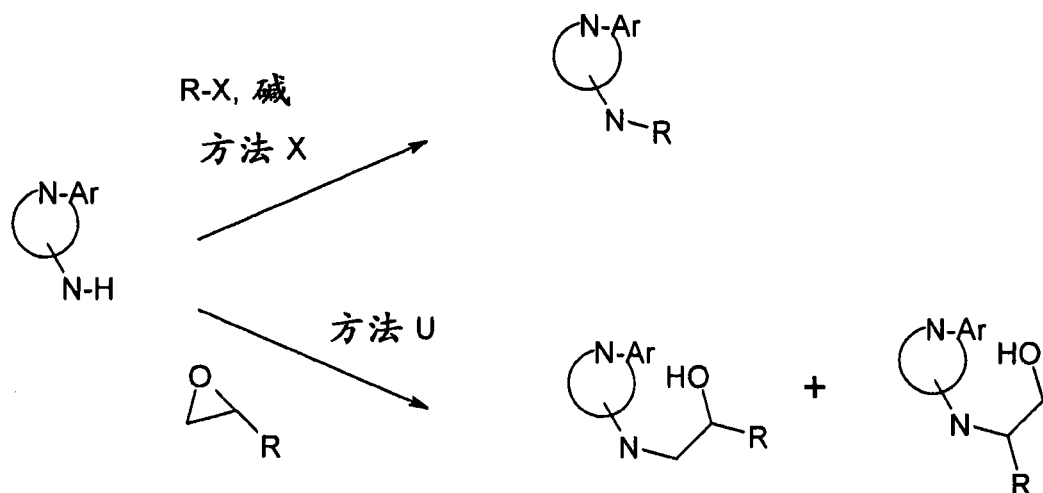
N-PG 基团可以通过已知方法以各种方式加以修饰(参见例如流程图 3)。作为实例可以提及氨基甲酸酯烷基化(方法 I)、然后进行氨基甲酸酯裂解(方法 H)。使通过用碱性 N-H 基团裂解氨基甲酸酯获得的化合物与大量亲电试剂反应(例如乙烯基砜; 方法 G)或者进行还原性烷基化(方法 J)。

流程图 3



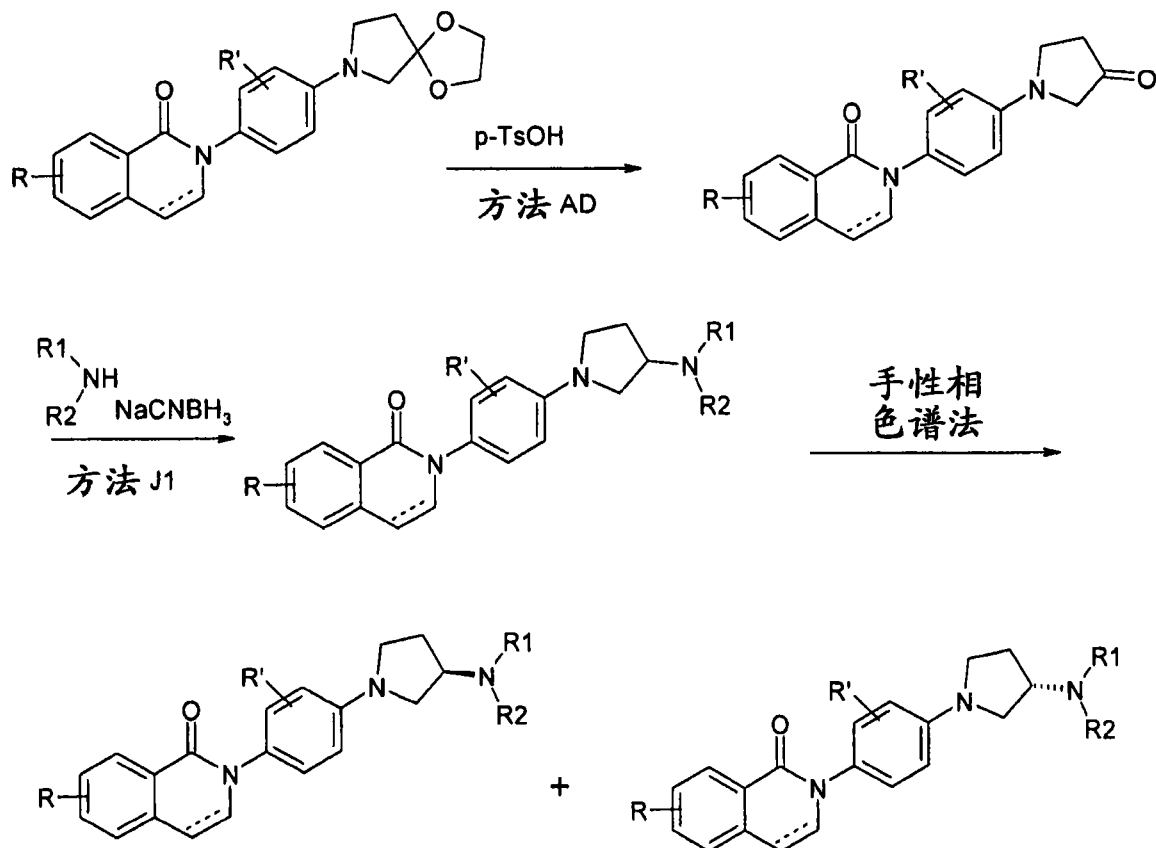
通过简单的烷基化(方法 X)或者通过用环氧化物进行的烷基化(方法 U)连接 N-取代基的其它选择如流程图 3a 所示。

流程图 3a



还有另一种新的可能性是氮杂环基-羰基化合物与各种胺的还原性胺化(流程图 3b; 方法 J1)。如果必要的话,形成的对映体混合物可以通过手性相色谱法分离。

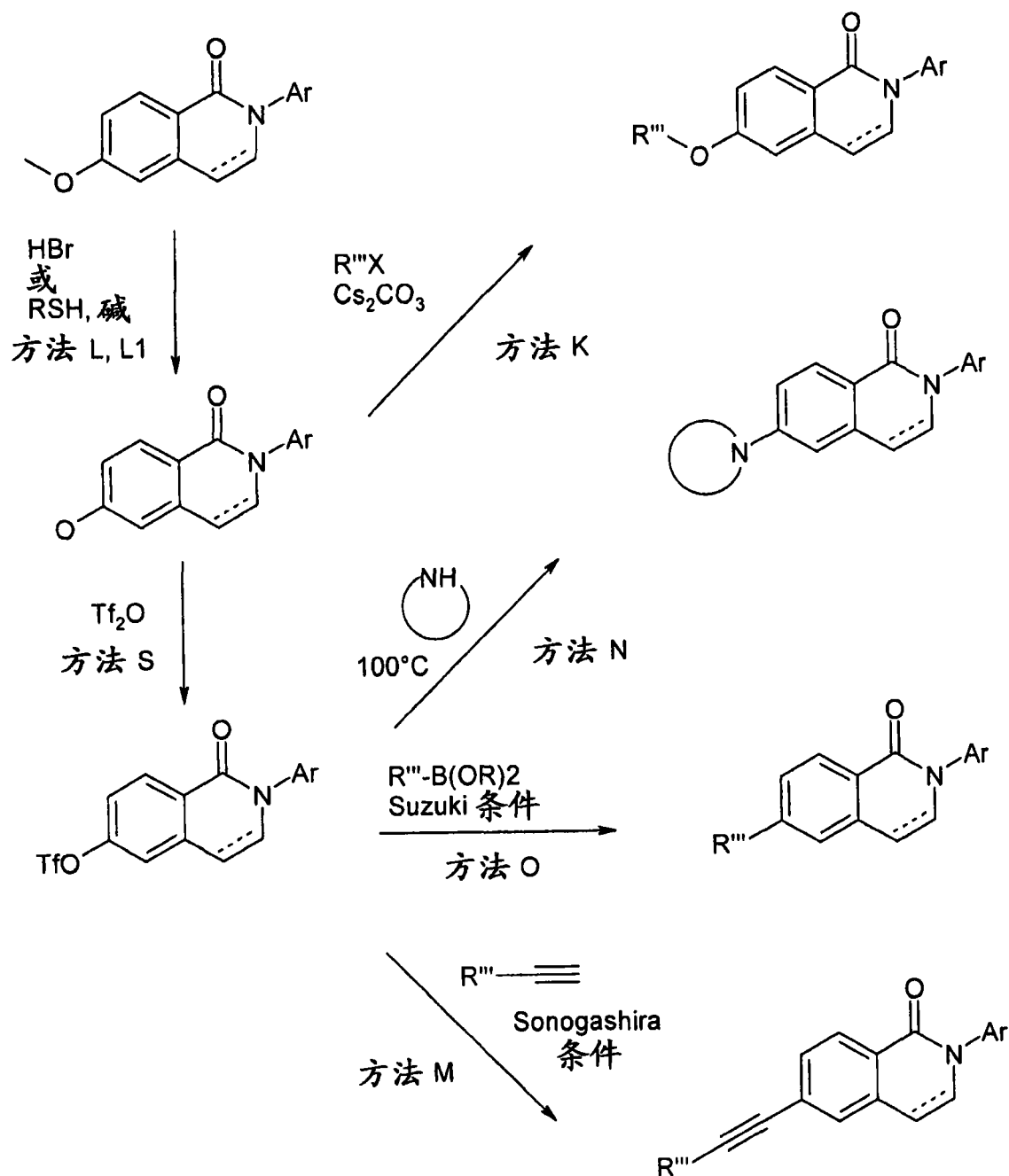
流程图 3b



另一种可能的二氢异喹啉酮骨架的取代的变体尤其是官能团的修饰

(流程图 4)。例如, 醚可以被裂解(方法 L), 所得的 OH 基团可以与各种烷基化剂反应(方法 K)。将 OH 基团转化为三氟甲磺酸酯后, 可在不使用(例如方法 N)或者使用过渡金属催化剂(方法 M 和 O)的情况下用亲核试剂进行普通的取代反应。

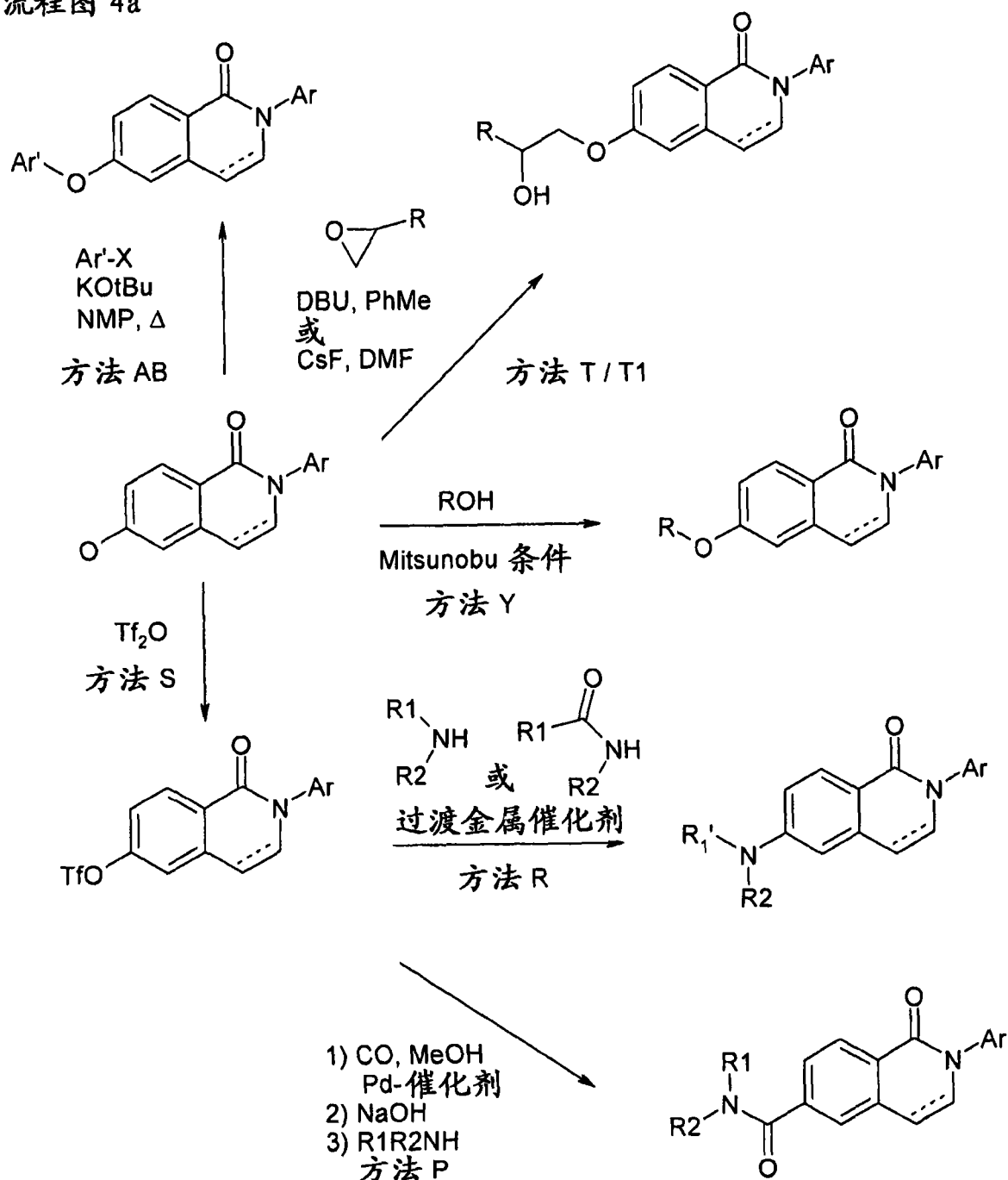
流程图 4



作为替代选择, 按照流程 4a, 通过与亲电试剂 Ar-X 反应可以将羟

基-异喹啉酮进行官能化, 它们容易发生亲核芳族取代(方法 AB)。亲电试剂如环氧化物(方法 T)和在 Mitsunobu 条件下被活化的醇(方法 Y)也同样适合的。三氟甲磺酸酯也提供了另外的可能变体。例如, 钯-催化的烷氧基化作用和所得酯的皂化作用之后, 生成羧酸, 它们可以例如通过方法 P 转化为相应的酰胺。在过渡金属催化下, 三氟甲磺酸酯基团也可以被置换为胺和酰胺(方法 R)。

流程图 4a



所用通用方法的说明可以在例如下列位置找到:

方法 A、B、C1、C2、D、E 在实施例 1 中;

方法 F、G 和 H 根据表 1;

方法 I 在实施例 13 中;

方法 J/J1 在实施例 15/253 中;

方法 K/K1 在实施例 17/253 中;

方法 L/L1 在实施例 17/270 中;

方法 N 在实施例 24 中;

方法 M 在实施例 27 中;

方法 O 在实施例 37 中;

方法 P 在实施例 46 中;

方法 Q 在实施例 66 中;

方法 R/R1 在实施例 90/340 中;

方法 S 在实施例 24 中;

方法 T/T1 在实施例 141/274 中;

方法 U、V、W 和 X 在表 11 中;

方法 Y 在实施例 212 中;

方法 Z 在实施例 230 中;

方法 AA 在实施例 235 中;

方法 AB 在实施例 237 中;

方法 AC、AD 和 AE 在实施例 253 中;

方法 AF 和 AG 在实施例 288 中;

方法 AH/AH1 在表 15 中/在实施例 338 中;

方法 AI 在表 19 中;

方法 AJ 在实施例 322 中;

方法 AK 在实施例 357 中;

方法 AL 在实施例 358 中。

一般性解释

a) 绘制结构式的方式

在给定实例的结构式中，为清楚起见，仅描绘非氢原子。

b) 盐形式

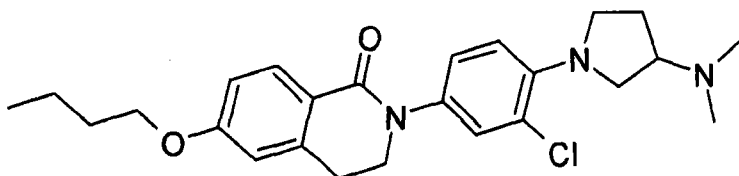
很多本发明的化合物是碱，能够与适宜强度的酸生成盐。这些化合物在经过使用含三氟乙酸的流动相的 HPLC 色谱法进行纯化后，特别可以是三氟乙酸氢盐(hydrotrifluoroacetate)的形式。通过将盐的溶液例如用碳酸钠溶液简单地处理可以将这些盐转化为所示的游离碱。

c) 表征数据的单位

所给出的分子量的单位是“g/mol”。在质谱中观察到的峰是摩尔分子离子质量与分子离子电荷的整数商(m/z)。

实施例 1

6-丁氧基-2-[3-氯-4-(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



方法 A

将[1-(4-氨基-2-氯苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺(98 mg)在 THF (3 mL)中的溶液滴加到 4-丁氧基-2-(2-氯乙基)苯甲酰氯(100 mg)在 THF (4 mL)中的溶液中。向所得的混悬液中加入氢化钠(55%，在油中；40 mg)，在 60°C 下加热 3 小时。另外一种可能是在室温下采用叔丁醇钾作为碱。冷却后，过滤除去沉淀，浓缩滤液。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 442.01 (C₂₅H₃₂ClN₃O₂)；MS (ESI): 442 (M+H⁺)。

方法 B

4-丁氧基-2-(2-氯乙基)苯甲酰氯

将亚硫酸氯(5 g)冷却至 -10°C ，逐份加入 4-丁氧基-2-(2-羟基乙基)苯甲酸(1.0 g)，以便内部温度不上升至 -3°C 以上。在 0°C 下 20 分钟后，将混合物加热至回流达 4 小时。在旋转蒸发器中除去挥发物，将残余物与甲苯(20 mL)混合两次，重蒸发。所得油状物无需进一步纯化即可进一步反应。

方法 C1

4-丁氧基-2-(2-羟基乙基)苯甲酸

在 -78°C 下，将 4-丁氧基-2-甲基苯甲酸(2.5 g)在 THF (15 mL)中的溶液滴加到 LDA(从二异丙基胺(4.86 g)和正丁基锂(32 mL; 1.5 M 己烷溶液)新鲜制备)在 THF (50 mL)中的溶液中。10 分钟后，加入低聚甲醛(1.44 g)，使混合物缓慢升温至室温。4 小时后，加入水(10 mL)，在旋转蒸发器中除去挥发性有机组分。使残余物在水与乙醚之间分配。将水相与二氯甲烷混合，小心地用 0°C 盐酸酸化。浓缩有机相，得到所需产物，分子量为 238.29 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$); MS (ESI): 239 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

方法 C2

4-丁氧基-2-甲基苯甲酸

将 4-丁氧基苯甲酸(10 g)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺(13.2 g)与 THF (75 mL)的混合物冷却至 -90°C ，历经 30 分钟的过程加入仲丁基锂(81 mL; 1.4 M 己烷溶液)。另外 30 分钟后，使混合物升温至 -78°C ，滴加甲基碘(12.8 mL)在 THF (10 mL)中的溶液。使反应混合物升温至室温，混合物用水水解，用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经硅胶色谱纯化。以这种方式得到产物，分子量为 208.26 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$); MS (ESI): 209 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

方法 D

[1-(4-氨基-2-氯苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺

将锌粉(3.0 g)逐份加入到冷却至 0°C 的[1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺(1.9 g)在冰醋酸(50 mL)中的溶液中。加入完全后，将混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后抽吸滤出不溶物。在旋转蒸发器中浓缩滤

3		C26H35N3O2	421.59	422
4		C26H33N3O2	419.57	420
5		C25H33N3O2	407.56	408
6		C22H27N3O	349.48	350
7		C25H32FN3O2	425.55	426
8		C22H26ClN3O2	399.92	400
9		C27H35N3O2	433.60	434
10		C27H34ClN3O2	468.04	468
11		C27H36ClN3O4 S	534.12	534
12		C27H37N3O4S	499.68	500

4-甲氧基-2-(2-氯乙基)苯甲酰氯

4-甲氧基-2-甲基苯甲酸首先借助方法 C 与低聚甲醛反应，产物然后借助方法 B 与亚硫酸氯反应。

类似地得到 4-甲基-2-(2-氯乙基)苯甲酰氯。

方法 F

[1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺

将二甲基[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]胺(5.0 g)与氢氧化钯(II) (20%, 在碳上; 0.9 g)在乙醇(150 mL)中的混悬液在氢气氛(大气压)下剧烈搅拌 3 小时。然后过滤除去催化剂, 浓缩滤液。以这种方式得到产物, 分子量为 205.31 (C₁₂H₁₉N₃); MS (ESI): 206 (M+H⁺)。借助方法 E 从 1-氟-4-硝基苯和二甲基吡咯烷-3-基胺得到二甲基[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]胺。

类似于方法 F, 制备了下列本胺化合物:

[1-(4-氨基-3-甲基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;

4-((3aS*,6aS*)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)苯基胺;

4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基胺;

[1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;

4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)苯基胺;

3-氟-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)苯基胺(借助方法 F, 在加入溴化锌(10 mol%)的乙酸乙酯中用钯(10%, 在碳上)还原)。

[(R)-1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺

在方法 F 的条件下, 将[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺去氯化, 再还原硝基为胺。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 297.42 (C₁₄H₂₃N₃O₂S); MS (ESI): 298 (M+H⁺)。由于脱卤化反应不完全, 也分离到[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺。以这种方式得到产物, 分子量为 331.87 (C₁₄H₂₂ClN₃O₂S); MS (ESI): 332 (M+H⁺)。

方法 G

[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺

将[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基胺(384 mg)、甲磺酰基乙烯(318 mg)与甲醇(5 mL)的混合物在室温下搅拌 12 小时。蒸发除去挥发物, 残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为

361.85 (C₁₄H₂₀ClN₃O₄S); MS (ESI): 362 (M+H⁺).

方法 H

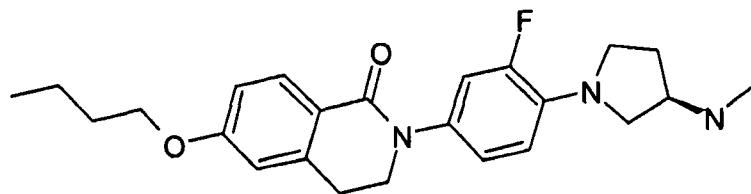
[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基胺

将[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯(560 mg)在二氯甲烷(2 mL)中的溶液与三氟乙酸(2 mL; 作为替代选择可以使用HCl的二噁烷或丙醇-2溶液)混合, 在室温下搅拌5小时。使反应混合物在二氯甲烷与碳酸钠溶液之间分配。将有机相干燥, 浓缩。以这种方式得到产物, 分子量为255.71 (C₁₁H₁₄ClN₃O₂); MS (ESI): 256 (M+H⁺).

借助方法 E, 从 2-氯-1-氟-4-硝基苯和甲基-(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯得到了[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯。

实施例 13

6-丁氧基-2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



使用氯化氢(6N 异丙醇溶液)裂解氨基甲酸酯, 得到{(R)-1-[4-(6-丁氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氟苯基]吡咯烷-3-基}甲基氨基甲酸叔丁酯。以这种方式得到产物, 分子量为411.52 (C₂₄H₃₀FN₃O₂); MS (ESI): 412 (M+H⁺).

{(R)-1-[4-(6-丁氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氟苯基]吡咯烷-3-基}甲基氨基甲酸叔丁酯

4-丁氧基-2-(2-氯乙基)苯甲酰氯借助方法 A 与[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯反应。以这种方式得到产物, 分子量为511.64 (C₂₉H₃₈FN₃O₄); MS (ESI): 512 (M+H⁺).

[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯

在方法 F 的条件下氢化[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯。以这种方式得到产物，分子量为 309.39 (C₁₆H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 310 (M+H⁺)。

方法 I

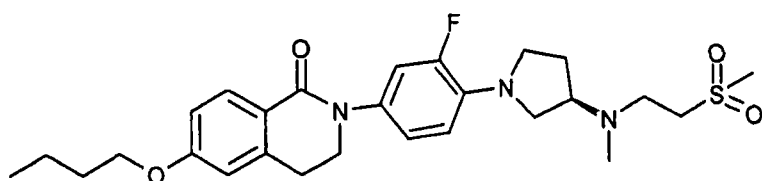
[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯

将氢化钠(0.6 g)逐份加入到[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(4.09 g)在 DMF (10 mL)中的溶液中。气体放出停止后，滴加碘甲烷(2.37 mL)。12 小时后，使混合物在水与乙酸乙酯/己烷(1:1)之间分配，将有机相干燥，浓缩。以这种方式得到产物，分子量为 339.37 (C₁₆H₂₂FN₃O₄); MS (ESI): 340(M+H⁺)。

借助方法 E 从 1,2-二氟-4-硝基苯和(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯得到[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

实施例 14

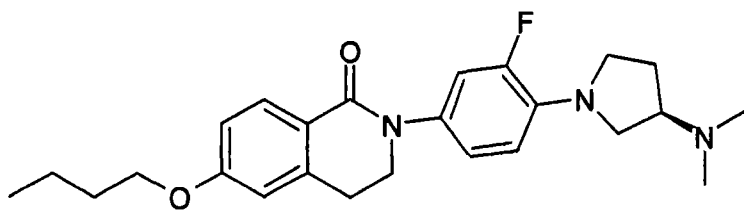
6-丁氧基-2-(3-氟-4-[(R)-3-[(2-甲磺酰基乙基)甲基氨基]吡咯烷-1-基]苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



6-丁氧基-2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮借助方法 G 与甲磺酰基乙烯反应。以这种方式得到产物，分子量为 517.67 (C₂₇H₃₆FN₃O₄S); MS (ESI): 518 (M+H⁺)。

实施例 15

6-丁氧基-2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

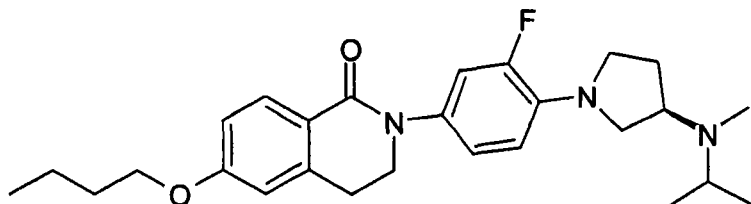


方法 J

将 N,N-二异丙基乙基胺(11.5 mg)、乙酸(5.3 mg)、甲醛(37%水溶液; 7.2 mg)和氰基硼氢化钠(5.6 mg; 也可以采用聚合物-键合的材料作为替代选择)相继加入到 6-丁氧基-2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(盐酸盐; 40 mg)在 THF (2 mL)中的溶液中。12 小时后, 除去挥发物, 残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 425.55 (C₂₅H₃₂FN₃O₂); MS (ESI): 426 (M+H⁺)。

实施例 16

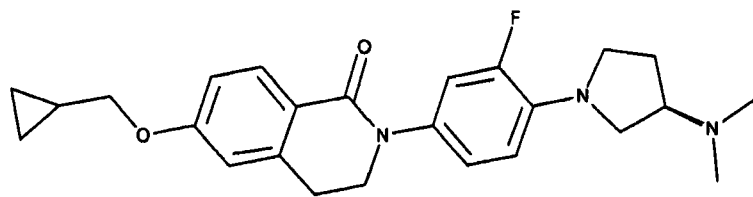
6-丁氧基-2-{3-氟-4-[(R)-3-(异丙基甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



借助方法 J 将 6-丁氧基-2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(盐酸盐)用丙酮进行还原性烷基化。以这种方式得到产物, 分子量为 453.61 (C₂₇H₃₆FN₃O₂); MS (ESI): 454 (M+H⁺)。

实施例 17

6-环丙基甲氧基-2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



方法 K

将 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(50 mg)在 NMP (1.5 mL)中的溶液与碳酸铯(44 mg)和环丙基甲基溴(18.3 mg)混合,在 60°C 下加热 5 小时。将反应混合物过滤,浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 423.54 (C₂₅H₃₀FN₃O₂); MS (ESI): 424 (M+H⁺)。

方法 L

2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

将 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(9.3 g)与溴化氢(48%强度的水溶液; 140 mL)的混合物在 100°C 下加热 12 小时。冷却反应溶液,用氢氧化钠溶液(4N)调节至 pH 10。抽吸滤出沉淀,用水洗至中性,干燥。以这种方式得到产物,分子量为 369.44 (C₂₁H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 370 (M+H⁺)。

2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

2-(2-氯乙基)-4-甲氧基苯甲酰氯借助方法 A 与[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺反应。以这种方式得到产物,分子量为 383.47 (C₂₂H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 384 (M+H⁺)。

[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺

借助方法 F 氢化[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺。以这种方式得到产物,分子量为 223.30 (C₁₂H₁₈FN₃); MS (ESI): 224 (M+H⁺)。

[(R)-1-(2-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺

2-二氟-4-硝基苯借助方法 E 与二甲基-(R)-吡咯烷-3-基胺反应。以这种方式得到产物, 分子量为 253.28 (C₁₂H₁₆FN₃O₂); MS (ESI): 254 (M+H⁺)。

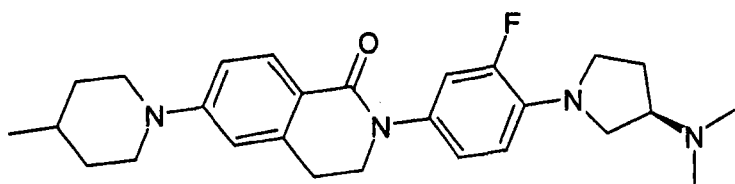
1,2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮借助方法 K 与适当的烷基卤化物反应, 得到表 2 中的举例性化合物。

表 2

实施 例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
18		C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₃	427.52	428
19		C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₃	441.55	442
20		C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂	465.62	466
21		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₂	437.56	438
22		C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂	425.55	426
23		C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂	439.58	440

实施例 24

2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



方法 N

将三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯(75 mg)与 4-甲基哌啶(0.7 mL)的混合物在 100°C 下加热 4 小时。蒸发除去挥发物。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 450.60 (C₂₇H₃₅FN₄O); MS (ESI): 451 (M+H⁺)。

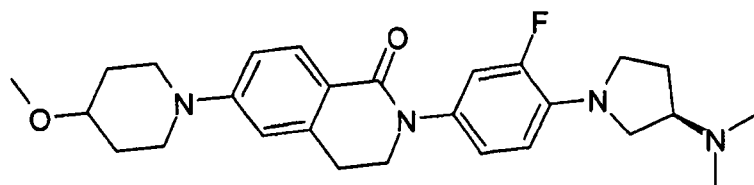
方法 S

三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯

在 0°C 下, 将三氟甲磺酸酐(2.06 g)加入到 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(1.5 g)与吡啶(0.64 g)在二氯甲烷(40 mL)中的溶液中。30 分钟后, 使混合物在水与二氯甲烷之间分配, 有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。以这种方式得到产物, 分子量为 501.50 (C₂₂H₂₃F₄N₃O₄S); MS (ESI): 502 (M+H⁺)。

实施例 25

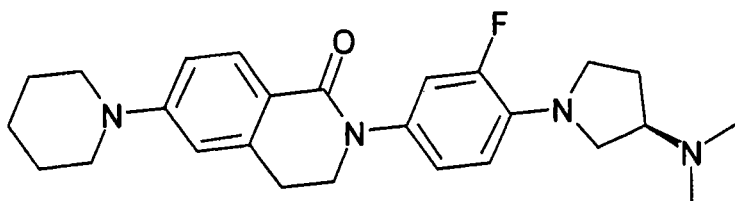
2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯借助方法 N 与 4-甲氧基哌啶反应。以这种方式得到产物, 分子量为 466.60 (C₂₇H₃₅FN₄O₂); MS (ESI): 467 (M+H⁺)。

实施例 26

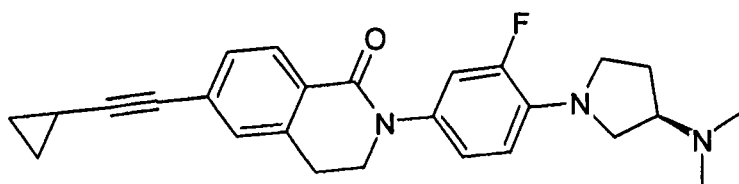
2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-哌啶-1-基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯借助方法 N 与哌啶反应。以这种方式得到产物，分子量为 436.58 (C₂₆H₃₃FN₄O); MS (ESI): 437 (M+H⁺)。

实施例 27

6-环丙基乙炔基-2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



方法 M

将乙炔基环丙烷(10.5 mg)、三苯膦(8.4 mg)、碳酸铯(104 mg)、双(三苯膦)氯化钯(II) (5.6 mg)和碘化铜(I) (6.1 mg)相继加入到三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯(80 mg)在 NMP (2 mL)中的溶液中。将混合物在 85°C 下加热 4 小时。浓缩反应溶液。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 417.53 (C₂₆H₂₈FN₃O); MS (ESI): 418 (M+H⁺)。

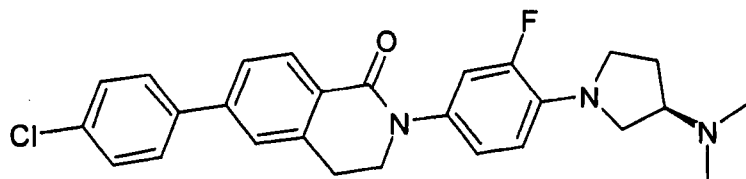
三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯与适当的炔烃借助方法 M 反应，得到表 3 中的举例性化合物。

表 3

实施 例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
28		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O	419.55	420
29		C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₂	421.52	422
30		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O	433.57	434
31		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O	445.59	446
32		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₂	435.55	436
33		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₂	449.57	450
34		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₂	435.55	436
35		C ₂₉ H ₂₈ FN ₃ O	453.56	454
36		C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₂	421.52	422

实施例 37

6-(4-氯苯基)-2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

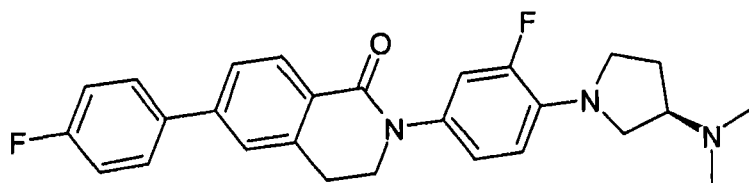


方法 O

将 4-氯苯基硼酸(18.7 mg)、碳酸铯(39 mg)在水/乙醇(0.5 mL/0.5 mL)中的溶液和四(三苯膦)钯(13.8 mg)相继加入到三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯(60 mg)在甲苯(2 mL)中的溶液中。将混合物加热至回流达 2 小时。冷却后,分离出有机相,浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 463.99 (C₂₇H₂₇ClFN₃O); MS (ESI): 464 (M+H⁺)。

实施例 38

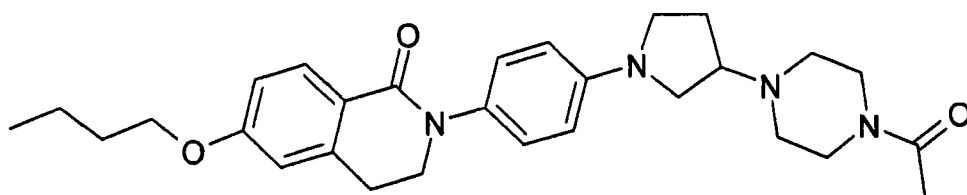
2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯借助方法 O 与 4-氟苯基硼酸反应。以这种方式得到产物,分子量为 447.53 (C₂₇H₂₇F₂N₃O); MS (ESI): 448 (M+H⁺)。

实施例 39

2-{4-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基]苯基}-6-丁氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



6-丁氧基-2-[4-(3-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与1-哌嗪-1-基乙酮借助方法 J 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 490.65 (C₂₉H₃₈N₄O₃); MS (ESI): 491 (M+H⁺)。

6-丁氧基-2-[4-(3-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

将 6-丁氧基-2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(1.40 g)、对-甲苯磺酸(57 mg)与丙酮(40 mL)的混合物在回流下沸腾 12 小时, 然后浓缩。使残余物在碳酸钠溶液与乙酸乙酯之间分配。将有机相干燥, 浓缩。以这种方式得到产物, 分子量为 378.48 (C₂₃H₂₆N₂O₃); MS (ESI): 379 (M+H⁺)。

6-丁氧基-2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

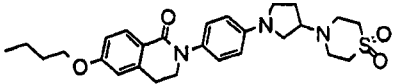
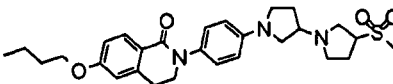
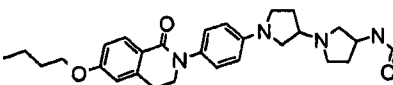
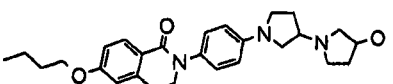
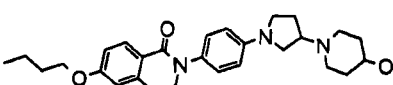
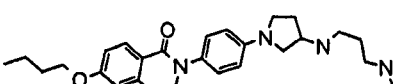
4-(1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基胺与 4-丁氧基-2-(2-氯乙基)苯甲酰氯借助方法 A 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 438.57 (C₂₆H₃₄N₂O₄); MS (ESI): 439 (M+H⁺)。

4-(1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基胺

将三甲基氯硅烷(9.3 g)缓慢加入到 1-苄基-3-吡咯烷酮(5.0 g)在二氯甲烷(30 mL)与乙二醇(2.67 g)中的溶液中。18 小时后, 将混合物倒入氢氧化钠溶液(1N)中。分离出有机相, 经硫酸镁干燥, 浓缩。将残余物溶于甲醇(30 mL), 加入甲酸铵(5.2 g)和氢氧化钡(10%, 在碳上, 300 mg)。将混合物在回流下沸腾 8 小时, 过滤, 浓缩。残余物与 4-氟硝基苯借助方法 E 反应。最后借助方法 F 进行氢化。以这种方式得到产物, 分子量为 220.27 (C₁₂H₁₆N₂O₂); MS (ESI): 221 (M+H⁺)。

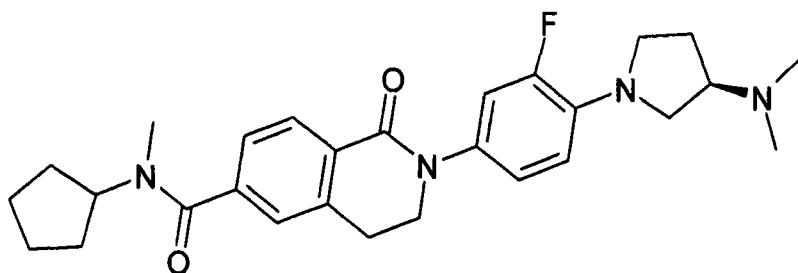
借助方法 J 从 6-丁氧基-2-[4-(3-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮和适当的胺类似地得到了表 4 中的实施例。

表 4

实施 例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
40		C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₄ S	497.66	498
41		C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₄ S	511.69	512
42		C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₃	490.65	491
43		C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₃	449.60	450
44		C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₃	463.63	464
45		C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₃	504.68	505

实施例 46

2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸环戊基甲基酰胺



方法 P

在 0°C 下, 将 TOTU (49.5 mg) 加入到 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-

1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸(60 mg)在 N,N-二异丙基乙基胺(26 μ L)与 NMP (1 mL)中的混合物中。10 分钟后,加入环戊基甲基胺(15 mg),将混合物搅拌 4 小时。然后使反应混合物在碳酸氢钠溶液与乙酸乙酯之间分配。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 478.62 (C₂₈H₃₅FN₄O₂); MS (ESI): 479 (M+H⁺)。

2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸

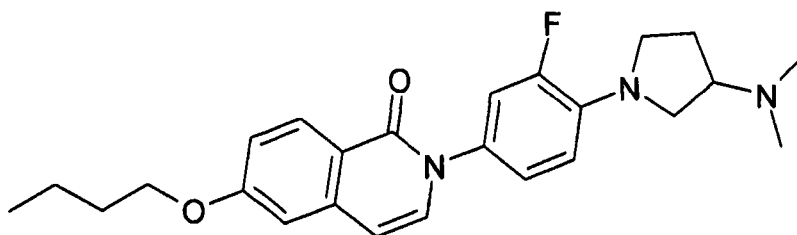
将 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸甲酯(0.80 g)、氢氧化钠(78 mg)、甲醇(20 mL)与水(10 mL)的混合物在回流下沸腾 2 小时,然后浓缩。以这种方式得到产物,分子量为 397.45 (C₂₂H₂₄FN₃O₃); MS (ESI): 398 (M+H⁺)。

2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸甲酯

将三乙胺(1.0 g)、然后 Pd(dppf)Cl₂ (365 mg)加入到三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯(2.5 g)、DMF (50 mL)与甲醇(25 mL)的混合物中。将混合物于 50°C 在高压釜中在 CO 气氛(5 bar)下加热 6 小时。使冷却和解压的反应混合物在水与乙酸乙酯之间分配。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 411.48 (C₂₃H₂₆FN₃O₃); MS (ESI): 412 (M+H⁺)。

实施例 47

6-丁氧基-2-[4-(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-2H-异喹啉-1-酮



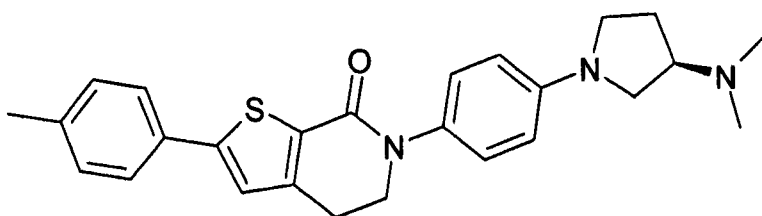
在-78°C下,将正丁基锂(2.6M 甲苯溶液; 0.70 mL)加入到 N,N-二异丙基胺(184 mg)在 THF (30 mL)中的溶液中。10 分钟后,加入 4-丁氧基-N-[4-(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-2-甲基苯甲酰胺(0.30 g),将混合物在-78°C下搅拌 30 分钟,然后升温至-20°C。加入 DMF (53 mg),在另外 30 分钟后将反应混合物用盐酸水解。使反应混合物在碳酸钠溶液与乙酸乙酯之间分配。有机相经硫酸钠干燥,浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 423.54 (C₂₅H₃₀FN₃O₂); MS (ESI): 424 (M+H⁺)。

4-丁氧基-N-[4-(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-2-甲基苯甲酰胺

4-丁氧基-2-甲基苯甲酸与[1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺借助方法 P 反应。以这种方式得到产物,分子量为 413.54 (C₂₄H₃₂FN₃O₂); MS (ESI): 414 (M+H⁺)。

实施例 48

6-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-2-对甲苯基-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮



首先,3-甲基-5-对甲苯基噻吩-2-甲酸与低聚甲醛借助方法 C1 反应,然后借助方法 B 将产物用亚硫酸氯处理。最后使所得的 3-(2-氯乙基)-5-对甲苯基噻吩-2-羧基氯与[(R)-1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺借助方法 A 反应。以这种方式得到产物,分子量为 431.60 (C₂₆H₂₉N₃OS); MS (ESI): 432 (M+H⁺)。

3-甲基-5-对甲苯基噻吩-2-甲酸

将 3-甲基-5-对甲苯基噻吩-2-甲酰(2.6 g)在 1,4-二噁烷(30 mL)中的溶液与磷酸二氢钠(5.77 g)的水溶液混合,加入氨基磺酸(1.87 g)。在 10°C

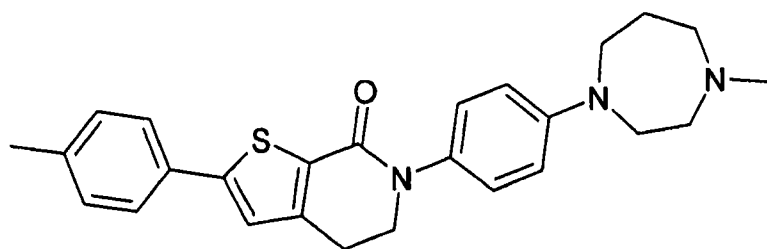
下,以使温度不升高至 10°C 以上的方式滴加亚氯酸钠(1.52 g)在水(20 mL)中的溶液。加入完全后 20 分钟,加入亚硫酸钠(1.98 g),将混合物搅拌 15 分钟。将反应混合物用盐酸酸化,用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,浓缩。以这种方式得到产物,分子量为 232.30 (C₁₃H₁₂O₂S); MS (ESI): 233 (M+H⁺)。

3-甲基-5-对甲苯基噻吩-2-甲醛

5-溴-3-甲基噻吩-2-甲醛(Spinelli, D.等人, J. Chem Soc. Perkin Trans. 2, 1972, (12), 1866-9)与 4-甲基苯基硼酸借助方法 J 反应。以这种方式得到产物,分子量为 216.30 (C₁₃H₁₂OS); MS (ESI): 217 (M+H⁺)。

实施例 49

6-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-2-对甲苯基-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮



3-(2-氯乙基)-5-对甲苯基噻吩-2-羰基氯与 4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基胺借助方法 A 反应。以这种方式得到产物,分子量为 431.60 (C₂₆H₂₉N₃OS); MS (ESI): 432 (M+H⁺)。

按照方法 N, 三氟甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基酯与各种胺反应。得到表 5 中列举的化合物。

表 5

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
50		C ₂₇ H ₃₄ FN ₅ O ₂	479,60	480
51		C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂	438,55	439
52		C ₂₇ H ₃₂ FN ₅ O	461,59	462
53		C ₂₅ H ₃₀ FN ₅ O ₂	451,55	452
54		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₃ S	500,64	501
55		C ₂₆ H ₃₂ FN ₅ O ₂	465,58	466
56		C ₂₈ H ₃₅ FN ₄ O ₃	494,62	495
57		C ₂₇ H ₃₄ FN ₅ O ₂	479,60	480
58		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂	452,58	453

借助方法 A 从相应的 2-(2-氯乙基)-苯甲酰氯和相应的苯胺得到表 6 中的实施例化合物。

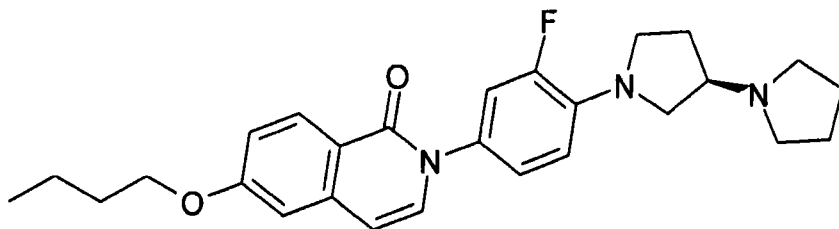
溶于二氯甲烷(150 mL), 加入过量盐酸(5N 2-丙醇溶液)。12 小时后, 在旋转蒸发器中除去挥发性组分。以这种方式得到产物, 分子量为 140.23 ($C_8H_{16}N_2$); MS (ESI): 141 ($M+H^+$), 为二盐酸盐。

相似地从(R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯得到(S)-[1,3']联吡咯烷(为二盐酸盐)。

在取代反应步骤中利用(S)-2-甲基-吡咯烷, 得到(2S,3'S)-2-甲基-[1,3']联吡咯烷。

实施例 66

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-丁氧基-2H-异喹啉-1-酮



方法 Q

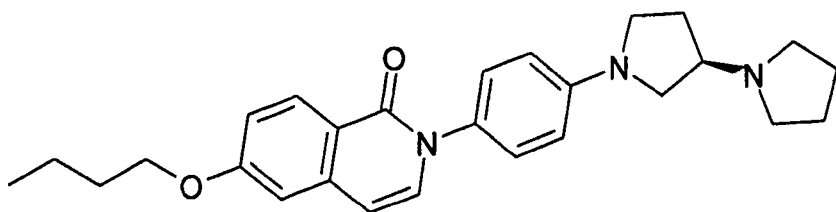
在 $-78^{\circ}C$ 下, 将正丁基锂(2.6 M 甲苯溶液; 5.0 mL)加入到 2,2,6,6-四甲基哌啶(2.2 mL)在 THF (30 mL)中的溶液中。10 分钟后, 加入 4-N-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-4-丁氧基-2-甲基-苯甲酰胺(1.8 g)在 THF (10 mL)中的溶液, 将混合物在 $-78^{\circ}C$ 下搅拌 40 分钟。向深红色溶液中加入 N-甲酰基吗啉(1.2 g), 另外 30 分钟后将反应混合物加热至室温, 加入盐酸(6N 水溶液, 10 mL)。4 小时后, 在旋转蒸发器中蒸馏除去 THF, 使残余物在碳酸钠溶液与乙酸乙酯之间分布。有机相经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 449.57 ($C_{27}H_{32}FN_3O_2$); MS (ESI): 450 ($M+H^+$)。

N-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-4-丁氧基-2-甲基-苯甲酰胺

4-丁氧基-2-甲基-苯甲酸与(R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基胺按照方法 P 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 439.58 ($C_{26}H_{34}FN_3O_2$); MS (ESI): 440 ($M+H^+$)。

实施例 67

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-丁氧基-2H-异喹啉-1-酮

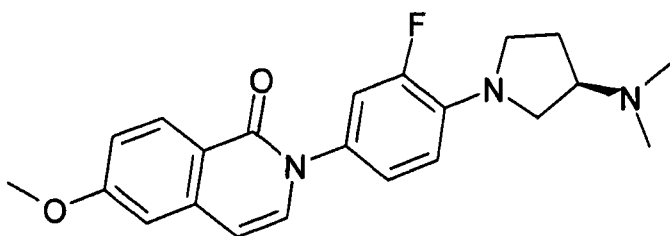


首先, 4-丁氧基-2-甲基-苯甲酸与(R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-苯基胺按照方法 P 反应。所得酰胺与 N-甲酰基吗啉按照方法 Q 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 431.58 (C₂₇H₃₃N₃O₂); MS (ESI): 432 (M+H⁺)。

相似地, 使 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸反应得到 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮。以这种方式得到产物, 分子量为 389.50 (C₂₄H₂₇N₃O₂); MS (ESI): 390 (M+H⁺)。

实施例 68

2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮

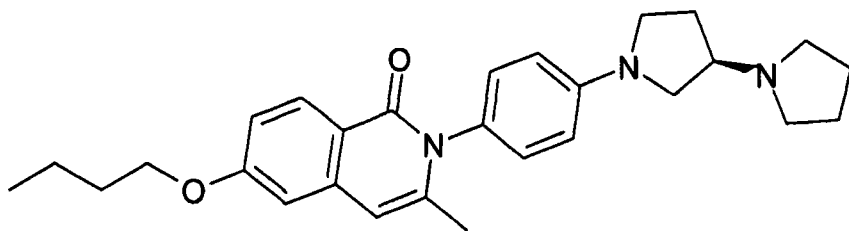


首先, 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸与[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-吡咯烷-3-基]-二甲基胺按照方法 P 反应。所得酰胺与 N-甲酰基吗啉按照方法 Q 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 381.45 (C₂₂H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 382 (M+H⁺)。

相似地, 使用(R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基胺得到产物 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮(分子量 407.49 (C₂₄H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 408 (M+H⁺))。

实施例 69

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-丁氧基-3-甲基-2H-异喹啉-1-酮



在-78°C下，将正丁基锂(2.6 M 甲苯溶液; 1.2 mL)加入到 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.51 mL)在 THF (30 mL)中的溶液中。10 分钟后，加入 4-N-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-4-丁氧基-2-甲基-苯甲酰胺(0.4 g)在 THF (5 mL)中的溶液，将混合物在-78°C下搅拌 20 分钟。向深红色溶液中加入 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(207 mg)，另外 30 分钟后，将反应混合物加热至室温。2 小时后，在旋转蒸发器中蒸馏除去 THF，使残余物在水与乙酸乙酯之间分布。有机相经硫酸钠干燥，浓缩。残余物经过硅胶色谱和制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 445.61 (C₂₈H₃₅N₃O₂); MS (ESI): 446 (M+H⁺)。

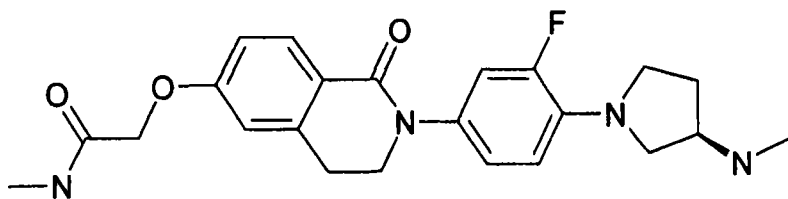
2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-甲酸与各种胺按照方法 P 反应。产物总结在表 7 中。

表 7

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
070		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂	452,58	453
071		C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₂	450,56	451
072		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₂	464,59	465
073		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₂	464,59	465
074		C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₂	450,56	451
075		C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	472,57	473

实施例 76

2-{2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氧基}-N-甲基-乙酰胺



按照方法 K, 将{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯用 2-氯-N-甲基-乙酰胺烷基

化, 将产物用氯化氢(5N 2-丙醇溶液)处理, 释放出胺。以这种方式得到产物, 分子量为 426.50 (C₂₃H₂₇FN₄O₃); MS (ESI): 427 (M+H⁺).

{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

按照方法 L, 将{(R)-1-[2-氟-4-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯用溴化氢处理。将粗产物(5.5 g)溶于 1,4-二噁烷(50 mL)和水(50 mL), 加入碳酸氢钠(2.6 g), 最后加入 Boc₂O (3.38 g)。3 小时后, 在旋转蒸发器中除去 1,4-二噁烷, 使残余物在水与乙酸乙酯之间分布。有机相经硫酸钠干燥, 浓缩。以这种方式得到产物, 分子量为 455.53 (C₂₅H₃₀FN₃O₄); MS (ESI): 456 (M+H⁺).

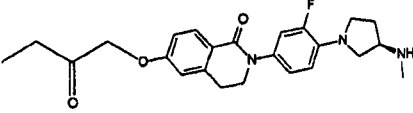
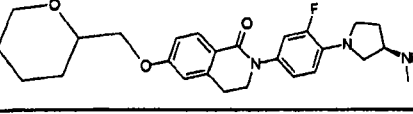
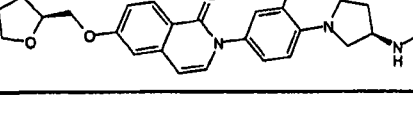
{(R)-1-[2-氟-4-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

按照方法 B, 使 2-(2-氯乙基)-4-甲氧基-苯甲酰氯与[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯反应。以这种方式得到产物, 分子量为 469.56 (C₂₆H₃₂FN₃O₄); MS (ESI): 470 (M+H⁺).

通过使{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯或{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯与相应的烷基化剂(氯化物、溴化物或甲磺酸酯)反应、然后裂解中间体氨基甲酸酯相似地得到表 8 中列举的产物。

表 8

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H]
77		C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₄	413,45	414
78		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₃	451,55	452
79		C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₄	439,49	440
80		C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₂	445,54	446
81		C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₂	446,53	447
82		C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₃	411,48	412
83		C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃	425,51	426
84		C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₄	453,52	454
85		C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₃	413,50	414
86		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₃	440,52	441

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
87		C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃	425,51	426
88		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
89		C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₃	437,52	438

实施例 77 中的烷基化剂是溴代乙酸甲酯。甲基酯也在氨基甲酸酯裂解步骤中被裂解。

{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

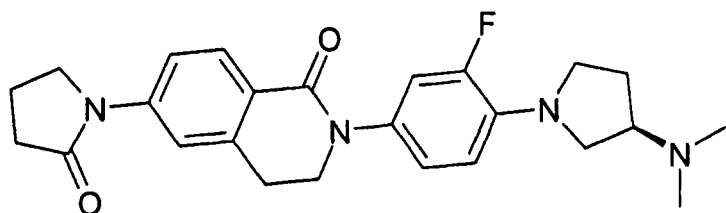
按照方法 P, 使[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯与 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸反应, 按照方法 Q 构造异喹啉酮骨架。然后按照方法 L 裂解甲基醚。最后, 所得氨基酚与 Boc₂O(碳酸氢钠水溶液/1,4-二噁烷)反应。以这种方式得到产物, 分子量为 453.52 (C₂₅H₂₈FN₃O₄); MS (ESI): 454 (M+H⁺)。

甲磺酸(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基酯

在-15°C 下, 将甲磺酰氯(12,1 g)加入到(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)-甲醇(10,0 g)与吡啶(55 mL)的混合物中, 在室温下搅拌 1.5 小时。将混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸氢钾溶液(20%)和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩。以相似的方式得到甲磺酸(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基酯。以这种方式得到产物, 分子量为 180,05 (C₆H₁₂O₄S); MS (ESI): 181 (M+H⁺)。

实施例 90

2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

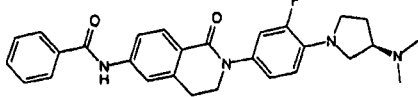
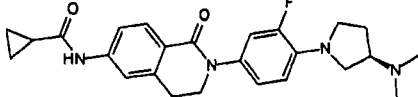
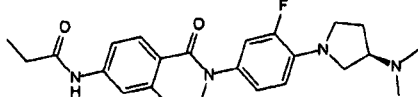
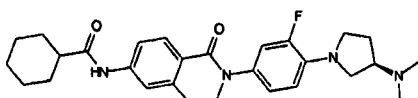
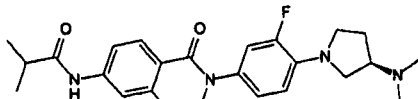
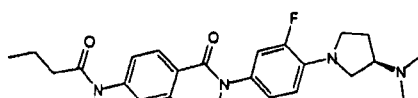
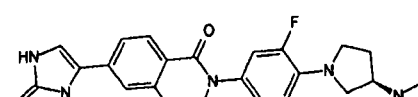
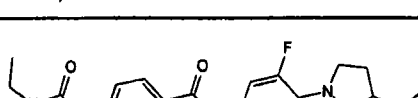
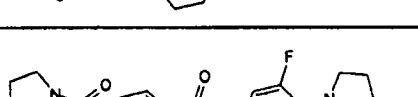
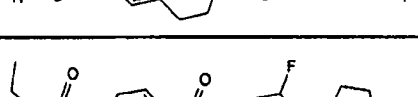


方法 R

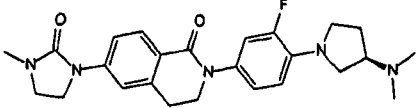
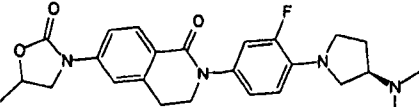
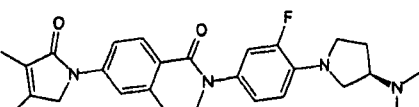
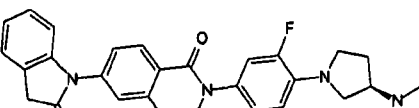
在氩气下，将乙酸铯-II (0.22 mg)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯膦基)咕吨 (5.8 mg)和碳酸铯(49 mg)加入到三氟-甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基酯(50 mg)、2-吡咯烷酮(10.2 mg)与 1,4-二噁烷(3 mL)的混合物中，在 100°C 下加热 5 小时。冷却反应混合物，浓缩，经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 436.53 (C₂₅H₂₉FN₄O₂); MS (ESI): 437 (M+H⁺)。

相似地从三氟-甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基酯和相应的酰胺或胺得到了表 9 中列举的产物。

表 9

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
91		C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂	472,57	473 5
92		C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₂	436,53	437
93		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂	424,52	425
94		C ₂₈ H ₃₅ FN ₄ O ₂	478,62	479
95		C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂	438,55	439
96		C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂	438,55	439
97		C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O ₂	463,56	464
98		C ₂₆ H ₃₂ FN ₅ O ₂	465,58	466
99		C ₂₇ H ₃₂ FN ₅ O ₂	477,59	478
100		C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O ₂	463,56	464

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
101		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₃	468,58	469
102		C ₂₄ H ₃₀ FN ₅ O ₂	439,54	440
103		C ₂₈ H ₃₃ FN ₄ O ₂	476,60	477
104		C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₂	450,56	451
105		C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₂	448,55	449
106		C ₂₅ H ₃₃ FN ₄ O ₂	440,57	441
107		C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃	464,54	465
108		C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ O ₂	461,54	462
109		C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₂	498,61	499

110		C25H30FN5O2	451,55	452
111		C25H29FN4O3	452,53	453
112		C27H31FN4O2	462,57	463
113		C29H29FN4O2	484,58	485

三氟-甲磺酸 2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基酯与 1-乙基-1,3-二氢-咪唑-2-酮的反应得到两种产物(实施例 97 和 100)。

按照文献(O. Wong 等人, Heterocycles 1987, 26(12), 3153-8)的教导得到了 1-乙基-1,3-二氢-咪唑-2-酮。

1-乙基-咪唑烷-2-酮

按照方法 F 氢化 1-乙基-1,3-二氢-咪唑-2-酮。以这种方式得到产物, 分子量为 114.15 (C₅H₁₀N₂O); MS (ESI): 115 (M+H⁺)。

(S)-六氢-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮

将 C-(S)-1-吡咯烷-2-基-甲基胺(512 mg)、1,1'-羰基二咪唑(0.83 g)与二氯甲烷(5 mL)的混合物搅拌 18 小时, 然后浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 126.16 (C₆H₁₀N₂O); MS (ESI): 127 (M+H⁺)。

5-甲基-噁唑烷-2-酮

将 1,1'-羰基二咪唑(21.6 g)逐份加入到 1-氨基-2-丙醇(10 g)与二氯甲烷(100 mL)的混合物中。2 小时后, 抽滤出所得沉淀, 用 THF 吸收。将 THF 溶液在回流下加热 6 小时。冷却反应混合物, 在乙酸乙酯与盐酸(1N)

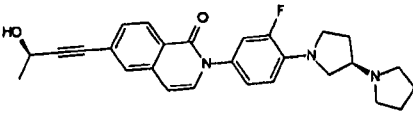
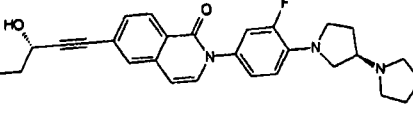
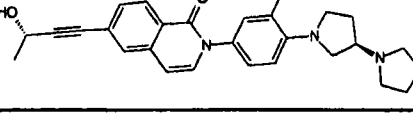
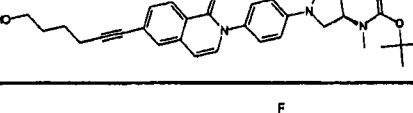
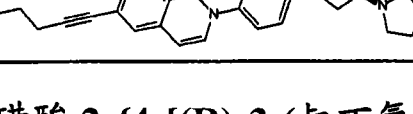
之间分布。有机相经硫酸镁干燥，浓缩。以这种方式得到产物，分子量为 101.11 ($C_4H_7NO_2$); MS (ESI): 102 ($M+H^+$)。

通过使相应的三氟甲磺酸酯与相应的末端炔烃反应按照方法 M 得到了表 10 中列举的产物。

表 10

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
114		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₂	461,59	462
115		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₂	449,57	450
116		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₂	461,59	462
117		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₂	463,60	464
118		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₂	463,60	464
119		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O	419,55	420
120		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₂	449,57	450
121		C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O	434,56	435
122		C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₂	420,49	421
123		C ₂₅ H ₂₈ FN ₅ O ₂	449,53	450
124		C ₂₈ H ₃₃ FN ₄ O ₃	492,60	493

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
125		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₂	449,57	450
126		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₂	435,55	436
127		C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O	434,56	435
128		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₂	461,59	462
129		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂	447,56	448
130		C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O ₂	459,57	460
131		C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₂	445,54	446
132		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂	447,56	448
133		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂	447,56	448
134		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₂	461,59	462
135		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₂	461,59	462

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
136		C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₂	445,54	446
137		C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O ₂	459,57	460
138		C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₂	445,54	446
139		C ₃₁ H ₃₆ FN ₃ O ₄	533,65	534
140		C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O	443,57	444

三氟-甲磺酸 2-{4-[(R)-3-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-6-基酯

按照方法 S, 使{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯与三氟甲磺酸酐反应。以这种方式得到产物, 分子量为 585.58 (C₂₆H₂₇N₃O₆); MS (ESI): 586 (M+H⁺)。

相似地从相应的酚得到下列三氟甲磺酸酯:

三氟-甲磺酸 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-6-基酯;

三氟-甲磺酸 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基酯。

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 L, 使 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与溴化氢反应。以这种方式得到产物, 分子量为

395.48 (C₂₃H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 396 (M+H⁺).

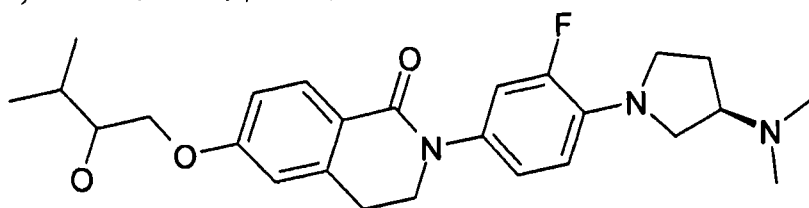
相似地从 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮得到 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮。

(S)-戊-1-炔-3-醇

按照文献(T. K nstler 等人, *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4(7), 1645-50)的教导, 使外消旋的戊-1-炔-3-醇与 N-甲苯磺酰基-L-苯基丙氨酸反应, 通过从乙醇/己烷中结晶分离出非对映体酯, 皂化旋光纯的结晶性酯。

实施例 141

2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(2-羟基-3-甲基-丁氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



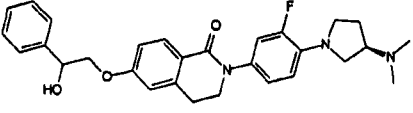
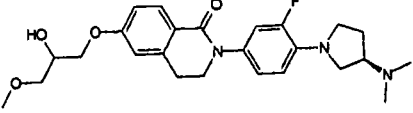
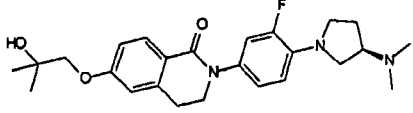
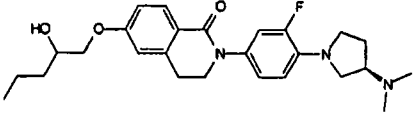
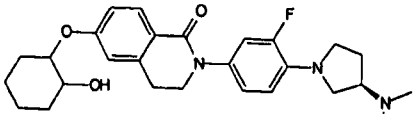
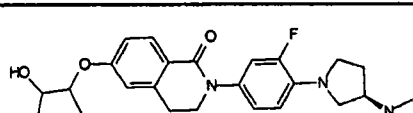
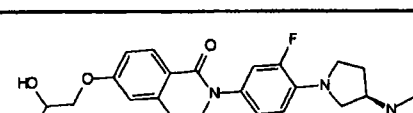
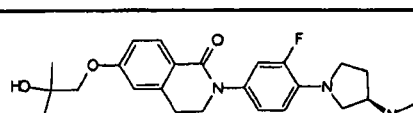
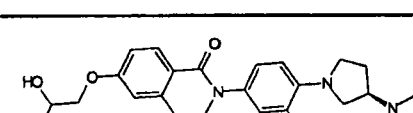
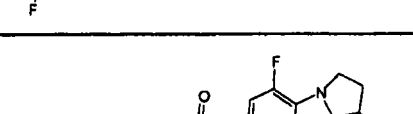
方法 T

将 2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(50 mg)、2-异丙基-环氧乙烷(12 mg)、2,3,4,6,7,8,9,10-八氢-嘧啶并[1,2-a]氮杂草(21 mg)与甲苯(1 mL)的混合物在 120°C 浴温下加热。4 小时后, 再次加入等量的环氧化物和辅助性碱, 在 120°C 下加热另外 8 小时。冷却反应混合物, 浓缩, 经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 455.58 (C₂₆H₃₄FN₃O₃); MS (ESI): 456 (M+H⁺).

作为替代选择, 可以使用氟化铯作为辅助性碱, 以 DMF 作为溶剂。

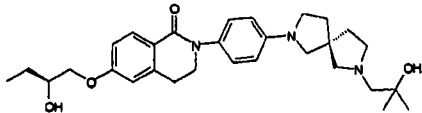
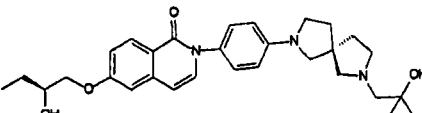
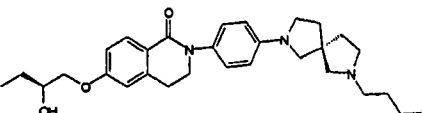
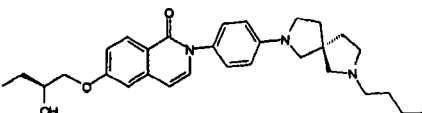
通过使相应的酚与相应的环氧化物反应按照方法 T 得到了表 11 中列举的产物。

表 11

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
142		C ₂₉ H ₃₂ FN ₃ O ₃	489,60	490
143		C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₄	457,55	458
144		C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₃	441,55	442
145		C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃	455,58	456
146		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃	467,59	468
147		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
148		C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₃	441,55	442
149		C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃	455,58	456
150		C ₂₄ H ₂₇ F ₄ N ₃ O ₃	481,50	482
151		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃	467,59	468

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
152		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
153		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
154		C ₂₆ H ₂₇ F ₄ N ₃ O ₃	505,52	506
155		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
156		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃	479,60	480
157		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃	479,60	480
158		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃	467,59	468
159		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃	467,59	468
160		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
161		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
162		C ₂₆ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	469,54	470

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
163		C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₃	493,63	494
164		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
165		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
166		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₄	479,56	480
167		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃	479,60	480
168		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491,61	492
169		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
170		C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₃	427,52	428
171		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
172		C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃	447,58	448
173		C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃	425,51	426

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
174		C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₄	507,68	508
175		C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₄	505,66	506
176		C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₃	495,64	496
177		C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₃	493,63	494

就实施例 170 和 173 的制备而言, 在反应中使用相应的 Boc-保护的氨基酚(分别为{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯或{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯), 最后通过用氯化氢(5N 2-丙醇溶液)处理从中间体烷基化产物裂解氨基甲酸酯。

1-氧杂-螺[2.3]己烷

将亚甲基-环丁烷(5.0 g)与二氯甲烷(20 mL)的混合物在冰浴上冷却, 逐份加入间-氯过苯甲酸(12.7 g)。在加入结束时, 在室温下搅拌另外 3 小时, 滤出所得沉淀。小心蒸馏除去溶剂, 残余物直接进一步反应。

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 L, 将 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮用溴化氢处理。以这种方式得到产物, 分子量为 375.47 (C₂₃H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 376 (M+H⁺)。

6-羟基-2-{4-[(S)-7-(2-羟基-2-甲基-丙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 U

将 2-[(S)-4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(0.50 g)、氧化异丁烯(0.10 g)、溴化锂(0.12 g)与 NMP (1 mL)的混合物在 65°C 下加热 5 小时。冷却反应混合物,在乙酸乙酯与水之间分布。有机相经硫酸镁干燥,浓缩。以这种方式得到产物,分子量为 435.57 (C₂₆H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 436 (M+H⁺)。

2-[(S)-4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 L,将(S)-7-[4-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯用溴化氢处理。以这种方式得到产物,分子量为 363.46 (C₂₂H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 364 (M+H⁺)。

(S)-7-[4-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

按照方法 A,使 2-(2-氯乙基)-4-甲氧基-苯甲酰氯与(S)-7-(4-氨基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯反应。以这种方式得到产物,分子量为 477.61 (C₂₈H₃₅N₃O₄); MS (ESI): 478 (M+H⁺)。

(S)-7-(4-氨基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

按照方法 F 氢化(S)-7-(4-硝基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。以这种方式得到产物,分子量为 317.43 (C₁₈H₂₇N₃O₂); MS (ESI): 318 (M+H⁺)。

(S)-7-(4-硝基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

方法 V

将碳酸氢钠(8.83 g)在水(200 mL)中的溶液加入到搅拌的(S)-2-(4-硝基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷(13.0 g)与 1,4-二噁烷(100 mL)的混合物中,然后加入 Boc₂O (11.5 g)。12 小时后,向反应混合物中加入乙酸乙酯,分离各相。将有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥,浓缩。以这种方式得到产物,分子量为 347.42 (C₁₈H₂₅N₃O₄); MS (ESI): 348 (M+H⁺)。

(S)-2-(4-硝基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷

按照方法 E,使 1-氟-4-硝基-苯与(S)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷反应。以

这种方式得到产物，分子量为 247.30 (C₁₃H₁₇N₃O₂); MS (ESI): 248 (M+H⁺).

(S)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷

方法 W

将(S)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-3,8-二酮(20.0 g)逐份加入到氢化铝锂(17.2 g)与 THF (300 mL)的混合物中。加入结束后，在回流下沸腾 12 小时。由于反应不完全，加入另外的氢化铝锂(8.6 g)，在回流下沸腾另外 12 小时。用另外的氢化铝锂(4.3 g)重复该操作。将混合物冷却至-10°C，小心滴加水(10 mL)、浓氢氧化钠溶液(10 mL)和水(10 mL)。抽滤出固体组分，用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液。以这种方式得到产物，分子量为 126.20 (C₇H₁₄N₂); MS (ESI): 127 (M+H⁺).

(S)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-3,8-二酮

借助手性相色谱(Daicel Chiralpak AS20; 洗脱剂乙醇/甲醇 1:1)，将外消旋的 2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-3,8-二酮(C.G. Overberger 等人, J. Org. Chem. 1981, 46, 2757-64 和 T.P. Culbertson 等人, J. Med. Chem. 1990, 33, 2270-75)分离为对映体。后洗脱的对映体显示阳性比旋度。因此，与文献(M. Kajtar 等人, Collect. Czech. Chem. Commun. 1982, 47, 936-49)比较后，它被指定为(R)-构型。先洗脱的对映体因此是(S)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-3,8-二酮。

6-羟基-2-{4-[(S)-7-(2-羟基-2-甲基-丙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 U，使 2-[(S)-4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-苯基]-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 2,2-二甲基-环氧乙烷反应。以这种方式得到产物，分子量为 433.56 (C₂₆H₃₁N₃O₃); MS (ESI): 434 (M+H⁺).

2-[(S)-4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-苯基]-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 L，将(S)-7-[4-(6-甲氧基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯用溴化氢处理。以这种方式得到产物，分子量为 361.45 (C₂₂H₂₃N₃O₂); MS (ESI): 362 (M+H⁺).

(S)-7-[4-(6-甲氧基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

按照方法 Q, 使(S)-7-[4-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯与 N-甲酰基吗啉反应。以这种方式得到产物, 分子量为 475.59 (C₂₈H₃₃N₃O₄); MS (ESI): 476 (M+H⁺)。

(S)-7-[4-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

按照方法 P, 使(S)-7-(4-氨基-苯基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯与 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸反应。以这种方式得到产物, 分子量为 465.60 (C₂₇H₃₅N₃O₄); MS (ESI): 466 (M+H⁺)。

2-{4-[(S)-7-(3-氟-丙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 X

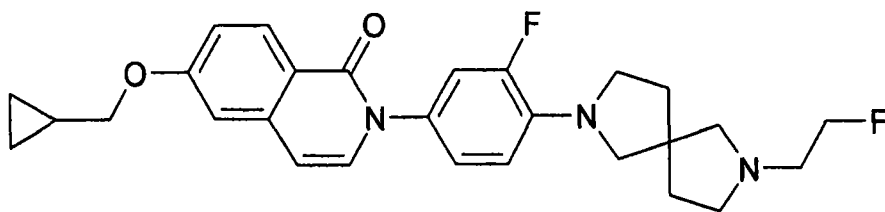
将 2-[(S)-4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(0.20 g)、1-溴-3-氟-丙烷(76 mg)、碳酸氢钠(10 mg)与 NMP (5 mL)的混合物在 50°C 下加热 15 小时。使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分布。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 423.54 (C₂₅H₃₀FN₃O₂); MS (ESI): 424 (M+H⁺)。

2-{4-[(S)-7-(3-氟-丙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 X, 使 2-[(S)-4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-苯基]-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 1-溴-3-氟-丙烷反应。以这种方式得到产物, 分子量为 421.52 (C₂₅H₂₈FN₃O₂); MS (ESI): 422 (M+H⁺)。

实施例 178

6-环丙基甲氧基-2-{3-氟-4-[7-(2-氟乙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 X, 使 6-环丙基甲氧基-2-[4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-2H-异喹啉-1-酮与 1-溴-2-氟-乙烷反应。以这种方式得到产物, 分子量为 479.57 (C₂₈H₃₁F₂N₃O₂); MS (ESI): 480 (M+H⁺)。6-环丙基甲氧基-2-[4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-2H-异喹啉-1-酮

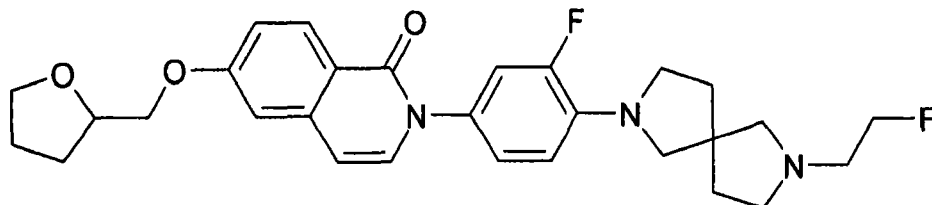
按照方法 H, 使氨基甲酸酯裂解为 7-[4-(6-环丙基甲氧基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-2-氟苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯。以这种方式得到产物, 分子量为 433.53 (C₂₆H₂₈FN₃O₂); MS (ESI): 434 (M+H⁺)。7-[4-(6-环丙基甲氧基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-2-氟苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

将 7-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯(250 mg)、溴甲基-环丙烷(70 mg)、碳酸铯(170 mg)与 NMP (5 mL)的混合物在 60°C 下加热 4 小时。冷却反应混合物, 在乙酸乙酯与水之间分布。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 533.65 (C₃₁H₃₆FN₃O₄); MS (ESI): 534 (M+H⁺)。7-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯

按照方法 E, 使 2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯与 1,2-二氟-4-硝基-苯反应。按照方法 F 氢化所得硝基化合物。所得苯胺与 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸按照方法 P 反应。所得酰胺与 N-甲酰基吗啉按照方法 Q 反应。按照方法 L 将所得异喹啉酮用溴化氢处理。最后, 所得氨基酚与 Boc₂O 按照方法 V 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 479.56 (C₂₇H₃₀FN₃O₄); MS (ESI): 480 (M+H⁺)。

实施例 179

2-{3-氟-4-[7-(2-氟乙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮



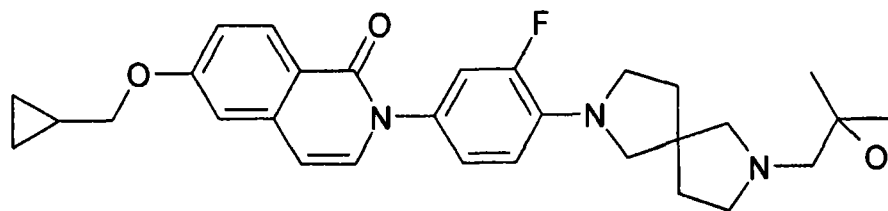
按照方法 X, 使 2-[4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-6-四氢呋喃-2-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮与 1-溴-2-氟-乙烷反应。以这种方式得到产物, 分子量为 509.60 (C₂₉H₃₃F₂N₃O₃); MS (ESI): 510 (M+H⁺)。

2-[4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-6-四氢呋喃-2-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 K, 使 7-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯与 2-溴甲基-四氢呋喃反应, 然后按照方法 H 用氯化氢裂解氨基甲酸酯。以这种方式得到产物, 分子量为 463.56 (C₂₇H₃₀FN₃O₃); MS (ESI): 464 (M+H⁺)。

实施例 180

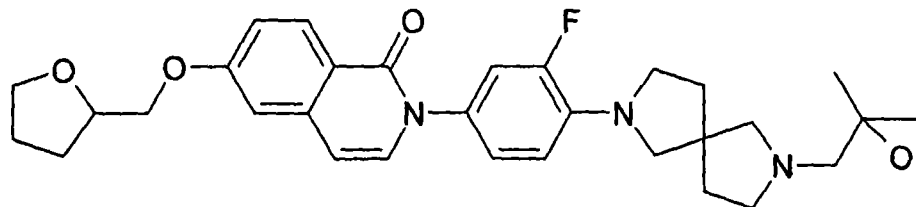
6-环丙基甲氧基-2-{3-氟-4-[7-(2-羟基-2-甲基-丙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 U, 使 6-环丙基甲氧基-2-[4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-2H-异喹啉-1-酮与 2,2-二甲基-环氧乙烷反应。以这种方式得到产物, 分子量为 505.64 (C₃₀H₃₆FN₃O₃); MS (ESI): 506 (M+H⁺)。

实施例 181

2-{3-氟-4-[7-(2-羟基-2-甲基-丙基)-2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基]-苯基}-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮



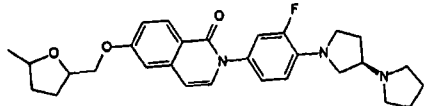
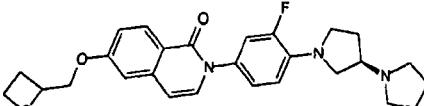
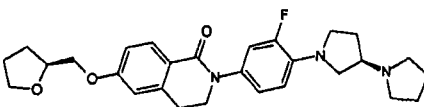
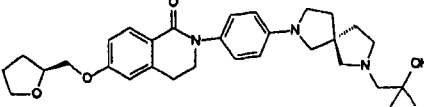
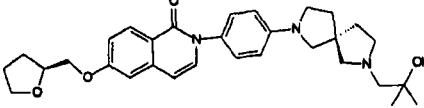
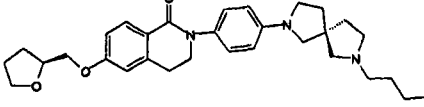
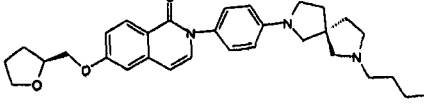
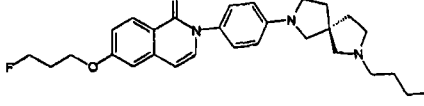
按照方法 U, 使 2-[4-(2,7-二氮杂-螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-6-四氢呋喃-2-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮与 2,2-二甲基-环氧乙烷反应。以这种方式得到产物, 分子量为 535.66 (C₃₁H₃₈FN₃O₄); MS (ESI): 536 (M+H⁺)。

通过使相应的酚按照方法 K 与相应的烷基化剂(溴化物、甲磺酸酯)反应得到的产物列在表 12 中。

表 12

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
182		C ₂₅ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	439,99	440
183		C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂	405,55	406
184		C ₂₆ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	454,02	454
185		C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₂	419,57	420
186		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₃	440,52	441
187		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₂	451,59	452
188		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
189		C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂	439,58	440
190		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃	479,60	480
191		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₂	449,57	450

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
192		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₂	463,60	464
193		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
194		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂	447,56	448
195		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
196		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
197		C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₄	489,62	490
198		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
199		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₂	449,57	450
200		C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₃	459,59	460
201		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477,58	478
202		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491,61	492

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
203		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491,61	492
204		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₃	463,56	464
205		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃	479,60	480
206		C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₄	519,69	520
207		C ₃₁ H ₃₉ N ₃ O ₄	517,67	518
208		C ₃₀ H ₃₈ FN ₃ O ₃	507,65	508
209		C ₃₀ H ₃₆ FN ₃ O ₃	505,64	506
210		C ₂₈ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂	481,59	482

2-[3-氯-4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 L, 将 2-[3-氯-4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮用溴化氢处理。以这种方式得到产物, 分子量为 385.90 (C₂₁H₂₄ClN₃O₂); MS (ESI): 386 (M+H⁺)。

2-[4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 A, 使[1-(4-氨基-苯基)-吡咯烷-3-基]-二甲基胺与 2-(2-氯乙基)-4-甲氧基-苯甲酰氯反应。按照方法 L 将所得二氢异喹啉酮用溴化氢处理。以这种方式得到产物, 分子量为 351.45 (C₂₁H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 352 (M+H⁺)。

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮

在方法 F 的条件下, 氢化 6-苄氧基-2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基)-2H-异喹啉-1-酮, 伴有苄基的氢解。以这种方式得到产物, 分子量为 405.50 (C₂₄H₂₇N₃O₃); MS (ESI): 406 (M+H⁺)。

6-苄氧基-2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基)-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 Q, 使 4-苄氧基-N-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-苯甲酰胺与 N-甲酰基吗啉反应。以这种方式得到产物, 分子量为 495.63 (C₃₁H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 496 (M+H⁺)。

4-苄氧基-N-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-苯甲酰胺

按照方法 P, 使 4-苄氧基-2-甲基-苯甲酸与(R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基胺反应。以这种方式得到产物, 分子量为 485.63 (C₃₀H₃₅N₃O₃); MS (ESI): 486 (M+H⁺)。

(R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲氧基-苯基胺

按照方法 E, 使 1-氟-2-甲氧基-4-硝基-苯与(R)-[1,3']联吡咯烷反应。按照方法 F 氢化所得硝基化合物。以这种方式得到产物, 分子量为 261.37 (C₁₅H₂₃N₃O); MS (ESI): 262 (M+H⁺)。

2-碘甲基-3-甲基-四氢呋喃

按照文献(R.D. Evans 等人, Synthesis 1988, 862-8)的教导, 使 3-甲基-戊-4-烯-1-醇与六氟磷酸双(三甲基吡啶)碘反应。

相似地从相应的不饱和醇得到下列碘化物:

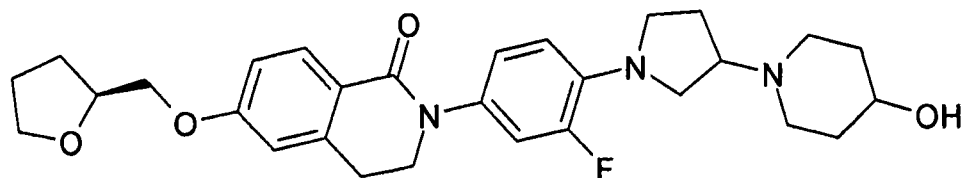
2-碘甲基-3-甲基-氧杂环丁烷;

2-碘甲基-氧杂环丁烷;

2-碘甲基-5-甲基-四氢呋喃。

实施例 211

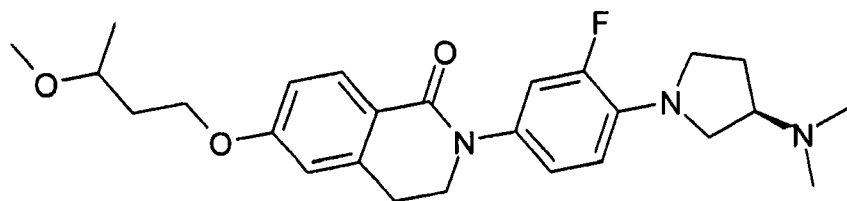
2-[3-氟-4-[3-(4-羟基-哌啶-1-基)-吡咯烷-1-基]-苯基]-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 J1, 使 2-[3-氟-4-(3-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与哌啶-4-醇反应。以这种方式得到产物, 分子量为 509.63 (C₂₉H₃₆FN₃O₄); MS (ESI): 510 (M+H⁺)。

实施例 212

2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(3-甲氧基-丁氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



方法 Y

将三苯膦(聚合物; 156 mg)、2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(0.10 g)与 THF (7 mL)的混合物搅拌 15 分钟。然后加入偶氮二甲酸二叔丁酯(0.10 g)在 THF (1 mL)中的溶液, 搅拌另外 10 分钟。然后加入 3-甲氧基-丁烷-1-醇(35 mg), 搅拌 12 小时。抽滤出聚合物, 浓缩滤液。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 455.58 (C₂₆H₃₄FN₃O₃); MS (ESI): 456 (M+H⁺)。

通过使相应的酚与相应的醇反应按照方法 Y 得到的产物列在表 13 中。

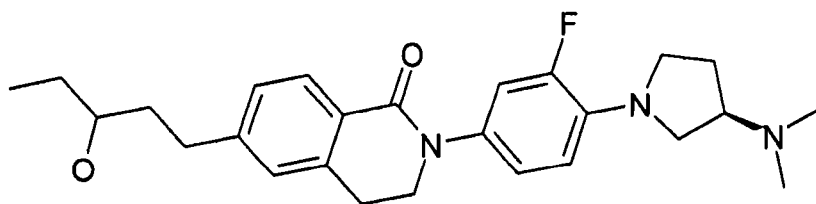
表 13

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
213		C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₃	441,55	442
214		C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₅	469,52	470
215		C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₃	413,50	414
216		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
217		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
218		C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₃	466,56	467
219		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
220		C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₃	439,54	440
221		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₂	451,59	452
222		C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₃	449,53	450

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
223		C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃	467,59	468
224		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
225		C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃	453,56	454
226		C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃	455,58	456
227		C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₃	469,61	470
228		C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	466,58	467
229		C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃	455,58	456

实施例 230

2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(3-羟基-戊基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

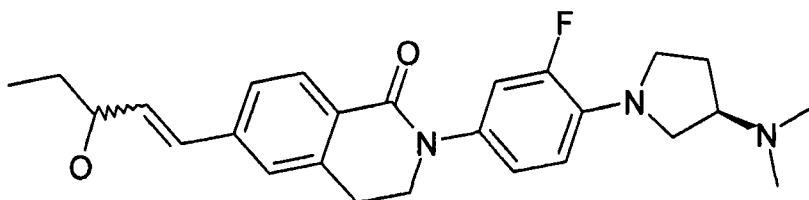


方法 Z

将 2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(3-羟基-戊-1-炔基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(20 mg)、钯(10%, 在碳上; 5 mg)与甲醇的混合物在氢气氛(气囊瓶)下剧烈搅拌 5 小时。抽滤出催化剂, 浓缩滤液。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 439.58 (C₂₆H₃₄FN₃O₂); MS (ESI): 440 (M+H⁺)。

更短的反应时间可以得到仅部分氢化的产物作为主要产物:

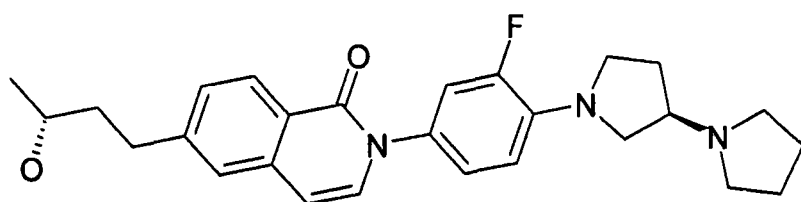
2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-(3-羟基-戊-1-烯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



分子量 437.56 (C₂₆H₃₂FN₃O₂); MS (ESI): 438 (M+H⁺)。

实施例 231

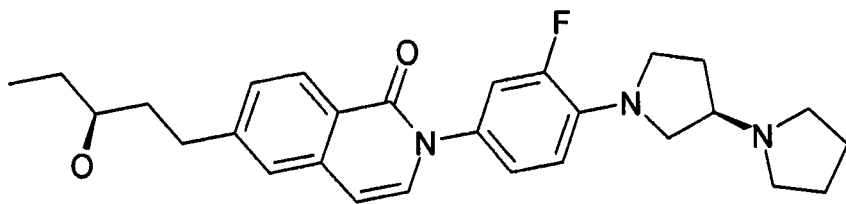
2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((R)-3-羟基-丁基)-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 Z 氢化 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((R)-3-羟基-丁-1-炔基)-2H-异喹啉-1-酮。以这种方式得到产物, 分子量为 449.57 (C₂₇H₃₂FN₃O₂); MS (ESI): 450 (M+H⁺)。

实施例 232

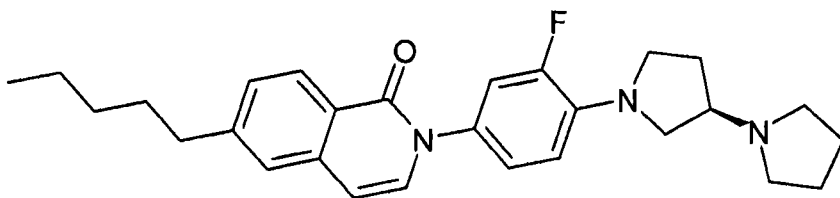
2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((S)-3-羟基-戊基)-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 Z 氢化 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((S)-3-羟基-戊-1-炔基)-2H-异喹啉-1-酮。以这种方式得到产物，分子量为 463.60 (C₂₈H₃₄FN₃O₂); MS (ESI): 464 (M+H⁺)。

实施例 233

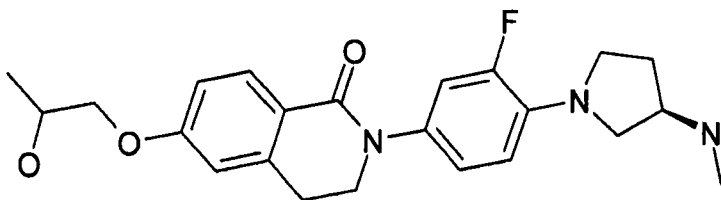
2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-戊基-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 Z 氢化 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-戊-1-炔基-2H-异喹啉-1-酮。以这种方式得到产物，分子量为 447.60 (C₂₈H₃₄FN₃O); MS (ESI): 448 (M+H⁺)。

实施例 234

2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-(2-羟基-丙氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

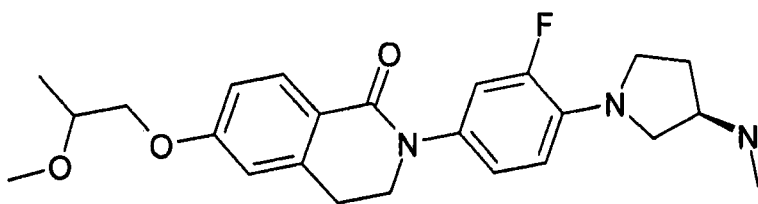


按照方法 K，使{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯与溴丙酮反应。将所得酮 (500 mg)溶于乙醇(10 mL)，加入硼氢化钠(37 mg)。1 小时后，将反应混合物用水水解，用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥，浓缩。按照方法

V 将所得的醇(((R)-1-{2-氟-4-[6-(2-羟基-丙氧基)-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-苯基}-吡咯烷-3-基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯)用氯化氢处理。以这种方式得到产物, 分子量为 413.50 (C₂₃H₂₈FN₃O₃); MS (ESI): 414 (M+H⁺)。

实施例 235

2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-(2-甲氧基-丙氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



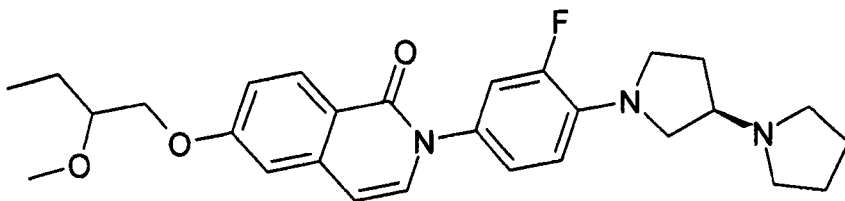
方法 AA

将氢化钠(55%, 在油中, 20 mg)加入到((R)-1-{2-氟-4-[6-(2-羟基-丙氧基)-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-苯基}-吡咯烷-3-基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯(0.20 g)与 NMP (5 mL)的混合物中。当气体停止放出时, 加入甲基碘(55 mg)。1 小时后使反应混合物在水与乙酸乙酯之间分布。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。

按照方法 V 将所得的醚用氯化氢处理。以这种方式得到产物, 分子量为 427.52 (C₂₄H₃₀FN₃O₃); MS (ESI): 428 (M+H⁺)。

实施例 236

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-(2-甲氧基-丁氧基)-2H-异喹啉-1-酮

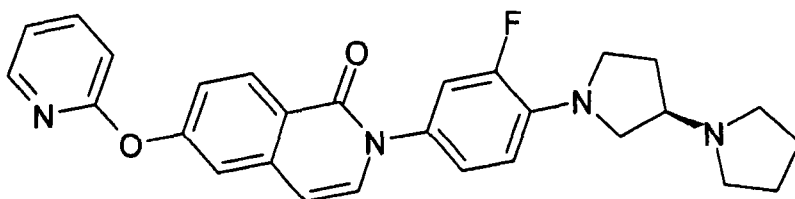


按照方法 AA, 使 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-(2-羟基-

丁氧基)-2H-异喹啉-1-酮与甲基碘反应。以这种方式得到产物，分子量为 479.60 (C₂₈H₃₄FN₃O₃); MS (ESI): 480 (M+H⁺)。

实施例 237

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-(吡啶-2-基氧基)-2H-异喹啉-1-酮

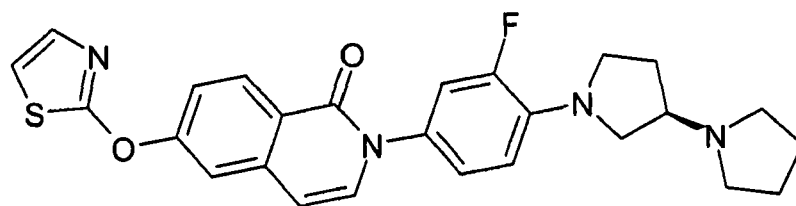


方法 AB

将 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮 (100 mg)、2-氯吡啶(58 mg)、叔丁醇钾(57 mg)与 NMP (1 mL)的混合物于 180°C 用微波照射加热 30 分钟。冷却粗混合物，经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 470.55 (C₂₈H₂₇FN₄O₂); MS (ESI): 471 (M+H⁺)。

实施例 238

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-(噻唑-2-基氧基)-2H-异喹啉-1-酮

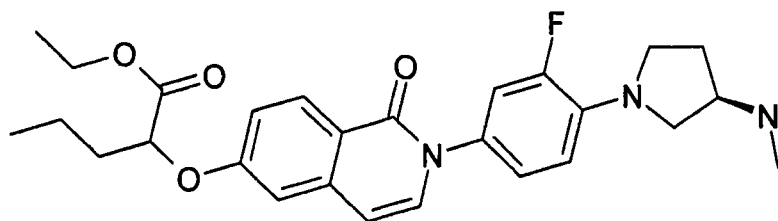


按照方法 AB，使 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 2-溴噻唑反应。以这种方式得到产物，分子量为 476.58 (C₂₆H₂₅FN₄O₂S); MS (ESI): 477 (M+H⁺)。

实施例 239

2-{2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-

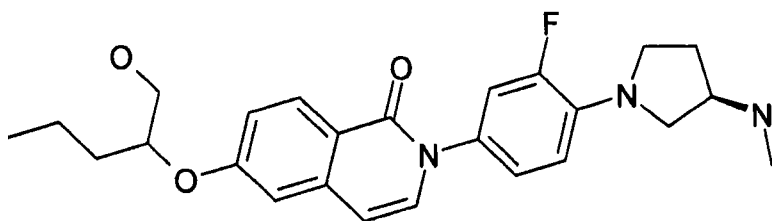
6-基氧基}-戊酸乙酯



按照方法 K, 使{(R)-1-[2-氟-4-(6-羟基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯与 2-溴-戊酸乙酯反应, 然后按照方法 H 通过用氯化氢处理来裂解 2-(2-{4-[(R)-3-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-6-基氧基)-戊酸乙酯中的氨基甲酸酯。以这种方式得到产物, 分子量为 481.57 (C₂₇H₃₂FN₃O₄); MS (ESI): 482 (M+H⁺)。

实施例 240

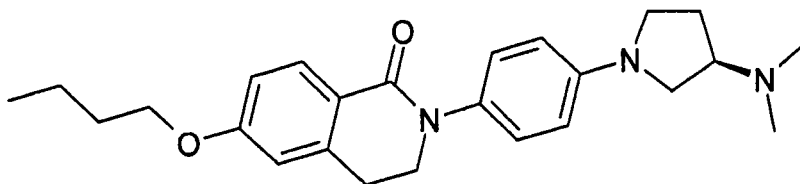
2-[3-氟-4-((R)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-(1-羟甲基-丁氧基)-2H-异喹啉-1-酮



将硼氢化锂(22 mg)加入到 2-(2-{4-[(R)-3-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-吡咯烷-1-基]-3-氟苯基}-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-6-基氧基)-戊酸乙酯(300 mg)与 THF (5 mL)的混合物中。12 小时后, 加入甲醇(1 mL), 使混合物在水与乙酸乙酯之间分布。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。残余物经过硅胶色谱纯化。按照方法 H 通过用氯化氢处理来裂解所得醇中的氨基甲酸酯。以这种方式得到产物, 分子量为 439.53 (C₂₅H₃₀FN₃O₃); MS (ESI): 440 (M+H⁺)。

实施例 241

6-丁氧基-2-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



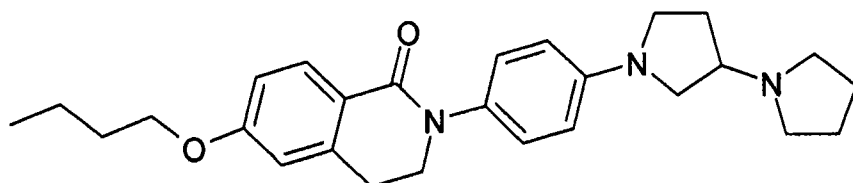
按照方法 R, 使 2-(4-溴苯基)-6-丁氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与二甲基-(R)-吡咯烷-3-基-胺反应。以这种方式得到产物, 分子量为 407.56 (C₂₅H₃₃N₃O₂); MS (ESI): 408 (M+H⁺)。

2-(4-溴-苯基)-6-丁氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

按照方法 A, 使 4-溴-苯基胺与 4-丁氧基-2-(2-氯乙基)-苯甲酰氯反应。以这种方式得到产物, 分子量为 374.28 (C₁₉H₂₀BrNO₂); MS (ESI): 374 (M+H⁺)。

实施例 242

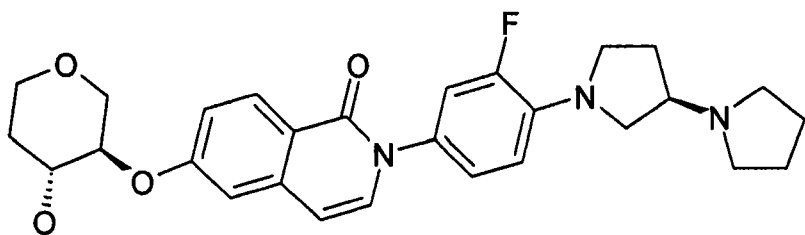
2-(4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-丁氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



按照方法 J, 使 6-丁氧基-2-[4-(3-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与吡咯烷反应。以这种方式得到产物, 分子量为 433.60 (C₂₇H₃₅N₃O₂); MS (ESI): 434 (M+H⁺)。

实施例 243

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((3R*,4R*)-4-羟基-四氢-吡喃-3-基氧基)-2H-异喹啉-1-酮



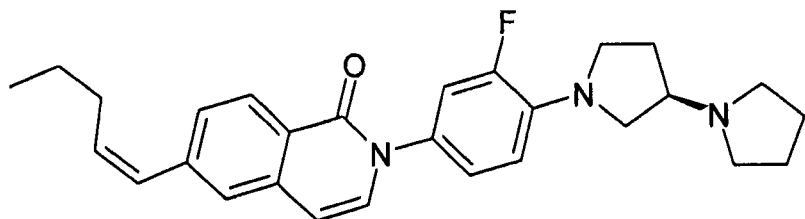
按照方法 T, 使 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 3,7-二氧杂-二环[4.1.0]庚烷反应, 以氟化铯作为辅助性碱。以这种方式得到产物, 分子量为 493.58 (C₂₈H₃₂FN₃O₄); MS (ESI): 494 (M+H⁺)。

3,7-二氧杂-二环[4.1.0]庚烷

按照文献的教导, 首先将四氢-吡喃-4-醇用甲磺酰氯转化为相应的甲磺酸酯, 然后用 DBU 处理反应得到 3,6-二氢-2H-吡喃(M.J. Suto 等人, J. Med. Chem. 1991, 34, 2484-88)。用 MCPBA 环氧化, 得到 3,7-二氧杂-二环[4.1.0]庚烷(G. Berti 等人, Tetrahedron 1974, 30, 4013-20)。

实施例 244

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((Z)-戊-1-烯基)-2H-异喹啉-1-酮

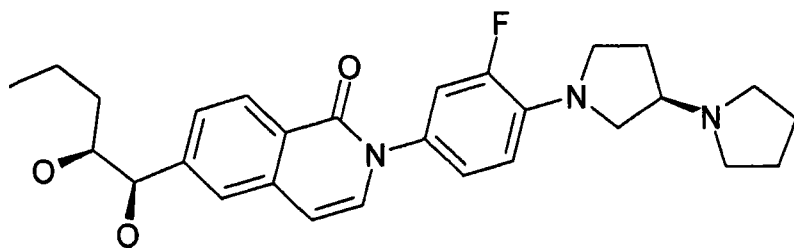


将 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-戊-1-炔基-2H-异喹啉-1-酮(2.7 g)、喹啉(0.4 g)、吡啶(50 mL)与钨(5%, 在碳酸钡上; 100 mg)的混合物在氢气氛(气囊瓶)下剧烈搅拌 2 小时。抽滤出催化剂, 浓缩滤液。残余物经过硅胶色谱纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 445.59 (C₂₈H₃₂FN₃O); MS (ESI): 446 (M+H⁺)。

实施例 245

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((1R*,2S*)-1,2-二羟基-戊基)-2H-

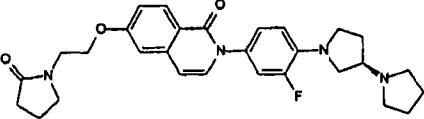
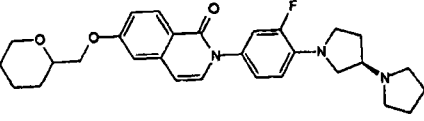
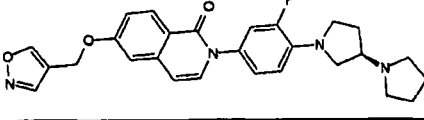
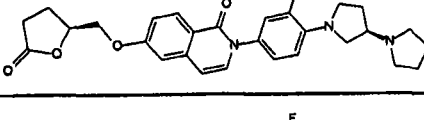
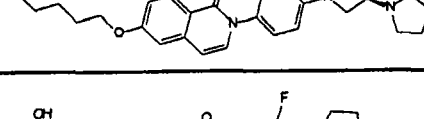
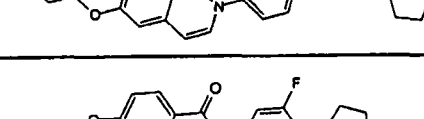
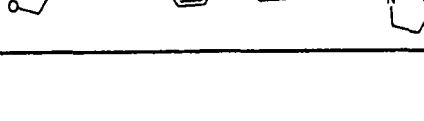
异喹啉-1-酮



首先，将四氧化锇(叔丁醇溶液, 0.1 当量)加入到 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-((Z)-戊-1-烯基)-2H-异喹啉-1-酮(0.10 g)与 THF (10 mL)的混合物中，然后加入 N-甲基-吗啉-N-氧化物(89 mg)在水(1 mL)中的溶液。48 小时后浓缩反应混合物，残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 479.60 (C₂₈H₃₄FN₃O₃); MS (ESI): 480 (M+H⁺)。

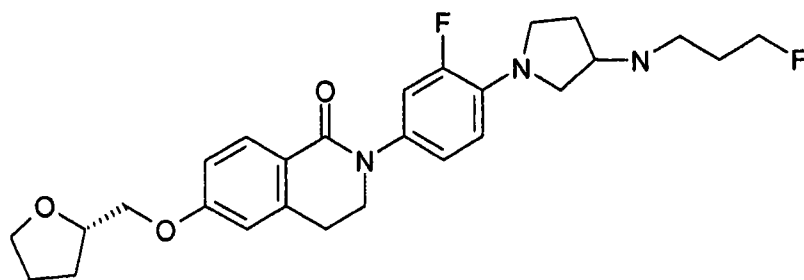
通过使 2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与相应的醇反应得到的产物列在表 14 中。

表 14

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
246		C ₂₉ H ₃₃ FN ₄ O ₃	504,61	505
247		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491,61	492
248		C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₃	474,54	475
249		C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O ₄	491,57	492
250		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
251		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465,57	466
252		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₄	479,56	480

实施例 253

2-{3-氟-4-[3-(3-氟-丙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



方法 J1

将乙酸(30.0 mg)和 1M 氰基硼氢化钠的 THF 溶液(1 M THF 溶液; 0.5 mL)加入到 2-[3-氟-4-(3-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-[(S)-1-(四氢咪喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(235.8 mg)与 3-氟-丙基胺(38.6 mg)在甲醇/二氯甲烷(5 mL/3 mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 8h。然后在真空中除去溶剂,将残余物用乙酸乙酯和水吸收。将乙酸乙酯相用水洗涤若干次,然后经硫酸钠干燥,在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 485.25 (C₂₇H₃₃F₂N₃O₃); MS (ESI): 486 (M+H⁺)。

2-[3-氟-4-(3-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-[(S)-1-(四氢咪喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 AD

将 2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-[(S)-1-(四氢咪喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(8.4 g)与对-甲苯磺酸(3.4 g)在丙酮/水(80 mL/40 mL)中的混合物在 70°C 下加热 12h。然后在真空中除去丙酮,水相用碳酸氢钠溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机相,经硫酸钠干燥,在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物,分子量为 424.47 (C₂₄H₂₅FN₂O₄); MS (ESI): 425 (M+H⁺)。

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-[(S)-1-(四氢咪喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 K1

将 2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(6.9 g)、(S)-2-甲磺酰基甲基-四氢咪喃(3.9 g)与碳酸铯

(17.6 g)在 DMF (81.6 mL)中的混合物在 75°C 下加热过夜。然后用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。将有机相用水洗涤若干次,经硫酸钠干燥,在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物,分子量为 468.53 (C₂₆H₂₉FN₂O₅); MS (ESI): 469 (M+H⁺)。

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 AE

将碳酸钾(2.5 g)加入到 2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(7.2 g)与苯硫酚(2 g)在 NMP (80.2 mL)中的混合物中。将小份反应混合物各自于 200°C 在微波中加热 20min。然后向混合物中加入乙酸乙酯和水。水相用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机相,经硫酸钠干燥,在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物,分子量为 384.41 (C₂₁H₂₁FN₂O₄); MS (ESI): 385 (M+H⁺)。

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 AC

将 2-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-苯甲酸(6.1 g)与亚硫酰氯(22.5 mL)的混合物在回流下加热 4h。然后在真空中除去亚硫酰氯以及所加入的甲苯。将残余物溶于 THF (55.6 mL),加入 4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基胺(7.4 g)。将反应混合物冷却至 0°C,加入叔丁醇钾(7.0 g)。然后使反应混合物缓慢升温至室温,在该温度下搅拌 3h。在真空中除去溶剂,将残余物用乙酸乙酯/水吸收。将乙酸乙酯相用 10%柠檬酸溶液洗涤,经硫酸钠干燥,然后在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物,分子量为 398.43 (C₂₂H₂₃FN₂O₄); MS (ESI): 399 (M+H⁺)。

4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基胺

按照方法 F,利用 Pd/C 还原 7-(2-氟-4-硝基-苯基)-1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬烷。以这种方式得到产物,分子量为 238.26 (C₁₂H₁₅FN₂O₂); MS (ESI): 239 (M+H⁺)。

7-(2-氟-4-硝基-苯基)-1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬烷

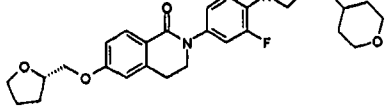
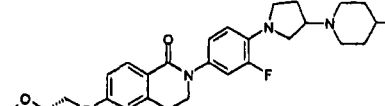
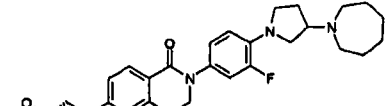
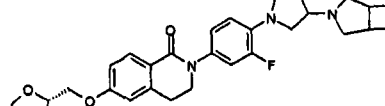
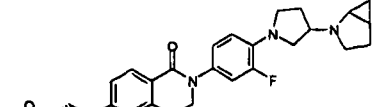
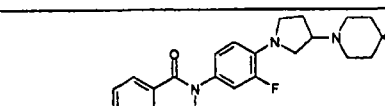
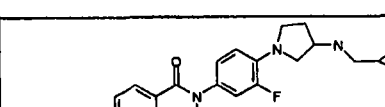
方法 E1

将碳酸钾(6.9 g)加入到 3,4-二氟硝基苯(8.0 g)与 1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬烷(12.9 g)在乙腈(34.6 mL)中的混合物中, 将反应混合物在 75°C 下加热 2h。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水。水相用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物, 分子量为 268.24 (C₁₂H₁₃FN₂O₄); MS (ESI): 269 (M+H⁺)。

相似地合成了表 15 中的化合物。

表 15

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
254		C30H37FN4O4	536.65	537
255		C25H28FN3O2	509.63	510
256		C29H35F2N3O3	511.61	512
257		C32H40FN3O3	533.69	534
258		C29H36FN3O4	509.62	510
259		C30H38FN3O4	523.65	524
260		C29H34FN3O3	491.61	492

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
261		C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₄	509.62	510
262		C ₃₀ H ₃₈ FN ₃ O ₄	523.65	524
263		C ₃₀ H ₃₈ FN ₃ O ₃	507.65	508
264		C ₃₀ H ₃₆ FN ₃ O ₃	505.64	506
265		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491.61	492
266		C ₂₉ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₃	529.61	530
267		C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃	479.60	480
268		C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₃	509.63	510

2-氮杂-二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯

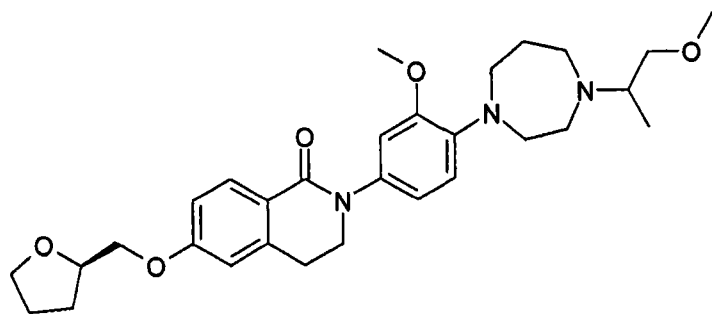
在 -78°C 下, 将 TMEDA (0.11 mL)缓慢滴加到仲丁基锂(1.4 M; 0.52 mL)与 THF (1.8 mL)的混合物中。然后在 -78°C 下搅拌另外 30min, 然后缓慢滴加 4-氯-哌啶-1-甲酸叔丁酯(160 mg)在少量 THF 中的溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 2h, 然后缓慢恢复至室温。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水, 水相用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。

4-氯-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-氯-哌啶盐酸盐(156.1 mg)、二碳酸二叔丁酯(240 mg)、三乙胺(0.1 mL)与催化量的 DMAP 在 THF (2 mL)中的混合物在 65°C 下加热 6h。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 10%柠檬酸洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。

实施例 270

2-{3-甲氧基-4-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



6-羟基-2-{3-甲氧基-4-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与(R)-2-甲磺酰基甲基-四氢呋喃按照方法 K1 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 523.68 ($\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$); MS (ESI): 524 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

6-羟基-2-{3-甲氧基-4-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与 1-甲氧基-丙烷-2-酮按照方法 J1 反应。以这种方式得到产物，分子量为 439.56 (C₂₅H₃₃N₃O₄); MS (ESI): 440 (M+H⁺)。

2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

方法 L1

将 4-[2-甲氧基-4-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯在 48% HBr (10 mL)中的溶液在 80°C 下搅拌 48h。将混合物用氢氧化钠溶液中和，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。以这种方式得到产物，分子量为 367.45 (C₂₁H₂₅N₃O₃); MS (ESI): 368 (M+H⁺)。

4-[2-甲氧基-4-(6-甲氧基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

6-甲氧基-异苯并二氢吡喃-1-酮与 4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯按照方法 AC 反应。以这种方式得到产物，分子量为 481.60 (C₂₇H₃₅N₃O₅); MS (ESI): 482 (M+H⁺)。

4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

按照方法 E 和 F 使 1-氟-2-甲氧基-4-硝基-苯与[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯反应，然后氢化所得的硝基化合物。以这种方式得到产物，分子量为 321.42 (C₁₇H₂₇N₃O₃); MS (ESI): 322 (M+H⁺)。

6-甲氧基-异苯并二氢吡喃-1-酮

在-78°C 下，将 1.6M 正丁基锂的己烷溶液(145.9 mL)滴加到二异丙基胺(33.5 mL)在干燥 THF (190 mL)中的溶液中。然后使反应混合物升温至室温达 5min，然后再次冷却至-78°C，滴加 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸在干燥 THF 中的溶液(210 mL)。在该温度下搅拌 10min 后，加入低聚甲醛(7 g)。然后使反应混合物恢复至室温，在该温度下搅拌 4h。向反应混合物中加入水，然后在真空中除去 THF，然后用乙醚萃取水相。水相用浓 HCl 酸化，滤出所得沉淀，用水洗涤若干次。以这种方式得到产物，分子

量为 178.06 (C₁₀H₁₀O₃); MS (ESI): 179 (M+H⁺).

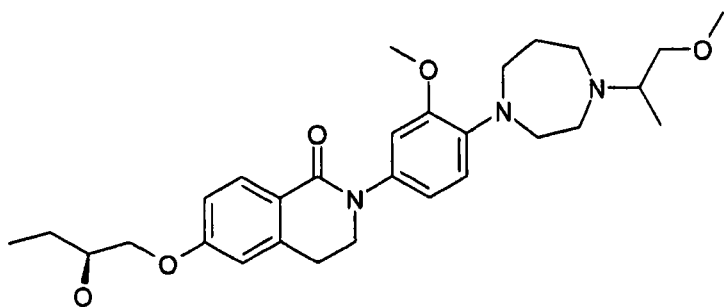
相似地合成了表 16 中的化合物:

表 16

实施例编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
271		C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₅	523.68	524
272		C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₅	535.66	536
273		C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₅	535.66	536

实施例 274

6-((S)-2-羟基-丁氧基)-2-{3-甲氧基-4-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

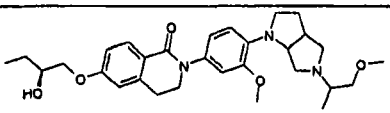


方法 T1

将 6-羟基-2-{3-甲氧基-4-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(39 mg)、(S)-(-)-1,2-环氧丁烷(epoxybutane)(15 mg)与氟化铯(32 mg)在 DMF (0.5 mL)中的混合物在 130°C 下搅拌 4h。加入水后,用二氯甲烷萃取,经硫酸镁干燥,浓缩。

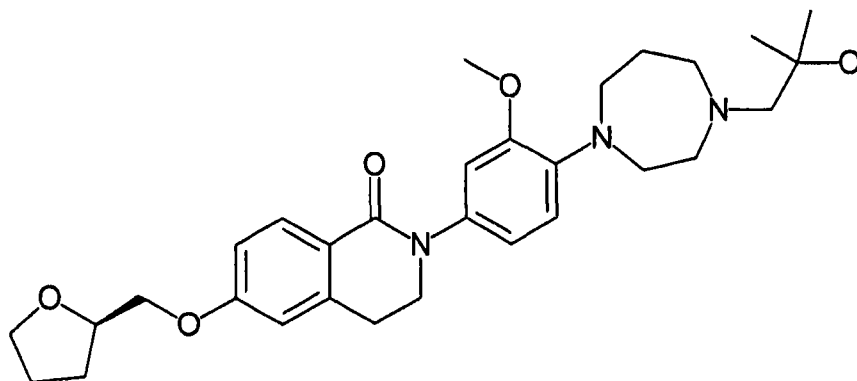
残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 511.67 (C₂₉H₄₁N₃O₅); MS (ESI): 512 (M+H⁺).

相似地合成了下列化合物:

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
275		C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₅	523.68	524

实施例 276

2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



6-羟基-2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与(R)-2-甲磺酰基甲基-四氢呋喃按照方法 K1 反应。以这种方式得到产物，分子量为 523.68 (C₃₀H₄₁N₃O₅); MS (ESI): 524 (M+H⁺).

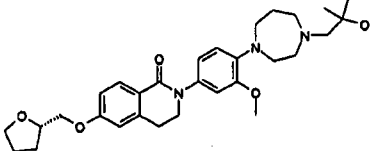
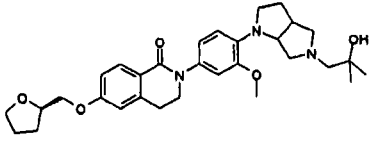
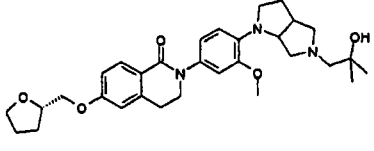
6-羟基-2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

将 2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-羟基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(193 mg)与氧化异丁烯(300 mg)在 NMP (0.8 mL)中的溶液在 65°C 下搅拌 16h。反应混合物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产

物, 分子量为 439.56 (C₂₅H₃₃N₃O₄); MS (ESI): 440 (M+H⁺).

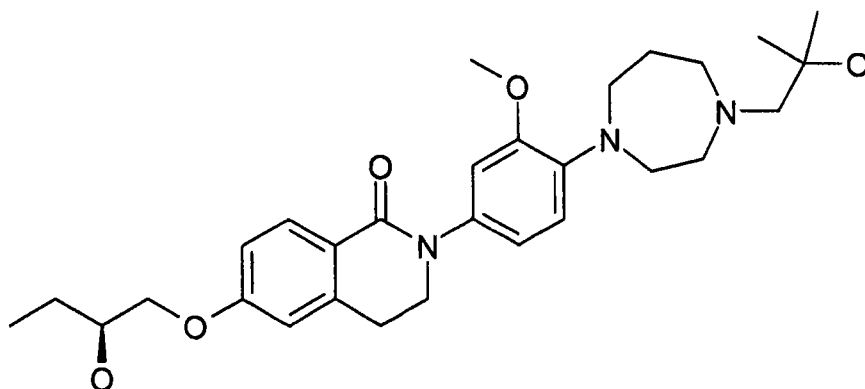
相似地合成了表 17 中的化合物:

表 17

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
277		C ₃₀ H ₄₁ N ₃ O ₅	523.66	524
278		C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₅	535.69	536
279		C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₅	535.69	536

实施例 280

6-((S)-2-羟基-丁氧基)-2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

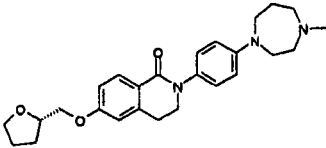
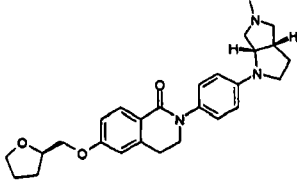
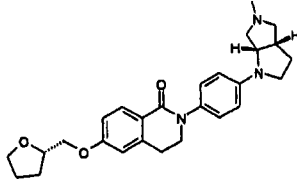


6-羟基-2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与(S)-(-)-1,2-环氧丁烷按照方法 T1 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 511.67 (C₂₉H₄₁N₃O₅); MS (ESI):

6-甲氧基-异苯并吡喃-1-酮与 4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苯基胺按照方法 AC 反应。以这种方式得到产物，分子量为 365.48 (C₂₂H₂₇N₃O₂); MS (ESI): 366 (M+H⁺)。

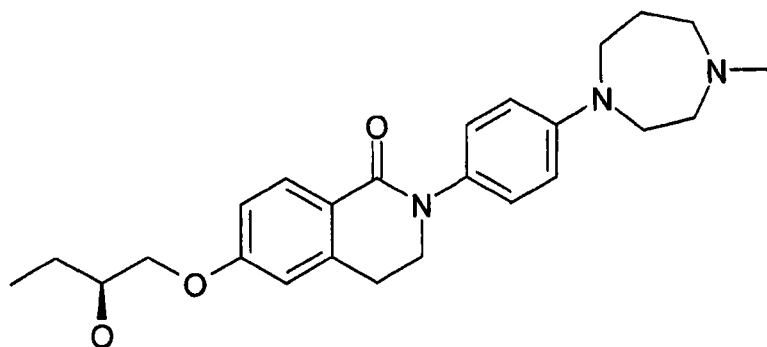
相似地合成了表 18 中的化合物:

表 18

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
283		C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃	435.57	436
284		C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃	447.58	448
285		C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃	447.58	448

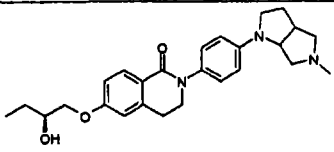
实施例 286

6-((S)-2-羟基-丁氧基)-2-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



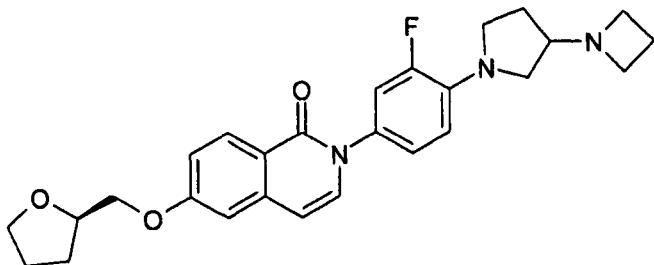
6-羟基-2-[4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苯基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与(S)-(-)-1,2-环氧丁烷按照方法 T1 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 423.56 (C₂₅H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 424 (M+H⁺)。

相似地合成了下列化合物:

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
287		C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₄	435.57	436

实施例 288

2-[4-(3-氮杂环丁烷-1-基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮



2-[3-氟-4-(3-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与氮杂环丁烷按照方法 J1 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 463.23 (C₂₇H₃₀FN₃O₃); MS (ESI): 464 (M+H⁺)。

2-[3-氟-4-(3-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮按照方法 AD 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 422.16 (C₂₄H₂₃FN₂O₄); MS (ESI): 423 (M+H⁺)。

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)

甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与(R)-甲磺酸四氢呋喃-2-基甲基酯按照方法 K1 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 466.19 (C₂₆H₂₇FN₂O₅); MS (ESI): 467 (M+H⁺)。

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮按照方法 AE 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 382.13 (C₂₁H₁₉FN₂O₄); MS (ESI): 383 (M+H⁺)。

2-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-6-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮

方法 AF

将戴斯-马丁高价碘化合物(Dess-Martin periodinane)(7 g)加入到 N-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-2-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺(4.6 g)在二氯甲烷(279 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2h, 然后加入另外的戴斯-马丁高价碘化合物(1.4 g), 在室温下搅拌另外 4h。然后向反应溶液中加入 5% Na₂S₂O₃ 溶液, 然后用水洗涤有机相。二氯甲烷相经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 396.15 (C₂₂H₂₁FN₂O₄); MS (ESI): 397 (M+H⁺)。

N-[4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基]-2-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺

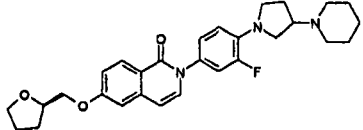
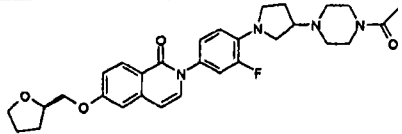
方法 AG

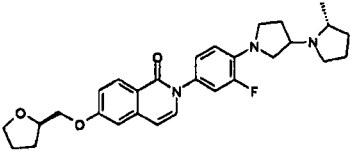
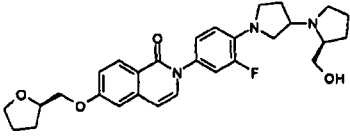
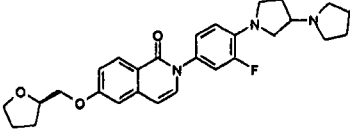
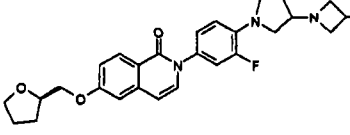
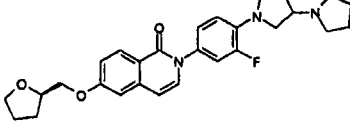
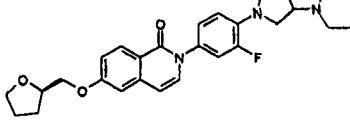
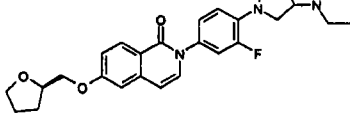
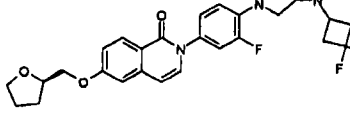
在 0°C 下, 将 2M 三甲基铝的甲苯溶液(14.9 mL)滴加到 4-(1,4-二氧杂-7-氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-3-氟苯基胺(5.3 g)在二氯甲烷(100.8 mL)中的溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 15min, 然后在室温下搅拌 30min。然后滴加 6-甲氧基-异苯并二氢吡喃-1-酮(3.8 g)在二氯甲烷(40 mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后小心地加入饱和罗谢尔盐溶液, 将混合物在室温下搅拌 1h。水相用二氯甲烷萃取若干次。合并有机

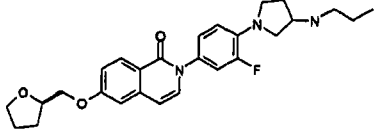
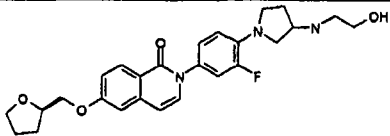
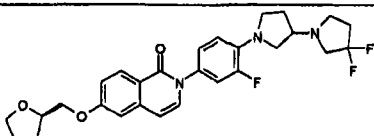
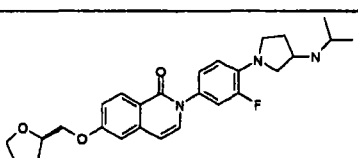
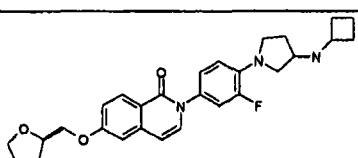
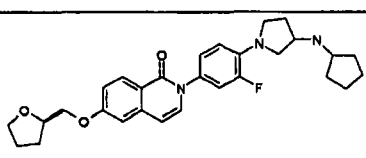
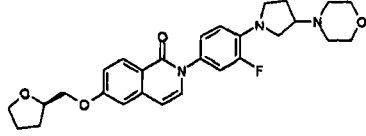
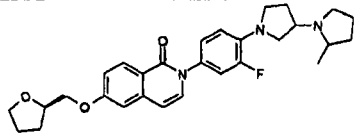
相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物，分子量为 416.17 (C₂₂H₂₅FN₂O₅); MS (ESI): 417 (M+H⁺)。

相似地合成了表 19 中的化合物:

表 19

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
289		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491.61	492
290		C ₃₀ H ₃₅ FN ₄ O ₄	534.63	535

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
291		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491.61	492
292		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₄	507.61	508
293		C ₂₈ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₃	495.75	496
294		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₄	479.55	480
295		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₄	493.58	494
296		C ₂₉ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₃	509.60	510
297		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₄	507.61	508
298		C ₂₈ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₃	513.56	514

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
307		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465.57	466
308		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₄	467.54	468
309		C ₂₈ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₃	513.56	514
310		C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	465.57	466
311		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477.58	478
312		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491.61	492
313		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₄	493.58	494
314		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491.61	492

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
315		C ₃₀ H ₃₆ FN ₃ O ₃	505.64	506
316		C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₃	451.54	452
317		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₃	463.55	464
318		C ₂₉ H ₃₅ FN ₄ O ₃	506.62	507
319		C ₂₉ H ₃₂ FN ₃ O ₃	489.59	490
320		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₄	507.61	508
321		C ₃₀ H ₃₆ FN ₃ O ₄	521.63	522

3-甲基-吡咯烷-3-醇

方法 AI

在 0°C 下, 将 1.6 M 甲基锂的乙醚溶液(4.2 mL)滴加到 1-苄基-吡咯烷-3-酮(1 g)在 THF (6.7 mL)中的溶液中。使反应混合物恢复至室温, 在该温度下搅拌 2h。然后向混合物中加入饱和氯化铵溶液, 水相用乙酸乙

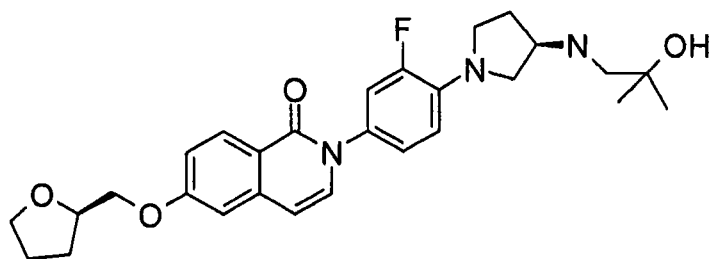
酯萃取三次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。按照方法 AH 在去苄基化条件中氢化 1-苄基-3-甲基-吡咯烷-3-醇。

4-甲基-哌啶-4-醇

1-苄基-哌啶-4-酮与甲基锂按照方法 AI 反应，按照方法 AH 在去苄基化条件中氢化所得的 1-苄基-4-甲基-哌啶-4-醇。以这种方式得到产物，分子量为 115.1 (C₆H₁₃NO); MS (ESI): 116 (M+H⁺)。

实施例 322

2-{3-氟-4-[(R)-3-(2-羟基-2-甲基-丙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苄基}-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮



方法 AJ

在 0°C 下，将 2M 三甲基铝的甲苯溶液(0.213 mL)加入到 1-[(R)-1-(4-氨基-2-氟苄基)-吡咯烷-3-基氨基]-2-甲基-丙烷-2-醇(76 mg)与二氯甲烷(2.1 mL)的混合物中，在 0°C 下搅拌 15min。然后在室温下搅拌 30min，然后加入 6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2-异苯并吡喃-1-酮(70 mg)在二氯甲烷(0.9 mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3h，由于反应不完全，加入另外的三甲基铝溶液(0.23 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物冷却至 0°C，小心地加入饱和罗谢尔盐溶液，在室温下搅拌 1h。然后用二氯甲烷萃取水相若干次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。将残余物溶于甲醇，加入 4M HCl 的二噁烷溶液。将该混合物在室温下搅拌 1h，在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 495.25 (C₂₈H₃₄FN₃O₄); MS (ESI):

496 (M+H⁺).

1-[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)-吡咯烷-3-基氨基]-2-甲基-丙烷-2-醇

按照方法 F 使用 Pd/C 还原 1-[(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基氨基]-2-甲基-丙烷-2-醇。以这种方式得到产物, 分子量为 267.17 (C₁₄H₂₂FN₃O); MS (ESI): 268 (M+H⁺).

2-甲基-1-[(R)-1-(2-甲基-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基氨基]-丙烷-2-醇

将 LiBr (153.6 mg)和氧化异丁烯(85.1 mg)加入到(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基胺(100 mg)在 NMP (2 mL)中的溶液中, 将反应混合物在 80°C 下加热 2d。然后向混合物中加入乙酸乙酯和水。水相用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 297.15 (C₁₄H₂₀FN₃O₃); MS (ESI): 298 (M+H⁺).

(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基胺

[(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯按照方法 H 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 225.09 (C₁₀H₁₂FN₃O₂); MS (ESI): 226 (M+H⁺).

6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2-异苯并吡喃-1-酮

6-羟基-2-异苯并吡喃-1-酮与(R)-2-甲磺酰基甲基-四氢呋喃按照方法 K1 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 246.09 (C₁₄H₁₄O₄); MS (ESI): 247 (M+H⁺).

6-羟基-异苯并二氢吡喃-1-酮

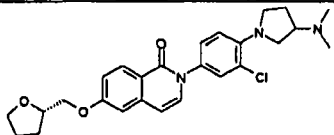
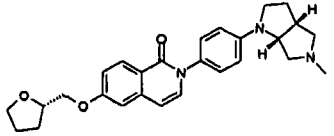
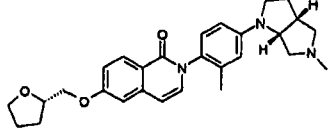
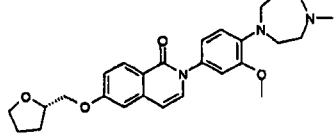
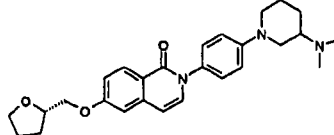
方法 L2

在 0°C 下, 将 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(101 mL)加入到 6-甲氧基-异苯并吡喃-1-酮(8.9 g)在二氯甲烷(178 mL)中的溶液中。然后除去冰浴, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物冷却至 0°C, 加入水, 水相用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物, 分子量为 162.03 (C₉H₆O₃); MS (ESI): 163 (M+H⁺).

6-甲氧基-异苯并吡喃-1-酮

将 6-甲氧基-异苯并二氢吡喃-1-酮(15.1 g)、NBS (27 g)与过氧化苯酰(500 mg)在四氯甲烷(250 mL)中的溶液在回流下加热 3h, 同时用光照射。过滤混合物, 浓缩滤液。将残余物溶于三乙胺(100 mL), 在室温下搅拌 48h。使反应混合物在水与乙酸乙酯之间分布, 用浓盐酸调节至 pH 1。分离有机相, 经硫酸镁干燥, 浓缩。残余物经过硅胶色谱处理。以这种方式得到产物, 分子量为 176.17 (C₁₀H₈O₃); MS (ESI): 177 (M+H⁺)。相似地合成了表 20 中的化合物:

表 20

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
323		C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O ₃	468.00	468
324		C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃	445.57	446
325		C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₃	459.59	460
326		C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄	463.58	464
327		C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₄	475.59	476

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
328		C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₄	479.56	480
329		C ₃₀ H ₃₆ ClN ₃ O ₅	554.09	554
330		C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃	433.56	434
331		C ₂₈ H ₃₃ FN ₃ O ₄	493.58	494
332		C ₃₅ H ₃₉ N ₃ O ₃	549.72	550
333		C ₃₀ H ₃₇ N ₃ O ₃	487.65	488

按照方法 E 和 F 从相应的氟代-硝基苯和胺制备下列本胺化合物:

2-甲基-4-((3aR*,6aR*)-5-甲基-六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)-苯基胺;

3-甲氧基-4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苯基胺;

N-[1-(4-氨基-苯基)-哌啶-3-基]-N-甲基-乙酰胺;

N-[1-(4-氨基-3-氟-苯基)-吡咯烷-3-基]-N-甲基-乙酰胺(采用 2-氯-1,3-二氟-4-硝基-苯作为原料);

[1-(4-氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷-3-基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯;

N-[1-(4-氨基-3-氟-苯基)-吡啶-3-基]-N-甲基-乙酰胺(采用 2-氯-1,3-二氟-4-

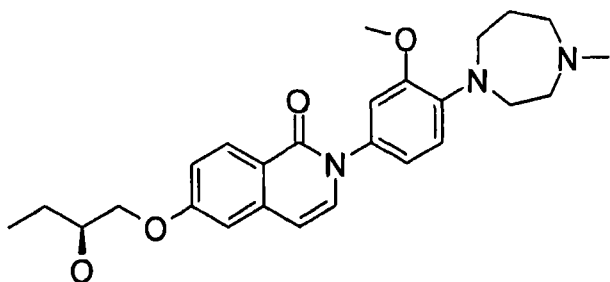
硝基-苯作为原料);

4-(1-苄基-1,7-二氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-2-甲基-苯基胺;

2-甲基-4-((2S,3'S)-2-甲基-[1,3']联吡咯烷-1'-基)-苯基胺。

实施例 334

6-((S)-2-羟基-丁氧基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苯基]-2H-异喹啉-1-酮



6-((S)-2-羟基-丁氧基)-异苯并吡喃-1-酮与 3-甲氧基-4-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苯基胺按照方法 AJ 反应。以这种方式得到产物，分子量为 451.57 (C₂₂H₃₃N₃O₄); MS (ESI): 452 (M+H⁺)。

6-((S)-2-羟基-丁氧基)-异苯并吡喃-1-酮

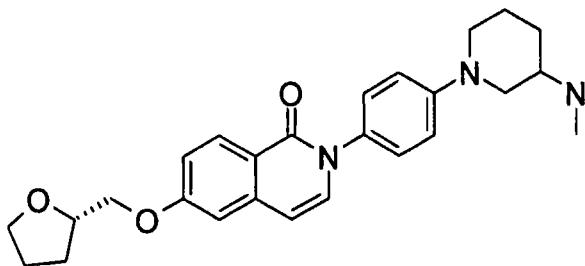
将 6-羟基-异苯并吡喃-1-酮(405 mg)、(S)-(-)-1,2-环氧丁烷(361 mg)、氟化铯(1.1 g)与 DMF (5 mL)的混合物在 130°C 下搅拌 4h。加入水后用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 234.25 (C₁₃H₁₄O₄); MS (ESI): 235 (M+H⁺)。

相似地合成了下列化合物:

实施例编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
335		C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃	433.56	434

实施例 336

2-[4-(3-甲基氨基-哌啶-1-基)-苯基]-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮



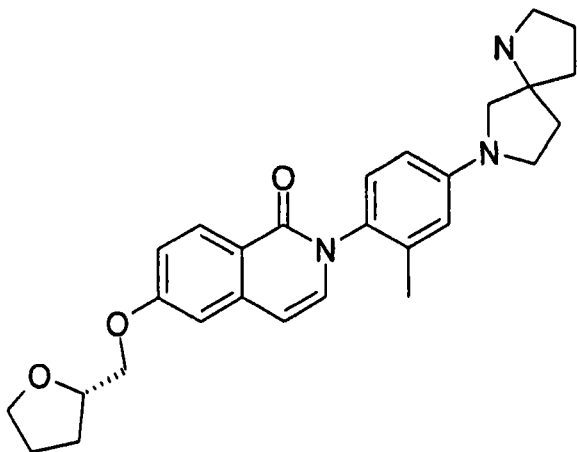
将 N-甲基-N-[1-(4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-哌啶-3-基]-乙酰胺(552 mg)在 20%硫酸中的溶液(以甲醇作为增溶剂)在 90°C 下搅拌 16h。将混合物用 2N NaOH 中和,用二氯甲烷萃取,经硫酸镁干燥,浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 433.56 (C₂₆H₃₁N₃O₃); MS (ESI): 434 (M+H⁺)。

相似地合成了下列化合物:

实施例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
337		C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₃	437.52	438

实施例 338

2-[4-(1,7-二氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-2-甲基-苯基]-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

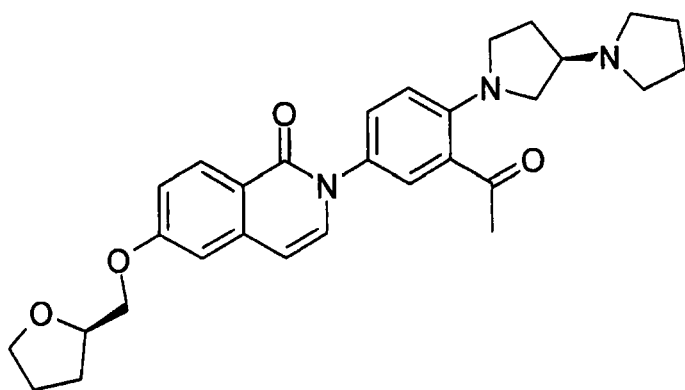


方法 AH1

将披氢氧化钨碳(20%; 14 mg)加入到 2-[4-(1-苄基-1,7-二氮杂-螺[4.4]壬-7-基)-2-甲基-苯基]-6-[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(105 mg)在乙醇(5 mL)中的溶液中, 在氢气气氛中氢化该混合物 16h。过滤混合物, 浓缩滤液。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 459.59 (C₂₈H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 460 (M+H⁺)。

实施例 339

2-((R)-3-乙酰基-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮



6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并吡喃-1-酮与 1-((R)-5-氨基-2-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-乙酮按照方法 AJ 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 501.63 (C₃₀H₃₅N₃O₄); MS (ESI): 502 (M+H⁺)。

1-((R)-5-氨基-2-[1,3']联吡咯烷-1'-基-苯基)-乙酮

在室温下,将甲基溴化镁(1.4 M THF 溶液, 1 mL)加入到 5-氨基-2-(R)-[1,3']联吡咯烷-1'-基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(100 mg)在 THF (1 mL) 中的溶液中,将混合物在室温下搅拌 8h。将反应溶液用 1N HCl 酸化后,用乙酸乙酯洗涤,水相用 NaOH 调至碱性。将混合物用乙酸乙酯萃取,经硫酸镁干燥,浓缩。以这种方式得到产物,分子量为 237.38 (C₁₆H₂₃N₃O); MS (ESI): 238 (M+H⁺)。

5-氨基-2-(R)-[1,3']联吡咯烷-1'-基-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

按照方法 F 用 Pd/C 还原 2-(R)-[1,3']联吡咯烷-1'-基-N-甲氧基-N-甲基-5-硝基-苯甲酰胺。以这种方式得到产物,分子量为 318.42 (C₁₇H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 319 (M+H⁺)。

2-(R)-[1,3']联吡咯烷-1'-基-N-甲氧基-N-甲基-5-硝基-苯甲酰胺

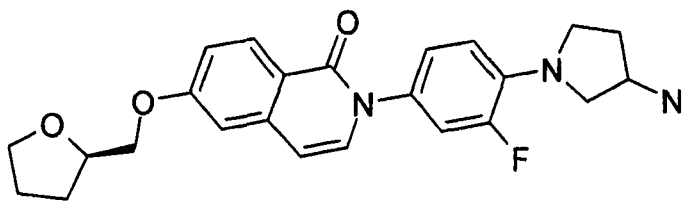
2-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-硝基-苯甲酰胺与(R)-[1,3']联吡咯烷按照方法 E1 反应。以这种方式得到产物,分子量为 348.41 (C₁₇H₂₄N₄O₄); MS (ESI): 349 (M+H⁺)。

2-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-硝基-苯甲酰胺

将 2-氟-5-硝基-苯甲酸(5 g)在亚硫酸氯(6 mL)中的混合物在回流下加热 2h。在真空中除去过量的亚硫酸氯,将残余物溶于二氯甲烷(50 mL)。在 0°C 下相继加入 N,O-二甲基羟胺(3.95 g)和三乙胺(8.2 g),搅拌 5min。加入水后,将混合物用乙醚萃取,用 1N HCl 洗涤,经硫酸镁干燥,浓缩。以这种方式得到产物,分子量为 228.18 (C₉H₉FN₂O₄); MS (ESI): 229 (M+H⁺)。

实施例 340

2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮



方法 H2

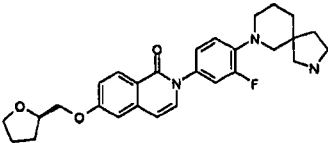
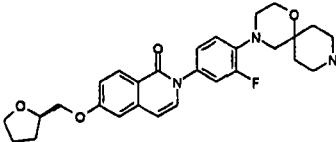
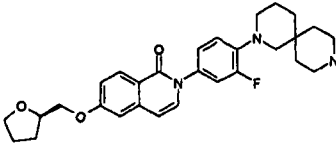
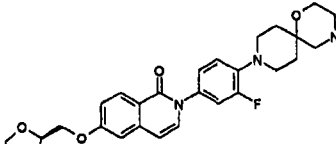
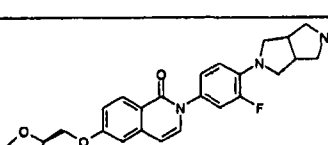
将[1-(2-氟-4-{1-氧代-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯(26 mg)在二氯甲烷/TFA 1:1 (2 mL)中的溶液在室温下搅拌 3h。在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物, 分子量为 423.49 (C₂₄H₂₆FN₃O₃); MS (ESI): 424 (M+H⁺)。[1-(2-氟-4-{1-氧代-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

方法 R1

将 2-(4-溴-3-氟苯基)-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮 (75 mg)、乙酸钨(II) (3 mg)、BINAP (14 mg)、碳酸铯(82 mg)与吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(48 mg)在脱气甲苯(2 mL)中的混合物在 100°C 下搅拌 18h。将混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤, 浓缩滤液。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 523.61 (C₂₉H₃₄FN₃O₅); MS (ESI): 524 (M+H⁺)。2-(4-溴-3-氟苯基)-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

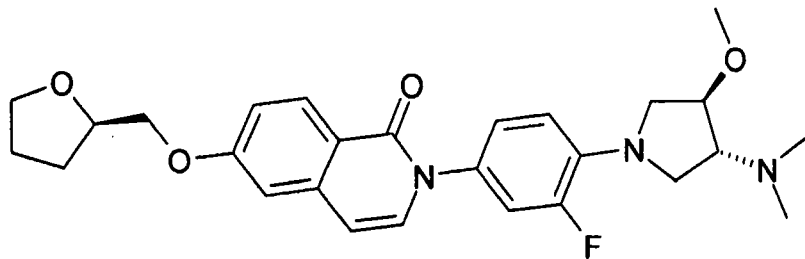
6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并吡喃-1-酮与 4-溴-3-氟苯基胺

按照方法 AJ 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 418.27 (C₂₀H₁₇BrFNO₃); MS (ESI): 418 和 420 (M+H⁺)。相似地合成了表 21 中的化合物:

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
348		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₃	477.58	478
349		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₄	493.58	494
350		C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₃	491.61	492
351		C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₄	493.58	494
352		C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₃	449.53	450

实施例 353

2-[4-((3R*,4R*)-3-二甲基氨基-4-甲氧基-吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮



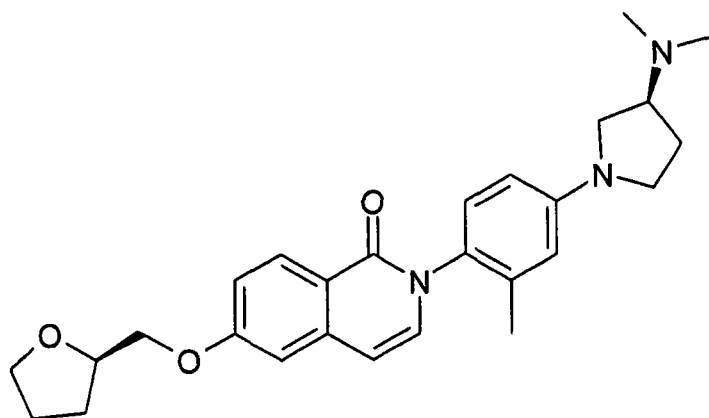
2-(4-溴-3-氟苯基)-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与 ((3R*,4R*)-4-甲氧基-吡咯烷-3-基)-二甲基胺按照方法 R1 反应。以这种方

(1-苄基-3-甲基-吡咯烷-3-基)-二甲基胺

将(1-苄基-3-甲基-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(682 mg)在含水甲酸/含水甲醛 1:2 (7 mL)中的溶液在 90°C 下搅拌 4h。将混合物用氢氧化钠溶液中和，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 218.34 (C₁₄H₂₂N₂); MS (ESI): 219 (M+H⁺)。

(1-苄基-3-甲基-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

将 1-苄基-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸(500 mg)、三乙胺(231 mg)与二苯基磷酰基叠氮化物(640 mg)在叔丁醇(15 mL)中的溶液在 95°C 下搅拌 4h。加入水后，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经过硅胶色谱处理。以这种方式得到产物，分子量为 290.41 (C₁₇H₂₆N₂O₂); MS (ESI): 291 (M+H⁺)。

实施例 357**2-[4-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-苯基]-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮****方法 AK**

将 3-羟基-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并二氢吡喃-1-酮 (50 mg) 与 [(S)-1-(4-氨基-3-甲基-苯基)-吡咯烷-3-基]-二甲基胺(62 mg)在 NMP (1 mL)中的溶液于 200°C 在微波条件下加热 15min。加入水后，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以

这种方式得到产物，分子量为 447.58 (C₂₇H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 448 (M+H⁺).

3-羟基-6-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并二氢吡喃-1-酮

在 0°C 下，将高碘酸的水溶液(0.5 M; 5.2 mL)加入到 2-羟基-5-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-二氢茛-1-酮(581 mg)在水/THF 1:1 (12 mL)的溶液中，将溶液在 0°C 下搅拌 1h。加入水后，用乙醚萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 264.28 (C₁₄H₁₆O₅); MS (ESI): 265 (M+H⁺).

2-羟基-5-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-二氢茛-1-酮

将乙酸 1-氧代-5-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-二氢茛-2-基酯(1.02 g)与碳酸钾(264 mg)在甲醇(1 mL)中的混合物在室温下搅拌 1h。加入水后，用二氯甲烷萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。以这种方式得到产物，分子量为 248.28 (C₁₄H₁₆O₄); MS (ESI): 249 (M+H⁺).

乙酸 1-氧代-5-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-二氢茛-2-基酯

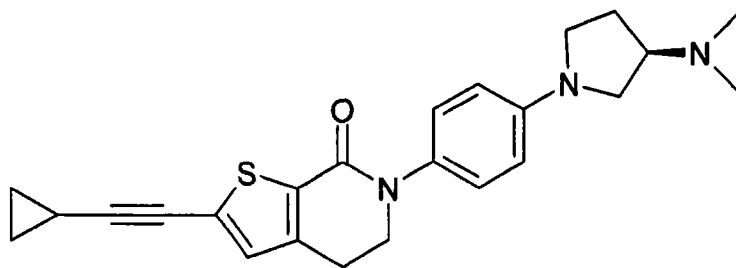
将 5-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-二氢茛-1-酮(1.25 g)、乙酸酐(3 mL)、乙酸铅(3.58 g)与乙酸(3 mL)的混合物在 100°C 下搅拌 48h。加入碳酸钠溶液后，用乙醚萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经过硅胶色谱处理。以这种方式得到产物，分子量为 290.32 (C₁₆H₁₈O₅); MS (ESI): 291 (M+H⁺).

5-[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-二氢茛-1-酮

将 5-羟基二氢茛酮(80 mg)与甲磺酸(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲基酯(107 mg)在 DMF (1 mL)中的溶液在 70°C 下搅拌 16h。加入水后，用乙醚萃取，经硫酸镁干燥，浓缩。残余物经过硅胶色谱处理。以这种方式得到产物，分子量为 232.28 (C₁₄H₁₆O₃); MS (ESI): 233 (M+H⁺).

实施例 358

2-环丙基乙炔基-6-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮



方法 AL

将乙炔基-环丙烷(39,3 mg)与吗啉(517,9 mg)在二噁烷/水(0.69 mL / 0.016 mL)中的溶液加入到位于热氩冲洗过的烧瓶中的 2-溴-6-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮(50 mg)、双(三叔丁基膦基)钯(6.1 mg)与碘化铜(2.3 mg)中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂,将残余物用乙酸乙酯和水吸收。水相用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相,经硫酸钠干燥,浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物,分子量为 405.56 (C₂₄H₂₇N₃OS); MS (ESI): 406 (M+H⁺)。

2-溴-6-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮

在 0°C 下,将 NaH (60%, 在油中; 175,4 mg)分小份加入到 5-溴-3-(2-氯-乙基)-噻吩-2-甲酸[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-酰胺(612,2 mg)在 THF (3,1 mL)中的溶液中。使混合物升温至室温,搅拌过夜。向混合物中加入水和乙酸乙酯。水相用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相,经硫酸钠干燥,在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物,分子量为 420.37 (C₁₉H₂₂BrN₃OS); MS (ESI): 420, 422 (M+H⁺)。

5-溴-3-(2-氯-乙基)-噻吩-2-甲酸[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-酰胺

向[(R)-1-(4-氨基-苯基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺(349 mg)与三乙胺(0.25 mL)在 THF (4 mL)中的混合物中滴加 5-溴-3-(2-氯-乙基)-噻吩-2-羧基氯(489,6 mg)在 THF (3 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌 2h。然后在真空中除去溶剂,然后向残余物中加入水和乙酸乙酯。水相用乙酸乙酯萃

取三次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物，分子量为 456.84 (C₁₉H₂₃BrClN₃OS); MS (ESI): 456, 458 (M+H⁺)。

5-溴-3-(2-氯-乙基)-噻吩-2-羧基氯

将 2-溴-4,5-二氢-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-酮(400 mg)、氢氧化锂(246.7 mg)在 THF/水/甲醇(1.7 mL/1.7 mL/0.2 mL)中的混合物在室温下搅拌 6h。然后将反应混合物用 2N HCl 酸化，水相用乙酸乙酯萃取，经硫酸钠干燥，除去溶剂。将所得粗产物与亚硫酸氯(6.2 mL)一起加热至回流达 2h。加入甲苯，在真空中除去挥发性组分。重复该步骤两次。

2-溴-4,5-二氢-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-酮

向 2-三甲基硅烷基-4,5-二氢-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-酮(1.1 g)在 DMF (23.4 mL)中的溶液中逐份加入 N-溴琥珀酰亚胺(2.6 g)。将混合物加热至 60°C 达 14h。然后向混合物中加入水和乙酸乙酯。水相用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物，分子量为 233.08 (C₇H₅BrO₂S); MS (ESI): 232, 234 (M+H⁺)。

2-三甲基硅烷基-4,5-二氢-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-酮

将 3-(2-羟基-乙基)-5-三甲基硅烷基-噻吩-2-甲酸(4.1 g)与对-甲苯磺酸(577.9 mg)在甲苯(100 mL)中的混合物加热至 100°C 达 6h。在真空中除去溶剂，将残余物用水和乙酸乙酯吸收。水相用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。以这种方式得到产物，分子量为 226.37 (C₁₀H₁₄O₂SSi); MS (ESI): 227 (M+H⁺)。

3-(2-羟基-乙基)-5-三甲基硅烷基-噻吩-2-甲酸

在-78°C 下，将二异丙基胺(9.4 g)加入到正丁基锂(1.6 M 己烷溶液, 43.7 mL)在 THF (67 mL)中的溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 10min，然后冷却至-78°C，加入 3-甲基-5-三甲基硅烷基-噻吩-2-甲酸(5.0 g)在 THF (40 mL)中的溶液。将混合物在-78°C 下搅拌 30min，然后加入低聚甲醛(3.2 g)。升温至室温后，加入水和乙酸乙酯。将水相用 HCl (10%)略微酸化，然后用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除

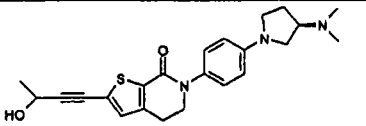
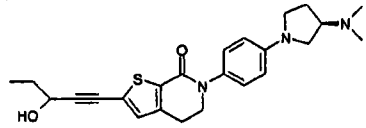
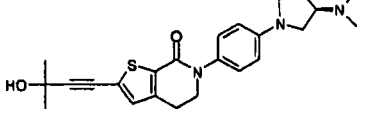
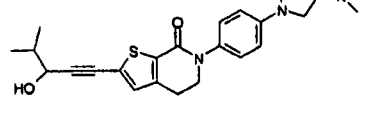
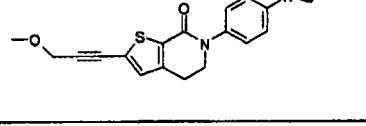
去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 244.39 (C₁₀H₁₆O₃SSi); MS (ESI): 245 (M+H⁺)。

3-甲基-5-三甲基硅烷基-噻吩-2-甲酸

在-78°C 下，将二异丙基胺(3.1 g)加入到正丁基锂(1.6 M 己烷溶液; 19.3 mL)在 THF (69 mL)中的溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 10min，然后冷却至-78°C，加入 3-甲基-噻吩-2-甲酸(2.0 g)在 THF (40 mL)中的溶液。将混合物在-78°C 下搅拌 1h。升温至室温后，加入水和乙酸乙酯。将水相用 HCl (10%)中和，然后用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物，分子量为 214.36 (C₉H₁₄O₂SSi); MS (ESI): 215 (M+H⁺)。

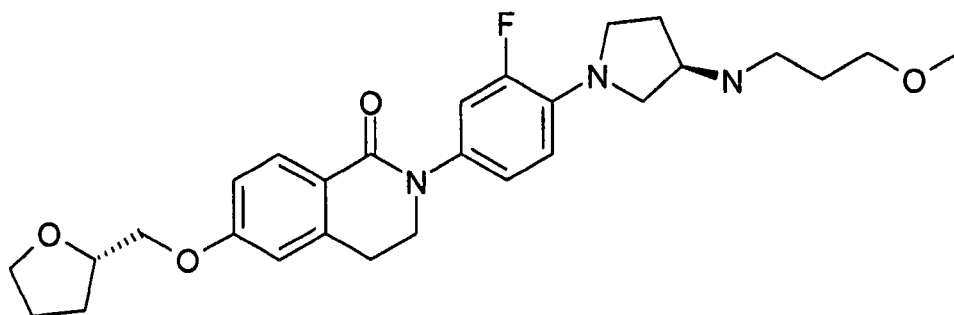
借助方法 AL 从 2-溴-6-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮和相应的炔烃制备的产物列在表 23 中。

表 23

实施 例 编号	结构	经验式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
359		C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	409.56	410
360		C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	423.58	424
361		C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	423.58	424
362		C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	437.61	438
363		C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	409.56	410

实施例 364

2-[3-氟-4-[(R)-3-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



2-[4-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与 1-溴-3-甲氧基丙烷借助方法 X 反应。以

这种方式得到产物，分子量为 497.62 (C₂₈H₃₆FN₃O₄); MS (ESI): 498 (M+H⁺).

2-[4-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

[(R)-1-(2-氟-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯借助方法 H 去保护。以这种方式得到产物，分子量为 425.51 (C₂₄H₂₈FN₃O₃); MS (ESI): 426 (M+H⁺).

[(R)-1-(2-氟-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

[(R)-1-(4-氨基-2-氟-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯与 6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并二氢吡喃-1-酮借助方法 AC 反应。以这种方式得到产物，分子量为 525.63 (C₂₉H₃₆FN₃O₅); MS (ESI): 526 (M+H⁺).

[(R)-1-(4-氨基-2-氟-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

借助方法 AH 氢化[(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯。以这种方式得到产物，分子量为 295.36 (C₁₅H₂₂FN₃O₂); MS (ESI): 296 (M+H⁺).

6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并二氢吡喃-1-酮

6-羟基-异苯并二氢吡喃-1-酮与甲磺酸(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基酯借助方法 K1 反应。以这种方式得到产物，分子量为 248.28 (C₁₄H₂₈FN₃O₃); MS (ESI): 249 (M+H⁺).

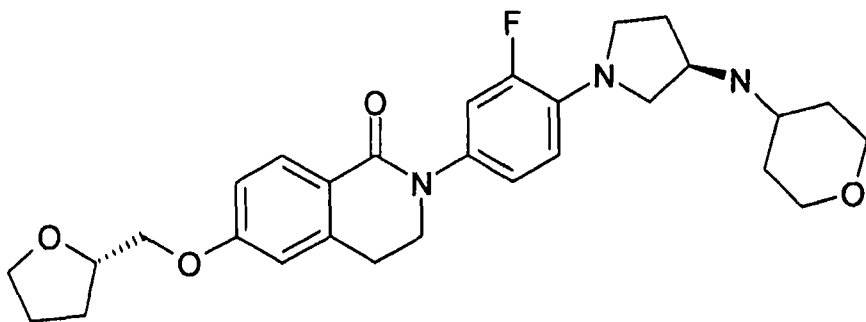
6-羟基-异苯并二氢吡喃-1-酮

6-甲氧基-异苯并二氢吡喃-1-酮借助方法 L2 去保护。以这种方式得到产物，分子量为 164.16 (C₉H₈O₃); MS (ESI): 165 (M+H⁺).

实施例 365

2-{3-氟-4-[(R)-3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-6-[(S)-1-(四氢-

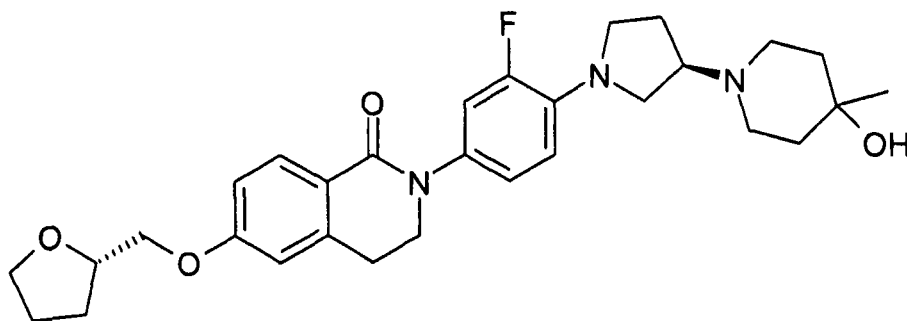
呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



2-[4-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮与四氢-吡喃-4-酮借助方法 J1 反应。以这种方式得到产物，分子量为 509.63 (C₂₉H₃₆FN₃O₄); MS (ESI): 510 (M+H⁺)。

实施例 366

2-{3-氟-4-[(R)-3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



1-[(R)-1-(4-氨基-2-氟-苯基)-吡咯烷-3-基]-4-甲基-哌啶-4-醇与 6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并二氢吡喃-1-酮借助方法 AC 反应。以这种方式得到产物，分子量为 523.65 (C₃₀H₃₈FN₃O₄); MS (ESI): 524 (M+H⁺)。

1-[(R)-1-(4-氨基-2-氟-苯基)-吡咯烷-3-基]-4-甲基-哌啶-4-醇

借助方法 AH 还原 1-[(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-4-甲基-哌啶-4-醇。以这种方式得到产物，分子量为 293.39 (C₁₆H₂₄FN₃O); MS (ESI): 294 (M+H⁺)。

1-[(R)-1-(2-氟-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-4-甲基-哌啶-4-醇

4-甲基-1-(R)-吡咯烷-3-基-哌啶-4-醇与 3,4-二硝基氟苯借助方法 E1 反应。以这种方式得到产物，分子量为 323.37 (C₁₆H₂₂FN₃O₃); MS (ESI): 324 (M+H⁺)。

4-甲基-1-(R)-吡咯烷-3-基-哌啶-4-醇

(R)-3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯借助方法 H 去保护。以这种方式得到产物，分子量为 184.28 (C₁₀H₂₀N₂O); MS (ESI): 185 (M+H⁺)。

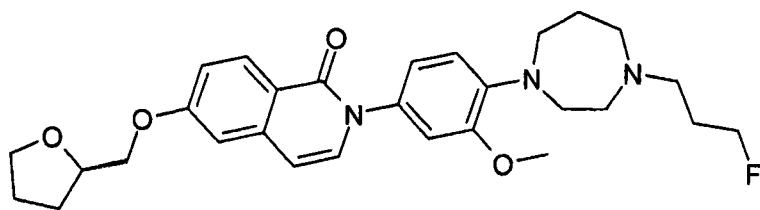
(R)-3-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

向 4-甲基-哌啶-4-醇(2.2 g)与(S)-3-(甲苯-4-磺酰氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0 g)在乙腈(54 mL)/NMP (30 mL)/DMF (5 mL)中的混合物中加入碳酸钾(9.2 g)。将混合物在 80°C 下搅拌 12h。加入乙酸乙酯和水。将水相酸化，用乙酸乙酯萃取。收集有机相，用水洗涤，经硫酸钠干燥，浓缩。以这种方式得到产物，分子量为 284.40 (C₁₅H₂₈N₂O₃); MS (ESI): 285 (M+H⁺)。

(S)-3-(甲苯-4-磺酰氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

在 0°C 下，向对-甲苯磺酰氯(10.0 g)在干燥二氯甲烷(40 mL)中的混合物中加入(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.8 g)在干燥二氯甲烷(15 mL)中的溶液。加入 DMAP (1.1 g)和三乙胺(6.1 g)。将混合物在 0°C 下搅拌 3h。然后使反应混合物达到室温，搅拌 12h。将混合物用 1N HCl 酸化。将有机层用 1N HCl 洗涤两次，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次，用盐水洗涤一次。有机层经硫酸钠干燥，浓缩。以这种方式得到产物，分子量为 341.43 (C₁₆H₂₃NO₅S); MS (ESI): 342 (M+H⁺)。

实施例 367**2-{4-[4-(3-氟-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮**



向 2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮(50 mg)与 1-溴-3-氟-丙烷(18 mg)在 DMF (1 mL)中的溶液中加入碳酸铯(54 mg), 将混合物搅拌过夜。粗混合物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 509.63 (C₂₉H₃₆FN₃O₄); MS (ESI): 510 (M+H⁺)。

2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

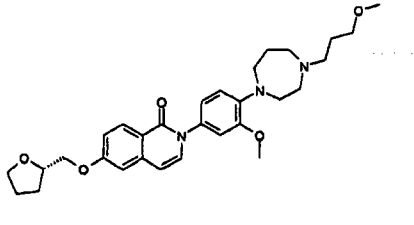
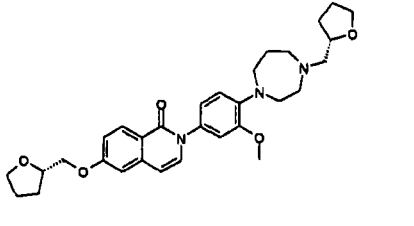
4-(2-甲氧基-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯与三氟乙酸借助方法 H2 反应, 生成所需产物, 分子量为 449.55 (C₂₆H₃₁N₃O₄); MS (ESI): 450 (M+H⁺)。

4-(2-甲氧基-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并吡喃-1-酮与 4-(4-氨基-2-甲氧基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯借助方法 AJ 反应, 生成所需产物, 分子量为 549.67 (C₃₁H₃₉N₃O₆); MS (ESI): 550 (M+H⁺)。

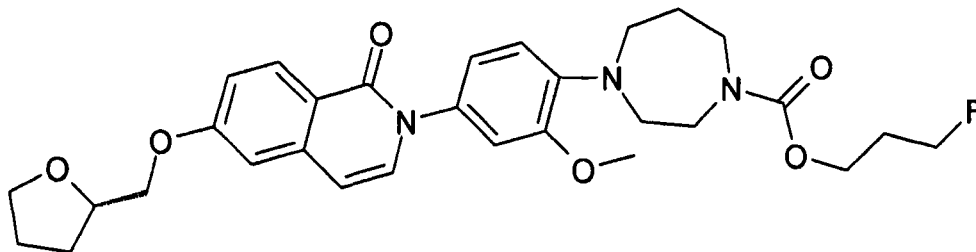
类似地得到表 24 中的化合物。

表 24

实施 例 结构	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
368		C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₅	521.66	522
369		C ₃₁ H ₃₉ FN ₃ O ₅	533.67	534

实施例 370

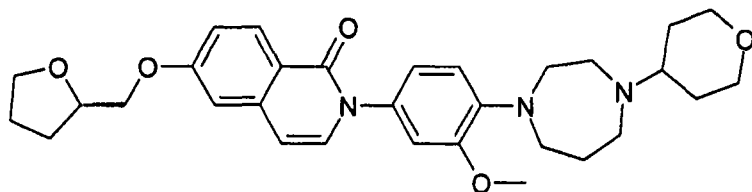
4-(2-甲氧基-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸 3-氟-丙基酯



向 2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮(50 mg)与 1-溴-3-氟-丙烷(18 mg)在 DMF (1 mL)中的溶液中加入碳酸铯(54 mg), 将混合物搅拌过夜。粗混合物经制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到产物, 分子量为 553.64 (C₃₀H₃₆FN₃O₆); MS (ESI): 554 (M+H⁺)。

实施例 371

2-{3-甲氧基-4-[4-(四氢-吡喃-4-基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-6-[(S)-1-

(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

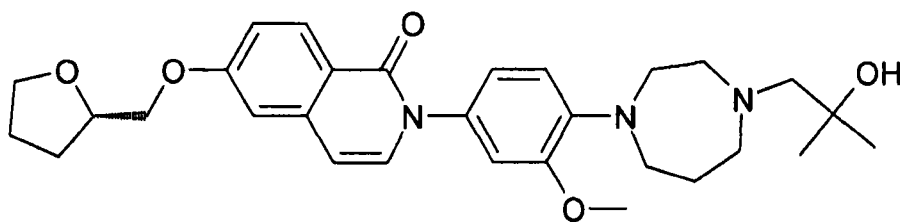
2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与四氢-吡喃-4-酮借助方法 J 反应, 生成所需产物, 分子量为 533.67 (C₃₁H₃₉N₃O₅); MS (ESI): 534 (M+H⁺).

类似地得到了下列化合物。

实施 例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
372		C ₃₀ H ₃₉ N ₃ O ₅	521.66	522

实施例 373

2-{4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-3-甲氧基-苯基}-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

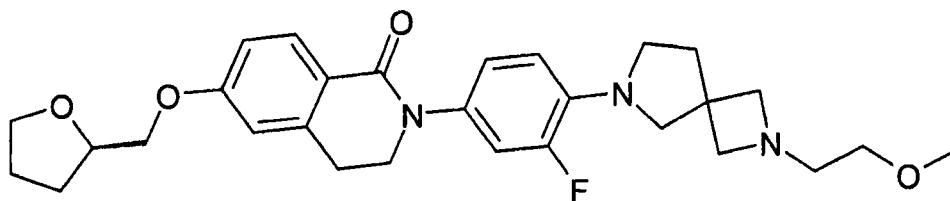


2-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3-甲氧基-苯基)-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与 2,2-二甲基-环氧乙烷借助方法 U 反应, 生成所需产物, 分子量为 521.66 (C₃₀H₃₉N₃O₅); MS (ESI): 522 (M+H⁺).

实施例 374

2-{3-氟-4-[2-(2-甲氧基-乙基)-2,6-二氮杂-螺[3.4]辛-6-基]-苯基}-6-[(S)-1-(四

氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



2-[4-(2,6-二氟杂-螺[3.4]辛-6-基)-3-甲氧基-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与 1-溴-2-甲氧基-乙烷借助方法 X 反应, 生成所需产物, 分子量为 509.63 (C₂₉H₃₆FN₃O₄); MS (ESI): 510 (M+H⁺).

2-[4-(2,6-二氟杂-螺[3.4]辛-6-基)-3-甲氧基-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮

6-(2-氟-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯与三氟乙酸借助方法 H2 反应, 生成所需产物, 分子量为 451.55 (C₂₆H₃₀FN₃O₃); MS (ESI): 452 (M+H⁺).

6-(2-氟-4-{1-氧代-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-苯基)-2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-异苯并二氢吡喃-1-酮与 6-(4-氨基-2-氟-苯基)-2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯借助方法 AC 反应, 生成所需产物, 分子量为 551.66 (C₃₁H₃₈FN₃O₅); MS (ESI): 552 (M+H⁺).

6-(4-氨基-2-氟-苯基)-2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

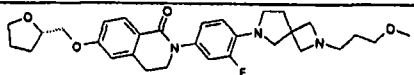
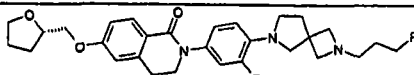
按照方法 E 和 F, 使 1,2-二氟-4-硝基-苯与 2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯反应, 并且氢化。以这种方式得到产物, 分子量为 321.40 (C₁₇H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 322 (M+H⁺).

2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

使化合物 6-苄基-2,6-二氟杂-螺[3.4]辛烷(EP417631)与 boc 酸酐反应(方法 V), 然后用披钨碳作为催化剂通过氢解去苄基化(方法 AH)。

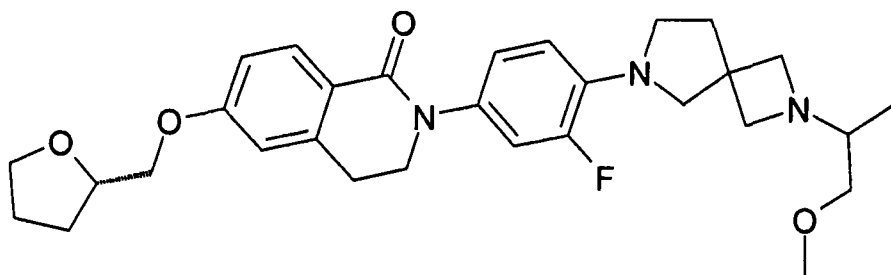
类似地得到了表 25 中的化合物。

表 25

实施 例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
375		C ₃₀ H ₃₈ FN ₃ O ₄	523.65	524
376		C ₂₉ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₃	511.62	512

实施例 377

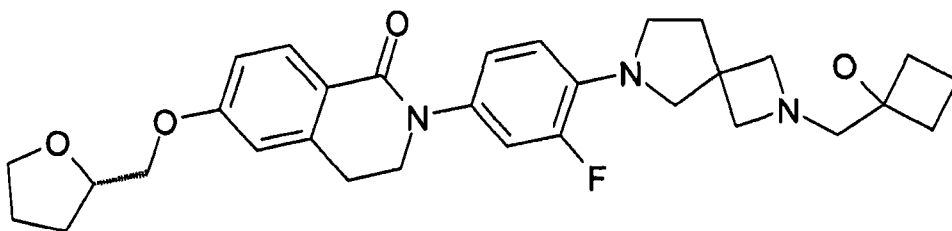
2-{3-氟-4-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-2,6-二氮杂-螺[3.4]辛-6-基]-苯基}-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



2-[4-(2,6-二氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-3-甲氧基-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与 1-甲氧基-丙烷-2-酮借助方法 J 反应，生成所需产物，分子量为 523.65 (C₃₀H₃₈FN₃O₄); MS (ESI): 524 (M+H⁺).

实施例 378

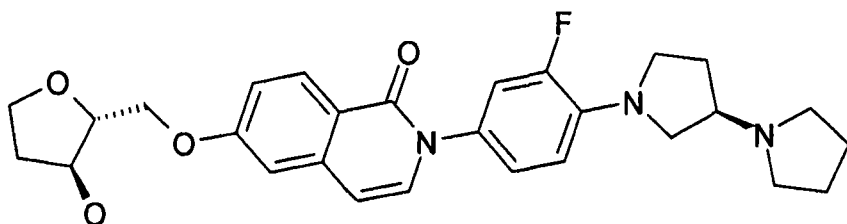
2-{3-氟-4-[2-(1-羟基-环丁基甲基)-2,6-二氮杂-螺[3.4]辛-6-基]-苯基}-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



2-[4-(2,6-二氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-3-甲氧基-苯基]-6-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲氧基]-2H-异喹啉-1-酮与 1-氧杂-螺[2.3]己烷借助方法 U 反应, 生成所需产物, 分子量为 535.66 (C₃₁H₃₈FN₃O₄); MS (ESI): 536 (M+H⁺).

实施例 379

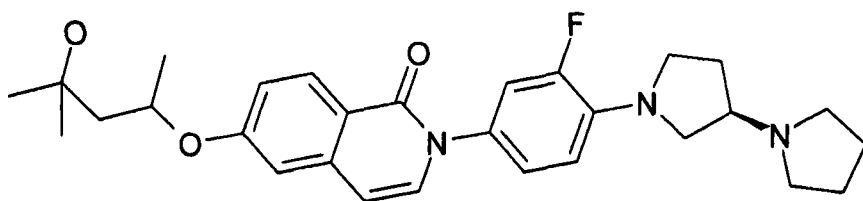
2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-((2R,3S)-3-羟基-四氢-呋喃-2-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮



2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 (2R,3S)-2-羟甲基-四氢-呋喃-3-醇借助方法 Y 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 493.58 (C₂₈H₃₂FN₃O₄); MS (ESI): 494 (M+H⁺).

实施例 380

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-(3-羟基-1,3-二甲基-丁氧基)-2H-异喹啉-1-酮

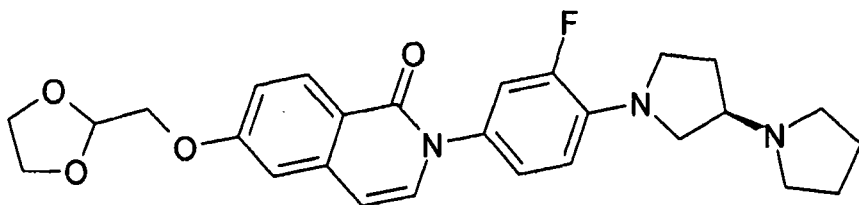


2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 2-甲基-戊烷-2,4-二醇借助方法 Y 反应。以这种方式得到产物, 分子量为 493.63 (C₂₉H₃₆FN₃O₃); MS (ESI): 494 (M+H⁺).

实施例 381

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-([1,3]二氧杂环戊烷-2-基甲氧基)

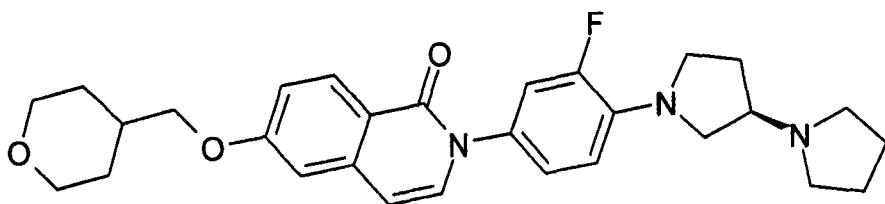
基)-2H-异喹啉-1-酮



2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 2-溴甲基-[1,3]二氧杂环戊烷借助方法 K 反应。以这种方式得到产物，分子量为 479.56 (C₂₇H₃₀FN₃O₄); MS (ESI): 480 (M+H⁺)。

实施例 382

2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-(四氢-吡喃-4-基甲氧基)-2H-异喹啉-1-酮



2-((R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-氟-苯基)-6-羟基-2H-异喹啉-1-酮与 4-溴甲基-四氢-吡喃借助方法 K 反应。以这种方式得到产物，分子量为 491.61 (C₂₉H₃₄FN₃O₃); MS (ESI): 492 (M+H⁺)。

表 26 总结了用上述钙固定测定法所得的结果。

表 26

实施例 编号	IC ₅₀ / μ M	实施例 编号	IC ₅₀ / μ M	实施例 编号	IC ₅₀ / μ M
001	0,99	154	0,18	287	1,96
014	1,07	168	1,39	303	0,38
024	1,19	176	0,31	321	0,15
039	0,23	202	0,50	324	0,20
045	0,22	206	0,20	326	0,22
084	6,24	210	0,36	327	3,69
095	3,41	219	1,46	341	1,60
099	1,68	224	1,42	353	23,82
106	4,21	246	13,04	354	0,22
112	7,54	251	0,41	356	1,14
136	0,10	264	0,59	361	2,56