



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1798559 B

(45) 授权公告日 2010.05.12

(21) 申请号 200480015230.X

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

(22) 申请日 2004.04.02

代理人 黄革生 隋晓平

(30) 优先权数据

- 0307856.5 2003.04.04 GB
- 0311462.6 2003.05.19 GB
- 0313489.7 2003.06.11 GB
- 0316657.6 2003.07.16 GB
- 0316656.8 2003.07.16 GB

(51) Int. Cl.

- A61K 31/435(2006.01)
- C07D 215/22(2006.01)
- C07D 405/12(2006.01)
- C07D 409/12(2006.01)
- C07D 417/12(2006.01)
- C07D 401/12(2006.01)
- C07D 417/14(2006.01)
- A61P 11/00(2006.01)
- A61P 29/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2005.12.01

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2004/003516 2004.04.02

(87) PCT申请的公布数据  
W02004/087142 EN 2004.10.14

(56) 对比文件

- WO 9318007 A1, 1993.09.16, 全文.
- CN 1353692 A, 2002.06.12, 实施例, 权利要求, 说明书第 16 第 5-13 行.
- US 4460581 A, 1984.07.17, 实施例 27, 40.
- EP 0073505 A1, 1983.03.09, 表 II, 表 III.
- WO 0245703 A2, 2002.06.13, preparation 6, 权利要求.

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司  
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·A·费尔赫斯特 D·A·桑达姆  
D·贝蒂 I·布鲁斯 B·屈埃努  
R·马登 N·J·普雷斯  
R·J·泰勒 K·L·特纳  
S·J·沃森

审查员 刘梅

权利要求书 2 页 说明书 53 页

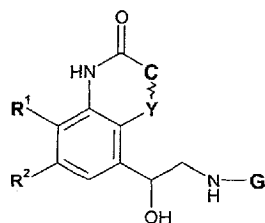
(54) 发明名称

用于治疗气管疾病的喹啉-2-酮衍生物

(57) 摘要

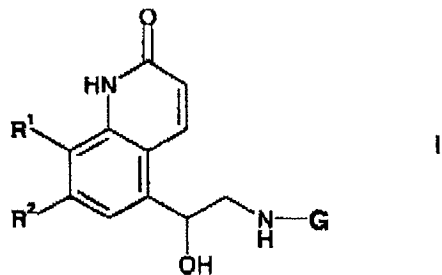
本发明提供游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物, 在式中, -C-Y-, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 G 的定义如说明书中所述, 这些化合物可以用于治疗可以通过激活 β<sub>2</sub>-肾上腺素受体而预防或减轻的疾病。本发明也阐述了含有上述化合物的药用组合物和制备上述化合物的方法。

CN 1798559 B



I

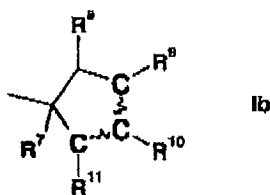
1. 游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物，



其中：

$R^1$  为羟基，而  $R^2$  为氢；

G 为具有式 Ib 的基团：



$C \sim C$  代表  $C = C$  或  $CH-CH$ ；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢；

$R^9$  和  $R^{10}$  独立为氢或  $C_1-C_{10}$  烷基，

或  $R^9$  和  $R^{10}$  一起形成  $C_3-C_{10}$  环烷基或  $C_3-C_{10}$  环烯基，其中任何一个任选被  $C_1-C_{10}$  烷基所取代；

$R^{11}$  为  $C_3-C_{15}$  碳环基团或被  $C_3-C_{15}$  碳环基团取代的  $C_1-C_{10}$  烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

$R^1$  为羟基， $R^2$  为氢；

$C \sim C$  代表  $C = C$  或  $CH-CH$ ；

$R^7$  和  $R^8$  均为氢；

$R^9$  和  $R^{10}$  独立为氢或  $C_1-C_4$ -烷基，

或  $R^9$  和  $R^{10}$  一起形成  $C_3-C_6$ -环烷基或  $C_3-C_6$ -环烯基，其中任何一个任选被  $C_1-C_4$ -烷基取代；

$R^{11}$  为  $C_3-C_{10}$ -碳环基团，或被  $C_3-C_{10}$ -碳环基团取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中  $R^{11}$  为  $C_3-C_6$ -环烷基或被不饱和的  $C_5-C_8$ -碳环基团取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基。

4. 权利要求 2 的化合物，该化合物为

5-[R-2-(1S,2S-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮；

5-[R-2-(1R,2R-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮；

5-[R-2-(1R,2R-双环戊基-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮；或

5-[R-2-(1R,2R-2-苄基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮。

5. 与另一种药物联合使用的前述权利要求中任一项的化合物，所述另一种药物为抗炎剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、免疫抑制剂或镇咳药物。

6. 药用组合物，该药用组合物含有权利要求 1-4 中任一项的化合物，任选还含有药学

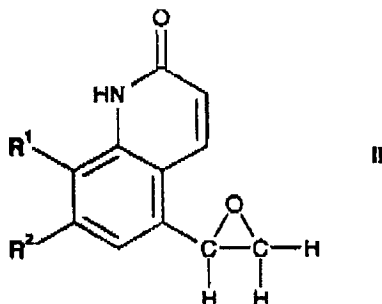
上可接受的载体。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物在制备用于治疗可以通过激活  $\beta_2$ - 肾上腺素受体而预防或减轻的疾病的药物中的用途。

8. 权利要求 1-4 中任一项的化合物在制备用于治疗阻塞性或炎性气管疾病的药物中的用途。

9. 制备游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

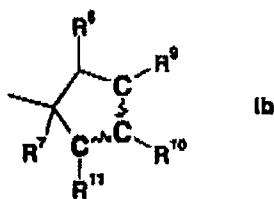
(i) (A) 使式 II 化合物或其被保护的形式



其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 所定义, 与式 III 化合物或其被保护的形式反应,

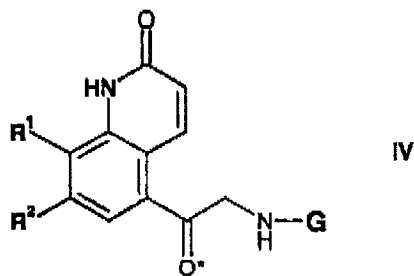
$H_2N-G$  III

其中 G 为 Ib 的基团



其中  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  如权利要求 1 所定义; 或

(B) 将式 IV 化合物或其被保护的形式还原



其中  $R^1$ 、 $R^2$  和 G 如权利要求 1 所定义, 使标明的酮基团转化为  $-CH(OH)-$ ; 和

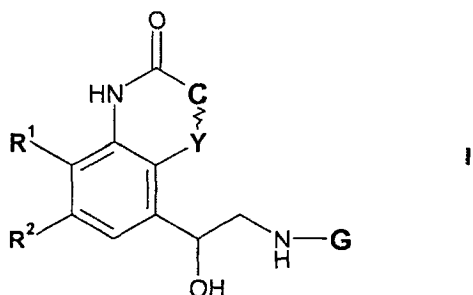
(ii) 回收得到的游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物。

## 用于治疗气管疾病的喹啉-2-酮衍生物

[0001] 本发明涉及有机化合物、其制备方法及其作为药物的用途。

[0002] 一方面,本发明提供游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物,

[0003]



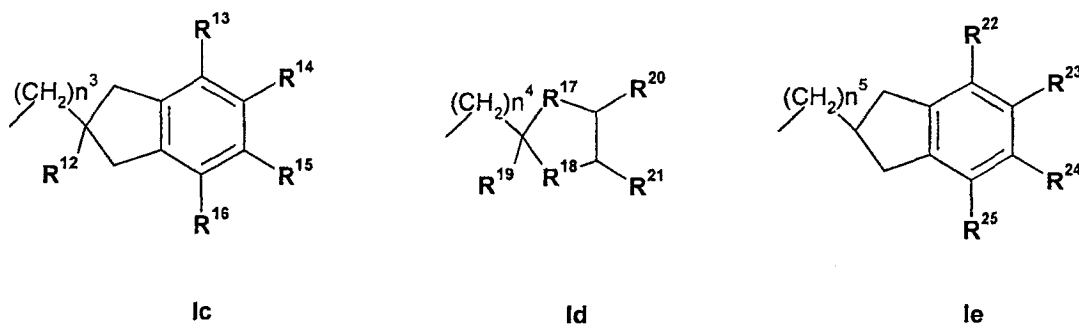
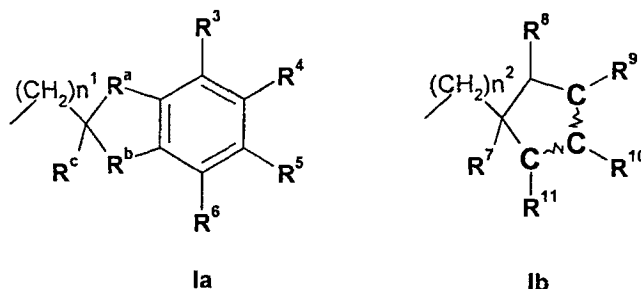
[0004] 其中：

[0005] -C ~ Y 代表 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH = CH- 或 -CH<sub>2</sub>-O-；

[0006] R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 之一为羟基,而另一个为氢；

[0007] G 为具有式 Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的基团

[0008]



[0009] n<sup>1</sup> 为 0-4 的整数；

[0010] 当 n<sup>1</sup> 为 0 时, R<sup>a</sup> 为 -CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-SO-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- 或键,且 R<sup>b</sup> 为 -CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-SO-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- 或为键,

[0011] 当 n<sup>1</sup> 为 1、2、3 或 4 时, R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立为 -CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-SO-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- 或键；

[0012] R<sup>c</sup> 为氢或任选被 C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>- 碳环基团或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷氧基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷基,

[0013] 或当 R<sup>b</sup> 为 -CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>- 或 -CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>- 时, R<sup>c</sup> 和 R<sup>b</sup> 形成 C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> 碳环基团；

[0014] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 独立为氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基或其中至少一个环原子

为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环,或者  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  中的任何与亚苯基环上相邻碳原子连接的两个共同形成亚苯基环、 $C_3$ - $C_{10}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{10}$  环烯基或其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环基;

[0015]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  独立为氢、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基或  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基,其中任何一个任选被  $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团所取代;

[0016]  $R^{29}$  为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基或  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基,其中任何一个任选被  $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团所取代;

[0017]  $n^2$  为 0-4 的整数;

[0018]  $C \sim C$  代表  $C = C$  或  $CH-CH$ ;

[0019]  $R^7$  为氢或任选被  $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团或  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基;

[0020]  $R^8$  为氢、羟基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基或  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基;

[0021]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立为氢、卤素、 $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团、其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环、任选被  $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基或任选被  $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基,

[0022] 或  $R^9$  和  $R^{10}$  一起形成  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基或  $C_3$ - $C_{10}$  环烯基,其中每一个任选被  $C_1$ - $C_{10}$  烷基或  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基所取代;

[0023]  $R^{11}$  为氢、羟基、 $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团、任选被  $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基或任选被  $C_3$ - $C_{15}$  碳环基团取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基;

[0024]  $n^3$  为 0-4 的整数;

[0025]  $R^{12}$  为被  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、 $C_7$ - $C_{15}$  芳烷氧基、 $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团或其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基;

[0026]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立为氢、卤素、氰基、羧基、硝基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  链烯基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、 $C_7$ - $C_{15}$  芳烷氧基、三- $C_1$ - $C_{10}$  烷基甲硅烷基、氨基羰基、氨基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基氨基、二( $C_1$ - $C_{10}$  烷基)氨基、 $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团或其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环,

[0027] 或  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  中任何与苯环上相邻碳原子连接的两个与它们所连接碳原子一起共同形成  $C_3$ - $C_{10}$  环脂族环、其中至少一个环原子为氮、氧和硫的 5 或 6 元杂环或任选被卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基或  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基取代的苯环;

[0028]  $n^4$  为 0-4 的整数;

[0029]  $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立为  $-CR^{30}R^{31}-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-CH_2-SO_2-$  或键;

[0030]  $R^{19}$  为氢或  $C_1$ - $C_{10}$  烷基,该烷基任选被  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基、 $C_7$ - $C_{15}$  芳烷氧基、 $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团或至少其中一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 杂环基团所取代;

[0031] 或当  $R^{18}$  为  $-CR^{30}R^{31}-$  时,  $R^{19}$  和  $R^{18}$  形成  $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团;

[0032]  $R^{20}$  和  $R^{21}$  形成至少其中一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环,该环任选被下列基团所取代:卤素、氧代、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团、 $C_7$ - $C_{15}$  芳烷基、任选被  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基或任选被  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基;

[0033]  $R^{30}$  和  $R^{31}$  独立为氢、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基或  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基,其中的每一个任选被  $C_5$ - $C_{15}$  碳环基团所取代;

[0034]  $n^5$  为 0-4 的整数;且

[0035]  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中至少一个为至少其中一个环原子为氮、氧或硫的 5-12 元杂环，该环任选且独立被下列基团所取代：卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基或  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基，

[0036]  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中其它的一个或多个独立为氢、卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基或  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基。

[0037] 在本说明书中所使用的术语具有下列意义：

[0038] 在此所用“取代的”是指所述基团可以被后面所列出的任何一个基团或任何基团的组合在一个或多个位置所取代。

[0039] 在此所用“任选取代的”是指所述基团可以被后面所列出的任何一个基团或任何基团的组合在一个或多个位置所取代。

[0040] 在此所用“任选且独立被取代的”是指当存在两个或多个任选取代的基团时，这些基团可以被相同或不同的取代基取代。

[0041] 在此所用“ $C_1$ - $C_{10}$  烷基”代表具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基，优选的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基为  $C_1$ - $C_4$  烷基。

[0042] 在此所用“ $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基”代表具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷氧基，优选的  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基为  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

[0043] 在此所用“ $C_3$ - $C_{10}$  环烷基”代表具有 3-10 个环碳原子的环烷基，例如单环基团如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，它们中的任何一个均可以被一个或多个（通常为一个或两个） $C_1$ - $C_4$  烷基基团所取代，或者例如双环基团如双环庚基或双环辛基。优选的  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基为  $C_3$ - $C_6$  环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0044] 在此所用“ $C_1$ - $C_{10}$  亚烷基”代表具有 1-10 个碳原子的直链或支链亚烷基，优选的  $C_1$ - $C_{10}$  亚烷基为  $C_1$ - $C_4$  亚烷基。

[0045] 在此所用“ $C_2$ - $C_{10}$  链烯基”代表直链或支链烃链，该链含有 2-10 个碳原子且含有一个或多个碳碳双键。优选的  $C_2$ - $C_{10}$  链烯基为  $C_2$ - $C_4$  链烯基。

[0046] 在此所用“ $C_3$ - $C_{10}$  环烯基”代表单价烃环基团，该基团包含 3-10 个环碳原子并且包含至少一个但不多于二个碳碳双键，例如单环基团如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基或环癸烯基，它们中的任何一个均可以被一个或多个（通常为一个或两个） $C_1$ - $C_4$  烷基基团所取代，或者例如双环基团如双环己烯基、双环庚烯基、双环辛烯基、双环壬烯基或双环癸烯基。优选的  $C_3$ - $C_{10}$  环烯基为  $C_3$ - $C_6$  环烯基，例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基。

[0047] 在此所用“ $C_6$ - $C_{10}$  芳基”代表包含 6-10 个碳原子的单价碳环芳族基团，可以是，例如，单环基团如苯基或者双环基团如萘基。优选的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基为  $C_6$ - $C_8$  芳基，特别是苯基。

[0048] 在此所用“ $C_7$ - $C_{15}$  芳烷基”代表被此前所定义的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基取代的此前所定义的烷基，如  $C_1$ - $C_5$  烷基。优选的  $C_7$ - $C_{15}$  芳烷基为  $C_7$ - $C_{10}$  芳烷基，如苯基- $C_1$ - $C_4$  烷基，特别是苯甲基。

[0049] 在此所用“ $C_7$ - $C_{15}$  芳基亚烷基”代表被此前所定义的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基取代的此前所定义的亚烷基，如  $C_1$ - $C_5$  亚烷基。优选的  $C_7$ - $C_{15}$  芳基亚烷基为  $C_7$ - $C_{10}$  芳基亚烷基，如苯基- $C_1$ - $C_4$  亚烷基。

[0050] 在此所用“ $C_7$ - $C_{15}$  芳烷氧基”代表被此前所定义的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基取代的此前所定义的烷氧基，如  $C_1$ - $C_5$  烷氧基。优选的  $C_7$ - $C_{15}$  芳烷氧基为  $C_7$ - $C_{10}$  芳烷氧基，如苯基- $C_1$ - $C_4$  烷氧基，

特别是苯氧基。

[0051] 在此所用“ $C_3-C_{10}$  环脂族环”代表具有 3-10 个环碳原子的脂族环，例如此前所定义的  $C_3-C_{10}$  环烷基或  $C_3-C_{10}$  环烯基。

[0052] 在此所用“ $C_3-C_{15}$  碳环基团”代表具有 3-15 个环碳原子的碳环基团，例如芳族或非芳族的单环基团，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或苯基，它们中的任何一个均可以被一个或多个（通常为一个或两个） $C_1-C_4$  烷基基团所取代，或者双环基团如双环辛基、双环壬基、双环癸基、茛满基或茛基，同样的，它们中的任何一个均可以被一个或多个（通常为一个或两个） $C_1-C_4$  烷基基团所取代。优选的  $C_3-C_{15}$  碳环基团为  $C_5-C_{10}$  碳环基团，例如环丙基、环己基或苯基。

[0053] 在此所用“ $C_5-C_{15}$  碳环基团”代表具有 5-15 个环碳原子的碳环基团，例如芳族或非芳族的单环基团，如环戊基、环己基、环庚基、环辛基或苯基，或者双环基团如双环辛基、双环壬基、双环癸基、茛满基或茛基，同样的，它们中的任何一个均可以被一个或多个（通常为一个或两个） $C_1-C_4$  烷基基团所取代。优选的  $C_5-C_{15}$  碳环基团为  $C_5-C_{10}$  碳环基团，例如苯基、环己基或茛满基。上述  $C_5-C_{15}$  碳环基团可以取代，也可以不被取代。杂环上优选的取代基包括卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_1-C_{10}$  烷氧基和  $C_3-C_{10}$  环烷基。当  $C_5-C_{15}$  碳环基团为苯基时，最优选不被取代，或者被  $C_1-C_{10}$ -烷基（特别是甲基）或  $C_1-C_4$  烷氧基（特别是甲氧基）所取代。

[0054] 在此所用“卤代”或“卤素”代表元素周期表中属于 17 族（原 VII 族）的元素，它们可以是，例如，氟、氯、溴或碘。优选的卤素为氟、氯或溴。

[0055] 在此所用“卤代- $C_1-C_{10}$  烷基”代表被一个或多个卤素原子（优选一个、二个或三个卤素原子）取代的此前所定义的  $C_1-C_{10}$  烷基。优选的卤代- $C_1-C_{10}$  烷基为氟代- $C_1-C_{10}$  烷基，特别是三氟甲基。

[0056] 在此所用“三- $C_1-C_{10}$  烷基甲硅烷基”代表被此前所定义三个  $C_1-C_{10}$ -烷基基团取代的甲硅烷基。

[0057] 在此所用“氨基羰基”代表通过氮原子与羰基相连的氨基。

[0058] 在此所用“ $C_1-C_{10}$  烷基氨基”和“二( $C_1-C_{10}$  烷基)氨基”代表分别被此前所定义的一个或二个  $C_1-C_{10}$  烷基基团所取代的氨基，所述烷基可以是相同的或不相同的。优选的  $C_1-C_{10}$  烷基氨基和二( $C_1-C_{10}$  烷基)氨基分别是  $C_1-C_4$ -烷基氨基和二( $C_1-C_4$ -烷基)氨基。

[0059] 在此所用“含有至少一个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环”可以是，例如，吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、三唑、四唑、呋喃、噻二唑、噻唑、异噻唑、噻吩、噁二唑、吡啶、噁唑、异噁唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吗啉、三嗪、噁嗪和噻嗪。优选的 5 或 6 元杂环包括呋喃、噻唑、吡啶、吡咯烷、吡咯、吡唑、咪唑、呋喃、噻吩和吡嗪。所述 5 或 6 元杂环可以是未被取代的或被取代的。在所述杂环上优选的取代基包括卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基和  $C_3-C_{10}$ -环烷基。上述环上特别优选的取代基包括氧代、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基、 $C_7-C_{15}$ -芳烷基和任选被  $C_3-C_{10}$ -环烷基取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基。当 5 或 6 元杂环为式 I 化合物茛满基团的苯并环上的取代基时，该杂环优选为未被取代的吡啶基或者为被卤素或  $C_1-C_4$ -烷基取代的呋喃基或噻唑基。

[0060] 在此所用“含有至少一个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-12 元杂环”代表具有 5-12 个环原子的单杂环、双杂环或三杂环，它们可以是饱和的或不饱和的。单杂环包括呋

喃、吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁吩、噁二唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、噁唑、异噁唑、哌啶、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吗啉、三嗪、噁嗪、噁唑、噁二唑或四唑。双环包括氮茛、吲哚、苯并咪唑、吲唑、苯并噁吩和苯并噁唑。优选的其中至少一个环杂原子为选自氮、氧或硫的 5-12 元杂环为其中至少一个环杂原子为选自氮、氧或硫的 5-9 元杂环。优选的 5-12 元杂环包括呋喃、噁吩、吡啶、噁唑、噁二唑、四唑和苯并噁吩。所述 5-12 元杂环可以是未被取代的或被取代的。在此杂环上的优选的取代基包括卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基和  $C_3-C_{10}$  环烷基。特别优选的取代基为卤素和  $C_1-C_{10}$ -烷基。

[0061] 当与亚苯基环上相邻碳原子连接的式 Ia 的  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  中的任何二个或式 Ic 的  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  中的任何二个一起形成亚苯基环时，该环可以是未被取代的或被取代的。该环上优选的取代基包括卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基和  $C_3-C_{10}$  环烷基。该环上特别优选的取代基包括  $C_1-C_{10}$ -烷基和  $C_1-C_{10}$ -烷氧基。

[0062] “C ~ C”代表  $C = C$  或  $CH-CH$ 。然而为了遵守所允许的最高化合价，“C ~ C ~ C”可以是“C-C-C”、“C-C = C”或“C = C-C”但不能为“C = C = C”。

[0063] 在本说明书和后面的权利要求中，除上下文需要特定含义外，术语“包括”或其他形式如“包含”或“含有”可以理解为包括全部基团或部分基团，或者全部步骤或部分步骤，而并不排除另外的基团或者另外的步骤。

[0064] 本发明优选的化合物为如下定义的式 I 化合物，其中

[0065]  $-C \sim Y-$  为  $-CH = CH-$ ；

[0066]  $R^1$  为羟基且  $R^2$  为氢；

[0067] G 为具有式 Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的基团；

[0068]  $n^1$  为 0 或 1；

[0069] 当  $n^1$  为 0 时， $R^a$  为  $-CR^{26}R^{27}-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-S-$ ，且  $R^b$  为  $-CR^{28}R^{29}-$ 、 $-CH_2-O-$  或键，

[0070] 当  $n^1$  为 1 时， $R^a$  和  $R^b$  均为  $-CR^{26}R^{27}-$ ；

[0071]  $R^c$  为氢或任选被  $C_5-C_{15}$ -碳环基团或  $C_1-C_{10}$ -烷氧基取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基，

[0072] 或当  $R^b$  为  $-CR^{26}R^{27}-$  或  $-CR^{28}R^{29}-$  时， $R^c$  和  $R^b$  形成  $C_5-C_{15}$ -碳环基团；

[0073]  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立为氢、 $C_1-C_{10}$ -烷基或  $C_1-C_{10}$ -烷氧基；

[0074]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  独立为氢、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基或其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环；

[0075]  $R^{29}$  为  $C_1-C_{10}$ -烷基或  $C_1-C_{10}$ -烷氧基；

[0076]  $n^2$  为 0；

[0077] C ~ C 代表  $C = C$  或  $CH-CH$ ；

[0078]  $R^7$  和  $R^8$  均为氢；

[0079]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立为氢或  $C_1-C_{10}$ -烷基，

[0080] 或  $R^9$  和  $R^{10}$  一起形成任选被  $C_1-C_{10}$ -烷基取代的  $C_3-C_{10}$ -环烷基或  $C_3-C_{10}$ -环烯基；

[0081]  $R^{11}$  为氢、羟基、 $C_3-C_{15}$ -碳环基团或任选被  $C_3-C_{15}$ -碳环基团取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基；

[0082]  $n^3$  为 0；

[0083]  $R^{12}$  为被  $C_1-C_{10}$ -烷氧基、 $C_7-C_{15}$ -芳烷氧基或  $C_5-C_{15}$ -碳环基团取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基；

- [0084]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立为氢或  $C_1$ - $C_{10}$ - 烷基；
- [0085]  $n^4$  为 0 或 1；
- [0086]  $R^{17}$  和  $R^{18}$  均为亚甲基；
- [0087]  $R^{19}$  为氢；
- [0088]  $R^{20}$  和  $R^{21}$  形成其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环，该杂环任选被氧代、 $C_7$ - $C_{15}$ - 芳烷基或任选被  $C_3$ - $C_{10}$ - 环烷基取代的  $C_1$ - $C_{10}$ - 烷基所取代；
- [0089]  $n^5$  为 0；且
- [0090]  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中至少一个为其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5-12 元杂环，该环任选并独立被卤素或  $C_1$ - $C_{10}$ - 烷基所取代，
- [0091]  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中其它一个和多个为氢。
- [0092] 本发明特别优选的化合物为如下定义的式 I 化合物，其中
- [0093]  $-C \sim Y-$  为  $-\text{CH} = \text{CH}-$ ；
- [0094]  $R^1$  为羟基且  $R^2$  为氢；
- [0095]  $n^1$  为 0 或 1；
- [0096] 当  $n^1$  为 0 时， $R^a$  为  $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ，且  $R^b$  为  $-\text{CR}^{28}\text{R}^{29}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$  或键，
- [0097] 当  $n^1$  为 1 时， $R^a$  和  $R^b$  均为  $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$ ；
- [0098]  $R^c$  为氢或任选被  $C_5$ - $C_{10}$ - 碳环基团或  $C_1$ - $C_4$ - 烷氧基取代的  $C_1$ - $C_4$ - 烷基，
- [0099] 或者当  $R^b$  为  $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$  或  $-\text{CR}^{28}\text{R}^{29}-$  时， $R^c$  和  $R^b$  形成  $C_5$ - $C_{10}$ - 碳环基团；
- [0100]  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立为氢、 $C_1$ - $C_4$ - 烷基或  $C_1$ - $C_4$ - 烷氧基；
- [0101]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  独立为氢、 $C_1$ - $C_4$ - 烷基、 $C_1$ - $C_4$ - 烷氧基或其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环；
- [0102]  $R^{29}$  为  $C_1$ - $C_4$ - 烷基或  $C_1$ - $C_4$ - 烷氧基；
- [0103]  $n^2$  为 0；
- [0104]  $C \sim C$  代表  $C = C$  或  $\text{CH}-\text{CH}$ ；
- [0105]  $R^7$  和  $R^8$  均为氢；
- [0106]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立为氢或  $C_1$ - $C_4$ - 烷基，
- [0107] 或者  $R^5$  和  $R^6$  一起形成  $C_3$ - $C_6$ - 环烷基或  $C_3$ - $C_6$ - 环烯基，它们均任选被  $C_1$ - $C_4$ - 烷基所取代；
- [0108]  $R^{11}$  为氢、羟基、 $C_3$ - $C_{10}$ - 碳环（优选  $C_3$ - $C_6$ - 环烷基）、或任选被  $C_3$ - $C_{10}$ - 碳环基团（优选不饱和的  $C_5$ - $C_8$ - 碳环基团）所取代的  $C_1$ - $C_{10}$ - 烷基；
- [0109]  $n^3$  为 0；
- [0110]  $R^{12}$  为被  $C_1$ - $C_6$ - 烷氧基、 $C_7$ - $C_{10}$ - 芳烷氧基或  $C_5$ - $C_{10}$ - 碳环基团所取代的  $C_1$ - $C_{14}$ - 烷基；
- [0111]  $R^{13}$  和  $R^{16}$  均为氢；
- [0112]  $R^{14}$  和  $R^{15}$  独立为氢或  $C_1$ - $C_4$ - 烷基。
- [0113]  $n^4$  为 0 或 1；
- [0114]  $R^{17}$  和  $R^{18}$  均为亚甲基；
- [0115]  $R^{19}$  为氢；
- [0116]  $R^{20}$  和  $R^{21}$  形成其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5 或 6 元杂环，该环任选被氧代、

$C_7-C_{10}$ -芳烷基或任选被  $C_3-C_6$ -环烷基取代的  $C_1-C_4$ -烷基所取代；

[0117]  $n^5$  为 0；且

[0118]  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中至少一个为 5-9 元杂环，该杂环中至少一个环原子为氮、氧或硫，并且该杂环任选并独立被卤素或  $C_1-C_4$ -烷基所取代，

[0119]  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中其它一个和多个为氢。

[0120] 式 I 化合物能够形成酸加成盐，特别是药学上可接受的酸加成盐。式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐包括下列酸的盐，无机酸例如氢卤酸（如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸）、硝酸、硫酸、磷酸；有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯乙酸、三苯乙酸、1-羟基萘-2-甲酸、3-羟基萘-2-甲酸、脂族羧酸（如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸）、二羧酸（如富马酸、马来酸或琥珀酸）和磺酸（甲磺酸或苯磺酸）；和不饱和的单价的芳香酸如肉桂酸、4-甲氧基肉桂酸或 4-甲基肉桂酸。通过已知的成盐方法，可以自式 I 化合物制备上述盐。

[0121] 含有酸性基团如羧基的式 I 化合物也能够与碱（特别是药学上可接受的如本领域所熟知的碱）形成盐；适当的此类盐包括金属盐，特别是碱金属盐或碱土金属盐，如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐，或者是与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱（如乙醇胺、苄胺或吡啶）形成的盐。这些盐可以通过已知的成盐方法自式 I 化合物制备。

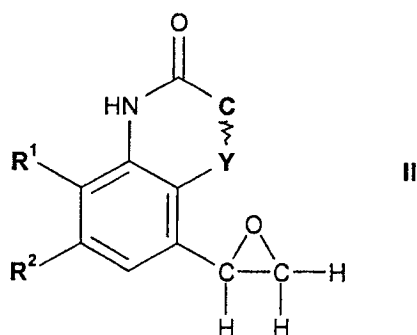
[0122] 在具有不对称碳原子的化合物中，化合物以独立的光学活性异构体或其混合物存在，如外消旋体或非对映体混合物。本发明包括独立的光学活性 R 和 S 异构体及其混合物，如外消旋体或非对映体混合物。

[0123] 本发明特别优选的化合物为下列实施例中所述的化合物。

[0124] 本发明也提供制备游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物的方法。它们可以通过以下方法制备：

[0125] (i) (A) 使式 II 化合物

[0126]

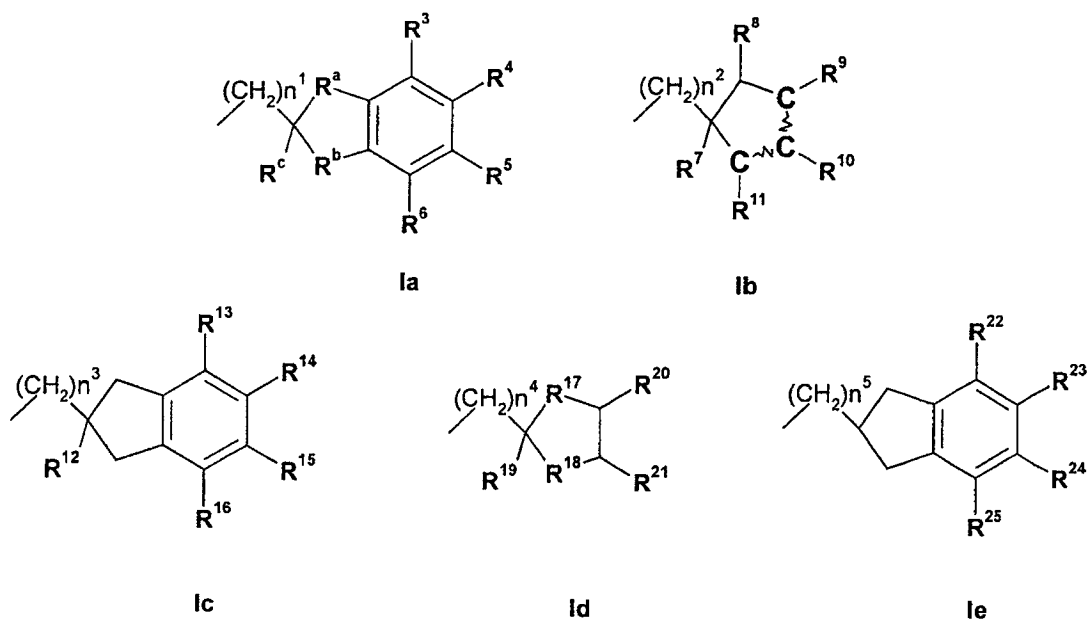


[0127] 或其被保护的形式（其中  $-C-Y-$ ， $R^1$  和  $R^2$  如前所定义）与式 III 化合物或其被保护的形式反应，

[0128]  $H_2N-G$  III

[0129] 其中 G 为式 Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 基团

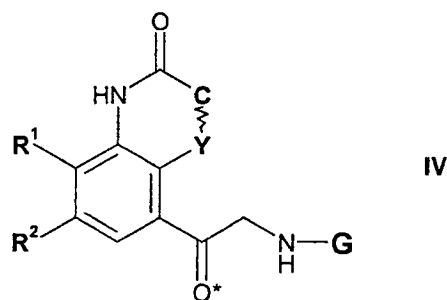
[0130]



[0131] 其中  $n^1$ 、 $n^2$ 、 $n^3$ 、 $n^4$ 、 $n^5$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  和  $R^3$  到  $R^{25}$  如前所定义；或

[0132] (B) 将式 IV 化合物

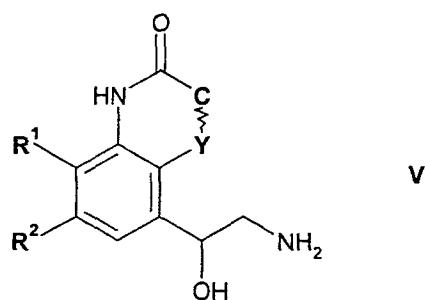
[0133]



[0134] 或其被保护的形式还原，其中  $-C \sim Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $G$  如前所定义，使标明的酮基基团转化为  $-CH(OH)$ ；或

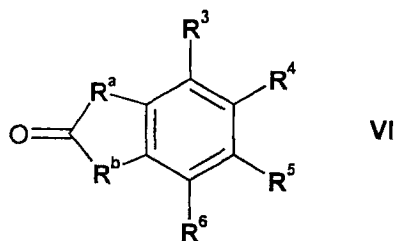
[0135] (C) 为制备其中  $G$  为式 Ia、 $R^c$  为氢且  $n^1$  为 0 的式 I 化合物，使式 V 化合物

[0136]



[0137] 或其被保护的形式，其中  $-C \sim Y$ 、 $R^1$  和  $R^2$  如前所定义，与式 VI 或其被保护的形式反应

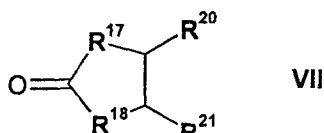
[0138]



[0139] 其中  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如前所定义；或

[0140] (D) 为制备其中 G 为式 1d、 $R^{19}$  为氢且  $n^4$  为 0 的式 I 化合物，使式 V 或其被保护的形式，其中  $-C \sim Y-$ 、 $R^1$  和  $R^2$  如前所定义，与式 VII 化合物或其被保护的形式反应

[0141]



[0142] 其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  如前所定义；且

[0143] (ii) 回收得到的游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物。

[0144] 用已知的使环氧化物与胺反应的方法或采用与此后的实施例中所述的方法相似的方法进行变通的方法 (A)。在硅烷化剂如 N, O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺存在下，该反应可以在没有溶剂或在惰性溶剂中方便地进行，例如在有机溶剂如 2-甲氧基乙基醚或 N, N'-二甲基甲酰胺中。上述反应温度最好在 25°C 到 200°C 之间，优选为 80°C 到 190°C 之间。该反应通常通过加热或微波照射完成。

[0145] 采用常规的方法进行变通的方法 (B)，例如通过使用适当催化剂如 Pd/C 的氢化反应，或在常规条件下通过与硼氢化钠或硼还原剂反应。

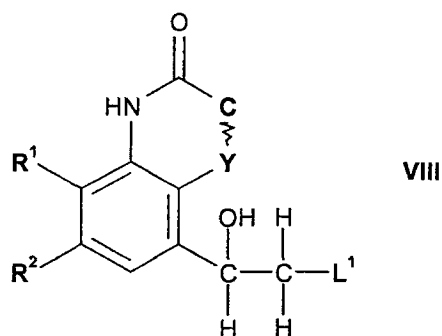
[0146] 采用已知的使氨基醇与酮反应的方法或采用与后面实施例中所述的方法类似的在还原氨化条件下进行的方法进行变通的方法 (C) 和 (D)。如 J. org. Chem. 1996, 61, 3849 所述，该反应可以在酸性条件下采用硼氢化盐方便地进行，例如三乙氧基硼氢化钠和乙酸，并采用有机溶剂如 1,2-二氯乙烷。该反应的温度一般在 0°C 到 25°C，优选为室温。

[0147] 以常规的方法，式 I 化合物的游离形式可以转化为盐形式，反之亦然。可以含有用于结晶的溶剂的水合物或溶剂化物形式得到游离形式或盐形式的化合物。式 I 化合物可以自反应混合物中回收并以常规方法纯化。异构体，如对映异构体，可以用常规方法获得，如通过分级结晶，或通过自相应的不对称取代（如光学活性）的起始原料进行不对称合成。

[0148] 式 II 化合物为已知化合物，或可以通过与制备已知化合物的相似的方法制备，例如 J. Med. Chem. 1987, 30, 1563 中所述的方法。

[0149] 如国际专利申请 WO 95/25104 所述或与后面实施例中所述相似，其中与苯基基团相连的环氧化物环上的碳原子为手性的式 II 化合物可以自式 VIII 化合物或其被保护的形式进行制备，

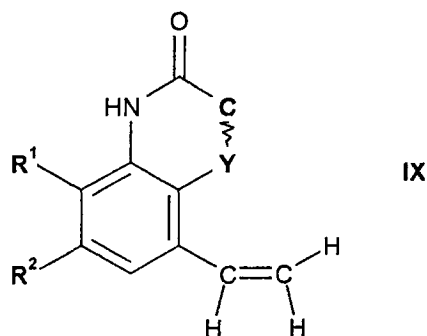
[0150]



[0151] 其中 -C ~ Y-、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 如前所定义,且 L<sup>1</sup> 为离去原子或基团。

[0152] 式 II 化合物也可以选择采用常规方法通过式 IX 化合物或其被保护的形式的环氧化反应进行制备

[0153]

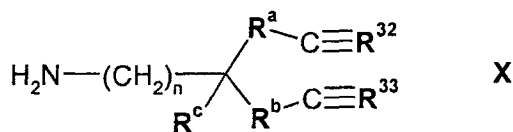


[0154] 其中 -C ~ Y-、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 如前所定义。

[0155] 式 III 化合物为已知化合物,或可以通过与制备已知化合物的相似的方法制备。胺基基团可以通过已知的方法进行保护,例如采用 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999 “有机合成中的保护基团”一章所述的胺基保护基团,优选苄基或三氟乙酰基。

[0156] 其中 G 为如前所定义的式 Ia 基团且 R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 为氢的式 III 化合物可以通过将式 X 化合物与式 XI 化合物反应进行制备,

[0157]



[0158] 其中 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> 和 n<sup>1</sup> 如前所定义,且 R<sup>32</sup> 和 R<sup>33</sup> 独立为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基,

[0159] R<sup>4</sup>-C ≡ C-R<sup>5</sup> XI

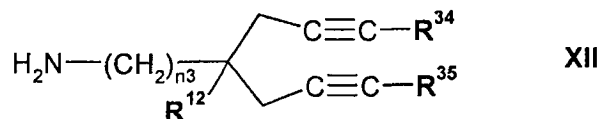
[0160] 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 如前所定义。该反应可以采用已知的方法进行,例如国际专利申请 WO 96/23760 所述的方法或与后面实施例中所述相似的方法。该反应可以方便的在惰性溶剂中进行,如乙醇,优选在催化剂如氯化三(三苯基膦)铑存在下进行。反应温度一般在 60 到 120°C,优选在 80 到 100°C。当 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 为三烷基甲硅烷基时,在式 X 和 XI 化合物之间的反应应在金属羰基复合物催化剂存在下进行,例如采用 K. P. C. Vollhardt 和 R. Hillard, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4058 中所述的方法进行。

[0161] 其中 G 为如前所定义的式 Ia 基团、R<sup>c</sup> 为任选被 C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-碳环基团或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷氧基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基且 R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 均为亚甲基的式 III 化合物可以采用氨和 K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 通过相

应的 2-烷基-茚满-1-酮的氯化反应制备,例如采用 Farnum 和 Carlson, Synthesis 1972, 191 所述的方法,或与后面实施例中所述相似的方法。

[0162] 其中 G 为如前所定义的式 Ic 基团且  $R^{13}$  和  $R^{16}$  为氢的式 IH 化合物可以通过将式 XII 化合物与式 XIII 化合物反应进行制备,

[0163]



[0164] 其中  $R^{12}$  和  $n^3$  如前所定义,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  分别独立为氢或  $C_1-C_{10}$ -烷基,

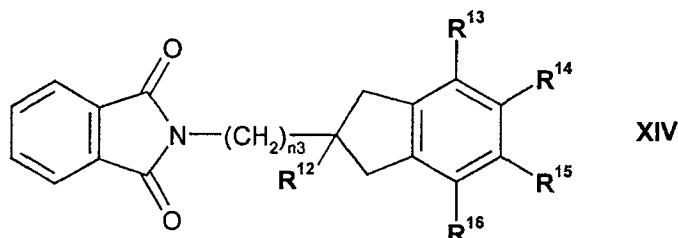
[0165]  $R^{14}-C \equiv C-R^{15}$  XIII

[0166] 其中  $R^{14}$  和  $R^{15}$  如前所定义。该反应可以通过已知的方法进行,例如国际专利申请 WO 96/23760 所述的方法或与后面实施例中所述相似的方法。该反应可以方便的在惰性溶剂中进行,如乙醇,优选在催化剂如氯化三(三苯基膦)铑存在下进行。反应温度一般在 60 到 120°C,优选在 80 到 100°C。当  $R^4$  和  $R^5$  为三烷基甲硅烷基时,在式 XII 和 XIII 化合物之间的反应应在金属羰基复合物催化剂存在下进行,例如采用 K. P. C. Vollhardt 和 R. Hillard, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 4058 中所述的方法进行。

[0167] 其中 G 为如前所定义的式 Ic 基团且  $n^3$  为 0 的式 HI 化合物可以采用氨和六氰基高铁酸钾 ( $K_3Fe(CN)_6$ ) 通过相应的 2-烷基-茚满-1-酮的氯化反应制备,例如采用 Farnum 和 Carlson, Synthesis 1972, 191 所述的方法,然后将酮基基团还原,或与后面实施例中所述相似的方法制备。

[0168] 其中 G 为如前所定义的式 Ic 基团且  $R^{12}$  为被  $C_1-C_{10}$ -烷氧基或  $C_7-C_{15}$ -芳烷氧基取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基的式 III 化合物可以通过将式 XIV 化合物去保护制备,

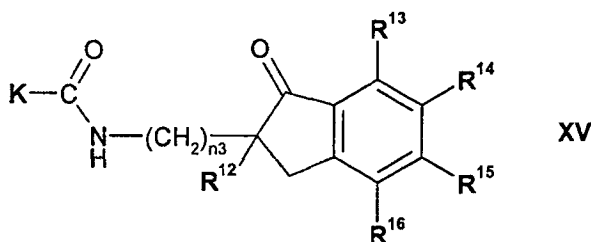
[0169]



[0170] 其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $n^3$  如前所定义。该反应可以采用常规方法进行,例如在有机溶剂如乙醇中回流水合肼,或采用与后面实施例中所述相似的方法。

[0171] 其中 G 为如前所定义的式 Ic 基团且  $R^{12}$  为被  $C_5-C_{15}$ -碳环基团取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基的式 III 化合物可以通过将式 XV 化合物还原来制备

[0172]



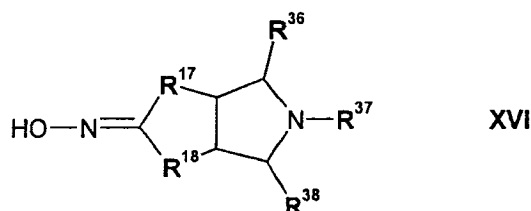
[0173] 其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $n^3$  如前所定义, K 为卤代- $C_1-C_8$ -烷基,特别是,如三氟

甲基。该反应可以采用已知的方法进行,例如 J. March, Wiley, 第四版, 1992, 第 1209 页“高等有机化学”中所述的方法或与后面实施例所述相似的方法。

[0174] 其中 G 为如前所定义的式 Id 基团的式 III 化合物可以通过采用与制备已知化合物的方法相似的方法制备, 例如 R. Helmers 在 J. fuer Practische Chemie, 1971, 313, 31; M. H. Palmer 等在 Tetrahedron 1978, 34, 1015; 以及 J. G. Berger 等在 J. org. Chem. 1970, 35, 3122 所描述的方法。氨基基团可以采用已知的方法进行保护, 例如“有机化学中的保护基团”(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第三版, 1999) 中的氨基保护基团, 优选苄基或三氟乙酰基。

[0175] 其中 G 为如前所定义的式 Id 基团、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  形成吡咯烷环、 $R^{19}$  为氢且  $n^4$  为 0 的式 III 化合物可以通过将式 XVI 化合物或其保护的形式与还原剂反应制备,

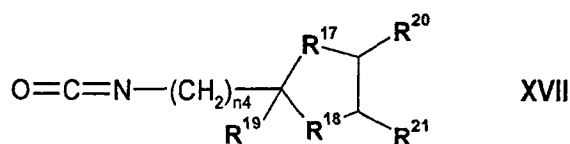
[0176]



[0177] 其中  $R^{17}$  和  $R^{18}$  如前所定义,  $R^{36}$ 、 $R^{37}$  和  $R^{38}$  分别独立为氢、卤素、氧代、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_5-C_{15}$ -碳环基团、 $C_7-C_{15}$ -芳烷基、任选被  $C_3-C_{10}$ -环烷基取代的  $C_1-C_{10}$ -烷基或任选被  $C_3-C_{10}$ -环烷基或  $C_1-C_{10}$ -烷基取代的  $C_1-C_{10}$ -烷氧基。该反应可以采用已知的将肟转化为胺的方法进行, 例如 Fischer 等在 J. Het. Chem. 1991, 28, 1677 中所述的方法或与后面实施例中所述相似的方法。该反应可以在惰性溶剂(如乙醇)中通过氢化反应方便地进行, 优选在酸(如盐酸)和贵金属催化剂(如氧化铂)存在下进行反应。反应温度为 0 到  $100^\circ\text{C}$ , 优选为 25 到  $40^\circ\text{C}$ 。

[0178] 其中 G 为如前所定义的式 Id 基团且  $R^{20}$  和  $R^{21}$  形成 5 或 6 元杂环的式 III 化合物可以通过将式 XVII 化合物或其被保护的形式与强酸水溶液反应制备,

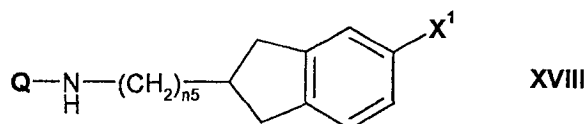
[0179]



[0180] 其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $n^4$  如前所定义。该反应可以采用已知的将异氰酸盐转化为胺的方法进行, 例如 Huebner 等在 J. Org. Chem. 1962, 27, 4465 中所述方法或与后面实施例中所述相似的方法。反应一般在  $80^\circ\text{C}$  到回流温度之间进行。

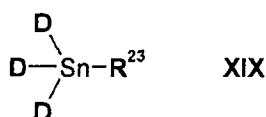
[0181] 式 III 化合物, 其中 G 为如前所定义的式 Ie 基团,  $R^{23}$  为其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5-12 元杂环且该环任选被卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基或  $C_3-C_{10}$ -环烷基所取代, 且  $R^{22}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  为氢, 上述式 III 化合物可以通过将式 XVIII 化合物与式 XIX 化合物反应制备,

[0182]



[0183] 其中  $n^5$  为如前所定义,  $X^1$  为卤素如溴, Q 为保护基团如叔丁氧基羰基,

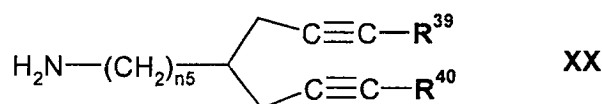
[0184]



[0185] 其中  $R^{23}$  为其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5-12 元杂环, 且该环任选被卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基或  $C_3-C_{10}$ -环烷基所取代, D 为  $C_1-C_{10}$ -烷基, 例如丁基。该反应可以采用 J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5918 所述的方法进行或采用与后面实施例中所述相似的方法进行。反应温度一般在  $80^\circ\text{C}$  到回流温度。

[0186] 或者, 式 III 化合物, 其中 G 为如前所定义的式 Ie 基团,  $R^{23}$  和  $R^{24}$  中至少一个为其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5-12 元杂环且该环任选被卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基或  $C_3-C_{10}$ -环烷基所取代, 且  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  中其它均为为氢, 上述式 III 化合物可以通过将式 XX 化合物与式 XXI 化合物反应制备,

[0187]



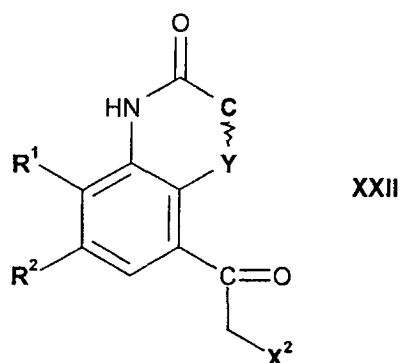
[0188] 其中  $n^5$  如前所定义,  $R^{39}$  和  $R^{40}$  分别独立为氢或  $C_1-C_{10}$ -烷基,

[0189]  $\text{R}^{23}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{R}^{24}$  XXI

[0190] 其中  $R^{23}$  和  $R^{24}$  中至少一个为其中至少一个环原子为氮、氧或硫的 5-12 元杂环, 该环任选被卤素、氰基、羟基、羧基、氨基羰基、硝基、 $C_1-C_{10}$ -烷基、 $C_1-C_{10}$ -烷氧基或  $C_3-C_{10}$ -环烷基所取代, 另一个为氢。

[0191] 式 IV 化合物为新化合物, 可以通过将式 XXII 化合物或其被保护的形式与以前所定义的式 III 化合物反应制备,

[0192]



[0193] 其中  $-\text{C} \sim \text{Y}-$ 、 $R^1$  和  $R^2$  如前所定义,  $X^2$  为卤素原子, 优选氯或溴。该反应可以采用常规的方法进行, 例如 Yoshizaki 等在, J. Med. Chem. 1976, 19, 1138 中所述的方法或与后面实施例中所述相似的方法。

[0194] 式 V 化合物为已知的, 或者采用已知的使环氧化物与胺反应的方法通过使式 II 化合物 (其中  $-\text{C} \sim \text{Y}-$ 、 $R^1$  和  $R^2$  如前所定义) 与氨或其保护形式或与叠氮化物反应制备, 或采用与后面实施例所述相似的方法。当式 II 化合物与叠氮化物反应后, 随后需要进行还原步骤从而获得式 V 化合物。

[0195] 式 VI 和 VII 化合物为已知的, 或者通过已知的方法进行制备, 如 Liebigs Ann.

Chem. 1985, 435 所述的方法。

[0196] 式 VIII 化合物为已知的, 或者通过与制备已知化合物相似的方法进行制备, 例如后面实施例所采用的方法。

[0197] 式 IX 化合物为已知的, 或者通过已知的方法进行制备。

[0198] 式 X 化合物可以通过国际专利申请 WO 96/23760 所述的方法或相似的方法进行制备。

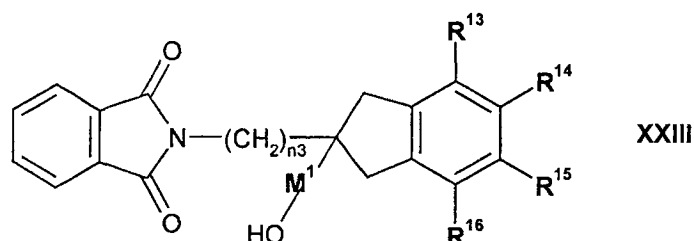
[0199] 式 XI 化合物为已知的, 或者通过已知的方法制备。

[0200] 式 XII 化合物可以通过国际专利申请 WO 96/23760 所述的方法或相似的方法进行制备。

[0201] 式 XIII 化合物为已知的, 或者通过已知的方法制备。

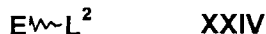
[0202] 式 XIV 化合物可以通过将式 XXIII 化合物与式 XXIV 化合物或其被保护的形式进行反应制备,

[0203]



[0204] 其中  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $n^3$  如前所定义, 且  $M^1$  为  $C_1$ - $C_{10}$ -亚烷基,

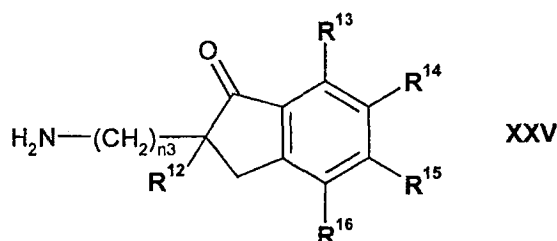
[0205]



[0206] 其中 E 为  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基 /  $C_1$ - $C_{10}$ -亚烷基或  $C_7$ - $C_{15}$ -芳烷基 /  $C_7$ - $C_{15}$ -芳基亚烷基, 且  $L^2$  为离去原子或基团。该反应可以采用已知的将羟基基团转化为烷氧基或芳烷氧基基团的方法进行。例如, 采用 Tet Lett 1990, vol. 31, 5507 中所述的方法, 式 XXIII 化合物可以方便地与重氮甲烷或重氮甲烷类似物如 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷反应得到式 XIV 化合物, 其中  $R^{12}$  为被甲氧基取代的  $C_1$ - $C_8$ -亚烷基。该反应可以方便地在有机溶剂 (如二氯甲烷) 中进行, 优选在强酸 (如氟硼酸) 存在下或与后面实施例所述相似的条件下进行。反应温度一般在  $-10$  到  $10^\circ\text{C}$ , 但优选为约  $0^\circ\text{C}$ 。

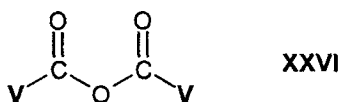
[0207] 式 XV 化合物可以通过将式 XXV 化合物与式 XXVI 化合物反应制备,

[0208]



[0209] 其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $n^3$  如前所定义,

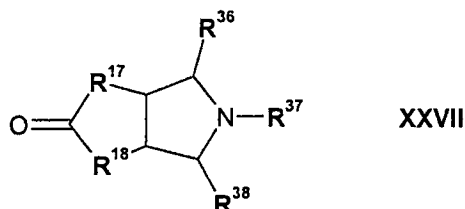
[0210]



[0211] 其中每一个 V 均为卤代  $-C_1-C_8-$  烷基, 特别是两者均为三氟甲基 (即三氟乙酸酐)。该反应可以采用已知的使伯胺与酐反应的方法进行, 或者采用与后面实施例所述相似的方法进行。该反应可以方便地在有机溶剂 (如四氢呋喃) 中进行, 优选在碱 (如三乙胺) 存在下进行。反应温度在 10 到  $60^{\circ}\text{C}$  之间, 但优选为室温。

[0212] 式 XVI 化合物可以通过将式 XXVII 化合物或其被保护的形式与羟胺或其优选的盐进行反应制备,

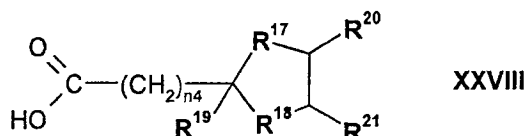
[0213]



[0214] 其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  和  $R^{38}$  如前所定义。该反应可以采用已知的将酮转化为肟的方法进行, 例如采用 Davis 等在 J. Org. Chem. 1989, 54, 2021 中所述的方法, 或采用与后面实施例所述相似的方法。该反应可以方便地在溶剂 (如乙醇和水的混合物) 中进行, 优选在无机碱 (如乙酸钠) 存在下进行。反应温度为自  $80^{\circ}\text{C}$  到回流温度之间。

[0215] 式 XVII 化合物可以通过将式 XXVIII 化合物或其被保护的形式转化为相应的酰基叠氮化物进行制备,

[0216]



[0217] 其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $n^4$  如前所定义, 例如通过用氯甲酸乙酯和三乙胺处理, 然后于  $50-100^{\circ}\text{C}$  之间将酰基叠氮化物置于惰性溶剂如甲苯中热解。该反应可以采用已知的将羧酸转化为异氰酸盐的方法进行, 例如通过 J. Org. Chem. 1962, 27, 4465 中所述的 Curtius 重排反应, 或者采用与后面实施例所述相似的方法。

[0218] 式 XVIII 化合物可以采用国际专利申请 WO 96/23760 所述方法或与其相似的方法进行制备。

[0219] 式 XIX 化合物为已知的, 或者可以通过已知的方法制备。

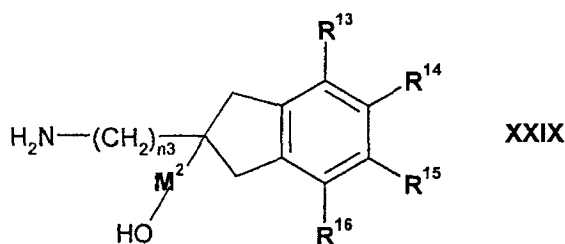
[0220] 式 XX 化合物可以采用国际专利申请 WO 96/23760 所述方法或与其相似的方法进行制备。

[0221] 式 XXI 化合物为已知的, 或者可以通过已知的方法制备。

[0222] 式 XXII 化合物为已知的, 或者通过已知的方法制备, 例如公开于美国专利申请 US 4460581 和德国专利申请 DE 3134590 中的方法。

[0223] 式 XXIII 化合物可以通过将式 XXIX 化合物与邻苯二甲酸酐反应制备,

[0224]

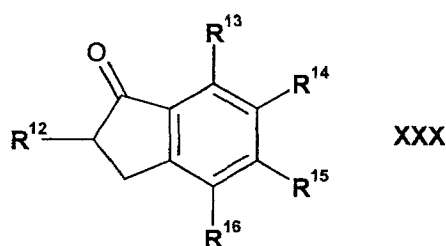


[0225] 其中  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $n^3$  如前所定义,且  $M^2$  为  $C_1$ - $C_{10}$ -亚烷基。该反应可以采用已知的使胺与邻苯二甲酸酐反应的方法进行,或者采用与后面实施例所述相似的方法进行。该反应可以在有机溶剂中进行,但优选采用无水邻苯二甲酸酐进行。反应温度一般在 120 到 200°C 之间,但优选约 200°C。

[0226] 式 XXIV 化合物为已知的,或者可以通过已知的方法制备。

[0227] 式 XXV 化合物为已知的,或者通过将式 XXX 化合物进行氨化制备,

[0228]

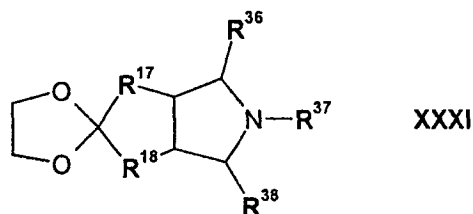


[0229] 其中  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  如前所定义,例如,在 Farnum 和 Carlson 的 Synthesis 1972, 191 中所述的方法,用氨和六氰高铁酸钾  $K_3Fe(CN)_6$  反应,或者采用与后面实施例所述相似的方法。反应温度为 60 到 100°C,但优选为 80°C。

[0230] 式 XXVI 化合物为已知的,或者通过已知的方法制备。

[0231] 式 XXVII 化合物可以通过将式 XXXI 化合物或其被保护的形式与酸的水溶液(如盐酸)反应进行制备,

[0232]



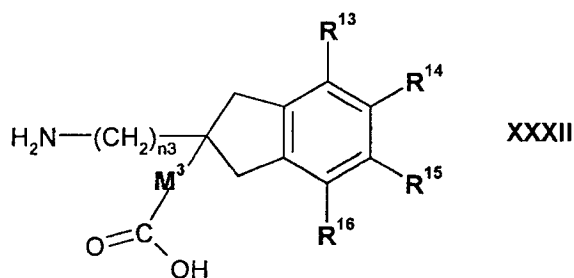
[0233] 其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  和  $R^{38}$  如前所定义。该反应可以采用已知的将二氧戊环转化为酮的方法进行,或者采用与后面实施例所述相似的方法进行。该反应可以方便地在有机惰性溶剂(如丙酮)中进行。反应温度在室温到回流温度之间。

[0234] 式 XXVIII 化合物可以通过国际专利申请 WO 99/02517 所述方法制备,或采用与后面实施例所述相似的方法制备。

[0235] 当  $n^4$  为 0 时,这些化合物可以自相应的二(卤代-烷基)取代的杂环制备,如 Org. Process Res. Dev. 2002, 6, 938 中所公开的方法,也可以采用国际专利申请 WO 99/02517 所述的方法,或采用与后面实施例所述相似的方法。

[0236] 式 XXIX 化合物为已知的,或者通过将式 XXXII 化合物还原进行制备,

[0237]

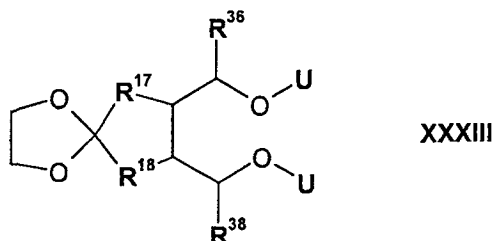


[0238] 其中  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  和  $R^{16}$  如前所定义,且  $M^3$  为  $C_1-C_9$ -亚烷基或键。该反应可以采用已知的将羧酸还原得到伯醇的方法进行,例如,如“高等有机化学”(J. March, Wiley, 第四版 1992) 第 1212 页中所述的方法,在醚中使用氢化铝锂还原,或者采用与后面实施例所述相似的方法。反应温度一般在 10 到  $40^\circ\text{C}$ ,但优选为室温。

[0239] 式 XXX 化合物为已知的,或者可以通过已知的方法制备,例如 J. Mol. Catal. A. 2000, 154, 237 所述的方法,或者与后面实施例所述相似的方法。

[0240] 式 XXXI 化合物可以通过将式 XXXIII 化合物或其被保护的形式与式 XXXIV 化合物进行反应制备,

[0241]



[0242] 其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{36}$  和  $R^{38}$  如前所定义,且当  $R^{36}$  和  $R^{38}$  均为氧代时,U 为  $C_1-C_8$ -烷基,或者当  $R^{36}$  和  $R^{38}$  均不为氧代时,U 为  $C_1-C_8$ -烷基-磺酰基,

[0243]  $\text{H}_2\text{N}-R^{37}$  XXXIV

[0244] 其中  $R^{37}$  如前所定义。该反应可以采用已知的使羧酸酯或磺酸酯与胺反应的方法进行,例如 [ 实施例 81 ], 当 U 为  $C_1-C_8$ -烷基时采用 Gais 等在 J. Org. Chem. 1989, 54, 5115 中所述方法,或者例如 [ 实施例 85 ], 当 U 为  $C_1-C_8$ -烷基-磺酰基时采用 Guzikowski 等在 J. Med. Chem. 2000, 43, 984 中所述方法,或者采用与后面实施例所述相似的方法进行。该反应可以方便地在有机惰性溶剂(如丙酮)中进行。反应温度为室温到回流温度之间。

[0245] 式 XXXII 化合物为已知的,或者通过已知的方法制备,例如 J. Med. Chem. 1991, 34, 3125 中所述的方法,或者与后面实施例所述相似的方法。

[0246] 式 XXXIII 化合物为已知的,或者可以通过已知的方法制备,例如当 U 为  $C_1-C_8$ -烷基时,采用 Gais 等在 J. Org. Chem. 1989, 54, 5115 中所述的方法,或者与后面实施例所述相似的方法。当 U 为  $C_1-C_8$ -烷基-磺酰基基团时,这些化合物可以通过使相应的醇(如公开于 Tet. Lett. 2002, 43, 4947 的)与相应的烷基-磺酰卤反应进行制备,例如公开于“March 的高等有机化学:反应、机理及结构”, M. B. Smith 和 J. March, 第五版, 2001, 第 587 页的方法,或者与后面实施例所述相似的方法。

[0247] 式 XXXIV 化合物为已知的,或者可以通过已知的方法制备。

[0248] 当需要时,所有反应基团的保护可以在上述方法中的任一适当的步骤进行。保护基团为本领域中常规采用的适当的一种,例如优选苄基和三氟乙酰基,可以采用常规方法

引入或除去,例如在“有机合成的保护基团”(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第三版, 1999) 中所述的胺保护基团。如后面实施例所述的方法, 当羟基基团被苄基基团保护时, 后者可以采用常规方法在钨炭存在下通过催化氢化除去。

[0249] 游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物可用作药品。相应的, 本发明也提供用作药品的游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物。游离形式、盐形式或溶剂化物形式的式 I 化合物, 此后也可称为“本发明物质”, 具有良好的  $\beta_2$ -肾上腺素受体激动活性。根据 R. A. Coleman 和 A. T. Nials, J. Pharmacol. Methods 1989, 21, 71 的方法, 采用豚鼠气管平滑肌体外实验可以测定本发明物质  $\beta_2$  激动活性作用的发挥和作用的持续时间。根据 Current Protocols in Pharmacology (S. J. Enna (主编) 等, John Wiley & Son, Inc, 1998) 的方法, 通过传统的筛选结合实验 (filtration binding assay) 可以测定相对于  $\beta_1$ -肾上腺素受体的  $\beta_2$ -肾上腺素受体的结合的强度和选择性, 或者根据 B. January 等, Brit. J. Pharmacol. 1998, 123, 701 的方法, 通过测定表达  $\beta_2$ -或  $\beta_1$ -肾上腺素受体的细胞中的 cAMP 进行测定。

[0250] 本发明物质通常能够快速发挥作用并且对  $\beta_2$ -肾上腺素受体具有较长时间的刺激作用, 下面的实施例化合物具有 0.1 到 1000nM 的  $K_i$  ( $\beta_2$ ) 值, 具有 1 到超过 12 小时的持续作用时间。与  $\beta_1$ -肾上腺素受体相比, 许多化合物对  $\beta_2$ -肾上腺素受体具有结合选择性, 为 1.5 到 500。

[0251] 实施例 1、3、4、30、33、35、55、85 和 139 化合物具有  $\beta_2$  和  $\beta_1$  结合能力, 通过传统的筛选结合实验测定, 由  $K_i$  值 ( $\beta_2/\beta_1$ ) (以  $\mu\text{M}$  为单位) 分别表示为 0.026/0.186、0.054/0.050、0.006/0.115、0.077/0.132、0.048/0.491、0.0004/0.006、0.1278/0.3835、0.121/0.380 和 0.003/0.004。

[0252] 由于其  $\beta_2$  激动活性, 本发明物质适用于治疗任何通过激活  $\beta_2$ -肾上腺素受体可预防或减轻的疾病。由于其较长时间的选择性  $\beta_2$  激动活性, 本发明物质可用于松弛支气管平滑肌和减轻支气管收缩。支气管收缩的减轻可以在模型中测定, 如 Chong 等, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163、Hammelmann 等, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766 以及相似模型的体内体积描记术 (plethysmography) 模型。所以本发明物质可用于治疗阻塞性或炎性气管疾病。由于其较长的持续作用时间, 大多数情况下, 在治疗此类疾病时可以每天给予本发明化合物一次。另一方面, 本发明物质通常具有副作用 ( $\beta_2$  激动剂常遇到的副作用如心动过速、震颤和烦躁) 发生率较低的特征, 所以此类物质相应的可适用于阻塞性或炎性气管疾病的需求 (急救) 治疗或预防治疗。

[0253] 与本发明相关的疾病治疗可以是症状治疗或预防治疗。本发明适用的炎性或阻塞性气管疾病包括任何类型或起源的哮喘, 包括内源性 (非过敏性) 哮喘和外源性 (过敏性) 哮喘两种。可以理解的是哮喘的治疗也包括例如小于 4 或 5 岁患者的治疗, 此类患者表现为喘息症状并被诊断为“喘鸣婴儿”, 一种医学界关心的已确诊的患者类型, 目前常被称为初期或早期哮喘患者 (为方便起见, 这种特殊的哮喘情况被称为“喘鸣婴儿综合征”)。

[0254] 通过减少症状发作的频率或严重程度 (如急性哮喘或支气管收缩的发作)、提高肺功能或改善气管的高过敏性, 可以证明哮喘治疗的预防效果。通过减少其它症状治疗的需要也可以进一步证明上述效果, 也就是说当症状发作发生时用于治疗或想要限制或中止该发作的治疗, 例如抗炎 (如激素) 或扩张支气管。在哮喘中预防的益处特别是对易于“早

喘”(morning dipping)的患者是显而易见的,“早喘”是一种被认可的哮喘综合征,通常在哮喘中占有相当的百分比,表现为如在约早晨 4 到 6 点时的哮喘发作,也就是说,此时距先前任何哮喘症状的治疗都有相当长的时间差距。

[0255] 本发明适用的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病或症状包括成人 / 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性阻塞性肺部或气管疾病 (COPD 或 COAD),包括慢性支气管炎或与其相关的呼吸困难、肺气肿、以及其它药物治疗(特别是其它吸入药物治疗)导致的气管高度反应性的加剧。本发明也可以适用于任何类型或起源的支气管炎的治疗,包括急性、花生性、卡他性、格鲁布性、慢性或结核性支气管炎。本发明适用的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何类型或起源的尘肺(由于经常反复吸入粉尘导致的,一种炎性、通常为职业性的肺部疾病,无论急性或慢性,都常常伴随着气管阻塞),例如铝尘肺、煤尘肺、石棉尘肺、石屑尘肺、鸵鸟毛尘肺、铁尘肺、硅尘肺、烟尘肺和棉尘肺。

[0256] 由于其  $\beta_2$  激动特性,本发明物质也可以用于治疗需要子宫或血管系统平滑肌松弛的疾病。所以它们可以用于预防或缓解妊娠早产疼痛。它们也可以用于治疗急性和慢性风疹、银屑病、过敏性结膜炎、痤疮、干草热和色素性荨麻疹。

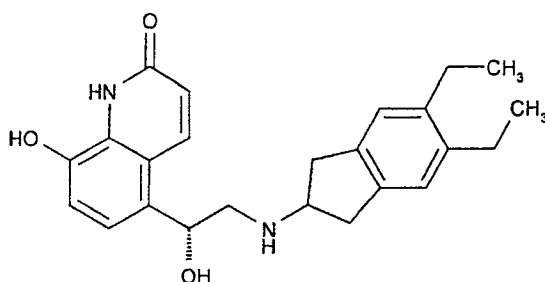
[0257] 本发明物质也可以作为共同治疗成分与其它药物联合使用,其它药物如抗炎剂、支气管扩张剂、抗组胺剂、免疫抑制剂和镇咳药,上述联合使用特别是在治疗如前面所提到的阻塞性和炎性气管疾病时,如作为此类药物的治疗活性增效剂,或作为减少此类药物所需要的剂量或潜在的副作用的手段。本发明物质可以与其它药物在固定的药用组合物中混和,或者在其它药物给药之前、同时或之后分别给药。所以,本发明包括此前所述的本发明物质与抗炎剂、支气管扩张剂、抗组胺剂或镇咳药物的组合,所述本发明物质和所述药物在同一和不同药用组合物中。

[0258] 此类抗炎药物包括类固醇,特别是糖皮质激素如布地奈德、丙酸倍氯米松、氟替卡松丙酸酯、环索奈德或莫美他松糠酸酯,或 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(特别是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 中所述的)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445、W003/072592 中所述的类固醇,非甾体糖皮质激素受体激动剂如 W000/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 04/005229 中所述的那些;LTB4 拮抗剂如 US 5451700 中所述的那些;LTD4 拮抗剂如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4 抑制剂如西洛司特(Ariflo® GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(AlmirallProdeshrma)、PD189659(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM) CC-10004(Celgene)、KW-4490(KyowaHakko Kogyo)、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 04/000814、W004/000839 和 WO 04005258(Merck),以及在 WO 98/18796 和 W003/39544 中所述的那些药物;A2a 激动剂如下列专利中所述:EP 1052264、EP 1241176、EP 409595A2、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462 和 WO 03/086408;A2b 拮抗剂如 WO 02/42298 所述;

[0259] 此类支气管扩张药物包括抗胆碱或抗毒草碱药物,特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵盐和 CHF 4226(Chiesi),也包括下列专利所述的药物:WO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 424021、US 5171744、US 3714357 和 WO 03/33495。

[0260] 也可使用本发明物质作为与其它  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂联合使用的共同治疗药物,例如急救药物。适当的  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂包括:沙丁胺醇(舒喘宁)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗,特别是福莫特罗及其药学上可接受的盐,和 WO 00/75114 的式 I 化合物(游离形式或盐形式或溶剂化物形式),该文件在此引入作为参考,优选其实例化合物,特别是下式化合物及其药学上可接受的盐,

[0261]



[0262] 还有 WO 04/16601 的式 I 化合物(游离形式或盐形式或溶剂化物形式)。

[0263] 共同治疗的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地洛他定、苯海拉明和非索非那定盐酸盐。

[0264] 可以使用本发明物质与类固醇、PDE4 抑制剂、A2a 激动剂、A2b 激动剂或 LTD4 拮抗剂的联合应用,例如在治疗 COPD 或特别是哮喘时。本发明物质和抗胆碱或抗毒草碱药物、PDE4 抑制剂、A2a 激动剂、A2b 激动剂、多巴胺受体激动剂或 LTB4 拮抗剂的联合应用也是可以的,例如在治疗哮喘或特别是 COPD 时。

[0265] 根据前面所述,本发明也提供治疗阻塞性或炎性气管疾病的方法,该方法包括对需要前面所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物的患者进行给药,特别是人类患者。另一方面,本发明提供前述式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于制备治疗阻塞性或炎性气管疾病的药物。

[0266] 本发明物质可以以任何适当的途径给药,如口服,例如以片剂或胶囊的形式;肠道外给药,例如静脉给药;局部皮肤给药,例如在治疗银屑病时;鼻腔内给药,例如治疗干草热时;或,优选通过吸入给药,特别是在治疗阻塞性或炎性气管疾病时。

[0267] 另一方面,本发明也提供药用组合物,该药用组合物包括游离形式或其药学上可接受的盐或溶剂化物形式的式 I 化合物,任选还含有药学上可接受的稀释剂或载体。此类组合物可以采用常规稀释剂或赋形剂和制药领域已知的技术进行制备。所以口服制剂可以包括片剂和胶囊。局部给药制剂可以采用乳膏、油膏、凝胶或透皮传递系统的形式,例如贴剂。吸入用组合物可以包括气雾剂或其它可以喷雾的制剂或干粉制剂。

[0268] 当组合物包含气雾剂时,它优选含有,例如,氢氟烷烃(HFA)抛射剂如 HFA134a 或 HFA227 或其混合物,同时可以含有一种或多种本领域已知的助溶剂如乙醇(最多 20%按重量计),和/或一种或多种表面活性剂如油酸或失水山梨醇三油酸酯,和/或一种或多种填充剂如乳糖。当组合物包含干粉制剂时,它优选包含,例如,最大粒径为 10 微米的式 I 化合

物,同时可以任选含有符合粒子大小分布要求的稀释剂或载体如乳糖和有助于防止产品外观由于湿度而导致变化的化合物。当组合物为喷雾制剂时,它优选含有,例如,溶解或悬浮在载体中的式 I 化合物,上述载体含有水、助溶剂(如乙醇或丙二醇)和稳定剂(可以是表面活性剂)。

[0269] 本发明也包括 (A) 可吸入形式的前述游离形式或其药学上可接受的盐或溶剂化物的式 I 化合物;(B) 可吸入的药物,包括可吸入形式的此类化合物和可吸入形式的药学上可接受的载体;(C) 制剂产品,包括可吸入形式的此类化合物以及相关的吸入装置;和 (D) 吸入装置,含有可吸入形式的此类化合物。

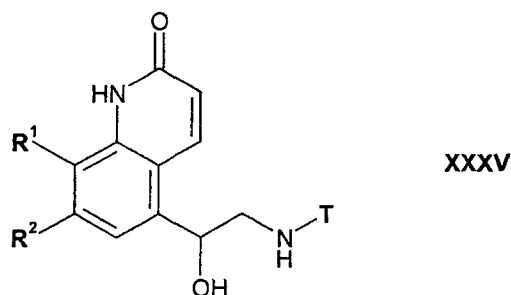
[0270] 实施本发明所应用的剂量当然要根据,例如,待治疗的个体情况、期望达到的效果和给药的模式而变化。通常,吸入给药的适当的日剂量为 1 到 5000  $\mu$ g。

[0271] 本发明通过下列实施例阐明。

### 实施例

[0272] 特别优选的式 I 化合物包括式 XXXV 化合物

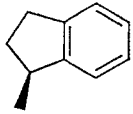
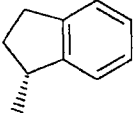
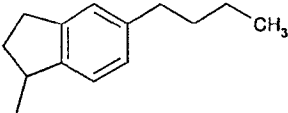
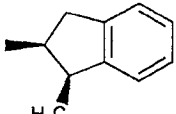
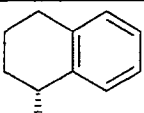
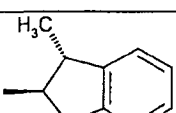
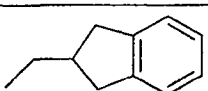
[0273]



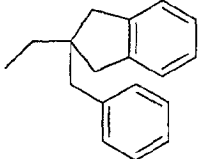
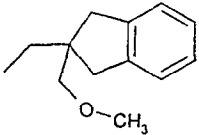
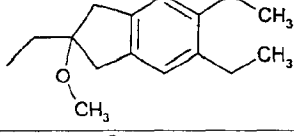
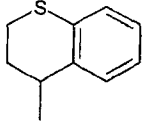
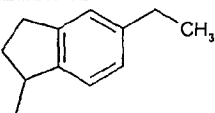
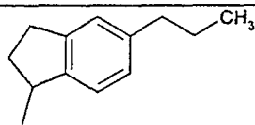
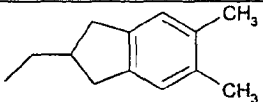
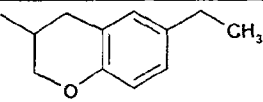
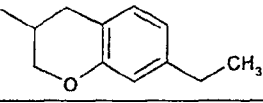
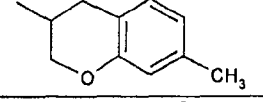
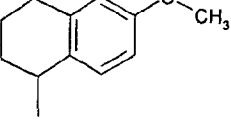
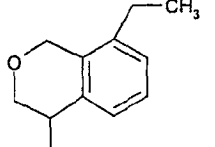
[0274] 其中  $R^1$ 、 $R^2$  和 T 见下表,制备方法在后面描述。所有的化合物均为游离形式。除非特别说明, $^1\text{H}$  NMR 谱在  $\text{CDCl}_3$  中于 400MHz 下记录。质谱是在 0.1%甲酸存在下用 5%到 95%腈-水的 LC 梯度洗脱液在电喷雾离子化条件下得到的

[0275] 表 1

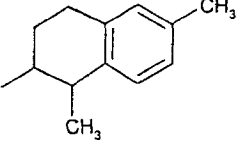
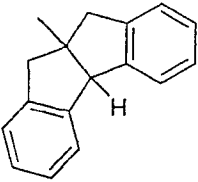
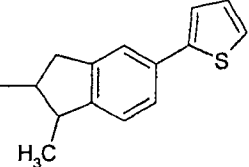
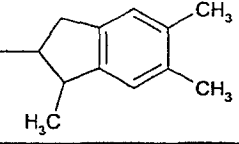
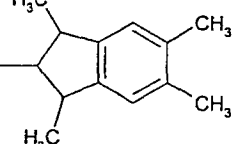
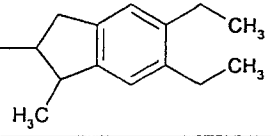
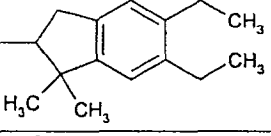
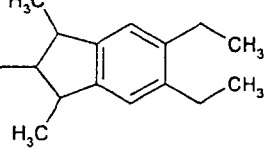
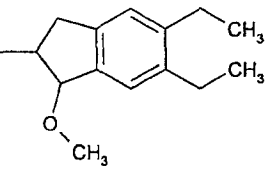
[0276]

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T	MH <sup>+</sup>
1	-OH	-H		337
2	-OH	-H		337
3	-OH	-H		393
4	-OH	-H		351
5	-OH	-H		351
6	-OH	-H		362
7	-OH	-H		351

[0277]

8	-OH	-H		-
9	-OH	-H		-
10	-OH	-H		-
11	-OH	-H		-
12	-OH	-H		-
13	-OH	-H		-
14	-OH	-H		-
15	-OH	-H		-
16	-OH	-H		-
17	-OH	-H		-
18	-OH	-H		-
19	-OH	-H		-

[0278]

20	-OH	-H		-
21	-OH	-H		426
22	-OH	-H		-
23	-OH	-H		-
24	-OH	-H		-
25	-OH	-H		-
26	-OH	-H		-
27	-OH	-H		-
28	-OH	-H		-

[0279] 起始原料的制备

[0280] 2,2',4-三甲氧基二苯甲酮脒

[0281] 将盐酸羟胺 (4.98g, 71.7mmol) 加到 2,2',4-三甲氧基二苯甲酮 (J. Org. Chem. 1996, 61, 6326 ; 6.5g, 23.9mmol) 的乙醇 (50ml) 和吡啶 (10ml) 溶液中。将混合物于回流下加热 2 小时并蒸发溶剂。残留物于二氯甲烷和 2M 盐酸水溶液之间分配, 用水、盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发得到目标化合物。

[0282] C-(2,4-二甲氧基苯基)-C-(2-甲氧基苯基)甲胺

[0283] 将 2,2',4-三甲氧基二苯甲酮肟 (6g, 20.9mmol) 溶于乙醇 (30ml) 和浓氨水 (150ml) 中。加入乙酸铵 (0.81g, 10.45mmol), 然后加入锌粉 (6.79g, 104mmol)。将反应物加热至回流 4 小时, 冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并通过 Celite™ 过滤器过滤。蒸发得到目标化合物。 $\delta_{\text{H}}$  3.78(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.82(s, 3H), 5.62(s, 3H), 6.40-6.50(m, 2H), 6.85-9.95(m, 2H), 7.10(d, J, 8), 7.20-7.30(m, 2H)。

[0284] 8-苄氧基-5-(R-2-[(2,4-二甲氧基苯基)-(2-甲氧基苯基)甲基]氨基)-1-羟乙基)-1H-喹啉-2-酮

[0285] 将 C-(2,4-二甲氧基苯基)-C-(2-甲氧基苯基)甲基胺 (0.934g, 3.42mmol) 和 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.50g, 1.71mmol) 的  $\text{CHCl}_3$  (2ml) 溶液于 110°C 加热, 并蒸发溶剂。将残留物加热 16 小时得到目标化合物, MH+567。

[0286] 5-(R-2-氨基-1-羟乙基)-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮

[0287] 将 8-苄氧基-5-(R-2-[(2,4-二甲氧基苯基)-(2-甲氧基苯基)甲基]-氨基)-1-羟乙基)-1H-喹啉-2-酮 (0.70g, 1.24mmol) 的乙酸 (10ml) 和水 (10ml) 溶液于 80°C 加热 4 小时。将溶剂蒸发并将粗产物通过反相快速色谱纯化, 用 0% 到 50% 的乙腈-水梯度洗脱得到目标化合物。 $\delta_{\text{H}}$  2.65(m, 1H), 2.95(m, 1H), 3.70-3.80(m, 11H), 5.10(m, 1H), 5.15(s, 1H), 5.55(m, 1H), 6.40-7.40(m, 16H), 7.9(m, 1H), 9.10(br, s, 1H)。

[0288] 1-(4-n-丁基苯基)-3-氯代丙-1-酮

[0289] 将 3-氯丙酰氯 (8-59ml, 89.9mmol) 和 n-丁基苯 (14.02ml, 89.9mmol) 滴加到冷却的 (0°C) 氯化铝 (26.93g, 202mmol) 的硝基甲烷 (54ml) 溶液中。将混合物温热至室温 4 小时, 然后倒入冰和浓盐酸的混合物中。分层并将水相用乙醚萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物, NMR  $\delta_{\text{H}}$  0.85(t J 7.3 3H), 1.25(六重峰 J 7.3 2H), 1.55(七重峰 J 7.32H), 3-34(t J 6.9 2H), 3-84(t J 6.9 2H), 7.20(d J 8.3 2H), 7.80(d J 8.3 2H)。

[0290] 5-n-丁基茛菪满-1-酮

[0291] 将 1-(4-n-丁基苯基)-3-氯丙-1-酮 (17.88g, 79.8mmol) 的浓硫酸 (69ml) 溶液于 90°C 加热 4 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入冰中并用甲苯萃取。合并的有机相用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物。NMR  $\delta_{\text{H}}$  0.85(t J 7.3 3H), 1.28(六重峰 J 7.3 2H), 1.56(七重峰 J 7.3 2H), 2.6(m, 4H), 3.02(t J 5 2H), 7.10(d J 8.3 1H), 7.20(s, 1H), 7.60(d J 8.3 2H)。

[0292] 5-n-丁基茛菪满-1-酮肟

[0293] 将盐酸羟胺 (0.89g, 12.8mmol) 和乙酸钠 (12.8mmol) 加到 5-n-丁基茛菪满-1-酮 (1.0g, 5.31mmol) 的乙醇 (30ml) 和水 (3ml) 的溶液中。将反应物加热至回流 20 分钟, 然后加入水, 并将混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。用盐水洗涤合并的有机提取物, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物。NMR  $\delta_{\text{H}}$  0.86(t J 7.33H), 1.28(六重峰 J 7.3 2H), 1.52(七重峰 J 7.3 2H), 2.55(t J 8.0 2H), 2.85-3.0(m, 4H), 7.0(d J 8.31H), 7.05(s, 1H), 7.45(d J 8.3 2H)。

[0294] 5-n-丁基茛菪满-1-基胺

[0295] 将 5-n-丁基茛菪满-1-酮肟 (0.50g, 2.46mmol) 和 10% Pd/C (0.50g) 的 (50ml) 乙

酸悬浮液于 3.5 巴压力下氢化 16 小时。将反应物通过 Celite™ 过滤器过滤并在乙醚和水之间分配。有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤,然后用盐水洗涤,并干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。蒸发得到目标化合物。NMR  $\delta_{\text{H}}$  0.85(t J 7.3 3H), 1.26(六重峰 J 7.3 2H), 1.50(七重峰 J 7.3 2H), 1.58(m, 1H), 2.10(br s 1H), 2.40(m, 1H), 2.50(t J 8.0 2H), 2.70(m, 1H), 2.88(m, 1H), 4.38(t J 6 1H), 6.95(m, 3H), 7.16(d J 8.3 2H)。

[0296] 3-苯基丁酸甲酯

[0297] 于 0°C 将亚硫酸氯 (44ml, 91.4mmol) 滴加到甲醇 (30ml) 中,然后加入 3-苯基丁酸 (10g, 60.9mmol)。将反应物搅拌 4 小时,然后将溶剂蒸发。将残留物在 t-丁基甲醚和氨水之间分配。有机相用水和盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物。MH+179。

[0298] 2-乙酰基-3-苯基丁酸甲酯

[0299] 于 0°C 将 n-丁基锂 (2.5M 的己烷溶液, 12.4ml, 30.9mmol) 加到 N, N-二异丙胺 (4.4ml, 31.4mmol) 的四氢呋喃 (THF, 50ml) 溶液中。10 分钟后,将所得溶液通过套管转移到冷却的 (-78°C) 3-苯基丁酸甲酯 (5.0g, 28.05mmol) 的 THF (50ml) 溶液中。40 分钟后,将所得溶液通过套管转移到乙酰氯 (19.15ml) 的 THF (50ml) 溶液中。将所得混合物于 -78°C 搅拌 1.5 小时,温热至 0°C 后加入水,然后将混合物倾至饱和的  $\text{NaHCO}_3$  中并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的有机相,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发。通过快速色谱 (12 : 1EtOAc-己烷洗脱) 纯化,得到目标化合物  $\delta_{\text{H}}$  1.3(d J 7 3H), 2.3(s, 3H), 3.4(s, 3H), 3.6(m, 1H), 3.8(m, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

[0300] 1,3-二甲基-1H-茛-2-甲酸

[0301] 在保持温度低于 30°C 的情况下,将浓硫酸 (15ml) 加到 2-乙酰基-3-苯基丁酸甲酯 (2.75g, 12.5mmol) 中。并将反应物于室温下搅拌 5 小时,倾至冰上并用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物蒸发并用水稀释残留物,然后用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  调 pH 至 8。用 EtOAc 洗涤后,水相用浓盐酸酸化并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的有机相,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物。MH+189。

[0302] (1S, 2S, 3R)-1,3-二甲基茛满-2-甲酸

[0303] 将 1,3-二甲基-1H-茛-2-甲酸 (0.362g, 1.92mmol) 和 10% 钯炭 (110mg) 的乙酸 (20ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 23 小时。将反应混合物过滤并将滤液蒸发得到目标化合物。 $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.4(d J 6 6H), 3.35(t J 6 1H), 3.45(七重峰 J 6 2H), 7.1-7.3(m, 4H), 10-11(br s 1H)。

[0304] (1S, 2R, 3R)-1,3-二甲基茛满-2-基胺

[0305] 将氯甲酸乙酯 (0.18ml, 1.88mmol) 加到冷却的 (0°C) (1S, 2S, 3R)-1,3-二甲基茛满-2-甲酸 (0.298g, 1.57mmol) 和三乙胺 (0.263ml, 1.88mmol) 的丙酮 (3ml) 和水 (0.5ml) 的溶液中。30 分钟后,加入叠氮化钠 (0.153g, 2.36mmol) 的水 (1ml) 溶液,将反应物于 5°C 搅拌 1 小时,然后加入盐水和冰。将混合物用乙醚萃取,合并的萃取物用 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥并蒸发。将所得酰基叠氮化物加到甲苯 (6ml) 中并于 100°C 加热至氮蒸发完全。溶剂蒸发后,将所得异氰酸盐加入 6N HCl (2.5ml) 中并于 100°C 加热 16 小时。将反应混合物蒸发,用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  碱化并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机相,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物。MH+162。

[0306] 茛满-2-基甲胺

[0307] 将氯甲酸乙酯 (3.3ml, 34mmol) 加到冷却的 (0 °C) 茚满-2-基乙酸 (5.0g, 28.4mmol) 和三乙胺 (4.75ml, 34mmol) 的丙酮 (40ml) 和水 (8ml) 的溶液中。30 分钟后, 加入叠氮化钠 (2.8g, 42.6mmol) 的水 (16ml) 溶液, 将反应物于 5°C 搅拌 1 小时, 然后加入盐水和冰。将混合物用乙醚萃取, 将合并的萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发。将所得酰基叠氮化物加到甲苯 (50ml) 中并于 100°C 加热至氮蒸发完全。溶剂蒸发后, 将所得异氰酸盐加入 6N HCl (40ml) 并于 100°C 加热 16 小时。将反应混合物蒸发至 1/3 体积, 过滤收集所得固体, 用水和乙醚洗涤, 然后干燥。将所得盐酸盐悬浮于乙醚 (20ml) 中, 通入氨气 10 分钟。加入水并分离有机层, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发得到目标化合物  $[\text{MH}+\text{CH}_3\text{CN}]^+ 189$ 。

#### [0308] 最终化合物的制备

##### [0309] 实施例 1

[0310] 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(R-茚满-1-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮

[0311] 将 N, O 二-(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (93  $\mu\text{l}$ , 0.37mmol) 加到 R-1-氨基茚满 (96.3  $\mu\text{l}$ , 0.75mmol) 的 DMF (0.6ml) 溶液中, 将上述混合物于室温下搅拌 30 分钟。加入 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.147g, 0.50mmol) 的 DMF (0.9ml) 溶液, 将混合物于 80°C 加热 36 小时。将反应混合物加到水中并用乙醚-EtOAc (1 : 1) 萃取; 蒸发有机相并通过快速柱色谱 (EtOAc 洗脱) 纯化得到 8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(R-茚满-1-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮, MH+427。

[0312] 将 8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(R-茚满-1-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮 (35mg, 0.08mmol) 和 10% Pd/C (15mg) 的乙醇 (11ml) 溶液于 0.35 巴压力下氢化 1 小时。反应混合物通过 Celite™ 滤塞过滤, 用乙醇洗涤, 蒸发合并的滤液和洗涤液。粗品经快速柱色谱 (10 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 洗脱) 纯化得到 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(R-茚满-1-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮, MH+337。

##### [0313] 实施例 2

[0314] 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(S-茚满-1-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮

[0315] 采用与实施例 1 相似的方法制备本化合物, 但使用 S-1-氨基茚满作为起始原料。MH+427

##### [0316] 实施例 3

[0317] 5-[R-2-(RS-5-丁基茚满-1-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0318] 用 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮和 5-n-丁基茚满-1-基胺, 采用与实施例 1 相似的方法制备本化合物, MH+393。

##### [0319] 实施例 4

[0320] 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(1R, 2S-1-甲基茚满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮和 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(1S, 2R-1-甲基茚满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮

[0321] 将 (+/-) 顺-1-甲基茚满-2-基胺 (J. Chem. Soc. (C), 1970, 920) (0.351g, 2.38mmol) 和 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.350g, 1.19mmol) 在 2-甲氧基乙醚 (2ml) 中的混合物于 190°C 在密封试管内加热 16 小时。蒸发溶剂并将粗品经快速柱色谱 (20 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 洗脱) 纯化得到 1 : 1 的 8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(1R, 2S-1-甲基茚满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮和 8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(1S, 2R-1-甲基茚满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮的混合物, MH+441。将 8-苄氧基-5-[R-1-羟

基-2-(1R,2S-1-甲基茛满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮和8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(1S,2R-1-甲基茛满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮(0.100g,0.23mmol)和10% Pd/C(10mg)的乙醇(8ml)悬浮液于0.35巴压力下氢化2小时。将反应物通过 Celite™ 滤塞过滤并用乙醇洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发得到8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(1R,2S-1-甲基茛满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮和8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(1S,2R-1-甲基茛满-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮的1:1混合物,MH+351。

#### [0322] 实施例 5

[0323] 8-羟基-5-{R-1-羟基-2-[R-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基]-乙基}-1H-喹啉-2-酮

[0324] 将R-1-氨基-1,2,3,4-四氢萘(0.301g,2.0mmol)和R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮(0.200g,0.68mmol)在密封试管内于110℃加热16小时。粗品经制备 LCMS 纯化得到8-苄氧基-5-(R-1-羟基-2-[R-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基]-乙基)-1H-喹啉-2-酮,MH+441。将8-苄氧基-5-{R-1-羟基-2-[R-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基]-乙基}-1H-喹啉-2-酮(0.155g,0.35mmol)和10% Pd/C(30mg)的甲醇-三氟乙酸(20:1,21ml)溶液于0.35巴压力下氢化4小时。通过 Celite™ 滤塞滤除催化剂并用甲醇洗涤。蒸发得到8-羟基-5-{R-1-羟基-2-[R-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基]-乙基}-1H-喹啉-2-酮,MH+351。

#### [0325] 实施例 6

[0326] 5-[R-2-(1S,2R,3R-1,3-二甲基茛满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0327] 本化合物采用与实施例4相似的方法制备,但将(1S,2R,3R)-1,3-二甲基茛满-2-基胺转换为8-苄氧基5-[R-2-(1S,2R,3R-1,3-二甲基茛满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮(MH+455),并将该化合物去保护得到目标化合物(MH+365)。

#### [0328] 实施例 7

[0329] 8-羟基-5-{R-1-羟基-2-[(茛满-2-基甲基)氨基]乙基}-1H-喹啉-2-酮

[0330] 本化合物采用与实施例1相似的方法制备,但将茛满-2-基甲胺转换为8-苄氧基-5-{R-1-羟基-2-[(茛满-2-基甲基)氨基]乙基}-1H-喹啉-2-酮(MH+441),然后将该化合物去保护得到目标化合物(MH+351)。

#### [0331] 实施例 8-20

[0332] 用R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮和适当的胺,采用与实施例3相似的方法制备这些化合物。

#### [0333] 实施例 21

[0334] 5-[R-2-(4b,10-二氢-9H-茛并[1,2-a]茛-9a-基氨基)1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0335] 将K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>(18.0g,54.8mmol)加到热的(80℃)脱气的水(150ml)中,然后加入2-苄基茛满-1-酮(J Mol Catal A 2000,154,237;3.8g,17.1mmol)。然后用15分钟的时间加入浓氨水(14ml)并将反应混合物于80-90℃在黑暗中加热24小时。冷却至室温后,用氯仿萃取混合物。用3M HCl萃取合并的氯仿萃取物,将酸性萃取物蒸发得到2-氨基-2-苄基茛满-1-酮盐酸盐,MH+238。将2-氨基-2-苄基茛满-1-酮(0.506g,2.13mmol)和10%

Pd/C(0.130g) 的乙酸 (15ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 24 小时。加入浓硫酸 (1.5ml) 并将反应物进一步氢化 7 小时。通过 Celite™ 滤塞滤除催化剂并真空浓缩混合物。用饱和的碳酸氢钠水溶液将残留物碱化至 pH 8 并用乙醚萃取。用盐水洗涤醚萃取物,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发。粗品经快速色谱 (30 : 1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 洗脱) 纯化得到 4b,10-二氢-9H-茚并 [1,2-a] 茚-9a-基胺, MH+222。于 190°C 将 4b,10-二氢-9H-茚并 [1,2-a] 茚-9a-基胺 (0.296g, 1.34mmol) 和 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.262g, 0.893mmol) 的 2-甲氧基乙醚 (4.5ml) 的混合物在密封的试管中加热 50 小时。蒸发溶剂,将粗品产物经制备 LCMS 纯化得到 5-[R-2-(4b,10-二氢-9H-茚并 [1,2-a] 茚-9a-基氨基)1-羟乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮, MH+515。将 5-[R-2-(4b,10-二氢-9H-茚并 [1,2-a] 茚-9a-基氨基)1-羟乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (10mg, 0.02mmol) 和 10% Pd/C(8mg) 的乙醇 (5ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 30 分钟。经 Celite™ 滤塞滤除催化剂,蒸发溶剂得到 5-[R-2-(4b,10-二氢-9H-茚并 [1,2-a] 茚-9a-基氨基)1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮, MH+426。

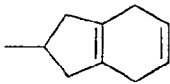
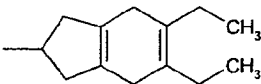
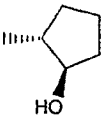
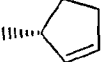
[0336] 实施例 22-28

[0337] 用 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮和适当的胺,采用与实施例 4 相似的方法制备这些化合物。

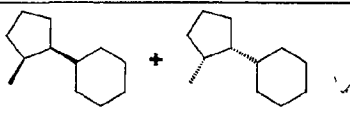
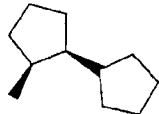
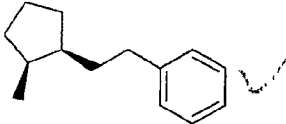
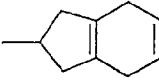
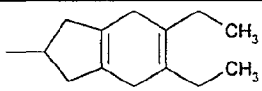
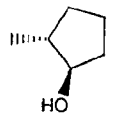
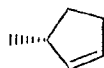
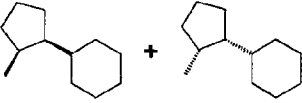
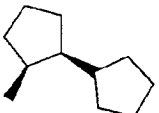
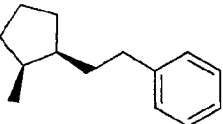
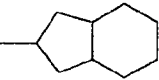
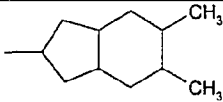
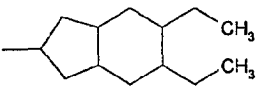
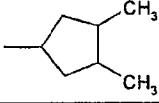
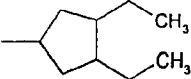
[0338] 特别优选的式 I 化合物包括以前所定义的式 XXXV 化合物,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 T 见下表 2,制备的方法在后面描述。所有的化合物均为游离形式。除非特别说明,<sup>1</sup>H NMR 谱在 CDCl<sub>3</sub> 中于 400MHz 下记录。质谱是在 0.1% 甲酸存在下用 5% 到 95% 乙腈-水的 LC 梯度洗脱液在电喷雾离子化条件下得到的。

[0339] 表 2

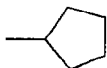
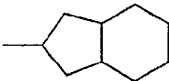
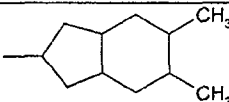
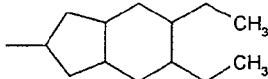
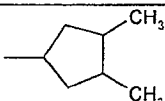
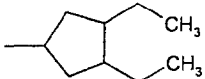
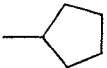
[0340]

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T	MH <sup>+</sup>
29	-OH	-H		339
30	-OH	-H		395
31	-OH	-H		305
32	-OH	-H		287

[0341]

33	-OH	-H		371
34	-OH	-H		357
35	-OH	-H		393
36	-H	-OH		-
37	-H	-OH		-
38	-H	-OH		-
39	-H	-OH		-
40	-H	-OH		-
41	-H	-OH		-
42	-H	-OH		-
43	-OH	-H		-
44	-OH	-H		-
45	-OH	-H		-
46	-OH	-H		-
47	-OH	-H		-

[0342]

48	-OH	-H		-
49	-H	-OH		-
50	-H	-OH		-
51	-H	-OH		-
52	-H	-OH		-
53	-H	-OH		-
54	-H	-OH		-

## [0343] 实施例 29

[0344] 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮

[0345] (a) 将液体氨 (80ml) 于  $-78^{\circ}\text{C}$  浓缩, 加入 2-氨基茛满 (2g, 15mmol), 然后用 5 分钟分次加入锂金属丝 (2g, 300mmol)。将反应物于  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时, 然后小心地用乙醇 (100ml) 冷却, 并温热至室温过夜。加入水, 用乙醚萃取混合物, 用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到 2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基胺,  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]$  177。

[0346] (b) 将 N,0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (0.464ml, 1.88mmol) 加到 2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基胺 (0.509g, 3.76mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (1ml) 溶液中, 将混合物于室温下搅拌 30 分钟。加入 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.736g, 2.51mmol), 于  $80^{\circ}\text{C}$  将混合物加热 4 天。蒸发溶剂, 粗品经快速柱色谱 (纯 EtOAc-10% 甲醇-EtOAc 梯度洗脱) 纯化得到 8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮, MH+443。

[0347] (c) 将 10% Pd/C (20mg) 加到 8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮 (0.212g, 0.49mmol) 的乙醇 (10ml) 溶液中, 将所得悬浮液于 0.35bar 的氢气压下搅拌 1 小时。将反应混合物经 Celite™ 滤塞过滤, 蒸发并经快速柱色谱 (10:1 二氯甲烷-甲醇洗脱) 纯化得到 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮, MH+339。

## [0348] 实施例 30

[0349] 5-[R-2-(5,6-二乙基-2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0350] (a) 将液体氨 (50ml) 于  $-78^{\circ}\text{C}$  浓缩, 加入 2-氨基-5,6-二乙基茛满 (W00075114; 1g, 4.43mmol), 然后用 5 分钟分次加入锂金属丝 (0.615g, 88mmol)。将反应物于  $-78^{\circ}\text{C}$  搅

拌 3 小时,然后小心地用乙醇 (100ml) 冷却,并温热至室温过夜。加入水,用乙醚萃取混合物,用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 ( $MgSO_4$ ) 并蒸发得到 5,6-二乙基-2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基胺。 $\delta_H$  0.95(t J 7.36H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.08(q J 4H), 2.6(m, 6H), 3.65(m, 1H)

[0351] (b) 按照实施例 29(b) 所述方法,将 5,6-二乙基-2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基胺与 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮反应得到 8-苄氧基-5-[R-2-(5,6-二乙基-2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮, MH+485。

[0352] (c) 采用实施例 29(c) 所述方法,将 8-苄氧基-5-[R-2-(5,6-二乙基-2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮去保护得到 5-[R-2-(5,6-二乙基-2,3,4,7-四氢-1H-茛-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮, MH+395。

[0353] 实施例 31 和 32

[0354] 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(1S,2S-2-羟基-环戊基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮和 5-[R-2-(S-环戊-2-烯基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0355] (a) 将 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.20g, 0.68mmol) 和 (1S, 2S)-2-苄氧基环戊基胺 (0.391g, 2.0mmol) 的氯仿 (0.5ml) 溶液加热并蒸发溶剂。将所得熔融产物于 110°C 加热 16 小时,采用 Jones Flashmaster Personal™ 快速色谱系统用含有 0.1% 三氟乙酸的 0-30% 乙腈-水梯度洗脱经反相色谱纯化粗品得到 8-苄氧基-5-[R-2-(1S, S-2-苄氧基-环戊基氨基)-1-羟基-乙基]-1H-喹啉-2-酮三氟乙酸盐, MH+485。

[0356] (b) 将浓盐酸 (1ml) 加到 8-苄氧基-5-[R-2-(1S,2S-2-苄氧基-环戊基氨基)-1-羟基-乙基]-1H-喹啉-2-酮三氟乙酸盐 (0.306g, 0.51mmol) 的乙醇 (2ml) 溶液中,将混合物于回流下加热 48 小时。残留物用甲醇稀释,蒸发溶剂,采用 Jones Flashmaster Personal™ 快速色谱系统用含有 0.1% 三氟乙酸的 0-50% 乙腈-水梯度洗脱经反相色谱纯化粗品得到两种产物:8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(1S,2S-2-羟基-环戊基氨基)乙基]-1H-喹啉-2-酮三氟乙酸盐 (MH+305) 和 5-[R-2-(S-环戊-2-烯基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮三氟乙酸盐。(MH+287)。

[0357] 实施例 33

[0358] 5-[R-2-(1S,2S-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮和 5-[R-2-(1R,2R-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0359] (a) 将 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.110g, 0.38mmol) 和 (+/-) 顺-2-环己基环戊基胺 (J. Med. Chem., 1973, 16, 679; 0.125g, 0.76mmol) 的  $CHCl_3$  (0.5ml) 悬浮液加热并蒸发溶剂。将所得熔融产物于 80°C 加热 24 小时,用含有 0.1% 三氟乙酸的 0-50% 乙腈-水梯度洗脱,经反相色谱纯化粗品得到 8-苄氧基-5-[R-2-(1S,2S-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮和 8-苄氧基-5-[R-2-(1R,2R-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮。 $\delta_H$  0.90-2.0(m, 18H), 2.50-3.10(m, 3H), 5.0-5.10(m, 1H), 5.12(s, 2H), 6.60(d J 6 1H) 6.90-7.40(m, 7H), 8.02(m, 1H), 9.10(br s 1H)

[0360] (b) 采用实施例 29(c) 所述方法将上述化合物去保护得到 5-[R-2-(1S,2S-2-环己基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮和 5-[R-2-(1R,2R-2-环己基环戊

基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮的混合物(MH+371)。

[0361] 实施例 34

[0362] 5-[R-2-(1R,2R-二环戊基-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0363] (a) 将在密闭容器中的 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮(0.200g, 0.68mmol) 和 1R,2R-二环戊基-2-基胺(Eur. J. Med. Chem., 2000, 35, 377; 0.209g, 1.36mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2ml) 溶液在 CEM™ 微波反应器中经 150W(180℃) 照射 8 分钟。用含有 0.1% 三氟乙酸的 0-50% 乙腈-水梯度洗脱, 经反相色谱纯化粗品得到 8-苄氧基-5-[R-2-(1R,2R-二环戊基-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮。HPLC 保留时间为 0.821 分钟。

[0364] (b) 在 Radleys Carousel™ 反应器中, 将 8-苄氧基-5-[R-2-(1R,2R-二环戊基-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮(0.10g, 0.22mmol) 和 10% Pd/C(50mg) 悬浮在甲醇(4ml) 中。在氢气环境(0.35 巴) 下将混合物搅拌 2 小时, 经 Celite™ 滤器滤除催化剂并用甲醇洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发, 经 MS 定向制备 HPLC 得到 5-[R-2-(1R,2R-二环戊基-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮。MH+357。

[0365] 实施例 35

[0366] 5-[R-2-(1R,2R-2-苄基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0367] (a) 采用 Eur. J. Med. Chem., 2000, vol 35, 377 所述方法制备 1R,2R-2-苄基环戊基胺。

[0368] (b) 采用实施例 35(a) 所述方法, 将 1R,2R-2-苄基环戊基胺与 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮反应得到 5-[R-2-(1R,2R-2-苄基环戊基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮。HPLC 保留时间为 0.843 分钟。

[0369] (c) 采用实施例 35(b) 所述方法, 将 5-[R-2-(1R,2R-2-苄基环戊基氨基)-1-羟基-乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮去保护得到 5-[R-2-(1R,2R-2-苄基环戊基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮, MH+377。

[0370] 实施例 36-42

[0371] 分别采用与实施例 29-35 所述相似的方法制备这些实施例的化合物, 但用 7-苄氧基-5-R-环氧乙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮代替 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮。

[0372] 实施例 43-48

[0373] 采用与实施例 29 所述相似的方法制备这些实施例的化合物。

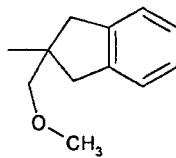
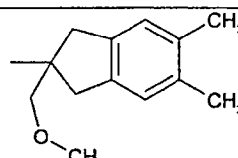
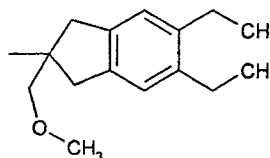
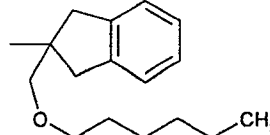
[0374] 实施例 49-54

[0375] 采用与实施例 29 所述相似的方法制备这些实施例的化合物, 但用 7-苄氧基-5-R-环氧乙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮代替 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮。

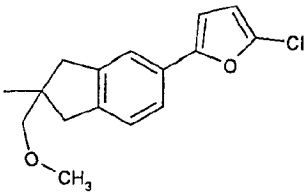
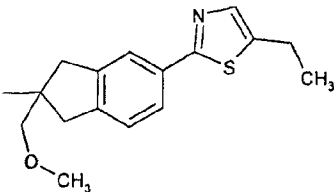
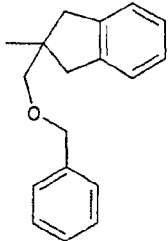
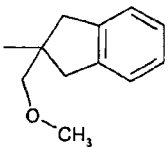
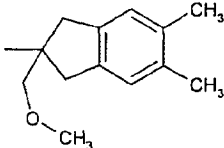
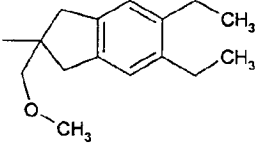
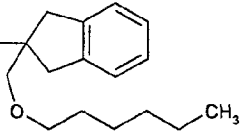
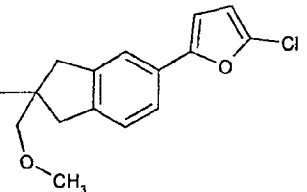
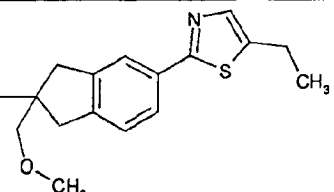
[0376] 特别优选的式 I 化合物包括以前所定义的式 XXXV 化合物, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 T 见下表 3, 制备的方法在后面描述。实施例 55 的化合物以三氟乙酸盐的形式制备。除非特别说明, <sup>1</sup>H NMR 谱在 CDCl<sub>3</sub> 中于 400MHz 下记录。质谱是在 0.1% 甲酸存在下用 5% 到 95% 乙腈-水的 LC 梯度洗脱液在电喷雾离子化条件下得到的。

[0377] 表 3

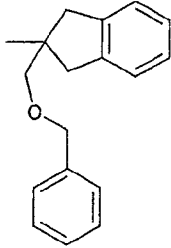
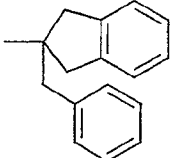
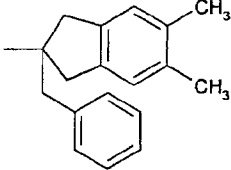
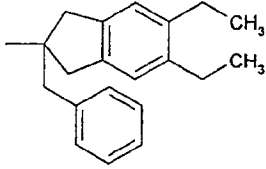
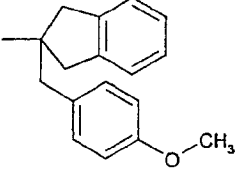
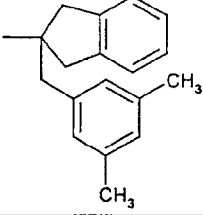
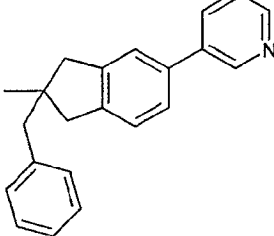
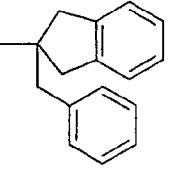
[0378]

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T	MH <sup>+</sup>
55	-OH	-H		381
56	-OH	-H		-
57	-OH	-H		-
58	-OH	-H		-

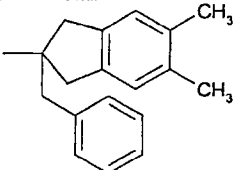
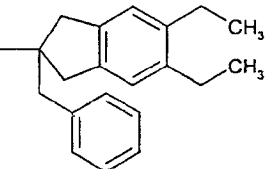
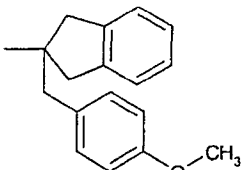
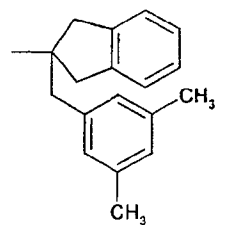
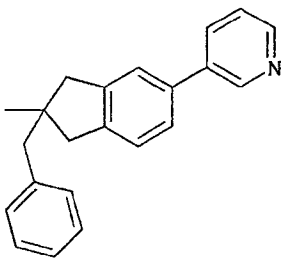
[0379]

59	-OH	-H		-
60	-OH	-H		-
61	-OH	-H		-
62	-H	-OH		-
63	-H	-OH		-
64	-H	-OH		-
65	-H	-OH		-
66	-H	-OH		-
67	-H	-OH		-

[0380]

68	-H	-OH		-
69	-OH	-H		-
70	-OH	-H		-
71	-OH	-H		-
72	-OH	-H		-
73	-OH	-H		-
74	-OH	-H		-
75	-H	-OH		-

[0381]

76	-H	-OH		-
77	-H	-OH		-
78	-H	-OH		-
79	-H	-OH		-
80	-H	-OH		-

## [0382] 实施例 55

[0383] 8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(2-甲氧基甲基茛满-2-基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮

[0384] (a) 将氢化铝锂 (1M 乙醚溶液, 23.7ml, 23.7mmol) 加到 2-氨基茛满-2-甲酸 (J. Med. Chem. 1991, 34, 3125; 2.26g, 12.8mmol) 的乙醚溶液 (150ml) 中。将反应物于室温下搅拌 2 小时, 用水 (0.9ml)、2M NaOH (0.9ml) 和另外的水 (0.9ml) 顺序骤冷。加入  $MgSO_4$  并将所得悬浮液过滤。将滤液蒸发得到 (2-氨基茛满-2-基) 甲醇, MH+164。

[0385] (b) 将 (2-氨基茛满-2-基) 甲醇 (0.407g, 2.50mmol) 和邻苯二甲酸酐 (0.369g, 2.50mmol) 的混合物于 160°C 加热 40 分钟。将反应混合物倾入水中并用氯仿萃取。干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 有机相并蒸发得到 2-(2-羟基甲基茛满-2-基)-异吲哚-1,3-二酮, MH+294。

[0386] (c) 将 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷 (2M 己烷, 0.51ml, 1.03mmol) 滴加到冷却 (0°C) 的 2-(2-羟基甲基茛满-2-基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.150g, 0.511mmol) 和氟硼酸 (48% 水溶液, 93.5  $\mu$ l, 0.511mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (4ml) 溶液中。将反应物搅拌 20 分钟, 然后在 20 分钟的时间间隔内加入另外三份 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷 (2M 己烷, 0.128ml, 0.25mmol; 64  $\mu$ l, 0.12mmol; 64  $\mu$ l, 0.12mmol)。最后一次加入完成后, 将反应物搅拌 40 分

钟,然后倾入水中并用二氨甲烷萃取。用盐水洗涤有机相,干燥( $\text{MgSO}_4$ )并蒸发。粗品经快速色谱( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱)纯化得到2-(2-甲氧基甲基茛满-2-基)-异吲哚-1,3-二酮,MH+308。

[0387] (d) 将2-(2-甲氧基甲基茛满-2-基)-异吲哚-1,3-二酮(0.30g,0.976mmol)和水合肼(47  $\mu\text{l}$ ,0.976mmol)的95%乙醇(15ml)溶液混合物加热至回流45小时。加入另外的水合肼(9.4  $\mu\text{l}$ ,0.976mmol)并将反应物再回流16小时,然后加入最后一份水合肼(9.4  $\mu\text{l}$ ,0.976mmol)并进一步回流16小时。冷却后,过滤所得悬浮液,滤饼用乙醇洗涤。蒸发合并的滤液和洗涤液,用乙醚研磨得到2-甲氧基甲基茛满-2-基胺,MH+178。

[0388] (e) 将2-甲氧基甲基茛满-2-基胺(0.140g,0.790mmol)和8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮(0.154g,0.527mmol)的二甲氧基乙醚(2.5ml)混合物通过吹入氩气脱气5分钟,然后在密封试管中于190 $^{\circ}\text{C}$ 加热60小时。将溶剂蒸发,粗品经快速色谱(20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗脱)得到8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(2-甲氧基甲基茛满-2-基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮,MH+471。

[0389] (f) 将8-苄氧基-5-[R-1-羟基-2-(2-甲氧基甲基茛满-2-基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮(50mg,0.106mmol)和10%Pd/C(19mg)的乙醇(5ml)混合物于0.35巴压力下氢化4小时。将反应混合物过滤,滤液蒸发。残留物经制备HPLC纯化得到8-羟基-5-[R-1-羟基-2-(2-甲氧基甲基茛满-2-基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮三氟乙酸盐,MH+381。

[0390] 实施例 56-61

[0391] 采用与实施例55相似的方法制备这些实施例的化合物。

[0392] 实施例 62-68

[0393] 采用与实施例55所述相似的方法制备这些实施例的化合物,但用7-苄氧基-5-R-环氧乙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮代替8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮。

[0394] 实施例 69

[0395] 5-[R-2-(2-苄基茛满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0396] (a) 将 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (18.0g,54.8mmol)加到热的(80 $^{\circ}\text{C}$ )脱气水(150ml)中,然后加入2-苄基茛满-1-酮(J. Mol. Catal. A 2000,154,237;3.8g,17.1mmol)。然后用15分钟的时间加入浓氨水(14ml)并将反应混合物于80-90 $^{\circ}\text{C}$ 在黑暗中加热24小时。冷却至室温后,用氯仿萃取混合物。用3M HCl萃取合并的氯仿萃取物,将酸性萃取物蒸发得到2-氨基-2-苄基茛满-1-酮盐酸盐,MH+238。

[0397] (b) 将三氟乙酸酐(0.763ml,5.4mmol)加到冷却的(0 $^{\circ}\text{C}$ )2-氨基-2-苄基茛满-1-酮盐酸盐(1.0g,3.65mmol)和三乙基胺(1.27ml,9.13mmol)的四氢呋喃(THF)(50ml)溶液中。移去冷却浴,将反应物于室温下搅拌4小时。再加入三氟乙酸酐(0.102ml,0.73mmol),然后将反应物搅拌16小时。将溶剂蒸发,残留物在乙醚和1M HCl之间分配。有机相用盐水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ )并蒸发得到N-(2-苄基-1-氧代茛满-2-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺,MH+334。

[0398] (c) 将N-(2-苄基-1-氧代茛满-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.200g,0.60mmol)、10%Pd/C(50mg)和浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (30  $\mu\text{l}$ )的乙酸(13.3ml)混和液于0.35巴压力下氢化1小时。再加入浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (10  $\mu\text{l}$ ),继续氢化16小时。过滤反应物,蒸发滤液,残留物在乙酸乙酯和水

之间分配。用 1M NaOH 水溶液将水相碱化至 pH 11 并用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发得到 2-苄基茛满-2-基胺, MH+224。

[0399] (d) 将 2-苄基茛满-2-基胺 (55mg, 0.246mmol) 和 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (48mg, 0.164mmol) 的 2-甲氧基乙醚 (2ml) 混和液吹入氩气脱气 5 分钟,然后在密封试管中于 190°C 加热 40 小时。将溶剂蒸发,粗品经快速色谱 (25 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 洗脱) 纯化得到 5-[R-2-(2-苄基茛满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮, MH+517。

[0400] (e) 将 5-[R-2-(2-苄基茛满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-苄氧基-1H-喹啉-2-酮 (22mg, 0.04mmol) 和 10% Pd/C (10mg) 的乙醇 (7ml) 混合物于 0.35 巴压力下氢化 9 小时。将反应混合物过滤并蒸发滤液得到 5-[(R)-2-(2-苄基茛满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮, MH+427。

[0401] 实施例 70-74

[0402] 采用与实施例 69 相似的方法制备这些化合物。

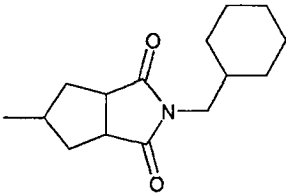
[0403] 实施例 75-80

[0404] 采用与实施例 69 所述相似的方法制备这些实施例化合物,但用 7-苄氧基-5-R-环氧乙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮代替 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮。

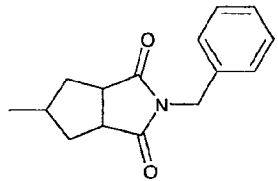
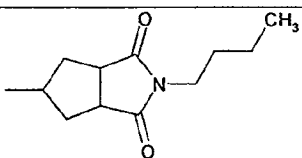
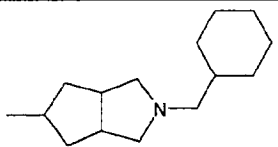
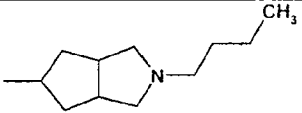
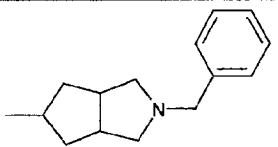
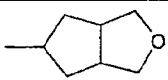
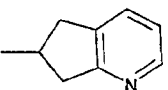
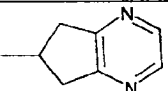
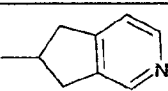
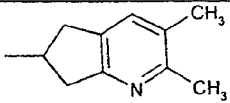
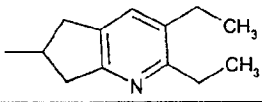
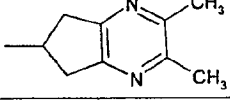
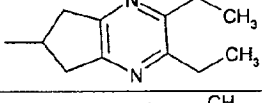
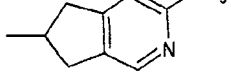
[0405] 特别优选的式 I 化合物包括以前所定义的式 XXXV 化合物,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 T 见下表 4,制备的方法在后面描述。除非特别说明,<sup>1</sup>H NMR 谱在 CDCl<sub>3</sub> 中于 400MHz 下记录,<sup>13</sup>C NMR 谱于 100MHz 记录。质谱是在 0.1% 甲酸存在下用 5% 到 95% 乙腈-水的 LC 梯度洗脱液在电喷雾离子化条件下得到的。制备 LCMS 在 Phenomenex Luna C18 柱 (50×21.2mm, 10 μ M 粒径) 上进行。

[0406] 表 4

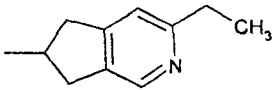
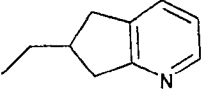
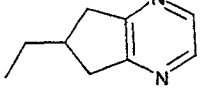
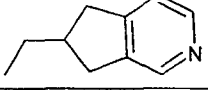
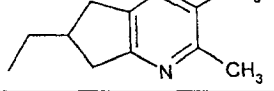
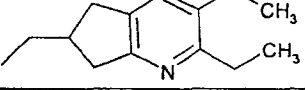
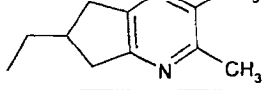
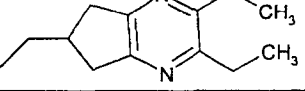
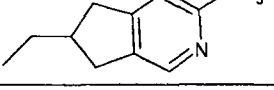
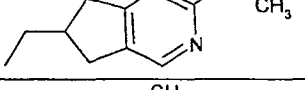
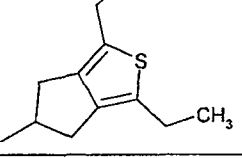
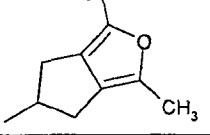
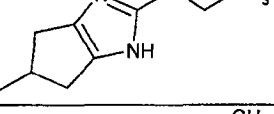
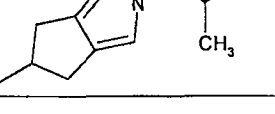
[0407]

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T	MH <sup>+</sup>
81	-OH	-H		454

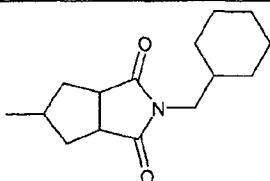
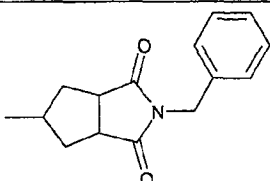
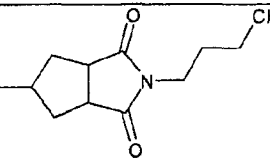
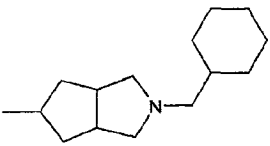
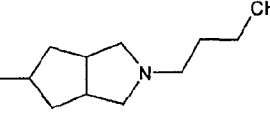
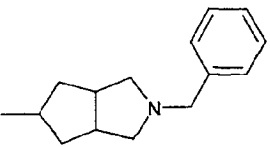
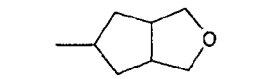
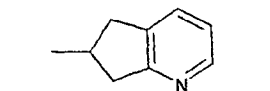
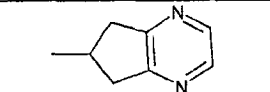
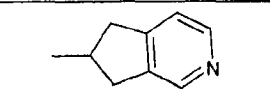
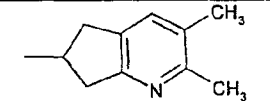
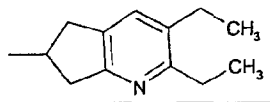
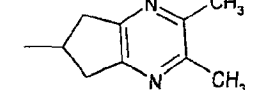
[0408]

82	-OH	-H		-
83	-OH	-H		-
84	-OH	-H		-
85	-OH	-H		-
86	-OH	-H		-
87	-OH	-H		-
88	-OH	-H		-
89	-OH	-H		-
90	-OH	-H		-
91	-OH	-H		-
92	-OH	-H		-
93	-OH	-H		-
94	-OH	-H		-
95	-OH	-H		-

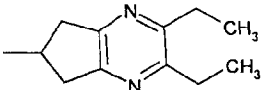
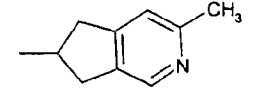
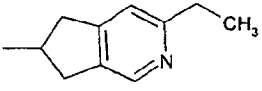
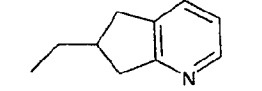
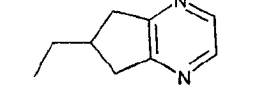
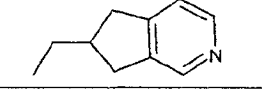
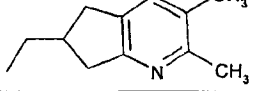
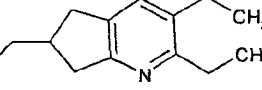
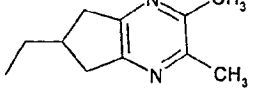
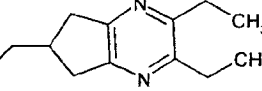
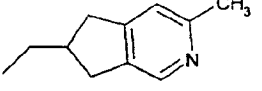
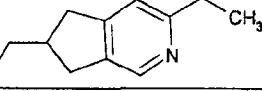
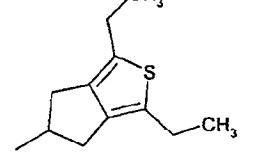
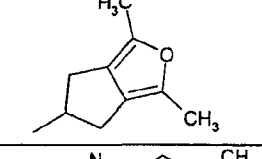
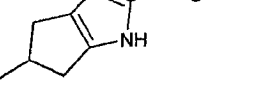
[0409]

96	-OH	-H		-
97	-OH	-H		352
98	-OH	-H		-
99	-OH	-H		-
100	-OH	-H		-
101	-OH	-H		-
102	-OH	-H		-
103	-OH	-H		-
104	-OH	-H		-
105	-OH	-H		-
106	-OH	-H		-
107	-OH	-H		-
108	-OH	-H		-
109	-OH	-H		-

[0410]

110	-H	-OH		-
111	-H	-OH		-
112	-H	-OH		-
113	-H	-OH		-
114	-H	-OH		-
115	-H	-OH		-
116	-H	-OH		-
117	-H	-OH		-
118	-H	-OH		-
119	-H	-OH		-
120	-H	-OH		-
121	-H	-OH		-
122	-H	-OH		-

[0411]

123	-H	-OH		-
124	-H	-OH		-
125	-H	-OH		-
126	-H	-OH		-
127	-H	-OH		-
128	-H	-OH		-
129	-H	-OH		-
130	-H	-OH		-
131	-H	-OH		-
132	-H	-OH		-
133	-H	-OH		-
134	-H	-OH		-
135	-H	-OH		-
136	-H	-OH		-
137	-H	-OH		-

[0412]

<b>138</b>	<b>-H</b>	<b>-OH</b>		-
------------	-----------	------------	--	---

[0413] 实施例 81

[0414] (3aS,5R,6aR)-2-环己基甲基-5-[R-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基]四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮和(3aS,5S,6aR)-2-环己基-甲基-5-[R-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基]四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮

[0415] (a) 将(7S,8R)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7,8-二甲酸二甲酯(J Org Chem, 1989,54,5115;1.0g,4.09mmol)和苄胺(6ml)的混合物在密封试管中于195℃加热16小时。将苄胺蒸发,残留物经快速色谱纯化,用2:1异己烷-乙酸乙酯(EtOAc)洗脱得到(3aS,6aR)-2-苄基螺[四氢环戊二烯并[c]吡咯-5(1H),2'-[1,3]二氧戊环]-1,3-二酮, MH+288

[0416] (b) 将1M盐酸水溶液(3ml)分次加到回流的(3aS,6aR)-2-苄基螺[四氢环戊二烯并[c]吡咯-5(1H),2'-[1,3]二氧戊环]-1,3-二酮(0.265g,0.92mmol)的丙酮(20ml)溶液中。将反应物加热16小时,蒸发溶剂并将残留物在二氯甲烷和水之间分配。有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。粗品经快速色谱纯化,用纯二氯甲烷洗脱得到(3aS,6aR)-2-苄基-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3,5-三酮, MH+244。

[0417] (c) 将乙酸钠(0.121g,0.89mmol)加到(3aS,6aR)-2-苄基-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3,5-三酮(90mg,0.37mmol)的乙醇(3ml)悬浮液中,然后加入盐酸羟胺(62mg,0.89mmol)和水(1ml)。将反应物加热至回流1小时并蒸发。残留物在水和EtOAc之间分配,有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发得到(3aR,6aS)-2-苄基-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3,5-三酮5-肟, MH+259。

[0418] (d) 将(3aR,6aS)-2-苄基-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3,5-三酮5-肟(86mg,0.33mmol)、氧化铂(19mg)和浓盐酸(0.2ml)的乙醇(10ml)悬浮液于0.35巴压力下氢化16小时。过滤反应混合物并蒸发滤液。残留物在饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配,有机相用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发得到(3aR,5R,6aS)-5-氨基-2-环己基甲基-四氢-环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮和(3aR,5S,6aS)-5-氨基-2-环己基甲基-四氢-环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮的混合物, MH+251。

[0419] (e) 将N,0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(33.5μl,0.20mmol)加到(3aR,5R,6aS)-5-氨基-2-环己基甲基-四氢-环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮和(3aR,5S,6aS)-5-氨基-2-环己基甲基-四氢-环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮(68mg,0.27mmol)的N,N-二乙基甲酰胺(DMF)(1ml)悬浮液中,然后于30分钟后加入8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮(53mg,0.18mmol)。将反应物于90℃加热4天。蒸发溶剂并将残留物经快速色谱纯化,用EtOAc-2% MeOH/EtOAc梯度洗脱得到(3aS,5R,6aR)-5-[R-2-(8-苄氧基-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-5-基)-2-羟基-乙基氨基]-2-环己基甲基-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮和(3aS,5S,6aR)-5-[R-2-(8-苄氧基-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-5-基)-2-羟基-乙基氨基]-2-环己基甲基四氢环戊二烯并[c]吡咯-1,3-二酮的

混合物, MH+544。

[0420] (f) 将 (3aS, 5R, 6aR)-5-[R-2-(8-苄氧基-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-5-基)-2-羟基-乙基氨基]-2-环己基甲基-四氢环戊二烯并 [c] 吡咯-1,3-二酮和 (3aS, 5S, 6aR)-5-[R-2-(8-苄氧基-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-5-基)-2-羟基-乙基氨基]-2-环己基甲基四氢环戊二烯并 [c]-吡咯-1,3-二酮 (29mg, 0.05mmol) 和 10% Pd/C (11mg) 的 MeOH (10ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 50 分钟。反应混合物经 Celite™ 过滤器过滤, 用 MeOH 洗涤, 并蒸发滤液和洗涤液。粗品经制备薄层色谱 (用 EtOAc 多次洗脱) 纯化得到 (3aS, 5R, 6aR)-2-环己基甲基-5-[R-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基]四氢环戊二烯并 [c] 吡咯-1,3-二酮和 (3aS, 5S, 6aR)-2-环己基-甲基-5-[R-2-羟基-2-(8-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)乙基氨基]四氢环戊二烯并 [c] 吡咯-1,3-二酮的混合物, MH+454。

[0421] 实施例 82-84

[0422] 用适当的胺, 采用与实施例 81 相似的方法制备这些化合物。

[0423] 实施例 85

[0424] 5-[R-2-((3aS, 5R, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮和 5-[R-2-((3aS, 5S, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0425] (a) 将甲磺酰氯 (1.93ml, 24.9mmol) 加到冷却的 (0°C) ((7R, 8S)-8-羟基甲基-1,4-二氧杂-螺 [4.4] 壬-7-基)-甲醇 (Tet. Lett., 2002, 43, 4947; 1.17g, 6.22mmol) 和三乙胺 (3.50ml, 24.9mmol) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中。将反应物于 0°C 搅拌 2 小时, 然后在二氯甲烷和冰水之间分配。用 1M HCl 水溶液、饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发得到甲磺酸 (7R, 8S)-8-甲磺酰基氧基甲基-1,4-二氧杂螺 [4.4] 壬-7-基甲酯, MH+345。

[0426] (b) 将甲磺酸 (7R, 8S)-8-甲磺酰基氧基甲基-1,4-二氧杂螺 [4.4] 壬-7-基甲酯 (0.250g, 0.73mmol) 的 n-丁胺 (1ml) 悬浮液于 90°C 加热 3 小时。将反应液蒸发并在 EtOAc 和 2M NaOH 水溶液之间分配。有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发。粗品经快速色谱纯化, 用 EtOAc 洗脱得到 (3aR, 6aS)-2-丁基螺 [六氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5(1H), 2'-[1,3] 二氧戊环], MH+226。

[0427] (c) 将 (3aR, 6aS)-2-丁基螺 [六氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5(1H), 2'-[1,3] 二氧戊环] (1.02g, 45.3mmol) 的 0.5M HCl 水溶液于室温下搅拌 16 小时。用乙醚洗涤后, 加入 2M NaOH 水溶液, 并用 EtOAc 萃取混合物。有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发得到 (3aS, 6aR)-2-丁基六氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-酮, MH+182。

[0428] (d) 将 (3aS, 6aR)-2-丁基六氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-酮 (0.467g, 2.58mmol)、盐酸羟胺 (0.430g, 6.19mmol) 和乙酸钠 (0.842g, 6.19mmol) 的乙醇 (21ml) 和水 (7ml) 的悬浮液加热至回流 1 小时。蒸发乙醇, 残留物在饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发得到 (3aS, 6aR)-2-丁基六氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-酮肟, MH+197。

[0429] (e) 将浓盐酸 (1.2ml) 加到 (3aS, 6aR)-2-丁基六氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-酮肟 (0.306g, 1.56mmol) 的乙醇溶液中, 然后加入氧化铂 (84mg) 并于 0.35 巴压力下氢化 16 小

时。在以后的 4 天内再加入另外部分的氧化铂 ( $2 \times 80\text{mg}$ ) 直到反应完成。加入水 (20ml), 滤除催化剂, 将滤液蒸发除去乙醇。用  $1\text{MNaOH}$  水溶液处理残留物并用乙醚萃取。有机相用水、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到 (3aS, 5R, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基胺和 (3aS, 5S, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基胺的混合物, MH+183。

[0430] (f) 将 N, 0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (0.108ml, 0.66mmol) 加到 (3aS, 5R, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基胺和 (3aS, 5S, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基胺 (0.159g, 0.84mmol) 的 DMF (1.5ml) 溶液中, 30 分钟后加入 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.171g, 0.87mmol)。将反应物于  $90^\circ\text{C}$  加热 16 小时, 蒸发溶剂。残留物用乙酸乙酯研磨, 用己烷稀释上层液, 使其蒸发并用乙醚研磨。粗品经快速色谱纯化 (12 : 1 二氯甲烷 / MeOH-1 : 1 MeOH/ 氨水梯度洗脱) 得到 8-苄氧基-5-[R-2-((3aS, 5R, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮和 8-苄氧基-5-[R-2-((3aS, 5S, 6aR)-2-丁基八氢-环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮的混合物, MH+476。

[0431] (g) 将 8-苄氧基-5-[R-2-((3aS, 5R, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮和 8-苄氧基-5-[R-2-((3aS, 5S, 6aR)-2-丁基八氢-环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮 (38mg, 0.08mmol) 和 10% Pd/C (20mg) 的 MeOH (10ml) 混合物于 0.35 巴压力下氢化 45 分钟。将反应混合物经 Celite™ 过滤并用 MeOH 洗涤, 将合并的滤液和洗涤液蒸发。将残留物重新溶于甲醇, 加入乙醚沉淀固体。将上层液体蒸发得到 5-[R-2-((3aS, 5R, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮和 5-[R-2-((3aS, 5S, 6aR)-2-丁基八氢环戊二烯并 [c] 吡咯-5-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮的混合物, MH+386。

[0432] 实施例 86 和 87

[0433] 用适当的胺, 采用与实施例 85 相似的方法制备这些化合物。

[0434] 实施例 88

[0435] 5-{R-2-[R-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)(pyrindin)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮和 5-{R-2-[S-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0436] (a) 将金属钠 (0.345g, 15.0mmol) 溶于乙醇 (20ml), 加入丙二酸二乙酯 (0.713g, 4.70mmol), 然后用 5 分钟的时间加入 2,3-二(氯甲基)吡啶盐酸盐 (Org. Process Res. Dev., 2002, 6, 938 ; 1.0g, 4.70mmol) 的乙醇 (15ml) 溶液。将反应物加热至回流 5 小时, 冷却至室温并过滤。蒸发滤液, 置于水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发。粗品经快速柱色谱纯化 (3 : 1-2 : 1 异己烷 -EtOAc 梯度洗脱) 得到 5,7-二氢-[1](4-氮茛)-6,6-二甲酸二乙酯, MH+264。

[0437] (b) 将 5,7-二氢-[1](4-氮茛)-6,6-二甲酸二乙酯 (0.953g, 3.62mmol) 置于浓盐酸中, 加热至回流 4 小时并蒸发得到 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-甲酸盐盐酸盐。  $\delta_c$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 33.9(t), 34.5(t) 41.2(d), 124.8(d), 140.1(d), 140.8(d), 141.2(s), 158.4(s), 175.2(s)。

[0438] (c) 将三乙胺 (1.50ml, 10.79mmol) 加到冷却的 ( $0^\circ\text{C}$ ) 6,7-二氢-5H-[1]4-氮

茛)-6-甲酸盐酸盐 (1.00g, 5.02mmol) 的丙酮 (8ml) 和水 (1.6ml) 溶液中, 用 5 分钟的时间滴加氯甲酸乙酯 (0.721ml, 7.54mmol)。于 0°C 将反应物搅拌 50 分钟, 然后加入叠氮化钠 (0.521g, 8.04mmol) 的水 (3ml) 溶液。1.5 小时后, 将反应物倾入盐水中并用乙醚萃取。将合并的乙醚萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发。将残留物置于甲苯 (40ml) 中, 逐渐加热至 100°C 直到气体挥发完全。蒸发溶剂, 将残留物置于 6N 盐酸中并加热至回流 16 小时。蒸发后, 将粗品盐酸盐置于甲醇中并加入聚合物负载的三羟甲基氨基甲烷 (trisamine) (10g), 然后加入脱色炭。将悬浮液通过 Celite™ 滤垫过滤并蒸发滤液。所得产物经快速柱色谱纯化 (含有 1% 三乙胺的 20 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 洗脱) 得到 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基胺。 $\delta_{\text{H}}$  2.65(1H dd J15.95.1), 2.74(1H dd J 16.65.1), 3.15(1H dd J 16.17.0), 3.23(1H dd J 16.67.0), 3.83(1H m), 6.97(1H dd J 6.94.8), 7.42(1H d J 6.9), 8.28(1H d J4.8)。

[0439] (d) 将 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基胺 (74mg, 0.55mmol) 和 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (83mg, 0.28mmol) 的 2-甲氧基乙醚 (1.5ml) 悬浮液通过吹入氩气脱气 5 分钟, 然后在密封试管于 160°C 加热 22 小时。蒸发溶剂并用甲醇超声处理残留物, 过滤除去不溶物。蒸发滤液并经制备 LCMS (含有 0.1% 三氟乙酸的 0-95% 乙腈 / 水梯度洗脱) 得到 8-苄氧基-5-{R-2-[R-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐和 8-苄氧基-5-{R-2-[S-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐的混合物, MH+428。

[0440] 将 8-苄氧基-5-{R-2-[R-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐和 8-苄氧基-5-{R-2-[S-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐 (22mg, 0.03mmol) 和 10% Pd/C (10mg) 的乙醇 (5ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 1.5 小时。将反应混合物过滤、蒸发并经制备 LCMS 纯化 (含有 0.1% 三氟乙酸的 0-95% 乙腈 / 水梯度洗脱) 得到 5-{R-2-[R-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐和 5-{R-2-[S-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基)氨基]-1-羟基乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐的混合物, MH+338。

[0441] 实施例 89-96

[0442] 用适当的胺, 采用与实施例 88 相似的方法制备这些化合物。

[0443] 实施例 97

[0444] 5-{(R)-2-[(R)-1-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基-乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐和 5-{(R)-2-[(S)-1-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基-乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸)盐

[0445] (a) 将 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-甲酸盐酸盐 (实施例 88 ; 0.640g, 3.21mmol) 和浓硫酸 (3 滴) 的甲醇 (100ml) 溶液加热至回流 3 小时。蒸发溶剂, 残留物用饱和的碳酸氢钠水溶液处理, 用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发得到 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-甲酸甲酯, MH+178。

[0446] (b) 将 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-甲酸甲酯 (0.450g, 2.54mmol) 的 7M 甲醇制氨溶液脱气, 并于 100°C 在密封的试管中加热 24 小时。蒸发溶剂并将残留物经快速色谱

纯化（梯度洗脱液 20 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-10 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-10 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH+1% 三乙胺）得到 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-甲酸酰胺, MH+163。

[0447] (c) 将 6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-甲酸酰胺 (0.209g, 1.28mmol) 分次加到 LiAlH<sub>4</sub> (0.204g, 5.38mmol) 的 THF (10ml) 悬浮液中。于室温下 5 分钟后, 将反应物加热至回流 1.5 小时, 然后冷却。小心的加入水 (0.2ml), 然后加入 15% 氢氧化钠水溶液 (0.2ml), 再加入水 (0.6ml)。过滤所得颗粒状沉淀并用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发得到 C-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基) 甲胺。δ<sub>c</sub>: 35.2(t), 38.9(t), 41.0(d), 47.6(t), 121.6(d), 132.6(d), 136.4(s), 148.1(s), 164.8(s)。

[0448] (d) 将 N,0-二(三甲基甲硅烷基) 乙酰胺 (0.159ml, 0.64mmol) 加到 C-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基) 甲胺 (0.191g, 1.28mmol) 的 DMF (1.2ml) 溶液中。室温下 25 分钟后, 加入 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮 (0.252g, 0.86mmol) 并将混合物于 100 °C 加热 28 小时。蒸发溶剂, 将残留物置于甲醇 (2ml) 中并用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.206g, 1.49mmol) 处理, 搅拌 1.5 小时。将溶剂蒸发并用水研磨残留物。将残留物固体置于甲醇中, 用脱色炭处理, 通过 Celite™ 柱过滤。将滤液蒸发, 经制备 LCMS 纯化得到 8-苄氧基-5-{(R)-2-[(R)-1-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸) 盐和 8-苄氧基-5-{(R)-2-[(S)-1-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸) 盐的混合物, MH+442。

[0449] (e) 将 8-苄氧基-5-{(R)-2-[(R)-1-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸) 盐和 8-苄氧基-5-{(R)-2-[(S)-1-(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基乙基}-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸) 盐 (26mg, 0.04mmol) 和 10% Pd/C (18mg) 的乙醇 (5ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 4 小时。将反应物过滤并蒸发滤液得到 5-{(R)-2-[(6,7-二氢-5H-[1](4-氮茛)-6-基甲基)-氨基]-1-羟基-乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮二(三氟乙酸) 盐, MH+352。

[0450] 实施例 98-105

[0451] 用适当的胺, 采用与实施例 97 所用的相似的方法制备这些化合物。

[0452] 实施例 106-109

[0453] 用适当的胺, 采用与实施例 88 所用的相似的方法制备这些化合物。

[0454] 实施例 110-113

[0455] 用 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮和适当的胺, 采用与实施例 81 所用的相似的方法制备这些化合物,

[0456] 实施例 114-116

[0457] 用 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮和适当的胺, 采用与实施例 85 所用的相似的方法制备这些化合物。

[0458] 实施例 117-125

[0459] 使用 R-8-苄氧基-5-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮和适当的胺, 采用与实施例 88 所用的相似的方法制备这些化合物。

[0460] 实施例 126-134

[0461] 使用 R-8- 苄氧基 -5- 环氧乙基 -1H- 喹啉 -2- 和适当的胺,采用与实施例 97 所用的相似的方法制备这些化合物。

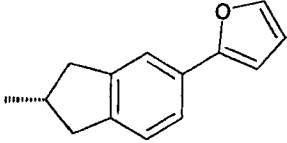
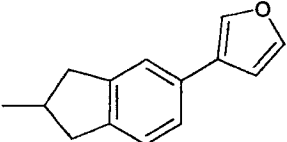
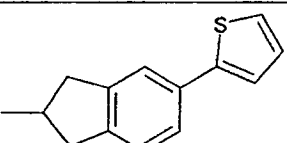
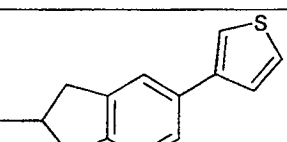
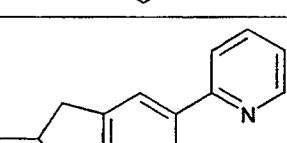
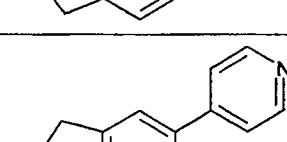
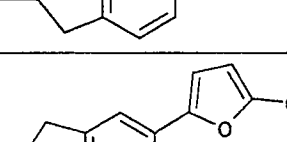
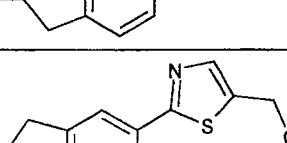
[0462] 实施例 135-138

[0463] 使用 R-8- 苄氧基 -5- 环氧乙基 -1H- 喹啉 -2- 酮和适当的胺,采用与实施例 88 所用的相似的方法制备这些化合物。

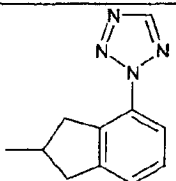
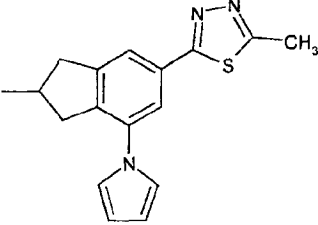
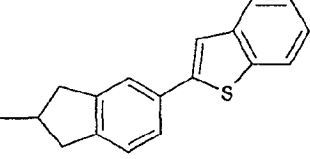
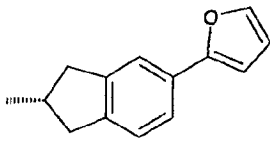
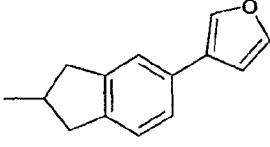
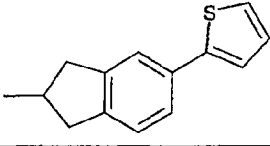
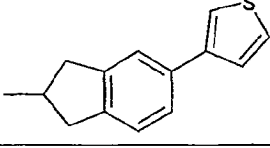
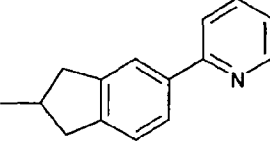
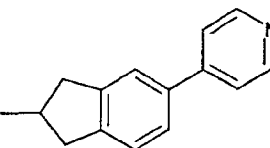
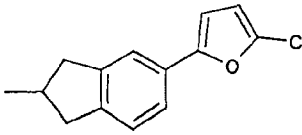
[0464] 特别优选的式 I 化合物包括以前所定义的式 XXXV 化合物,其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 T 见下表 5,制备的方法在后面描述。制备的所有化合物均为游离形式。除非特别说明,<sup>1</sup>H NMR 谱在 CDCl<sub>3</sub> 中于 400MHz 下记录。质谱是在 0.1%甲酸存在下用 5%到 95%乙腈 - 水的 LC 梯度洗脱在电喷雾离子化条件下得到的。

[0465] 表 5

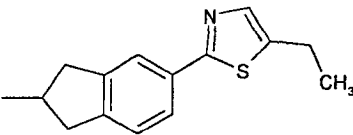
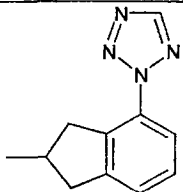
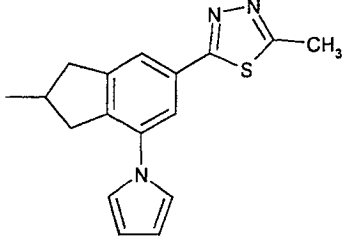
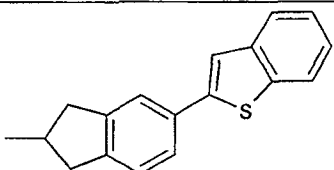
[0466]

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T	MH <sup>+</sup>
139	-OH	-H		403
140	-OH	-H		-
141	-OH	-H		-
142	-OH	-H		-
143	-OH	-H		-
144	-OH	-H		-
145	-OH	-H		-
146	-OH	-H		-

[0467]

147	-OH	-H		-
148	-OH	-H		-
149	-OH	-H		-
150	-H	-OH		-
151	-H	-OH		-
152	-H	-OH		-
153	-H	-OH		-
154	-H	-OH		-
155	-H	-OH		-
156	-H	-OH		-

[0468]

157	-H	-OH		-
158	-H	-OH		-
159	-H	-OH		-
160	-H	-OH		-

## [0469] 实施例 139

[0470] 5-[R-2-(S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0471] (a) 将(S-5-溴代-茚满-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(WO 9623760, 0.790g, 2.54mmol)和2-(三正丁基甲锡烷基)咪唑(0.880ml, 2.79mmol)的甲苯溶液通过吹入氩气脱气5分钟,然后加入四(三苯基膦)钯(0.180g, 0.15mol),将混合物加热至回流1.5小时。将溶剂蒸发,粗品产物经快速色谱纯化,用1:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-异己烷洗脱得到(S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基)-氨基甲酸叔丁酯, MH+300。

[0472] (b) 将三氟乙酸(1.5ml)加到冷却的(0°C)(S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(0.600g, 2.0mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)溶液中。1.5小时后将反应物温热至室温,然后在室温下搅拌4.5小时,再冷却至0°C。加入1M NaOH(30ml),然后加入盐水和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。分层并用0.5M HCl水溶液萃取有机相。用1M NaOH将酸相碱化,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取,最终合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发得到S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基胺, MH+200。

[0473] (c) 将二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(72 μl, 0.29mmol)加到S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基胺(0.116g, 0.58mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1ml)溶液中,然后于30分钟后加入8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮(0.114g, 0.389mmol)。将混合物于85°C加热48小时,并将溶剂蒸发。残留物经快速柱色谱纯化(乙酸乙酯(EtOAc)-95:5 EtOAc/MeOH-90:10 EtOAc/MeOH梯度洗脱)得到8-苄氧基-5-[R-2-(S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮, MH+494。

[0474] (d) 将8-苄氧基-5-[R-2-(S-5-(咪唑-2-基)茚满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-1H-喹啉-2-酮

基]-1H-喹啉-2-酮 (29mg, 0.06mol) 和 10% Pd/C (17mg) 的甲醇 (10ml) 悬浮液于 0.35 巴压力下氢化 45 分钟。过滤除去催化剂并将滤液蒸发。残留物用乙醚研磨并进一步经快速柱色谱纯化 (19 : 1-9 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 梯度洗脱) 得到 5-[R-2-(S-5-(呋喃-2-基)茚满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮, MH+403。

[0475] 实施例 140-149

[0476] 使用适当的氨基甲酸叔丁酯或胺, 采用与实施例 139 相似的方法制备这些实施例的化合物。

[0477] 实施例 150

[0478] 5-[R-2-(S-5-(呋喃-2-基)茚满-2-基氨基)-1-羟基乙基]-7-羟基-1H-喹啉-2-酮

[0479] 使用 7-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮代替 8-苄氧基-5-R-环氧乙基-1H-喹啉-2-酮, 采用与实施例 139 所述相似的方法制备本化合物。

[0480] 实施例 151-160

[0481] 使用适当的氨基甲酸叔丁酯或胺, 采用与实施例 150 所述相似的方法制备这些实施例的化合物。