[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580041562.X

[51] Int. Cl.
C07D 215/18 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 7 日

[11] 公开号 CN 101068788A

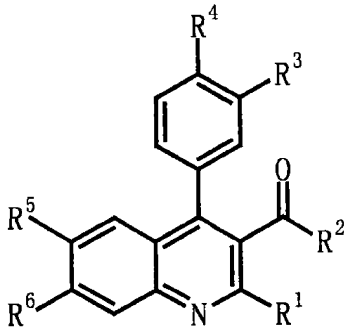
[51] Int. Cl. (续)
A61P 25/22 (2006.01)
[22] 申请日 2005.10.25
[21] 申请号 200580041562.X
[30] 优先权
[32] 2004.11.1 [33] EP [31] 04105429.7
[86] 国际申请 PCT/EP2005/011403 2005.10.25
[87] 国际公布 WO2006/048146 英 2006.5.11
[85] 进入国家阶段日期 2007.6.4
[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 P·马勒布 R·马斯埃德里
R·D·诺可罗司 H·拉特尼
A·W·托马斯
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平
权利要求书 7 页 说明书 33 页

[54] 发明名称

作为 $GABA_B$ 受体的别构增强剂的喹啉化合物

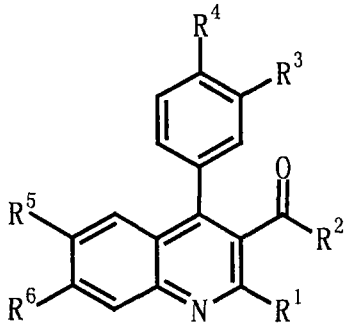
[57] 摘要

本发明涉及式 I 化合物，其中 R^1 - R^6 如说明书中所定义，这些化合物对 $GABA_B$ 受体具有活性，因此可以用于制备治疗包括焦虑和抑郁在内的 CNS 紊乱的药物。



(I)

1. 式 I 化合物及其药学上可接受的酸加成盐:



(I)

其中

R^1 为氢、C_1-C_7 烷基、C_1-C_7 卤代烷基、二(C_1-C_7)烷氨基、C_3-C_8 环烷基，或者为 5 元或 6 元杂环烷基;

R^2 为 C_1-C_7 烷基、芳基、C_1-C_7 烷氧基(C_1-C_7)烷基、C_1-C_7 卤代烷基或 C_3-C_8 环烷基;

R^3、R^4 彼此独立为氢、卤素、羟基、C_1-C_7 烷氧基、C_1-C_7 卤代烷氧基、二(C_1-C_7)烷氨基、C_1-C_7 烷基磺酰基，或者为 5 元或 6 元杂环烷基;

R^5 为氢、卤素、C_1-C_7 烷基、C_1-C_7 烷氧基、C_1-C_7 卤代烷氧基或芳氧基，

或者为-NR^7R^8，其中 R^7 和 R^8 为 C_1-C_7 烷基，或者 R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起形成 4－7 元杂环烷基，该杂环烷基可以被一个或多个选自下列基团的取代基取代: 卤素、C_1-C_7 烷基、C_1-C_7 烷氧基、羟基、苯基和二(C_1-C_7)烷氨基;

R^6 为氢或者与 R^5 一起形成 5 元或 6 元杂环烷基，该杂环烷基可以被一个或多个卤素取代，

不包括下列化合物:

1-(6-氯-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(6-溴-4-苯基-2-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(2,6-二甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮; 和

1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物及其药学上可接受的酸加成盐，其中

R^1 为 C_1-C_7 烷基;

R^2 为 C_1-C_7 烷基、苯基、C_1-C_7 卤代烷基;

R^3、R^4 彼此独立为氢、卤素、C_1-C_7 烷氧基、C_1-C_7 烷基磺酰基，

R^5 为卤素、C_1-C_7 卤代烷氧基、芳氧基或-NR^7R^8，其中 R^7 和 R^8 为 C_1-C_7 烷基，或者可以与它们连接的氮原子一起形成 4－7 元杂环烷基，该杂环烷基可被一个或多个选自下列基团的取代基取代：卤素、C_1-C_7 烷基、羟基、C_1-C_7 烷氧基、苯基和二(C_1-C_7)烷氨基;

R^6 为氢或者与 R^5 一起形成 5 元或 6 元杂环烷基，该杂环烷基可以被一个或多个卤素取代。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^2 为 C_1-C_7 烷基。

4. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中化合物选自：

1-(6-溴-2-乙基-4-苯基-喹啉-3-基)-丙-1-酮;

1-(6-溴-2-异丁基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-3-甲基-丁-1-酮;

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-(6-溴-2-异丙基-4-苯基-喹啉-3-基)-2-甲基-丙-1-酮;

1-[4-(3,4-二氯代-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-苯氧基-喹啉-3-基]-乙酮；和

1-[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^2 为 C_1-C_7 卤代烷基。

6. 权利要求 5 的式 I 化合物，其中化合物选自：

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2-二氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙

酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-(6-叔-丁基-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-(2,2-二氟-6-甲基-8-苯基-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[4-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-6-吗啉-4-基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基)-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-6-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-吗啉-4-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-

乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[6-氮杂环庚烷-1-基-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-(6-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-碘-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-6-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[6-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮; 和

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-喹啉-3-基]-乙酮。

7. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^2 为环烷基。

8. 权利要求 7 的式 I 化合物，其中化合物选自:

6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮;

环丙基-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-吗啉-4-基-喹啉-3-基]-甲酮;

环丙基-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-甲酮;

[(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-环丙基-甲酮;

[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮;

环丙基-(2-甲基-4-苯基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-甲酮，和

环丙基-(2-甲基-6-吗啉-4-基-4-苯基-喹啉-3-基)-甲酮。

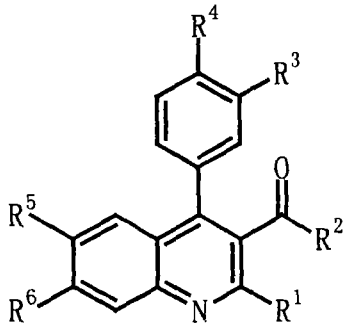
9. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^2 为苯基。

10. 权利要求 9 的式 I 化合物，其中化合物选自:

(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲酮; 和

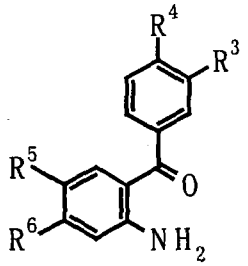
[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-苯基-甲酮。

11. 制备式 I 化合物的方法，



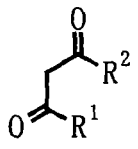
(I)

该方法包括使式II化合物



(II)

与式III化合物反应



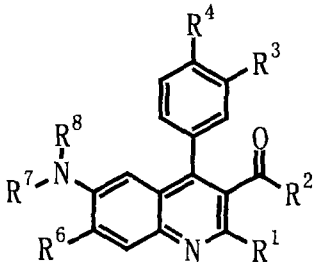
(III)

得到式I化合物;

其中R^1-R^6如式I定义;

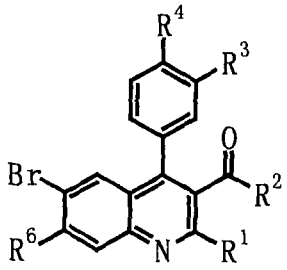
并且如果需要，将获得的式I化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

12. 制备式 Ia 化合物的方法，



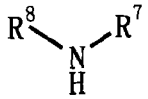
Ia

该方法包括使式 IV 化合物



(IV)

与式V化合物反应



(V)

得到式Ia化合物；

其中R^1-R^8如权利要求1定义；

并且如果需要，将获得的式Ia化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

13. 式 I 化合物，根据权利要求 11 或 12 的任一方法制备。

14. 药物，该药物包含权利要求 1－10 中任一项的式 I 化合物。

15. 权利要求 14 的药物，其中所述药物用于控制或预防疾病，特别是下列疾病和紊乱：焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症、认知障碍、痉挛和骨骼肌肉僵化、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症、脑瘫、神经疼痛和可卡因和尼古丁上瘾、精神病、恐慌、创伤后应激障碍或胃肠紊乱。

16. 权利要求 1－10 中任一项的式 I 化合物或选自下列的化合物或它们药学上可接受的盐用于生产药物的用途：

1-(6-氯-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮；

1-(6-溴-4-苯基-2-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮；

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮；

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(2,6-二甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮; 和

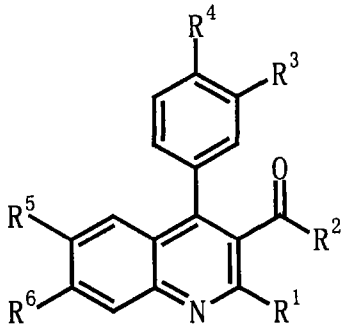
1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮。

17. 权利要求 16 的用途，其中所述药物用于控制或预防疾病，特别是下列疾病和紊乱: 焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症、认知障碍、痉挛和骨骼肌肉僵化、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症、脑瘫、神经疼痛和可卡因和尼古丁上瘾、精神病、恐慌、创伤后应激障碍或胃肠紊乱。

18. 如权利要求 1－17 以及上文所述的式 I 化合物、制备式 I 或 Ia 化合物的方法、包含式 I 化合物的药物以及式 I 化合物用于生产药物的用途。

作为 $GABA_B$ 受体的别构增强剂的喹啉化合物

本发明涉及式 I 化合物及其药学上可接受的酸加成盐：



(I)

其中

R^1 为氢、C_1-C_7 烷基、C_1-C_7 卤代烷基、二(C_1-C_7)烷氨基、C_3-C_8 环烷基，或者为 5 元或 6 元杂环烷基；

R^2 为 C_1-C_7 烷基、芳基、C_1-C_7 烷氧基(C_1-C_7)烷基、C_1-C_7 卤代烷基或 C_3-C_8 环烷基；

R^3、R^4 彼此独立为氢、卤素、羟基、C_1-C_7 烷氧基、C_1-C_7 卤代烷氧基、二(C_1-C_7)烷氨基、C_1-C_7 烷基磺酰基，或者为 5 元或 6 元杂环烷基；

R^5 为氢、卤素、C_1-C_7 烷基、C_1-C_7 烷氧基、C_1-C_7 卤代烷氧基或芳氧基，

或者为-NR^7R^8，其中 R^7 和 R^8 为 C_1-C_7 烷基，或 R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起可以形成 4－8 元杂环烷基，该杂环烷基可以被一个或多个选自下列基团的取代基取代：卤素、C_1-C_7 烷基、C_1-C_7 烷氧基、羟基、苯基和二(C_1-C_7)烷氨基；

R^6 为氢或与 R^5 一起形成 5 元或 6 元杂环烷基，该杂环烷基可被一个或多个卤素取代；

不包括下列化合物：

1-(6-氯-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮；

1-(6-溴-4-苯基-2-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮；

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(2,6-二甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮; 和

1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮。

从式 I 中排除的六种化合物在化学领域中是已知的。所述六种化合物从未以 $GABA_B$ 受体相关的形式公开。

式 I 化合物和它们的盐具有显著治疗性质。已经发现该化合物对 $GABA_B$ 受体具有活性。道

γ-氨基丁酸(GABA)是最充足的抑制性神经递质，不仅可以活化离子型 $GABA_{A/C}$ 受体而且还可以活化代谢型 $GABA_B$ 受体*(Hill 和 Bowery, Nature, 290, 149-152, 1981)*。存在于哺乳动物脑大部分区域的突触前末梢和突触后神经元上的 $GABA_B$ 受体参与了突触传递抑制的微调过程。突触前 $GABA_B$ 受体通过调节高压活化的 Ca^{2+} 通道(P/Q-和 N-型)可以抑制多种神经递质的释放。突触后 $GABA_B$ 受体可以活化 G-蛋白偶联内向整流 K^+(GIRK)通道并调节腺腺苷酸环化酶*(Billinton 等, Trends Neurosci., 24, 277-282, 2001; Bowery 等, Pharmacol. Rev.. 54, 247-264, 2002)*。由于 $GABA_B$ 受体所处的巧妙位置，因此它们可策略上用于调节各种神经递质系统的活性，因此 $GABA_B$ 受体配体具有潜在的治疗焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂和认知障碍的作用*(Vacher 和 Bettler, Curr. Drug Target, CNS Neurol. Disord. 2, 248-259, 2003; Bettler 等, Physiol Rev. 84, 835-867, 2004)*。

天然的 $GABA_B$ 受体为两种类型的亚单位，即 $GABA_BR1$ 和 $GABA_BR2$ 的杂聚体*(Kaupmann 等, Nature, 386, 239-246, 1997 和 Nature, 396, 683-687, 1998)*。$GABA_BR1$ 和 R2 结构显示它们属于被称作第 3 家族的 G-蛋白偶联受体(GPCRs)家族。其它第 3 家族 GPCRs 的成员包括代谢型谷氨酸盐(mGlu1-8)、钙敏受体、犁鼻受体、信息素受体和推定的味觉受体*(Pin 等, Pharmaco.. Ther. 98, 325-354, 2003)*。第 3 家族受体(包括 $GABA_B$ 受体)可以通过两个显著分离的拓扑域鉴定：一个特别长的细胞外氨基末端域(ATD, 500-600 个氨基酸)，它包含与激动剂结合的捕蝇夹构件(orthosteric site) *(Galvez 等, J. Biol. Chem., 275, 41166-41174, 2000)*以及参与受体活化

和 G-蛋白偶联的增加细胞内羧基末端域的 7TM 螺旋片段。$GABA_BR1R2$ 杂二聚体的受体被激动剂活化的机制在 GPCRs 中是唯一的。在杂聚体中，只有 $GABA_BR1$ 亚单位可以与 GABA 结合，而 $GABA_BR2$ 负责 G-蛋白的偶联和活化*(Havlickova 等, Mol. Pharmacol. 62, 343-350, 2002; Kniazeff 等,J. Neurosci., 22, 7352-7361, 2002)*。

Schuler 等, Neuron, 31, 47-58, 2001 已经证实 $GABA_BR1$ 敲除(KO)小鼠显示自发性癫痫和痛觉过敏。这些 KO 小鼠丧失了所有生化和电子生理学的 $GABA_B$ 反应。有趣地是，$GABA_BR1$ KO 小鼠在两种焦虑模型即明暗箱(减少明时时间)和爬梯实验(rears 和爬的数目减少)中显得更加焦躁不安。这表明显示记忆过程受损的被动回避模型的显著受损。$GABA_BR1$ KO 在新环境中也显示出增加的快速移动和多动性。$GABA_BR1$ 基因位于染色体 6p21.3，该染色体属于 HLA 第 I 类，所述位置与精神分裂症、癫痫和诵读困难有关*(Peters 等, Neurogenetics, 2, 47-54, 1998)*。*Mondabon 等, Am. J. Med. Genet 122B/1, 134, 2003* 报道 $GABA_BR1$ 基因的 Ala20Val 多形性与精神分裂症的相关性较弱。另外，*Gassmann 等, J Neurosci. 24, 6086-6097, 2004* 报道，与 $GABA_BR1$KO 小鼠相比，$GABA_BR2$KO 患自发性癫痫、痛觉过敏、快速移动症和严重记忆损伤。因此，可以看出，杂聚体 $GABA_BR1R2$ 受体负责这些表型。

巴氯芬(Lioresalθ, β-氯代苯基 GABA)是选择性 $GABA_B$ 受体激动剂，对于天然受体的 EC_{50} = 210 nM，也是唯一的配体，自 1972 年起在临床研究中用于治疗患者脊髓损伤后的痉挛和骨骼肌僵化、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症、脑瘫。采用巴氯芬和 $GABA_B$ 受体激动剂进行的大部分临床前和临床研究均用于治疗神经性疼痛和与可卡因和尼古丁相关的上瘾*(Misgeld 等, Prog. Neurobiol. 46, 423-462, 1995; Enna 等, Life Sci, 62, 1525-1530, 1998 ; McCarson 和 Enna, Neuropharmacology, 38, 1767-1773, 1999; Brebner 等, Neuropharmacology, 38, 1797-1804, 1999; Paterson 等, Psychopharmacology, 172, 179-186, 2003)*。在恐慌紊乱患者中，巴氯芬可显著减少恐慌发作次数和用 Hamilton 焦虑评价标准、Zung 焦虑评价标准和 Katz-R 紧张亚标准评价的焦虑症状*(Breslow 等, Am. J.*

Psychiatry, 146, 353-356, 1989)。在对少数患有慢性战斗相关的创伤后应激障碍(PTSD)的战士进行的研究中，发现巴氯芬也非常有效且具有良好的耐受性，使得 PTSD 的总体症状得到显著改善，最显著的包括回避，情感麻木和过度反应症状以及减轻伴随的焦虑和抑郁*(Drake 等, Ann. Pharmacother. 37., 1177-1181, 2003)*。在临床前研究中，巴氯芬可以用于逆转由地佐环平诱导的听刺激惊跳反射幅度的前脉冲抑制(PPI)，但不能逆转阿朴吗啡诱导的大鼠 PPI 精神模型*(Bortolato 等, Psychopharmacology, 171, 322-330, 2004)*。因此，$GABA_B$ 受体激动剂具有潜在的精神紊乱的药理学治疗作用。不幸的是，巴氯芬具有大量副作用，包括较差的血脑屏障穿透力、非常短的作用期和较小的治疗范围(肌肉放松、镇静和耐受性)，这些缺陷限制了其应用。

Urwyler 等, Mol. Pharmacol., 60, 963-971, 2001 报道了一类新的 $GABA_B$ 受体配体，被称作正向别构调节剂，CGP7930 [2,6-二-叔-丁基-4-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-苯酚]和它的醛类似物 CGP13501。这些配体本身并不会作用于 $GABA_B$ 受体，而是必须与内源性 GABA 结合，它们可以提高 GABA 对 $GABA_BR1R2$ 的作用效能并使其效能最大化*(Pin 等, Mol. Pharmacol.,60, 881-884, 2001)*。有趣地是，最近对进行的 CGP7930 研究*(Binet 等, J Biol Chem., 279, 29085-29091, 2004)*显示这种正调节剂可以直接活化 $GABA_BR2$ 亚单位的七种跨膜域(7TMD)。*Mombereau 等, Neuropsychopharmacology, 1-13, 2004* 最近报道在明暗箱和焦虑的提高的零迷宫试验模型中，用 $GABA_B$ 受体正调节剂 GS39783(*N,N*_-二环戊基-2-甲基硫烷基-5-硝基-嘧啶-4,6-二胺)(Urwyler 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther., 307, 322-330,* 2003)进行的急性和慢性治疗的抗焦虑作用。在用 GS39783(10 mg/kg, P.O., 每日一次)进行慢性治疗(21 天)后没有发现耐受性。由于在不存在 GABA 时，$GABA_B$ 增强剂对受体活性没有影响，但确实能够提高 $GABA_B$ 受体与内源 GABA 的别构亲合力，所以，预期这些配体与巴氯芬相比应该具有改善的副作用。当然，与巴氯芬相比，于 0.1-200 mg/kg PO 给药时，GS39783 对自发的运动性、rotarod、体温和牵引试验没有影响，仅是在 2.5-15 mg/kg PO 给药时才出现这些副作用。根据小鼠和大鼠被动

回避行为实验测定结果，GS39783对认知性没有任何影响。另外，GS39783在高架十字迷宫模型(大鼠)、高架零迷宫模型(elevated zero maze) (小鼠和大鼠)和压力诱导的高热(小鼠)试验模型中显示出抗焦虑样作用。因此，GS39783 为新的抗焦虑药物，而无巴氯芬或苯并二氮杂䓬相关的副作用(*Cryan 等, J Pharmacol Exp Ther., 310, 952-963, 2004*)。CGP7930 和GS39783的临床前研究显示这两种化合物可以有效减少大鼠对可卡因的自行进食量(*Smith 等, Psychopharmacology, 173, 105-111, 2004*)。正向调节剂CGP7930 经临床前研究表明也可以用于有效治疗胃食管反流病(GERD) (WO 03/090731, $GABA_B$受体正向调节剂在治疗胃食管反流病中的用途)。

已经报道了其它第3家族的GPCRs正别构调节剂，包括mGlu1受体(*Knoflach 等, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 98, 13402-13407, 2001; Wichmann 等, Farmaco, 57, 989-992, 2002*)、钙敏受体(NPS R-467 和 NPS R-568)(*Hammerland 等, Mol. Pharmacol., 53, 1083-1088, 1998*) (US 6,313,146)、mGlu2受体[LY487379, *N*-(4-(2-甲氧基苯氧基)-苯基-*N*-(2,2,2-三氟乙磺酰基)-吡啶-3-基甲基胺和它的类似物) (WO 01/56990, Potentiators of glutamate receptors)和mGlu5受体(CPPHA, *N*-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-羟基苯甲酰胺)(*O'Brien 等, J. Pharmaco. Exp. Ther., 27, Jan. 27, 2004*)。有趣地是，已经证实这些正向调节剂与7TMD区域的新的别构位点结合，因此可以通过稳定7TMD区域的活性状态来提高激动剂的亲合性(*Knoflach 等, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 98, 13402-13407, 2001; Schaffhauser 等, Mol. Pharmacol., 64, 798-810, 2003*)。另外，由于它们别构作用方式，NPS R-467、NPS R-568(Tecalcet)和相关的化合物成为了进入临床试验的第一类正向别构调节剂。

本发明的目的为式I化合物和它们药学上可接受的酸加成盐、式I化合物和它们的盐的制备方法、包含式I化合物或它们药学上可接受的酸加成盐的药物。

本发明的另一个目的为式I化合物或选自下列的化合物及其药学上可接受的酸加成盐的用途:

1-(6-氯-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(6-溴-4-苯基-2-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

1-(2,6-二甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮; 和

1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮,

用于生产控制或预防疾病的药物，特别是前述提及的疾病和病症，例如焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症、认知障碍、痉挛和骨骼肌肉僵化、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化症、脑瘫、神经疼痛和可卡因和尼古丁上瘾、精神病、恐慌、创伤后应激障碍或胃肠紊乱，它们可分别用于生产相应的药物。

本说明书中所使用的通用术语的定义适用于该术语单独出现或组合出现的情况。

此处使用的术语“芳基”意指单价环状芳族烃基团。优选的芳基包括但不限于任选取代的苯基或萘基，以及下文实例中所述的芳基基因。芳基基团的取代基的实例为羟基、卤素、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、C_1-C_7烷氧基烷基、C_1-C_7烷基磺酰基、二(C_1-C_7)烷氨基或C_3-C_8环烷基。

“芳氧基”意指其中芳基基团如上文所定义并且芳基基团通过氧原子连接的芳基基团。优选的芳氧基为PhO-。

“C_1-C_7烷基”意指包含1－7个碳原子的直链或支链碳链基团，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、正己基以及下文实例中特别描述的那些基团。

“C_1-C_7卤代烷基”意指被一个或多个卤素取代的上文所定义的C_1-C_7烷基基团。C_1-C_7卤代烷基的实例包括但不限于被一个或多个Cl、F、Br或I原子取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基或正己基，以及下文实例中特别描述的那些基团。优选的C_1-C_7卤代烷基为二氟-或三氟-甲基或乙基。

“C_1-C_7烷氧基”意指其中烷基基团为如上文定义并且烷基基团通过氧原子连接的基团。优选的烷氧基为MeO-和Et-O以及那些下文实例中所特

别描述的基团。

“C_1-C_7卤代烷氧基”意指被一个或多个卤素取代的上文所定义的C_1-C_7烷氧基。C_1-C_7卤代烷氧基的实例包括但不限于被一个或多个 Cl、F、Br 或 I 原子取代的甲氧基或乙氧基，以及那些下文实例中所特别描述的基团。优选的C_1-C_7卤代烷氧基为二氟-或三氟-甲氧基或乙氧基。

“卤素”意指氯、碘、氟和溴。

“C_1-C_7烷氧基烷基”意指被上文所定义的 C_1-C_7烷氧基取代的上文所定义的C_1-C_7烷基基团。

“C_1-C_7烷基磺酰基”意指被上文所定义的 C_1-C_7烷基基团取代的磺酰基基团。C_1-C_7烷基磺酰基的实例包括但不限于甲磺酰基和乙磺酰基以及那些下文实例中所特别描述的基团。

“二(C_1-C_7)烷氨基”意指-NR^7R^8基团，其中 R^7 和 R^8 为上文所定义的C_1-C_7烷基基团。二(C_1-C_7)烷氨基基团的实例包括但不限于二(甲基)氨基、二(乙基)氨基、甲基乙基氨基，以及那些下文实例所特别描述的基团。

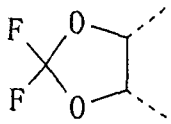
“羟基”意指-OH 基团。

“C_3-C_8环烷基”意指饱和的具有 3－8 个碳原子作为环成员的碳环，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及那些下文实例所特别描述的基团。

“4－8 元杂环烷基”意指饱和的单环或双环，包含 1－7 个碳原子作为环成员，其它的环成员的原子选自一个或多个 O、N 和 S。优选的 4－8 元杂环烷基为 5 元或 6 元杂环烷基。4－8 和 5 元或 6 元杂环烷基的实例包括但不限于任选取代的氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂革、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、奎宁环基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑烷基、苯并噻唑烷基、苯并 azolylidinyl、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、1-氧代-硫代吗啉、1,1-二氧代-硫代吗啉、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷和 8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基，以及那些下文

实例所特别描述的基团。

“R^6与R^5一起形成5元或6元杂环烷基”意指通过R^5和R^6与喹啉基团稠合的如上文所定义的5元或6元杂环烷基。此类基团的实例为但不限于下列基团：



术语“药学上可接受的酸加成盐”包括与无机酸和有机酸形成的盐，所述酸包括但不限于盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷-磺酸、对-甲苯磺酸。

优选的R^1基团选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

优选的R^2基团选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、CHF_2和CF_3。

优选的R^3基团选自氢、Cl和F。

优选的R^4基团选自氢、甲氧基、甲磺酰基、Cl和F。

优选的R^5基团选自Br、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基、CF_3O、PhO、甲氧基、甲磺酰基、Cl、F或I，当R^5为$-NR^7R^8$时，R^7和R^8与与它们连接的氮原子一起形成选自下列的基团：哌啶-1-基、吗啉-4-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基和氮杂环庚烷-1-基，被一个或多个下列基团取代：F、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、羟基、甲氧基、苯基、二甲氨基和1,4-氧氮杂环庚烷和8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基。

更优选的R^5基团选自下列基团：Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基、CF_3O、PhO、甲氧基、甲磺酰基、Cl或F，当R^5为$-NR^7R^8$时，R^7和R^8与与它们连接的氮原子一起形成选自下列的基团：哌啶-1-基、3,3-二氟-哌啶-1-基、4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基、4-甲氧基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、吡咯烷-1-基、2-甲基-吡咯烷-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、3-羟基-吡咯烷-1-基、3-羟基-氮杂环丁烷-1-基、4-羟基-4 苯基-哌啶-1-基、3,3-二甲基胺-吡咯烷-1-基、氮杂环庚烷-1-基和1,4-氧氮杂环庚烷和8-氧杂

-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基。

优选的本发明化合物为如下定义的式 I 化合物，其中

R^1 为 C_1-C_7 烷基；

R^2 为 C_1-C_7 烷基、苯基、C_1-C_7 卤代烷基或 C_3-C_8 环烷基；

R^3、R^4 彼此独立为氢、卤素、C_1-C_7 烷氧基、C_1-C_7 烷基磺酰基；

R^5 为卤素、C_1-C_7 卤代烷氧基、芳氧基，

或者为-NR^7R^8，其中 R^7 和 R^8 为 C_1-C_7 烷基，或者 R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起形成 4－8 元杂环烷基，可以被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、C_1-C_7 烷基、羟基、C_1-C_7 烷氧基、苯基和二(C_1-C_7)烷氨基；

R^6 为氢或与 R^5 一起形成 5 元或 6 元杂环烷基，可以被取代一个或多个卤素取代。

本发明也优选其中 R^2 为 C_1-C_7 烷基的式 I 化合物，例如下列化合物：

1-(6-溴-2-乙基-4-苯基-喹啉-3-基)-丙-1-酮；

1-(6-溴-2-异丁基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮；

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-3-甲基-丁-1-酮；

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮；

1-(6-溴-2-异丙基-4-苯基-喹啉-3-基)-2-甲基-丙-1-酮；

1-[4-(3,4-二氯代-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮；

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-苯氧基-喹啉-3-基]-乙酮；和

1-[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮。

其它优选的化合物为其中 R^2 为 C_1-C_7 卤代烷基的式 I 化合物，例如下列化合物：

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮；

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2-二氟-乙酮；

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮；

1-[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮；

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮；

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮；

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-(6-叔-丁基-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-(2,2-二氟-6-甲基-8-苯基-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-7-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[4-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-6-吗啉-4-基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮;

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基)-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-6-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-吗啉-4-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[6-氮杂环庚烷-1-基-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-(6-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-碘-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-6-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮;

1-[6-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮; 和

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-喹啉-3-基]-乙酮。

本发明也优选其中 R^2 为 C_3-C_8 环烷基的式 I 化合物,例如下列化合物:

[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮;

环丙基-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-吗啉-4-基-喹啉-3-基]-甲酮;

环丙基-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-甲酮;

[(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-环丙基-甲酮;

[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮;

环丙基-(2-甲基-4-苯基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-甲酮; 和

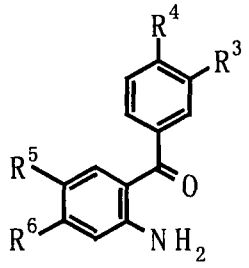
环丙基-(2-甲基-6-吗啉-4-基-4-苯基-喹啉-3-基)-甲酮。

本发明也优选其中 R^2 为苯基的式 I 化合物，例如下列化合物:

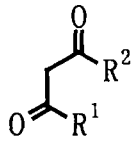
(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲酮; 和

[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-苯基-甲酮。

上述式I化合物可以通过本发明的下述方法制备，所述方法包括使式II化合物


(II)

与式III化合物反应

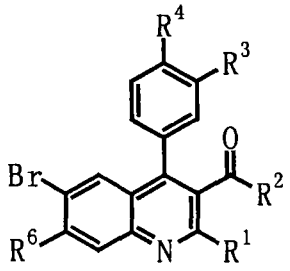

(III)

其中R^1-R^6如式I定义，

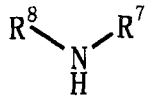
得到式I化合物;

并且如果需要，将获得的式I化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

根据本发明，上述式I化合物也可以通过下列变通方法制备，所述方法包括使式IV化合物

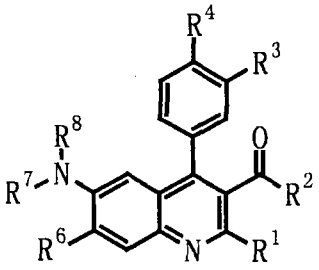

(IV)

与式V化合物反应



(V)

得到式Ia化合物;



Ia

其中R^1-R^8如式I定义;

并且如果需要,将获得的式I化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。可以理解,式Ia化合物相应于其中R^5为$-NR^7R^8$并且R^7和R^8如式I定义的式I化合物。

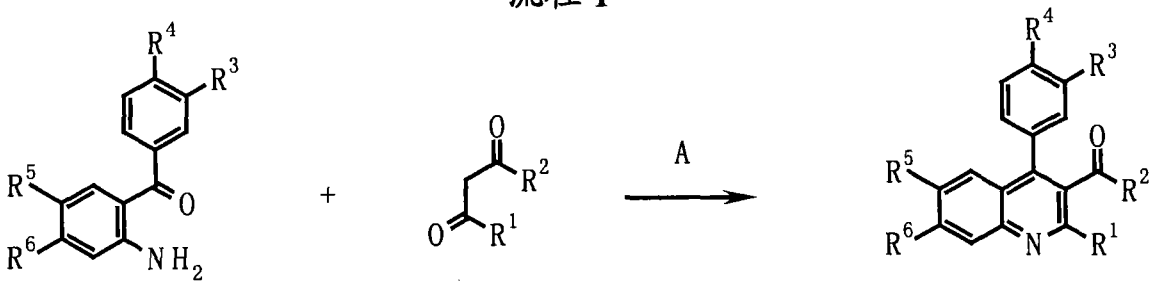
本发明也包括根据上述方法制备的式I或Ia化合物。

下文对式 I 化合物的制备方法进行更详尽的描述:

流程 1 和 2 描述制备式 I 或 Ia 化合物的方法。

式 I 化合物的制备方法进一步详细描述于工作实施例 1 - 46 中。

流程 1



II III I

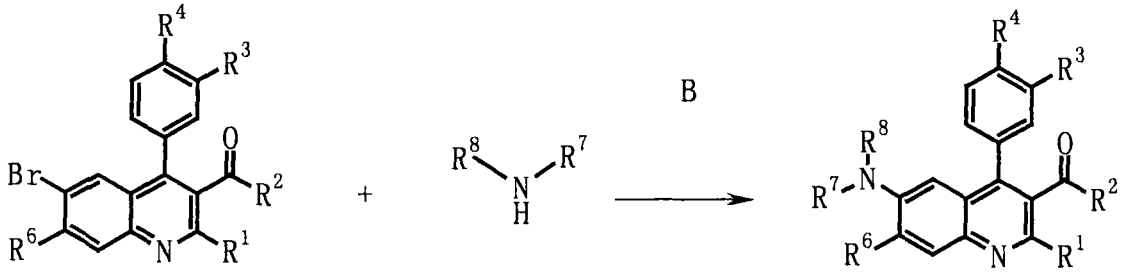
A) cat. ($NaAuCl_4 2H_2O$)

方法 A

根据 A. Arcadi, M. Chiarini, S. Di Giuseppe 和 F. Marinelli, Synlett 203-206 (2003)所述方法,使 2-氨基二苯甲酮 II 与 1,3-二酮 III 反应,采用四氯代金酸钠(sodium tetrachloroaureate) (III)二水合物作为催化剂。残留

物经常规方法纯化。

流程 2



IV V Ia

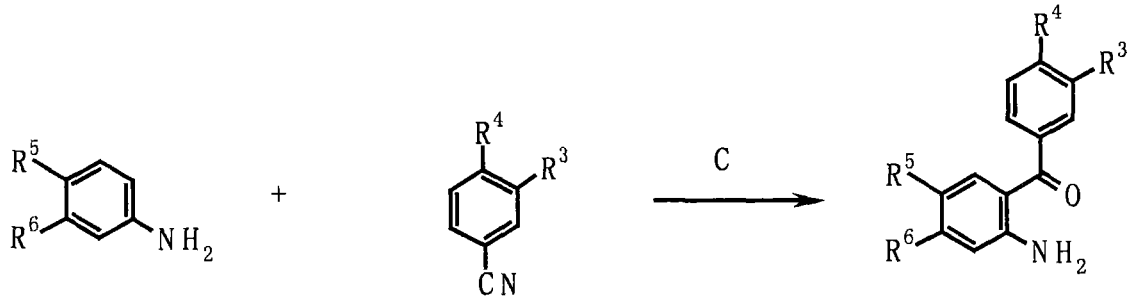
B) cat. $Pd_2dba_3CHCl_3$, rac-BINAP, Cs_2CO_3

方法 B

根据 J. P. Wolfe 和 S. L. Buchwald (J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) 的方法，将三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物加入 rac-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、碳酸铯、2-氨基-4-溴-苯酰 IV 和胺 V 中。残留物经常规方法纯化。

流程 1 和 2 的常规方法中所采用的部分原料可得自商业(例如部分式 IV 的二苯甲酮、所有式 III 的 1,3-二酮和所有式 V 的胺)。然而不能得自商业的部分所述原料可以根据下文流程 3 中所述的制备式 II 化合物的方法 C 的常规方法或根据上文流程 1 中所述的制备适当的式 IV 化合物的方法 A 的通用方法进行制备。除非特别指出，此处所述中间体化合物均为新的化合物:

流程 3



VII VIII II

C) BCl_3, $GaCl_3$

方法 C

根据 T. Sugasawa, T. Toyoda, M. Adachi 和 K. Sasakura, J. Am. Chem. Soc. 100, 4842-4852 (1978)所发现并由 A. W. Douglas, N. L. Abramson, I. N. Houpis, S. Karady, A. Molina, L. C. Xavier, N. Yasuda, Tetrahedron Lett. 35, 6807-6810 (1994) 改进的方法，将氯化镓(III)或氯化铝(III)与氯化溶剂混合。然后将苯胺 VII、三氯化硼和苄腈 VIII 加至冷却的混合物中。粗品产物经常规方法纯化。

式 II 化合物的制备在工作实施例 A1-A16 中进一步详述。

如前文所述，式 I 化合物和它们药学上可接受的加成盐具有有价值的药理学特性。已经发现本发明化合物对 $GABA_B$ 受体具有亲和力。

本发明化合物的活性可以通过下文所述试验来研究。

细胞内 Ca^{2+} 转移试验

将稳定表达人类 $GABA_BR1aR2a$ 和 Gα16 的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞以 5×10^4 细胞/孔接种于用聚-D-赖氨酸处理过的 96-孔黑色/清澈底部的培养板(BD Biosciences, Palo Alto, CA)中。24 小时后，于 37℃用在上样缓冲液(1 × HBSS, 20 mM HEPES, 2.5 mM 丙磺舒)中的 4 μM Flou-4 乙酰氧基甲基酯(Catalog No. F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR)将细胞上样 90 min。Hanks 氏平衡盐溶液(HBSS)(10 ×) (catalog No. 14065-049)和 HEPES (1M)(catalog No. 15630-056)可以购自 Invitrogen, Carlsbad, CA。丙磺舒(250 mM)(catalog No. P8761)可以得自 Sigma, Buchs, 瑞士。细胞用上样缓冲液洗涤 5 次以除去过量的染料，细胞内钙转移 $[Ca^{2+}]_i$ 用荧光成像

阅读仪(FLIPR, Molecular Devices, Menlo Park, CA)测定，具体方法如文献所述(Porter 等, Br. J. Pharmacol., 128, 13-20, 1999)。在施用 GABA 之前 15 min，先施用增强剂。对于 GABA 迁移试验，在不存在增强剂或在 10 μM 增强剂存在下测定 GABA(0.0003-30 μM)的浓度反应曲线。GABA 迁移定义为 Log [EC_{50} (GABA + 10 μM 增强剂) / EC_{50} (GABA 单独)]。每种增强剂的%最大增强效应(%E_{max})和效能(EC_{50} 值)由在 10 nM GABA (EC_{10})存在下增强剂的浓度反应曲线(0.001-30 μM)确定。反应由荧光的峰增加值减去基底值测定，对单独的 10 μM GABA (作为 100%)和单独的 10 nM GABA (作为 0%)所产生的最大刺激作用进行归一化。将数据拟合为方程 $Y=100+(Max-100)/(1+(EC_{50}/[药物])^n)$计算，Max 为最大效用，$EC_{50}$ 为产生一半最大效用的浓度，n 为 Hill 斜率。

实施例	采用 CHO-$GABA_B$R1aR2a-Gα16 细胞进行的细胞内 Ca^{2+}转移试验		GABA 迁移
	单独的 10 nM GABA 的 E_{max} (%)= 0%，单独的 10 μM GABA 的 E_{max} (%) = 100%	10nM GABA 的 EC_{50} (μM)	Log [EC_{50}(GABA + 10 μM cp)/EC_{50}(GABA 单独)]
3	124	0.80	-1.20
11	65	0.80	-1.00
15	67	1.60	-1.15
19	63	0.90	-0.70
33	62	0.33	-0.90
56	58	2.20	-0.90

式 I 化合物及其药学上可用的酸加成盐可以用作药物，例如以药物制剂的形式。药物制剂可以口服给药，例如以下列形式：片剂、包衣片剂、糖锭、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液。然而也可以直肠给药，例如以栓剂形式，或肠胃外给药，例如以注射溶液的形式。

可以将式 I 化合物和它们药学上可用的酸加成盐与用于生产片剂、包衣片剂、糖锭和硬明胶胶囊的药用惰性的无机或有机赋形剂一起加工。乳糖、玉米淀粉或它们的衍生物、滑石粉、硬脂酸或它们的盐等也可以用作例如片剂、糖锭和硬明胶胶囊的赋形剂。

适当的软明胶胶囊的赋形剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体

多元醇。

适当的用于制备溶液和糖浆的赋形剂包括但不限于水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖。

适当的注射溶液的赋形剂包括但不限于水、醇类、多元醇、丙三醇、植物油。

适当的栓剂赋形剂包括但不限于天然油或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇。

另外，药物制剂可以包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、调节渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧剂。它们也可以包含其它具有药用价值的物质。

剂量可以在很大范围内变化，当然必须适于每一特定情况下的个体需求。通常，在口服给药的情况下，每人的适当的日剂量为约 10-1000mg 通式 I 化合物，尽管在需要的情况下也可以超过上述上限。

片剂制剂(湿法制粒)

项	成分	mg/片剂			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	合计	167	167	167	831

制备步骤

1. 将项 1、2、3 和 4 混合并用纯净水制粒。
2. 于 50℃干燥颗粒。
3. 使颗粒通过适当的研磨设备。
4. 加入项 5 并混合 3 分钟；适当压制。

胶囊制剂

项	成分	mg/胶囊			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
	合计	200	200	300	600

制备步骤

1. 将项1、2和3在适当的混合器中混合30分钟。
2. 加入项4和5并混合3分钟。
3. 装入适当的胶囊中。

实施例

式II的中间体的合成

实施例A1

(2-氨基-5-叔-丁基-苯基)-苯基-甲酮

目标化合物可以根据方法C的常规方法制备。向装有磁搅拌棒、橡胶膜、温度计、Hickmann-冷凝器、连接至含有30 %NaOH的洗涤瓶的充氮瓶的玻璃烧瓶中，一次性加入新鲜安瓿中的氯化镓(III)(5 g, 29 mmol)，然后加入1,2-二氯乙烷(80 mL)溶解。经冰冷却该溶液，然后缓慢加入4-叔-丁基苯胺(36 mmol)，同时保持温度于5℃以下，然后将溶液冷却至-10℃，通过配有teflon截止阀的注射器加入新鲜的1 M三氯化硼的二氯甲烷(27 mL)溶液，保持温度于-5℃以下。最后加入苄腈(24 mmol)，并将混合物温热至20℃。Hickmann-冷凝器用普通回流冷凝器代替，并将反应混合物在油浴中加热(90℃) 1-2 h以便蒸除所有二氯甲烷(收集到总量约50 mL蒸馏物)至达到回流温度80℃。持续回流14 h。反应混合物用冰冷却并用水(40 mL)缓慢水解，然后于60-80℃加热20-30 min水解亚胺。再次冷却反应混合物，然后用二氯甲烷和水萃取。粗品产物经硅胶色谱纯化，洗脱液为庚

烷/乙酸乙酯(4:1)，经 MS 分析纯化的产物(收率 40%): m/z = 254 (M+H)。

实施例 A2

(2-氨基-5-溴-苯基)-(4-氟-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-溴代苯胺和 4-甲磺酰基苄腈反应制备目标化合物。收率 37%； MS: m/z = 294 (M)。

实施例 A3

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-氯-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，不采用氯化铝(III)，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 4-氯代苄腈反应制备目标化合物，反应时间为 4h，采用庚烷/乙酸乙酯(2:1)作为洗脱液。收率 18%； MS: m/z = 315 (M)。

实施例 A4

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3,4-二氯代-苯基)-甲酮

根据实施例 A3 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 3,4-二氯代苄腈反应制备目标化合物，但是反应时间为 16h。收率 15%； MS: m/z = 408 (M+OAc)。

实施例 A5

(2-氨基-5-苯氧基-苯基)-(4-氯-苯基)-甲酮

根据实施例 A3 所述方法，使 4-苯氧基苯胺和 4-氯代苄腈反应制备目标化合物，但是反应时间为 14h，采用庚烷/乙酸乙酯进行梯度洗脱。收率 38%； MS: m/z = 324 (M+H)。

实施例 A6

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-苯基-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和苄腈反应制备 FR 7666 已知的目标化合物，但是反应时间为 16h 并采用庚烷/乙酸乙酯(5:1)进行洗脱。收率 40%； MS: m/z = 282 (M+H)。

实施例 A7

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3-氯-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 3-氯-苄腈反应制备目标化合物。收率 19%； MS: m/z = 315 (M)。

实施例 A8

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-苯氧基苯胺和 4-甲氧基苄腈反应制备目标化合物，反应时间为 19h 并采用庚烷/乙酸乙酯梯度缓冲液进行色谱。收率 19%； MS: m/z = 312 (M+H)。

实施例 A9

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-氟-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺与 4-氟苄腈反应制备目标化合物。收率 26%； MS: m/z = 299 (M)。

实施例 A10

(6-氨基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-苯基-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 2,2-二氟-5-氨基苯并间二氧杂环戊烯和苄腈反应制备目标化合物。收率 1.5%； MS: m/z = 366 (M+OAc)。

实施例 A11

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 3-(三氟甲氧基)苄腈反应制备目标化合物。收率 29%； MS: m/z = 365 (M)。

实施例 A12

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3,4-二氟-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 3,4-二氟苄腈反应制备目标化合物。收率 36%； MS: m/z = 317 (M)。

实施例 A13

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 4-甲磺酰基苄腈反应制备目标化合物。收率 71%； MS: m/z = 359 (M)。

实施例 A14

(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-(三氟甲氧基)苯胺和 3-甲氧基苄腈反应制备目标化合物。收率 19%； MS: m/z = 329 (M)。

实施例 A15

(2-氨基-5-溴-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-溴苯胺和 4-甲磺酰基苄腈反应制备目标化合物。收率 51%； MS: m/z = 355 (M+H)。

实施例 A16

(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮

自 US 20040127536 A1 已知的目标化合物可以根据 D. Roche, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *tetrahedron Lett.* 41, 2083-2085 (2000)所述方法制备。将 2-氨基二苯甲酮(30g, 152mmol)悬浮于乙酸(300mL)。加入溴化钾(19.9g, 167mmol)、过硼酸钠四水合物(28g, 183mmol)和钼酸铵四水合物(1.5g)并于 0℃持续搅拌 3 小时。形成的浓的黄色沉淀物用冰水(300mL)稀释，然后滤出并用冰水洗涤并干燥。获得 40.3 g(96%)黄色固体。MS: m/z = 276 (M)。

实施例 A17

(2-氨基-5-碘-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮

根据实施例 A1 所述方法，使 4-碘苯胺和 4-甲磺酰基苄腈反应制备目标化合物。收率 31 %； MS: m/z = 402 (M + H)。

本发明式 I 化合物的合成

实施例 1

1-(6-溴-2-乙基-4-苯基-喹啉-3-基)-丙-1-酮

根据方法 A 的通用方法制备目标化合物。于氮气氛下，在 10 %w/w (2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮)的乙醇溶液中，将(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16] (0.1 – 1 g 的规模)和 3,5-庚烷二酮(1.5 当量)以及四氯代金酸(III)钠二水合物(0.025 当量)在 Radley carousel 中平行加热并反应 24h。蒸发反应混合物至干，残留物经硅胶色谱纯化，洗脱液为庚烷,/乙酸乙酯(20:1)。收率： 37 %。MS: m/z = 368 (M)。

实施例 2

(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲酮

可以自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 1-苯基-1,3-丁烷二

酮制备目标化合物，但是将残留物经自反应混合物中自发结晶纯化。收率：61 %； MS: m/z = 402 (M+H)。

实施例 3

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但采用庚烷/乙酸乙酯(10:1)。收率： 50 %； MS: m/z = 392/394 (M)。

实施例 4

1-(6-溴-2-异丁基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 6-甲基-2,4-庚烷二酮制备目标化合物。收率： 9 %.MS: m/z = 381 (M)。

实施例 5

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-3-甲基-丁-1-酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 6-甲基-2,4-庚烷二酮制备目标化合物。收率： 55 %.MS: m/z = 381 (M)。

实施例 6

1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2-二氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 1,1-二氟乙酰基丙酮制备目标化合物，但残留物经氨化硅胶色谱纯化，采用庚烷/乙酸乙酯(5:1)。收率： 36 %。MS: m/z = 377 (M)。

实施例 7

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-氯-苯基)-甲酮[实施例 A3]和乙酰基丙酮制备目标化合物，但采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 61 %。MS: m/z = 379 (M)。

实施例 8

1-(6-溴-2-异丙基-4-苯基-喹啉-3-基)-2-甲基-丙-1-酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 2,6-二甲基-3,5-庚烷二酮制备目标化合物，但反应时间为 96h，残留物经氨化硅胶色谱纯化，采用庚烷/乙酸乙酯(85:15)。收率: 46%.MS: m/z = 395/397 (M)。

实施例 9

1-[4-(3,4-二氯代-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3,4-二氯代-苯基)-甲酮[实施例 A4]和乙酰基丙酮制备目标化合物，但采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 59%.MS: m/z = 414 (M)。

实施例 10

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-苯氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-苯氧基-苯基)-(4-氯-苯基)-甲酮[实施例 A5]和乙酰基丙酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16.5h，残留物经自反应混合物中自发结晶纯化。收率: 42 %; MS: m/z = 387 (M)。

实施例 11

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基)-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A6]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但反应时间为 44h，采用庚烷/乙酸乙酯(10:1)。收率： 63 %； MS: m/z = 399 (M)。

实施例 12

1-[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3-氯-苯基)-甲酮[实施例 A7]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 60h 并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率: 58 %; MS: m/z = 433 (M)。

实施例 13

[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-苯基-甲酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3-氯-苯

基)-甲酮[实施例 A7]和苯甲酰基丙酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 57 %； MS: m/z = 441 (M)。

实施例 14

1-[4-(4-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-氯-苯基)-甲酮[实施例 A3]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h，采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 34 %； MS: m/z = 433 (M)。

实施例 15

1-[4-(3-氯-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3-氯-苯基)-甲酮[实施例 A7]和乙酰基丙酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 55 %； MS: m/z = 380 (M+H)。

实施例 16

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮[实施例 A8]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 17h，采用梯度庚烷/乙酸乙酯。收率： 58%； MS: m/z = 429 (M)。

实施例 17

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-氟-苯基)-甲酮[实施例 A9]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h 并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 96 %； MS: m/z = 417 (M)。

实施例 18

1-(6-叔-丁基-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-叔-丁基-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A1]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反

应时间为 16h 并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：37 %；MS: m/z = 372 (M+H)。

实施例 19

1-(2,2-二氟-6-甲基-8-苯基-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-*g*]喹啉-7-基)-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(6-氨基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-苯基-甲酮[实施例 A10]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h 并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：30 %；MS: m/z = 396 (M+H)。

实施例 20

1-[4-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(3,4-二氟-苯基)-甲酮[实施例 A12]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h 并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：36 %；MS: m/z = 435 (M)。

实施例 21

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮[实施例 A13]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h，并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：45 %；MS: m/z = 477 (M)。

实施例 22

2,2,2-三氟-1-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-6-三氟甲氧基-喹啉-3-基]-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮[实施例 A14]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h，并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：62 %；MS: m/z = 477 (M)。

实施例 23

1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮[实施例 A15]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h，并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：55 %；MS: m/z = 473 (M+H)。

实施例 24

1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

可以根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-(4-氟-苯基)-甲酮[实施例 A2]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16h 并采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：80 %；MS: m/z = 411/413 (M)。

实施例 25

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-乙酮

根据方法 B 的常规方法制备目标化合物。采用 J. P. Wolfe 和 S. L. Buchwald (*J. Org. Chem.* 2000, *65*, 1144-1157)所述方法，将装有磁搅拌棒的螺旋盖耐压玻璃瓶(50 mL)充入氩气流并置入三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物(0.01 mmol)、rac-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.02 mmol)、二氧六环(7.5 mL)和叔-丁醇(7.5 mL)，然后搅拌 1 min，加入碳酸铯(1.4 mmol)、1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3] (1 mmol)和哌啶(1.2 mmol)。玻璃小瓶用耐压密封盖覆盖，牢固地用螺旋盖密封并于 120 ℃在油浴中搅拌加热 2h。打开前将玻璃小瓶于冰中冷却，反应混合物用庚烷(5 mL)稀释，经 Dicalite 助滤剂塞过滤并用庚烷清洗。蒸发滤液，残留物经硅胶色谱纯化，洗脱液为庚烷/乙酸乙酯(4:1)。收率：74 %；MS: m/z = 399 (M+H)。

实施例 26

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-6-吗啉-4-基-4-苯基-喹啉-3-基)-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和吗啉制备目标化合物。收率：49 %；MS: m/z = 401

(M+H)。

实施例 27

2,2,2-三氟-1-(2-甲基-4-苯基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基)-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和吡咯烷制备目标化合物。收率: 56 %; MS: m/z = 385 (M+H)。

实施例 28

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-6-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和 2-甲基吡咯烷制备目标化合物，反应时间为 16h。收率: 21 %; MS: m/z = 399 (M+H)。

实施例 29

2,2,2-三氟-1-[2-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和 N-甲基哌嗪制备目标化合物，反应时间为 16h。收率: 73 %; MS: m/z = 414 (M+H)。

实施例 30

2,2,2-三氟-1-[6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和 3-吡咯烷醇制备目标化合物，反应时间为 16h。收率: 92 %; MS: m/z = 401 (M+H)。

实施例 31

2,2,2-三氟-1-[6-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和氮杂环丁-3-醇制备目标化合物，反应时间为 16h。收率: 22 %; MS: m/z = 387 (M+H)。

实施例 32

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉

-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和哌啶制备目标化合物，反应时间为 16h。收率： 36 %； MS: m/z = 277 (M+H)。

实施例 33

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和哌啶制备目标化合物，反应时间为 16h。收率： 84 %； MS: m/z = 417 (M+H)。

实施例 34

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-吗啉-4-基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和吗啉制备目标化合物，反应时间为 16h。收率： 75 %； MS: m/z = 419 (M+H)。

实施例 35

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和吡咯烷制备目标化合物，反应时间为 16h。收率： 51 %； MS: m/z = 463 (M+H)。

实施例 36

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-2-甲基-6-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和吡咯烷制备目标化合物，反应时间为 16h。收率： 64 %； MS: m/z = 403 (M+H)。

实施例 37

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和 3-吡咯烷醇制备目标化合物，反应时间为 16h。收率： 39 %； MS: m/z = 419 (M+H)。

实施例 38

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和 4-羟基-4-苯基哌啶制备目标化合物，反应时间为 16h。收率：29 %；MS: m/z = 491 (M+H)。

实施例 39

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和 4-羟基-4-苯基哌啶制备目标化合物，反应时间为 16h。收率：17 %；MS: m/z = 569 (M+H)。

实施例 40

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和 4-羟基-4-苯基哌啶制备目标化合物，反应时间为 16h。收率：32 %；MS: m/z = 509 (M+H)。

实施例 41

2,2,2-三氟-1-[4-(4-氟-苯基)-6-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和氮杂环丁-3-醇制备目标化合物，反应时间为 12h。收率：12 %；MS: m/z = 405 (M+H)。

实施例 42

1-[6-氮杂环庚烷-1-基-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和氮杂环庚烷制备目标化合物，反应时间为 16h。收率：32 %；MS: m/z = 431 (M+H)。

实施例 43

1-(6-氮杂环庚烷-1-基-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-

三氟-乙酮[实施例 3]和氮杂环庚烷制备目标化合物，反应时间为 16h。收率：14 %； MS: m/z = 413 (M+H)。

实施例 44

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 3]和 3-(二甲氨基)吡咯烷制备目标化合物，反应时间为 16h，并且采用乙酸乙酯/甲醇(9:1)。收率：37 %； MS: m/z = 428 (M+H)。

实施例 45

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和 3-(二甲氨基)吡咯烷制备目标化合物，反应时间为 16h，并且采用乙酸乙酯/甲醇(9:1)。收率：47 %; MS: m/z = 506 (M+H)。

实施例 46

1-[6-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 24]和 3-(二甲氨基)吡咯烷制备目标化合物，反应时间为 16h，并且采用乙酸乙酯/甲醇(9:1)。收率：44 %； MS: m/z = 446 (M+H)。

实施例 47

2,2,2-三氟-1-[6-碘-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-碘-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮[实施例 A17]和 1,1,1-三氟-2,4-戊烷二酮制备目标化合物，但是溶剂为异丙醇，反应时间为 16 h，并且采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率：55 %； MS: m/z = 519 (M)。

实施例 48

2,2,2-三氟-1-[6-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和 4-甲基-哌啶-4-醇制备目标化合物。收率： 14 %； MS: m/z = 507 (M+H)。

实施例 49

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-6-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-2-甲基-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 25 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和 4-甲氧基-哌啶制备目标化合物。收率: 14 %； MS: m/z = 507 (M+H)。

实施例 50

[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮

根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-(4-甲磺酰基-苯基)-甲酮[实施例 A15]和 1-环丙基-1,3-丁烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16 h，并且采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率: 47 %; MS: m/z = 443 (M+H)。

实施例 51

环丙基-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-吗啉-4-基-喹啉-3-基]-甲酮

将置于氩气中的试管充入三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物(5 mg)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(5 mg)和碳酸铯(110 mg, 0.33 mmol)。加入[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮[实施例 50](100 mg, 0.22 mmol)的 t-BuOH (5ml)溶液，然后加入吗啉(24 mg, 0.27 mmol)。密封试管并于 110℃加热 6 小时。将反应混合物冷却至 20℃，用庚烷稀释，经硅藻土垫过滤并直接经硅胶快速色谱纯化，采用洗脱液庚烷/AcOEt 80 : 20，得到黄色固体(52 mg, 51%)。MS: m/z = 451 (M + H)。

实施例 52

1-[6-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮

根据实施例 51 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和 3,3-二氟哌啶盐酸盐制备目标化合物。收率： 50 %； MS: m/z = 513 (M+H)。

实施例 53

2,2,2-三氟-1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-(8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-喹啉-3-基]-乙酮

根据实施例 51 所述方法，自 1-[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-2,2,2-三氟-乙酮[实施例 23]和 8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛烷制备目标化合物。收率： 61 %； MS: m/z = 505 (M+H)。

实施例 54

环丙基-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基]-甲酮

根据实施例 51 所述方法，自[6-溴-4-(4-甲磺酰基-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮[实施例 50]和哌啶制备目标化合物。收率: 39 %; MS: m/z = 449 (M+H)。

实施例 55

[(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-环丙基-甲酮

根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮[实施例 A16]和 1-环丙基-1,3-丁烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16 h，并且采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率： 75 %； MS: m/z = 366 (M)。

实施例 56

[6-溴-4-(4-氟-苯基)-2-甲基-喹啉-3-基]-环丙基-甲酮

根据实施例 1 所述方法，自(2-氨基-5-三氟甲氧基-苯基)-(4-氟苯基)-甲酮[实施例 A9]和 1-环丙基-1,3-丁烷二酮制备目标化合物，但溶剂为异丙醇，反应时间为 16 h，并且采用庚烷/乙酸乙酯(1:2)。收率: 76 %; MS: m/z = 384 (M)。

实施例 57

环丙基-(2-甲基-4-苯基-6-哌啶-1-基-喹啉-3-基)-甲酮

根据实施例 51 所述方法，自[(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-环丙基-甲酮[实施例 55]和哌啶制备目标化合物。收率： 64 %； MS: m/z = 371

(M+H)。

实施例 58

环丙基-(2-甲基-6-吗啉-4-基-4-苯基-喹啉-3-基)-甲酮

根据实施例 51 所述方法，自[(6-溴-2-甲基-4-苯基-喹啉-3-基)-环丙基-甲酮[实施例 55]和吗啉制备目标化合物。收率：67 %；MS: m/z = 373 (M+H)。