

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02805941.7

[51] Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1288148C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.3.20 [21] 申请号 02805941.7

[30] 优先权

[32] 2001. 3. 27 [33] EP [31] 010342.2

[32] 2001. 8. 27 [33] EP [31] 010984.5

[86] 国际申请 PCT/EP2002/003131 2002.3.20

[87] 国际公布 WO2002/076979 英 2002.10.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.4

[73] 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施威尔 CH-4123 格沃伯街
16

[72] 发明人 哈米德·艾萨维

克里斯托夫·宾克特

马丁内·克洛泽尔 博里斯·马蒂斯

克劳斯·米勒 奥利弗·内勒

米夏埃尔·舍茨 约尔格·韦尔克

托马斯·韦勒

审查员 代庆伟

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 徐晓琴

权利要求书 19 页 说明书 64 页

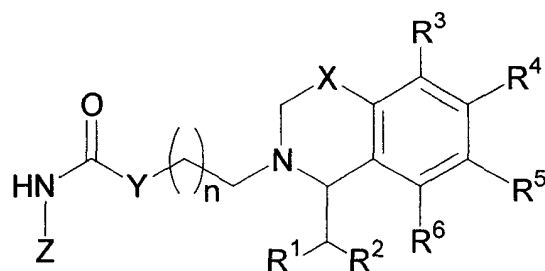
[54] 发明名称

作为尾加压素 II 受体拮抗剂的 1,2,3,4-四氢
异喹啉的衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉衍生物和相关的化合物及其作为活性组分在药物组合物制备中的应用。本发明还涉及包括这些化合物的制备工艺, 包含一种或多种这些化合物的药物组合物, 特别是它们作为神经激素拮抗剂的使用在内的相关方面。

1. 通式 1 的化合物,



通式 1

其中

X 表示 $-\text{CH}_2-$, 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

Y 表示 O, NH;

n 表示 1 或 2;

Z 表示 2, 6 或 8 位可被 C_1-C_4 直链或支链烷基或 C_3-C_6 环烷基单取代, 或 2, 6 或 2, 8 位可被 C_1-C_4 直链或支链烷基二取代的 4-喹啉基; 7 位可被 C_1-C_4 直链或支链烷基或 C_3-C_6 环烷基取代的 4-[1, 8]二氮杂萘基; 2 位可被 $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-$ 取代, 此外 6 位可被 H- 或 C_1-C_4 直链或支链烷基或 C_3-C_6 环烷基取代的 4-吡啶基;

R^1 表示 1-萘基; 2-萘基; 5-苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯基; 苄基, 或苯环上被 C_1-C_4 直链或支链烷基或 C_3-C_6 环烷基, C_1-C_4 直链或支链烷氧基或 C_3-C_6 环烷氧基, 三氟甲基, 卤素, 或氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苄基; 苯基, 或被 C_1-C_4 直链或支链烷基或 C_3-C_6 环烷基, C_1-C_4 直链或支链烷氧基或 C_3-C_6 环烷氧基, 三氟甲基, 卤素, 或氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苯基;

R^2 表示氢, C_1-C_4 直链或支链烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或和 R^1 形成 E 或 Z 构型的苯乙烯基基团, 其中苯乙烯的苯环可为被 C_1-C_4 直链或支链烷基, C_3-C_6 环烷基, C_1-C_4 直链或支链烷氧基, C_3-C_6 环烷氧基, 三氟甲基, 卤素, 氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苯基;

R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 独立地表示氢, 氰基, 羟基, C_1-C_4 直链或支链烷氧基, C_3-C_6 环烷氧基, 芳烷氧基, C_2-C_5 直链或支链烯氧基, R^5 还表示 $\text{R}^7\text{R}^8\text{NCO}$; R^4 和 R^5 一起可和苯环形成含有一个或两个氧原子的五元或六元环;

R^7 和 R^8 独立地表示氢, C_1-C_4 直链或支链烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基, 芳基- C_1-C_4 直链或支链烷基, 芳基- C_3-C_6 环烷基或一起和 N 形成吡咯烷, 哌啶或吗啉环;

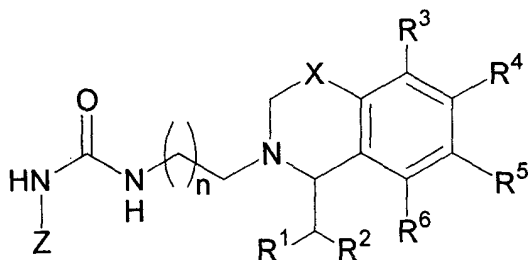
“芳基”指任意地带有一个或多个取代基的苯基或萘基基团, 每个取代基从氰基, 卤素, C_1-C_4 直链或支链烷基, C_1-C_4 直链或支链链烯基, C_1-C_4 直链或支链烷氧基, C_1-C_4 直链或支链链烯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氨基, 羧基基团中独立地选择;

“芳烷基”指 C_1-C_4 直链或支链烷基基团, 其中一个氢原子被上文定义的一个芳基基团取代;

“芳烷氧基”指分子式为芳烷基-O-的基团, 其中“芳烷基”的定义同上文中的定义;

及其药物上可接受的盐。

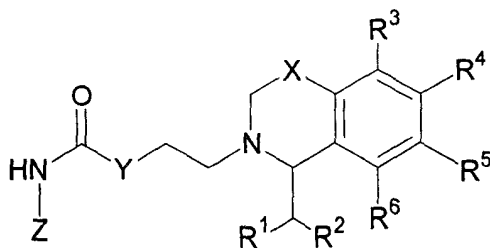
2. 根据权利要求 1 的通式 2 的化合物,



通式 2

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Z 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

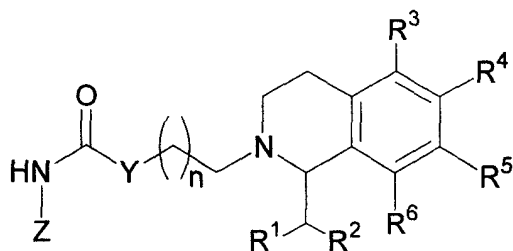
3. 根据权利要求 1 的通式 3 的化合物,



通式 3

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y 和 Z 的定义同权利要求 1 中的定义。

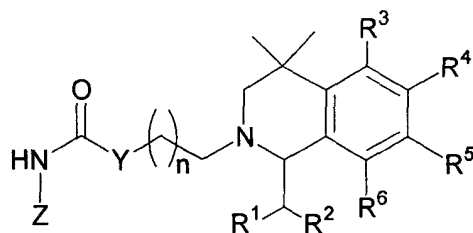
4. 根据权利要求1的通式4的化合物,



通式4

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z 和 n 的定义同权利要求1中的定义。

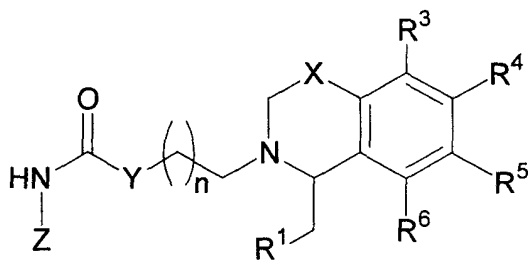
5. 根据权利要求1的通式6的化合物,



通式6

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z 和 n 的定义同权利要求1中的定义。

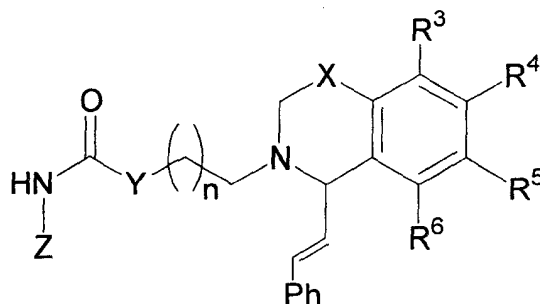
6. 根据权利要求1的通式7的化合物,



通式7

其中 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z 和 n 的定义同权利要求1中的定义。

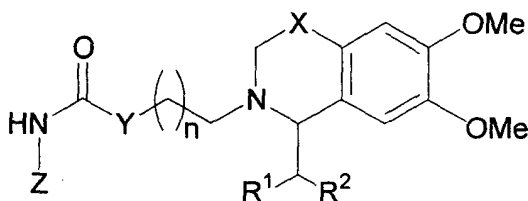
7. 根据权利要求1的通式8的化合物,



通式 8

其中 Ph 表示苯基；被氢，C₁-C₄直链或支链烷基，C₁-C₄烷氧基，三氟甲基，卤素或氰基独立取代的单取代，二取代或三取代的苯基；R³，R⁴，R⁵，R⁶，X，Y，Z 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

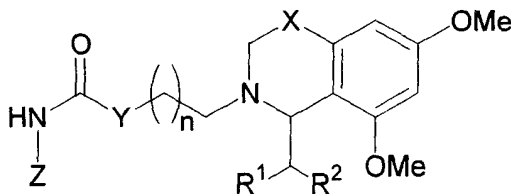
8. 根据权利要求 1 的通式 9 的化合物，



通式 9

其中 R¹，R²，X，Y，Z 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

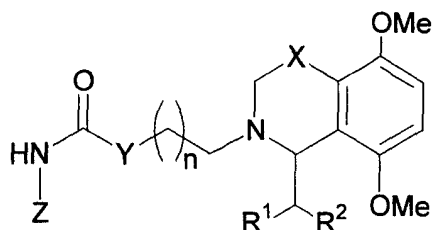
9. 根据权利要求 1 的通式 10 的化合物，



通式 10

其中 R¹，R²，X，Y，Z 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

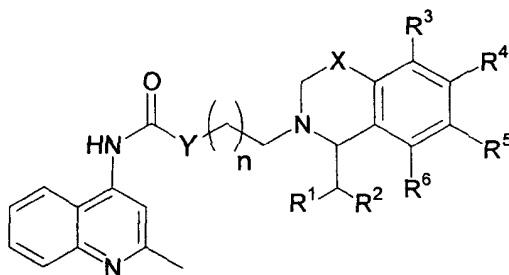
10. 根据权利要求 1 的通式 11 的化合物,



通式 11

其中 R^1 , R^2 , X , Y , Z 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

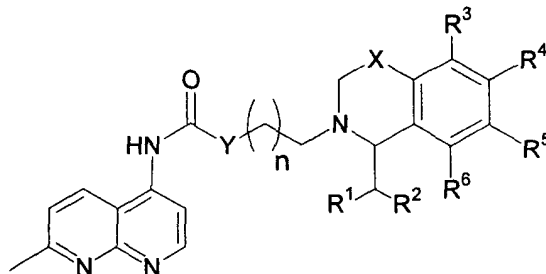
11. 根据权利要求 1 的通式 12 的化合物,



通式 12

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

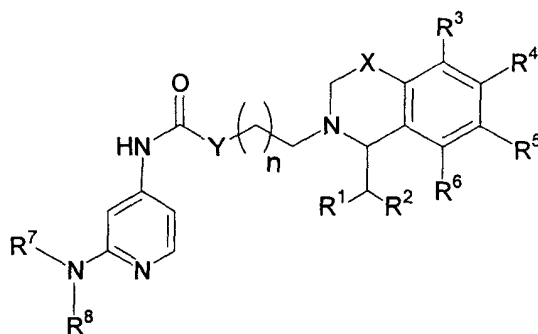
12. 根据权利要求 1 的通式 13 的化合物,



通式 13

其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X, Y$ 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

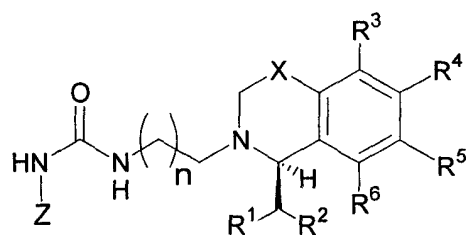
13. 根据权利要求 1 的通式 14 的化合物,



通式 14

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X, Y 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

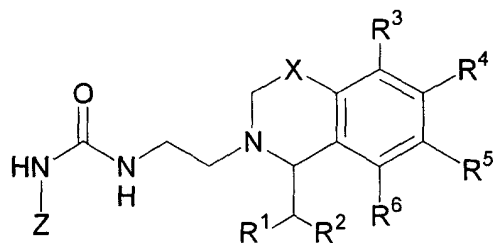
14. 根据权利要求 1 的通式 15 的化合物,



通式 15

其中 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉环体系的 1 位具有 R 绝对立体化学构型,
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Z 和 n 的定义同权利要求 1 中的定义。

15. 根据权利要求 1 的通式 16 的化合物,



通式 16

其中 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是独立的氢或 C_1 - C_4 直链或支链烷氧基;
 R^1 , R^2 , X 和 Z 的定义同权利要求 1 中的定义。

16. 权利要求 1 至 15 的任一项中所述的化合物;

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[(*E*)-2-(2,4-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[(*E*)-2-(2,5-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,3-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-(1-{2-[2,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,5-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-(1-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-
3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-
3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2-萘基甲基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉
基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2-萘基甲基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉
基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯氧基甲基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]
乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙
基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙
基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-
异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-
异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(2,6-二氯苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹
啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7,8-三甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(5,6,7,8-四氢喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{6-[5-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二氢-5*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-*g*]异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{6-[5-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二氢-5*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-*g*]异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{7-[6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,8,9-四氢-6*H*-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-*g*]异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{7-[6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,8,9-四氢-6*H*-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-*g*]异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-二苯甲基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苯基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苯基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[(*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[(*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[(*R*)-1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[7-苄氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酰胺

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸丙酰胺

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸二甲基酰胺

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(7-甲基[1,8]二氮杂萘基)]脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(5,6,7,8-四氢喹啉基)]脲

1-[4-(2-苄基甲基氨基)吡啶基]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)脲

1-[4-(2-苄基甲基氨基-6-甲基吡啶基)]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基苯基氨基)吡啶基]脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-{4-[2-(1-吡咯烷基)吡啶基]}脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-{4-[2-(1-甲基氨基)吡啶基]}脲

4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基酯

及其药物上可接受的盐。

17. 包含权利要求 1 至 16 的任一项中所述的化合物及常见的载体材料和佐剂的药物组合物，其用于治疗疾病包括高血压，动脉粥样硬化，绞痛或心肌局部缺血，充血性心力衰竭状，心脏功能不全，心律失常，肾局部缺血，慢性肾病，肾衰竭，中风，脑血管痉挛，脑局部缺血，痴呆，偏头痛，蛛网膜下出血，糖尿病，糖尿病动脉病，哮喘，慢性障碍性肺病，高山肺水肿，雷诺氏综合症，门静脉高血压，甲状腺功能低下，肺水肿，肺动脉高血压，肺纤维化。

18. 包含权利要求 1 至 16 的任一项中所述的化合物及常见的载体材料和佐剂的药物组合物，其用于预防球囊或支架血管成形术后再狭窄，或治疗疾病包括癌，前列腺肥大，勃起功能障碍，听力丧失，黑蒙，慢性支气管炎，哮喘，革兰阴性败血症，休克，镰状细胞性贫血，肾小球肾炎，肾绞痛，青光眼，糖尿病并发症，血管或心脏手术或器官移植后的并发症，环孢霉素治疗后的并发症，疼痛，成瘾，精神分裂症，阿尔茨海默病，焦虑，强迫症，癫痫发作，紧张，抑郁，痴呆，神经肌肉性疾病，和神经退化性疾病。

19. 权利要求 1 至 16 的任一项中所述的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗高血压，动脉粥样硬化，绞痛或心肌局部缺血，充血性心力衰竭状，心脏功能不全，心律失常，肾局部缺血，慢性肾病，肾衰竭，中风，脑血管痉挛，脑局部缺血，痴呆，偏头痛，蛛网膜下出血，糖尿病，糖尿病动脉病，哮喘，慢性障碍性肺病，高山肺水肿，雷诺氏综合症，门静脉高血压，甲状腺功能低下，肺水肿，肺动脉高血压或肺纤维化疾病的药剂的应用。

20. 权利要求 1 至 16 的任一项中所述的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于预防球囊或支架血管成形术后再狭窄或治疗疾病包括癌，前列腺肥大，勃起功能障碍，听力丧失，黑蒙，慢性支气管炎，哮喘，革兰阴性败血症，休克，镰状细胞性贫血，肾小球肾炎，肾绞痛，青光眼，糖尿病并发症，血管或心脏手术或器官移植后的并发症，环孢霉素治疗后的并发症，疼痛，成瘾，精神分裂症，阿尔茨海默病，焦虑，强迫症，癫痫发作，紧张，抑郁，痴呆，神经肌肉性疾病，神经退化性疾病的药剂的应用。

作为尾加压素 II 受体拮抗剂的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的衍生物

发明领域

本发明涉及符合通式 1 的新的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的衍生物及其作为活性组分在药物组合物的制备中的使用。本发明还涉及包括这些化合物的制备工艺，包含一种或多种符合通式 1 的化合物的药物组合物，特别是它们作为神经激素拮抗剂的使用在内的相关方面。

发明背景

尾加压素 II 是环状的含有 11 个氨基酸的肽，其和生长抑素-14 具有某种序列相似性，但二者并非同源。尾加压素 II 最早从鱼脊髓中被分离出来并被确定序列 (Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. 从鱼尾中获得的神经激素: 尾部神经分泌系统。I. 鱼类的“泌尿生理学”和尾部神经分泌系统。Recent Prog. Horm. Res. (1985) 41, 533-552)，并且已在很多脊椎动物和无脊椎动物中被发现。人尾加压素 II 在来自于染色体 1p36.21 上单基因的前体中被合成，可能的信号肽序列不同的两个互补 DNA (cDNA) 拼接变异已从人结肠肿瘤和人胎盘中分离出来 (GenBank Accession Nr. 095399)。可能的原激素转化酶碱性分裂点在跨越物种时被严格地保留。成熟的由 11 个氨基酸组成的肽含有 C 末端的二硫桥的 6 个氨基酸组成的环，此环也被严格地保留，但是成熟的环肽的 N 末端部分在跨越物种时变化相当大。

尾加压素 II 在哺乳动物中具有强的和复杂的血流动力学作用 (Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, Ohlstein EH, Willette RN. “人尾加压素 II 在从大鼠，小鼠，狗，猪，绒和食蟹猴中分离出的血管组织中的不同的血管收缩剂活性”，Br. J. Pharmacol. (2000) 131, 1262-1274. Douglas SA, Ashton DJ, Sauermelch CF, Coatney RW, Ohlstein DH, Ruffolo MR, Ohlstein EH, Aiyar NV, Willette R “人尾加压素 II 是一种强的血管活性肽：在大鼠，小鼠，狗和灵长类中的药理学表征”，J. Cardiovasc. Pharmacol. (2000)

36, Suppl 1:S163-6)。肽有效地收缩离体哺乳动物的动脉,其血管收缩强度比内皮素1强10倍。这些效应好像通过,至少部分通过被称为GPR-14或SENR的一种G蛋白偶联受体上的尾加压素II的作用来传递(Ames RS, et al. “人尾加压素II是一种强的血管收缩剂和孤儿受体GPR14的激动剂”, *Nature*. (1999) 401, 282-6. Mori M, Sugo T, Abe M, Shimomura Y, Kurihara M, Kitada C, Kikuchi K, Shintani Y, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. “尾加压素II是一种G蛋白偶联孤儿受体——SENR(GPR-14)的内生性配体”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1999) 265, 123-9. Liu Q, Pong SS, Zeng Z, et al., “尾加压素II作为孤儿G蛋白偶联受体GPR14的内生性配体的鉴定”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1999) 266, 174-178.)。GPR14在动脉(但不是静脉)平滑肌细胞中,在心房和心室心肌细胞上,在胰脏,肾和脑中被表达。

除了具有血管收缩作用外,尾加压素II还能影响心房和心室肌肉收缩(Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM “在人心脏中在体外尾加压素II的心脏兴奋剂效应”, *Br J Pharmacol* (2001) 132, 5-9)。

尾加压素II在心脏成纤维细胞中(Tzandis A, et al., “尾加压素II通过G(α)q-和Ras-dependent途径,刺激心脏成纤维细胞和肥大的信号心肌细胞中胶原的合成”, *J. Am. Coll. Cardiol.* (2001) 37, 164A.)和新生肌细胞中(Zou Y, Nagai R, Yamazaki T “尾加压素II在由新生大鼠培养的心肌细胞中诱导肥大效应”, *FEBS Lett* (2001) 508, 57-60)。尾加压素II由癌细胞系产生,其受体也在这些细胞中被表达(Takahashi K, et al., “尾加压素II和尾加压素II受体信使RNA在不同的人肿瘤细胞系中的表达和通过SW-13肾上腺皮质癌细胞的尾加压素II的分泌,如同免疫反应性”, *Peptides* (2001) 22, 1175-9)。

尾加压素II调节葡萄糖刺激的胰岛素的释放(Silvestre RA, et al., “通过尾加压素II对胰岛素释放的抑制——对灌流大鼠胰的研究”, *Horm Metab Res* (2001) 33, 379-81)。

研究发现,在对高山肺水肿敏感的人群和等待肾移植的病人中,尾加压素II的循环水平提高(Totsune K, et al., “尾加压素II在透析的病人身上的作用”, *Lancet* (2001) 358, 810-1)。

尾加压素II及其受体在脊髓和脑组织中被发现,尾加压素II通过脑室内注射进入老鼠后,将诱导行为改变(Gartlon J, et al., “对大鼠进行侧脑室注射后

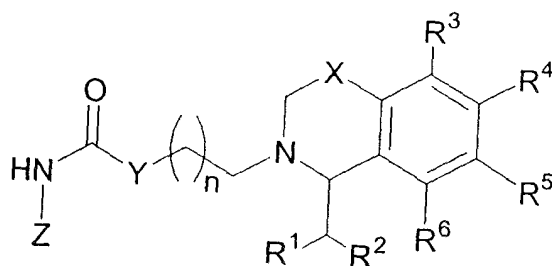
尾加压素 II 的中枢效应”，Psychopharmacology (Berlin) (2001) 155, 426-33)。

因此，能够阻断尾加压素 II 的作用的物质被预期能有效地治疗不同的疾病。WO-2001/45694 提供了某些磺酰胺作为尾加压素 II 受体拮抗剂，及其用于治疗尾加压素 II 失衡有关的疾病。WO-2001/45700 提供了某些吡咯烷作为尾加压素 II 受体拮抗剂，及其用于治疗尾加压素 II 失衡有关的疾病。WO-2001/45711 提供了某些吡咯基和吡啶基衍生物作为尾加压素 II 受体拮抗剂，及其用于治疗尾加压素 II 失衡有关的疾病。WO-2002/00606 提供了某些联苯基化合物作为尾加压素 II 受体拮抗剂。WO-2002/02530 也提供了某些化合物作为尾加压素 II 受体拮抗剂。

本发明包括 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉衍生物，它们是新的物质组分，是尾加压素 II 受体拮抗剂。EP 428434 提供了某些烷基脲基吡啶作为神经激肽和 P 物质拮抗剂。WO-99/21835 提供了某些脲基喹啉作为 H⁺-ATP 酶和骨吸收抑制剂。WO-01/009088 提供了某些取代杂芳基脲作为 CCR-3 受体拮抗剂。

发明内容

本发明涉及符合通式 1 的化合物，



通式 1

其中

X 表示 —CH₂—, —CH₂CH₂—, —C(CH₃)₂—;

Y 表示 O, NH;

n 表示数字 1 或 2;

Z 表示 2, 6 或 8 位可被低级烷基单取代，或 2, 6 或 2, 8 位可被低级烷基二取代的 4-喹啉基；7 位可被低级烷基取代的 4-[1,8]二氮杂萘基；2 位可被

R^7R^8N -取代, 另外 6 位可被 H-或低级烷基取代的 4-吡啶基;

R^1 表示 1-萘基; 2-萘基; 5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基; 苣基, 或苯环上被低级烷基, 低级烷氧基, 卤素, 氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苣基; 苯基, 或被低级烷基, 低级烷氧基, 三氟甲基, 卤素, 氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苯基;

R^2 表示氢, 低级烷基, 芳基或和 R^1 形成 E 或 Z 构型的苯乙烯基基团, 其中苯乙烯的苯环可为被低级烷基, 低级烷氧基, 三氟甲基, 卤素, 氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苯基;

R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 独立地表示氢, 氰基, 羟基, 低级烷氧基, 芳烷氧基, 低级链烯氧基, R^5 还表示 R^7R^8NCO ;

R^4 和 R^5 一起可和苯环形成含有一个或两个氧原子的五元或六元环;

R^7 和 R^8 独立地表示氢, 低级烷基, 芳基, 芳烷基, 或一起和 N 形成吡咯烷, 哌啶或吗啉环;

和旋光纯的对映异构体或非对映异构体, 对映异构体或非对映异构体混合物, 非对映的外消旋体和非对映的外消旋体混合物; 及其药物上可接受的盐, 溶剂络合物和形态形式。

在通式 1 的定义中, “低级烷基” 指含有 1 至 7 个碳原子的直链或支链基团, 最好是 1 至 4 碳原子; 或含有 3 至 6 个碳原子的环烷基基团。较好的低级烷基基团的例子有甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正己基, 正庚基, 环丙基, 环丁基, 环戊基或环己基。

“低级烷氧基” 指分子式为低级烷基-O-的基团, 其中“低级烷基” 的定义在上文中已给出。优选的低级烷氧基基团的例子有甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 环戊氧基和环己烷基。

“低级链烯氧基” 指分子式为低级链烯基-O-的基团, 其中“低级链烯基” 指含有 2 至 5 个碳原子的直链或支链链烯基基团。优选的低级链烯氧基基团的例子有烯丙氧基或丙烯氧基。

“芳基” 指任意地带有一个或多个取代基的苯基或萘基基团, 最好是一个或两个取代基, 每个取代基从氰基, 卤素, 低级烷基, 低级链烯基, 低级烷氧基, 低级链烯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氨基, 羧基等基团中独立地选择。优选的芳基基团的例子有苯基, 4-甲基苯基, 4-甲氧基苯基, 4-氰基苯基, 4-氯

代苯基, 4-氟代苯基, 2-甲基苯基, 2-氯代苯基, 2-氟代苯基, 2-甲氧基苯基, 1-萘基和 2-萘基。

“芳烷基”指上文定义的低级烷基基团, 其中一个氢原子被上文定义的一个芳基基团取代。较好的芳烷基基团的例子有苄基和苯环上被羟基, 低级烷基, 低级烷氧基或卤素取代的苄基。

“芳烷氧基”指分子式为芳烷基-O-的基团, 其中“芳烷基”的定义在上文中已给出。较好的芳烷氧基的例子有苄氧基和苯乙氧基。

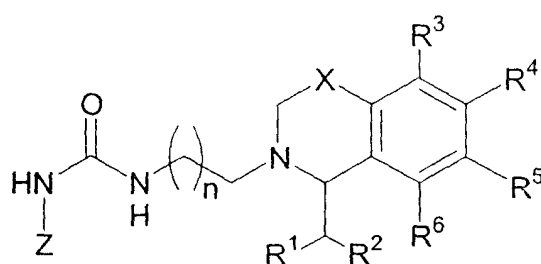
本发明包括符合通式 1 的化合物的药物上可接受的盐。这包括和氢卤酸, 例如氢氯酸或氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 硝酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙酸, 马来酸, 酒石酸, 甲磺酸, 对甲苯磺酸等无机酸或有机酸形成的盐, 或者如果符合通式 1 的化合物本身是酸性的, 那么就包括和氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化钙等无机碱形成的盐。

本发明包括符合通式 1 的化合物的不同的溶剂化络合物。溶剂化可在制备过程中发生或独立地发生, 例如作为最初无水的符合通式 1 的化合物具有吸湿性能的结果。

本发明还包括符合通式 1 的化合物及其盐和溶剂化络合物的不同的形态形式, 例如晶体形式。特殊的多晶可呈现出不同的溶解性能, 稳定性轮廓等, 这些均被包括在本发明的范围内。

符合通式 1 的化合物可含有一个或多个不对称的碳原子, 可以旋光纯的对映异构体或非对映异构体, 对映异构体或非对映异构体混合物, 非对映的外消旋体和非对映的外消旋体混合物的形式被制备。本发明包括所有这些形式。它们通过立构有择合成或通过本领域已知的方式进行分离, 例如通过柱色谱, 薄层色谱, 高效液相色谱, 结晶等方法而制得。

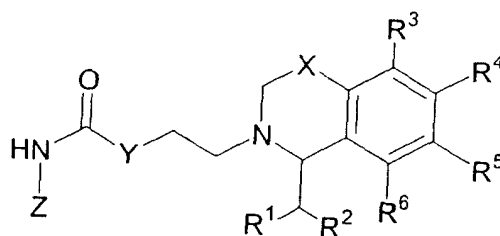
符合通式 1 的优选的化合物是符合通式 2 的化合物,



通式 2

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

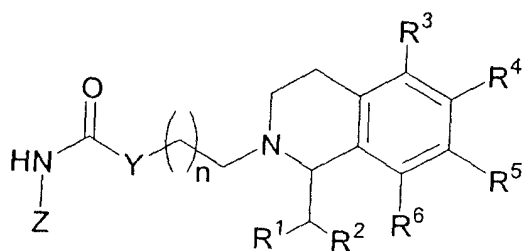
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 3 的化合物,



通式 3

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y 和 Z 的定义在上文通式 1 中已给出。

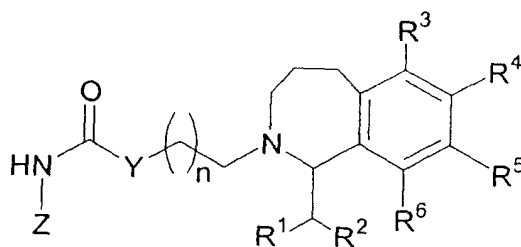
另一类符合通式 1 的优选的化合物是符合通式 4 的化合物,



通式 4

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

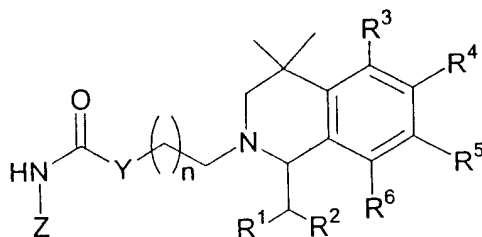
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 5 的化合物,



通式 5

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

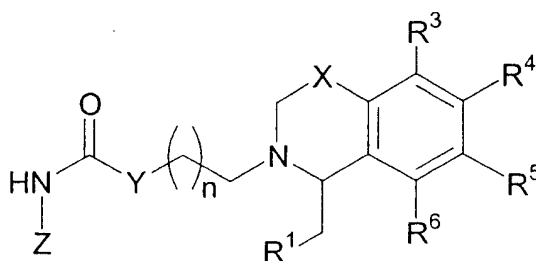
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 6 的化合物,



通式 6

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

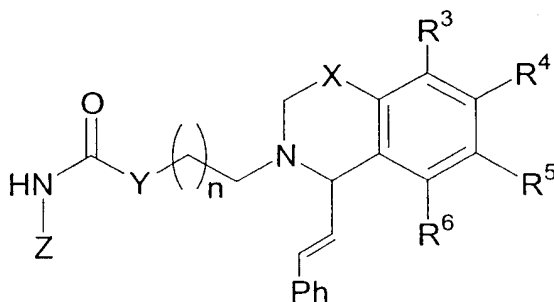
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 7 的化合物,



通式 7

其中 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

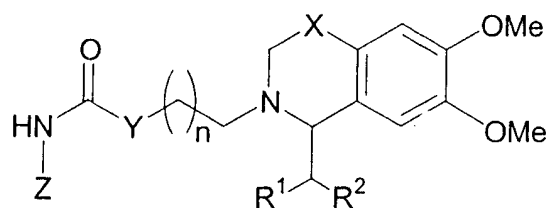
另一类符合通式 1 的优选的化合物是符合通式 8 的化合物,



通式 8

其中 Ph 表示苯基; 被氢, 低级烷基, 低级烷氧基, 三氟甲基, 卤素或氰基独立取代的单取代, 二取代或三取代的苯基; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

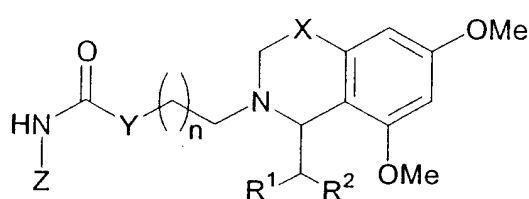
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 9 的化合物,



通式 9

其中 R^1 , R^2 , X , Y , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

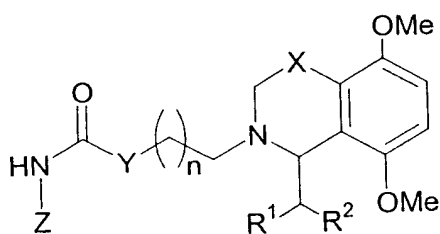
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 10 的化合物,



通式 10

其中 R^1 , R^2 , X , Y , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

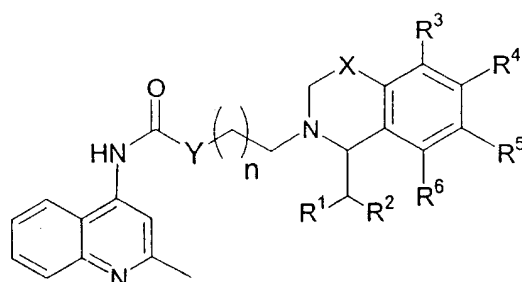
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 11 的化合物,



通式 11

其中 R^1 , R^2 , X , Y , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

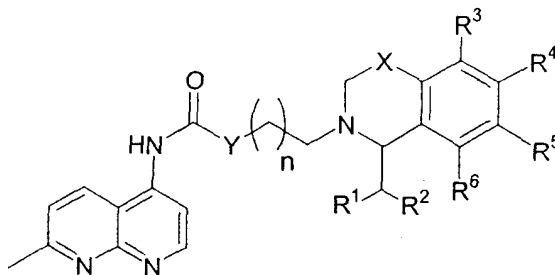
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 12 的化合物,



通式 12

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

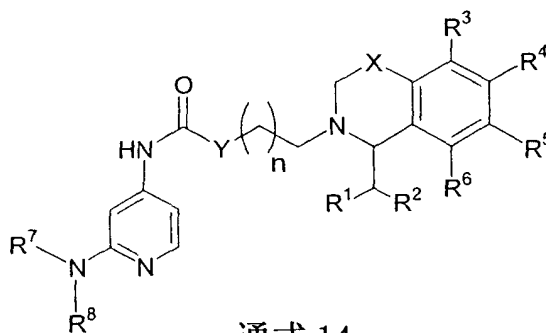
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 13 的化合物,



通式 13

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Y 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

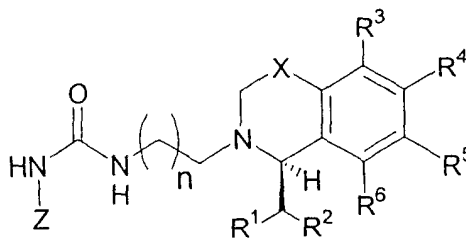
另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 14 的化合物,



通式 14

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X , Y 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 15 的化合物,

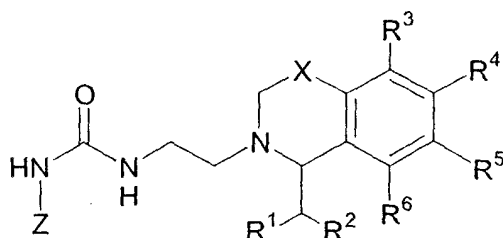


通式 15

其中 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉环体系的 1 位具有 R 绝对立体化学构型, R^1 , R^2 ,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , Z 和 n 的定义在上文通式 1 中已给出。

另一类符合通式 1 的较好的化合物是符合通式 16 的化合物,



通式 16

其中 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 是独立的氢或低级烷氧基; R^1 , R^2 和 Z 的定义在上文通式 1 中已给出。

符合通式 1 的具体优选的化合物的例子有:

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脒

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脒

1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脒

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脒

1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脒

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脒

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脒

1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脒

1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二

氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]]乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氮杂基]]乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[(*E*)-2-(2,4-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[(*E*)-2-(2,5-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,3-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-(1-{2-[2,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(2,5-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-(1-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-

1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基苯基)乙基]-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}

基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2-萘基甲基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2-萘基甲基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯氧基甲基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-{3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(2,6-二氯苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7,8-三甲氧基-3,4-二氢-

1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(5,6,7,8-四氢喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-

1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(3-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}丙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{6-[5-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二氢-5*H*-[1,3]间二氧杂

环戊烯并[4,5-g]异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{6-[5-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二氢-5*H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-g]异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{7-[6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,8,9-四氢-6*H*-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g]异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{7-[6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,8,9-四氢-6*H*-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g]异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-二苯甲基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-{2-[2-(1-苯基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲

1-{2-[2-(1-苯基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-吡啶基)脲

1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[(*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[(*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二

氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-(4-喹啉基)脲

1-(2-{2-[(*R*)-1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[7-苄氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酰胺

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸丙酰胺

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸二甲基酰胺

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(7-甲基[1,8]二氮杂萘基)]脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(5,6,7,8-四氢喹啉基)]脲

1-[4-(2-苄基甲基氨基)吡啶基]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)脲

1-[4-(2-苄基甲基氨基-6-甲基吡啶基)]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-(2-甲基苯基氨基)吡啶基]脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-[2-(1-吡咯烷基)吡啶基]]脲

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基}}乙基)-3-[4-[2-(1-甲基氨基)吡啶基]]脲

4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]乙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-

异喹啉基)]乙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]]乙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基)]丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基酯

4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}丙基酯

由于能抑制尾加压素 II 的作用,因而所述的化合物能用于治疗与尾加压素 II 的作用有关的血管收缩,增殖或其它疾病状态的增加相关的疾病,例如高血压,动脉粥样硬化,绞痛或心肌局部缺血,充血性心力衰竭,心脏功能不全,心律失常,肾局部缺血,慢性肾病,肾衰竭,中风,脑血管痉挛,脑局部缺血,痴呆,偏头痛,蛛网膜下出血,糖尿病,糖尿病动脉病,哮喘,慢性障碍性肺病,高山肺水肿,雷诺氏综合症,门静脉高血压,甲状腺功能低下,肺水肿,肺动脉高血压,肺纤维化等。它们也能用于治疗 and 预防球囊或支架血管成形术后再狭窄,癌,前列腺肥大,勃起功能障碍,听力丧失,黑蒙,慢性支气管炎,哮喘,革兰阴性败血症,休克,镰状细胞性贫血,肾小球肾炎,肾绞痛,青光眼,糖尿病并发症,血管或心脏手术或器官移植后的并发症,环孢霉素治疗后的并发症,疼痛,成瘾,精神分裂症,阿尔茨海默病,焦虑,强迫症,癫痫发作,紧张,抑郁,痴呆,神经肌肉性疾病,神经退化性疾病以及和尾加压素 II 或尾加压素 II 受体的调剂障碍相关的其它疾病。

这些组合物可以以肠内的或口服的形式服用,例如片剂,糖衣片,明胶胶囊,乳剂,溶液或混悬剂,也可以以鼻用的形式给付,例如喷雾剂,或以直肠栓剂的形式投给。这些化合物也可以以肌内的,胃肠道外的,静脉内的形式给付,例如

以注射液的形式。

这些药物组合物不但可以含有符合分子式 1 的化合物，还可以含有它们同无机和/或有机赋形剂结合的药物上可接受的盐，这些赋形剂常用于药物工业，例如乳糖，玉米或其衍生物，滑石，硬脂酸或这些材料的盐。

对明胶胶囊而言，植物油，蜡，脂肪，液体的或半液体的多元醇等可被使用。使用水，多元醇，蔗糖，葡萄糖等制备溶液和糖浆。使用水，多元醇，乙醇，甘油，植物油，卵磷脂，脂质体等制备血管注射剂。使用天然油或氢化油，蜡，脂肪酸（脂肪），液体的或半液体的多元醇等制备栓剂。

这些组合物还可包含防腐剂，稳定剂，增粘剂或调节剂，增溶剂，甜味剂，染色剂，增味剂，改变渗透压的盐，缓冲剂，抗氧剂等。

符合通式 1 的化合物也可和一种或多种其它治疗上有用的物质结合起来使用，例如酚胺唑啉，苄氧苄胺，苯氧胺，蔡心安，噻吗心安，甲氧乙心安，喹酮心安，卡维地洛等 α -和 β -阻滞剂；肼苯哒嗪，长安定，氯甲苯噻嗪，福洛奎南等血管扩张剂；地尔硫卓，硝吡胺甲酯，硝基吡酯，戊脉安，硝苯吡啶等钙拮抗剂；西拉普利，巯甲丙脯酸，依那普利，赖诺普利等血管紧张肽转变酶抑制剂；吡那地尔，chromakalim 等钾离子通道激活剂；洛沙坦，缬沙坦，坎地沙坦，厄贝沙坦，依普罗沙坦，替米沙坦，他索沙坦等血管紧张素受体拮抗剂；双氢氯噻嗪，氯噻嗪，丙酮胺（acetolamide），丁苯氧酸，呋喃苯胺酸，甲苯噻唑酮，氯噻酮等利尿剂；甲基多巴，氯压定，氯压胍，利血平等交感神经阻滞剂；波生坦，替唑生坦，达卢生坦，阿曲生坦，恩拉生坦，西他生坦等内皮素受体拮抗剂和其它用于治疗高血压，血管疾病或上文列出的其它疾病的疗法。

剂量可在宽的范围内变化，但应与具体的情况相适应。一般地，对于一个体重约为 70kg 的成年人来说，口服剂量应在每天 3mg 左右至 3g 左右之间，在 10mg 左右至 1g 左右之间更好，最好应在 5mg 至 300mg 之间。每天最好服用相同量的 1 至 3 剂药。按惯例，儿童应根据体重和年龄相应地减少剂量。

符合通式 1 的化合物可按照文献中通常已知的方法，按照下文总结的一般反应顺序进行制备。出于简洁和明晰的缘故，有时仅描述能生成符合通式 1 的化合物的几条可能合成路线。

为了合成符合通式 1 的化合物，可使用方案 A 至 E 中所示的一般合成路线。

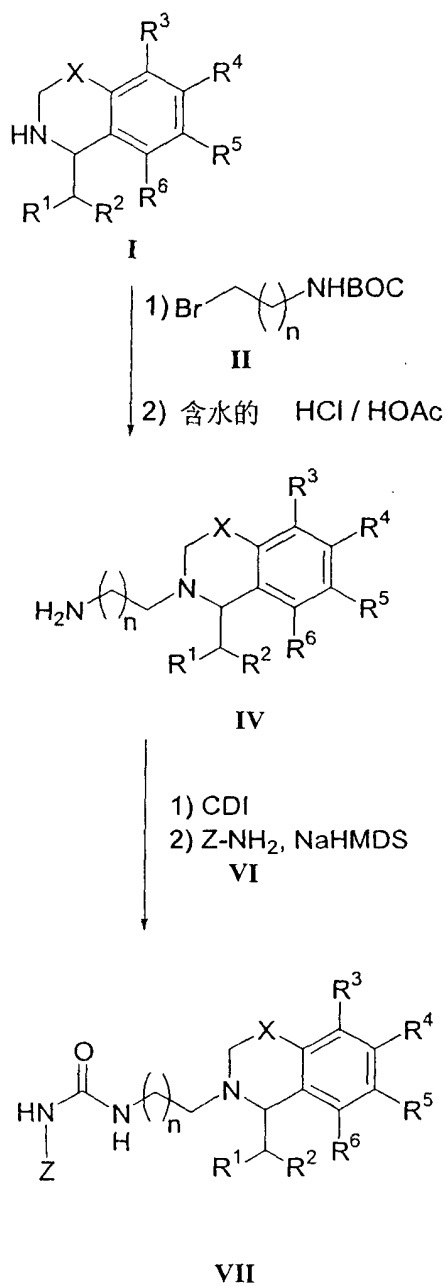
在某些情况下，不同的基团 (R^1 至 R^9 , X, Y, Z, n) 中的一种或另一种可能和方案 A 至 E 中所示的集合不相容，因此需要使用保护性基团。保护性基团的使用在文献中很常见（参见实例“有机合成中的保护性基团”，T.W. Greene, Wiley-interscience, 1981）。需要保护的基团有胺（被保护成酰胺或氨基甲酸酯），醇（被保护成酯或醚）和羧酸（被保护成酯）。为了便于讨论，我们假定这些保护性基团是必需的。

方案 A 至 C 中符合通式 I 的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉和 1, 2, 3, 4-四氢苯并[c]氮杂从市场上获得，或者按照文献中熟知的方法以外消旋体或旋光体的形式被制备。例如，它们可通过相应的苯乙胺或苯丙胺衍生而来的酰胺和适当的羧酸在三氯化磷 ($POCl_3$ 或五氯化磷 (PCL_5)) 的作用下进行环合缩合反应，然后再用诸如硼氢化钠等还原剂处理后制得 (Whaley WM, Govindachari TR “通过比西勒-纳皮斯基(Bischler-Napieralski)反应制备 3, 4-二氢异喹啉和相关的化合物。” Org. React. (1951) 6, 74-106. Finkelstein J, Chiang E, Brossi A “作为潜在的降血压药的 1, 2, 3, 4-四氢-1, 1, 2, 3, 3, 4, 4-七甲基-6, 7-二甲氧基异喹啉和相关化合物的合成。” J. Med. Chem. (1971) 14, 584-588. Ukaji Z, Shimizu Y, Kenmoku Y, Ahmend A, Inomata K “使用酒石酸酯作为手性助剂的二烷基锌对 3, 4-二氢异喹啉 N-氧化物的催化不对称加成。” Bull. Chem. Soc. Jpn. (2000), 73, 447-452. Zheng W, Nikulin VI, Konkar AA, Vansal SS, Shams G, Feller DR, Miller DD “2-氨基-4-苄基-4, 5, 6, 7-四氢噻唑并[5, 4-c]吡啶：新的选择性 β 3-肾上腺素受体拮抗剂。” J Med Chem (1999), 42, 2287-2294)。实际上，对映纯的 1-取代-2-四氢异喹啉和 1-取代-2-四氢苯并氮杂衍生物通过类似的方法进行制备 (Polniaszek R.P. et al., J. Am. Chem. Soc. (1989) 111, 4859-4863)。这个不对称合成的关键步骤是通过比西勒-纳皮斯基反应获得的手性 iminium 离子的立构有择的氢化物的还原。为了制备 (*R*)-1-取代-2-四氢异喹啉衍生物，存在于底物中的手性来源于市场上获得的 (*R*)-(+)- α -苯乙胺。

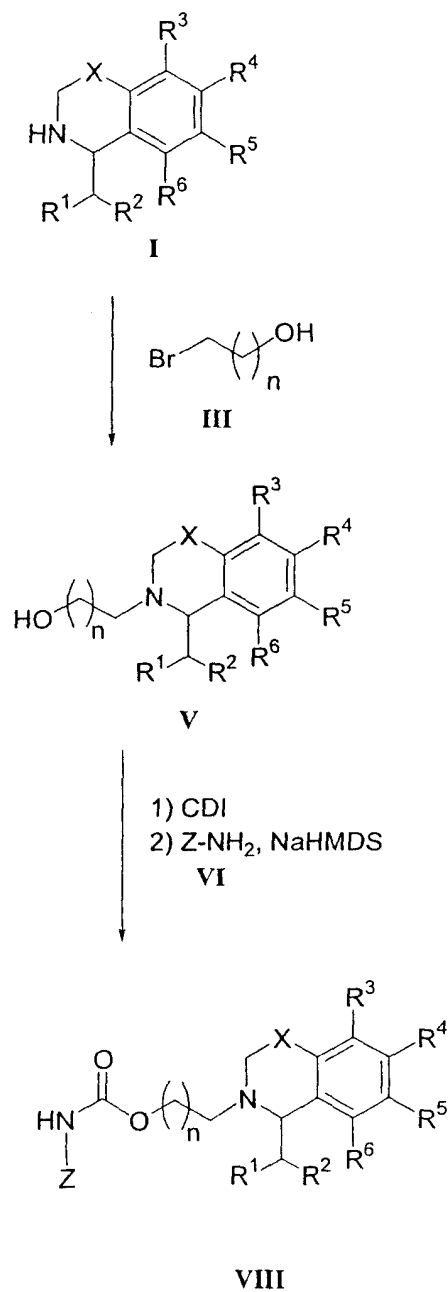
按照方案 A 或 B，符合通式 I 的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉或 1, 2, 3, 4-四氢苯并[c]氮杂被适当保护的氨基烷基卤 II 或羟基烷基卤 III N-烷基化。除去保护性基团后得到胺 IV 或醇 V。中间产品 IV 和 V 被进一步加工成符合通式 1 的最终化合物，通过使用诸如羰基二咪唑等羰基化试剂进行逐步处理，然后再在诸如六甲基二硅氨基钠等强碱存在的条件下和适当的胺 VI 反应。这样得到最终的化合物 VII 和

VIII, 它们和通式 1 一致, 其中 Y 分别是 NH 或 O, n, X, Z 和 R¹至 R⁶的定义在通式 1 中已给出。

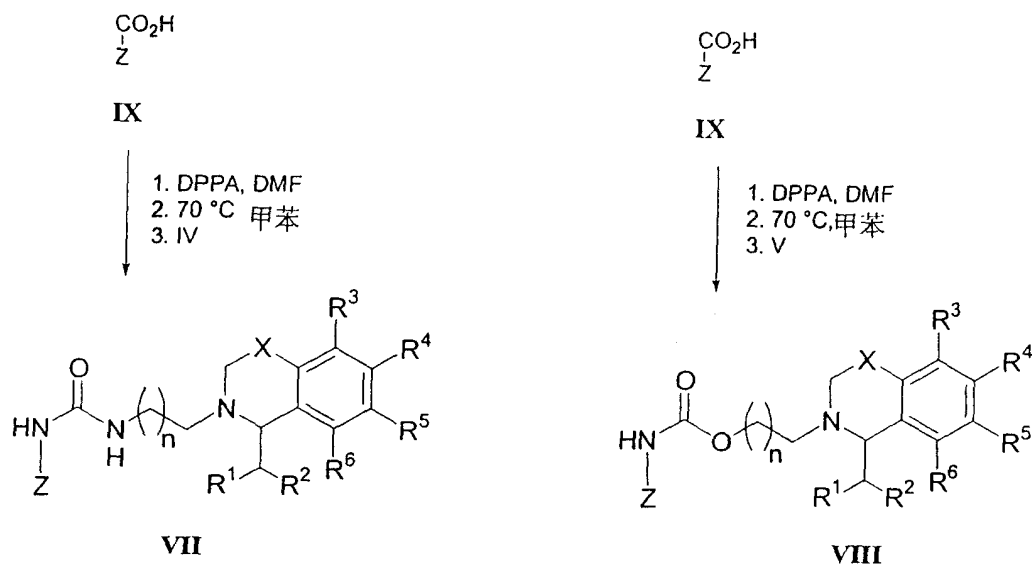
方案 A:



方案 B:



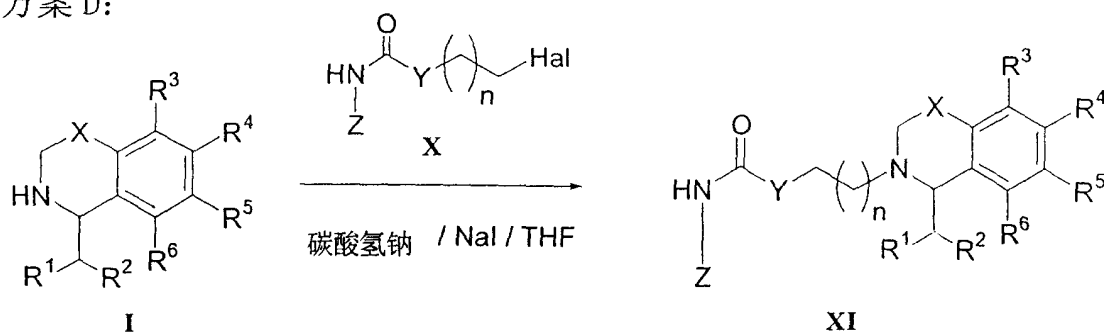
方案 C:



另一条符合通式 1 的化合物的合成路线如方案 C 所示。因而，符合通式 IX 的羧酸被转变成它们相应的酰叠氮，例如通过在诸如二甲基甲酰胺（DMF）等极性非质子溶剂中用二苯基磷酰基叠氮（DPPA）进行处理。在诸如甲苯等惰性溶剂中对粗酰叠氮进行热重排，得到相应的异氰酸酯。粗异氰酸酯和符合通式 IV 的烷基胺或和符合通式 V 的烷基醇反应，得到目标化合物 VII 或 VIII，其中 n , X , Y , Z 和 R^1 至 R^6 的定义在通式 1 中已给出。

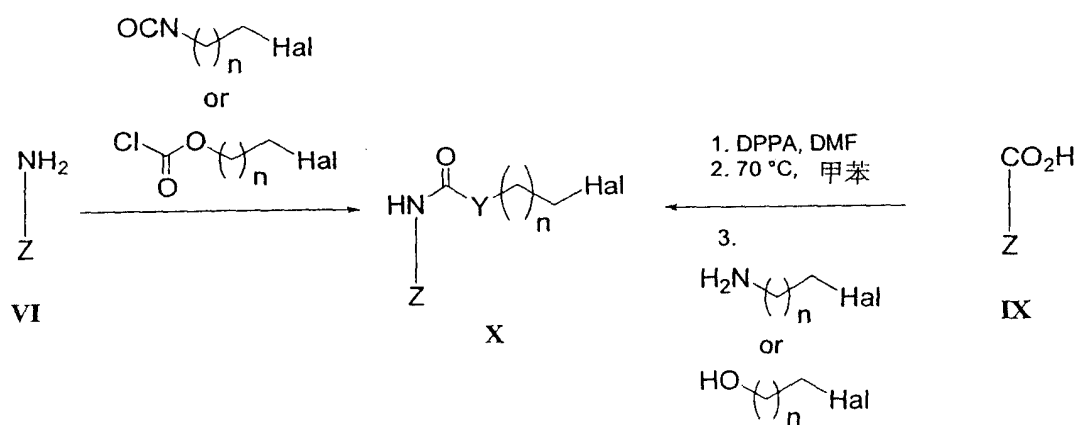
另一条符合通式 1 的化合物的合成路线如方案 D 所示。因而，符合通式 I 的 1,2,3,4-四氢异喹啉在诸如四氢呋喃等非质子溶剂中在诸如碳酸氢钠或二异丙基乙基胺等清除碱存在的条件下，被符合通式 X 的化合物 N-烷基化（Russell RK et al. “噻吩体系。9 作为潜在的抗高血压药的噻吩并嘧啶二酮衍生物”，J Med Chem 1988, 31, 1786-1793），得到目标化合物 XI，其中 n , X , Y , Z 和 R^1 至 R^6 的定义在通式 1 中已给出。

方案 D:



所需要的符合通式X的中间产品的制备如方案E所示,其中Y,Z和n的定义在通式1中已给出, Hal表示诸如氯等卤原子。市场上获得的或熟知的符合通式VI的杂芳基胺和市场上获得的或熟知的异氰酸卤代烷基酯或氯甲酸卤代烷基酯进行反应。或者,符合通式X的化合物通过从杂芳基羧酸IX获得的异氰酸酯的反应进行制备。

方案E:



我们将用许多实施例来进一步说明上文对本发明的一般性描述,但这些实施例将不会限制本发明的范围。

实施例

缩写词列表:

AcOH	乙酸
BSA	牛血清蛋白
CDI	羰基二咪唑
DIPEA	二异丙基乙基胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DPPA	二苯基磷酰基叠氮
EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺

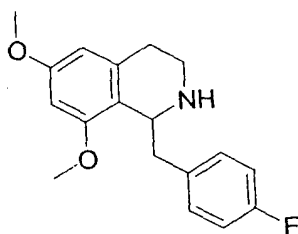
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
Hex	正己烷
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
HV	高真空条件
LC-MS	液相色谱-质谱
LAH	氢化铝锂
MeOH	甲醇
min	分钟
MHz	兆赫兹
NaHMDS	双(三甲基硅基)氨基钠
NMR	核磁共振
ppm	百万分之一
PBS	磷酸盐缓冲盐水
PyBOP	六氟磷酸(1-苯并三唑基氧基)三吡咯烷基磷
rt	室温
sat.	饱和的
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
t _R	保留时间

反应通常在干燥的玻璃器皿中在诸如氮气等惰性气氛下进行。溶剂购买后直接使用。蒸发在旋转蒸发器中在减压条件下和 50℃ 的水浴中进行。液相色谱-质谱表征在 Finnigan HP1100 平台上使用 ESI 电离模式进行, 用 Navigator AQA 检测器检测正离子。分析用液相色谱分离在 4.6×30mm 的 C18 柱上进行, 对于流动相而言, 梯度: 2—95%乙腈水溶液, 6 分钟, 含 0.5%甲酸; 流速: 0.45ml/min。

保留时间 (t_R) 以分钟给出。薄层色谱在预涂布硅胶 60 F₂₅₄ 的玻璃衬板 (Merck) 上进行。制备型高效液相色谱通过 21×60mm 的 C18 柱进行, 对于流动相而言, 梯度: 2—95% 乙腈水溶液, 含 0.5% 甲酸。

中间产品的制备。实施例 A.

A1. 1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉



2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺

在 0℃ 下, 向氢化铝锂 (1.76g, 46.4mmol) 的四氢呋喃 (30ml) 悬浮液中滴加 1,3-二甲氧基-5-(2-硝基乙烯基) 苯 (2.43g, 11.6mmol; Gairaud CB, Lappin GR, J Org Chem, 1953, 18, 1) 的四氢呋喃 (70ml) 溶液。混合物在此温度下搅拌 30 分钟, 然后在回流条件下搅拌 4 小时。随后加入 2N 氢氧化钠溶液 (20ml) 使反应混合物中止反应, 在室温下继续搅拌 15 分钟。水溶液用乙酸乙酯萃取三次。用无水硫酸镁干燥混合的有机层, 过滤, 浓缩后得到标题中的化合物, 是一种黄色油状物。

N-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2-(4-氟代苯基)乙酰胺

向 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺 (1.01g, 5.57mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (50ml) 溶液中加入 4-氟代苯基乙酸 (860mg, 5.57mmol), 六氟磷酸(1-苯并三唑基氧基)三吡咯烷基磷 (3.17g) 和 N-乙基二异丙基胺 (2.2ml, 12.8mmol)。混合物在室温下搅拌 14 小时。加入水 (60ml), 混合物用乙酸乙酯 (4×60ml) 萃取。用盐水洗涤混合的有机层, 用无水硫酸镁干燥, 并在真空条件下浓缩。残

渣通过硅胶柱色谱法（乙酸乙酯 / 正己烷，7:3）纯化后，得到标题中的化合物，是一种黄色油状物。

1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

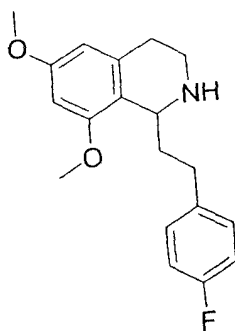
向搅拌着的N-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-2-(4-氟代苄基)乙酰胺（404mg, 1.27mmol）的乙腈（3ml）溶液中加入三氯氧化磷（350 μ l, 3.82mmol）。反应混合物在回流条件下搅拌30分钟。在减压条件下浓缩，得到残油，将其溶解在甲醇（10ml）中。在0℃下，向此溶液中分批加入硼氢化钠（340mg, 8.61mmol）。反应混合物暖至室温，搅拌14小时。反应混合物倾入水（15ml）中，用二氯甲烷萃取四次。用无水硫酸镁干燥混合的有机层，过滤，并在减压条件下浓缩。残渣通过闪柱色谱法（二氯甲烷 / 甲醇，9:1）纯化后，得到标题中的化合物，是一种褐色油状物。

实施例 A2-A4.

下列原材料按照实施例 A1 中所述方法进行制备：

- A2. 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A3. 1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A4. 1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A5. 1-[2-(4-氟代苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉



N-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-3-(4-氟代苯基)丙酰胺

2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺(1.20g, 6.62mmol)溶解在无水二甲基甲酰胺(50ml)中,加入3-(4-氟代苯基)丙酸(1.113g, 6.62mmol),六氟磷酸(1-苯并三唑基氧基)三吡咯烷基磷(3.77g)和二异丙基乙基胺(2.61ml, 15mmol)。混合物在室温下搅拌14小时。加入水(60ml),混合物用乙酸乙酯(4×60ml)萃取。用盐水洗涤混合的有机相,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在真空条件下浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/正己烷, 7:3)纯化后,得到标题中的化合物,是一种黄色油状物。

1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

向搅拌着的N-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基]-3-(4-氟代苯基)丙酰胺(1.25mg, 3.77mmol)的乙腈(12ml)溶液中加入三氯氧化磷(1.04ml, 11mmol)。反应混合物在回流条件下搅拌30分钟。在减压条件下浓缩,得到残油,将其溶解在甲醇(35ml)中。在0℃下,向此溶液中分批加入硼氢化钠(1.00g, 26.4mmol),反应混合物暖至室温,搅拌14小时。反应混合物倾入水(40ml)中,用二氯甲烷(4×40ml)萃取。用无水硫酸镁干燥混合的有机层,过滤,并在减压条件下浓缩。残渣通过闪柱色谱法(二氯甲烷/甲醇, 9:1)纯化后,得到标题中的化合物,是一种褐色油状物。

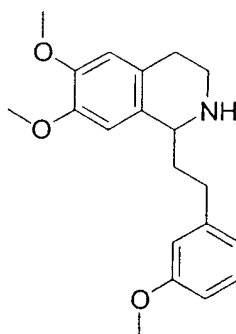
实施例 A6—A7.

下列原材料按照实施例 A5 中所述方法进行制备:

A6. 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A7. 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A8. 6,7-二甲氧基 1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉



N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺

向 3-(3-甲氧基苯基)丙酸 (1.19g, 6.62mmol) 和盐酸(3-二甲基氨基丙基)乙基碳二亚胺 (1.33g, 6.95mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 悬浮液中加入 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基胺 (1.20g, 6.62mmol)。混合物在室温下搅拌 14 小时。混合物倾入水 (100ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 中。连续用饱和碳酸氢钠溶液, 10%柠檬酸和饱和氯化钠溶液洗涤有机层。获得的有机层在减压条件下浓缩后, 得到标题中的化合物。

6,7-二甲氧基 1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉

向 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-(3-甲氧基苯基)丙酰胺 (2.21g, 6.44mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液中加入三氯化磷 (4.91ml, 32.2mmol), 获得的溶液回流 1 小时。冷却至室温, 在减压条件下除去溶剂。获得的油状物用甲醇 (20ml) 处理后, 再次蒸发。残渣溶解在冷却至 0℃ 的无水甲醇 (40ml) 中, 分批加入硼氢化钠 (1.21g, 32.0mmol)。获得的混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后蒸发。向此残渣中加入水 (150ml)。水层用二氯甲烷 (3×50ml) 萃取。用无水硫酸镁干燥混合的萃取液, 浓缩后得到标题中的化合物。

实施例 A9-A45.

下列原材料按照实施例 A8 中所述方法进行制备:

- A9. 1-[(*E*)-2-(2,3-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A10. 1-[(*E*)-2-(2,4-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A11. 1-[(*E*)-2-(2,5-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A12. 1-{2-[2,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A13. 1-[2-(2,5-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A14. 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A15. 1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A16. 1-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A17. 1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A18. 6,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A19. 6,7-二甲氧基-1-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A20. 6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基苯基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A21. 6,7-二甲氧基-1-苯乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A22. 1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

- A23. 1-(2,6-二氯苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A24. 1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A25. 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7,8-三甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A26. 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A27. 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A28. 1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A29. 1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A30. 1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A31. 1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A32. 1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A33. 1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A34. 1-苯基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A35. 6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g]异喹啉
- A36. 6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉
- A37. 6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

A38. 6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

A39. 6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

A40. 6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

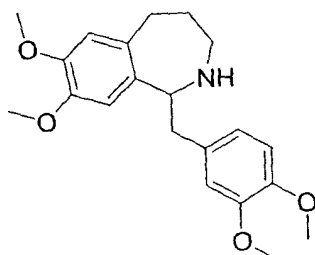
A41. 6,7-二甲氧基-1-(2-萘基)甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A42. 6,7-二甲氧基-1-苯氧基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A43. 7-苯氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A44. 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A45. 1-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂



3-(3,4-二甲氧基苄基)丙酰胺

在氮气保护下，向搅拌着的 3-(3,4-二甲氧基苄基)丙酸(10.0g, 47.6mmol)的四氢呋喃(175ml)溶液中加入三乙胺(7.3ml, 52.4mmol)。获得的混合物冷却至-10℃，然后滴加氯甲酸乙酯(5.0ml, 52mmol)。在-10℃下搅拌 20 分钟后，加入氢氧化铵(25%在水中, 105ml)的四氢呋喃(105ml)溶液，混合物在 15℃下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 1.5 小时。反应混合物在真空条件下浓缩，用

二氯甲烷萃取三次，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤混合的有机萃取液。用无水硫酸镁干燥有机相，过滤，浓缩后得到标题中的化合物，是一种无色固体。

3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基胺

3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺(11.1g, 53.0mmol)的无水四氢呋喃(400ml)溶液缓慢地加入搅拌着的并且冰冷冷却的氢化铝锂(4.02g, 106mmol)的无水四氢呋喃(170ml)悬浮液中。加入完全后，混合物在回流条件下搅拌2小时。冷却至0℃，滴加水(5ml)和1N氢氧化钠溶液(5ml)使过量的氢化物分解。将悬浮液过滤，蒸发。将残渣在水(40ml)和二氯甲烷(100ml)之间进行分配。用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并在减压条件下浓缩后，得到标题中的化合物，是一种黄色油状物。

2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基]乙酰胺

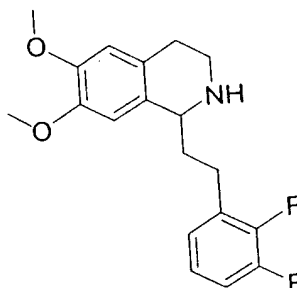
3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基胺(12.5g, 64.1mmol)和三乙胺(10ml, 71.8mmol)的无水四氢呋喃(70ml)溶液冷却至0℃，滴加(3,4-二甲氧基苯基)乙酐(13.8g, 64.1mmol)的四氢呋喃(28ml)溶液。在氮气保护下，在室温下搅拌13小时后，加入饱和碳酸氢钠水溶液，反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。用无水硫酸镁干燥有机相，过滤，并且蒸发掉溶剂。用甲苯洗涤残渣，干燥后得到标题中的化合物，是一种米黄色固体。

1-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂

在氮气保护下，2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基]乙酰胺(6.16g, 16.5mmol)和三氯化磷(4.95ml, 54.1mmol)的无水乙腈(185ml)混合液在回流条件下搅拌4小时。冷却后，将反应混合物蒸发，然后将残渣溶解在甲醇(125ml)中。溶液冷却至0℃，分批加入硼氢化钠(4.31g, 114mmol)。在氮气保护下，在0℃下搅拌2小时后，反应混合物倾入水中，用二氯甲烷萃取三次。用盐水洗涤混合的有机萃取液，用无水硫酸镁干燥，过滤，浓

缩后得到粗油状物。通过闪柱色谱法（二氯甲烷 / 甲醇，9/1）纯化后，得到标题中的化合物，是一种黄色油状物。

A46. 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉



3-(2,3-二氟苯基)丙酸

向 2,3-二氟肉桂酸（2.94g, 16mmol）的乙醇（100ml）溶液中加入钯（10% 在碳上，50mg），混合物用氢气（7.5bar）处理 15 小时。将悬浮液用塞里塑料过滤，蒸发掉溶剂，得到标题中的化合物。

1-[2-(2,3-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

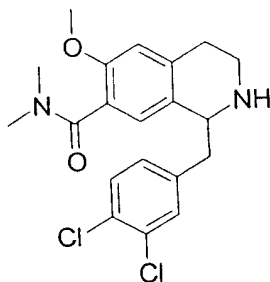
化合物按照实施例 A8 中所述方法，通过 3-(2,3-二氟苯基)丙酸和 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基胺制备。

实施例 A47.

下列原材料按照实施例 A46 中所述方法进行制备：

A47. 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A48. 1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸二甲基酰胺



2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)乙烯基胺

搅拌着的氢化铝锂 (8.0g, 0.21mol) 的四氢呋喃 (300ml) 悬浮液在冰浴中冷却, 滴加 4-苄氧基-3-甲氧基硝基苯乙烯 (15.0g, 52.6mmol) 的四氢呋喃 (300ml) 溶液。绿色的反应混合物暖至室温超过 0.5 小时后, 回流 4 小时。连续用水 (8ml), 15%氢氧化钠水溶液 (8ml) 和水 (24ml) 对灰色的反应混合物进行处理。获得的灰色悬浮液在 50℃下搅拌 20 分钟。将获得的黄色悬浮液过滤, 用乙酸乙酯洗涤残渣。蒸发混合的滤液, 得到标题中的化合物, 是一种黄色油状物, 可不经进一步纯化直接使用。

N-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(3,4-二氯苯基)乙酰胺

3,4-二氯苯基乙酸 (10.6g, 51.7mmol) 和 2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基) 乙烯基胺 (12.1g, 47mmol) 的甲苯 (100ml) 混合液在迪安-斯达克装置中加热回流 17 小时。反应冷却至室温。过滤, 得到标题中的化合物, 是一种黄色晶体。再次将滤液在迪安-斯达克装置中加热回流 16 小时, 然后冷却至室温。过滤, 得到另外一部分标题中的化合物, 是一种黄色晶体。将两批化合物混合在一起, 可不经进一步纯化直接使用。

7-苄氧基-1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

在室温下, 向 N-[2-(4-苄氧基-3-甲氧基苯基)乙烯基]-2-(3,4-二氯苯基)乙酰胺 (13.3g, 30mmol) 的乙腈 (100ml) 悬浮液中滴加三氯氧化磷 (8.1ml, 15.3g, 88mmol)。将获得的白色悬浮液加热至回流, 然后将获得的黄色溶液加热回流 3 小时。将暗黄色溶液冷却, 蒸发, 得到黄色油状物。将油状物溶解在甲醇 (100ml) 中, 蒸发后得到橙色固体。将此物质再溶解在甲醇 (100ml) 中, 并将溶液冷却至 0℃。分批加入硼氢化钠 (3.61g, 95mmol), 放出气体和大量的热。

获得的白色悬浮液在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (200ml) 和水 (200ml) 之间进行分配, 水相用乙酸乙酯 (3×200ml) 萃取。用水和盐水洗涤混合的有机相, 蒸发后得到标题中的化合物, 是一种暗黄色油状物, 可不经进一步纯化直接使用。

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇

向 7-苄氧基-1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (14.1g, 30mmol) 的甲醇 (150ml) 和 1,2-二氯苯 (30ml) 溶液中加入在活性炭上的 50% 钯 (500mg)。在大气压下, 先用氮气, 再用氢气冲洗反应器。在室温下搅拌 16 小时后, 反应混合物用 Hyflo 过滤, 蒸发后得到标题中的化合物, 是一种米黄色固体, 可不经进一步纯化直接使用。

1-(3,4-二氯苄基)-7-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯

向 1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇 (9.6g, 28mmol) 的异丙醇 (30ml) 溶液中滴加 1M 氢氧化钠水溶液 (30ml) 和二碳酸二叔丁酯 (6.7g, 30.8mmol)。获得的褐色溶液在室温下搅拌 30 分钟, 将获得的黄色溶液在乙酸乙酯 (50ml) 和水 (50ml) 之间进行分配。连续用水和盐水洗涤有机相, 蒸发后得到标题中的化合物, 是一种黄色油状物, 可不经进一步纯化直接使用。

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-7-三氟甲基磺酰氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯

向 1-(3,4-二氯苄基)-7-羟基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯 (12g, 27mmol) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液中加入三乙胺 (3.8ml, 27mmol)。反应混合物冷却至 0℃, 加入三氟甲基磺酸酐 (4.45ml, 27mmol)。获得的黄色溶液在室温下搅拌 30 分钟后, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 中。

水相用二氯甲烷 (2×100ml) 萃取, 用无水硫酸镁干燥混合的有机相, 过滤, 蒸发后得到标题中的化合物。通过从甲醇中结晶来进行纯化。将母液蒸发, 通过硅胶柱色谱法 (庚烷 / 乙醚, 9:1) 纯化后, 得到另外一些产物。

7-氰基-1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-7-三氟甲基磺酰氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯 (10g, 17mmol) 的含有刚干燥过的 4A 分子筛的二甲基甲酰胺 (15ml) 溶液中通 20 分钟氩气脱氧。此溶液在氩气保护下加入已脱氧的氰化锌 (4.6g, 34mmol) 的二甲基甲酰胺 (15ml) 悬浮液中。将获得的浅棕色悬浮液置于 120℃ 的油浴中。加入四(三苯基膦)钯 (1.0g), 褐色反应混合物在 120℃ 下搅拌 2 小时。反应混合物冷却至室温, 将其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。混合物用 Hyflo 过滤。水相用乙酸乙酯 (3×40ml) 萃取。用盐水洗涤混合的有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后蒸发。获得的黄色油状物部分固化。将混合物过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 得到标题中的化合物, 是一种白色晶体。将滤液蒸发, 通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯 / 庚烷, 1:4) 纯化后, 得到另外一些标题中的化合物, 是一种白色晶体。

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,7-二羧酸 2-叔丁基酯

向 7-氰基-1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯 (3.60g, 8.06mmol) 的苄醇 (10ml) 溶液中加入氢氧化钾 (3.00g), 反应混合物在 160℃ 下搅拌 0.5 小时。反应混合物冷却至室温, 用 2M 氯化氢水溶液进行酸化。反应混合物用乙酸乙酯 (3×20ml) 萃取。用盐水洗涤混合的有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发后得到一种黄色油状物。通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 甲醇, 19:1, 然后甲醇) 纯化后, 得到标题中的化合物, 是一种黄色固体。

1-(3,4-二氯苄基)-7-二甲基氨基甲酰基-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-异

喹啉-2-羧酸叔丁基酯

向 1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2,7-二羧酸 2-叔丁基酯 (1.0g, 2.1mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入盐酸二甲胺 (0.35g, 4.3mmol), 1-羟基苯并三唑 (65mg, 0.43mmol), 4-二甲基氨基吡啶 (52mg, 0.43mmol) 和盐酸 *N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺 (493mg, 2.6mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷稀释细的黄色悬浮液, 用 1M 氯化氢水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥有机相, 过滤, 蒸发后得到标题中的化合物。

1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸二甲酰胺

1-(3,4-二氯苄基)-7-二甲基氨基甲酰基-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-羧酸叔丁基酯 (1.0g, 2.0mmol) 的 4M 氯化氢的二氧六环溶液在 0°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物蒸发, 得到标题中的化合物, 是一种白色固体。

实施例 A49—A50.

下列原材料按照实施例 A48 中所述方法进行制备:

- A49. 1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酰胺
- A50. 1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸丙酰胺

实施例 A51—A52.

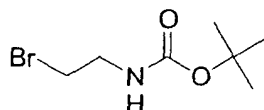
对映纯的原材料按照 Polniaszek R.P. et al., J. Am. Chem. Soc. (1989) 111, 4859-4863 中所述方法进行制备。

A51. (*R*)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

A52. (*R*)-1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉

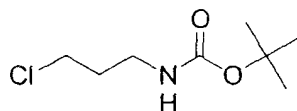
中间产品的制备。实施例 B.

B1. (2-溴代乙基)氨基甲酸叔丁基酯



向 1N 氢氧化钠水溶液 (200ml) 中加入甲醇 (400ml), 获得的溶液冷却至 20 °C。一次性加入氢溴酸 2-溴代乙基胺 (25.0g, 122mmol), 然后加入二碳酸二叔丁酯 (26.6g, 122mmol)。反应混合物搅拌 2.5 小时。在旋转蒸发器中除去甲醇, 水悬浮液用二氯甲烷 (2×175ml) 萃取。混合的有机相用 5%柠檬酸水溶液 (300ml) 萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发后得到标题中的化合物。

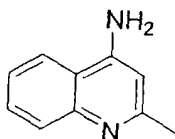
B2. (3-氯代丙基)氨基甲酸叔丁基酯



此物质按照类似于实施例 B1 的方法通过 3-氯代丙基胺制备。

中间产品的制备。实施例 C.

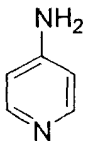
C1. 4-氨基-2-甲基喹啉



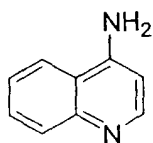
此物质从市场上获得。

C2. 4-氨基吡啶

此物质从市场上获得。

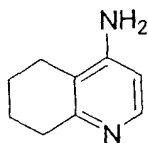


C3. 4-氨基喹啉



按照 Shinkai H et al., “4-氨基喹啉: 具有止痛作用的新的孤啡肽拮抗剂”, J. Med. Chem. (2000) 43, 4667-4677 中所述方法, 通过市场上获得的 4-硝基喹啉基 N-氧化物制备。

C4. 4-氨基-6, 7, 8, 9-四氢喹啉



6, 7, 8, 9-四氢喹啉-N-氧化物

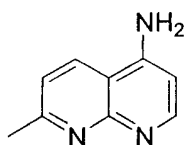
5, 6, 7, 8-四氢喹啉 (2.66ml, 20mmol) 的四氢呋喃 (125ml) 溶液冷却至 0℃, 加入间氯过苯甲酸 (3.8g, 22mmol) 的四氢呋喃 (25ml) 溶液。0.5 小时后, 混合物在真空条件下蒸发, 然后再溶解在二氯甲烷 (75ml) 中。用氢氧化钠 (1M, 20ml) 和柠檬酸 (10%, 20ml) 洗涤溶液, 干燥, 蒸发后得到标题中的化合物。

4-硝基-6, 7, 8, 9-四氢喹啉-N-氧化物

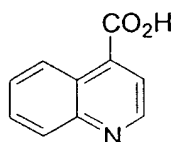
5, 6, 7, 8-四氢喹啉-N-氧化物 (298ml, 2mmol) 用冷却的硝酸 (100%, 0.5ml) 和硫酸 (98%, 0.7ml) 的混合物进行处理。混合物在 80℃ 下加热 2 小时, 倾入冰 (100g) 中, 用二氯甲烷 (30ml) 萃取。有机相干燥, 蒸发后得到标题中的化合物。

4-氨基-6,7,8,9-四氢喹啉

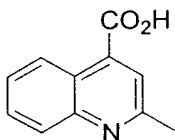
按照实施例 C3 中所述方法通过 4-硝基-6,7,8,9-四氢喹啉-N-氧化物制备。

C5. 4-氨基-7-甲基[1,8]二氮杂萘

按照 Barlin GB, Tan WL, “潜在的抗疟药。I 1,8-二氮杂萘”, Aust J Chem (1984) 37, 1065-1073. Radivov R, Haimova M, Simova E, “通过 ortho-Lithiation 反应合成 4-氨基-3-吡啶基和 4-氨基-5-嘧啶基芳基酮和相关的化合物”, Synthesis (1986), 886-891 中所述方法进行制备。

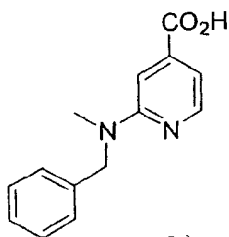
C6. 喹啉-4-羧酸

此物质从市场上获得。

C7. 2-甲基喹啉-4-羧酸

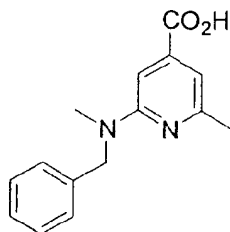
此物质按照 Brasyunas VB et al., “喹啉-4-羧酸及其衍生物的合成”, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) (1988) 670-673 中所述方法, 通过靛红和丙酮反应进行制备。

C8. 2-(苄基甲基氨基)异烟酸



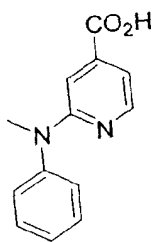
2-氯代吡啶-4-羧酸 (300mg, 1.9mmol), 苄基甲基胺 (230mg, 1.9mmol) 和三乙胺 (192mg, 1.9mmol) 的混合物在 120℃ 下加热 12 小时。将残渣溶解在二氯甲烷 (30ml) 中, 用 1M 氢氧化钠溶液 (3×5ml) 萃取。调节水相的 PH 至 2, 用乙酸乙酯 (6×5ml) 萃取。有机相混合在一起, 用无水硫酸镁干燥, 蒸发后得到标题中的化合物。

C9. 2-(苄基甲基氨基)-6-甲基异烟酸



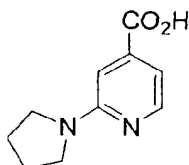
此物质按照类似于实施例 C8 的方法, 通过 2-氯-6-甲基吡啶-4-羧酸和苄基甲基胺反应进行制备。

C10. 2-(甲基苯基氨基)异烟酸



此物质按照类似于实施例 C8 的方法, 通过 2-氯代吡啶-4-羧酸和 N-甲基苯胺反应进行制备。

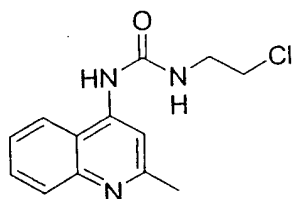
C11. 2-(1-吡咯烷基)异烟酸



此物质按照类似于实施例 C8 的方法，通过 2-氯代吡啶-4-羧酸和吡咯烷反应进行制备。

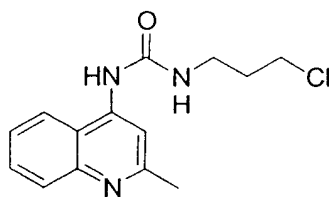
中间产品的制备。实施例 D.

D1. 1-(2-氯代乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲



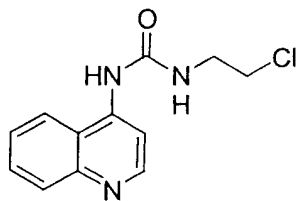
在室温下，向 4-氨基-2-甲基喹啉（实施例 C1，12.6g，80mmol）的四氢呋喃（480ml）溶液中加入异氰酸 2-氯代乙基酯（10.2ml，120mmol）。反应混合物在室温下搅拌 40 小时。加入甲醇（100ml），再继续搅拌若干小时。将反应混合物蒸发，残渣溶解在二氯甲烷中。将有机相和 1N 盐酸（250ml）一起摇动，通过过滤收集获得的沉淀。用二氯甲烷（100ml），饱和碳酸氢钠溶液（2×100ml）和水（4×100ml）洗涤固体。获得的固体在高真空条件下，在室温下干燥 14 小时后，得到标题中的化合物。

D2. 1-(3-氯代丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲



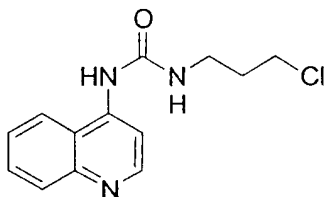
标题中的化合物按照类似于实施例 D1 的方法，通过 4-氨基-2-甲基喹啉（实施例 C1）和异氰酸 3-氯代丙基酯制备。

D3. 1-(2-氯代乙基)-3-(4-喹啉基)脲



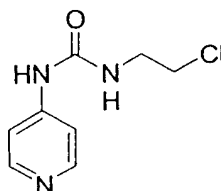
标题中的化合物按照类似于实施例 D1 的方法, 通过 4-氨基-2-喹啉 (实施例 C3) 和异氰酸 2-氯代丙基酯制备。

D4. 1-(3-氯代丙基)-3-(4-喹啉基)脲



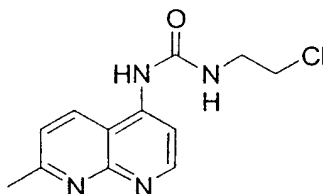
标题中的化合物按照类似于实施例 D1 的方法, 通过 4-氨基-2-喹啉 (实施例 C3) 和异氰酸 3-氯代丙基酯制备。

D5. 1-(2-氯代乙基)-3-(4-吡啶基)脲



标题中的化合物按照类似于实施例 D1 的方法, 通过 4-氨基吡啶 (实施例 C2) 和异氰酸 2-氯代乙基酯制备。

D6. 1-(2-氯代乙基)-3-[4-(7-甲基[1,8]二氮杂萘基)]脲

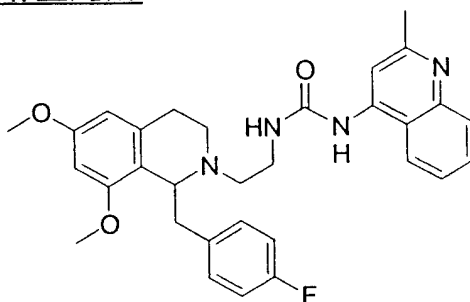


标题中的化合物按照类似于实施例 D1 的方法, 通过 4-氨基-7-甲基[1,8]二氮杂萘 (实施例 C5) 和异氰酸 2-氯代乙基酯制备。

最终产物的制备

实施例 1.

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲



向 1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉（实施例 A1, 50mg, 0.16mmol）的无水四氢呋喃（2.5ml）溶液中加入 1-(2-氯代乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲（实施例 D1, 43.8mg, 0.16mmol），三乙胺（34.6μl, 0.25mmol）和碘化钠（2.5mg, 0.017mmol）。混合物在密闭的烧瓶中在 75℃下搅拌 5 天。将反应混合物蒸发，残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后，得到标题中的化合物。

LC-MS（乙腈 / 水，1:1） t_R = 0.93 分钟， m/z = 529.3 ($M+1$)

实施例 2-6.

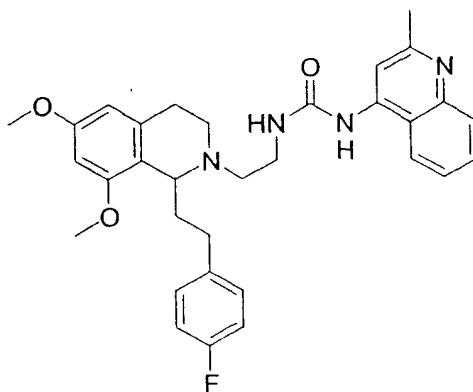
下表中列出的更多实施例按照实施例 1 中所述方法，通过实施例 A1 至 A4 和实施例 D1 或 D3 开始制备。

实施例序号	实施例	t_R	$[M+H]^+$
2	1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	0.97	547.30

3	1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.05	559.70
4	1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	0.80	533.30
5	1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.13	545.24
6	1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	0.78	515.30

实施例 7.

1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲



1-[2-(4-氟代苄基)乙基]-6,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (实施例 A5, 100mg, 0.317mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (3.0ml) 中, 加入 1-(2-氯代乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲 (实施例 D1, 83.6mg, 0.317mmol), 三乙胺 (66.2μl, 0.475mmol) 和碘化钠 (4.8mg, 0.032mmol)。混合物在密闭的烧瓶中在 75℃ 下搅拌 5 天。将反应混合物蒸发, 残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后, 得到标题中的化合物。

LC-MS (乙腈 / 水, 1:1) t_R = 1.11 分钟, m/z = 543.5 ($M+1$)

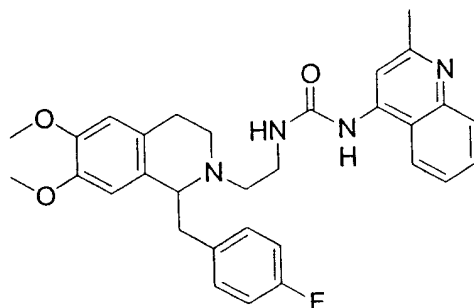
实施例 8-12.

下表中列出的更多实施例按照实施例 7 中所述方法, 通过实施例 A5 至 A7 和实施例 D1 或 D3 开始制备。

实施例序号	实施例	t_R	$[M+H]^+$
8	1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.16	561.34
9	1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.15	547.32
10	1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.16	561.33
11	1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.16	547.31
12	1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.15	529.30

实施例 13.

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲



向 1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(实施例 A31, 0.16g, 0.50mmol) 的四氢呋喃(2ml)溶液中加入 1-(2-氯代乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲(实施例 D1, 0.18g, 0.60mmol), 固体碳酸氢钠(50mg, 0.6mmol) 和碘化钠(15mg, 0.1mmol)。混合物在密闭的烧瓶中在 70℃下搅拌 5 天。将混合物蒸发, 残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后, 得到标题中的化合物。

LC-MS (乙腈/水, 1:1) t_R = 1.10 分钟, m/z = 529.19 (M+1)

实施例 14—105.

下表中列出的更多实施例按照实施例 13 中所述方法, 通过实施例 A1 至 A52 和实施例 D1 至 D5 开始制备。和实施例 D1 至 D5 开始制备。

实施 例序 号	实施例	t_R	$[M+H]^+$
14	1-(2-(2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢苯并[c]氮杂基])乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.01	585.19
15	1-(2-(2-{1-[(<i>E</i>)-2-(2,4-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.13	559.31
16	1-(2-(2-{1-[(<i>E</i>)-2-(2,5-二氟苯基)乙烯基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.13	559.30
17	1-(2-(2-{1-[2-(2,3-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.14	561.33
18	1-(2-(2-{1-[2-(2,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.14	561.34
19	1-(2-(2-(1-{2-[2,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基))乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.18	661.30

20	1-(2-(2-{1-[2-(2,5-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.14	561.32
21	1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.14	561.32
22	1-(2-(2-{1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.09	585.37
23	1-(2-(2-(1-{2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.19	661.30
24	1-(2-(2-{1-[2-(4-氟代苯基)乙基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.14	543.32
25	1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.13	555.36
26	1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.13	555.36
27	1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.13	555.37
28	1-(2-(2-{6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基苯基)乙基]-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基})乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.17	593.35
29	1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.11	525.22
30	1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲	1.07	461.12

31	1-{2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.11	511.07
32	1-{3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]丙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.11	539.26
33	1-{3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]丙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.10	525.18
34	1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.14	555.21
35	1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	0.99	491.07
36	1-(2-{2-[1-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基甲基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.06	541.07
37	1-{2-[2-(1-苄基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲	1.03	387.12
38	1-{2-[2-(1-苄基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.10	437.08
39	1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.09	511.17
40	1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲	0.98	447.10
41	1-{2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.07	497.08
42	1-{2-[2-(1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲	1.06	417.09
43	1-{2-[2-(1-苄基-6-甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.11	467.12

44	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2-萘基甲基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.10	497.10
45	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2-萘基甲基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.12	547.14
46	1-(2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯氧基甲基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基])乙基)-3-(4-吡啶基)脲	0.98	463.09
47	1-{3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]丙基}-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.08	525.25
48	1-{3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基)]丙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.04	511.17
49	1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.04	507.10
50	1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.10	557.11
51	1-(2-{2-[1-(2,6-二氯苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.12	579.26
52	1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.04	483.10
53	1-(2-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.10	533.04
54	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7,8-三甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.10	587.11

55	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	0.94	507.16
56	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.01	557.12
57	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(5,6,7,8-四氢喹啉基)]脲	0.83	561.30
58	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.11	571.21
59	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.08	507.16
60	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.11	557.18
61	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.02	477.10
62	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.08	527.10
63	1-(2-{2-[1-(3-氟-4-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.11	559.33
64	1-(2-{2-[1-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.15	597.33

65	1-(2-{2-[1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.09	481.04
66	1-(2-{2-[1-(4-氯代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.11	531.08
67	1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.01	465.11
68	1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.09	515.06
69	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.00	537.17
70	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(2,3,4-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.08	587.09
71	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.12	601.29
72	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	0.96	537.09
73	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.03	587.11
74	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.00	477.11
75	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.08	527.10

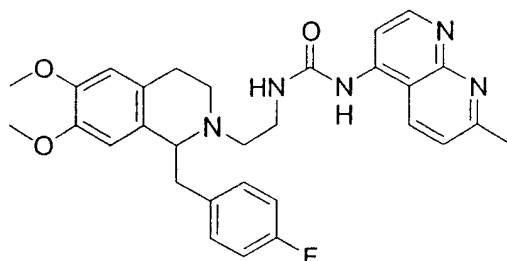
76	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	0.99	477.12
77	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.07	527.11
78	1-(3-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.09	547.18
79	1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.03	585.20
80	1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.01	571.19
81	1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}丙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.11	585.21
82	1-(3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.11	571.21
83	1-(3-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}丙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.07	529.22
84	1-(2-{6-[5-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二氢-5 <i>H</i> -[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5- <i>g</i>]异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	0.99	491.09
85	1-(2-{6-[5-(3,4-二甲氧基苄基)-7,8-二氢-5 <i>H</i> -[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5- <i>g</i>]异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.07	541.08
86	1-(2-{7-[6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,8,9-四氢-6 <i>H</i> -[1,4]二氧杂环己烯并[2,3- <i>g</i>]异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.00	505.07

87	1-(2-{7-[6-(3,4-二甲氧基苄基)-2,3,8,9-四氢-6H-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-g]异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.06	555.08
88	1-{2-[2-(1-二苯甲基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.14	573.11
89	1-{2-[2-(1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲	1.10	523.07
90	1-{2-[2-(1-二苯甲基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.12	573.08
91	1-{2-[2-(1-苯基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基}-3-(4-吡啶基)脲	1.09	447.15
92	1-{2-[2-(1-苯基-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基}-3-(4-喹啉基)脲	1.13	497.09
93	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.11	557.08
94	1-(2-{2-[1-(2,5-二甲氧基苄基)-5,8-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.14	557.12
95	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-(4-吡啶基)脲	1.08	475.12
96	1-(2-{2-[6,7-二甲氧基-1-(1-苯基丙基)-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.11	525.09
97	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.29	585.29
98	1-(2-{2-[(R)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	1.05	571.35

99	1-(2-{2-[(<i>R</i>)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-(4-喹啉基)脲	1.01	557.14
100	1-(2-{2-[(<i>R</i>)-1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	0.77	529.08
101	1-(2-{2-[7-苄氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	0.82	647.1
102	1-(2-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲	0.77	541.13
103	1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酰胺	0.78	606.13
104	1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸丙酰胺	0.82	634.04
105	1-(3,4-二氯苄基)-6-甲氧基-2-(2-{3-[4-(2-甲基喹啉基)]脲基}乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸二甲基酰胺	0.78	620.00

实施例 106.

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(7-甲基[1,8]二氮杂萘基)]脲



106.1. (2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)氨基甲酸叔丁基酯

向 1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (实施例 A31, 1.05g, 3.5mmol) 的四氢呋喃 (40ml) 溶液中加入 (2-溴代乙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (实施例 B1, 0.94g, 4.2mmol) 和二异丙基乙基胺。反应混合物在密闭的烧瓶中在 70℃ 下搅拌 5 天。冷却至室温, 将反应混合物蒸干, 残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后, 得到标题中的化合物。

106.2. 1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(7-甲基[1,8]二氮杂萘基)]脲

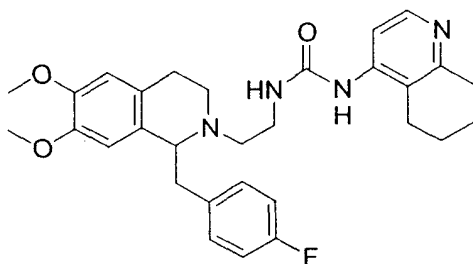
向搅拌着的 (2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (实施例 106.1, 0.22g, 0.5mmol) 的冰醋酸 (1ml) 溶液中加入浓盐酸 (0.1ml)。5 分钟后, 将反应混合物在三氯甲烷 (20ml) 和 1N 氢氧化钠溶液 (15ml) 之间进行分配。将有机相蒸发。残渣溶解在二甲亚砜 (2ml) 中, 并用羰基二咪唑 (0.2g, 0.6mmol, 1.2eq) 进行处理。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后加入 4-氨基-7-甲基[1,8]二氮杂萘 (实施例 C5, 0.19g, 0.6mmol)。向获得的溶液中一次性加入双(三甲基硅基)氨基钠 (2M 在四氢呋喃中, 1.25ml, 2.5mmol)。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入水 (0.4ml)。将

反应混合物蒸发，残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后，得到标题中的化合物。

LC-MS (乙腈 / 水, 1:1) $t_R = 0.92$ 分钟, $m/z = 530.3$ (M+1)

实施例 107.

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)-3-[4-(5,6,7,8-四氢喹啉基)]脲

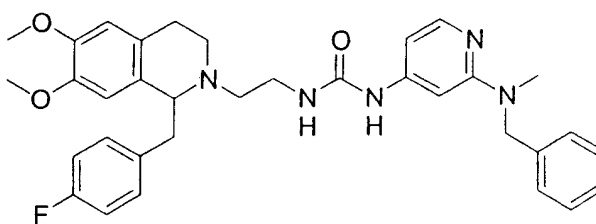


向搅拌着的(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)氨基甲酸叔丁基酯(实施例 106.1, 0.22g, 0.5mmol)的冰醋酸(1ml)溶液中加入浓盐酸(0.1ml)。5 分钟后,将反应混合物在三氯甲烷(20ml)和 1N 氢氧化钠溶液(15ml)之间进行分配。将有机相蒸发。残渣溶解在二甲亚砜(2ml)中,并用羰基二咪唑(0.2g, 0.6mmol, 1.2eq)进行处理。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后加入 4-氨基-5,6,7,8-四氢喹啉(实施例 C4, 0.19g, 0.6mmol)。向获得的溶液中一次性加入双(三甲基硅基)氨基钠(2M 在四氢呋喃中, 1.25ml, 2.5mmol)。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后加入水(0.4ml)。将反应混合物蒸发,残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后,得到标题中的化合物。

LC-MS (乙腈 / 水, 1:1) $t_R = 0.92$ 分钟, $m/z = 519.3$ (M+1)

实施例 108.

1-[4-(2-苄基甲基氨基)吡啶基]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)脲



108.1. 苄基-[2-(4-异氰酸吡啶基)]甲基胺

在 0℃下，向 2-(苄基甲基氨基)异烟酸（实施例 C8，780mg，3.2mmol）的二甲基甲酰胺（10ml）溶液中加入三乙胺（360mg，3.5mmol）。5 分钟后，加入二苯基磷酰基叠氮（975mg，3.5mmol），在 0℃下继续搅拌 2 小时，然后在 20℃下搅拌 12 小时。加入冰（10g）中止反应，用乙醚（6×30ml）萃取。连续用饱和碳酸氢钠溶液（2×15ml）和水（2×10ml）洗涤混合的有机层，然后在真空条件下不加热进行蒸发。残渣溶解在无水甲苯（16ml）中，加热回流 2 小时。获得的溶液可不进一步分离出标题中的化合物直接使用。

108.2. 1-[4-(2-苄基甲基氨基)吡啶基]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)脲

向搅拌着的(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基)氨基甲酸叔丁基酯（实施例 106.1，0.22g，0.5mmol）的二氯甲烷（1ml）溶液中加入三乙胺（1ml）。2 小时后，将反应混合物蒸发，然后在二氯甲烷（20ml）和 1N 氢氧化钠溶液（15ml）之间进行分配。用无水硫酸镁干燥有机相，然后蒸发。残渣溶解在二氯甲烷（2ml）中，加入刚制备的苄基-[2-(4-异氰酸吡啶基)]甲基胺（实施例 108.1，95.7mg，0.40mmol）的甲苯（2ml）溶液。混合物在 20℃下搅拌 15 小时。将溶剂蒸发，通过高效液相色谱法纯化后，得到标题中的化合物。

LC-MS（乙腈 / 水，1:1） t_R = 0.73 分钟， m/z = 584.3 (M+1)

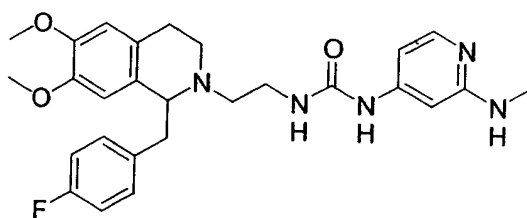
实施例 109-111.

下表中列出的更多实施例按照实施例 108 中所述方法, 通过实施例 106.1 和实施例 C9 至 C11 开始制备。

实施例序号	实施例	t_R	$[M+H]^+$
109	1-[2-(苄基甲基氨基)-6-甲基-4-吡啶基]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)脲	0.76	598.43
110	1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-{4-[2-甲基苯基氨基]吡啶基}脲	0.80	570.10
111	1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1 <i>H</i> -异喹啉基]}乙基)-3-{4-[2-(1-吡咯烷基)吡啶基]}脲	0.77	534.09

实施例 112.

1-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)-3-{4-[2-(1-甲基氨基)吡啶基]}脲



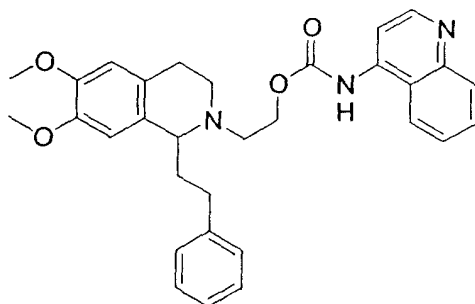
向 1-[4-(2-苄基甲基氨基)吡啶基]-3-(2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉基]}乙基)脲(实施例 108, 0.12g,

0.2mmol) 和钯(10%在碳上, 20mg) 的甲醇(10ml) 混合液中加入盐酸(1N, 0.2ml)。使氢气通过溶液 0.5 小时, 溶液在氢气压下搅拌 15 小时。将溶液过滤, 蒸发后得到标题中的化合物。

LC-MS (乙腈 / 水, 1:1) $t_R = 0.77$ 分钟, $m/z = 534.09$ (M+1)

实施例 113.

4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基酯



113.1. 2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙醇

向 6,7-二甲氧基-1-苯乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (实施例 A21, 59.5mg, 0.2mmol) 和 2-溴代乙醇 (28.3 μ l, 0.4mmol) 的四氢吡喃 (3ml) 溶液用二异丙基乙基胺 (68 μ l, 0.4mmol) 进行处理, 反应混合物在密闭的烧瓶中在 90℃ 下加热 5 天。将反应混合物蒸干, 残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后, 得到标题中的化合物。

113.2. 4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基酯

向 2-[2-(6,7-二甲氧基-1-苯乙基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙醇 (实施例 113.1, 29.7mg, 0.087mmol) 的四氢呋喃 (1ml) 溶液中加入羰基二咪唑 (28.2mg, 0.174mmol, 2.0eq)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后加入 4-

氨基喹啉（实施例 C3，14mg，0.1mmol）。向获得的溶液中一次性加入双（三甲基硅基）氨基钠（2M 在四氢呋喃中，218 μ l，0.44mmol）。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加入水 / 乙酸（9:1，0.4ml）。将反应混合物蒸发，残渣通过制备型高效液相色谱法纯化后，得到标题中的化合物。

LC-MS（乙腈 / 水，1:1） t_R = 1.17 分钟， m/z = 512.19 (M+1)

实施例 114-120.

下表中列出的更多实施例按照实施例 113 中所述方法，通过实施例 A1 至 A52 和实施例 C1 至 C3 开始制备。

实施例序号	实施例	t_R	$[M+H]^+$
114	4-喹啉基氨基甲酸 2-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]乙基酯	1.09	498.19
115	4-喹啉基氨基甲酸 2-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}乙基酯	1.12	516.16
116	4-喹啉基氨基甲酸 3-[2-(1-苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]丙基酯	1.05	512.15
117	4-喹啉基氨基甲酸 3-[2-(6,7-二甲氧基-1-苄乙基-3,4-二氢-1H-异喹啉基)]丙基酯	1.10	526.19
118	4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(3,4-二氟苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}丙基酯	1.10	548.18
119	4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,8-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}丙基酯	1.10	572.25
120	4-喹啉基氨基甲酸 3-{2-[1-(4-氟代苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉基]}丙基酯	1.08	530.12

实施例 121.

体外生物学表征

符合通式 1 的化合物对尾加压素 II 的作用的抑制活性可通过下文所述的试验方法来说明:

1) 结合在横纹肌肉瘤细胞系上的人[125 I]—尾加压素 II 的抑制

全细胞人[125 I]—尾加压素 II 结合使用从人获得的 TE—671 横纹肌肉瘤细胞 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, cell line #ACC-263), 采用全细胞内皮素结合测定中的方法进行(Breu V et al., Ro-46-2005——一种新的合成的内皮素 A 和内皮素 B 受体的非肽拮抗剂的体外表征, FEBS Lett. 1993, 334, 210-214)。

测定在 250 μ l Dubecco 改良细胞培养液中进行, pH 7.4 (GIBCO BRL, CatNo 31885-023), 包括 25mM 二羟乙基呱嗪乙烷磺酸 (Fluka, CatNo 05473), 1.0%二甲亚砜 (Fluka, CatNo 41644) 和 0.5% (w/v) 牛血清蛋白第五组分 (Fluka, CatNo 05473), 测定在聚丙烯微量滴定板 (Nunc, CatNo 442587) 中进行。300,000 悬浮细胞在轻微的摇动下, 与 20pM 人[125 I]—尾加压素 II (Anawa Trading SA, Wangen, Switzerland, 2130Ci/mmol) 和不断增加浓度的非标记拮抗剂在 20 $^{\circ}$ C 下孵育 4 小时。最大结合和最小结合分别从有 100nM 非标记尾加压素 II 和无 100nM 非标记尾加压素 II 的样品中获得。在 4 小时的孵育期后, 细胞在 GF/C 过滤板 (Packard, CatNo 6005174) 上进行过滤。干燥过滤板, 然后向每个孔中加入 50 μ l 液闪合剂 (Packard, MicroScint 20, CatNo 6013621)。在微板计数器 (Packard, Bioscience, TopCount NXT) 中对过滤板进行计数。

所有试验化合物均被溶解, 稀释在 100%二甲亚砜中。在测定之前, 将测定缓冲液稀释 10 倍。在测定中, 二甲亚砜的最终浓度为 1.0%, 此时对结合无影响。半数抑制浓度值 (IC₅₀) 定义为能抑制 50%的[125 I]—人尾加压素 II 特定结合

的拮抗剂的浓度。特定结合是上述的最大结合和最小结合之差。对非标记人尾加压素 II 而言，我们发现了 0.206nM 处的半数抑制浓度 (IC₅₀) 值。在测定中，本发明中的化合物的半数抑制浓度 (IC₅₀) 值在 1 至 10000 之间。特定实施例的半数抑制浓度 (IC₅₀) 值如下表所示：

实施例	半数抑制浓度 [nM]
20	67
22	63
29	125
58	550

2) 离体大鼠主动脉弓上人尾加压素 II 诱导的收缩反应的抑制

对成年 Wistar 大鼠进行麻醉 (二氧化碳吸入剂) 和放血。其主动脉弓被切除，解剖，然后切入 3 个 3mm 的环中，环#1 是更近端的，环#3 是更远端的。每个环都悬浮在 10ml 隔离的器官浴中，其中充满克雷布斯-汉斯莱特溶液 (以 mM 为单位：氯化钠 115，氯化钾 4.7，硫酸镁 1.2，磷酸二氢钾 1.5，碳酸氢钠 25，氯化钙 2.5，葡萄糖 10；PH 7.4)，温度保持在 37°C，并且充有 95% 氧气和 5% 二氧化碳。环被连接到压力传感器上，记录下等轴张力 (EMKA Technologies SA, Paris, France)。环被牵张至静止张力为 3g。与试验化合物或其载体 (二甲亚砜, 10μl) 一起孵育 20 分钟后，加入累计剂量的人尾加压素 II (10^{-11} M 至 10^{-6} M)。对非标记人尾加压素 II 而言，我们发现了半数有效浓度值为 1.09 ± 0.1 nM。试验化合物的功能性抑制潜能通过按照公式： $pd2' = \log (CR-1) - \log [B]$ 计算 $pd2'$ 进行评价，其中 CR 是无拮抗剂时和有拮抗剂时最大效应的比值，[B] 是拮抗剂的浓度。特定实施例的 $pd2'$ 值如下表所示：

实施例	$pd2'$
29	5.23
93	5.45