

[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 200580019205.3

[51] Int. Cl.

C07D 221/04 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 241/40 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 23 日

[11] 公开号 CN 1968931A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 239/70 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

[22] 申请日 2005.6.7

[21] 申请号 200580019205.3

[30] 优先权

[32] 2004.6.10 [33] US [31] 60/578,500

[86] 国际申请 PCT/CA2005/000891 2005.6.7

[87] 国际公布 WO2005/121095 英 2005.12.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.11

[71] 申请人 默克弗罗斯特加拿大有限公司

地址 加拿大魁北克省

[72] 发明人 N·拉尚斯 P·罗伊

Y·勒布兰克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 李炳爱

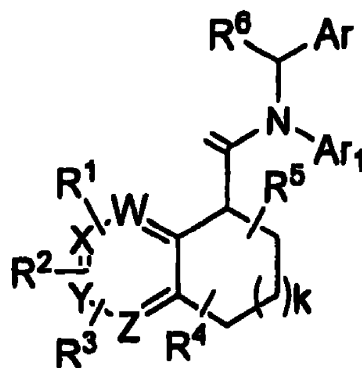
权利要求书 10 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

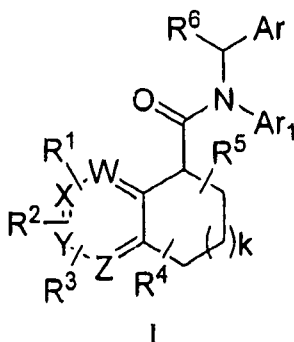
作为 C5A 拮抗剂的吡啶类似物

[57] 摘要

本发明提供了新的式 I 化合物, 所述化合物是 C5a 受体拮抗剂。本发明化合物可用于治疗各种 C5a - 介导的疾病和病症; 因此, 本发明提供了使用本文描述的新化合物来治疗 C5a 介导的疾病的方法, 以及含有它们的药物组合物。



1. 式 I 化合物



或其可药用盐，或者当 W、X、Y 和 Z 当中仅有一个是-N-时，其 N-氧化物，其中：

W、X、Y 和 Z 分别独立地选自-CH-和-N，

条件是，W、X、Y 和 Z 当中至少有一个、但不超过两个是-N-，并且进一步条件是，当 W、X、Y 和 Z 当中有两个是-N-时，则 R³ 不存在，

k 是 0、1、2 或 3；

R¹ 和 R² 以及 R³ 分别独立地选自

- (1) 氢，
- (2) -C₁₋₆ 烷基，
- (3) -OC₁₋₆ 烷基，
- (4) -SC₁₋₆ 烷基，
- (5) -C₂₋₆ 链烯基，
- (6) -C₃₋₆ 环烷基，
- (7) 芳基，
- (8) 杂芳基，
- (9) 杂环基，
- (10) -C₁₋₆ 烷基芳基，
- (11) -C₁₋₆ 烷基杂芳基，
- (12) -C₁₋₆ 烷基杂环基，
- (13) -O-芳基，
- (14) -O-杂芳基，

- (15) -O-杂环基,
- (16) -OC₁₋₆ 烷基芳基,
- (17) -OC₁₋₆ 烷基杂芳基,
- (18) -OC₁₋₆ 烷基杂环基,
- (19) 卤素,
- (20) -CN,
- (21) -NO₂,
- (22) -C(O)-C₁₋₆ 烷基,
- (23) -C(O)-芳基,
- (24) -C(O)-杂芳基,
- (25) -C(O)-杂环基,
- (26) -C(O)-C₁₋₆ 烷基,
- (27) -NH-C₁₋₆ 烷基,
- (28) -N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)
- (29) -C(O)-NH₂,
- (30) -C(O)-NH-C₁₋₆ 烷基,
- (31) -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基), 和
- (32) S(O)_n-C₁₋₆ 烷基,

其中定义(1) - (18)和(22) - (32)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、-CN、-NO₂、NH₂ 的取代基取代;

R⁴ 和 R⁵ 分别独立地选自

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆ 烷基,
- (3) -OC₁₋₆ 烷基,
- (4) -SC₁₋₆ 烷基,
- (5) -C₂₋₆ 链烯基,
- (6) -C₃₋₆ 环烷基,
- (7) 芳基,
- (8) 杂芳基,
- (9) 杂环基,
- (10) -C₁₋₆ 烷基芳基,
- (11) -C₁₋₆ 烷基杂芳基,

- (12) -C₁₋₆ 烷基杂环基,
- (13) -O-芳基,
- (14) -O-杂芳基,
- (15) -O-杂环基,
- (16) -OC₁₋₆ 烷基芳基,
- (17) -OC₁₋₆ 烷基杂芳基,
- (18) -OC₁₋₆ 烷基杂环基,
- (19) 卤素,
- (20) -CN,
- (21) -NO₂,
- (22) -C(O)-C₁₋₆ 烷基,
- (23) -C(O)-芳基,
- (24) -C(O)-杂芳基,
- (25) -C(O)-杂环基,
- (26) -C(O)-C₁₋₆ 烷基,
- (27) NH₂,
- (28) -NH-C₁₋₆ 烷基,
- (29) -N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)
- (30) -C(O)-NH₂,
- (31) -C(O)-NH-C₁₋₆ 烷基,
- (32) -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基),
- (33) -SH, 和

(34) S(O)_n-C₁₋₆ 烷基, 其中 n 是 1 或 2;

其中定义(1) - (18)和(22) - (32)以及(34)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、-CN、-NO₂ 和 NH₂ 的取代基取代;

R⁶ 是氢或 C₁₋₃ 烷基, 所述烷基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

- (1) -卤素,
- (2) -NR⁷R⁸,
- (3) 芳基,
- (4) -OC₁₋₃ 烷基,
- (5) -SC₁₋₃ 烷基,

(6) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基, 和

(7) 羟基;

每个 R^7 和每个 R^8 分别独立地为氢或 C_{1-3} 烷基, 所述烷基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

(1) -卤素,

(2) C_{1-3} 烷基,

(3) $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,

(4) $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基,

(5) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,

Ar 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

(1) -卤素,

(2) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基,

(3) $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

(4) 芳基,

(5) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,

(6) $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, 和

(7) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基;

Ar_1 是芳基或杂芳基或 C_{3-6} 环烷基, 所述基团任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

(1) -卤素,

(2) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基,

(3) $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

(4) 芳基,

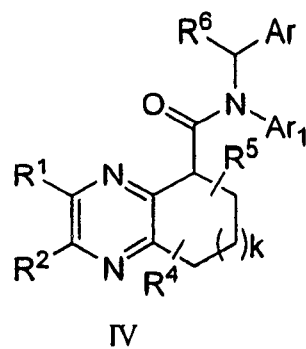
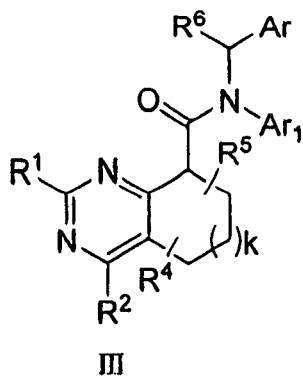
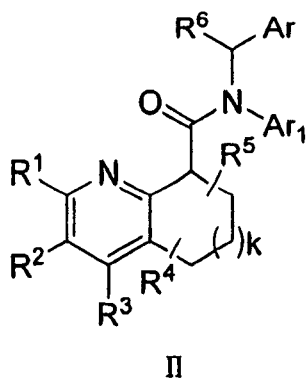
(5) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,

(6) $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, 和

(7) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基;

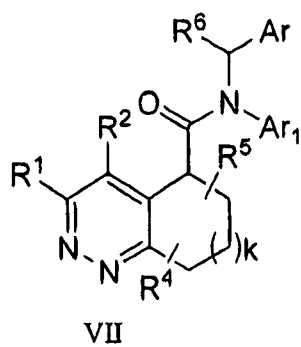
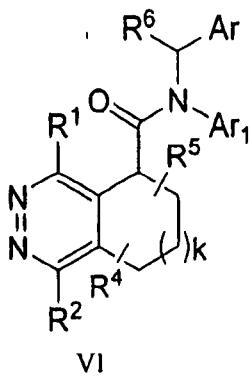
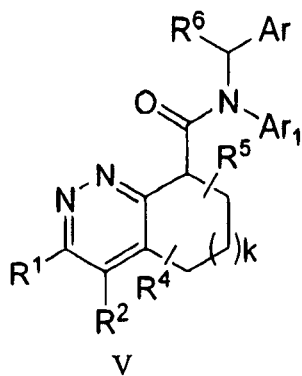
条件是式 I 化合物不是 N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是式 II 或式 III 或式 IV 化合物:

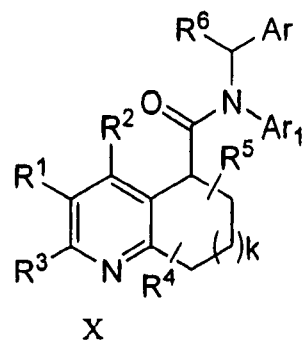
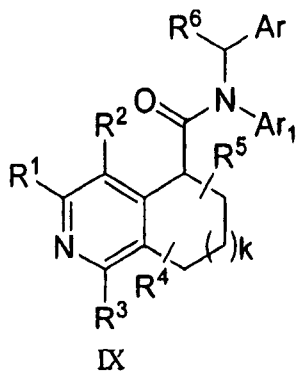
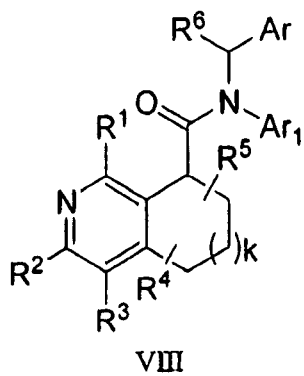


或其可药用盐。

3. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是式 V 或式 VI 或式 VII 化合物：



4. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是式 VIII 或式 IX 或式 X 化合物：



5. 权利要求 1 或 2 或 3 或 4 的化合物，其中：
R¹ 选自

- (1) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (2) $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-SC_{1-6}$ 烷基,
- (4) $-C_{2-6}$ 链烯基, 和
- (5) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中定义(1) - (5)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 NH_2 的取代基取代。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^2 和 R^3 分别是氢。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^4 和 R^5 分别是氢。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^6 是氢。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中:

k 是 1。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 和 Ar_1 分别独立地为任选取代的苯基或吡啶基。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 选自

- (1) $-C_{1-3}$ 烷基,
- (2) $-OC_{1-3}$ 烷基,
- (3) $-SC_{1-3}$ 烷基,
- (4) $-C_{2-4}$ 链烯基, 和
- (5) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中定义(1) - (5)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 NH_2 的取代基取代;

R^2 和 R^3 分别是氢;

R^4 和 R^5 分别是氢;

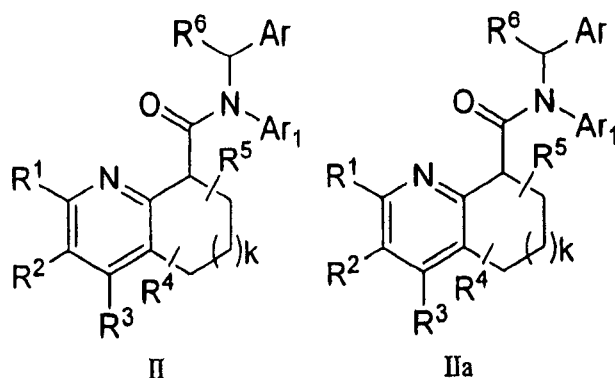
R^6 是氢;

k 是 1, 且

Ar 和 Ar_1 分别独立地为任选取代的苯基或吡啶基。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是式 II 或式 IIa 化合

物:



或其可药用盐。

13. 权利要求 12 的化合物，其中：

R^2 和 R^3 分别是氢。

14. 权利要求 12 的化合物，其中：

R^4 和 R^5 分别是氢。

15. 权利要求 12 的化合物，其中：

R^6 是氢。

16. 权利要求 12 的化合物，其中：

k 是 1。

17. 权利要求 12 的化合物，其中：

R^1 选自

(1) $-C_{1-3}$ 烷基，

(2) $-OC_{1-3}$ 烷基，

(3) $-SC_{1-3}$ 烷基，

(4) $-C_{2-4}$ 链烯基，和

(5) $-C_{3-6}$ 环烷基，

其中定义(1) - (5)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 NH_2 的取代基取代；

R^2 和 R^3 分别是氢；

R^4 和 R^5 分别是氢；

R^6 是氢；

k 是 1，且

Ar 和 Ar₁ 分别独立地为任选取代的苯基或吡啶基。

18. 权利要求 17 的化合物，其中：

Ar 和 Ar₁ 分别独立地选自苯基，所述苯基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代：

(1) -卤素，

(2) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基，

(3) -NR⁷R⁸，

(4) 苯基，

(5) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 -OC₁₋₄ 烷基，

(6) -SC₁₋₄ 烷基；且

R⁷ 和 R⁸ 分别独立地为氢或甲基。

19. 选自下列的化合物：

(+)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，对映体 A，

(-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，对映体 A，

(+)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，对映体 B，

(-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，对映体 B，

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺，

(+/-)-N-(4-氯苄基)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，

(+/-)-N-(4-异丙基苄基)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，

(+/-)-N-(联苯-4-基甲基)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺，

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-(3-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(甲硫基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(甲基磺酰基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-[4-(二氟甲氧基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-(4-异丙氧基苄基)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-异丙基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-乙氧基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺,

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-异丙氧基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺, 和

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺。

20. 药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1 的化合物或其可药用盐与可药用载体。

21. 治疗或预防 C5a 介导的疾病或病症的方法, 所述方法包括给需要这种治疗或预防的个体施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物或可药用盐。

22. 在个体中拮抗 C5a 的方法, 所述方法包括给需要这种拮抗的个体施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物或可药用盐。

23. 权利要求 21 的方法, 其中所述疾病或病症是免疫调节性疾病

或病症。

24. 权利要求 21 的方法，其中所述疾病或病症是炎性疾病或病症。

25. 权利要求 21 的方法，其中所述疾病或病症是类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、肾小球性肾炎、缺血性心脏病、再灌注损伤、脓毒症、牛皮癣、动脉粥样硬化、炎性肠病、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、COPD 和阿尔茨海默氏病。

26. 权利要求 21 的方法，其中所述疾病或病症是变应性疾病、心肌梗塞、脑梗塞和由于缺血再灌注、创伤、烧伤或手术侵入引起的白细胞激活而导致的严重器官损伤。

作为 C5a 拮抗剂的吡啶类似物

发明背景

补体系统是先天免疫的一个关键成分。补体系统是在哺乳动物血液中发现的，并且由超过 25 种蛋白组成，这些蛋白识别抗体(免疫复合物)和各种病原体表面，它们启动目标是保护宿主免受“外来者”入侵的级联事件。在补体激活级联期间，产生了一种由 74 个氨基酸组成的小肽，称为 C5a。该肽具有多种生物活性，包括：1) 提高小血管渗透性，2) 诱导平滑肌收缩，3) 吸引和刺激各种免疫细胞例如巨噬细胞、嗜中性白细胞和肥大细胞的促炎活性(Kohl 在 *Molecular Immunology* (2001), 38: 175-187 中的综述)。C5a 通过称为 C5aR 的 G-蛋白偶联受体介导这些作用。

高度或失控的补体激活有时可损伤宿主。C5a 的产生牵涉到多种炎性病症中，例如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、肾小球性肾炎、缺血性心脏病、再灌注损伤、脓毒症、牛皮癣、动脉粥样硬化、炎性肠病(IBD)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、COPD 和阿尔茨海默氏病(Mizuno 和 Morgan 在 *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2004)3:87-96 中的综述和 Kohl 在 *Molecular Immunology* (2001), 38:175-187 中的综述)。

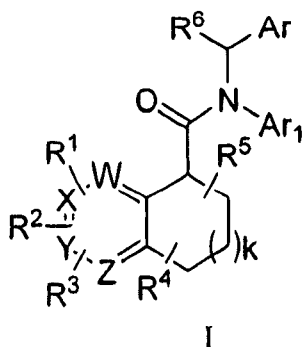
阻断 C5a 与其受体之间相互作用的物质可用于治疗通过不同激活驱动的各种炎性病症。

发明概述

本发明提供了新的式 I 化合物，所述化合物是 C5a 受体拮抗剂。本发明化合物可用于治疗各种 C5a-介导的疾病和病症；因此，本发明提供了使用本文描述的新化合物来治疗 C5a 介导的疾病的方法，以及含有它们的药物组合物。

发明详述

在一个方面，本申请涉及式 I 化合物



或其可药用盐，或者当 W、X、Y 和 Z 当中仅有一个是-N-时，其 N-氧化物，其中：

W、X、Y 和 Z 分别独立地选自-CH-和-N，条件是，W、X、Y 和 Z 当中至少有一个、但不超过两个是-N-，并且进一步条件是，当 W、X、Y 和 Z 当中有两个是-N-时，则 R³ 不存在，

k 是 0、1、2 或 3；

R¹ 和 R² 以及 R³ 分别独立地选自

- (1) 氢，
- (2) -C₁₋₆ 烷基，
- (3) -OC₁₋₆ 烷基，
- (4) -SC₁₋₆ 烷基，
- (5) -C₂₋₆ 链烯基，
- (6) -C₃₋₆ 环烷基，
- (7) 芳基，
- (8) 杂芳基，
- (9) 杂环基，
- (10) -C₁₋₆ 烷基芳基，
- (11) -C₁₋₆ 烷基杂芳基，
- (12) -C₁₋₆ 烷基杂环基，
- (13) -O-芳基，
- (14) -O-杂芳基，
- (15) -O-杂环基，
- (16) -OC₁₋₆ 烷基芳基，
- (17) -OC₁₋₆ 烷基杂芳基，
- (18) -OC₁₋₆ 烷基杂环基，

- (19) 卤素,
- (20) -CN,
- (21) -NO₂,
- (22) -C(O)-C₁₋₆ 烷基,
- (23) -C(O)-芳基,
- (24) -C(O)-杂芳基,
- (25) -C(O)-杂环基,
- (26) -C(O)-C₁₋₆ 烷基,
- (27) -NH-C₁₋₆ 烷基,
- (28) -N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)
- (29) -C(O)-NH₂,
- (30) -C(O)-NH-C₁₋₆ 烷基,
- (31) -C(O)-N(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基), 和
- (32) S(O)_n-C₁₋₆ 烷基, 其中 n 是 1 或 2;

其中定义(1) - (18)和(22) - (32)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、-CN、-NO₂、NH₂ 的取代基取代;

R⁴ 和 R⁵ 分别独立地选自

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆ 烷基,
- (3) -OC₁₋₆ 烷基,
- (4) -SC₁₋₆ 烷基,
- (5) -C₂₋₆ 链烯基,
- (6) -C₃₋₆ 环烷基,
- (7) 芳基,
- (8) 杂芳基,
- (9) 杂环基,
- (10) -C₁₋₆ 烷基芳基,
- (11) -C₁₋₆ 烷基杂芳基,
- (12) -C₁₋₆ 烷基杂环基,
- (13) -O-芳基,
- (14) -O-杂芳基,
- (15) -O-杂环基,

- (16) $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基芳基,
- (17) $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基杂芳基,
- (18) $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基杂环基,
- (19) 卤素,
- (20) $-\text{CN}$,
- (21) $-\text{NO}_2$,
- (22) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (23) $-\text{C}(\text{O})$ -芳基,
- (24) $-\text{C}(\text{O})$ -杂芳基,
- (25) $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基,
- (26) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (27) NH_2 ,
- (28) $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (29) $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$
- (30) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- (31) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (32) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$,
- (33) $-\text{SH}$, 和
- (34) $\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_{1-6}$ 烷基, n 是 1 或 2;

其中定义(1) - (18)和(22) - (32)以及(34)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 NH_2 的取代基取代;

R^6 是氢或 C_{1-3} 烷基, 所述烷基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

- (1) 卤素,
- (2) $-\text{NR}^7\text{R}^8$
- (3) 芳基,
- (4) $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基,
- (5) $-\text{SC}_{1-3}$ 烷基,
- (6) $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基, 和
- (7) 羟基;

每个 R^7 和每个 R^8 分别独立地为氢或 C_{1-3} 烷基, 所述烷基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

- (1) -卤素,
- (2) C_{1-3} 烷基,
- (3) $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (4) $-SC_{1-6}$ 烷基,
- (5) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,

Ar 是芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

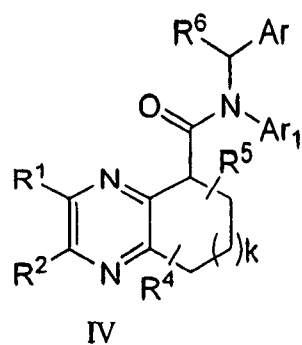
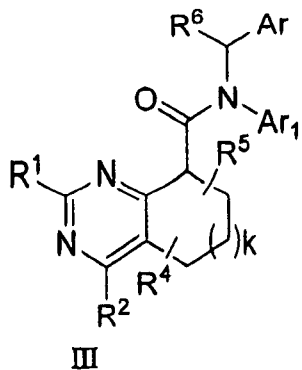
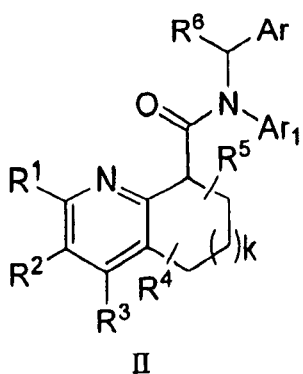
- (1) -卤素,
- (2) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基,
- (3) $-NR^7R^8$,
- (4) 芳基,
- (5) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (6) $-SC_{1-6}$ 烷基, 和
- (7) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基;

Ar₁ 是芳基或杂芳基或 C_{3-6} 环烷基, 所述基团任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代:

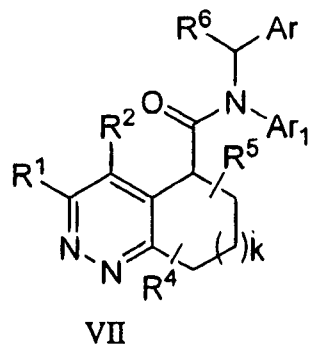
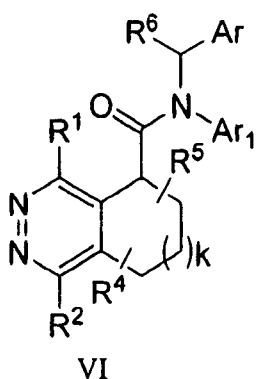
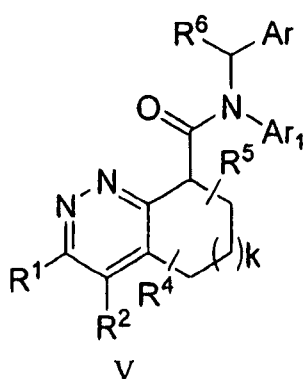
- (1) -卤素,
- (2) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基,
- (3) $-NR^7R^8$,
- (4) 芳基,
- (5) 任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (6) $-SC_{1-6}$ 烷基, 和
- (7) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基;

条件是式 I 化合物不是 N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺。

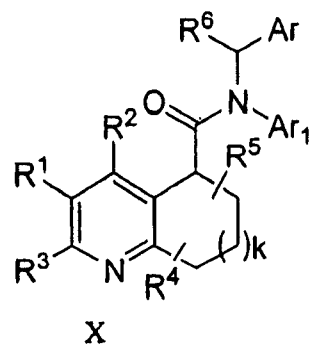
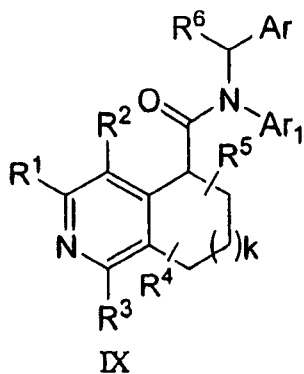
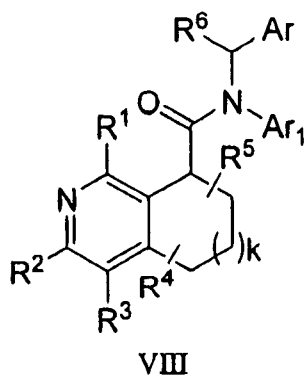
在该方面内, 有一属式 II、式 III 和式 IV 化合物:



在该方面内，有一属式 V、式 VI 和式 VII 化合物：



在该方面内，有一属式 VIII、式 IX 和式 X 化合物：



在该方面内，有一属定义如下的化合物，其中：

R^1 选自

- (1) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (2) $-OC_{1-6}$ 烷基，
- (3) $-SC_{1-6}$ 烷基，
- (4) $-C_{2-6}$ 链烯基，

(5) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中定义(1) - (5)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 NH_2 的取代基取代。

在该方面内, 有一属定义如下的化合物, 其中: R^2 和 R^3 分别是氢。

在该方面内, 有一属定义如下的化合物, 其中: R^4 和 R^5 分别是氢。

在该方面内, 有一属定义如下的化合物, 其中: R^6 是氢。

在该方面内, 有一属定义如下的化合物, 其中: k 是 1。

在该方面内, 有一属定义如下的化合物, 其中:

R^1 选自

(1) $-C_{1-3}$ 烷基,

(2) $-OC_{1-3}$ 烷基,

(3) $-SC_{1-3}$ 烷基,

(4) $-C_{2-4}$ 链烯基,

(5) $-C_{3-6}$ 环烷基,

其中定义(1) - (5)的基团任选被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 NH_2 的取代基取代;

R^2 和 R^3 分别是氢;

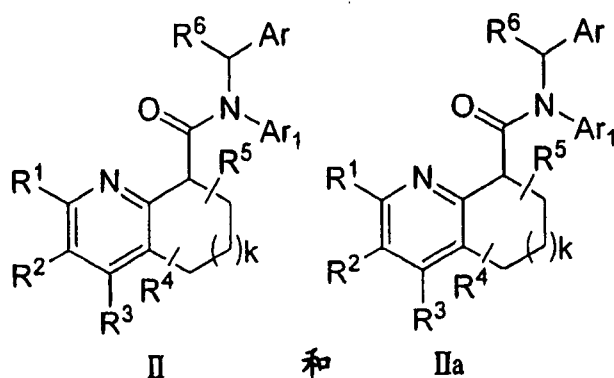
R^4 和 R^5 分别是氢;

R^6 是氢;

k 是 1, 且

Ar 和 Ar_1 分别独立地为任选取代的苯基或吡啶基。

在该方面内, 有一属式 II 化合物:



在该属内, 有一类定义如下的化合物, 其中: R^2 和 R^3 分别是氢。

在该属内, 有一类定义如下的化合物, 其中: R^4 和 R^5 分别是氢。

在该属内，有一类定义如下的化合物，其中： R^6 是氢。

在该属内，有一类定义如下的化合物，其中： k 是1。

在该属内，有一类定义如下的化合物，其中：

R^1 选自

(1) $-C_{1-3}$ 烷基，

(2) $-OC_{1-3}$ 烷基，

(3) $-SC_{1-3}$ 烷基，

(4) $-C_{2-4}$ 链烯基，

(5) $-C_{3-6}$ 环烷基，

其中定义(1) - (5)的基团任选被1、2或3个选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 NH_2 的取代基取代；

R^2 和 R^3 分别是氢；

R^4 和 R^5 分别是氢；

R^6 是氢；

k 是1，且

Ar 和 Ar_1 分别独立地为任选取代的苯基或吡啶基。

在该类别内，有一小组定义如下的化合物，其中：

Ar 和 Ar_1 分别独立地选自苯基，所述苯基任选被1、2或3个选自下列的取代基取代：

(1) -卤素，

(2) 任选被1、2、3或4个卤素取代的 C_{1-4} 烷基，

(3) $-NR^7R^8$ ，

(4) 苯基，

(5) 任选被1、2、3或4个卤素取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基，

(6) $-SC_{1-4}$ 烷基；且

R^7 和 R^8 分别独立地为氢或甲基。

在另一个方面，本发明涉及药物组合物，所述组合物包含式I化合物或其可药用盐与可药用载体。

在另一个方面，本发明涉及治疗或预防C5a介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给需要这种治疗或预防的个体施用治疗有效量的式I化合物或可药用盐。

在该方面内有一个属，其中所述疾病或病症是免疫调节性疾病或

病症。

在该方面内有一个属，其中所述疾病或病症是炎性疾病或病症。

在该方面内有一个属，其中所述疾病或病症是类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、肾小球性肾炎、缺血性心脏病、再灌注损伤、脓毒症、牛皮癣、动脉粥样硬化、炎性肠病、成人呼吸窘迫综合征、哮喘、COPD 和阿尔茨海默氏病。

在该方面内有一个属，其中所述疾病或病症是变应性疾病、心肌梗塞、脑梗塞和由于缺血再灌注、创伤、烧伤或手术侵入引起的白细胞激活而导致的严重器官损伤。

在另一个方面，本发明涉及在个体中拮抗 C5a 的方法，所述方法包括给需要这种拮抗的个体施用治疗有效量的式 I 化合物或可药用盐。

除非另有说明，下列术语具有下面给出的含义：

本文所用的“烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团例如烷氧基、链烷酰基、链烯基、炔基等是指碳链，所述碳链可以是直链或支链或其组合。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等。“链烯基”、“炔基”等术语包括含有至少一个不饱和 C-C 键的碳链。

术语“卤代烷基”例如“卤代 C₁₋₆ 烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。

术语“环烷基”是指不包含杂原子的碳环，并且包括单环、二环和三环饱和碳环以及稠合环系。所述稠合环系可包括一个部分或完全不饱和环以形成稠合环系例如苯并稠合碳环。环烷基包括作为螺稠合环系的稠合环系。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘、金刚烷、茛满基、茛基、茛基、1,2,3,4-四氢萘等。

类似地，“环烯基”是指不含杂原子并且含有至少一个非芳族 C-C 双键的碳环，并且包括单环、二环和三环部分饱和碳环以及苯并稠合环烯烃。环烯基的实例包括环己烯基、茛基等。

除非另有说明，术语“环烷氧基”包括与氧连接原子连接的环烷基。

除非另有说明，术语“烷氧基”包括与氧连接原子连接的烷基。

除非另有说明，术语“芳基”包括多环系以及单个环系例如苯基或萘基。

除非另有说明,术语“芳氧基”包括通过氧连接原子与连接位点连接的多环系以及单个环系例如苯基或萘基。

术语“C₀-C₆烷基”包括含有6、5、4、3、2、1个碳原子或不含任何碳原子的烷基。不具有碳原子的烷基是氢原子取代基或直接键—根据烷基是末端还是桥接部分。

除非另有说明,术语“杂”包括一个或多个O、S或N原子。例如,杂环烷基和杂芳基包括在环中含有一个或多个O、S或N原子,包括这样的原子的混合物的环系。杂原子替代环原子。因此,例如,杂C₅烷基是含有5个碳原子至不含碳原子的5元环。

杂芳基的实例包括例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹喔啉基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、吡唑基、引唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基。

除非另有说明,术语“杂芳氧基”包括通过氧连接原子与连接位点连接的杂芳基。

杂芳基(C₁₋₆)烷基的实例包括例如呋喃基甲基、呋喃基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡唑基甲基、噁唑基甲基、噁唑基乙基、异噁唑基甲基、噻唑基甲基、噻唑基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、苯并咪唑基甲基、噁二唑基甲基、噁二唑基乙基、噻二唑基甲基、噻二唑基乙基、三唑基甲基、三唑基乙基、四唑基甲基、四唑基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、哒嗪基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基、喹啉基甲基、异喹啉基甲基和喹喔啉基甲基。

杂环C₃₋₇烷基的实例包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、咪唑啉基、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮和硫代吗啉基。

芳基(C₁₋₆)烷基的实例包括例如苯基(C₁₋₆)烷基和萘基(C₁₋₆)烷基。

杂环C₃₋₇烷基羰基(C₁₋₆)烷基的实例包括例如氮杂环丁烷基羰基(C₁₋₆)烷基、吡咯烷基羰基(C₁₋₆)烷基、哌啶基羰基(C₁₋₆)烷基、哌嗪基羰基(C₁₋₆)烷基、吗啉基羰基(C₁₋₆)烷基和硫代吗啉基羰基(C₁₋₆)烷基。

除非另有说明,术语“胺”包括伯胺、仲胺和叔胺。

除非另有说明,术语“氨基甲酰基”用于包括-NHC(O)OC₁₋₄烷基

基和-OC(O)NHC₁-C₄烷基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘原子。

术语“任选取代的”包括取代的和未取代的。因此，例如，任选取代的芳基可代表五氟苯基或苯基环。此外，取代可以在任何基团上。例如，取代的芳基(C₁₋₆)烷基包括在芳基上的取代以及在烷基上的取代。

术语杂芳基的“氧化物”是众所周知的常用化学概念，并且包括例如氮杂原子的 N-氧化物。

本文所述化合物含有一个或多个双键，并且可因此产生顺式/反式异构体以及其它构象异构体。本发明包括所有这样可能的异构体以及这样的异构体的混合物。

本文描述的化合物可含有一个或多个不对称中心，并且可因此产生非对映体和旋光异构体。本发明包括所有这样可能的非对映体及其外消旋混合物，其基本上纯的拆分的对映体，所有可能的几何异构体，及其可药用盐。上面的式 I 没有在一些位置显示出限定的立体化学。本发明包括式 I 的所有立体异构体及其可药用盐。此外，还包括立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体。在用于制备这样的化合物的合成方法期间或者在使用本领域技术人员众所周知的外消旋或差向异构化方法时，这样的方法的产物可以是立体异构体混合物。

盐

术语“可药用盐”是指由可药用无毒碱或酸制备的盐。当本发明化合物是酸性的时，其相应的盐可以由可药用无毒碱，包括无机碱和有机碱制得。由这样的无机碱衍生的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐(三价铜盐和二价铜盐)、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐(三价锰盐和二价锰盐)、钾盐、钠盐、锌盐等盐。优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。由可药用有机无毒碱制得的盐包括天然与合成来源的伯胺、仲胺和叔胺的盐。可由其形成盐的可药用有机无毒碱包括例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、哈胺、异丙胺、二环己基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

当本发明化合物是碱性的时，其相应的盐可以由可药用无毒无机酸和有机酸而方便地制得。这样的酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羧乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

前药

本发明在其范围内包括本发明化合物的前药。这样的前药通常是本发明化合物的功能性衍生物，所述衍生物在体内易于转化成所需化合物。因此，在本发明治疗方法中，术语“给药”应当包括使用具体公开的化合物，或者使用没有具体公开，但是在对患者给药后在体内转化成具体公开化合物的化合物来制备各种病症。用于选择和制备合适的前药衍生物的常规方法描述在例如“Design of Prodrugs,” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。这些化合物的代谢物包括在将本发明化合物引入到生物环境内之后产生的活性物质。

药物组合物

本发明的另一个方面提供了包含式 I 化合物与可药用总体的药物组合物。如在药物组合物中提及的术语“组合物”意欲包括这样的产品，所述产品包括活性组分和构成载体的惰性组分(可药用赋形剂)，以及直接或间接由以下方式获得的任何产品：任何两种或多种组分的组合、复合或聚集，或者一种或多种组分的解离，或者一种或多种组分的其它类型反应或相互作用。因此，本发明药物组合物包括通过将式 I 化合物、另外的活性组分、可药用赋形剂混合而制得的任何组合物。

本发明药物组合物包含式 I 化合物(或其可药用盐)作为活性组分。可药用载体和任选其它治疗组分或辅助剂。组合物包括适于口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)给药的组合物，虽然在任何情况下，最合适的途径将取决于具体宿主、施用活性组分来治疗的病症的性质和严重程度。药物组合物可以方便地呈单位剂型，并且可通过制药领域众所周知的任何方法制得。

在实践中，可以根据常规药物混合技术，将本发明式 I 化合物或其可药用盐作为活性组分与药物载体充分混合。根据给药例如口服或胃肠外给药(包括静脉内)所需的制剂形式，载体可以呈多种形式。因此，

本发明药物组合物可以呈适于口服给药的不连续单位，例如胶囊、扁囊剂或片剂，其分别含有预定量的活性组分。此外，组合物可以呈以下形式：粉剂、粒剂、溶液、在水液体中的悬浮液；非水液体，水包油乳剂或油包水液体乳剂。除了上面列出的常规剂型以外，式 I 化合物或其可药用盐还可以通过控释装置和/或递送装置来给药。组合物可以通过任何制药方法制得。通常，这样的方法包括将活性组分与构成一种或多种必须组分的载体混合的步骤。一般情况下，组合物可通过将活性组分与液体载体或新分散固体载体或二者充分混合而制得。方便起见，可将产品制成所需给药形式。

因此，本发明药物组合物可包括可药用载体与式 I 化合物或其可药用盐。式 I 化合物或其可药用盐还可以与一种或多种其它治疗活性化合物一起包含在药物组合物中。

药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例有糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

在制备口服剂型的组合物时，可使用任何常规药物介质。例如，可使用水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等来形成口服液体制剂例如悬浮液、酏剂和溶液；而载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于形成口服固体制剂例如粉剂、胶囊和片剂。由于易于给药，片剂和胶囊是优选的口服剂量单位，由此使用固体药物载体。任选地，可以通过标准水或非水技术将片剂包衣。

含有本发明组合物的片剂可以通过任选与一种或多种辅助组分或辅助剂一起压缩或模制来制得。压缩片可以通过将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的活性组分在合适的机器中压缩来制得，所述活性组分任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片可通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物在合适的及其中模制来制得。每一片剂优选含有约 0.1mg - 约 500mg 活性组分，并且每一扁囊剂或胶囊优选含有约 0.1mg - 约 500mg 活性组分。

适于胃肠外给药的本发明药物组合物可以制成活性化合物在水中的溶液或悬浮液。可以包括合适的表面活性剂例如羟丙基纤维素。还

可以制成在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中的分散液。此外，可以包括防腐剂以防止微生物的有害生长。

适于注射使用的本发明药物组合物包括无菌水溶液或分散液。此外，本发明组合物可以呈用于临时配制无菌溶液或分散液的无菌粉末形式。在所有情况下，最终的注射形式表现是无菌的，并且必须有效地是易于注射的流动形式。药物组合物在生产和贮存条件下必须是稳定的；因此，优选将药物组合物保存以防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适的混合物。

本发明药物组合物可以呈适于局部使用的形式，例如气雾剂、霜剂、膏剂、洗剂、扑粉剂等。此外，组合物可以呈适用于透皮装置的形式。这是制剂可以通过常规加工方法，使用本发明式 I 化合物或其可药用盐来制得。作为一个实例，霜剂或膏剂可以这样制得：将亲水性材料和水与约 5 wt% - 约 10 wt% 化合物混合，产生具有所需稠度的霜剂或膏剂。

本发明药物组合物可以呈适于直肠给药的形式，其中载体是固体。混合物优选形成单位剂量栓剂。合适的载体包括椰子油和本领域常用的其它材料。栓剂可以通过将组合物与软化或熔化载体混合，然后在模子中冷却和成形来方便地形成。

除了上述载体组分以外，如果适当的话，上述药物制剂还可以包含一种或多种另外的载体组分，例如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外，可以包括其它辅助剂来使得制剂与目标接受者的血液等渗。包含式 I 化合物或其可药用盐的组合物还可以制成液体浓缩物形式。

下面是式 I 化合物的代表性药物剂型的实施例：

可注射悬浮液(I.M.)	mg/mL
式 I 化合物	10
甲基纤维素	5.0
吐温 80	0.5
苯甲醇	9.0
苯扎氯铵	1.0
注射用水	至总体积为 1 mL

片剂	mg/片
式 I 化合物	25
微晶纤维素	415
聚维酮	14.0
预胶化淀粉	43.5
硬脂酸镁	2.5
	500

胶囊	mg/胶囊
式 I 化合物	25
乳糖粉	573.5
硬脂酸镁	1.5
	600

用途

本发明化合物是 C5a 受体的拮抗剂。本发明化合物与 C5a 受体相互作用的能力使得它们可用于预防或逆转哺乳动物，尤其是人个体中由 C5a 引起的不利症状。对 C5a 作用的拮抗意味着本发明化合物及其组合物可用于治疗、预防或改善哺乳动物，尤其是人中的下列病症：呼吸病症、变应性病症、炎性病症、神经变性病症以及免疫和自身免疫性疾病。

因此，本发明的另一个方面提供了治疗或预防 C5a 介导的疾病的方法，所述方法包括给需要这种治疗的哺乳动物患者施用本发明化合物，本发明化合物以能有效治疗或预防 C5a 介导的疾病的量施用。C5a-介导的疾病包括但不限于类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、肾小球性肾炎、缺血性心脏病、再灌注损伤、脓毒症、牛皮癣、动脉粥样硬化、炎症肠病(IBD)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)和阿尔茨海默氏病。

评估生物活性的测定

可使用下列测定方法来测试式 I 化合物，以确定其在体外的拮抗剂或激动剂活性。

C5a 受体竞争性结合测试

将编码 C5a 受体(C5aR)的全长编码序列亚克隆到哺乳动物表达载体内,并且转染到大鼠嗜碱性白血病(RBL)细胞系-2H3 内.将表达 C5aR 的 RBL 细胞在选择下生长,生长 2-3 周后分离出单独的集落,然后扩展成克隆细胞系。

将所选择的表达 C5aR 的克隆 RBL 细胞系在培养物中保持并且收获。通过差速离心收集膜,然后在蛋白酶抑制剂存在下通过氮空化来将细胞裂解。向在 75 μ l 测试缓冲液(Hanks 平衡盐缓冲液,具有 10 mM Hepes, 含有 0.25%牛血清白蛋白)含有与 70 pM 125 I-C5a (比活性: 2200 Ci/mMol;得自 Perkin Elmer)混合的 0.25 μ g 膜的测试混合物中加入浓度为 0.1 nM - 10 μ M 的测试化合物。在室温培养 90 分钟后,使用在 Packard GF/C 滤器(或等同物)上的 TOMTEC 收获器将测试混合物过滤,使用 50 mM MES, pH 5.5 洗涤缓冲液将滤器洗涤。通过在没有受试化合物存在的情况下,向测试混合物中加入 35 nM 未标记 C5a (得自 Calbiochem)来测定非特异性背景。

测定 C5q 受体激动剂和拮抗剂的全细胞测试

I. 酶释放测试

为了提高 C5aR 的表达,通过将细胞在 1 mM 二丁酰 cAMP 存在下培养 72 小时来将单核细胞系 U937 分化。收获分化的 U937 细胞(dU937),重悬在测试缓冲液(Hank's 平衡盐溶液+ 10 mM Hepes + 0.25%牛血清白蛋白),把 125,000 个细胞/孔分配到微孔多筛 1.2 μ durapore 板上。然后将 dU937 细胞在上述测试缓冲液中于 10 nM C5a 存在于在 37 $^{\circ}$ C 刺激 3 分钟。在该测试中存在的 C5a 引起溶酶体酶 N-乙酰基- β -D-氨基葡萄糖苷酶从细胞中释放到测试缓冲液内。在刺激结束时,通过多筛板施加真空来将测试缓冲液与细胞分离开。通过简单的比色测定来确定测试在缓冲液中释放的酶的量。向该测试缓冲液中加入 8 mM 4-硝基苯基 N-乙酰基- β -D-氨基葡萄糖苷底物,在 37 $^{\circ}$ C 培养 90 分钟。通过加入 1:5 稀释的停止缓冲液(1.2M 甘氨酸/NaOH pH 10.4)来中止反应,通过在 405 nm 的吸收度确定形成的颜色。为了评估拮抗剂活性,在加入 C5a 之前,将受试化合物以 0.1 nM - 2 μ M 的浓度与细胞在 37 $^{\circ}$ C 预培养 20 分钟。为了评估受试化合物是否具有激动剂活性,将化合物以 10 μ M 的浓度加到细胞中,于 37 $^{\circ}$ C 培养 3 分钟。

II 钙活动测试

将表达 C5aR 的 RBL 克隆细胞以 45,000 个细胞/孔铺到 96-孔板中,在测定之前培养 24 小时。向每个孔中加入 100 μ l 胞质钙指示剂(得自 Molecular Devices 的未洗染料),将平板于 37 $^{\circ}$ C 再培养 45 分钟。在加入 2 nM C5a 之前和之后,使用 FLIPRTM (Molecular Devices)于 $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$ 测定细胞荧光的改变。为了测定拮抗剂活性,在加入 C5a 之前,将受试化合物以 0.01 nM - 10 μ M 的浓度与细胞在 37 $^{\circ}$ C 预培养 20 分钟。为了评估受试化合物是否具有激动剂活性,将化合物以 10 μ M 的浓度加到细胞中,并且监测荧光变化。

测定配体激动剂活性微生理机能

该测试所测定的是,当配体与 C5aR 结合,激活细胞代谢时,细胞培养基中的酸化改变。简言之,将表达 C5aR 的 RBL 克隆细胞在 Cytosensor 细胞包囊杯(Molecular Devices)中于 37 $^{\circ}$ C 培养过夜。将该包囊杯置于该微生理机能测定仪(Molecular Devices)的传感器室中。传感器检测该室中的电压改变,该电压改变与作为细胞代谢提高的结果而产生的 H^+ 离子浓度成正比。将细胞暴露于不同浓度的受试化合物下,该室中电压改变速度的增加指示激动剂活性。

C5a 受体拮抗剂全血测试

该测试是基于外源性 C5a 刺激人或灵长目动物全血中 IL-6 释放的能力。

将收集到含有抗凝血剂(肝素; 14U/ml 血液)的管中的血液在终浓度为 100nM 的羧肽酶 N 抑制剂存在下于 37 $^{\circ}$ C 预培养 15 分钟(羧肽酶 N 抑制剂防止 C5a 上的羧基末端精氨酸由于配体的最佳活性而必需的血液中的蛋白酶而被除去)。然后将 C5a 加至终浓度为 45nM,并将血液在 37 $^{\circ}$ C 培养 24 小时。将血液在 4 $^{\circ}$ C 以 1500g 离心 15 分钟,通过 ELISA (得自 BioSource)测定血浆中 IL-6 的量。为了测定拮抗剂活性,在加入 C5a 之前,把受试化合物与羧肽酶 N 抑制剂以 0.001nM - 10 μ M 的浓度在 37 $^{\circ}$ C 培养 15 分钟。

以后下列非限制性实施例举例说明本发明,其中,除非另有说明:

1. 所有式 I 终产物都是通过 NMR, TLC 分析的。
2. 中间体是通过 NMR 和/或 TLC 分析的。
3. 大部分化合物是通过快速硅胶色谱、重结晶和/或洗涤悬浮在溶

剂中,然后将固体过滤)来纯化。

4. 反应之后进行薄层色谱(TLC),给出反应时间仅是为了举例说明。

下列中间体是根据文献中的方法制备的或者购自下列销售商:

5,6,7,8-四氢喹啉-2(1H)-酮: (a) Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Bruni, G.; Romeo, M. R.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Langer, T. J. Med. Chem. 1998; 41, 728-741. (b) Meyers, A. I.; Garcia-Munoz, G. J. Org. Chem. 1964; 29, 1435-1438.

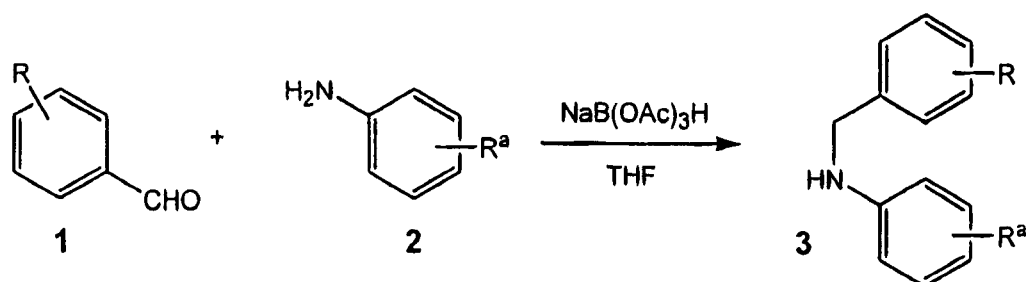
1,5,6,7-四氢-2H-环戊二烯并[b]吡啶-2-酮: Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Bruni, G.; Romeo, M. R.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Langer, T. J. Med. Chem. 1998; 41, 728-741.

2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉: TCI

2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉: Zimmerman, S. C.; Zeng, Z.; Wu, W.; Reichert, D. E. J. Am. Chem. Soc. 1991; 113, 183-196.

方法 A

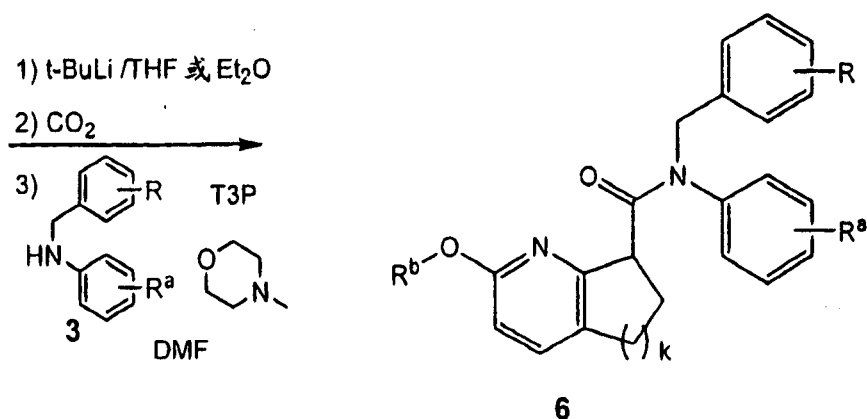
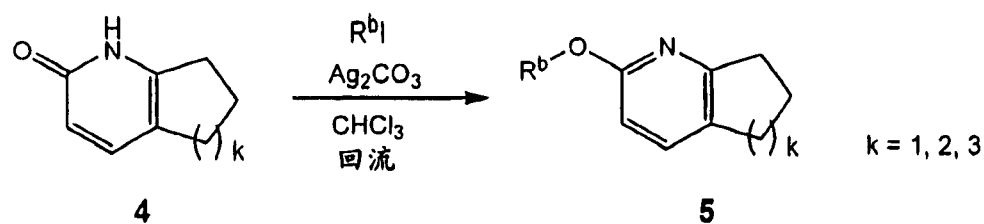
使用还原剂例如 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, 用苯胺 2 把适当取代的苯甲醛 1 还原胺化, 生成相应的 N-苄基苯胺 3。



方法 B

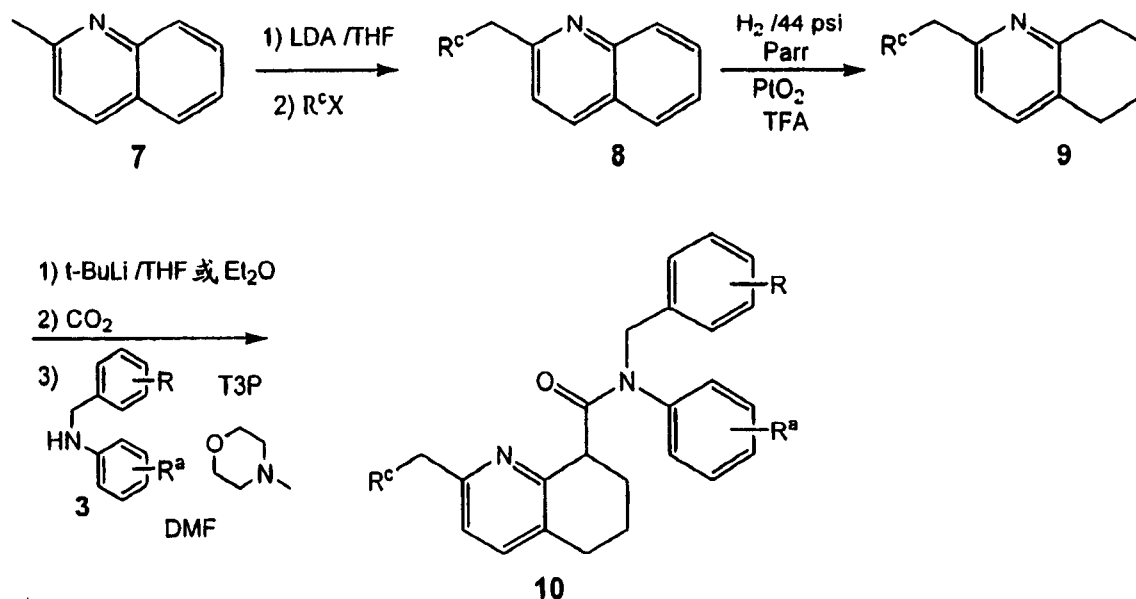
将吡啶-2-酮 4 (参考 1, 2)用烷基碘 R^bI 与合适的银盐例如 Ag_2CO_3 烷基化, 生成烷氧基吡啶 5。使用强碱例如 t-BuLi 在 THF 或 Et_2O 中处理, 生成阴离子, 将其用 CO_2 (g)处理。除去溶剂之后, 将中间体羧酸锂和合适的胺 3 用合适的偶联试剂例如 T3P 和合适的碱例如 N-甲基

吗啉在 DMF 中处理，生成相应的酰胺 6。



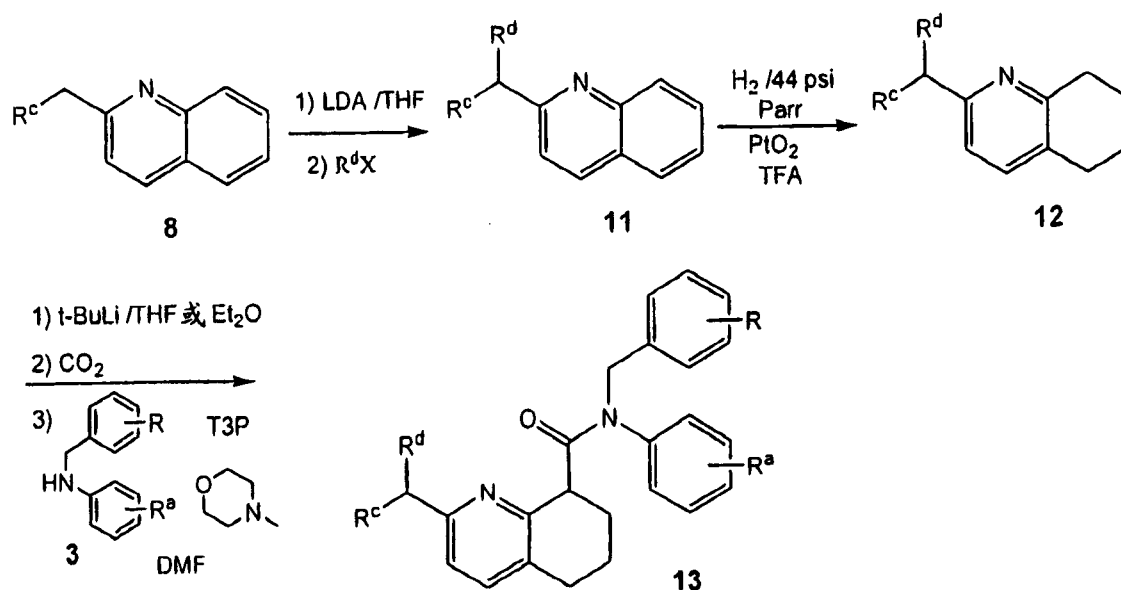
方法 C

将喹哪啶用合适的强碱例如 LDA 和烷化剂 R^cX 处理，生成烷基喹哪啶 8。用合适的催化剂例如 PtO_2 ，在溶剂例如 TFA 中氢化过夜，生成吡啶 9。使用强碱例如 t-BuLi 在 THF 或 Et_2O 中处理，生成阴离子，将其用 CO_2 (g) 处理。除去溶剂之后，将中间体羧酸锂和合适的胺 3 用合适的偶联试剂例如 T3P 和合适的碱例如 N-甲基吗啉在 DMF 中处理，生成相应的酰胺 10。



方法 D

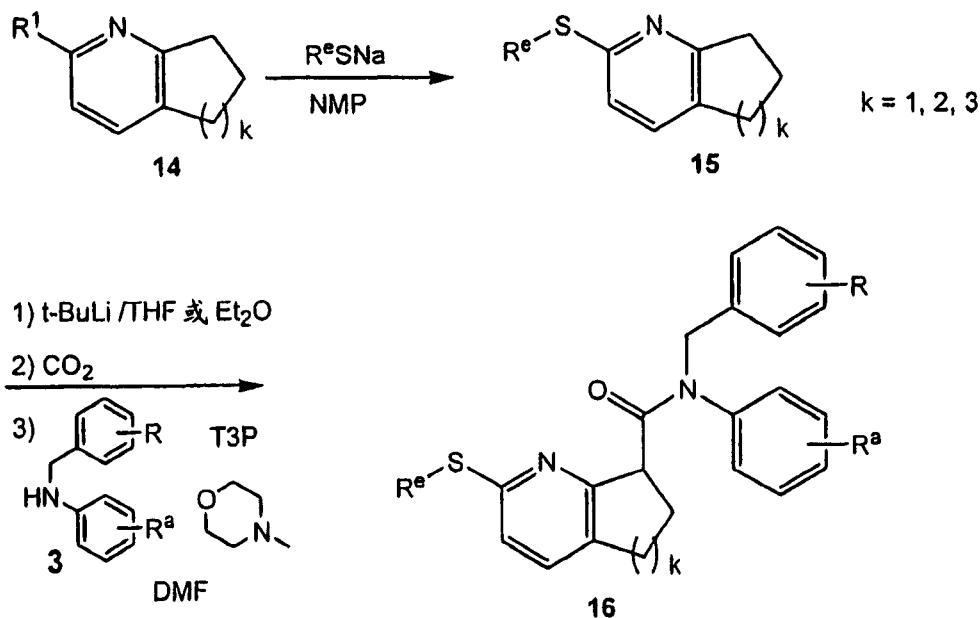
将烷基喹啉 8 用合适的强碱例如 LDA 和烷化剂 R^dX 处理, 生成烷基喹啉 11。用合适的催化剂例如 PtO_2 , 在溶剂例如 TFA 中氢化过夜, 生成吡啶 12。使用强碱例如 t-BuLi 在 THF 或 Et_2O 中处理, 生成阴离子, 将其用 CO_2 (g) 处理。除去溶剂之后, 将中间体羧酸锂和合适的胺 3 用合适的偶联试剂例如 T3P 和合适的碱例如 N-甲基吗啉在 DMF 中处理, 生成相应的酰胺 13。



方法 E

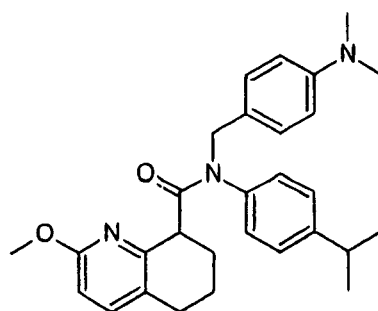
将 2-卤代环烷基吡啶 14 用烷基硫醇盐在 NMP 中处理, 生成硫醚

15. 使用强碱例如 $t\text{-BuLi}$ 在 THF 或 Et_2O 中处理, 生成阴离子, 将其用 $\text{CO}_2(\text{g})$ 处理. 除去溶剂之后, 将中间体羧酸锂和合适的胺 3 用合适的偶联试剂例如 T3P 和合适的碱例如 $N\text{-甲基吗啉}$ 在 DMF 中处理, 生成相应的酰胺 16.

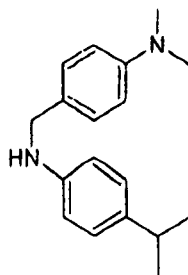


实施例 1A

(+)-或(-)- $N\text{-}[4\text{-}(\text{二甲基氨基})\text{苄基}]\text{-}N\text{-}(4\text{-异丙基苯基})\text{-}2\text{-甲氧基-}5,6,7,8\text{-四氢喹啉-}8\text{-甲酰胺}$ (对映体 A)



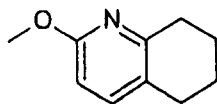
步骤 1. $N\text{-}[4\text{-}(\text{二甲基氨基})\text{苄基}]\text{-}4\text{-异丙基苯胺}$



在℃,向 4-(二甲基氨基)苯甲醛在 THF 内的 0.33M 溶液中加入 1.1 当量 4-异丙基苯胺,然后加入 1.5 当量三乙酰氧基硼氢化钠。让该反应温热至室温并保持过夜后,将该混合物倒入含有 NH_4Cl 水溶液/EtOAc 的分液漏斗中。将有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物进一步通过快速色谱法纯化,用 100% 己烷 - 10% EtOAc/己烷进行梯度洗脱,获得了本标题化合物,为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 - d_6) δ 7.23 (2H, d), 6.97 (2H, d), 6.73 (2H, d), 6.61 (2H, d), 5.03 (1H, br s), 4.19 (2H, d), 2.91 (6H, s), 2.76 (1H, m), 1.17 (6H, d).

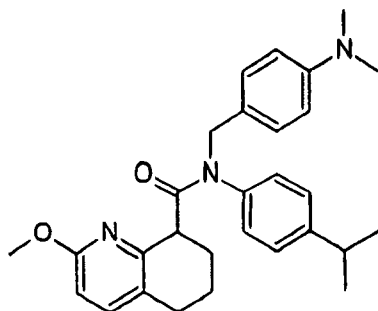
步骤 2. 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉



在室温,向 5,6,7,8-四氢喹啉-2(1H)-酮在无水的 CHCl_3 内的 0.33 M 溶液中加入 1.2 当量 Ag_2CO_3 和 6 当量 MeI。将最终的悬浮液在黑暗中回流 5 小时。让该反应温热至室温后,把悬浮液经由硅藻土过滤,并浓缩。将粗产物进一步通过快速色谱法纯化,用 100% 己烷 - 10% EtOAc/己烷进行梯度洗脱,获得了本标题化合物,为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 - d_6) δ 7.32 (1H, d), 6.50 (1H, d), 3.83 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.67 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.78 (2H, m).

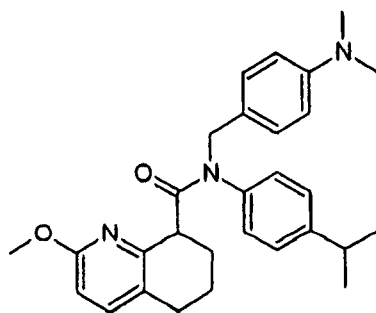
步骤 3. (+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



在 -78°C ，向 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉在 Et_2O 内的 0.22 M 溶液中使用 5 分钟加入 1.7 当量 $t\text{-BuLi}$ [1.7M]。让该反应温热至 0°C 并且在该温度下搅拌 30 分钟之后，然后把 $\text{CO}_2(\text{g})$ 气流通入到烧瓶内。让最终的混合物温热至室温，把溶剂通过 CO_2 气流除去。在 0°C ，向所得羧酸锂盐粗产物在 DMF 中的溶液/悬浮液(12 当量)中依次加入 1.2 当量 N-[4-(二甲基氨基)苄基]-4-异丙基苯胺、12 当量 4-甲基吗啉和 4.0 当量 1-丙基膦酸环酸酐(50%在 EtOAc 中的溶液)。让该反应温热至室温并保持过夜之后，把该混合物倒入含有 NaHCO_3 水溶液/ EtOAc 。将有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。将粗产物进一步通过快速色谱法纯化，用 100% 己烷 - 25% EtOAc /己烷进行梯度洗脱，获得了本标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 7.36-7.31 (3H, m), 7.28 (2H, d), 7.14 (2H, d), 6.65 (2H, d), 6.53 (1H, d), 5.20 (1H, d), 4.51 (1H, d), 3.87-3.82 (4H, m), 2.95-2.88 (7H, m), 2.71 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.08-2.02 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.23 (6H, d).

步骤 4. (+)或(-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺(对映体 A)



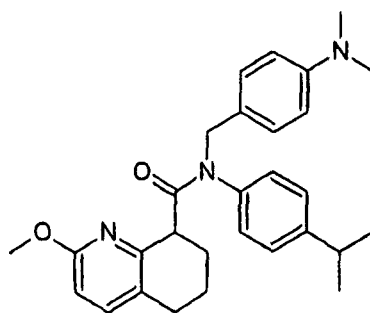
将对映体在 Chiralcel OD 柱(2 × 25 cm)上分离，用 1:10 异丙醇:己烷以 6 mL/分钟的流速和 254 nm 洗脱。第一个洗脱下来的异构体(实施

例 1A)具有 24.0 分钟的保留时间,第二个洗脱下来的异构体(实施例 1B)具有 31.6 分钟的保留时间。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.36-7.31 (3H, m), 7.28 (2H, d), 7.14 (2H, d), 6.65 (2H, d), 6.53 (1H, d), 5.20 (1H, d), 4.51 (1H, d), 3.87-3.82 (4H, m), 2.95-2.88 (7H, m), 2.71 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.08-2.02 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.23 (6H, d).

实施例 1 B

(-或+)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺(对映体 B)

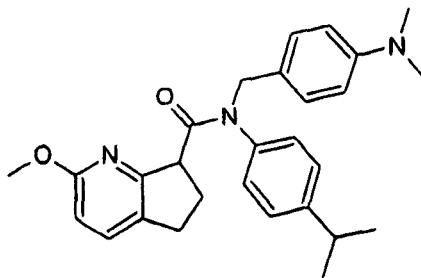


本标题化合物是从实施例 1A 步骤 4 中描述的色谱法作为第二个洗脱下来的异构体获得的(保留时间为 31.6 分钟)。

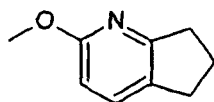
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.36-7.31 (3H, m), 7.28 (2H, d), 7.14 (2H, d), 6.65 (2H, d), 6.53 (1H, d), 5.20 (1H, d), 4.51 (1H, d), 3.87-3.82 (4H, m), 2.95-2.88 (7H, m), 2.71 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.08-2.02 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.23 (6H, d).

实施例 2

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺



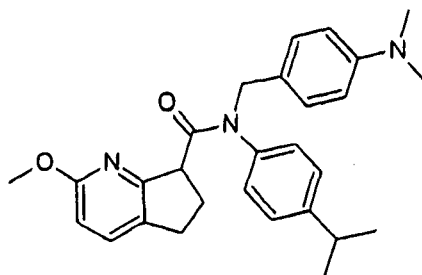
步骤 1. 2-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶



按照实施例 1A 步骤 2 中描述的方法,使用 1,5,6,7-四氢-2H-环戊二烯并[b]吡啶-2-酮和 MeI, 生成了本标题化合物, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, d), 6.47 (1H, d), 3.90 (3H, s), 2.91 (2H, t), 2.82 (2H, t), 2.09 (2H, 五重峰).

步骤 2. (+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺

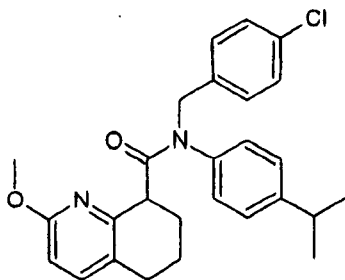


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法,使用 2-甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶和 N-[4-(二甲基氨基)苄基]-4-异丙基苯胺,生成了本标题化合物, 为无色油状物。

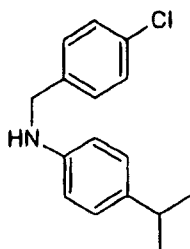
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.50 (1H, d), 7.43 (2H, m), 7.27 (2H, d), 7.15 (2H, d), 6.66 (2H, d), 6.57 (1H, d), 5.30 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.05-4.02 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.00-2.89 (8H, m), 2.72 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.22 (6H, d).

实施例 3

(+/-)-N-(4-氯苄基)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



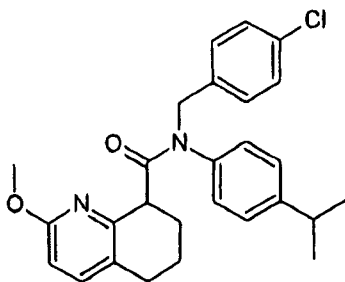
步骤 1. N-(4-氯苄基)-4-异丙基苯胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-氯苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为灰白色固体。

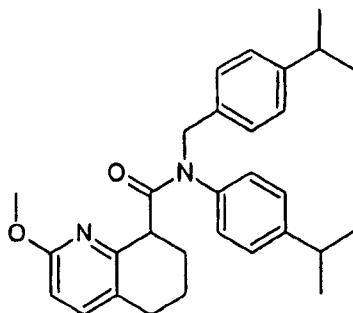
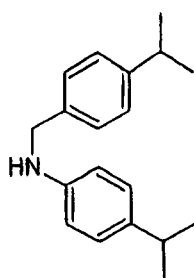
$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.43 (2H, d), 7.35 (2H, d), 6.98 (2H, d), 6.58 (2H, d), 5.38 (1H, br s), 4.35 (2H, d), 2.75 (1H, m), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-氯苄基)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



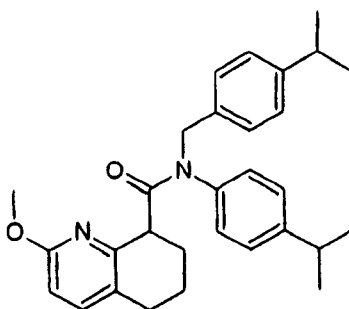
按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(4-氯苄基)-4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.41-7.30 (9H, m), 6.55 (1H, d), 5.32 (1H, d), 4.62 (1H, d), 3.91-3.86 (4H, m), 2.92 (1H, 七重峰), 2.71 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.10-1.94 (3H, m), 1.46 (1H, m), 1.22 (6H, d).

实施例 4**(+/-)-N-(4-异丙基苄基)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺****步骤 1. (4-异丙基苄基)(4-异丙基苄基)胺**

按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法，使用 4-异丙基苯甲醛和 4-异丙基苄胺，生成了本标题化合物，为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.32 (2H, d), 7.21 (2H, d), 6.98 (2H, d), 6.61 (2H, d), 5.22 (1H, br s), 4.29 (2H, d), 2.90 (1H, s), 2.76 (1H, m), 1.23 (6H, d), 1.17 (6H, d).

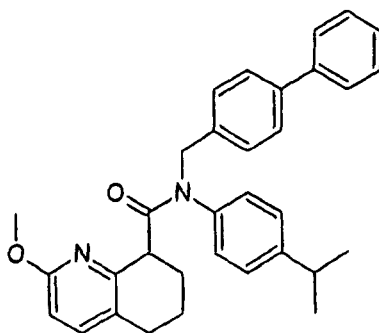
步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙基苄基)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和(4-异丙基苄基)(4-异丙基苄基)胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

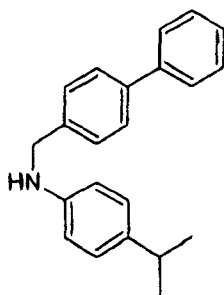
$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.40 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.30-7.26 (4H, m), 7.16 (2H, d), 6.54 (1H, d), 5.30 (1H, d), 4.59 (1H, d), 3.90-3.85 (4H, m), 2.94-2.86 (2H, m), 2.71 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.09-2.03 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.23 (6H, d), 1.22 (6H, d).

实施例 5

(+/-)-N-(联苯-4-基甲基)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



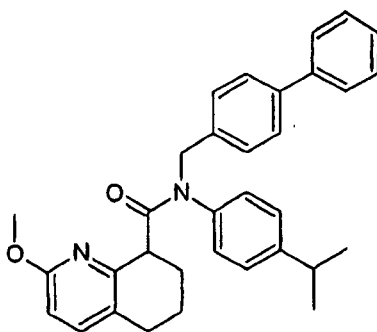
步骤 1. N-(联苯-4-基甲基)-4-异丙基苄胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-联苯甲醛和 4-异丙基苄胺, 生成了本标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.67 (2H, m), 7.63 (2H, d), 7.51 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.36 (1H, t), 6.99 (2H, d), 6.63 (2H, d), 5.37 (1H, br s), 4.40 (2H, d), 2.77 (1H, m), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(联苯-4-基甲基)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

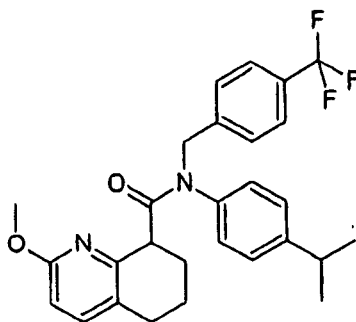


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(联苯-4-基甲基)-4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为逐渐固化的无色油状物。

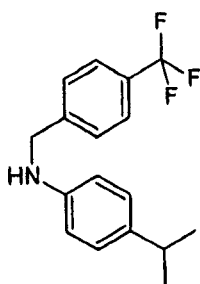
$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 7.66 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.48-7.44 (6H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.55 (1H, d), 5.40 (1H, d), 4.68 (1H, d), 3.93-3.90 (4H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.76-2.70 (1H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.13-2.03 (2H, m), 2.00-1.97 (1H, m), 1.49-1.46 (1H, m), 1.22 (6H, d).

实施例 6

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



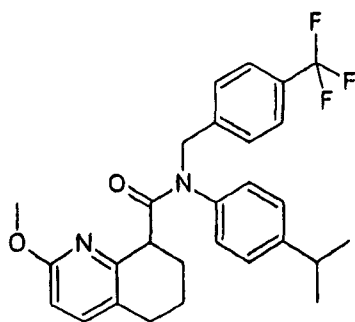
步骤 1. (4-异丙基苯基)[4-(三氟甲基)苄基]胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-(三氟甲基)苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为浅黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 7.68 (2H, d), 7.64 (2H, d), 6.98 (2H, d), 6.58 (2H, d), 5.52 (1H, br s), 4.48 (2H, d), 2.79-2.73 (1H, m), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

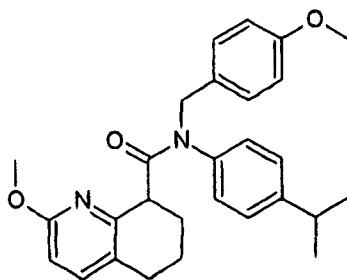


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和(4-异丙基苯基)[4-(三氟甲基)苄基]胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

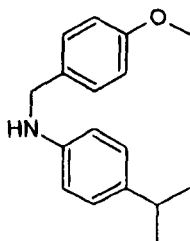
$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 7.65 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.36-7.31 (3H, m), 6.56 (1H, d), 5.41 (1H, d), 4.77 (1H, d), 3.92-3.88 (4H, m), 2.96-2.90 (1H, m), 2.75-2.69 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.11-1.97 (3H, m), 1.50-1.46 (1H, m), 1.22 (6H, d).

实施例 7

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



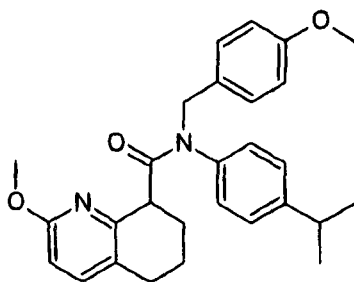
步骤 1. (4-异丙基苯基)(4-甲氧基苄基)胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-甲氧基苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.29 (2H, d), 6.95 (2H, d), 6.86 (2H, d), 6.57 (2H, d), 5.16 (1H, br s), 4.23 (2H, d), 3.75 (3H, s), 2.73 (1H, 七重峰), 1.14 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

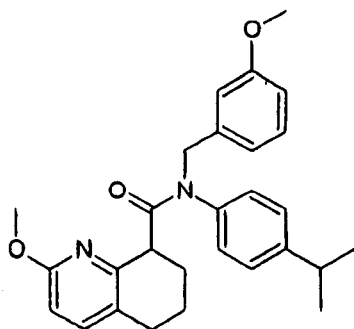


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和(4-异丙基苯基)(4-甲氧基苄基)胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

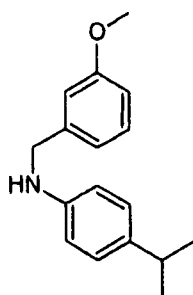
$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.37-7.33 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.24 (2H, d), 6.84 (2H, d), 6.54 (1H, d), 5.26 (1H, d), 4.55 (1H, d), 3.89-3.83 (4H, m), 3.78 (3H, s), 2.92 (1H, 七重峰), 2.75-2.69 (1H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.09-2.03 (2H, m), 1.98-1.94 (1H, m), 1.50-1.43 (1H, m), 1.23 (6H, d).

实施例 8

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-(3-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



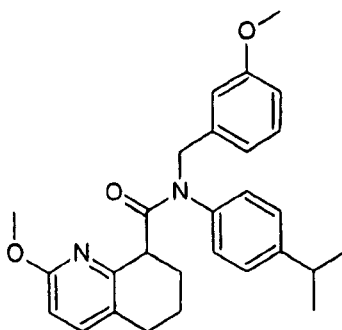
步骤 1. (4-异丙基苄基)(3-甲氧基苄基)胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 3-甲氧基苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为浅黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.24 (1H, t), 7.00-6.97 (4H, m), 6.81 (1H, dd), 6.60 (2H, d), 5.29 (1H, br s), 4.32 (2H, d), 3.78 (3H, s), 2.80-2.73 (1H, m), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-N-(3-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

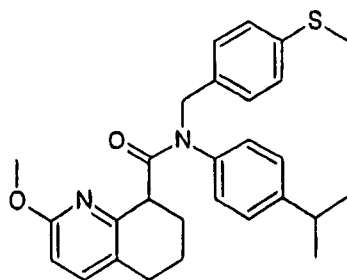


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和(4-异丙基苄基)(3-甲氧基苄基)胺, 生成了本标题化合物, 为无色油状物。

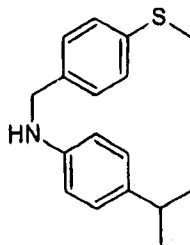
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.41 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.30 (2H, m), 7.20 (1H, t), 6.92 (2H, m), 6.81 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 5.28 (1H, d), 4.64 (1H, d), 3.91-3.88 (4H, m), 3.74 (3H, s), 2.95-2.90 (1H, 七重峰), 2.75-2.69 (1H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.11-2.02 (2H, m), 1.98-1.94 (1H, m), 1.51-1.46 (1H, m), 1.23 (6H, d).

实施例 9

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(甲硫基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



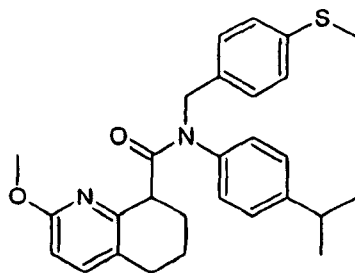
步骤 1. (4-异丙基苯基)[4-(甲硫基)苄基]胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-(甲硫基)苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为灰白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.35 (2H, d), 7.25 (2H, d), 6.95 (2H, d), 6.60 (2H, d), 5.25 (1H, br s), 4.30 (2H, d), 2.85 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(甲硫基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

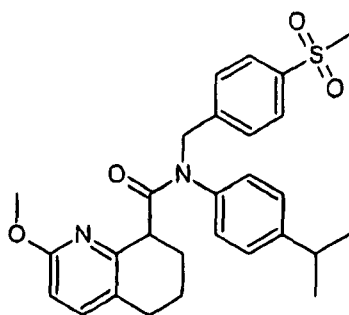


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和(4-异丙基苯基)[4-(甲磺基)苄基]胺, 生成了本标题化合物, 为灰白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.50 (9H, m), 6.60 (1H, d), 5.30 (1H, d), 4.60 (1H, d), 3.90 (3H, s), 3.85 (1H, m), 3.00-1.50 (7H, m), 2.50 (3H, s), 1.20 (6H, d).

实施例 10

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(甲基磺酰基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

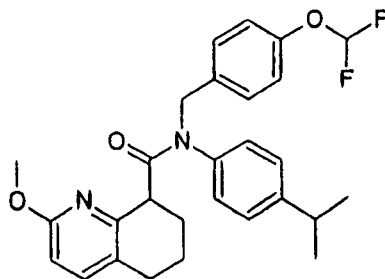


向(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(甲磺基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺在 MeOH 内的 0.023M 溶液中加入 3.1 当量 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 6.3 当量 H_2O_2 30%。在室温反应 1 小时后, 把该反应混合物在 EtOAc 与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离出有机相, 用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物进一步通过快速色谱法纯化, 用 100% EtOAc 洗脱, 获得了本标题化合物, 为黄色化合物。

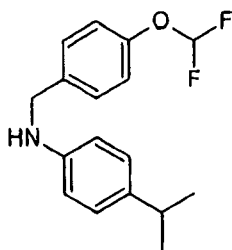
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.50 (9H, m), 6.60 (1H, d), 5.30 (1H, d), 4.60 (1H, d), 3.90 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.00-1.50 (7H, m), 2.50 (3H, s), 1.20 (6H, d).

实施例 11

(+/-)-N-[4-(二氟甲氧基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



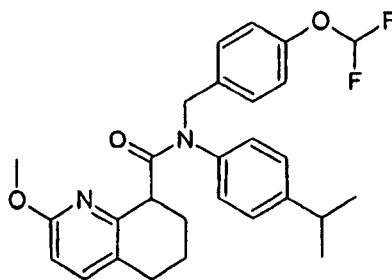
步骤 1. N-[4-(二氟甲氧基)苄基]-4-异丙基苯胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-(二氟甲氧基)苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为浅黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.46 (2H, d), 7.14 (2H, d), 6.98 (2H, d), 6.97 (1H, t), 6.59 (2H, d), 5.36 (1H, br s), 4.35 (2H, d), 2.79-2.73 (1H, m), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-[4-(二氟甲氧基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



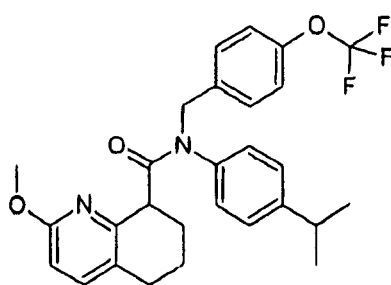
按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-[4-(二氟甲氧基)苄基]-4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物,

为白色固体。

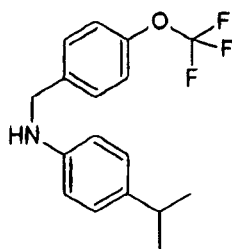
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.41-7.39 (4H, m), 7.35-7.30 (3H, m), 7.11 (2H, d), 6.99 (1H, t), 6.55 (1H, d), 5.33 (1H, d), 4.62 (1H, d), 3.89-3.88 (4H, m), 2.93 (1H, 七重峰), 2.75-2.69 (1H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.10-2.02 (2H, m), 1.99-1.95 (1H, m), 1.49-1.45 (1H, m), 1.23 (6H, d).

实施例 12

(+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



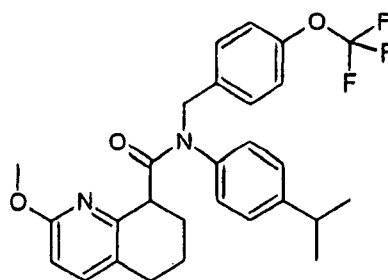
步骤 1. (4-异丙基苯基)[4-(三氟甲氧基)苄基]胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-(三氟甲氧基)苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.54 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.99 (2H, d), 6.60 (2H, d), 5.42 (1H, br s), 4.40 (2H, d), 2.79-2.73 (1H, m), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

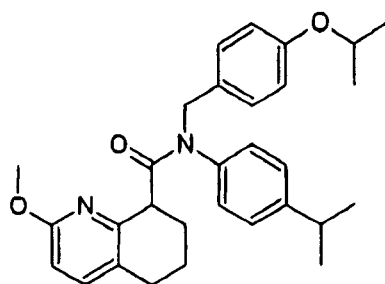


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和(4-异丙基苯基)[4-(三氟甲氧基)苄基]胺, 生成了本标题化合物, 为无色油状物。

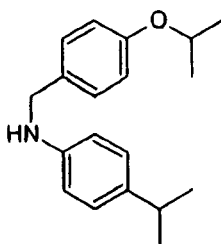
$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.48 (2H, d), 7.42-7.41 (2H, m), 7.35-7.31 (3H, m), 7.27 (2H, d), 6.55 (1H, d), 5.37 (1H, d), 4.65 (1H, d), 3.90-3.86 (4H, m), 2.93 (1H, 七重峰), 2.75-2.69 (1H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.49-1.46 (1H, m), 1.23 (6H, d).

实施例 13

(+/-)-N-(4-异丙氧基苄基)-N-(4-异丙基苯基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



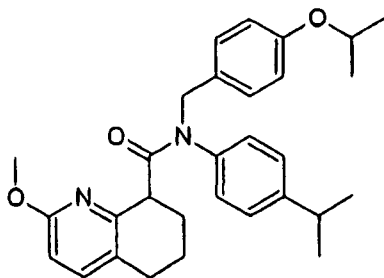
步骤 1. N-(4-异丙氧基苄基)-4-异丙基苯胺



按照实施例 1A 步骤 1 中描述的方法, 使用 4-异丙氧基苯甲醛和 4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为灰白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 7.30 (2H, d), 6.98 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.61 (2H, d), 5.15 (1H, br s), 4.60 (1H, 七重峰), 4.24 (2H, d), 2.79-2.73 (1H, m), 1.30 (6H, d), 1.17 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-(4-异丙氧基苄基)-N-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

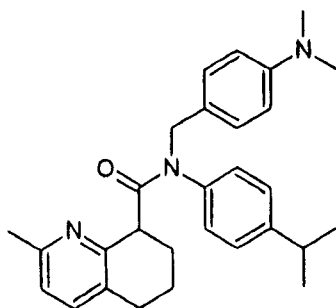


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(4-异丙氧基苄基)-4-异丙基苄胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 7.37-7.33 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.22 (2H, d), 6.82 (2H, d), 6.54 (1H, d), 5.26 (1H, d), 4.62-4.57 (1H, m), 4.53 (1H, d), 3.87-3.83 (4H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.75-2.69 (1H, m), 2.62-2.57 (1H, m), 2.10-2.04 (2H, m), 1.97-1.94 (1H, m), 1.49-1.46 (1H, m), 1.30 (6H, d), 1.23 (6H, d).

实施例 14

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苄基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

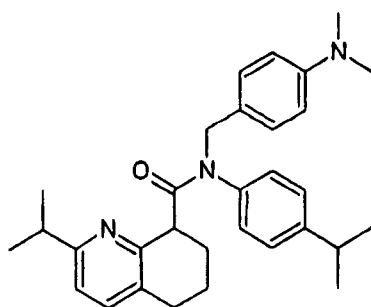


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-[4-(二甲基氨基)苄基]-4-异丙基苄胺, 生成了本标题化合物, 为白色固体。

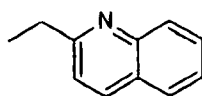
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.39 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.25-7.23 (4H, m), 6.99 (1H, d), 6.70 (2H, d), 5.22 (1H, d), 4.53 (1H, d), 3.90-3.87 (1H, m), 2.92-2.88 (7H, m), 2.80-2.74 (1H, m), 2.68-2.63 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.11-1.94 (3H, m), 1.50-1.47 (1H, m), 1.22 (6H, d).

实施例 15

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-异丙基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



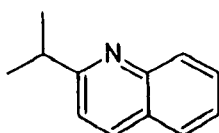
步骤 1. 2-乙基喹啉



在 -10°C ，向二异丙基胺在 THF 内的 0.40 M 溶液中缓慢地加入 1.0 当量 n-BuLi 溶液(2.5M/己烷)。10 分钟后，将该混合物冷却至 -78°C ，滴加 0.9 当量奎尼啉。然后将该红色/橙色溶液在 0°C 搅拌 1 小时。加入 MeI，将该反应在室温搅拌 2 小时。用 NH_4Cl 水溶液中止该反应，然后用 EtOAc 萃取。将有机相用 H_2O 和盐水洗涤。然后将该溶液干燥(MgSO_4)，过滤并蒸发。将粗产物通过快速色谱法纯化，用 1:10 EtOAc:己烷洗脱，获得了本标题化合物，为浅黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 8.20 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.40 (1H, d), 2.95 (2H, q), 1.35 (3H, t).

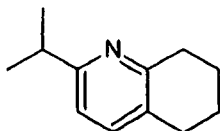
步骤 2. 2-异丙基喹啉



按照实施例 15 步骤 1 中描述的方法, 使用 2-乙基喹啉和 MeI, 生成了本标题化合物, 为黄褐色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 8.25 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.70 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.45 (1H, d), 3.25 (1H, 七重峰), 1.40 (6H, d).

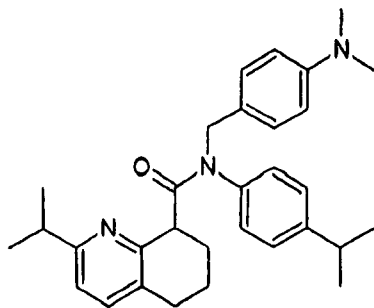
步骤 3. 2-异丙基-5,6,7,8-四氢喹啉



在帕尔烧瓶中, 向 2-异丙基喹啉在三氟乙酸内的 0.23 M 溶液中加入 0.1 当量 PtO_2 . 将该悬浮液在帕尔装置上于 44 psi H_2 下放置过夜. 除去 H_2 后, 加入 CH_2Cl_2 , 将该悬浮液经由硅藻土过滤. 把溶剂真空除去, 将残余物在 EtOAc 与饱和碳酸氢钠溶液之间分配. 将有机层用水和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 获得了本标题化合物, 为黄褐色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.35 (1H, d), 6.95 (1H, d), 3.00-2.90 (1H, m), 2.80 (2H, m), 2.70 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.25 (6H, m).

步骤 4. (+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-异丙基-N-(4-异丙基苄基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

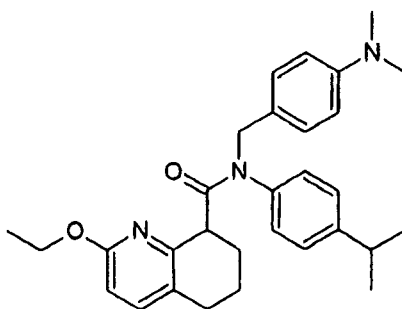


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-异丙基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(4-二甲基氨基苄基)-4-异丙基苄胺, 生成了本标题化合物, 为泡沫状物。

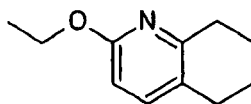
^1H NMR (丙酮 $-d_6$) δ 7.49-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.28-7.19 (4H, m), 7.01 (1H, d), 6.70-6.63 (2H, m), 5.30 (1H, d), 4.46 (1H, d), 3.94-3.89 (1H, m), 3.09-3.02 (1H, m), 2.95-2.87 (7H, m), 2.82-2.74 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.16-2.01 (2H, m), 2.00-1.92 (1H, m), 1.51-1.44 (1H, m), 1.33 (6H, d), 1.22 (6H, d).

实施例 16

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-乙氧基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



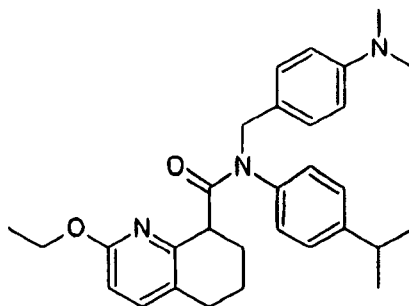
步骤 1. 2-乙氧基-5,6,7,8-四氢喹啉



按照实施例 1 A 步骤 2 中描述的方法, 使用 5,6,7,8-四氢喹啉-2(177)-酮和 EtI, 生成了本标题化合物, 为浅黄色油状物。

^1H NMR (丙酮 $-d_6$) δ 7.42 (1H, d), 6.58 (1H, d), 4.39 (2H, q), 2.85-2.82 (2H, m), 2.78-2.76 (2H, m), 1.97-1.93 (2H, m), 1.90-1.86 (2H, m), 1.43 (3H, t).

步骤 2. (+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-乙氧基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

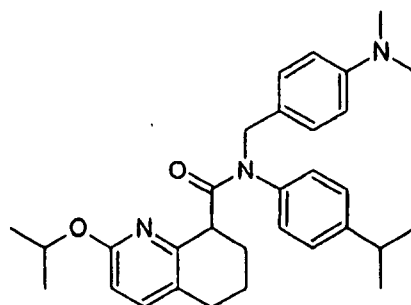


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-乙氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(4-二甲基氨基苄基)-4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为蜡状油状物。

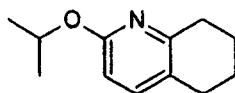
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.34-7.24 (5H, m), 7.14 (2H, d), 6.65 (2H, d), 6.50 (1H, d), 5.22 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.37-4.26 (2H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 2.94-2.86 (7H, m), 2.73-2.67 (1H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 2.10-1.92 (3H, m), 1.47-1.40 (1H, m), 1.36 (3H, t), 1.23 (6H, d).

实施例 17

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-异丙氧基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



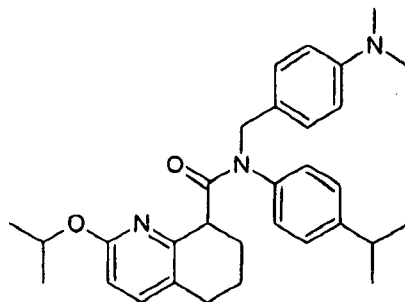
步骤 1. 2-异丙氧基-5,6,7,8-四氢喹啉



按照实施例 1A 步骤 2 中描述的方法, 使用 5,6,7,8-四氢喹啉-2(1H)-酮和 i-PrI, 生成了本标题化合物, 为浅黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.26 (1H, d), 6.39 (1H, d), 5.27-5.24 (1H, m), 2.69-2.68 (2H, m), 2.64-2.61 (2H, d), 1.81-1.74 (4H, m), 1.25 (6H, d).

步骤 2. (+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-2-异丙氧基-N-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺

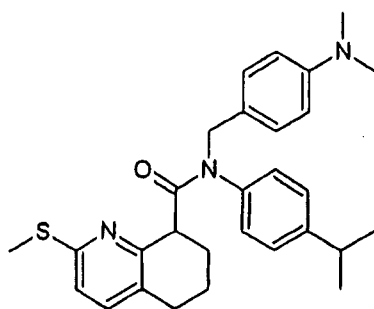


按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法, 使用 2-异丙氧基-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(4-二甲基氨基苄基)-4-异丙基苯胺, 生成了本标题化合物, 为黄色油状物。

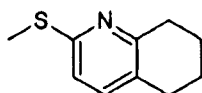
$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 7.31-7.25 (5H, m), 7.13 (2H, d), 6.66 (2H, d), 6.46 (1H, d), 5.30 (1H, 七重峰), 5.14 (1H, d), 4.56 (1H, d), 3.82-3.80 (1H, m), 2.95-2.89 (7H, m), 2.73-2.67 (1H, m), 2.59-2.54 (1H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 1.96-1.92 (1H, m), 1.48-1.40 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.31 (3H, d), 1.23 (6H, d).

实施例 18

(+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苄基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



步骤 1. 2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹啉

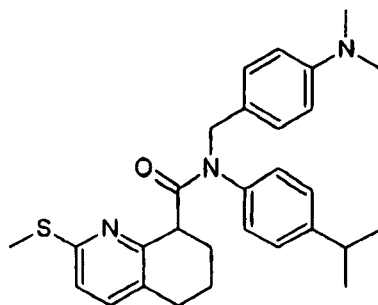


向 2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉在 NMP 内的 0.20M 溶液中加入 1.5 当量 NaSMe. 在 100℃ 保持 15 分钟之后, 将该反应混合物在 EtOAc 与水之间分配. 分离出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩. 将粗产物进一步通过快速色谱法纯化, 用 10%EtOAc 在己烷中的混合物洗脱,

获得了本标题化合物，为黄色化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.25 (1H, d), 6.95 (1H, d), 2.85 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.75 (2H, m).

步骤 2. (+/-)-N-[4-(二甲基氨基)苄基]-N-(4-异丙基苯基)-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-甲酰胺



按照实施例 1A 步骤 3 中描述的方法，使用 2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹啉和 N-(4-二甲基氨基苄基)-4-异丙基苯胺，生成了本标题化合物为黄色化合物。

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-d_6$) δ 7.30 (5H, m), 7.15 (2H, d), 7.00 (1H, d), 6.80 (2H, d), 5.10 (1H, d), 4.50 (1H, d), 3.85 (1H, m), 2.90 (6H, s), 3.00-1.50 (7H, m) 2.50 (3H, s), 1.20 (6H, d).