



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104803973 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201510100383. 4

A61K 31/473(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 03. 02

A61P 3/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/06(2006. 01)

04004973. 6 2004. 03. 03 EP

A61P 17/00(2006. 01)

04106359. 5 2004. 12. 07 EP

(62) 分案原申请数据

200580005768. 7 2005. 03. 02

(71) 申请人 塔科达有限责任公司

地址 德国康斯坦茨

(72) 发明人 B. 施密德特 D. 弗洛克尔茨

A. 哈策尔曼 C. 齐特 J. 巴尔西

D. 马克斯 H.-P. 克利 U. 考茨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 罗文锋 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006. 01)

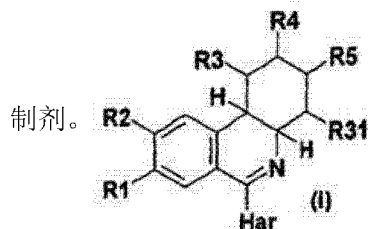
权利要求书1页 说明书105页

(54) 发明名称

新的羟基-6-杂芳基菲啶及其作为PDE4抑制剂
制剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及在药物工业中用于制造药物组合物的新的羟基-6-杂芳基菲啶衍生物——式(I)化合物。式(I)化合物是新的有效的PDE4抑



1. (2R, 4aR, 10bR) - 6 - (2, 6 - 二甲氧基吡啶 - 3 - 基) - 9 - 乙氧基 - 8 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - 六氢菲啶 - 2 - 醇或其盐。
2. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 的化合物或该化合物的盐及常用的药物载体。
3. 权利要求 1 的化合物或该化合物的盐在制造用于治疗糖尿病的药物组合物中的应用。
4. 权利要求 1 的化合物或该化合物的盐在制造用于治疗牛皮癣的药物组合物中的应用。
5. 权利要求 1 的化合物或该化合物的盐在制造用于治疗特应性湿疹的药物组合物中的应用。

新的羟基 -6- 杂芳基菲啶及其作为 PDE4 抑制剂的用途

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请日为 2005 年 3 月 2 日,申请号为 200580005768.7 (PCT/EP2005/050931),发明名称为“新的羟基 -6- 杂芳基菲啶及其作为 PDE4 抑制剂的用途”。

技术领域

[0002] 本发明涉及在药物工业中用于制造药物组合物的新的羟基 -6- 杂芳基菲啶衍生物。

背景技术

[0003] 国际专利申请 WO 99/57118 和 WO 02/05616 描述了作为 PDE (磷酸二酯酶) 4 抑制剂的 6- 苯基菲啶。

[0004] 在国际专利申请 WO 99/05112 中,取代的 6- 烷基菲啶被说成是支气管治疗药物。

[0005] 在欧洲专利申请 EP 0490823 中,提到双氢异喹啉衍生物可用于治疗哮喘。

[0006] 国际专利申请 WO 00/42019 公开了作为 PDE4 抑制剂的 6- 芳基菲啶化合物。

[0007] 国际专利申请 WO 02/06270 公开了 6- 杂芳基菲啶作为 PDE4 抑制剂。

[0008] 国际专利申请 WO 97/35854 公开了作为 PDE4 抑制剂的在 6 位取代的菲啶化合物。

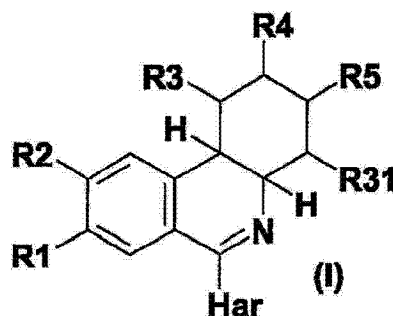
[0009] 国际专利申请 WO 2004/019944 和 WO 2004/019945 公开了作为 PDE4 抑制剂的羟基取代的 6- 苯基菲啶化合物。

发明内容

[0010] 现已发现,下面详细描述的新 2- 或 3- 羟基 -6- 杂芳基菲啶化合物,由于未曾预料的结构变化而不同于先前已知的化合物,并具有令人惊奇和特别优越的性能。

[0011] 因此本发明的第一方面 (方面 A) 涉及式 I 化合物,以及这些化合物的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐,

[0012]



[0013] 其中

[0014] R1 是羟基,1-4C- 烷氧基,3-7C- 环烷氧基,3-7C 环烷基甲氧基,2,2- 二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷氧基,

[0015] R2 是羟基,1-4C 烷氧基,3-7C- 环烷氧基,3-7C- 环烷基甲氧基,2,2- 二氟乙氧基,

或是完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷基,或者其中

[0016] R1 和 R2 合起来是一个 1-2C- 亚烷基二氧基基团,

[0017] R3 是氢或 1-4C- 烷基,

[0018] R31 是氢或 1-4C- 烷基,

[0019] 或者,在根据本发明的第一实施方案(实施方案 a)中,

[0020] R4 是 -O-R41,其中

[0021] R41 是氢,1-4C- 烷基,1-4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基,羟基 -2-4C- 烷基,1-7C- 烷基羰基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷基,和

[0022] R5 是氢或 1-4C- 烷基,

[0023] 或者,在根据本发明的第二实施方案(实施方案 b)中,

[0024] R4 是氢或 1-4C- 烷基,和

[0025] R5 是 -O-R51,其中

[0026] R51 是氢,1-4C- 烷基,1-4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基,羟基 -2-4C- 烷基,1-7C- 烷基羰基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷基,

[0027] Har 可任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个 5-10 元单环或稠合双环的不饱和或部分饱和的杂芳基团,它含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,其中

[0028] R6 是卤素,1-4C- 烷基,1-4C- 烷氧基,1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷氧基,1-4C- 烷硫基,硫烷基,氰基,1-4C- 烷氧基羰基,羧基,羟基,氧基,-A-N(R61)R62,吡啶基,或者是完全或部分氟取代的 1-4C- 烷基,其中

[0029] A 是一个键或 1-4C- 亚烷基,

[0030] R61 是氢或 1-4C- 烷基,

[0031] R62 是氢或 1-4C- 烷基,

[0032] 或者 R61 和 R62 与它们连接的 N 原子一起形成一个杂环 Het1,其中

[0033] Het1 可任选地被 R611 取代,是一个 3-7 元的饱和或不饱和的单环杂环基团,其中含有 R61 和 R62 所结合的氮原子,并任选地含 1-3 个独立选自氧、氮和硫的其它杂原子,其中

[0034] R611 是 1-4C- 烷基,

[0035] R7 是 1-4C- 烷基,1-4C- 烷氧基,1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷氧基,1-4C- 烷硫基,硫烷基,羟基,氧基,氨基或是一或二 -1-4C- 烷基氨基,

[0036] R8 是卤素,1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基。

[0037] 本发明在作为方面 A 的一项实施方案的第二方面(方面 B)中进一步涉及式 I 化合物及这些化合物的盐,N- 氧化物和 N- 氧化物的盐,其中

[0038] R1 是羟基,1-4C- 烷氧基,3-7C- 环烷氧基,3-7C- 环烷基甲氧基,2,2- 二氟乙氧基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷氧基,

[0039] R2 是羟基,1-4C- 烷氧基,3-7C- 环烷氧基,3-7C- 环烷基甲氧基,2,2- 二氟乙氧基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷氧基,

[0040] 或者其中 R1 和 R2 合起来是一个 1-2C- 亚烷基二氧基,

[0041] R3 是氢或 1-4C- 烷基,

[0042] R31 是氢或 1-4C- 烷基,

- [0043] 或者,在本发明的第一实施方案(实施方案 a)中,
- [0044] R4 是 -O-R41,其中
- [0045] R41 是氢,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基-1-4C-烷基,羟基-2-4C-烷基,1-7C-烷基羰基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C-烷基,和
- [0046] R5 是氢或 1-4C-烷基,
- [0047] 或者在根据本发明的第二实施方案(实施方案 b)中,
- [0048] R4 是氢或 1-4C-烷基,和
- [0049] R5 是 -O-R51,其中
- [0050] R51 是氢,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基-1-4C-烷基,羟基-2-4C-烷基,1-7C-烷基羰基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C-烷基,
- [0051] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个 5-10 元单环或稠合双环不饱和或部分饱和的杂芳基,其中含 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,其中
- [0052] R6 是卤素,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,氰基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,羟基, -A-N(R61)R62,吡啶基,或者是完全或部分氟取代的 1-4C-烷基,其中
- [0053] A 是一个键或 1-4C-亚烷基,
- [0054] R61 是氢或 1-4C-烷基,
- [0055] R62 是氢或 1-4C-烷基,
- [0056] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中
- [0057] Het1 可任选地被 R611 取代,是一个 3-7 元饱和或不饱和单环杂环基团,其中含有 R61 和 R62 所结合的氮原子,并任选含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的其它杂原子,其中
- [0058] R611 是 1-4C-烷基,
- [0059] R7 是 1-4C-烷氧基,1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,羟基,氨基,或是一或二-1-4C-烷氨基,
- [0060] R8 是卤素。
- [0061] 本发明在作为方面 A 的一项实施方案的第三方面(方面 C),还涉及式 I 化合物及这些化合物的对映体,以及盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐,其中
- [0062] R1 是羟基,1-4C-烷氧基,3-7C-环烷氧基,3-7C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C-烷氧基,
- [0063] R2 是羟基,1-4C-烷氧基,3-7C-环烷氧基,3-7C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C-烷氧基,
- [0064] 或者其中 R1 和 R2 合起来是一个 1-2C-亚烷基二氧基,
- [0065] R3 是氢或 1-4C-烷基,
- [0066] R4 是氢或 1-4C-烷基,
- [0067] 或者,在根据本发明的第一实施方案(实施方案 a)中,
- [0068] R4 是 -O-R41,其中
- [0069] R41 是氢,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基-1-4C-烷基,羟基-2-4C-烷基,1-7C-烷基羰基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C-烷基,和
- [0070] R5 是氢或 1-4C-烷基,

- [0071] 或者,在根据本发明的第二实施方案(实施方案 b)中,
- [0072] R4 是氢或 1-4C-烷基,和
- [0073] R5 是 -O-R51,其中
- [0074] R51 是氢,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基-1-4C-烷基,羟基-2-4C-烷基,1-7C-烷基羰基,或者是完全或基本上氟取代的 1-4C-烷基,
- [0075] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中
- [0076] R6 是卤素,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,硫烷基,氰基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,羟基,氧基,-A-N(R61)R62,吡啶基,或者是完全或部分氟取代的 1-4C-烷基,其中
- [0077] A 是一个键或 1-4C-亚烷基,
- [0078] R61 是氢或 1-4C-烷基,
- [0079] R62 是氢或 1-4C-烷基,
- [0080] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,
- [0081] 其中
- [0082] Het1 可任选地被 R611 取代,是一个 3-7 元的饱和或不饱和单环杂环基团,其中含有 R61 和 R62 所结合的氮原子,并任选地含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的其它杂原子,其中
- [0083] R611 是 1-4C-烷基,
- [0084] R7 是 1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,硫烷基,羟基,氧基,氨基或是一或二-1-4C-烷基氨基,
- [0085] R8 是卤素,1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基。
- [0086] 1-4C 烷基代表有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。可提到的实例有丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、优选是乙基和甲基。
- [0087] 1-7C-烷基代表有 1-7 个碳原子的直链或支链烷基。可提到的实例是庚基、异庚基(5-甲基己基)、己基、异己基(4-甲基戊基)、新己基(3,3-二甲基丁基)、戊基、异戊基(3-甲基丁基)、新戊基(2,2-二甲基丙基)、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基或甲基。
- [0088] 1-4C-亚甲基是有 1-4 个碳原子的直链亚烷基基团。这方面可提到的实例是亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂-CH₂-)、三亚甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-)和四亚甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)基团。
- [0089] 1-4C-烷氧基代表除氧原子外还含有一个有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基的基团。可提到的实例是丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基、优选是乙氧基和甲氧基。
- [0090] 2-4C-烷氧基代表除氧原子外还含有一个有 2-4 个碳原子的直链或支链烷基的基团。可提到的实例是丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基、优选是乙氧基。
- [0091] 1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基代表被上述一个 1-4C-烷氧基取代的一个上述的 2-4C-烷氧基。可提到的实例是 2-甲氧乙氧基、2-乙氧乙氧基和 2-异丙氧乙氧基。

[0092] 3-7C- 环烷氧基代表环丙氧基、叔丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基，其中优选的是环丙氧基、环丁氧基和环戊氧基。

[0093] 3-7C- 环烷基甲氧基代表环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基和环庚基甲氧基，其中优选的是环丙基甲氧基、环丁基甲氧基和环戊基甲氧基。

[0094] 作为完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷氧基，可以提及例如 2,2,3,3,3- 五氟丙氧基、全氟乙氧基、1,2,2- 三氟乙氧基、特别是 1,1,2,2- 四氟乙氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、三氟甲氧基以及优选的二氟甲氧基。“基本上”在这里意味着该 1-4C- 烷氧基的一半以上的氢原子被氟原子置换。

[0095] 作为完全或基本上氟取代的 1-4C- 烷基，可以提及例如 2,2,3,3,3- 五氟丙基、全氟乙基、1,2,2- 三氟乙基，特别是 1,1,2,2- 四氟乙基、2,2,2- 三氟乙基、三氟甲基，尤其是二氟甲基。“基本上”在这里意味着该 1-4C- 烷基的一半以上的氢原子被氟原子置换。

[0096] 作为完全或部分氟取代的 1-4C- 烷基，可以提到例如 2,2,3,3,3- 五氟丙基、全氟乙基、1,2,2- 三氟乙基、1,1,2,2- 四氟乙基、2,2,2- 三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基，特别是 2,2- 二氟乙基。

[0097] 1-2C- 亚烷基二氧基代表例如亚甲二氧基 $[-O-CH_2-O-]$ 和亚乙二氧基 $[-O-CH_2-CH_2-O-]$ 基团。

[0098] 1-4C- 烷氧基 -1-4C 烷基代表被上述一个 1-4C- 烷氧基取代的一个上述的 1-4C 烷基。可提到的实例是甲氧基甲基、甲氧基乙基和异丙氧基乙基，特别是 2- 甲氧基乙基和 2- 异丙氧基乙基。

[0099] 1-7C- 烷基羰基代表一个除羰基外还含有一个上述的 1-7C- 烷基的基团。可提到的实例是乙酰基、丙酰基、丁酰基和己酰基。

[0100] 羟基 -2-4C- 烷基代表被羟基取代的 2-4C- 烷基基团。可提到的实例是 2- 羟基乙基和 3- 羟基丙基。

[0101] 除了氮原子以外，一或二 -1-4C- 烷基氨基还含有一或二个上述的 1-4C- 烷基。二 -1-4C- 烷基氨基是优选的基团，特别是二甲基 -、二乙基 - 或二异丙基氨基。

[0102] 在本发明的含义内，卤素是溴、氯或氟。

[0103] 1-4C- 烷氧基羰基代表一个除羰基外还含有一个上述的 1-4C- 烷氧基的基团。可提到的实例是甲氧羰基、乙氧羰基和异丙氧羰基。

[0104] 1-4C- 烷硫基代表除硫原子外还含有一个上述的 1-4C- 烷基的基团。可提到的实例是丁硫基、丙硫基，以及优选的乙硫基和甲硫基。

[0105] 吡啶基包括 2- 吡啶基、3- 吡啶基和 4- 吡啶基。

[0106] 这里使用的“氧基”一词是指一个与 C 或双键的氧原子，它与所连接的碳原子一起形成一个羰基或酮基 ($C=O$)。作为 (杂) 芳环的取代基的氧基在其结合位造成了用 $-C(=O)-$ 置换 $=C(H)-$ 。显然氧取代基在 (杂) 芳环上的引入破坏了 (杂) 芳香性。

[0107] 当 A 具有“键”的含义时， $-N(R61)R62$ 部分则与 Har 基团直接连接。

[0108] Har 可任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代，代表一个稳定的 5-10 元单环或稠合双环不饱和 (杂芳族) 或部分饱和的杂芳基团，其中含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子。

[0109] 更准确地说，Har 是通过一个碳环原子与三环的菲啶部分键合，因此所有的位置异

构物均在考虑之内。

[0110] 在根据本发明的实施方案细则(细则 1a)中,Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代,是一个 9 或 10 元苯并稠合的部分饱和的杂芳基双环基团,其中含有独立选自氧、氮和硫的 1 至 2 个杂原子,特别是其中

[0111] R6 是 1-4C-烷基,完全或部分氟取代的 1-4C-烷基,或是卤素,适合为氟,

[0112] R7 是卤素,适合为氟。

[0113] 在根据本发明的细则 1a 的次细则中,Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代,是一个 9 或 10 元的部分饱和和双环杂环基团,含有一个无杂原子的苯环并在另一环中含有 1 或 2 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,特别是其中,

[0114] R6 是 1-4C-烷基,完全或部分氟取代的 1-4C-烷基,或是卤素,适合为氟,

[0115] R7 是卤素,适合为氟。

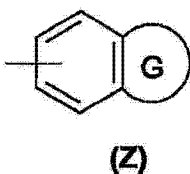
[0116] 根据此细则 1a, Har 可以包括但不限于二氢吡啶基,异二氢吡啶基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,二氢苯并呋喃基,二氢苯并噻吩基,苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基,苯并二氧杂环己烷基(即,二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基),二氢苯并吡喃基,或二氢苯并 [1,4] 噻嗪基,及它们的 R6 和 / 或 R7 取代的衍生物。

[0117] 根据细则 1a,合适的 Har 基团的实例,可以提到但不限于:苯并 [1,4] 二氧杂环己烷基(即,二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基),苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或 2,2-二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基。

[0118] 根据细则 1a,作为更具体的合适 Har 基团的实例,可以提到但不限于苯并 [1,4] 二氧杂环己烷-6-基(即,二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯-6-基),苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基或 2,2-二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基。

[0119] 在本发明的另一实施方案细则(细则 1b)中,Har 是 Cyc1,其中 Cyc1 是式 Z 的部分芳族基团

[0120]



[0121] 其中

[0122] G 可任选被 R6 和 / 或 R7 取代,是 5 或 6 元的饱和或部分不饱和的杂环,其中含有独立选自氮、氧和硫的 1 或 2 个杂原子,

[0123] 借此该 Cyc1 环系通过苯环上可被取代的任何碳原子与母体分子基团连接,其中

[0124] R6 是 1-4C-烷基,完全或部分氟取代的 1-4C-烷基,或是卤素,例如氟,

[0125] R7 是卤素,例如氟。

[0126] 作为根据细则 1b 的 Cyc1 的实例,可以提到但不限于:二氢吡啶基,异二氢吡啶基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢苯并噻吩基,苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基,二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基,苯并二氢吡喃基,苯并吡喃基,或二氢苯并 [1,4] 噻嗪基,或 2,2-二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基,或 4-甲基-3,4-二氢苯并 [1,

4] 噻嗪基。

[0127] 在根据本发明的另一实施方案细则（细则 1c）中，Har 是 Cyc1，其中 Cyc1 可任选被卤素（特别是氯）在其苯环上取代，是二氢吡啶基、异二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基或 3,4-二氢苯并[1,4]噻嗪基，或者特别是，1-甲基二氢吡啶基、2-甲基异二氢吡啶基、1-甲基四氢喹啉基、2-甲基四氢异喹啉基，或 4-甲基-3,4-二氢苯并[1,4]噻嗪基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基或 2,2-二氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，借此该 Cyc1 环系通过任何可取代的苯环碳原子与母体分子基团连接；例如苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基，二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基，2,2-二氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基，或 5-氯-4-甲基-3,4-二氢苯并[1,4]噻嗪-7-基。

[0128] 在根据本发明的又一实施方案细则（细则 2a）中，Har 可任选地被 R6 取代，是一个 9 或 10 元的稠合双环不饱和（杂芳族）杂芳基团，其中含有独立选自氧、氮和硫的 1 至 4 个杂原子，特别是其中 R6 是 1-4C-烷基，或是完全或部分氟取代的 1-4C-烷基。

[0129] 在根据本发明的细则 2a 的一项次细细则中，Har 可任选地被 R6 取代，是一个 9 或 10 元的双环不饱和（杂芳族）杂芳基团，其中含有一个无杂原子的苯环，并在另一环中含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子，

[0130] 特别是其中

[0131] R6 是 1-4C-烷基，或是完全或部分氟取代的 1-4C-烷基。

[0132] 根据这一细则 2a，Har 可以包括但不限于在以下细则 3a 或 3b 中叙述的稳定的 Har 基团苯并稠合衍生物，例如，苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基或噌啉基；或吡嗪基、嘌呤基、茶啉基或蝶啉基；以及它们的 R6 取代的衍生物。

[0133] 作为根据细则 2a 的 Har 基团的合适实例，可以提到但不限于喹啉基、苯并呋喃基或苯并噻唑基。

[0134] 作为根据细则 2a 的合适 Har 基团的更具体实例，可以提到但不限于喹啉-6-基、苯并呋喃-5-基或苯并噻唑-6-基。

[0135] 在根据本发明的另一实施方案细则（细则 2b）中，Har 是 Cyc2，其中 Cyc2 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代，是一个 9 或 10 元稠合双环的全芳族环系，其中含有选自氮、氧和硫的 1-4 个杂原子，并且该 Cyc2 环由以下组分构成：

[0136] 第一组分（组分 m），它是一个苯环或一个含 1 或 2 个氮原子的 6 元单环杂芳基环（例如吡啶），

[0137] 以及与第一组分 m 稠合的第二组分（组分 n），它是一个 5 或 6 元单环杂环，含有独立选自氮、氧或硫的 1-3 个杂原子。

[0138] 在一项具体的实例方案中，所述的 Cyc2 环系是通过组分 m 的任何可取代的环碳原子连接在母体分子基团上。

[0139] 在另一实施方案中，所述的 Cyc2 环系可以通过组分 n 的任何可取代的环碳原子连接在母体分子基团上。

[0140] 根据此细则 2b, Har 可以包括但不限于在以下细则 3a 或 3b 中所述 Har 基团的稳定的苯并或吡啶并稠合衍生物,例如,苯并稠合基团:苯并噻吩基,苯并呋喃基,吲哚基,苯并噁唑基,苯并噻唑基,吡唑基,苯并咪唑基,苯并异噁唑基,苯并异噻唑基,苯并呋喃基,苯并三唑基,苯并噻二唑基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,喹喔啉基,酞嗪基,噌啉基,异吲哚基,异呋喃基或异苯并噻吩基,或吡啶稠合基团:吡唑并吡啶基(例如吡唑并[3,4-b]吡啶基),吡咯并吡啶基或咪唑并吡啶基;以及吲哚基、嘌呤基、茶啉基或蝶啶基;和它们的 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的衍生物,其中 R6、R7 和 R8 具有本发明的说明中指出的含义。

[0141] 在更详细的实例中,根据此细则 2b, Har 可以包括但不限于:喹啉基,苯并呋喃基,苯并噻唑基,苯并三唑基或吡唑并吡啶基(例如吡唑并[3,4-b]吡啶基);以及它们的 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的衍生物,例如 1-(1-4C-烷基)-1H-苯并三唑基或 1-(1-4C-烷基)-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基。

[0142] 此外在更详细的实例中,根据此细则 2b, Har 可以包括但不限于:苯并噻唑基,苯并噁唑基,苯并咪唑基,吡唑基,1H-甲基苯并咪唑基,或 1-甲基吡唑基,这些基团可以通过苯环与母体分子基团连接。

[0143] 此外在更详细的实例中,根据此细则 2b, Har 可以包括但不限于:苯并噁二唑基(例如苯并呋喃基),苯并三唑基,1H-甲基苯并三唑基或苯并噻二唑基(例如苯并[1,2,3]噻二唑基),这些基团可以通过苯环连接到母体分子基团上。

[0144] 此外在更详细的实例中,根据此细则 2b, Har 可以包括但不限于:喹啉基,异喹啉基,喹喔啉基,喹唑啉基或噌啉基,从而这些基团可以通过苯环与母体分子基团连接。

[0145] 作为根据细则 2b 的合适的 Har 基团的实例,可以提到例如但不限于:喹啉基,苯并呋喃基,苯并噻唑基,1-(1-4C-烷基)-1H-苯并三唑基或 1-(1-4C-烷基)-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,以及苯并[1,2,3]噻二唑基和喹喔啉基。

[0146] 作为根据细则 2b 的合适 Har 基团的更具体的实例,可以提到但不限于例如喹啉-6-基,苯并呋喃-5-基,苯并噻唑-6-基,1-甲基-1H-苯并三唑-5-基或 4-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基,以及苯并[1,2,3]噻二唑-5-基和喹喔啉-5-基。

[0147] 在本发明的另一个实施方案细则(细则 3a)中,Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个 5 或 6 元的单环不饱和(杂芳族)杂芳基团,其中含有独立选自氧、氮和硫的 1-4 个杂原子,其中

[0148] R6 是卤素,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,氰基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,羟基, -A-N(R61)R62,吡啶基,或是完全或部分氟取代的 1-4C-烷基,其中

[0149] A 是一个键或 1-4C-亚烷基,

[0150] R61 是氢或 1-4C-烷基,

[0151] R62 是氢或 1-4C-烷基,

[0152] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中

[0153] Het1 可任选地被 R611 取代,是一个 3-7 元饱和或不饱和的单环杂环基团,其中含有 R61 和 R62 所结合的氮原子,并任选地含有独立选自氧、氮和硫的 1-3 个其它杂原子,其中

[0154] R₆₁₁ 是 1-4C- 烷基,

[0155] R₇ 是 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷氧基-2-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 羟基, 氨基或者是一或二-1-4C- 烷基氨基,

[0156] R₈ 是卤素。

[0157] 在本发明的另一实施方案细则 (细则 3b) 中, Har 可任选地被 R₆ 和 / 或 R₇ 和 / 或 R₈ 取代, 是一个 5 或 6 元的单环不饱和 (全芳族) 杂芳基团, 含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中 R₆、R₇ 和 R₈ 具有本发明的说明书中指出的含义。

[0158] 更准确地说, 在根据本发明的细则 3a 或 3b 的一项实施方案中, Har 可任选地被 R₆ 和 / 或 R₇ 和 / 或 R₈ 取代, 是一个 6 元单环不饱和 (杂芳族) 杂芳基团, 其中含有 1-3 个, 特别是 1 或 2 个氮原子。

[0159] 此外, 在细则 3a 和 3b 的另一实施方案中, Har 可任选地被 R₆ 和 / 或 R₇ 取代, 是一个 5 元单环不饱和 (杂芳族) 杂芳基团, 其中含有独立选自氧、氮和硫的 1-4 个杂原子。

[0160] 根据细则 3a 或 3b, Har 可以包括但不限于: 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基 (确切地说: 1, 2, 4- 三唑基或 1, 2, 3- 三唑基), 噻二唑基 (确切地说: 1, 3, 4- 噻二唑基, 1, 2, 5- 噻二唑基, 1, 2, 3- 噻二唑基或 1, 2, 4- 噻二唑基), 噁二唑基 (确切地说: 1, 3, 4- 噁二唑基, 1, 2, 5- 噁二唑基, 1, 2, 3- 噁二唑基或 1, 2, 4- 噁二唑基) 或四唑基; 或是吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基或哒嗪基; 以及它们的 R₆ 和 / 或 R₇ 和 / 或 R₈ 取代的衍生物。

[0161] 在更详细的实施例中, 根据细则 3a 或 3b 的 Har 基团可以包括但不限于: 异噁唑基, 咪唑基, 噻唑基, 噁唑基, 以及它们的 R₆ 和 / 或 R₇ 取代的衍生物; 或是吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基或哒嗪基, 以及它们的 R₆ 和 / 或 R₇ 和 / 或 R₈ 取代的衍生物。

[0162] 在更为详细的实施例中, 根据细则 3a 的 Har 基团可以包括但不限于: 吡啶基, 异噁唑基, 咪唑基, 噻唑基, 噁唑基, 嘧啶基, 吡嗪基或哒嗪基, 及其 R₆ 和 / 或 R₇ 取代的衍生物, 其中

[0163] R₆ 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 吡啶基或吗啉-4- 基,

[0164] R₇ 是 1-4C- 烷氧基。

[0165] 在更详细的实施例中, 根据细则 3a 的 Har 基团可以包括但不限于: 异噁唑基, N-(1-4C- 烷基) 咪唑基, 任选被吡啶基取代的噻唑基; 或是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡嗪基, 它们均可任选地被 R₆ 和 / 或 R₇ 取代, 其中

[0166] R₆ 是 1-4C- 烷氧基, 一或二-1-4C- 烷基氨基, 吡唑-1- 基, 咪唑-1- 基, 三唑-1- 基或吗啉-4- 基,

[0167] R₇ 是 1-4C- 烷氧基或者一或二-1-4C- 烷基氨基,

[0168] 例如, 6-(吗啉-4- 基) 吡啶-3- 基, 吡啶-3- 基, 吡啶-4- 基, 1- 甲基咪唑-2- 基, 2, 6- 二甲氧基吡啶-4- 基, 2, 6- 二甲氧基吡啶-3- 基, 3, 6- 二甲氧基哒嗪-4- 基, 2, 6- 二甲氧基嘧啶-4- 基, 2, 6- 双二甲氨基嘧啶-4- 基, 嘧啶-5- 基, 吡嗪-2- 基, 6-(吡唑-1- 基) 吡啶-3- 基, 6-(咪唑-1- 基) 吡啶-3- 基或 6-([1, 2, 4] 三唑-1- 基) 吡啶-3- 基。

[0169] 作为根据细则 3a 的合适 Har 的实例, 可以提到但不限于例如: 异噁唑基, N-(1-4C- 烷基) 咪唑基, 任选被吡啶基取代的噻唑基, 或是任选被 R₆ 和 / 或 R₇ 取代的吡啶基, 其中 R₆ 是 1-4C- 烷氧基或吗啉-4- 基, R₇ 是 1-4C- 烷氧基。

[0170] 作为根据细则 3a 的合适 Har 基团的更具体的实例,可以提到但不限于例如: 6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基,吡啶-3-基,吡啶-4-基,异噻唑-5-基,1-甲基咪唑-2-基, 1-甲基咪唑-5-基,2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基,或者,特别是 2,6-二甲氧基吡啶-4-基, 尤其是 2,6-二甲氧基吡啶-3-基。

[0171] 在更详细的实施例中,根据细则 3b 的 Har 基团可以包括但不限于:吡啶基,异噻唑基,咪唑基,噻唑基,噻唑基,噻唑基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,及其 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的衍生物,其中

[0172] R6 是 1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,吡啶基,哌啶-1-基,吗啉-4-基,吡唑-1-基或咪唑-1-基,

[0173] R7 是 1-4C-烷氧基,

[0174] R8 是卤素或 1-4C-烷氧基。

[0175] 在更为详细的具体方案实施例中,根据细则 3b 的 Har 基团可以包括但不限于:异噻唑基;N-(1-4C-烷基)咪唑基;任选被吡啶基取代的噻唑基;吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基,它们均可被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,其中

[0176] R6 是 1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,吡唑-1-基,咪唑-1-基,哌啶-1-基或吗啉-4-基,

[0177] R7 是 1-4C-烷氧基,

[0178] R8 是 1-4C-烷氧基或卤素,或任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基,其中

[0179] R6 是 1-4C-烷氧基,吡唑-1-基,咪唑-1-基,哌啶-1-基,吗啉-4-基,1-4C-烷氧基羰基或羧基,

[0180] R7 是 1-4C-烷氧基,

[0181] R8 是 1-4C-烷氧基或卤素。

[0182] 作为根据细则 3b 的合适的 Har 基团的实例,可以提到但不限于例如吡啶基、异噻唑基、咪唑基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,它们均可任选地被 R6 取代,其中 R6 是 1-4C-烷基或吡啶基。

[0183] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到但不限于例如吡啶基、嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,它们均可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,其中 R6 是 1-4C-烷氧基, R7 是 1-4C-烷氧基, R8 是 1-4C-烷氧基。

[0184] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到但不限于例如被 R6 和 / 或 R7 取代的吡啶基,其中 R6 是 1-4C-烷氧基, R7 是 1-4C-烷氧基。

[0185] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到例如但不限于被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基,其中 R6 是 1-4C-烷氧基, R7 是 1-4C-烷氧基, R8 是 1-4C-烷氧基或氯。

[0186] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到例如但不限于被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的嘧啶基,其中 R6 是 1-4C-烷氧基, R7 是 1-4C-烷氧基, R8 是 1-4C-烷氧基。

[0187] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到例如但不限于被 R6 取代的吡啶基,其中 R6 是 1-4C-烷氧基羰基或羧基。

[0188] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到例如但不限于被 R6 取代的

吡啶基,其中 R6 是吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡唑-1-基或咪唑-1-基。

[0189] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更具体的实例,可以提到例如但不限于:吡啶-3-基,吡啶-4-基,嘧啶-5-基,吡嗪-2-基,5-甲基吡嗪-2-基,异噁唑-5-基,1-甲基咪唑-2-基,1-甲基咪唑-5-基,2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基,2,6-二甲氧基吡啶-4-基,2,6-二甲氧基吡啶-3-基,2-甲氧基吡啶-3-基,6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基,5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基,2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,2-甲氧基嘧啶-5-基,2,4,8-三甲氧基嘧啶-5-基,2,4-二甲氧基嘧啶-5-基,2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基,6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基,6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基,6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基,或 3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基。

[0190] 在更详细的实施例中,根据细则 3b 的 Har 基团还可以包括但不限于吡啶基、异噁唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,及其 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的衍生物,其中

[0191] R6 是卤素,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,羟基,氧基,吡啶基或 -A-N(R61)R62,其中

[0192] A 是一个键或 1-4C-亚烷基,

[0193] R61 是 1-4C-烷基,

[0194] R62 是 1-4C-烷基,

[0195] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中或者

[0196] Het1 是哌啶-1-基,吡咯烷-1-基,吗啉-4-基,硫代吗啉-4-基,哌嗪-1-基或 4N-甲基哌嗪-1-基,或者

[0197] Het1 是吡咯-1-基,吡唑-1-基,三唑-1-基或咪唑-1-基,

[0198] R7 是 1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,羟基,氧基,或二-1-4C-烷基氨基,

[0199] R8 是卤素,1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基。

[0200] 在更详细的具体方案实施例中,根据细则 3b 的 Har 基团还可以包括但不限于异噁唑基,N-(1-4C-烷基)咪唑基和任选被吡啶基取代的噻唑基。

[0201] 在更详细的具体方案实施例中,根据细则 3b 的 Har 基团还可以包括但不限于:吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,它们均可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,其中

[0202] R6 是卤素,1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,羟基,氧基,吡啶基或 -A-N(R61)R62,其中

[0203] A 是一个键或 1-2C-亚烷基,

[0204] R61 是 1-4C-烷基,

[0205] R62 是 1-4C-烷基,

[0206] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中

[0207] Het1 是哌啶-1-基,吡咯烷-1-基或吗啉-4-基,或者

[0208] Het1 是吡唑-1-基或咪唑-1-基,

[0209] R7 是 1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,1-4C-烷硫基,羟基,氧基,或二-1-4C-烷基氨基,

[0210] R8 是卤素或 1-4C-烷氧基。

[0211] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例,还可以提到例如但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,它们均被 R6 取代,其中

[0212] R6 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 1-4C- 烷氧基羰基, 羧基, 羟基或 -A-N(R61)R62, 其中

[0213] A 是一个键或 1-2C- 亚烷基,

[0214] R61 是 1-4C- 烷基,

[0215] R62 是 1-4C- 烷基,

[0216] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中

[0217] Het1 是吡啶 -1- 基, 吡咯烷 -1- 基或吗啉 -1- 基, 或者

[0218] Het1 是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基。

[0219] 作为根据细则 3b 的合适的 Har 基团的实例, 还可以提到例如但不限于:

[0220] 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 它们均被 R6 和 R7 取代, 其中

[0221] R6 是卤素, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 氧基, 或 -A-N(R61)R62, 其中

[0222] A 是一个键,

[0223] R61 是 1-4C- 烷基,

[0224] R62 是 1-4C- 烷基, 和

[0225] R7 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 或二 -1-4C- 烷基氨基,

[0226] 或者

[0227] 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 它们均被 R6 和 R8 取代, 其中

[0228] R6 是 -A-N(R61)R62, 其中

[0229] A 是一个键,

[0230] R61 是 1-4C- 烷基,

[0231] R62 是 1-4C- 烷基, 和

[0232] R8 是卤素。

[0233] 作为根据细则 3b 的合适的 Har 基团的实例, 还可以提到例如但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 它们均被 R6 和 R7 和 R8 取代, 其中

[0234] R6 是 1-4C- 烷氧基或二 -1-4C- 烷基氨基,

[0235] R7 是 1-4C- 烷氧基或二 -1-4C- 烷基氨基,

[0236] R8 是卤素或 1-4C- 烷氧基。

[0237] 作为根据细则 3b 的合适的 Har 基团的实例, 还可以提到例如但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 它们均未被取代。

[0238] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细的实例还可以提到例如但不限于被 R6 取代的吡啶基, 其中

[0239] R6 是 1-4C- 烷氧基, 特别是 1-2C- 烷氧基; 1-4C- 烷硫基, 特别是 1-2C- 烷硫基, 1-4C- 烷氧基羰基, 特别是 1-2C- 烷氧基羰基; 羧基, 羟基或 -A-N(R61)R62, 其中

[0240] A 是一个键,

[0241] R61 是 1-4C- 烷基, 特别是 1-2C- 烷基,

[0242] R62 是 1-4C- 烷基, 特别是 1-2C- 烷基。

[0243] 作为根据细则 3b 的合适的 Har 基团的更详细的实例还可以提到但不限于被 R6 取代的吡啶基, 其中

[0244] R6 是 -A-N(R61)R62, 其中

- [0245] A 是一个键,或 1-2C- 亚烷基,特别是亚乙基,
- [0246] R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中
- [0247] Het1 是哌啶 -1- 基,吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基。
- [0248] 作为根据细则 3b 的合适的 Har 的更详细的实例可以提到但不限于被 R6 取代的吡啶基,其中
- [0249] R6 是 -A-N(R61)R62,其中
- [0250] A 是一个键,
- [0251] R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中
- [0252] Het1 是吡咯 -1- 基,三唑 -1- 基,或者特别是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基。
- [0253] 另外,作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细实例,可以提到但不限于被 R6 取代的嘧啶基,其中
- [0254] R6 是 1-4C- 烷氧基,1-4C- 烷硫基,或 -A-N(R61)R62,其中
- [0255] A 是一个键,
- [0256] R61 是 1-4C- 烷基,
- [0257] R62 是 1-4C- 烷基。
- [0258] 另外,作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细的实例,可以提到但不限于,
- [0259] 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,它们均被 R6 和 R7 取代,其中
- [0260] R6 是 1-4C- 烷氧基,和
- [0261] R7 是 1-4C- 烷氧基,
- [0262] 或者
- [0263] R6 是氧基,和
- [0264] R7 是 1-4C- 烷基,
- [0265] 或者
- [0266] R6 是 1-4C- 烷硫基,和
- [0267] R7 是 1-4C- 烷基,
- [0268] 或者
- [0269] R6 是卤素,和
- [0270] R7 是 1-4C- 烷硫基,
- [0271] 或者
- [0272] R6 是二 -1-4C- 烷基氨基,和
- [0273] R7 是 1-4C- 烷氧基,
- [0274] 或者
- [0275] R6 是二 -1-4C- 烷基氨基,和
- [0276] R7 是二 -1-4C- 烷基氨基;
- [0277] 或者
- [0278] 吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基,它们均被 R6 和 R8 取代,其中
- [0279] R6 是二 -1-4C- 烷基氨基,和
- [0280] R8 是卤素。
- [0281] 另外,作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细实例,可以提到但不限于被 R6 和

R7 取代的吡啶基,其中

[0282] R6 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基,和

[0283] R7 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基。

[0284] 作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细实例,还可以提到但不限于被 R6 和 R7 取代的吡啶基,其中

[0285] R6 是氧基,和

[0286] R7 是 1-4C- 烷基,特别是 1-2C- 烷基,

[0287] 例如, N-(1-4C- 烷基) 吡啶酮基,如 N-(1-2C- 烷基) 吡啶-2- 酮基。

[0288] 另外,作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细实例,可以提到但不限于

[0289] 被 R6 和 R7 取代的嘧啶基,其中

[0290] R6 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基,和

[0291] R7 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基,

[0292] 或者

[0293] R6 是氧基,和

[0294] R7 是 1-4C- 烷基,特别是 1-2C- 烷基,

[0295] 或者

[0296] R6 是 1-4C- 烷硫基,特别是 1-2C- 烷硫基,和

[0297] R7 是 1-4C- 烷基,特别是 1-2C- 烷基,

[0298] 或者

[0299] R6 是卤素,特别是氯,和

[0300] R7 是 1-4C- 烷硫基,特别是 1-2C- 烷硫基,

[0301] 或者

[0302] R6 是二-1-4C- 烷基氨基,特别是二-1-2C- 烷基氨基,和

[0303] R7 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基,

[0304] 或者

[0305] R6 是二-1-4C- 烷基氨基,特别是二-1-4C- 烷基氨基,和

[0306] R7 是二-1-4C- 烷基氨基,特别是二-1-2C- 烷基氨基;

[0307] 或者

[0308] 被 R6 和 R8 取代的嘧啶基,其中

[0309] R6 是二-1-4C- 烷基氨基,特别是二-1-4C- 烷基氨基,和

[0310] R8 是卤素,特别是氯。

[0311] 另外,作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细的实例,可以提到但不限于被 R6 和 R7 取代的哒嗪基,其中

[0312] R6 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基,

[0313] R7 是 1-4C- 烷氧基,特别是 1-2C- 烷氧基。

[0314] 另外,作为根据细则 3b 的合适 Har 基团的更详细的实例,可以提到但不限于:吡啶-3- 基,吡啶-4- 基,或吡嗪-2- 基,它们均未被取代。

[0315] 更详细的根据细则 3b 的合适 Har 基团的实例可以提到但不限于未被取代的嘧啶-5- 基。

[0316] Het1 可任选地被 R611 取代,代表一个稳定的 3-7 元全饱和或不饱和(杂芳族)杂环基团,其中含有与 R61 和 R62 结合的氮原子并且任选含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的其它杂原子。

[0317] 在根据本发明的第一个方面(方面 1)中,Het1 可任选被 R611 在环氮原子上取代,代表一个稳定的单环 3-7 元全饱和杂环基团,其中含有与 R61 和 R62 结合的氮原子,并且任选含有选自氮、氧和硫的另一个杂原子。

[0318] 在根据本发明的第二个方面(方面 2)中,Het1 代表一个稳定的单环 5 元不饱和(杂芳族)环系基团,其中含有 R61 和 R62 与之结合的氮原子,以及任选存在的 1-3 个另外的氮原子。

[0319] 根据方面 1,Het1 可以包括但不限于:氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基或高哌嗪基。

[0320] 根据方面 2,Het1 还可以包括但不限于:吡咯基,咪唑基,吡唑基,三唑基或四唑基。

[0321] 作为根据本发明的 Het1 的进一步实例,可以提到但不限于上述根据方面 1 的 Het 基团实例的 R611 取代衍生物,例如 4-N-(R611)-哌嗪基或 4-N-(R611)-高哌嗪基。

[0322] 作为根据方面 1 的合适的 Het 基团的实例,可以提到但不限于吗啉-4-基或哌啶-1-基。

[0323] 作为根据方面 2 的合适的 Het 基团的实例,可以提到但不限于吡唑-1-基或咪唑-1-基。

[0324] 除非另外说明,这里所说的杂环基团通常指其所有可能的异构形式。

[0325] 除非另外指出,这里所说的杂环基团特别是指其所有可能的位置异构体。

[0326] 例如,术语吡啶基包括吡啶-2-基,吡啶-3-基和吡啶-4-基。

[0327] 除非另外指出,这里所说的杂环基团,还特别涉及其所有可能的互变异构体,例如酮/烯醇互变异构体,纯形式及其任何混合物。例如,在吡啶环的 2 或 4 位被羟基或氧基取代的吡啶化合物可以以不同的互变异构形式,即烯醇形式和酮形式存在,它们的纯形式及任何混合物形式均在本发明考虑之内。

[0328] 除非另外指出,这里所说的可任选被取代的各组分可以在任何可能的位置被取代。

[0329] 这里所说的单独的或作为其它基团的一部分的杂环基团,除非另外说明,均可在任何可能的位置被给定的取代基取代,例如在任何可取代的环碳或环氮原子上被取代。

[0330] 除非另外说明,含有可季铵化的亚胺基型氮原子($-N=$)的环,可能最好不在这些亚胺基型环氮原子上被所述取代基季铵化;这可能不适用于本发明的可以通过酮/烯醇互变异构避免季铵化的那些化合物。

[0331] 除非另外指出,这里所述的任何带有不饱和价的杂环杂原子都假设有氢原子将该价饱和。

[0332] 当任何变量在任何组分中出现一次以上时,每次的定义互不相关。

[0333] 正如本领域技术人员已知的,含氮化合物可以形成 N-氧化物。具体地说,亚胺氮,尤其是杂环或杂芳族亚胺氮,或吡啶型氮($=N-$)原子,可以被 N-氧化,形成含基团 $=$

$N^+(O^-)$ 的 N-氧化物。因此,本发明的在苯基菲啶骨架的 5 位含有亚胺氮原子并任选地(取决于取代基的意义)含有一个或多个适合以 N-氧化物状态($=N^+(O^-)$)存在的其它氮原子的化合物,可能能够形成(取决于适合形成稳定的 N-氧化物的氮原子的数目)一-N-氧化物,二-N-氧化物或多-N-氧化物,或它们的混合物。

[0334] 因此本发明中使用的 N-氧化物一词包括所有可能的,特别是所有稳定的 N-氧化物形式,例如一-N-氧化物,二-N-氧化物或多-N-氧化物,或它们以任何混合比的混合物。

[0335] 式 I 化合物的可能的盐,取决于取代情况,全是酸加成盐或与碱形成的盐。可以特别提到的是药学上常用的无机和有机酸的药理上可耐受的盐。这些合适的盐一方面是形成水不溶性,特别是水溶性的酸加成盐,这些酸的实例是盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸盐、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、扑酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 3-羟基-2-萘甲酸,在制备盐时可以以等摩尔定量比或其它比例使用该酸,这取决于所涉及的是一元还是多元酸,以及要得到何种盐。

[0336] 就上述而言,作为可以用来制备式 I 化合物的可能的盐的其它酸,可以提到己二酸、L-抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、(+)-樟脑-10-磺酸、辛酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、半乳糖二酸、龙胆酸、D-葡庚糖酸、D-葡萄糖醛酸、谷氨酸、2-氧戊二酸、马尿酸、乳酸、丙二酸、杏仁酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、棕榈酸、双羟萘酸(扑酸)和焦谷氨酸。

[0337] 另一方面,与碱形成的盐也是适用的。可以提到的与碱的盐的实例是碱金属(锂、钠、钾)或钙、铝、镁、钛、铵、甲葡胺或胍盐,这里碱在制备盐时也以等摩尔的定量比或其它比例的用量使用。

[0338] 在以工业规模制备本发明化合物时作为工艺产物最初得到的药理上不能耐受的盐,利用本领域技术人员已知的方法转化成药理上可耐受的盐。

[0339] 本领域技术人员都知道,本发明化合物及其盐在例如以晶体形式被分离时,会含有不同数量的溶剂。因此本发明还包括式 I 化合物的所有溶剂化物,特别是所有的水化物,以及式 I 化合物的盐的所有溶剂化物,特别是所有的水化物。

[0340] 另外,本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构形式,包括纯形式及其任何混合物。在这一方面,本领域技术人员都知道,根据个别的化学环境,可烯醇化的酮基可以以其互变异构的烯醇形式存在,反之亦然。正如本领域已知的,烯醇和酮官能团可以相互地交换平衡。本发明在这方面包括本发明化合物的稳定的酮和稳定的烯醇异构体,无论是纯形式还是其任何比例的混合物。

[0341] 在一个次方面(次方面 A1)中更值得叙述的方面 A 的式 I 化合物是这些化合物及其盐、N-氧化物和这些化合物的 N-氧化物的盐,其中

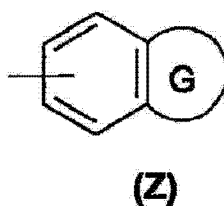
[0342] R1 是 1-2C-烷氧基,3-5C-环烷氧基,3-5C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0343] R2 是 1-2C-烷氧基,3-5C-环烷氧基,3-5C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0344] R3 是氢,

[0345] R31 是氢;

- [0346] 或者,在本发明的第一实施方案(实施方案 a)中,
[0347] R4 是 -O-R41,其中
[0348] R41 是氢或 1-4C- 烷基羰基,和
[0349] R5 是氢,
[0350] 或者,在本发明的第二实施方案(实施方案 b)中,
[0351] R4 是氢,和
[0352] R5 是 -O-R51,其中
[0353] R51 是氢或 1-4C- 烷基羰基;
[0354] 在根据本发明的一项实施方案细则中,
[0355] Har 是 Cyc1,其中
[0356] Cyc1 是式 Z 基团
[0357]



- [0358] 其中
[0359] G 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代,是一个 5 或 6 元饱和或部分不饱和的杂环,其中含 1 或 2 个独立选自氮、氧和硫的杂原子,借此该 Cyc1 环系通过苯环上任何可取代的碳原子连接到母体分子基团上,其中
[0360] R6 是 1-2C- 烷基或卤素,例如氟,
[0361] R7 是卤素,例如氟;
[0362] 或者,在根据本发明的另一实施方案细则中,
[0363] Har 是 Cyc2,其中
[0364] Cyc2 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个 9 或 10 元稠合双环全芳族环系,含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,并且该 Cyc2 环系由以下组分构成:
[0365] 第一组分(组分 m),为苯环或含 1 或 2 个氮原子的 6 元单环杂芳基环,
[0366] 和与该组分 m 稠合的第二组分(组分 n),为一个 5 或 6 元单环杂芳基环,含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子,借此该 Cyc2 环系通过组分 m 的任何可取代的环碳原子与母体分子基团连接,其中
[0367] R6 是 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基,
[0368] R7 是 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基,
[0369] R8 是 1-4C 烷基或 1-4C- 烷氧基;
[0370] 或者,在根据本发明的又一实施方案细则中,
[0371] 或者 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个含有 1 或 2 个氮原子的 6 元单环不饱和杂芳基,
[0372] 或者 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代,是一个 5 元单环不饱和杂芳基,其中含有独立选自氧、氮和硫的 1-4 个杂原子,其中

[0373] R6 是卤素, 1-4C-烷基, 1-4C-烷氧基, 1-4C-烷氧基乙氧基, 氰基, 1-4C-烷氧基羰基, 羧基, -A-N(R61)R62, 或吡啶基, 其中

[0374] A 是一个键或 1-2C-亚烷基,

[0375] R61 是氢或 1-2C-烷基,

[0376] R62 是氢或 1-2C-烷基,

[0377] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中

[0378] 或者, 在一个方面, Het 可任选地被 R611 在环氮原子取代, 是一个 5-7 元饱和单环杂环基团, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并可任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子, 其中

[0379] R611 是 1-2C-烷基,

[0380] 或者, 在另一方面, Het 是一个 5 元不饱和单环杂芳基团, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选地含有 1-3 的另外的氮原子,

[0381] R7 是 1-4C-烷基, 1-4C-烷氧基乙氧基或 1-4C-烷氧基,

[0382] R8 是卤素, 1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基。

[0383] 在一个次方面 (次方面 A2) 中特别值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物是这些化合物及其盐, 这些化合物的 N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中

[0384] R1 是 1-2C-烷氧基, 3-5C-环烷氧基, 3-5C-环烷基甲氧基, 2,2-二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0385] R2 是 1-2C-烷氧基, 3-5C-环烷氧基, 3-5C-环烷基甲氧基, 2,2-二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0386] R3 是氢,

[0387] R31 是氢;

[0388] R4 是 -O-R41, 其中

[0389] R41 是 1-4C-烷基羰基或氢,

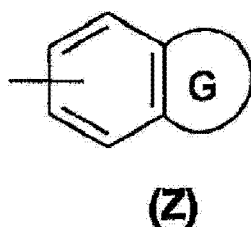
[0390] R5 是氢;

[0391] 在本发明的一项实施方案细则中,

[0392] Har 是 Cyc1, 其中

[0393] Cyc1 是式 Z 基团

[0394]



[0395] 其中

[0396] G 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代, 是一个 5 或 6 元饱和或部分不饱和的杂环, 含有 1 或 2 个独立选自氮、氧和硫的杂原子, 借此该 Cyc1 环系通过苯环的任何可取代的碳原子与母体分子连接, 其中

[0397] R6 是卤素, 例如氟,

- [0398] R7 是卤素,例如氟;
- [0399] 或者,在本发明的另一实施方案细则中,
- [0400] Har 是 Cyc2,其中
- [0401] Cyc2 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个 9 或 10 元稠合双环全芳族环系,含有 1 至 4 个各选自氮、氧和硫的杂原子,并且该 Cyc2 环系由以下组分构成:
- [0402] 第一组分(组分 m),它是苯环或吡啶环,
- [0403] 和与该第一组分 m 耦合的第二组分(组分 n),它是一个 5 或 6 元单环杂芳基环,含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子,借此该 Cyc2 环系通过组分 m 的任何可取代的碳原子与母体分子基团连接,其中
- [0404] R6 是 1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基,
- [0405] R7 是 1-4C-烷氧基,
- [0406] R8 是 1-4C-烷基;
- [0407] 或者,在本发明的另一实施方案细则中,
- [0408] 或者 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个含有 1 或 2 个氮原子的单环不饱和杂环基团,例如吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,其中
- [0409] R6 是 1-4C-烷基,1-4C-烷氧基,氰基,1-4C-烷氧基羰基,羧基,或 -A-N(R61)R62,其中
- [0410] A 是一个键,
- [0411] R61 和 R62 与它们所结合的氮原子一起形成一个杂环 Het1,其中
- [0412] 或者,在一方面,Het1 可任选地被 R611 在环氮原子上取代,是一个 5-7 元饱和单环杂环基团,含有 R61 和 R62 所结合的氮原子,并任选地含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子,例如哌啶 -1-基或吗啉 -4-基,其中
- [0413] R611 是 1-2C-烷基,
- [0414] 或者,在另一方面,Het 是一个 5 元不饱和单环杂芳基,含有 R61 和 R62 所结合的氮原子,并任选含有 1-3 个其它氮原子,例如咪唑 -1-基或吡唑 -1-基,
- [0415] R7 是 1-4C-烷氧基,
- [0416] R8 是卤素或 1-4C-烷氧基;
- [0417] 或者
- [0418] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代,是一个 5 元单环不饱和杂芳基,含有独立选自氧、氮和硫的 1-4 个杂原子,例如异噁唑基、噁唑基、咪唑基或噻唑基,其中
- [0419] R6 是 1-4C-烷基或吡啶基,
- [0420] R7 是 1-4C-烷基。
- [0421] 在一个次方面(次方面 A3)中,更特别值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物是这些化合物及其盐,这些化合物的 N-氧化物和 N-氧化物的盐,其中
- [0422] R1 是 1-2C-烷氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,
- [0423] R2 是 1-2C-烷氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,
- [0424] R3 是氢,
- [0425] R31 是氢;
- [0426] R4 是 O-R41,其中

- [0427] R41 是 1-4C- 烷基羰基,例如乙酰基,或特别是氢,
- [0428] R5 是氢;
- [0429] 在根据本发明的一项实施方案细则中,
- [0430] Har 是 Cyc1,其中
- [0431] Cyc1 是二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基,苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或 2,2- 二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基;
- [0432] 或者,在根据本发明的另一实施方案细则中,
- [0433] Har 是 Cyc2,其中
- [0434] Cyc2 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代,它是喹啉基,苯并呋喃基,苯并噻唑基,1-(1-4C- 烷基)-1H- 苯并三唑基或 1-(1-4C- 烷基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶基,其中
- [0435] R6 是 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基,
- [0436] R7 是 1-4C- 烷氧基;
- [0437] 或者,在根据本发明的又一实施方案细则中,
- [0438] 或者 Har 可任选地被 R6 取代,是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、异噻唑基、1-(1-4C- 烷基)-1H- 咪唑基或噻唑基,其中
- [0439] R6 是 1-4C- 烷基或吡啶基,
- [0440] 或者 Har 是被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的嘧啶基,其中
- [0441] R6 是 1-4C- 烷氧基,
- [0442] R7 是 1-4C- 烷氧基,
- [0443] R8 是 1-4C- 烷氧基,
- [0444] 或者 Har 是被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基,其中
- [0445] R6 是 1-4C- 烷氧基或 1-4C- 烷氧基羰基,
- [0446] R7 是 1-4C- 烷氧基,
- [0447] R8 是 1-4C- 烷氧基或卤素,
- [0448] 或者 Har 是被 R6 取代的吡啶基,其中
- [0449] R6 是吗啉-4- 基,哌啶-1- 基,吡唑-1- 基或咪唑-1- 基。
- [0450] 在一个次方面(次方面 A4)中尤其值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物是这些化合物及其盐,这些化合物的 N- 氧化物和 N- 氧化物的盐,其中
- [0451] R1 是 1-2C- 烷氧基,2,2- 二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基,
- [0452] R2 是 1-2C- 烷氧基,2,2- 二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基,
- [0453] R3 是氢,
- [0454] R31 是氢,
- [0455] R4 是 -O-R41,其中
- [0456] R41 是氢,
- [0457] R5 是氢;
- [0458] 在根据本发明的一项实施方案细则中,
- [0459] Har 是 Cyc1,其中
- [0460] Cyc1 是二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基,苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或 2,2- 二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基,例如二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯-6- 基,苯并 [1,3] 二氧杂

环戊烯-5-基,或 2,2-二氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基;

[0461] 或者,在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0462] Har 是 Cyc2,其中

[0463] 或者 Cyc2 是喹啉基,苯并呋咱基或苯并噻唑基,例如喹啉-6-基,苯并呋咱-5-基或苯并噻唑-6-基,

[0464] 或者 Cyc2 是 1-(1-4C-烷基)-1H-苯并三唑基或 1-(1-4C-烷基)-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基,例如 1-甲基-1H-苯并三唑-5-基或 4-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基;

[0465] 或者,在根据本发明的又一实施方案细则中,

[0466] 或者 Har 是吡啶基,嘧啶基,异噻唑基,1-(1-4C-烷基)-1H-咪唑基,甲基吡嗪基或吡啶噻唑基,例如,吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基吡嗪-2-基、异噻唑-5-基、1-甲基咪唑-2-基、1-甲基咪唑-5-基或 2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基,

[0467] 或者 Har 是被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的嘧啶基,其中

[0468] R6 是 1-4C-烷氧基,

[0469] R7 是 1-4C-烷氧基,

[0470] R8 是 1-4C-烷氧基,

[0471] 例如 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,2-甲氧基嘧啶-5-基,2,4,6-三甲氧基嘧啶-5-基,2,4-二甲氧基嘧啶-5-基或 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,

[0472] 或者 Har 是被 R6 取代的吡啶基,其中

[0473] R6 是 1-4C-烷氧基羰基,

[0474] 例如 6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基或 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基,

[0475] 或者 Har 是被 R6 取代的吡啶基,其中

[0476] R6 是吗啉-4-基,哌啶-1-基,吡唑-1-基或咪唑-1-基,

[0477] 例如 6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基,6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基,6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基或 6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基,

[0478] 或者 Har 是被 R6 和 / 或 R7 取代的吡啶基,其中

[0479] R6 是 1-4C-烷氧基,

[0480] R7 是 1-4C-烷氧基,

[0481] 例如 2,6-二甲氧基吡啶-4-基,2,6-二甲氧基吡啶-3-基或 2-甲氧基吡啶-3-基,

[0482] 或者 Har 是被 R6 和 R7 和 R8 取代的吡啶基,其中

[0483] R6 是 1-4C-烷氧基,

[0484] R7 是 1-4C-烷氧基,

[0485] R8 是氯,

[0486] 例如 3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基。

[0487] 在一个次方面(次方面 A1')中更值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物还有这些化合物及其对映体,这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐,其中

[0488] R1 是 1-2C-烷氧基,3-5C-环烷氧基,3-5C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0489] R2 是 1-2C- 烷氧基, 3-5C- 环烷氧基, 3-5C- 环烷基甲氧基, 2, 2- 二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基,

[0490] R3 是氢,

[0491] R31 是氢;

[0492] 或者, 在根据本发明的第一实施方案 (实施方案 a) 中,

[0493] R4 是 -O-R41, 其中

[0494] R41 是氢或 1-4C- 烷基羰基, 和

[0495] R5 是氢,

[0496] 或者, 在根据本发明的第二实施方案 (实施方案 b) 中,

[0497] R4 是氢, 和

[0498] R5 是 -O-R51, 其中

[0499] R51 是氢或 1-4C- 烷基羰基;

[0500] 在根据本发明的一项实施方案细则中,

[0501] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代, 是一个 9 元或 10 元稠合双环部分饱和的杂环基, 其中含一个无杂原子的苯环和在另一环中的 1 或 2 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 该 Har 环系借此通过该苯环上的任何可取代的碳原子与母体分子基团连接, 其中

[0502] R6 是 1-4C- 烷基或卤素,

[0503] R7 是卤素;

[0504] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0505] Har 是 Cyc2, 其中

[0506] Cyc2 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代, 是一个 9 或 10 元稠合双环全芳族环系, 含有 1-4 个各选自氮、氧和硫的杂原子, 并且该 Cyc2 环系由以下组分构成

[0507] 第一组分 (组分 m) 是苯或吡啶环,

[0508] 第二组分 (组分 n) 稠合在第一组分 m 上, 是一个 5 或 6 元单环杂芳环, 含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子,

[0509] 该 Cyc2 环借此通过组分 m 上任何可取代的环碳原子与母体分子基团连接, 其中

[0510] R6 是 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基,

[0511] R7 是 1-4C- 烷氧基,

[0512] R8 是 1-4C- 烷基;

[0513] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0514] 或者 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代, 另一个含 1 或 2 个氮原子的 6 元单环不饱和杂芳基,

[0515] 或者 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代, 是一个 5 元单环不饱和杂芳基, 含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

[0516] R6 是卤素, 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 硫烷基, 氰基, 1-4C- 烷氧基羰基, 羧基, 羟基, 氧基, -A-N(R61)R62, 或吡啶基, 其中

[0517] A 是一个键或 1-4C- 亚烷基,

[0518] R61 是氢或 1-4C- 烷基,

[0519] R62 是氢或 1-4C- 烷基,

- [0520] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中
- [0521] 或者, 在一方面, Het1 可任选地在环氮原子上被 R611 取代, 是一个 5-7 元饱和单环杂环基, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选地含有另一个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中
- [0522] R611 是 1-4C- 烷基,
- [0523] 或者, 在另一方面, Het1 是一个 5 元不饱和单环杂芳基, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选地含有 1-3 个另外的氮原子,
- [0524] R7 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 硫烷基, 羟基, 氧基, 氨基, 或是一或二 -1-4C- 烷基氨基,
- [0525] R8 是卤素, 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基。
- [0526] 在一个次方面 (次方面 A2') 中特别值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中
- [0527] R1 是 1-2C- 烷氧基, 2, 2- 二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基,
- [0528] R2 是 1-2C- 烷氧基, 2, 2- 二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基,
- [0529] R3 是氢,
- [0530] R31 是氢;
- [0531] 或者, 在根据本发明的第一实施方案 (实施方案 a) 中,
- [0532] R4 是 -O-R41, 其中
- [0533] R41 是氢或 1-4C- 烷基羰基, 和
- [0534] R5 是氢,
- [0535] 或者, 在根据本发明的第二实施方案 (实施方案 b) 中,
- [0536] R4 是氢, 和
- [0537] R5 是 -O-R51, 其中
- [0538] R51 是氢或 1-4C- 烷基羰基;
- [0539] 在根据本发明的一项实施方案细则中,
- [0540] Har 是 Cyc1, 其中
- [0541] Cyc1 可任选地被卤素在其苯环上取代, 是二氢吡啶基, 异二氢吡啶基, 四氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 3, 4- 二氢苯并 [1, 4] 咪唑基, 1- 甲基二氢吡啶基, 2- 甲基异二氢吡啶基, 1- 甲基四氢喹啉基, 2- 甲基四氢异喹啉基, 4- 甲基 -3, 4- 二氢苯并 [1, 4] 咪唑基, 2, 3- 二氢苯并呋喃基, 2, 3- 二氢苯并噻吩基, 苯并 [1, 3] 二氮杂环戊烯基, 二氢苯并 [1, 4] 二氧杂环己烯基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 或 2, 2- 二氟苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基,
- [0542] 该 Cyc1 环系借此通过苯环上任何可取代的碳原子与母体分子基团连接;
- [0543] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,
- [0544] Har 是 Cyc2, 其中
- [0545] Cyc2 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代, 是一个 9 或 10 元稠合双环全芳族环系, 含有 1-3 个各自选自氮、氧和硫的杂原子, 并且该 Cyc2 环系由以下组分构成
- [0546] 第一组分 (组分 m) 是苯环或吡啶环,
- [0547] 第二组分 (组分 n) 与该第一组分 m 稠合, 是一个 5 或 6 元单环杂环, 含有 1-3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子,

- [0548] 该 Cyc2 环系借此通过组分 m 的任何可取代的碳原子与母体分子基团连接, 其中
- [0549] R6 是 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基,
- [0550] R7 是 1-4C- 烷氧基,
- [0551] R8 是 1-4C- 烷基;
- [0552] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,
- [0553] Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 其中
- [0554] R6 是氢, 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 1-4C- 烷氧基羰基, 羧基, 羟基, 氧基, 或 -A-N(R61)R62, 其中
- [0555] A 是一个键或 1-4C- 亚烷基,
- [0556] R61 是 1-4C- 烷基,
- [0557] R62 是 1-4C- 烷基,
- [0558] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中
- [0559] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基, 吡咯烷 -1- 基, 吗啉 -4- 基, 硫代吗啉 -4- 基, 哌嗪 -1- 基或 4N- 甲基哌嗪 -1- 基,
- [0560] 或者 Het1 是吡咯 -1- 基, 吡唑 -1- 基, 三唑 -1- 基或咪唑 -1- 基,
- [0561] R7 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 羟基, 氧基, 或二 -1-4C- 烷基氨基,
- [0562] R8 是卤素, 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基;
- [0563] 或者, 在根据本发明的又一实施方案细则中,
- [0564] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代, 是一个 5 元单环不饱和杂芳基, 含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中
- [0565] R6 是 1-4C- 烷基或吡啶基,
- [0566] R7 是 1-4C- 烷基。
- [0567] 在一个次方面 (次方面 A3') 中, 特别值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐, N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中
- [0568] R1 和 R2 之一是甲氧基或乙氧基, 另一个是甲氧基、乙氧基、2,2- 二氟乙氧基和二氟甲氧基,
- [0569] R3 是氢,
- [0570] R31 是氢;
- [0571] R4 是 -O-R41, 其中
- [0572] R41 是氢或 1-4C- 烷基羰基, 和
- [0573] R5 是氢,
- [0574] 在根据本发明的一项实施方案细则中,
- [0575] Har 是 Cyc1, 其中
- [0576] Cyc1 可任选地在其苯环上被氯取代, 它是二氢吡啶基, 异二氢吡啶基, 四氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 或 3,4- 二氢苯并 [1,4] 噁嗪基, 1- 甲基二氢吡啶基, 2- 甲基异二氢吡啶基, 1- 甲基四氢喹啉基, 2- 甲基四氢异喹啉基, 或 4- 甲基 -3,4- 二氢苯并 [1,4] 噁嗪基, 2,3- 二氢苯并呋喃基, 2,3- 二氢苯并噻吩基, 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基, 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 或 2,2- 二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基,

- [0577] 该 Cyc1 环系借此通过苯环上任何可取代的碳原子与母体分子基团连接；
- [0578] 或者，在根据本发明的另一实施方案细则中，
- [0579] Har 是 Cyc2，其中
- [0580] Cyc2 是任选被 R6 和 / 或 R7 取代的吡唑并吡啶基或 1- 甲基吡唑并吡啶基，
- [0581] 借此这些基团可以通过该吡啶环与母体分子基团连接，
- [0582] 或者是苯并噁唑基，苯并噻唑基，苯并咪唑基，吡唑基，1- 甲基苯并咪唑基，1- 甲基吡唑基，苯并噻二唑基，苯并三唑基，1H- 甲基苯并三唑基，苯并噻二唑基，喹啉基，异喹啉基，喹喔啉基，喹唑啉基或噌啉基，
- [0583] 借此这些基团可通过苯环与母体分子连接，其中
- [0584] R6 是 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，
- [0585] R7 是 1-4C- 烷氧基；
- [0586] 或者，在根据本发明的另一实施方案细则中，
- [0587] Har 是任选被 R6 和 / 或 R7/ 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中
- [0588] R6 是卤素，1-4C- 烷基，1-4C- 烷氧基，1-4C- 烷硫基，1-4C- 烷氧基羰基，羧基，羧基，氧基，或 -A-N(R61)R62，其中
- [0589] A 是一个键或 1-4C- 亚烷基，
- [0590] R61 是 1-4C- 烷基，
- [0591] R62 是 1-4C- 烷基，
- [0592] 或者 R61 和 R62 与它们所结合的氮原子一起形成一个杂环 Het1，其中
- [0593] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基，吡咯烷 -1- 基，吗啉 -4- 基，硫代吗啉 -4- 基，哌嗪 -1- 基或 4N- 甲基哌嗪 -1- 基，
- [0594] 或者 Het1 是吡咯 -1- 基，吡唑 -1- 基，三唑 -1- 基或咪唑 -1- 基，
- [0595] R7 是 1-4C- 烷基，1-4C- 烷氧基，1-4C- 烷硫基，羧基，氧基，或二 -1-4C- 烷基氨基，
- [0596] R8 是卤素，1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基；
- [0597] 或者，在根据本发明的另一实施方案细则中，
- [0598] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代，是一个 5 元单环不饱和杂芳基，含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子，其中
- [0599] R6 是 1-4C- 烷基或吡啶基，
- [0600] R7 是 1-4C- 烷基。
- [0601] 在一个次方面（次方面 A4'）中，更特别值得提到的根据方面 A 的式 I 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中
- [0602] R1 是甲氧基或乙氧基，
- [0603] R2 是甲氧基、乙氧基、2,2- 二氟乙氧基或二氟甲氧基，
- [0604] R3 是氢，
- [0605] R31 是氢；
- [0606] R4 是 -O-R41，其中
- [0607] R41 是氢或乙酰基，和
- [0608] R5 是氢，
- [0609] 在根据本发明的一项实施方案细则中，

[0610] Har 是 Cyc1, 其中

[0611] Cyc1 是苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基, 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -5- 基, 2,2- 二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基, 或 5- 氯 -4- 甲基 -3,4- 二氢苯并 [1,4] 噁嗪 -7- 基;

[0612] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0613] Har 是 Cyc2, 其中

[0614] Cyc2 是喹啉 -6- 基, 苯并呋喃 -5- 基, 苯并噻唑 -6- 基, 1- 甲基 -1H- 苯并三唑 -5- 基或 4- 甲氧基 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基, 苯并 [1,2,3] 噻二唑 -5- 基或喹喔啉 -5- 基;

[0615] 或者, 在根据本发明的又一实施方案细则中,

[0616] Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基, 其中

[0617] R6 是氯, 甲基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基, 甲氧基羰基, 羧基, 羟基, 氧基或 -A-N(R61)R62, 其中

[0618] A 是一个键或亚乙基,

[0619] R61 是甲基,

[0620] R62 是甲基,

[0621] 或者 R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环基 Het1, 其中

[0622] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基, 吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基,

[0623] 或者 Het1 是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基,

[0624] R7 是甲基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基或二甲基氨基,

[0625] R8 是氯或甲氧基;

[0626] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0627] Har 是异噻唑基, 1- 甲基咪唑基, 或吡啶基噻唑基。

[0628] 在一个次方面 (次方面 A5) 中, 要叙述的根据方面 A 的具体的式 I 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对应体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中

[0629] R1 是甲氧基,

[0630] R2 是甲氧基, 乙氧基, 2,2- 二氟乙氧基或二氟甲氧基,

[0631] R3 是氢,

[0632] R31 是氢;

[0633] R4 是 -O-R41, 其中

[0634] R41 是氢或乙酰基, 和

[0635] R5 是氢,

[0636] 在根据本发明的一项实施方案细则中,

[0637] Har 是 Cyc1, 其中

[0638] Cyc1 是苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基, 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -5- 基, 2,2- 二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基, 或 5- 氯 -4- 甲基 -3,4- 二氢苯并 [1,4] 噁嗪 -7- 基;

[0639] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0640] Har 是 Cyc2, 其中

[0641] Cyc2 是喹啉-6-基, 苯并呋喃-5-基, 苯并噻唑-6-基, 1-甲基-1H-苯并三唑-5-基或 4-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基, 苯并[1,2,3]噻二唑-5-基或喹喔啉-5-基;

[0642] 或者, 在根据本发明的又一实施方案细则中,

[0643] Har 是吡啶-3-基, 吡啶-4-基, 6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基, 6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基, 6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基, 6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基, 6-甲氧基羰基吡啶-3-基, 3-甲氧羰基吡啶-2-基, 2-甲氧基吡啶-3-基, 6-甲氧基吡啶-3-基, 2-甲硫烷基吡啶-3-基, 6-羟基吡啶-3-基, 6-羧基吡啶-3-基, 嘧啶-5-基, 2-甲氧基嘧啶-5-基, 2-二甲基氨基嘧啶-5-基, 2-甲硫烷基嘧啶-5-基, 吡嗪-2-基, 5-甲基吡嗪-2-基, 6-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]吡啶-3-基, 2,6-二甲氧基吡啶-3-基, 2,6-二甲氧基吡啶-4-基, 4,6-二甲氧基吡啶-3-基, 5,6-二甲氧基吡啶-3-基, 4,6-二乙氧基吡啶-3-基, 5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基, 1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基, 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基, 2,4-二甲氧基嘧啶-5-基, 4,6-二甲氧基嘧啶-5-基, 4-甲基-2-甲硫烷基嘧啶-5-基, 5-氯-2-甲硫烷基嘧啶-4-基, 4-氯-2-二甲氨基嘧啶-5-基, 2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基, 1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基, 3,6-二甲氧基哒嗪-4-基, 4-氯-2,6-二甲氧基吡啶-3-基, 3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基, 5-氯-2,6-双二甲氨基嘧啶-4-基, 或 2,4,6-三甲氧基嘧啶-5-基;

[0644] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0645] Har 是异噻唑-5-基, 1-甲基咪唑-2-基, 1-甲基咪唑-5-基, 或 2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基。

[0646] 在一个次方面(次方面 A6)中, 要叙述的根据方面 A 的更具体的式 I 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中

[0647] R1 是甲氧基,

[0648] R2 是乙氧基, 2,2-二氟乙氧基或二氟甲氧基,

[0649] R3 是氢,

[0650] R31 是氢;

[0651] R4 是 -O-R41, 其中

[0652] R41 是氢, 和

[0653] R5 是氢,

[0654] 在根据本发明的一项实施方案细则中,

[0655] Har 是 Cyc1, 其中

[0656] Cyc1 是苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基, 二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-5-基, 2,2-二氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基, 或 5-氯-4-甲基-3,4-二氢苯并[1,4]噻嗪-7-基;

[0657] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0658] Har 是 Cyc2, 其中

[0659] Cyc2 是喹啉-6-基, 苯并呋喃-5-基, 苯并噻唑-6-基, 1-甲基-1H-苯并三唑-5-基或 4-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基, 苯并[1,2,3]噻二

唑-5-基或喹啉-5-基；

[0660] 或者,在根据本发明的又一实施方案细则中,

[0661] Har 是吡啶-3-基,吡啶-4-基,6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基,6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基,6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基,6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基,6-甲氧基羰基吡啶-3-基,3-甲氧羰基吡啶-2-基,2-甲氧基吡啶-3-基,6-甲氧基吡啶-3-基,2-甲硫烷基吡啶-3-基,6-羟基吡啶-3-基,6-羧基吡啶-3-基,嘧啶-5-基,2-甲氧基嘧啶-5-基,2-二甲基氨基嘧啶-5-基,2-甲硫烷基嘧啶-5-基,吡嗪-2-基,5-甲基吡嗪-2-基,6-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]吡啶-3-基,2,6-二甲氧基吡啶-3-基,2,6-二甲氧基吡啶-4-基,4,6-二甲氧基吡啶-3-基,5,6-二甲氧基吡啶-3-基,4,6-二乙氧基吡啶-3-基,5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基,2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,2,4-二甲氧基嘧啶-5-基,4,6-二甲氧基嘧啶-5-基,4-甲基-2-甲硫烷基嘧啶-5-基,5-氯-2-甲硫烷基嘧啶-4-基,4-氯-2-二甲氨基嘧啶-5-基,2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基,1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基,3,6-二甲氧基哒嗪-4-基,4-氯-2,6-二甲氧基吡啶-3-基,3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基,5-氯-2,6-双二甲氨基嘧啶-4-基,或 2,4,6-三甲氧基嘧啶-5-基；

[0662] 或者,在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0663] Har 是异噻唑-5-基,1-甲基咪唑-2-基,1-甲基咪唑-5-基,或 2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基。

[0664] 在一个次方面(方面 B1)中,更值得提出的根据方面 B 的式 I 化合物是这些化合物及其盐,N-氧化物和 N-氧化物的盐,其中

[0665] R1 是 1-2C-烷氧基,3-5C-环烷氧基,3-5C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0666] R2 是 1-2C-烷氧基,3-5C-环烷氧基,3-5C-环烷基甲氧基,2,2-二氟乙氧基,或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0667] R3 是氢,

[0668] R31 是氢,

[0669] 或者,在根据本发明的第一实施方案(实施方案 a)中,

[0670] R4 是 -O-R41,其中

[0671] R41 是氢或 1-4C-烷基羰基,和

[0672] R5 是氢,

[0673] 或者,在根据本发明的第二实施方案(实施方案 b)中,

[0674] R4 是氢,和

[0675] R5 是 -O-R51,其中

[0676] R51 是氢或 1-4C-烷基羰基,

[0677] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代,是一个 9 或 10 元苯并耦合的双环部分饱和的杂芳基,含有 1-2 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,或是

[0678] 一个 9 或 10 元耦合双环不饱和杂芳基,含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,或是

[0679] 一个 5 或 6 元单环不饱和杂芳基,含有 1-4 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,其中

[0680] R6 是卤素, 1-4C-烷基, 1-4C-烷氧基, 1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基, 1-4C-烷硫基, 氰基, 1-4C-烷氧基羰基, 羧基, 羟基, -A-N(R61)R62, 吡啶基, 或是完全或部分氟取代的 1-4C-烷基, 其中

[0681] A 是一个键或 1-4C-亚烷基,

[0682] R61 是氢或 1-4C-烷基,

[0683] R62 是氢或 1-4C-烷基,

[0684] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中

[0685] 或者, 在一方面, Het1 可任选地在环氮原子上被 R611 取代, 是一个 3-7 元饱和单环杂环基, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子, 其中

[0686] R611 是 1-4C-烷基,

[0687] 或者, 在另一方面, Het1 是一个 5 元不饱和单环杂环基, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选地含有 1-3 个其它氮原子,

[0688] R7 是 1-4C-烷氧基, 1-4C-烷氧基-2-4C-烷氧基, 1-4C-烷硫基, 羟基, 氨基或者一或二-1-4C-烷基氨基,

[0689] R8 是卤素。

[0690] 在一个次方面 (次方面 B2) 中, 特别值得提到的根据方面 B 的式 I 化合物是这些化合物及其盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中

[0691] R1 是 1-2C-烷氧基, 3-5C-环烷氧基, 3-5C-环烷基甲氧基, 2, 2-二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0692] R2 是 1-2C-烷氧基, 3-5C-环烷氧基, 3-5C-环烷基甲氧基, 2, 2-二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0693] R3 是氢,

[0694] R31 是氢,

[0695] R4 是 -OR41, 其中

[0696] R41 是 1-4C-烷基羰基, 或者, 在根据本发明的一项个别实施方案中, 特别是氢,

[0697] R5 是氢,

[0698] 在根据本发明的一项实施方案细则中,

[0699] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代, 是一个 9 或 10 元苯并稠合双环部分饱和杂芳基, 含有 1 或 2 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

[0700] R6 是 1-2C-烷基或卤素,

[0701] R7 是卤素;

[0702] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0703] Har 可任选地被 R6 取代, 是一个 9 或 10 元稠合双环不饱和杂芳基, 含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

[0704] R6 是 1-4C-烷基;

[0705] 或者, 在根据本发明的又一实施方案细则中,

[0706] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代, 是一个 5 或 6 元单环不饱和杂芳基, 含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

[0707] R6 是卤素, 1-4C-烷基, 1-4C-烷氧基, 1-4C-烷氧基乙氧基, 1-2C-烷硫基, 氰基, 1-2C-烷氧基羰基, 羧基, 羟基, -A-N(R61)R62, 吡啶基, 或是完全或部分氟取代的 1-2C-烷基, 其中

[0708] A 是一个键或 1-2C-亚烷基,

[0709] R61 是氢或 1-2C-烷基,

[0710] R62 是氢或 1-2C-烷基,

[0711] 或者 R61 和 R62 与它们所结合的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中

[0712] 或者, 在一方面, Het1 可任选地在环氮原子上被 R611 取代, 是一个 5-7 元饱和单环杂环基, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选含有选自氧、氮和硫的另一个杂原子, 其中

[0713] R611 是 1-2C-烷基,

[0714] 或者, 在另一方面, Het1 是一个 5 元不饱和单环杂环基, 含有 R61 和 R62 所结合的氮原子, 并任选含有 1 或 2 个其它氮原子,

[0715] R7 是 1-4C-烷氧基, 1-4C-烷氧基乙氧基, 1-2C-烷硫基, 羟基, 氨基, 或者一或二-1-2C-烷基氨基,

[0716] R8 是卤素。

[0717] 在一个次方面 (次方面 B3) 中, 更特别值得提到的根据方面 B 的式 I 化合物是这些化合物及其盐, N-氧化物以及 N-氧化物的盐, 其中

[0718] R1 是 1-2C-烷氧基, 3-5C-环烷氧基, 3-5C-环烷基甲氧基, 2, 2-二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0719] R2 是 1-2C-烷氧基, 3-5C-环烷氧基, 3-5C-环烷基甲氧基, 2, 2-二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基,

[0720] R3 是氢,

[0721] R31 是氢,

[0722] R4 是 -O-R41, 其中

[0723] R41 是氢,

[0724] R5 是氢,

[0725] 在根据本发明的一项实施方案细则中,

[0726] Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代, 是一个 9 或 10 元苯并稠合双环部分饱和杂芳基, 含有 1 或 2 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

[0727] R6 是 1-2C-烷基或卤素,

[0728] R7 是卤素;

[0729] 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0730] Har 可任选地被 R6 取代, 是一个 9 或 10 元稠合双环不饱和杂芳基, 含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

[0731] R6 是 1-4C-烷基;

[0732] 或者, 在根据本发明的另一实施方案细则中,

[0733] 或者 Har 可任选地被 R6 取代, 是一个 5 元单环不饱和杂芳基, 含有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中

- [0734] R6 是 1-4C- 烷基或吡啶基，
- [0735] 或者 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 取代，是一个含 1 或 2 个氮原子的 6 元单环不饱和杂芳基，其中
- [0736] R6 是 1-4C- 烷氧基，1-2C- 烷氧基乙氧基或 -A-N(R61)R62，其中
- [0737] A 是一个键，
- [0738] R61 和 R62 与它们所结合的氮原子一起形成一个杂芳基环 Het1，其中
- [0739] 或者，在一方面，
- [0740] Het1 可任选地在环氮原子上被 R611 取代，是一个 5-7 元饱和单环杂环基，含有 R61 和 R62 所结合的氮原子，并且任选含有另一个选自氧、氮和硫的杂原子，其中
- [0741] R611 是 1-2C- 烷基，
- [0742] 或者，在另一方面，
- [0743] Het 是一个 5 元不饱和单环杂环基，含有 R61 和 R62 所结合的氮原子，并且任选含有 1 或 2 个其它氮原子，
- [0744] R7 是 1-4C- 烷氧基或 1-2C- 烷氧基乙氧基。
- [0745] 在一个次方面（次方面 B4）中，特别值得提到的根据方面 B 的式 I 化合物是这些化合物及其盐，N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中
- [0746] R1 是 1-2C- 烷氧基，2,2- 二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基，
- [0747] R2 是 1-2C- 烷氧基，2,2- 二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基，
- [0748] R3 是氢，
- [0749] R31 是氢，
- [0750] R4 是 -O-R41，其中
- [0751] R41 是氢，
- [0752] R5 是氢，
- [0753] 在根据本发明的一项实施方案细则中，
- [0754] Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 取代的苯并 [1,4] 二氧杂环己烷基或苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基，其中
- [0755] R6 是氟，
- [0756] R7 是氟；
- [0757] 或者，在根据本发明的另一实施方案细则中，
- [0758] Har 是喹啉基，苯并呋喃基或苯并噻唑基；
- [0759] 或者，在根据本发明的又一实施方案细则（细则 3）中，
- [0760] 或者 Har 是可任选被 R6 和 / 或 R7 取代的吡啶基，其中
- [0761] R6 是 1-4C- 烷氧基，-A-N(R61)R62，其中
- [0762] A 是一个键，
- [0763] R61 和 R62 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1，其中
- [0764] Het1 是吗啉基，硫代吗啉基，N-(R611)- 哌嗪基或 4-N-(R611)- 高哌嗪基，其中
- [0765] R611 是 1-2C- 烷基，
- [0766] R7 是 1-4C- 烷氧基，
- [0767] 或者 Har 是任选被 R6 取代的异噁唑基、咪唑基或噻唑基，其中

[0768] R6 是 1-4C- 烷基或吡啶基。

[0769] 在一个次方面（次方面 C1）中，更值得提到的根据方面 C 的式 I 化合物是这些化合物及其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中

[0770] R1 是 1-2C- 烷氧基，3-5C- 环烷氧基，3-5C- 环烷基甲氧基，2,2- 二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基，

[0771] R2 是 1-2C- 烷氧基，3-5C- 环烷氧基，3-5C- 环烷基甲氧基，2,2- 二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基，

[0772] R3 是氢，

[0773] R31 是氢，

[0774] 或者，在根据本发明的第一实施方案（实施方案 a）中，

[0775] R4 是 -O-R41，其中

[0776] R41 是氢或 1-4C- 烷基羰基，和

[0777] R5 是氢，

[0778] 或者，在根据本发明的第二实施方案（实施方案 b）中，

[0779] R4 是氢，和

[0780] R5 是 -O-R51，其中

[0781] R51 是氢或 1-4C- 烷基羰基，

[0782] Har 是可任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中

[0783] R6 是卤素，1-4C- 烷基，1-4C- 烷氧基，1-4C- 烷氧基-2-4C- 烷氧基，1-4C- 烷硫基，硫烷基，氰基，1-4C- 烷氧基羰基，羧基，羟基，氧基，或 -A-N(R61)R62，其中

[0784] A 是一个键或 1-4C- 亚烷基，

[0785] R61 是氢或 1-4C- 烷基，

[0786] R62 是氢或 1-4C- 烷基，

[0787] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1，其中

[0788] 或者 Het1 是哌啶-1- 基，吡咯烷-1- 基，吗啉-4- 基，硫代吗啉-4- 基，哌嗪-1- 基或 4N-(1-4C- 烷基) 哌嗪-1- 基，

[0789] 或者 Het1 是吡咯-1- 基，吡唑-1- 基，三唑-1- 基或咪唑-1- 基，

[0790] R7 是 1-4C- 烷基，1-4C- 烷氧基，1-4C- 烷氧基-2-4C- 烷氧基，1-4C- 烷硫基，硫烷基，羟基，氧基，氨基或二-1-4C 烷基氨基，

[0791] R8 是卤素，1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基。

[0792] 在一个次方面（次方面 C2）中，特别值得提到的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合物及其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中

[0793] R1 是 1-2C- 烷氧基，2,2- 二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基，

[0794] R2 是 1-2C- 烷氧基，2,2- 二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基，

[0795] R3 是氢，

[0796] R31 是氢，

[0797] R4 是 -O-R41，其中

[0798] R41 是氢或 1-4C- 烷基羰基，

- [0799] R5 是氢,
- [0800] Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 其中
- [0801] R6 是卤素, 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 1-4C- 烷氧基羰基, 羧基, 羟基, 氧基或 -A-N(R61)R62, 其中
- [0802] A 是一个键或 1-4C- 亚烷基,
- [0803] R61 是 1-4C- 烷基,
- [0804] R62 是 1-4C- 烷基,
- [0805] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中
- [0806] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基, 吡咯烷 -1- 基, 吗啉 -4- 基, 硫代吗啉 -4- 基, 哌嗪 -1- 基或 4N- 甲基哌嗪 -1- 基,
- [0807] 或者 Het1 是吡咯 -1- 基, 吡唑 -1- 基, 三唑 -1- 基或咪唑 -1- 基,
- [0808] R7 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 羟基, 氧基或二 -1-4C- 烷基氨基,
- [0809] R8 是卤素, 1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基。
- [0810] 在一个次方面 (次方面 C3) 中, 特别值得提到的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合物和对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中
- [0811] R1 和 R2 之一是甲氧基或乙氧基, 另一个是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基, 和
- [0812] R3 是氢,
- [0813] R31 是氢,
- [0814] R4 是 -O-R41, 其中
- [0815] R41 是氢,
- [0816] R5 是氢,
- [0817] Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 其中
- [0818] R6 是卤素, 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 1-4C- 烷氧基羰基, 羧基, 羟基, 氧基或 -A-N(R61)R62, 其中
- [0819] A 是一个键或 1-2C- 亚烷基,
- [0820] R61 是 1-4C- 烷基,
- [0821] R62 是 1-4C- 烷基,
- [0822] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 其中
- [0823] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基, 吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基,
- [0824] 或者 Het-1- 是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基,
- [0825] R7 是 1-4C- 烷基, 1-4C- 烷氧基, 1-4C- 烷硫基, 羟基, 氧基, 或二 -1-4C- 烷基氨基,
- [0826] R8 是卤素或 1-4C- 烷氧基。
- [0827] 在一个次方面 (次方面 C4) 中, 特别值得提出的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中
- [0828] R1 是甲氧基或乙氧基,
- [0829] R2 是甲氧基, 乙氧基, 二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,

- [0830] R3 是氢，
- [0831] R31 是氢，
- [0832] R4 是 -O-R41，其中
- [0833] R41 是氢，
- [0834] R5 是氢，
- [0835] Har 是 R6 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中
- [0836] R6 是甲基，甲氧基，乙氧基，甲硫基，甲氧基羰基，羧基，羟基或 -A-N(R61)R62，其中
- [0837] A 是一个键、亚甲基或亚乙基，
- [0838] R61 是甲基，
- [0839] R62 是甲基，
- [0840] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1，其中
- [0841] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基，吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基，
- [0842] 或者 Het1 是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基。
- [0843] 根据本发明次方面 C4 的具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐，N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中
- [0844] R1 是甲氧基，
- [0845] R2 是甲氧基，乙氧基，二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，
- [0846] R3 是氢，
- [0847] R31 是氢，
- [0848] R4 是 -O-R41，其中
- [0849] R41 是氢，
- [0850] R5 是氢，
- [0851] Har 是被 R6 取代的吡啶基，其中
- [0852] R6 是甲氧基，乙氧基，甲硫基，甲氧基羰基，羟基，羧基，或 -A-N(R61)R62，其中
- [0853] A 是一个键或亚乙基，
- [0854] R61 是甲基，
- [0855] R62 是甲基，
- [0856] 或者 R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1，其中
- [0857] 或者 Het1 是哌啶 -1- 基，吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基，
- [0858] 或者 Het1 是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基。
- [0859] 其它根据本发明次方面 C4 的具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐，N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中
- [0860] R1 是甲氧基，
- [0861] R2 是甲氧基，乙氧基，二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，
- [0862] R3 是氢，
- [0863] R31 是氢，
- [0864] R4 是 -O-R41，其中
- [0865] R41 是氢，

- [0866] R5 是氢，
- [0867] Har 是被 R6 取代的嘧啶基，其中
- [0868] R6 是甲氧基，乙氧基，甲硫基或 -A-N(R61)R62，其中
- [0869] A 是一个键，
- [0870] R61 是甲基，
- [0871] R62 是甲基。
- [0872] 更具体的根据本发明次方面 C4 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐，其中
- [0873] R1 是甲氧基，
- [0874] R2 是甲氧基，乙氧基，二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，
- [0875] R3 是氢，
- [0876] R31 是氢，
- [0877] R4 是 -O-R41，其中
- [0878] R41 是氢，
- [0879] R5 是氢，
- [0880] Har 是 6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基，6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基，6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基，6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基，6-甲氧羰基吡啶-3-基，3-甲氧羰基吡啶-2-基，2-甲氧基吡啶-3-基，6-甲氧基吡啶-3-基，2-甲硫烷基吡啶-3-基，6-羟基吡啶-3-基，6-羧基吡啶-3-基，2-甲氧基嘧啶-5-基，2-二甲氨基嘧啶-5-基，2-甲硫烷基嘧啶-5-基，5-甲基吡嗪-2-基，或 6-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]吡啶-3-基。
- [0881] 应该强调的根据次方面 C4 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐，N-氧化物和 N-氧化物的盐，其中
- [0882] R1 是甲氧基，
- [0883] R2 是乙氧基，二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，
- [0884] R3 是氢，
- [0885] R31 是氢，
- [0886] R4 是 -O-R41，其中
- [0887] R41 是氢，
- [0888] R5 是氢，
- [0889] Har 是甲氧基嘧啶基，甲硫基嘧啶基，二甲氨基嘧啶基，或咪唑-1-基吡啶基。
- [0890] 更要强调的根据方面 C4 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐，N-氧化物及 N-氧化物的盐，其中
- [0891] R1 是甲氧基，
- [0892] R2 是乙氧基，二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，
- [0893] R3 是氢，
- [0894] R31 是氢，
- [0895] R4 是 -O-A41，其中
- [0896] R41 是氢，
- [0897] R5 是氢，

[0898] Har 是 6-(咪唑-4-基)吡啶-3-基, 2-甲氧基嘧啶-5-基, 2-二甲氨基嘧啶-5-基, 或 2-甲硫烷基嘧啶-5-基。

[0899] 在一个次方面(次方面 C5)中, 特别值得提到的根据方面 C 的其它式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中

[0900] R1 是甲氧基或乙氧基,

[0901] R2 是甲氧基, 乙氧基, 二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基,

[0902] R3 是氢,

[0903] R31 是氢,

[0904] R4 是 -O-R41, 其中

[0905] R41 是氢,

[0906] R5 是氢,

[0907] 或者

[0908] Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 其中

[0909] R6 是氯, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基, 氧基或 -A-N(R61)R62, 其中

[0910] A 是一个键,

[0911] R61 是甲基,

[0912] R62 是甲基, 和

[0913] R7 是甲基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基或二甲基氨基,

[0914] 或者

[0915] Har 是被 R6 和 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基, 基保

[0916] R6 是 -A-N(R61)R62, 其中

[0917] A 是一个键,

[0918] R61 是甲基,

[0919] R62 是甲基, 和

[0920] R8 是氯。

[0921] 根据次方面 C5 的具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中

[0922] R1 是甲氧基,

[0923] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基,

[0924] R3 是氢,

[0925] R31 是氢,

[0926] R4 是 -O-R41, 其中

[0927] R41 是氢,

[0928] R5 是氢,

[0929] 或者

[0930] Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 其中

[0931] R6 是甲氧基和乙氧基, 和

[0932] R7 是甲氧基或乙氧基,

[0933] 或者

- [0934] R6 是氧基, 和
- [0935] R7 是甲基,
- [0936] 或者
- [0937] R6 是甲硫基, 和
- [0938] R7 是甲基,
- [0939] 或者
- [0940] R6 是氯, 和
- [0941] R7 是甲硫基,
- [0942] 或者
- [0943] R6 是二甲基氨基, 和
- [0944] R7 是甲氧基或乙氧基,
- [0945] 或者
- [0946] R6 是二甲基氨基, 和
- [0947] R7 是二甲基氨基,
- [0948] 或者
- [0949] Har 是被 R6 和 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 其中
- [0950] R6 是二甲基氨基, 和
- [0951] R8 是氯。
- [0952] 根据本发明的次方面 C5 的更具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中
- [0953] R1 是甲氧基,
- [0954] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基,
- [0955] R3 是氢,
- [0956] R31 是氢,
- [0957] R4 是 -O-R41, 其中
- [0958] R41 是氢,
- [0959] R5 是氢,
- [0960] Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基, 其中
- [0961] 或者
- [0962] R6 是甲氧基或乙氧基, 和
- [0963] R7 是甲氧基或乙氧基,
- [0964] 或者
- [0965] R6 是氧基, 和
- [0966] R7 是甲基。
- [0967] 根据本发明次方面 C5 的其它更具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中
- [0968] R1 是甲氧基,
- [0969] R2 甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基,
- [0970] R3 是氢,

- [0971] R31 是氢，
[0972] R4 是 -O-R41，其中
[0973] R41 是氢，
[0974] R5 是氢，
[0975] 或者
[0976] Har 是被 R6 和 R7 取代的嘧啶基，其中
[0977] R6 是甲氧基或乙氧基，和
[0978] R7 是甲氧基或乙氧基，
[0979] 或者
[0980] R6 是氧基，和
[0981] R7 是甲基，
[0982] 或者
[0983] R6 是甲硫基，和
[0984] R7 是甲基，
[0985] 或者
[0986] R6 是氯，和
[0987] R7 是甲硫基，
[0988] 或者
[0989] R6 是二甲基氨基，和
[0990] R7 是甲氧基或乙氧基，
[0991] 或者
[0992] Har 是被 R6 和 R8 取代的嘧啶基，其中
[0993] R6 是二甲基氨基，和
[0994] R8 是氯。
[0995] 根据本发明次方面 C5 的其它更具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐，其中
[0996] R1 是甲氧基，
[0997] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，
[0998] R3 是氢，
[0999] R31 是氢，
[1000] R4 是 -O-R41，其中
[1001] R41 是氢，
[1002] R5 是氢，
[1003] Har 是被 R6 和 R7 取代的哒嗪基，其中
[1004] R6 是甲氧基或乙氧基，和
[1005] R7 是甲氧基或乙氧基。
[1006] 根据本发明次方面 C5 的更具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐，其中
[1007] R1 是甲氧基，

[1008] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,

[1009] R3 是氢,

[1010] R31 是氢,

[1011] R4 是 -O-R41, 其中

[1012] R41 是氢,

[1013] R5 是氢,

[1014] Har 是 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 4,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 5,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 4,6- 二乙氧基吡啶 -3- 基, 5- 乙氧基 -6- 甲氧基吡啶 -3- 基, 1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 -5- 基, 2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基, 2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4,6- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4- 甲基 -2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基, 5- 氯 -2- 甲硫烷基嘧啶 -4- 基, 4- 氯 -2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 -5- 基, 或 3,6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基。

[1015] 应该强调的根据本发明方面 C5 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中

[1016] R1 是甲氧基,

[1017] R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,

[1018] R3 是氢,

[1019] R31 是氢,

[1020] R4 是 -O-R41, 其中

[1021] R41 是氢,

[1022] R5 是氢,

[1023] Har 是二甲氧基嘧啶基, 二甲氧基吡啶基, 二甲氧基哒嗪基, N- 甲基吡啶酮基, N- 甲基嘧啶酮基, 或甲氧基二甲氨基嘧啶基。

[1024] 更要强调的根据本发明次方面 C5 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中

[1025] R1 是甲氧基,

[1026] R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,

[1027] R3 是氢,

[1028] R31 是氢,

[1029] R4 是 -O-R41, 其中

[1030] R41 是氢,

[1031] R5 是氢,

[1032] Har 是 2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基, 2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4,6- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 4,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 5,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 3,6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基, 1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 -5- 基, 1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 -5- 基, 或 2- 二甲氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基。

[1033] 在一个次方面 (次方面 C6) 中, 特别值得提到的根据方面 C 的其它式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中

[1034] R1 是甲氧基或乙氧基,

- [1035] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，
- [1036] R3 是氢，
- [1037] R31 是氢，
- [1038] R4 是 -O-R41，其中
- [1039] R41 是氢，
- [1040] R5 是氢，
- [1041] Har 是被 R6 和 R7 和 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，其中
- [1042] R6 是甲氧基或二甲氨基，
- [1043] R7 是甲氧基或二甲氨基，
- [1044] R8 是氯或甲氧基。
- [1045] 根据本发明次方面 C6 的具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐，N- 氧化物，和 N- 氧化物的盐，其中
- [1046] R1 是甲氧基，
- [1047] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、2,2- 二氟乙氧基，
- [1048] R3 是氢，
- [1049] R31 是氢，
- [1050] R4 是 -O-R41，其中
- [1051] R41 是氢，
- [1052] R5 是氢，
- [1053] 或者
- [1054] Har 是被 R6 和 R7 和 R8 取代的吡啶基，其中
- [1055] R6 是甲氧基，
- [1056] R7 是甲氧基，
- [1057] R8 是氯，
- [1058] 或者
- [1059] Har 是被 R6 和 R7 和 R8 取代的嘧啶基，其中
- [1060] R6 是甲氧基，
- [1061] R7 是甲氧基，
- [1062] R8 是甲氧基，
- [1063] 或者
- [1064] Har 是被 R6 和 R7 和 R8 取代的嘧啶基，其中
- [1065] R6 是二甲氨基，
- [1066] R7 是二甲氨基，
- [1067] R8 是氯。
- [1068] 根据本发明次方面 C6 的更具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，
- [1069] 其中
- [1070] R1 是甲氧基，
- [1071] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，

- [1072] R3 是氢，
- [1073] R31 是氢，
- [1074] R4 是 -O-R41，其中
- [1075] R41 是氢，
- [1076] R5 是氢，
- [1077] Har 是 3- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基，4- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基，2,4,6- 三甲氧基嘧啶 -5- 基或 5- 氯 -2,6- 双二甲氨基嘧啶 -4- 基。
- [1078] 在一个次方面（次方面 C7）中，特别值得提到的根据方面 C 的其它式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中
- [1079] R1 是甲氧基或乙氧基，
- [1080] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，
- [1081] R3 是氢，
- [1082] R31 是氢，
- [1083] R4 是 -O-R41，其中
- [1084] R41 是氢，
- [1085] R5 是氢，
- [1086] Har 是未被取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。
- [1087] 根据本发明次方面 C7 的具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，其中
- [1088] R1 是甲氧基或乙氧基，
- [1089] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，
- [1090] R3 是氢，
- [1091] R31 是氢，
- [1092] R4 是 -O-R41，其中
- [1093] R41 是氢，
- [1094] R5 是氢，
- [1095] Har 是未被取代的吡啶 -3- 基，吡啶 -4- 基，嘧啶 -5- 基，或吡嗪 -2- 基。
- [1096] 根据本发明次方面 C7 的更具体的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐，N- 氧化物和 N- 氧化物的盐，
- [1097] 其中
- [1098] R1 是甲氧基或乙氧基，
- [1099] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基，
- [1100] R3 是氢，
- [1101] R31 是氢，
- [1102] R4 是 -O-R41，其中
- [1103] R41 是氢，
- [1104] R5 是氢，
- [1105] Har 是未被取代的吡啶 -3- 基，吡啶 -4- 基，嘧啶 -5- 基，或吡嗪 -2- 基。
- [1106] 在一个次方面（次方面 C8）中，应该强调的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合

物和其对映体,以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐,其中

- [1107] R1 是甲氧基或乙氧基,
- [1108] R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,
- [1109] R3 是氢,
- [1110] R31 是氢,
- [1111] R4 是 -O-R41, 其中
- [1112] R41 是氢,
- [1113] R5 是氢,
- [1114] Har 是选自以下的任何一个基团:
- [1115] 吡啶 -3- 基, 吡啶 -4- 基,
- [1116] 6-(吗啉 -4- 基) 吡啶 -3- 基, 6-(哌啶 -1- 基) 吡啶 -3- 基, 6-(吡唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基, 6-(咪唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基,
- [1117] 6- 甲氧羰基吡啶 -3- 基, 3- 甲氧羰基吡啶 -2- 基,
- [1118] 2- 甲氧基吡啶 -3- 基, 6- 甲氧基吡啶 -3- 基,
- [1119] 2- 甲硫烷基吡啶 -3- 基,
- [1120] 6- 羟基吡啶 -3- 基, 6- 羧基吡啶 -3- 基,
- [1121] 嘧啶 -5- 基,
- [1122] 2- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基, 2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基,
- [1123] 吡嗪 -2- 基, 5- 甲基吡嗪 -2- 基,
- [1124] 6-[2-(吡咯烷 -1- 基) 乙基] 吡啶 -3- 基,
- [1125] 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 4,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 5,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 4,6- 二乙氧基吡啶 -3- 基, 5- 乙氧基 -6- 甲氧基吡啶 -3- 基,
- [1126] 1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 -5- 基,
- [1127] 2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基, 2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4,6- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4- 甲基 -2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基, 5- 氯 -2- 甲硫烷基嘧啶 -4- 基, 4- 氯 -2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 -5- 基,
- [1128] 3,6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基,
- [1129] 4- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 3- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 5- 氯 -2,6- 双二甲氨基吡啶 -4- 基, 和
- [1130] 2,4,6- 三甲氧基嘧啶 -5- 基。
- [1131] 在一个次方面 (次方面 C9) 中更要强调的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体,以及这些化合物和对映体的盐, N-氧化物和 N-氧化物的盐, 其中
- [1132] R1 是甲氧基,
- [1133] R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,
- [1134] R3 是氢,
- [1135] R31 是氢,
- [1136] R4 是 -O-R41, 其中
- [1137] R41 是氢,
- [1138] R5 是氢,

[1139] Har 是选自以下的任何基团：

[1140] 吡啶 -3- 基, 吡啶 -4- 基,

[1141] 6-(吗啉 -4- 基) 吡啶 -3- 基, 6-(哌啶 -1- 基) 吡啶 -3- 基, 6-(吡唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基, 6-(咪唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基,

[1142] 6- 甲氧羰基吡啶 -3- 基, 3- 甲氧羰基吡啶 -2- 基,

[1143] 2- 甲氧基吡啶 -3- 基, 6- 甲氧基吡啶 -3- 基,

[1144] 2- 甲硫烷基吡啶 -3- 基,

[1145] 6- 羟基吡啶 -3- 基, 6- 羧基吡啶 -3- 基,

[1146] 嘧啶 -5- 基,

[1147] 2- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基, 2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基,

[1148] 吡嗪 -2- 基, 5- 甲基吡嗪 -2- 基,

[1149] 6-[2-(吡咯烷 -1- 基) 乙基] 吡啶 -3- 基,

[1150] 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 4,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基,

5,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 4,6- 二乙氧基吡啶 -3- 基, 5- 乙氧基 -6- 甲氧基吡啶 -3- 基,

[1151] 1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 -5- 基,

[1152] 2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基, 2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4,6- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4- 甲基 -2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基, 5- 氯 -2- 甲硫烷基嘧啶 -4- 基, 4- 氯 -2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 -5- 基,

[1153] 3,6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基,

[1154] 4- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 3- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 5- 氯 -2,6- 双二甲氨基吡啶 -4- 基, 和

[1155] 2,4,6- 三甲氧基嘧啶 -5- 基。

[1156] 在一个次方面 (次方面 C10) 中特别强调的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体, 以及这些化合物和对映体的盐、N- 氧化物和 N- 氧化物的盐, 其中

[1157] R1 是甲氧基,

[1158] R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基,

[1159] R3 是氢,

[1160] R31 是氢,

[1161] R4 是 -O-R41, 其中

[1162] R41 是氢,

[1163] R5 是氢,

[1164] Har 是选自以下的任何基团：

[1165] 6-(咪唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基, 嘧啶 -5- 基,

[1166] 2- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基, 2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基, 4,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 5,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基, 4,6- 二乙氧基吡啶 -3- 基, 5- 乙氧基 -6- 甲氧基吡啶 -3- 基,

[1167] 1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 -5- 基,

[1168] 2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基, 2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 4,6- 二甲氧基嘧啶 -5- 基, 2- 二甲氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基, 1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 -5- 基, 和

[1169] 3,6-二甲氧基哒嗪-4-基。

[1170] 在一个次方面（次方面 C11）中，更要特别强调的根据方面 C 的式 1 化合物是这些化合物和其对映体，以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐，其中

[1171] R1 是甲氧基，

[1172] R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，

[1173] R3 是氢，

[1174] R31 是氢，

[1175] R4 是 -O-R41，其中

[1176] R41 是氢，

[1177] R5 是氢，

[1178] Har 是选自以下任何一种基团：

[1179] 6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基，嘧啶-5-基，2-甲氧基嘧啶-5-基，2-二甲氨基嘧啶-5-基，2-甲硫烷基嘧啶-5-基，2,6-二甲氧基吡啶-3-基，4,6-二甲氧基吡啶-3-基，1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基，2,4-二甲氧基嘧啶-5-基，2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基，1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基，和 3,6-二甲氧基哒嗪-4-基。

[1180] 在根据本发明的化合物中，特别感兴趣的是由以下一个或者可能时多个实施方案所包括（在本发明的含义内）的化合物：

[1181] 本发明化合物的一项具体的实施方案包括式 1 的那些化合物，其中 R1 和 R2 独立地是 1-2C-烷氧基、2,2-二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基。

[1182] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 和 R2 独立地是 1-2C-烷氧基、2,2-二氟乙氧基，或是完全或基本上氟取代的 1-2C-烷氧基，R3 和 R31 均为氢。

[1183] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 和 R2 之一是甲氧基，另一个是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，R3 和 R31 均为氢。

[1184] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 是乙氧基，或者特别是甲氧基，R2 是甲氧基，或者特别是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，以及 R3 和 R31 均为氢。

[1185] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 是甲氧基，R2 是甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，以及 R3 和 R31 均为氢。

[1186] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 是甲氧基，R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2-二氟乙氧基，以及 R3 和 R31 均为氢。

[1187] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 和 R2 之一是 2,2-二氟乙氧基，另一个不是 2,2-二氟乙氧基，R3 和 R31 均为氢。

[1188] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 是乙氧基，或者特别是甲氧基，R2 是 2,2-二氟乙氧基，R3 和 R31 均为氢。

[1189] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 是甲氧基，R2 是 2,2-二氟乙氧基，R3 和 R31 均为氢。

[1190] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物，其中 R1 是甲氧基，R2 是乙氧基，R3 和 R31 均为氢。

[1191] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 R1 是甲氧基, R2 是二氟甲氧基, R3 和 R31 均为氢。

[1192] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 R5 或者特别是 R4 为基团 (1-4C-烷基)-O-, 例如乙酰氧基, 或羟基, 所有其它的取代基都与以上在方面 A、B 或 C 中或其任何一个次方面中提到的任何化合物中的定义相同。

[1193] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 R5 或者特别是 R4 为羟基。

[1194] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 Har 可任选地被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代, 是:

[1195] 一个 9 或 10 元稠合双环部分饱和的杂芳基, 其中含一个苯环和 / 或 2 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 或

[1196] 一个 9 或 10 元稠合双环不饱和杂芳基, 其中含 1-4 个, 特别是 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 或

[1197] 一个 6 元单环不饱和杂芳基, 含有 1-3 个, 特别是 1 或 2 个氮原子, 或

[1198] 一个 5 元单环不饱和杂芳基, 含有 1-4 个, 特别是 1、2 或 3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,

[1199] 其中

[1200] R6 是卤素、1-4C-烷基, 1-4C-烷氧基, 氰基, 氧基, 1-4C-烷氧基羰基, 吡啶基, 吗啉基, 哌啶基, 咪唑-1-基或吡唑-1-基,

[1201] R7 是 1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基,

[1202] R8 是卤素, 1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基。

[1203] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 Har 是:

[1204] 苯并 [1,4] 二氧杂环己烷基, 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或 2,2-二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基;

[1205] 喹啉基, 苯并呋喃基, 苯并噻唑基, 1-甲基-1H-苯并三唑基或 4-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶基; 或

[1206] 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 5-甲基吡嗪基, 异戊唑基, 1-甲基咪唑基, 2-(吡啶基) 噻唑基,

[1207] 2,6-二甲氧基吡啶基, 2-甲氧基吡啶基,

[1208] 6-(甲氧羰基) 吡啶基, 5-(甲氧羰基) 吡啶基,

[1209] 2,6-二甲氧基嘧啶基, 2-甲氧基嘧啶基, 2,4,6-三甲氧基嘧啶基, 2,4-二甲氧基嘧啶基,

[1210] 6-(吗啉-4-基) 吡啶基, 6-(哌啶-1-基) 吡啶基, 6-(吡唑-1-基) 吡啶基, 6-(咪唑-1-基) 吡啶基, 或

[1211] 3-氯-2,6-二甲氧基吡啶基。

[1212] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 Har 是

[1213] 苯并 [1,4] 二氧杂环己烷-6-基, 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或 2,2-二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基;

[1214] 喹啉-6-基, 苯并呋喃-5-基, 苯并噻唑-6-基, 1-甲基-1H-苯并三唑-5-基或

4- 甲氧基 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 ;或

[1215] 吡啶 -3- 基,吡啶 -4- 基,嘧啶 -5- 基,吡嗪 -2- 基,5- 甲基吡嗪 -2- 基,异噻唑 -5- 基,1- 甲基咪唑 -2- 基,1- 甲基咪唑 -5- 基,2-(吡啶 -3- 基) 噻唑 -4- 基,2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基,2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基,2- 甲氧基吡啶 -3- 基,6-(甲氧羰基) 吡啶 -3- 基,5-(甲氧羰基) 吡啶 -2- 基,2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基,2- 甲氧基嘧啶 -5- 基,2,4,6- 三甲氧基嘧啶 -5- 基,2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基,2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基。

[1216] 6-(吗啉 -4- 基) 吡啶 -3- 基,6-(哌啶 -1- 基) 吡啶 -3- 基,6-(吡唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基,6-(咪唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基,或

[1217] 3- 氯 -2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基。

[1218] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基,其中 R6、R7、R8 和所有其它取代基均与本文公开的任何化合物,例如以上在方面 A、B 或 C 中或其任何一个次方面中提到的任何化合物中的定义相同,

[1219] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基,其中 R6、R7、R8 和所有其它取代基均与本文中公开的任何化合物中的定义相同。

[1220] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中

[1221] Har 被 R6 和 R7 和 R8 取代,或

[1222] Har 被 R6 和 R7 取代,或

[1223] Har 被 R6 和 R8 取代,或

[1224] Har 被 R7 和 R8 取代,代表吡啶基,其中 R6 和 R7 和所有其它取代基与本文中公开的任何化合物中的定义相同。

[1225] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基,其中 R6 和 R7 及所有其它取代基与本文中公开的任何化合物中的定义相同。

[1226] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的嘧啶基,其中 R6、R7、R8 和所有其它取代基均与本文中公开的任何化合物中的定义相同。

[1227] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是任选被 R6 和 / 或 R7 取代的嘧啶基或哒嗪基,其中 R6 和 R7 及所有其它取代基均与本文中公开的任何化合物中的定义相同。

[1228] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 R6 和 / 或 R7 是氧基。

[1229] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是各自被 R6 和 / 或 R7 和 / 或 R8 取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中 R6 和 R7 是氧基,其它取代基之一是环氮原子结合以形成环状酰胺结构的 1-4C- 烷基,例如甲基。

[1230] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 R6 和 / 或 R7 是 1-4C- 烷硫基,例如甲硫基。

[1231] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 R6 是 -A-N(R61)R62,其中

[1232] A 是一个键, R61 和 R62 与它们连接的氮原子一起形成一个杂环 Het1, 特别是根据方面 2 的 Het1, 例如吡咯 -1- 基、三唑 -1- 基, 或者特别是吡唑 -1- 基或咪唑 -1- 基。

[1233] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 A 是一个键。

[1234] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 Har 是被 R6 和 / 或 R7 取代的吡啶基, 其中 R6 是 1-4C- 烷氧基、1-4C- 烷氧基羰基或羰基, R7 是 1-4C- 烷氧基。

[1235] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中

[1236] Har 是 N- 甲基吡啶酮基或 N- 甲基嘧啶酮基, 或者

[1237] Har 是被 R6 取代的吡啶基或嘧啶基, 其中

[1238] R6 是咪唑 -1- 基吡啶基、吡唑 -1- 基吡啶基、甲硫基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基,

[1239] 或者

[1240] Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基、嘧啶基或哒嗪基, 其中

[1241] R6 是甲氧基、乙氧基或二甲基氨基, 和

[1242] R7 是甲氧基或乙氧基。

[1243] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中

[1244] Har 是 N- 甲基哌啶 -2- 酮基或 N- 甲基嘧啶 -2- 酮基, 或是咪唑 -1- 基吡啶基或吡唑 -1- 基吡啶基, 或是甲硫基嘧啶基, 甲氧基嘧啶基, 二甲氨基嘧啶基或嘧啶基,

[1245] 或者

[1246] Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基, 其中

[1247] R6 是甲氧基或乙氧基, 和

[1248] R7 是甲氧基或乙氧基,

[1249] 或者

[1250] Har 是被 R6 和 R7 取代的嘧啶基或哒嗪基, 其中

[1251] R6 是甲氧基、乙氧基或二甲氨基, 和

[1252] R7 是甲氧基或乙氧基。

[1253] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物, 其中 Har 是被 1-4C- 烷氧基双取代的吡啶基, 例如, 2,6- 二甲氧基吡啶基 (如 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基)。

[1254] 根据本发明的一项优选的实施方案是实施方案 a。

[1255] 本发明化合物的另一优选实施方案包括根据实施方案 a 的化合物, 其中 R5 和 R41 都是氢, 并且其中 R1 和 R2 独立地是 1-2C- 烷氧基、2,2- 二氟乙氧基, 或是完全或基本上氟取代的 1-2C- 烷氧基, R3 和 R31 是氢。

[1256] 本发明化合物的另一优选实施方案包括根据实施方案 a 的化合物, 其中 R5 是氢, R1 是甲氧基, R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基, R3 和 R31 都是氢。

[1257] 本发明化合物的另一优选实施方案包括根据实施方案 a 的化合物, 其中 R5 和 R41 都是氢, R1 是甲氧基, R2 是乙氧基、二氟甲氧基或 2,2- 二氟乙氧基, R3 和 R31 都是氢。

[1258] 根据本发明的另一优选的实施方案是方面 C。

[1259] 在这一方面, 本发明的一项具体的实施方案包括这些式 1 化合物, 其中 Har 是被 R6 和 R7 取代的吡啶基, 其中

[1260] R6 是 1-4C- 烷氧基, 特别是甲氧基或乙氧基,

[1261] R7 是 1-4C- 烷氧基, 特别是甲氧基或乙氧基, 例如, 二甲氧基吡啶基或乙 (甲氧

基)吡啶基,例如,二甲氧基吡啶-3-基或二甲氧基吡啶-4-基或乙氧基(甲氧基)吡啶-3-基,如2,6-二甲氧基吡啶-3-基,2,6-二甲氧基吡啶-4-基,4,6-二甲氧基吡啶-3-基,5,6-二甲氧基吡啶-3-基,4,6-二乙氧基吡啶-3-基,或5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基。

[1262] 本发明的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被1-4C-烷氧基(特别是甲氧基或乙氧基)单取代的嘧啶基,例如甲氧基嘧啶基,如甲氧基嘧啶-5-基,例如2-甲氧基嘧啶-5-基。

[1263] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被二-1-4C-烷氨基(特别是二1-C-烷氨基)单取代的嘧啶基,例如,二甲氨基嘧啶基,如二甲氨基嘧啶-5-基,例如2-二甲氨基嘧啶-5-基。

[1264] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被R6和R7取代的嘧啶基,其中

[1265] R6是1-4C-烷氧基,特别是甲氧基或乙氧基,

[1266] R7是1-4C-烷氧基,特别是甲氧基或乙氧基,例如,二甲氧基嘧啶基,如二甲氧基嘧啶-5-基或二甲氧基嘧啶-4-基,例如2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,2,4-二甲氧基嘧啶-5-基或4,6-二甲氧基嘧啶-5-基。

[1267] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被R6和R7取代的哒嗪基,其中

[1268] R6是1-4C-烷氧基,特别是甲氧基或乙氧基,

[1269] R7是1-4C-烷氧基,特别是甲氧基或乙氧基,例如,二甲氧基哒嗪基,如,二甲氧基哒嗪-4-基,例如3,6-二甲氧基哒嗪-4-基。

[1270] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被R6和R7取代的嘧啶基,其中

[1271] R6是1-2C-烷氧基,特别是甲氧基,

[1272] R7是二1-2C-烷基氨基,特别是二甲氨基,例如,甲氧基(二甲氨基)嘧啶基,如甲氧基(二甲氨基)嘧啶-5-基,例如4-甲氧基-2-二甲氨基嘧啶-5-基。

[1273] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是N-(1-4C-烷基)吡啶酮基,例如N-甲基吡啶酮基,例如1-甲基-1H-吡啶-2-酮基,如1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基(即,1-甲基-6-氧代-1H-吡啶-3-基)。

[1274] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是N-(1-4C-烷基)嘧啶酮基,例如N-甲基嘧啶酮基,如1-甲基-1H-嘧啶-2-酮基,如1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基(即,1-甲基-2-氧代-1H-嘧啶-5-基)。

[1275] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被两个甲氧基取代的吡啶基,例如2,6-二甲氧基吡啶-3-基。

[1276] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被两个甲氧基取代的嘧啶基,例如2,4-二甲氧基嘧啶-5-基。

[1277] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被甲氧基单取代的嘧啶基,例如,2-甲氧基嘧啶-5-基。

[1278] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式1化合物,其中Har是被2个甲氧

基取代的哒嗪基,例如,二甲氧基哒嗪-4-基。

[1279] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是

[1280] 吡啶-3-基,吡啶-4-基,

[1281] 6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基,6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基,6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基,6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基,

[1282] 6-甲氧羰基吡啶-3-基,3-甲氧羰基吡啶-2-基,

[1283] 2-甲氧基吡啶-3-基,6-甲氧基吡啶-3-基,

[1284] 2-甲硫烷基吡啶-3-基,

[1285] 6-羟基吡啶-3-基,6-羧基吡啶-3-基,

[1286] 嘧啶-5-基,

[1287] 2-甲氧基嘧啶-5-基,2-二甲氨基嘧啶-5-基,2-甲硫烷基嘧啶-5-基,

[1288] 吡嗪-2-基,5-甲基吡嗪-2-基,

[1289] 6-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]吡啶-3-基,

[1290] 2,6-二甲氧基吡啶-3-基,2,6-二甲氧基吡啶-4-基,4,6-二甲氧基吡啶-3-基,5,6-二甲氧基吡啶-3-基,4,6-二乙氧基吡啶-3-基,5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基,

[1291] 1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基,

[1292] 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,2,4-二甲氧基嘧啶-5-基,4,6-二甲氧基嘧啶-5-基,4-甲基-2-甲硫烷基嘧啶-5-基,5-氯-2-甲硫烷基嘧啶-4-基,4-氯-2-二甲氨基嘧啶-5-基,2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基,1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基,

[1293] 3,6-二甲氧基哒嗪-4-基,

[1294] 4-氯-2,6-二甲氧基吡啶-3-基,3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基,5-氯-2,6-双二甲氨基嘧啶-4-基,或

[1295] 2,4,6-三甲氧基嘧啶-5-基。

[1296] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是

[1297] 6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基,嘧啶-5-基,

[1298] 2-甲氧基嘧啶-5-基,2-二甲氨基嘧啶-5-基,2-甲硫烷基嘧啶-5-基,

[1299] 2,6-二甲氧基吡啶-3-基,2,6-二甲氧基吡啶-4-基,4,6-二甲氧基吡啶-3-基,5,6-二甲氧基吡啶-3-基,4,6-二乙氧基吡啶-3-基,5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基,

[1300] 1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基,

[1301] 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基,2,4-二甲氧基嘧啶-5-基,4,6-二甲氧基嘧啶-5-基,

[1302] 2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基,1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基,

[1303] 3,6-二甲氧基哒嗪-4-基。

[1304] 本发明化合物的另一具体实施方案包括那些式 1 化合物,其中 Har 是

[1305] 6-(咪唑-1-基)吡啶-3-基,嘧啶-5-基,

[1306] 2-甲氧基嘧啶-5-基,2-二甲氨基嘧啶-5-基,2-甲硫烷基嘧啶-5-基,

[1307] 2,6-二甲氧基吡啶-3-基,4,6-二甲氧基吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-基,

[1308] 2,4-二甲氧基嘧啶-5-基,2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基,1-甲基-1H-嘧啶-2-酮-5-基或 3,6-二甲氧基哒嗪-4-基。

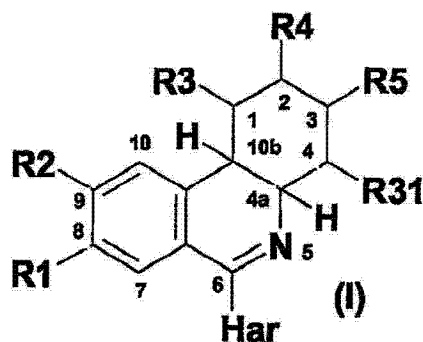
[1309] 更值得叙述的合适的本发明化合物包括其中 R5 或者特别是 R4 为羟基的那些式 1 化合物。

[1310] 根据本发明的化合物的实例可以包括,但不限于,选自在以下实施例中,特别是实施方案实例中,作为最终化合物提到的那些化合物它们是根据实施方案 a 的其中 R3、R31、R41 和 R5 均为氢的式 1 化合物,以及 / 或在所附的“生物学研究”中表 A 列出的那些化合物,其对映体,以及这些化合物和对映体的盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐。

[1311] 在以下实施例中作为最终化合物示例说明的任何或所有的根据实施方案 a 的那些其中 R3、R31、R41 和 R5 均为氢的式 1 化合物,特别是其对映体,尤其是具有式 Ia *** ** 的对映体,以及这些化合物和对映体的盐,将优选地作为本发明特别有意义的方面来叙述。

[1312] 式 1 化合物是手性化合物,至少在位置 4a 和 10b 处有手性中心,并且取决于 R3、R31、R4 和 R5 的含义,还在 1、2、3、4 位处有另外的手性中心。

[1313]

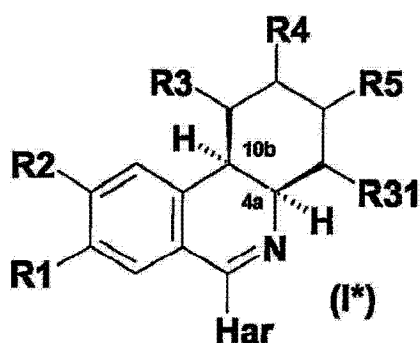


[1314] 本发明包括所有可能的纯形式或任何混合比例形式的立体异构体。优选的是其中 4a 和 10b 位上的氢原子彼此处于顺式位置的式 1 化合物。

[1315] 更优选的是纯的顺式对映体及其任何混合比的混合物,包括外消旋物。

[1316] 在这方面特别优选的是其 4a 和 10b 位具有式 (I*) 所示构型的式 I 化合物:

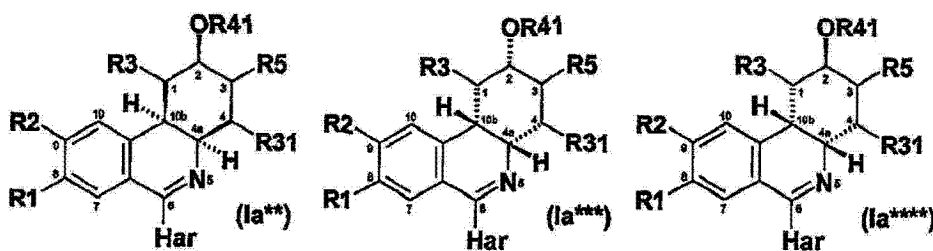
[1317]



[1318] 例如,在式 I* 化合物中,如果 R3、R31 和 R5 为氢,R4 为 -OR41,则根据 Cahn、Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 4a 位是 R 构型,10b 位是 R 构型。

[1319] 进一步优选的根据实施方案 a 的式 I 化合物是其 2、4a 和 10b 位具有和式 Ia ***、Ia *** * 和 Ia *** * 所示相同的构型的化合物

[1320]



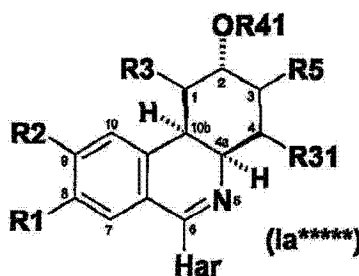
[1321] 例如,如果式 Ia ** 化合物中, R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 2 位是 S 型,在 4a 位是 R 型,在 10b 位是 R 型。

[1322] 例如,如果式 Ia *** 化合物中, R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 2 位是 R 型,在 4a 位是 S 型,在 10b 位是 S 型。

[1323] 例如,如果式 Ia **** 化合物中, R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 2 位是 S 型,在 4a 位是 S 型,在 10b 位是 S 型。

[1324] 更优选的根据实施方案 a 的式 I 化合物是在位置 2、4a 和 4b 处具有和式 Ia ** *** 中所示相同构型的化合物。

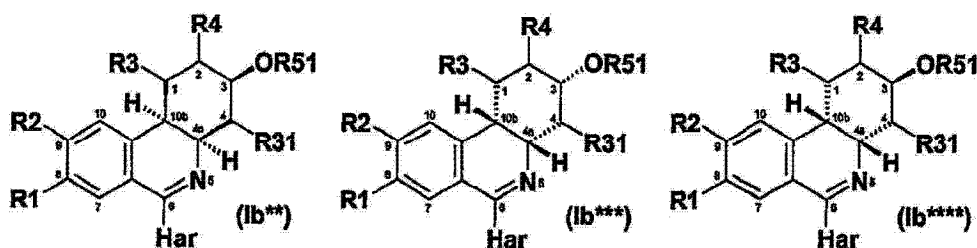
[1325]



[1326] 例如,如果在式 Ia **** 中 R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 2 位是 R 型,4a 位是 R 型,10b 位是 R 型。

[1327] 优选的根据实施方案 b 的式 I 化合物是其 3、4a 和 10b 位具有和式 Ib **, Ib *** 和 Ib **** 中所示相同构型的化合物。

[1328]



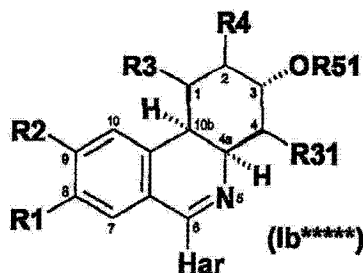
[1329] 例如,如果式 Ib ** 化合物中 R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 3 位是 R 型,4a 位是 R 型,10b 位是 R 型。

[1330] 例如,如果式 Ib *** 化合物中 R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 3 位是 S 型,4a 位是 S 型,10b 位是 S 型。

[1331] 例如,如果式 Ib **** 化合物中 R3、R31 和 R5 为氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 3 位是 R 型,4a 位是 S 型,10b 位是 S 型。

[1332] 更优选的根据实施方案 b 的式 I 化合物是其 3、4a 和 10b 位具有和式 Ib **** 中所示相同构型的化合物。

[1333]

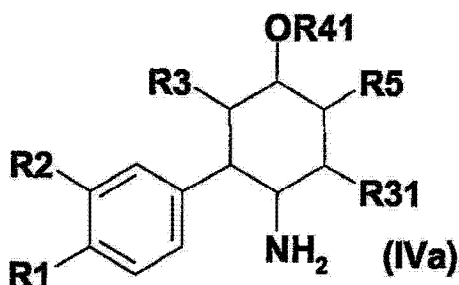


[1334] 例如,如果式 Ib * * * * * 化合物中 R3、R31 和 R5 是氢,则根据 Cahn, Ingold 和 Prelog 规则,该构型在 3 位是 S 型,4a 位是 R 型,10b 位是 R 型。

[1335] 在根据本发明的实施方案 a 和 b 的含义之内,特别要强调的是式 Ia * * * * * 化合物。

[1336] 对映体可以用本身已知的方法分离(例如利用制备和分离合适的非对映异构化合物)。例如,对映体分离可以在具有自由氨基的起始化合物,如下面定义的式 IVa 或 VIIb 起始化合物阶段进行。

[1337]



[1338] 例如,对映体的分离可以进行如下:式 IVa 或 VIIb 的外消旋化合物与旋光性酸(优选羧酸)形成盐,随后将该盐拆解,释放出所要的化合物。在这方面可提到的旋光性羧酸的实例是对映异构形式的以下各酸:杏仁酸,酒石酸,0,0'-二苯甲酰酒石酸、樟脑酸、奎尼酸、谷氨酸、焦谷氨酸、苹果酸、樟脑磺酸、3-溴樟脑磺酸、 α -甲氧基苯基乙酸、 α -甲氧基- α -三氟甲基苯基乙酸和 2-苯基丙酸。或者是,可以利用不对称合成法制备式 IVa 或 VIIb 的对映异构纯的起始化合物。对映异构纯的起始化合物及对映异构纯的式 I 化合物也可以通过以下方式得到:在手性分离柱上层析分离;利用手性辅助试剂衍生转化,随后进行非对映体分离和除去手性辅助基团;或者从合适的溶剂中(分级)结晶。

[1339] 本发明化合物例如可以如以下反应方案中所示,按照下面给定的反应步骤制备,或者更具体地,按照以下实施例中示例描述的方式,或按照与本领域技术人员已知的制备步骤或合成策略相近或相似的方式制备。

[1340] 其中 R1、R2、R3、R31、R4、R5 和 Har 具有上述含义的根据实施方案 a 或 b 的式 I 化合物(即,分别为式 Ia 或 Ib 化合物),可以按下述方法得到。

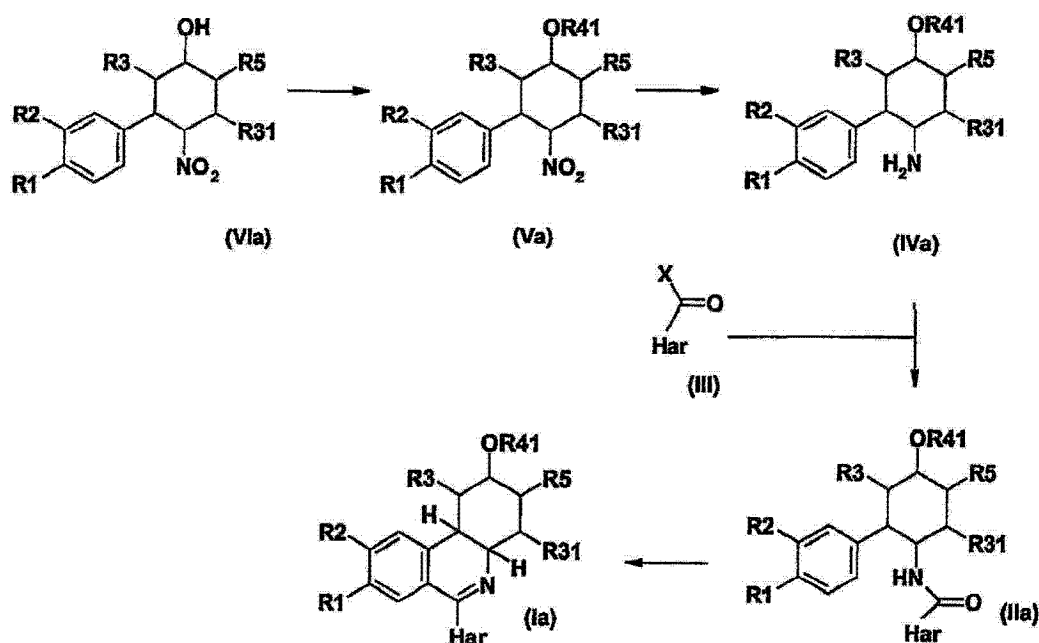
[1341] 根据实施方案 a 的式 Ia 化合物,其中 R1、R2、R3、R31、R41、R5 和 Har 具有以上在实施方案 a 中所述含义,并且 R41 不是氢,它们可以按照以下反应方案 1 中描述和说明的方法制备。

[1342] 在方案 1 中所示的反应途径的第一反应步骤中,式 Va 化合物(其中 R1、R2、R3、R31、R41 和 R5 具有以上在实施方案 a 中所述含义,并且 R41 不是氢)由相应的式 VIa 化合

物通过引入非氢的 R41 基团来制备。这一引入反应以醚化或酯化反应的常用方式进行,或按照以下实施例中示例说明的方式进行。

[1343] 反应方案 1:

[1344]



[1345] 在反应方案 1 中所示的合成途径的下一反应步骤中,其中 R1、R2、R3、R31、R41 和 R5 具有以上实施方案 a 中所述含义、并且 R41 不是氢的式 Va 化合物,其硝基被还原成相应的式 IVa 化合物的氨基。该还原反应以本领域技术人员已知的方式,如 J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 中所述或以下实施例中所述的方式进行。更详细地说,此反应可以例如通过在 Raney 镍或贵金属催化剂如钯 / 碳存在下,于室温和常压或高压下在合适的溶剂如甲醇中催化加氢来进行。可以任选地向溶剂中加入催化数量的酸,例如盐酸。但是该还原反应优选产氢混合物,例如金属(如锌、锌-铜偶或铁)与有机酸(如乙酸)或无机酸(如盐酸),来进行。更优选的是,该还原反应用锌-铜偶在有机或无机酸存在下进行。这种锌-铜偶可以用本领域普通技术人员已知的方式得到。

[1346] 其中 R1、R2、R3、R31、R41 和 R5 具有以上实施方案 a 中所述含义,且 R41 不是氢,并且对催化加氢敏感的式 IVa 化合物,可以从相应的式 Va 化合物通过将硝基按照本领域技术人员已知的方式选择性还原,例如在金属催化剂如钯或者最好是 Raney 镍存在下,于作为溶剂的低级醇中使用甲酸铵或者最好是水合肼作为氢供体进行氢转移反应来制备。

[1347] 其中 R1、R2、R3、R31、R41、R5 和 Har 具有以上实施方案 a 中所述含义,并且 R41 不是氢的式 IIa 化合物,可以由相应的式 IVa 化合物通过与其中 X 代表合适的离去基团(优选氯原子)的相应的式 III 化合物反应得到。

[1348] 或者是,式 IIa 化合物也可以由相应的式 IVa 化合物和其中 X 是羟基的相应的式 III 化合物,通过与本领域技术人员已知的酰胺键连接试剂反应得到。可以提到的本领域技术人员已知的酰胺键连接试剂的实例是碳化二亚胺类(例如,二环己基碳化二亚胺,或者优选是,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐),偶氮二羧酸衍生物(例如偶氮二羧酸二乙酯),脲鎓盐[例如,四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基

脲盐或六氟磷酸 O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脲盐]- 和 N, N' - 羧基二咪唑。在本发明范围内,优选的酰胺键连接试剂是脲盐以及特别是碳化二亚胺类,优选是 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐。

[1349] 式 III 化合物或是已知化合物,或是可以按照已知方式制备。

[1350] 其中 R1、R2、R3、R31、R41、R5 和 Har 具有以上实施方案 a 中所述含义,并且 R41 不是氢的式 Ia 化合物,可以通过相应的式 IIa 化合物的环化缩合得到。

[1351] 该环化缩合反应按照本领域技术人员已知的方式,或者如以下实施例的示例说明,根据 Bischler-Napieralski (例如 J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282), 在合适的缩合剂 (例如,多磷酸、五氯化二磷、五氧化磷或氧氯化磷) 存在下,于合适的惰性溶剂 (例如氯代烃如氯仿,或环烃如甲苯或二甲苯,或其它惰性溶剂如乙酸异丙酯或乙腈) 中或者使用过量的缩合剂而不另用溶剂,在低温、室温或高温下,或在所用溶剂或缩合剂的沸腾温度下进行。如果需要,该环化缩合反应可以在一种或多种合适的 Lewis 酸,例如合适的金属卤化物 (如氯化物) 或磺酸盐 (如三氟甲磺酸盐),包括稀土金属的盐,例如无水三氯化铝、三溴化铝、氯化锌、三氟化硼乙醚化物、四氯化钛,特别是四氯化锡等存在下进行。

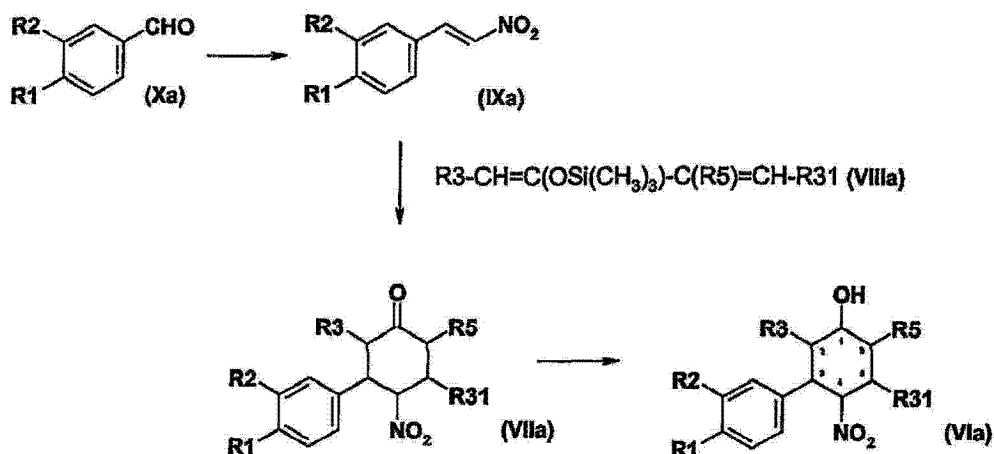
[1352] 与在含氯的缩合剂 (例如五氯化磷) 存在下的环化反应平行,会发生 Har 部分的亲核或亲电子取代反应,得到相应的氯取代的 Har 部分,尤其是在富电子的 Har 基团的情形,例如二甲氧基吡啶基,如 2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基或 2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基,会发生亲电子取代反应,尤其是在带有环形酰胺结构的 Har 基团的情形 (例如 NH- 吡啶酮或 KH- 嘧啶酮),会发生氧基的亲核取代反应。

[1353] 下面的反应方案 2 说明了由相应的式 VIIa 化合物通过羰基的还原反应合成式 VIa 化合物,其中 R1、R2、R3、R31、和 R5 具有以上实施方案 a 中所述含义。上述还原反应的合适还原剂可以包括例如金属氢化物,例如氢化二异丙基铝,硼烷,硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠,氰基硼氢化钠,硼氢化锌,三仲丁基硼氢化钾,三仲丁基硼氢化钠,三仲丁基硼氢化锂,β- 异松蒎烯基 -9- 硼双环 [3. 3. 1] 壬烷等。这些还原剂的优选实例是氰基硼氢化钠、β- 异松蒎烯基 -9- 硼双环 [3. 3. 1] 壬烷和三仲丁基硼氢化钾。上述还原剂的最优选的实例是 β- 异松蒎烯基 -9- 硼双环 [3. 3. 1] 壬烷和三仲丁基硼氢化钾,它们都能立体选择性地制备式 VIa 化合物。“立体选择性”在这里意味着优选得到其中 1 位和 3 位的氢原子位于环己烷环限定的平面的相反位置的式 VIa 化合物。

[1354] 其中 R1、R2、R3、R31、和 R5 具有实施方案 a 中所述含义的式 VIIa 化合物是已知化合物,或是可以通过其中则和 R2 具有上述含义的式 IXa 化合物与其中 R3、R31 和 R5 具有以上实施方案 a 中所述含义的式 VIIIa 化合物反应得到。该环化加成反应以本领域技术人员已知的方式,按照 Diels-Alder (例如 J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 或 J. Org. Chem. 1952, 17, 581 或以下实施例中所述) 反应进行。

[1355] 反应方案 2 :

[1356]



[1357] 其中苯环和硝基彼此处于反式构型的式 VIa 或 Va 化合物,可以按照本领域技术人员已知的方式,转化成相应的顺式化合物,如 J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 或以下实施例中所述。

[1358] 式 VIIa 和 IXa 化合物或是已知化合物,或是可以用已知方式制备。例如,式 IXa 化合物可以如例如 J. Chem. Soc. 1951, 2524 或 J. Org. Chem. 1944, 9, 170 中所述或以下实施例中所述,按照本领域技术人员已知的方式,由相应的式 Xa 化合物制备。

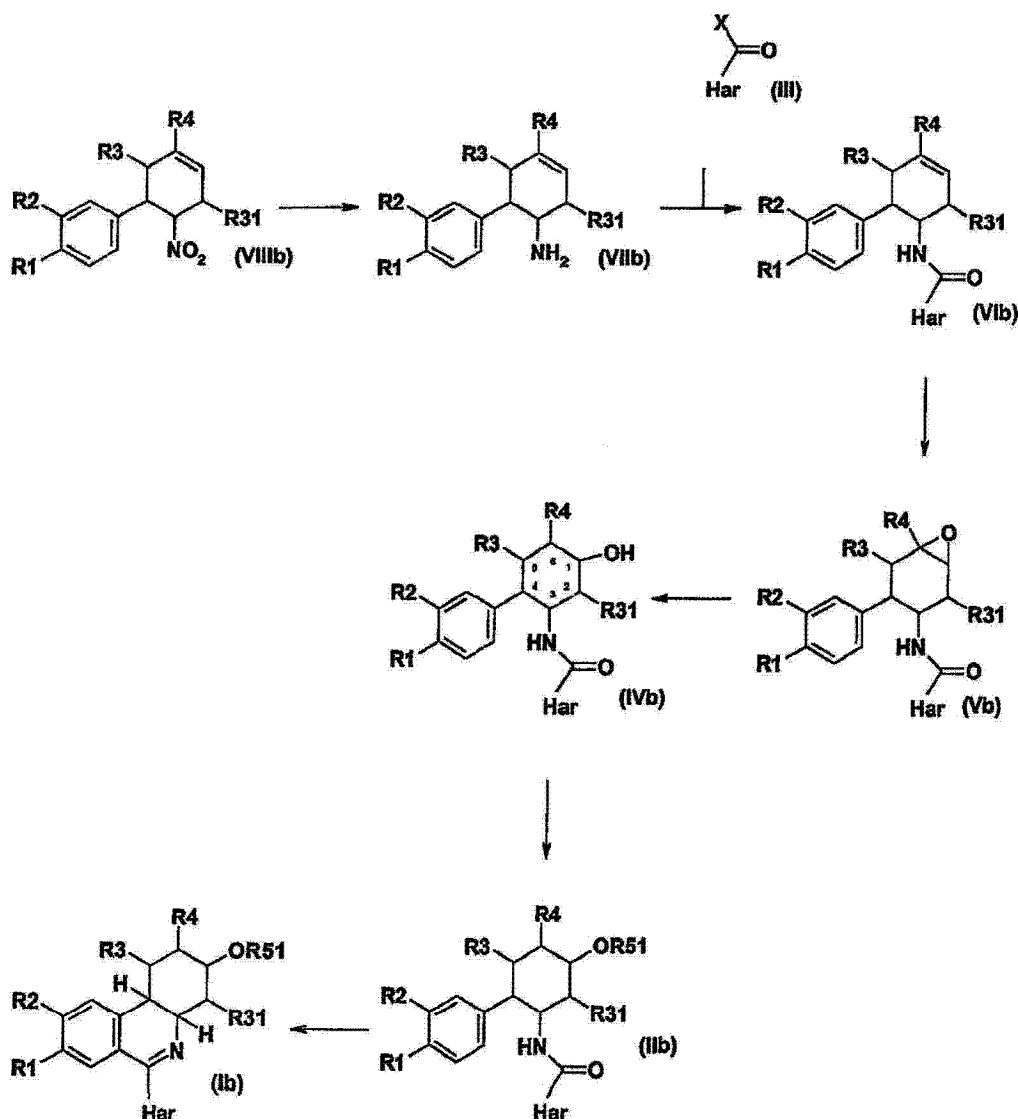
[1359] 其中 R1 和 R2 具有以上在实施方案 a 中所述含义的式 Xa 化合物,或是已知化合物,或是可以按照本领域技术人员已知的方式,如 Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203 中所述制备。

[1360] 根据实施方案 b 的式 Ib 化合物,其中 R1、R2、R3、R31、R4、R51 和 Har 具有以上在实施方案 b 中指出的含义,并且 R51 不是氢,可以按照下面反应方案 3 中所示和说明制备。

[1361] 在反应方案 3 的第一反应步骤中,其中 R1、R2、R3、R31 和 R4 具有以上实施方案 b 中所述含义的式 VIIIb 化合物,其硝基被还原以得到相应的式 VIIb 化合物。该还原反应以本领域技术人员已知的方式,例如在 J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 中所述或以下实施例中所述的方式进行。更具体地说,该还原反应可以例如进行如下:使式 VIIIb 化合物与一种产氢混合物(例如优选金属锌在温和的酸介质如乙酸中)在低级醇如甲醇或乙醇中接触,反应温度为室温或高温,或者最好是在溶剂混合物的沸腾温度。或者是,该还原反应可以通过将硝基以本领域技术人员已知的方式选择性还原来进行,例如在金属催化剂如钯或者最好是 Raney 镍,在合适的溶剂(优选低级醇)中用例如甲酸铵或者优选水合肼作为氢供体进行氢转移反应。

[1362] 反应方案 3:

[1363]



[1364] 得到的式 VIIb 化合物可按照以下实施例中的示例说明,与其中 R6 和 R7 具有以上给出的含义和 X 代表一个合适的离去基团(优选氯原子)的式 III 化合物反应,得到相应的式 VID 化合物。

[1365] 或者是,其中 R1、R2、R3、R31、R4 和 Har 具有以上实施方案 b 给出的含义的式 VIb 化合物,也可以由相应的式 VIIb 化合物和相应的其中 X 为羟基的式 III 化合物与本领域技术人员已知的酰胺键连接试剂反应制备。可以提到的本领域技术人员已知的酰胺连接试剂的实例是碳化二亚胺类(例如,二环己基碳化二亚胺,或者优选是,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐),偶氮二羧酸衍生物(例如偶氮二羧酸二乙酯),脲鎓盐[例如,四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓盐或六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓盐]和 N,N'-羰基二咪唑。在本发明的范围内,优选的酰胺连接试剂是脲鎓盐,尤其是碳化二亚胺,优选的是 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐。

[1366] 在下一步,式 VIb 化合物通过环氧化反应被转化成相应的式 Vb 化合物,这可以如以下实施例中所述或按照本领域普通技术人员已知的方式,使用例如合适的环氧化方法或合适的环氧化试剂如过酸(例如间氯过苯甲酸)或者有机或无机过氧化物(例如二甲基二

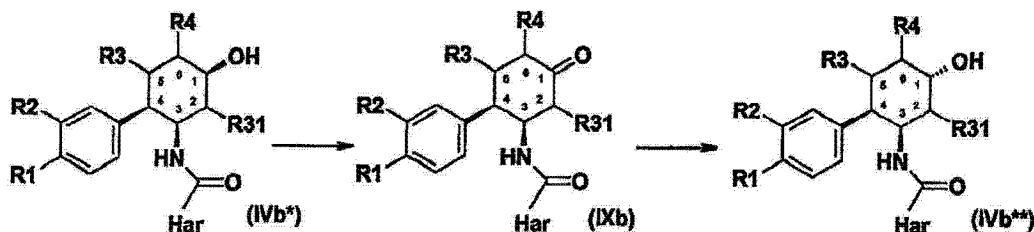
氧杂环丙烷、过氧化氢或过硫酸盐) 进行。

[1367] 所得到的式 Vb 化合物可以用已知方法还原成相应的式 IVb 化合物。更具体地说, 该还原反应可以按照例如在以下实施例中示例说明的硼氢化钠作为还原剂来进行。或者是, 该还原反应也可以用例如氢化锂铝或含有贵金属如二氧化铂或钯和合适的氢供体的还原混合物进行。藉助所述的各个方法, 式 Vb 化合物可以大量地区域选择性地或非对映异构选择性地转化成式 IVb 化合物, 其中 1 位上的羟基和 3 位上的酰氨基位于环己烷环限定的平面的同一侧。

[1368] 另外, 本领域普通技术人员还知道, 手性碳原子, 优选羟基和氢原子所结合的手性碳原子, 其绝对构型可以倒转。例如式 IVb 化合物的 1 位上的碳原子的构型可以任选地倒转。所述的式 IVb 化合物 1 位构型的倒转可以通过本领域技术人员所熟悉的方法实现, 例如, 用合适的离去基团使 1 位衍生转化, 随后在根据 SN2 机制的亲核取代反应中用合适的亲核体取代该离去基团。或者是, 式 IVb 化合物 1 位构型的倒转也可以如以下实施例中示例说明所述, 按照随后在下面反应方案中所示的指定的两步程序得到。更详细地说, 在反应方案 4 中所示的该程序的第一步中, 作为示例的式 IVb * 化合物中 R1、R2 和 Har 具有以下在实施方案 b 中指出的含义, R3、R31 和 R4 是氢, 位置 1 具有 R 构型。该化合物通过氧化反应被转化成相应的式 IXb 化合物。此氧化反应也在常用条件下使用例如氯醌、大气氧、二氧化锰或者最好是铬氧化物作为氧化剂。然后在第二步, 将得到的式 IXb 化合物利用本领域已知的酮基还原反应, 优选金属氢化物, 或者更具体地, 金属硼氢化物例如硼氢化钠, 转化成相应的式 IVb * 化合物, 其中 1 位现在是 S 构型, 于是 1 位上的碳原子的构型现在对于式 IVb * 化合物是倒转的。

[1369] 反应方案 4 :

[1370]



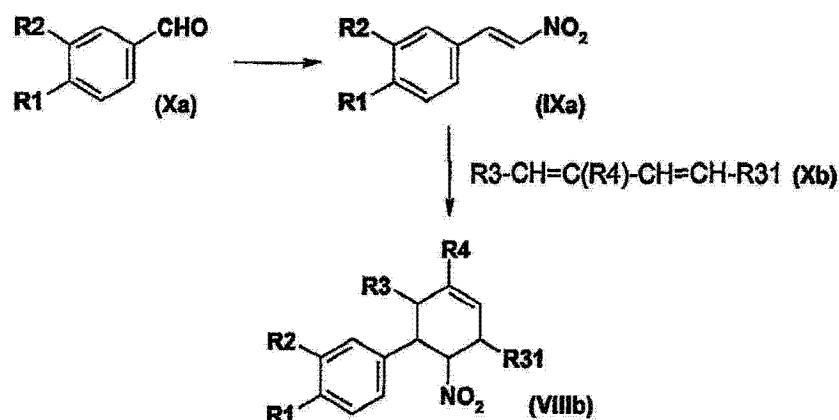
[1371] 在以上列出的反应方案 3 中所示的合成途径的下一反应步骤中, 式 IVb 化合物通过引入非氢的基团 R51 而转化成相应的式 IIb 化合物。这一引入反应按常用方式 (例如通过烷基化或酰化反应) 或按照以下实施例中示例说明的方式进行。

[1372] 异致形成式 Ib 化合物的环化反应 (其中 R1、R2、R3、R31、R4、R51 和 Har 具有以上实施方案 b 中给出的含义, 并且 R51 不是氢) 可以按照例如以下实施例中示例说明的方式, 或与其相近或类似的方式, 或者如以上对实施方案 a 的化合物所述的方式进行。

[1373] 其中 R1、R2、R3、R31 和 R4 具有以上实施方案 b 中所述含义的式 VIIb 化合物, 或是已知的, 或是可以如反应方案 5 中所示, 通过其中 R1 和 R2 具有上述含义的式 IXa 化合物与其中 R3、R31 和 R4 具有以上实施方案 b 中所示含义的式 Xb 化合物反应得到。

[1374] 反应方案 5 :

[1375]



[1376] 在此情形, 环化加成反应以本领域技术人员已知的方式按照 Diels-Alder 反应进行, 如 J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 或 J. Org. Chem. 1952, 17581 或以下实施例中所述进行。

[1377] 其中苯环和硝基彼此处于反式的式 VIIIb 化合物, 可以按照本领域技术人员已知的方法, 例如 J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 或以下实施例中所述, 转化成相应的顺式化合物。

[1378] 式 Xb 化合物或是已知的, 或是可以用已知方式制备。

[1379] 在另一种方法中, 其中 R1、R2、R3、R31、R4、R51 和 Har 具有以上实施方案 b 中给出的含义并且 R1 不是氢的式 IIb 化合物 (特别是这样的式 IIb 化合物, 其中 R1、R2 和 R51 具有以上实施方案 b 中的含义, 并且 R1 不是氢, 而且 R3、R31 和 R4 全是氢) 也可以如反应方案 6 中所示或以下实施例中示例说明的方式得到。

[1380] 在反应方案 6 中概述的合成途径的第一反应步骤中, 式 VIIb 化合物的氨基用技术上已知的保护基团 PG1, 例如叔丁氧羰基, 加以保护。被保护的化合物进行氢化反应, 经两步反应得到式 XIb 化合物。该氢化反应如以下实施例中所述用合适的 (氢) 硼化试剂, 例如 9-BBN、异松茛烯基硼烷等, 或者特别是, 用硼烷-四氢呋喃 ($\text{H}_3\text{B-THF}$) 进行, 最好是在室温下进行。

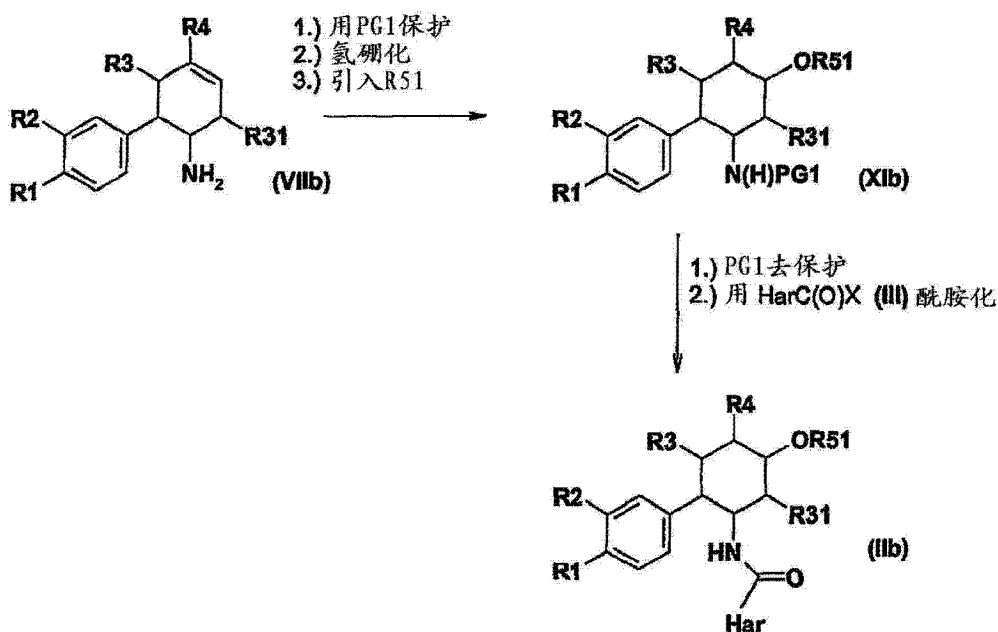
[1381] 得到的化合物随后按照与上述相似的方式引入非氢的 R51 基团, 转化成式 XIb 化合物。

[1382] 在反应方案 6 中所示的反应途径的下一反应步骤中, 式 XIb 化合物通过保护基团 PG1 的去保护和与式 III 化合物的酰胺化反应, 转化成相应的式 IIb 化合物。该反应按常用方式进行, 或者如本发明说明书中或以下实施例中所述进行。

[1383] 如果需要, 通过氢硼化反应得到的该产物, 或者更合适地, 将其 R51 取代衍生物, 利用本领域技术人员已知的方法, 例如层析分离技术, 与所形成的立体和 / 或区域异构的副产物分离。

[1384] 反应方案 6 :

[1385]



[1386] 任选地,式 I 化合物也可以利用本领域普通技术人员已知的方法转化成其它的式 I 化合物。例如,更具体地说,由以下的式 I 化合物,其中

[1387] a) R41 或 R51 是氢,相应的酯化合物可以通过酯化反应得到;

[1388] b) R41 或 R51 是氢,相应的醚化合物可以通过醚化反应得到;

[1389] c) R41 或 R51 是酰基,例如乙酰基,相应的羟基化合物可以通过反酯化(例如皂化)反应得到;

[1390] d) R6 和 / 或 R7 是氯,其它的式 I 化合物可以通过与 N、S 或 O 亲核体的亲核取代反应得到;

[1391] e) R6 是酯基,相应的羧酸可通过皂化反应得到;

[1392] f) R6 是氰基,相应的酯化合物可通过醇解反应,然后将形成的亚氨基酯中间体在例如酸性介质中水解得到;

[1393] g) R6 是氰基,相应的酸化合物可通过醇解反应后,将形成的亚氨基酯中间体在例如碱性介质中水解得到。

[1394] a)、b)、c)、d)、e)、f) 和 g) 中所述的方法,适宜与本领域技术人员已知的方法类似地或者如以下实施例中示例说明的方式进行。

[1395] 式 I 化合物可任选地转化成它们的盐,或者任选地,式 I 化合物的盐可任选地转化成游离化合物。

[1396] 此外,式 I 化合物可以任选地借助例如过氧化氢在甲醇中,或间氯过苯甲酸在二氯甲烷中,转化成其 N-氧化物。本领域技术人员在其专业知识的基础上熟悉进行 N-氧化反应专门需要的反应条件。

[1397] 本领域技术人员还知道,如果起始化合物或中间化合物有多个反应中心,则可能必须利用保护基团暂时封闭一个或多个反应中心,以便反应专一地在所希望的反应中心上进行。关于大量已证实的保护基团的使用的详细说明可在例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, J.Green and P.Wuts(John Wiley&Sons, Inc.1999, 第 3 版)或“Protecting Groups(Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group”,

P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000) 中找到。

[1398] 本发明的物质按照已知的方式分离和纯化,例如,减压蒸除溶剂,将得到的残余物自合适的溶剂中重结晶,或用常用的纯化方法之一纯化,例如,在合适载体材料上柱层析。

[1399] 将游离化合物溶于含有或随后加入所要的酸或碱的溶剂(例如酮,如丙酮、甲乙酮或甲基异丁基酮;醚,例如乙醚、四氢呋喃或二氧杂环己烷;氯化烃,如二氯甲烷或氯仿;或低分子量的脂肪醇,例如乙醇或异丙醇)中,可以得到盐。通过过滤,再沉淀,加入该加成盐的非溶剂进行沉淀,或蒸发溶剂等方法得到盐。得到的盐通过碱化或酸化可以转化成游离化合物,它又可以转化成盐。用这种方式,可以将药理上不可接受的盐转化成药理上可接受的盐。

[1400] 本发明化合物的溶剂化物或者特别是水化物,可以用本身已知的方式,例如在合适的溶剂存在下制备。水化物可以由水或者水与极性有机溶剂(例如醇,如甲醇,乙醇或异丙醇,或者酮,如丙酮)的混合物中得到。

[1401] 本发明中的这些转化方法适宜按照与本领域技术人员熟悉的方法相近或类似的方式进行。

[1402] 本领域技术人员根据其知识和本发明说明书中列出和说明的合成途径,知道如何发现式 I 化合物的其它可能的合成途径。所有这些其它可能的合成途径也都是本发明的一部分。

[1403] 已经详细说明了本发明,但本发明的范围不仅限于所描述的特征或实施方案。对于本领域技术人员,根据已知的技术知识和/或特别是本发明的公开内容(例如明确公开、含蓄公开和内在公开的内容),显然可以对本发明进行修改、模拟、变动、衍生、类似化和调节,而不偏离由所附权利要求的范围限定的本发明的精神和范围。

[1404] 以下实施例是用来进一步说明本发明而不是对它的限制。同样,其制备未曾明确说明的其它式 I 化合物可以按照相近或类似的方式,或本领域技术人员熟悉的方式,用常用的工艺技术制备。

[1405] 在以下实施例中作为最终化合物提到的任何或所有化合物及其盐、N-氧化物和 N-氧化物的盐,是本发明的优选主题。

[1406] 在实施例中,m.p 代表熔点,h 代表小时,min 代表分,R_f 是薄层色谱中的保留因子,s.p 为烧结温度、EF 为经验式,MW 为分子量,MS 为质谱,M 为分子离子,fnd 指实验值,Calc. 指计算值,其它的缩写具有专业人员常用的含义。

[1407] 按照立体化学中的常见作法,使用符号 RS 和 SR 代表外消旋物的各手性中心的具体构型。更详细地说,例如,术语“(2RS,4aRS,10bRS)”意味着一种外消旋物(外消旋混合物)包含一种具有构型(2S,4aR,10bR)的对映体和具有构型(2S,4aS,10bS)的另一种对映体。

[1408] 实施例

[1409] 最终化合物

[1410] 1. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1411] 将溶在 1ml 二氯甲烷和 9ml 甲醇中的 423mg 乙酸(2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯(实施例

18) 加到 152mg 碳酸铯中, 搅拌溶液 19 小时。将反应混合物吸附在硅胶上, 用急骤层析法纯化, 得到 229mg 标题化合物, 为无色泡沫状物。

[1412] EF : $C_{23}H_{28}N_2O_5$;

[1413] MW : 计算值 412. 49

[1414] MS : 实验值 413. 3 (MH^+)

[1415] 由下面明确提到或叙述的 (化合物 18 至 34), 或可用本领域技术人员已知的方式或与本文所述实施例相近或类似的方式制备的合适的酯化合物出发, 按照实施例 1 中的步骤, 得到以下化合物 2 至 17, 以及其它相关的未明确说明的化合物。

[1416] 2. (2RS, 4aRS, 10bRS) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(3- 甲基 -3H- 咪唑 -4- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1417] EF : $C_{24}H_{25}N_3O_3S$;

[1418] MW : 计算值 355. 44

[1419] MS : 实验值 356. 3 (MH^+)

[1420] 3. (2RS, 4aRS, 10bRS) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 吡啶 -3- 基噻唑 -4- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1421] EF : $C_{24}H_{25}N_3O_3S$;

[1422] MW : 计算值 435. 55

[1423] MS : 实验值 436. 2 (MH^+)

[1424] 4. (2RS, 4aRS, 10bRS) -9- 乙氧基 -6- 异噻唑 -5- 基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1425] EF : $C_{19}H_{22}N_2O_4$; MW : 计算值 342. 4

[1426] MS : 实验值 343. 2 (MH^+)

[1427] 5. (2RS, 4aRS, 10bRS) -8, 9- 二甲氧基 -6- 吡啶 -4- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1428] EF : $C_{20}H_{22}N_2O_3$; MW : 计算值 338. 41

[1429] MS : 实验值 339. 4 (MH^+)

[1430] 6. (2RS, 4aRS, 10bRS) -8, 9- 二甲氧基 -6- 吡啶 -3- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1431] EF : $C_{20}H_{22}N_2O_3$, MW : 计算值 338. 41

[1432] MS : 实验值 339. 3 (MH^+)

[1433] 7. (2RS, 4aRS, 10bRS) -8, 9- 二甲氧基 -6-(6- 吗啉 -4- 基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1434] EF : $C_{24}H_{29}N_3O_4$, MW : 计算值 423. 52

[1435] MS : 实验值 424. 4 (MH^+)

[1436] 8. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- 苯并 [1, 2, 5] 噻二唑 -5- 基 -9-(1, 1- 二氟甲氧基) -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1437] EF : $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$; MW : 计算值 415. 4

[1438] MS : 实验值 416. 2 (MH^+)

[1439] 9. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- 苯并 [1, 2, 5] 噻二唑 -5- 基 -9-(2, 2- 氟乙氧基) -8- 甲

氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1440] EF : $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$; MW 计算值 : 429. 43

[1441] MS 实验值 : 430. 3 (MH^+)

[1442] 10. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- 苯并 [1, 2, 5] 噻二唑 -5- 基 -8- (1, 1- 二氟甲氧基) -9- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1443] EF : $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$; MW 计算值 : 415. 4

[1444] MS 实验值 : 416. 3 (MH^+)

[1445] 11. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- (2, 3- 二氢苯并 [1, 4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1446] EF : $C_{24}H_{27}NO_5$; MW 计算值 : 409. 49

[1447] MS 实验值 : 410. 3 (MH^+)

[1448] 12. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- 苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1449] EF : $C_{23}H_{25}NO_5$; MW 计算值 : 395. 46

[1450] MS 实验值 : 396. 2 (MH^+)

[1451] 13. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- 苯并噻唑 -6- 基 -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1452] EF : $C_{23}H_{24}N_2O_3S$; MW 计算值 : 408. 52

[1453] MS 实验值 : 409. 2 (MH^+)

[1454] 14. (2RS, 4aRS, 10bRS) -8, 9- 二甲氧基 -6- 喹啉 -6- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1455] EF : $C_{24}H_{24}N_2O_3$; MW 计算值 : 388. 47

[1456] MS 实验值 : 389. 4 (MH^+)

[1457] 15. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- (2, 2- 二氟苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基) -8, 9- 二甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1458] EF : $C_{22}H_{21}F_2NO_5$; MW 计算值 : 417. 41

[1459] MS 实验值 : 418. 4 (MH^+)

[1460] 16. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- 苯并 [1, 2, 5] 噻二唑 -5- 基 -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1461] EF : $C_{22}H_{23}N_3O_4$; MW 计算值 : 393. 45

[1462] MS 实验值 : 394. 3 (MH^+)

[1463] 17. (2RS, 4aRS, 10bRS) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- (1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1464] 18. 乙酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) -6- (2, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1465] 将 1. 67g 五氯化磷悬浮在 5ml 二氯甲烷中。加入溶在 15ml 二氯甲烷中的 1. 227g 粗制的乙酸 (1RS, 3RS, 4RS) -4- { [1- (2, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) 甲酰基] 氨基 } -3- (3- 乙氧基 -4- 甲氧基苯基) 环己基酯 (化合物 A1), 室温下搅拌该反应混合物过夜。将反应混合物用冰浴冷却, 加入 20ml 三乙胺, 然后在激烈搅拌下加 10ml 水。分离有机层, 浓缩, 粗产物

用急骤层析法纯化,得到 715mg 标题化合物。

[1466] EF : $C_{25}H_{30}N_2O_6$;MW 计算值 :454. 53

[1467] MS 实验值 :455. 2 (MH⁺)

[1468] 从以下明确叙述或说明的起始物 (化合物 A2 至 A17) 或者可以用本领域技术人员已知的方式或与本文所述实施例相近或相似的方式制备的起始物出发,以下化合物 19 至 34 以及其它相关的未明确描述的类似化合物按照与实施例 18 中所述相同的方式得到。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸例如四氯化锡存在下进行。

[1469] 19. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(3- 甲基 -3H- 咪唑 -4- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1470] EF : $C_{22}H_{27}N_3O_4$;MW 计算值 :397. 48

[1471] MS 实验值 :398. 2 (MH⁺)

[1472] 20. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 吡啶 -3- 基 噻唑 -4- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1473] EF : $C_{26}H_{27}N_3O_4S$;MW 计算值 :477. 59

[1474] MS 实验值 :478. 2 (MH⁺)

[1475] 21. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9- 乙氧基 -6- 异噻唑 -5- 基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1476] EF : $C_{21}H_{24}N_2O_5$;MW 计算值 :384. 44

[1477] MS 实验值 :385. 2 (MH⁺)

[1478] 22. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9- 二甲氧基 -6- 吡啶 -4- 基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1479] EF : $C_{22}H_{24}N_2O_4$;MW 计算值 :380. 45

[1480] MS 实验值 :381. 3 (MH⁺)

[1481] 23. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9- 二甲氧基 -6- 吡啶 -3- 基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1482] EF : $C_{22}H_{24}N_2O_4$;MW 计算值 :380. 45

[1483] MS 实验值 :381. 3 (MH⁺)

[1484] 24. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9- 二甲氧基 -6-(6- 吗啉 -4- 基吡啶 -3- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1485] EF : $C_{26}H_{31}N_3O_5$;MW 计算值 :465. 44

[1486] MS 实验值 :466. 4 (MH⁺)

[1487] 25. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -5- 基 -9-(1,1- 二氟甲氧基)-8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1488] EF : $C_{23}H_{21}F_2N_3O_5$;MW 计算值 :457. 44

[1489] MS 实验值 :458. 2 (MH⁺)

[1490] 26. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -5- 基 -9-(2,2- 二氟乙氧基)-8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1491] EF : $C_{24}H_{23}F_2N_3O_5$;MW 计算值 :471. 46

[1492] MS 实验值 :472. 2 (MH⁺)

[1493] 27. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -5- 基 -8-(1,1- 二氟甲氧基) -9- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1494] EF :C₂₃H₂₁F₂N₃O₅;MW 计算值 :457.44

[1495] MS 实验值 :458.2 (MH⁺)

[1496] 28. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,3- 二氢苯并 [1,4] 二氧杂环己烯 -6- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1497] EF :C₂₆H₂₉F₂N₂O₆;MW 计算值 :451.52

[1498] MS 实验值 :452.3 (MH⁺)

[1499] 29. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1500] EF :C₂₅H₂₇N₂O₆;MW 计算值 :437.5

[1501] MS 实验值 :438.2 (MH⁺)

[1502] 30. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6- 苯并噻唑 -6- 基 -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1503] EF :C₂₅H₂₅N₂O₄S;MW 计算值 :450.56

[1504] MS 实验值 :451.2 (MH⁺)

[1505] 31. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9- 二甲氧基 -6- 喹啉 -6- 基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1506] EF :C₂₆H₂₆N₂O₄;MW 计算值 :430.51

[1507] MS 实验值 :431.3 (MH⁺)

[1508] 32. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,2- 二氟苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基) -8,9- 二甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1509] EF :C₂₄H₂₃F₂N₂O₆;MW 计算值 :459.48

[1510] MS 实验值 :460.3 (MH⁺)

[1511] 33. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6- 苯并 [1,2,5] 噻二唑 -5- 基 -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1512] EF :C₂₄H₂₅N₃O₅;MW 计算值 :435.48

[1513] MS 实验值 :436.3 (MH⁺)

[1514] 34. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(1- 甲基 1H- 咪唑 -2- 基) -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1515] EF :C₂₂H₂₇N₃O₄;MW 计算值 :397.48

[1516] MS 实验值 :398.2

[1517] 35. 5-((2RS,4aRS,10bRS)-9- 乙氧基 -2- 羟基 -9- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -6- 基) 吡啶 -2- 羧酸甲酯

[1518] 532mg 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(6- 氰基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯 (化合物 44) 和 248mg 碳酸铯在 10ml 甲醇 (可任选加入 2ml 二氯甲烷) 中搅拌 19 小时。除去溶剂,残余物层析纯化,得到 434mg 相应的亚氨基酯 (分子量计算值 409.49,实验值 MH⁺410.3)。

[1519] 将 183mg 亚氨基酯溶在 15ml 1M 盐酸中并搅拌 5 小时,加入 Na₂HPO₄ (pH = 10 ~

11),用二氯甲烷萃取。脱水(Na_2SO_4)后除去溶剂,得到161mg无色泡沫状标题化合物。

[1520] EF: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$;MW 计算值:410.47

[1521] MS 实验值:411.3

[1522] 36. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-菲啶-2-醇

[1523] 从化合物45出发,按照与实施例1所述的类似方式得到标题化合物。

[1524] EF: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$;MW 计算值:448.47

[1525] MS 实验值:449.3

[1526] 37. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-8-甲氧基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1527] 从化合物46出发,按照与实施例1所述的类似方式得到标题化合物。

[1528] EF: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$;MW 计算值:418.44

[1529] MS 实验值:419.2

[1530] 38. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-8-甲氧基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1531] 从化合物47出发,按照与实施例1所述的类似方式得到标题化合物。

[1532] EF: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$;MW 计算值:473.52

[1533] MS 实验值:473.4

[1534] 39. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-8-甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1535] 从化合物48出发,按照与实施例1所述的类似方式得到标题化合物。

[1536] EF: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$;MW 计算值:388.42

[1537] MS 实验值:389.3

[1538] 40. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-6-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1539] 从化合物49出发,按照与实施例1所述的类似方式,得到标题化合物。

[1540] EF: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$;MW 计算值:449.46

[1541] MS 实验值:450.2

[1542] 41. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(2,2-二氟乙氧基)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1543] 从化合物50出发,按照与实施例1所述的类似方式,得到标题化合物。

[1544] EF: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$;MW 计算值:448.47

[1545] MS 实验值:449.3

[1546] 42. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-8,9-二甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1547] 从化合物51出发,按照与实施例1所述的类似方式,得到标题化合物。

[1548] EF: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$;MW 计算值:398.46

[1549] MS 实验值:399.4

[1550] 43. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,

2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1551] 从化合物 52 出发,按照与实施例 1 所述的类似方式,得到标题化合物。

[1552] EF : $C_{23}H_{28}N_2O_5$;MW 计算值 :412. 49

[1553] MS 实验值 :413. 2

[1554] 从下面明确叙述或说明的相应的起始化合物 (化合物 A18 至 A26) 出发,按照在实施例 18 中所述的步骤,得到以下的化合物 44 至 52。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1555] 44. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(6- 氰基吡啶 -3- 基)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1556] EF : $C_{24}H_{25}N_3O_4$;MW 计算值 :419. 48

[1557] 45. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2- 二氟乙氧基)-6-(2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基)-8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1558] EF : $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$;MW 计算值 :490. 51

[1559] MS 实验值 :491. 2

[1560] 46. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2- 二氟乙氧基)-8- 甲氧基 -6-(2- 甲氧基吡啶 -3- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1561] EF : $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$;MW 计算值 :460. 48

[1562] MS 实验值 :461. 2

[1563] 47. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2- 二氟乙氧基)-8- 甲氧基 -6-(6- 吗啉 -4- 基吡啶 -3- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1564] EF : $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$;MW 计算值 :516. 56

[1565] 48. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2- 二氟乙氧基)-8- 甲氧基 -6- 吡啶 -3- 基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1566] EF : $C_{23}H_{24}F_2N_2O_4$;MW 计算值 :430. 46

[1567] MS 实验值 :431. 3

[1568] 49. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2- 二氟乙氧基)-6-(2,6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基)-8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1569] EF : $C_{24}H_{27}F_2N_3O_6$;MW 计算值 :491. 50

[1570] MS 实验值 :492. 2

[1571] 50. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(2,2- 二氟乙氧基)-6-(2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基)-9- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1572] EF : $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$;MW 计算值 :490. 51

[1573] MS 实验值 :491. 3

[1574] 51. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基)-8,9- 二甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1575] EF : $C_{28}H_{28}N_2O_6$;MW 计算值 :440. 5

[1576] MS 实验值 :441. 3

[1577] 52. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6- 二甲氧基吡啶 -4- 基)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

- [1578] EF : $C_{25}H_{30}N_2O_6$; MW 计算值 : 454. 53
- [1579] MS 实验值 : 455. 2
- [1580] 53. (2RS, 4aRS, 10bRS) -6-(3- 氯 -2, 6- 二甲氧基吡啶 -4- 基) -9-(2, 2- 二氟乙氧基) -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1581] 从化合物 54 出发, 按照与实施例 1 所述的类似方式, 得到标题化合物。
- [1582] EF : $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_5$; MW 计算值 : 482. 92
- [1583] MS 实验值 : 483. 2/485. 2
- [1584] 54. 乙酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) -6-(3- 氯 -2, 6- 二甲氧基吡啶 -4- 基) -9-(2, 2- 二氟乙氧基) -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯
- [1585] 从化合物 A27 出发, 按照与实施例 18 的相同步骤, 得到标题化合物。如果需要, 环化反应可在催化数量的 Lewis 酸 (如四氯化锡) 存在下进行。
- [1586] EF : $C_{25}H_{27}ClF_2N_2O_6$; MW 计算值 : 524. 95
- [1587] MS 实验值 : 525. 3
- [1588] 55. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 嘧啶 -5- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1589] 从化合物 68 出发, 按照与实施例 1 相似的方法得到标题化合物。
- [1590] EF : $C_{20}H_{23}N_3O_3$; MW 计算值 : 353. 42
- [1591] MS 实验值 : 354. 3
- [1592] 56. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(6- 吡唑 -1- 基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1593] 从化合物 69 出发, 按照与实施例所述的相似方式, 得到标题化合物。
- [1594] EF : $C_{24}H_{26}N_4O_3$; MW 计算值 : 418. 5
- [1595] MS 实验值 : 419. 4
- [1596] $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$
- [1597] 57. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(3, 4, 5, 6- 四氢 -2H-[1, 2'] 联吡啶 -5'- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1598] 从化合物 70 出发, 按照与实施例 1 所述类似的方式, 得到标题化合物。
- [1599] EF : $C_{26}H_{33}N_3O_3$; MW 计算值 : 435. 57
- [1600] MS 实验值 : 436. 4
- [1601] 58. 6-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基) 烟酸甲酯
- [1602] 从化合物 71 出发, 按照与实施例 1 所述类似的方式, 得到标题化合物。
- [1603] EF : $C_{23}H_{26}N_2O_5$; MW 计算值 : 410. 47
- [1604] MS 实验值 : 411. 3
- [1605] $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$
- [1606] 59. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1607] 从化合物 72 出发, 按照与实施例 1 所述类似的方法, 得到标题化合物。
- [1608] EF : $C_{21}H_{25}N_3O_4$; MW 计算值 : 383. 45

- [1609] MS 实验值 :384. 3
- [1610] 60. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2, 4, 6- 三甲氧基嘧啶 -5- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1611] 从化合物 73 出发, 按照与实施例 1 所述类似的方法, 得到标题化合物。
- [1612] EF :C₂₃H₂₉N₃O₆;MW 计算值 :443. 5
- [1613] MS 实验值 :444. 3
- [1614] 61. (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1615] 从化合物 74 出发, 按照与实施例 1 所述类似的方式得到标题化合物。
- [1616] EF :C₂₂H₂₇N₃O₅;MW :计算值 413. 48
- [1617] MS 实验值 :414. 3
- [1618] 62. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(5- 甲基吡嗪 -2- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1619] 从化合物 75 出发, 按照与实施例 1 所述相似的方式, 得到标题化合物。
- [1620] EF :C₂₁H₂₅N₃O₃;MW 计算值 :367. 45
- [1621] MS 实验值 :368. 3
- [1622] 63. (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6- 二甲氧基嘧啶 -4- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1623] 从化合物 76 出发, 按照与实施例 1 所述相似的方式, 得到标题化合物。
- [1624] EF :C₂₂H₂₇N₃O₅;MW 计算值 :413. 48
- [1625] MS 实验值 :414. 3
- [1626] $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$
- [1627] 64. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -6-(6- 咪唑 -1- 基吡啶 -3- 基) -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1628] 从化合物 77 出发, 按照与实施例 1 所述相似的方式, 得到标题化合物。
- [1629] EF :C₂₄H₂₆N₄O₃;MW 计算值 :418. 5
- [1630] MS 实验值 :419. 3
- [1631] 65. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 吡嗪 -2- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1632] 从化合物 78 出发, 按照与实施例 1 所述相似的方式, 得到标题化合物。
- [1633] EF :C₂₀H₂₃N₃O₃;MW 计算值 :353. 42
- [1634] MS 实验值 :354. 3
- [1635] 66. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -9- 甲氧基 -6-(1- 甲基 -1H- 苯并三唑 -5- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇
- [1636] 从化合物 79 出发, 按照与实施例 1 所述相似的方式, 得到标题化合物。
- [1637] EF :C₂₃H₂₆N₄O₃;MW 计算值 :406. 49
- [1638] MS 实验值 :407. 2
- [1639] $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$
- [1640] 67. (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(4- 甲氧基 -1, 3- 二甲基 -1H- 吡唑

并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1641] 从化合物 80 出发,按照与实施例 1 所述相似的方式,得到标题化合物。

[1642] EF : $C_{25}H_{30}N_4O_4$;MW 计算值 :450. 54

[1643] MS 实验值 :451. 4

[1644] 从下面明确叙述或说明的相应起始物出发 (化合物 A28 至 A40),按照实施例 18 中所述步骤,得到以下化合物 68 至 80。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1645] 68. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 嘧啶 -5- 基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1646] EF : $C_{22}H_{25}N_3O_4$;MW 计算值 :395. 46

[1647] MS 实验值 :396. 3

[1648] 69. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- (6- 吡啶 -1- 基吡啶 -3- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1649] EF : $C_{28}H_{28}N_4O_4$;MW 计算值 :460. 54

[1650] MS 实验值 :461. 3

[1651] 70. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- (3,4,5,6- 四氢 -2H-[1,2'] 联吡啶 -5' - 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1652] EF : $C_{28}H_{35}N_3O_4$;MW 计算值 :477. 61

[1653] MS 实验值 :478. 4

[1654] 71. 6- ((2R,4aR,10bR)-2- 乙酰氧基 -9- 乙氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -6- 基) 烟酸甲酯

[1655] EF : $C_{26}H_{28}N_2O_6$;MW 计算值 :452. 51

[1656] MS 实验值 :453. 3

[1657] 72. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9- 乙酰氧基 -8- 甲氧基 -6- (2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1658] EF : $C_{23}H_{27}N_3O_5$;MW 计算值 :425. 49

[1659] MS 实验值 :426. 3

[1660] 73. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- (2,4,6- 三甲氧基嘧啶 -5- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1661] EF : $C_{25}H_{31}N_3O_7$;MW 计算值 :485. 54

[1662] MS 实验值 :486. 3

[1663] 74. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-6- (2,4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1664] EF : $C_{24}H_{29}N_3O_6$;MW 计算值 :455. 52

[1665] MS 实验值 :456. 3

[1666] 75. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- (5- 甲基吡嗪 -2- 基)-1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1667] EF : $C_{23}H_{27}N_3O_4$;MW 计算值 :409. 49

[1668] MS 实验值 :410. 13

[1669] 76. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6-二甲氧基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-基酯

[1670] EF :C₂₄H₂₉N₃O₆;MW 计算值 :455. 52

[1671] MS 实验值 :456. 3

[1672] 77. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-基酯

[1673] EF :C₂₆H₂₈N₄O₄;MW 计算值 :460. 55

[1674] MS 实验值 :461. 3

[1675] 78. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-基酯

[1676] EF :C₂₂H₂₅N₃O₄;MW 计算值 :395. 46

[1677] MS 实验值 :396. 3

[1678] 79. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9-乙氧基-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-基酯

[1679] EF :C₂₅H₂₈N₄O₄;MW 计算值 :448. 53

[1680] MS 实验值 :449. 3

[1681] 80. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-甲氧基-1, 3-二甲基-1H-吡唑并 [3, 4-b] 吡啶-5-基)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-基酯

[1682] EF :C₂₇H₃₂N₄O₅;MW 计算值 :492. 58

[1683] MS 实验值 :493. 4

[1684] 81. (2S, 4aS, 10bS) -6-(2, 6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-醇

[1685] 此标题化合物可以通过用下面“最终化合物一章结尾处所述的柱子对相应的外消旋物进行层析分离 (实施例 1) 得到。

[1686] EF :C₂₃H₂₈N₂O₆;MW 计算值 :412. 49

[1687] MS 实验值 :413. 3

[1688] 82. (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-醇

[1689] 从化合物 83 出发, 按照与实施例 1 所述类似的方式, 得到标题化合物。

[1690] 或者是, 标题化合物可以用下面在“最终化合物”一章结尾处所述的柱子, 对相应的外消旋物进行层析分离 (实施例 1) 得到。

[1691] EF :C₂₃H₂₈N₂O₅;MW 计算值 :412. 49

[1692] MS 实验值 :413. 3

[1693] 83. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-六氢菲啶-2-基酯

[1694] 从化合物 A41 出发, 按照实施例 18 的步骤得到标题化合物。如果需要, 环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1695] EF :C₂₅H₃₀N₂O₆;MW 计算值 :454. 53

[1696] MS 实验值 :455. 3

[1697] 84. (3SR, 4aRS, 10bRS)-8,9-二甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1698] 从化合物 85 出发,按照与实施例 1 所述相似的方式得到标题化合物。

[1699] EF : $C_{20}H_{22}N_2O_3$;MW 计算值 :338. 41

[1700] MS 实验值 :339. 3

[1701] 85. 乙酸 (3SR, 4aRS, 10bRS)-8,9-二甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1702] 从化合物 A42 出发,按照实施例 18 中的步骤得到标题化合物。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1703] EF : $C_{22}H_{24}N_2O_4$;MW 计算值 :380. 45

[1704] MS 实验值 :381. 3

[1705] 86. (2R, 4aR, 10bR)-6-(4-氯-2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1706] 从化合物 87 出发,按照与实施例所述相似的步骤,得到标题化合物。

[1707] EF : $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$;MW 计算值 :446. 94

[1708] MS 实验值 :447. 3

[1709] 87. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR)-6-(4-氯-2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1710] 从化合物 A41 出发,按照实施例 83 中的步骤得到作为副产物的标题化合物。

[1711] EF : $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$;MW 计算值 :488. 97

[1712] MS 实验值 :489. 2

[1713] 从下面明确叙述或说明的(化合物 96-103)或是可以用本领域技术人员已知的方式或与下述实施例相近或类似的方式制备的合适的酯化合物出发,按照与实施例 1 中相同的步骤,得到化合物 88 至 95 以及其它相关的、未明确说明的类似化合物。

[1714] 88. (2R, 4aR, 10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲硫烷基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1715] $C_{22}H_{26}N_2O_3S$

[1716] 计算值 :398. 53

[1717] 实验值 (MH^+) :399. 2

[1718] 89. (2R, 4aR, 10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-甲基-2-甲硫烷基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1719] $C_{22}H_{27}N_3O_3S$

[1720] 计算值 :413. 54

[1721] 实验值 (MH^+) :414. 2

[1722] 90. (2R, 4aR, 10bR)-6-(5-氯-2-甲硫烷基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1723] $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$

[1724] 计算值 :433. 96

[1725] 实验值 (MH^+) :434. 2 和 436. 2

[1726] 91. (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1727] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1728] 计算值:382.46

[1729] 实验值 (MH^+):383.2

[1730] 92. 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮

[1731] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1732] 计算值:382.46

[1733] 实验值 (MH^+):383.2

[1734] 93. (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1735] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1736] 计算值:382.46

[1737] 实验值 (MH^+):383.3

[1738] 94. (2R,4aR,10bR)-6-(4-氯-2-二甲基氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1739] $C_{22}H_{27}ClN_4O_3$

[1740] 计算值:430.94

[1741] 实验值 (MH^+):431.3 和 433.2

[1742] 95. (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1743] $C_{23}H_{30}N_4O_4$

[1744] 计算值:426.52

[1745] 实验值 (MH^+):427.3

[1746] 从下面明确叙述或说明的相应起始化合物(化合物A43至A50)出发,按照实施例18中的步骤,得到下列化合物96至103。如果需要,环化反应可以在催化数量的Lewis酸如四氢化锡存在下进行。

[1747] 96. 乙酸(2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲硫烷基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1748] $C_{24}H_{28}N_2O_4S$

[1749] 计算值:440.57

[1750] 实验值 (MH^+):441.2

[1751] 97. 乙酸(2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(4-甲基-2-甲硫烷基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1752] $C_{24}H_{29}N_3O_4S$

[1753] 计算值:455.58

[1754] 实验值 (MH^+):456.2

[1755] 98. 乙酸(2R,4aR,10bR)-6-(5-氯-2-甲硫烷基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基

基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1756] $C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$

[1757] 计算值 :476. 00

[1758] 实验值 (MH^+) :476. 2 和 478. 1

[1759] 99. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 甲氧基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1760] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1761] 计算值 :424. 50

[1762] 实验值 (MH^+) :425. 3

[1763] 100. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(1- 甲基 -6- 氧基 -1, 6- 二氢吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1764] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1765] 计算值 :424. 50

[1766] 实验值 (MH^+) :425. 3

[1767] 101. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1768] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1769] 计算值 :424. 50

[1770] 实验值 (MH^+) :425. 2

[1771] 102. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -6-(4- 氯 -2- 二甲基氨基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1772] 此标题化合物由化合物 A50 在所用的环化条件下得到。

[1773] $C_{24}H_{29}ClN_4O_4$

[1774] 计算值 :472. 98

[1775] 实验值 (MH^+) :473. 3 和 475. 2

[1776] 103. 乙酸 (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲基氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1777] $C_{25}H_{32}N_4O_5$

[1778] 计算值 :468. 56

[1779] 实验值 (MH^+) :469. 3

[1780] 由以下明确叙述或说明的 (化合物 111 至 117) 或可以用本领域技术人员已知的方式或与本文所述实施例相近或类似的方式制备的合适的酯化合物出发, 按照实施例 1 中的步骤, 可以得到以下化合物 104 至 110。

[1781] 104. (2R, 4aR, 10bR) -6-(4, 6- 二乙氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1782] $C_{25}H_{32}N_2O_5$

[1783] 计算值 :440. 54

[1784] 实验值 (MH^+) :441. 3

[1785] 105. (2R, 4aR, 10bR) -6-(4, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2,

3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1786] $C_{23}H_{28}N_2O_5$

[1787] 计算值 :412. 49

[1788] 实验值 (MH^+) :413. 3

[1789] 106. (2R,4aR,10bR) -6-(2- 二甲基氨基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1790] $C_{22}H_{28}N_4O_3$

[1791] 计算值 :396. 49

[1792] 实验值 (MH^+) :397. 3

[1793] 107. (2R,4aR,10bR) -6-(5,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1794] $C_{23}H_{28}N_2O_5$

[1795] 计算值 :412. 49

[1796] 108. (2R,4aR,10aR) -9- 乙氧基 -6-(5- 乙氧基 -6- 甲氧基吡啶 -3- 基) -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1797] $C_{24}H_{30}N_2O_5$

[1798] 计算值 :426. 52

[1799] 109. (2R,4aR,10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 甲硫烷基嘧啶 -5- 基) -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 醇

[1800] $C_{21}H_{25}N_3O_3S$

[1801] 计算值 :399. 52

[1802] 110. 5-((2R,4aR,10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -6- 基) -1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮

[1803] $C_{21}H_{25}N_3O_4$

[1804] 计算值 :383. 45

[1805] 从下面明确叙述或说明的相应起始化合物 (化合物 A51 至 A57) 出发,按照实施例 18 中的步骤,可以得到以下化合物 111 至 117。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1806] 111. 乙酸 (2R,4aR,10bR) -6-(4,6- 二乙氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1807] $C_{27}H_{34}N_2O_6$

[1808] 计算值 :482. 58

[1809] 实验值 (MH^+) :483. 3

[1810] 112. 乙酸 (2R,4aR,10bR) -6-(4,6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1811] $C_{25}H_{30}N_2O_6$

[1812] 计算值 :454. 53

[1813] 实验值 (MH^+) :455. 3

[1814] 113. 乙酸 (2R,4aR,10bR) -6-(2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1,

2,3,4,4a,10b- 六氢菲啶 -2- 基酯

[1815] $C_{24}H_{30}N_4O_4$

[1816] 计算值 :438. 53

[1817] 实验值 (MH^+) :439. 3

[1818] 114. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-6-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1819] $C_{25}H_{30}N_2O_6$

[1820] 计算值 :454. 53

[1821] 115. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1822] $C_{26}H_{32}N_2O_6$

[1823] 计算值 :468. 55

[1824] 116. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲硫烷基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1825] $C_{23}H_{27}N_3O_4S$

[1826] 计算值 :441. 55

[1827] 117. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1828] $C_{23}H_{27}N_3O_5$

[1829] 计算值 :425. 49

[1830] 从下面明确叙述或说明的 (化合物 121 至 123), 或用本领域技术人员已知的方式或与本文所述实施例相近或类似的方式可以制备的合适的酯化合物出发, 按照实施例中的步骤, 可以得到以下化合物 118 至 120。

[1831] 118. (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-羟基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1832] $C_{21}H_{24}N_2O_4$

[1833] 计算值 :368. 44

[1834] 实验值 (MH^+) :369. 3

[1835] 119. (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1836] $C_{22}H_{27}N_3O_5$

[1837] 计算值 :413. 48

[1838] 实验值 (MH^+) :414. 3

[1839] 120. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1840] $C_{22}H_{27}N_3O_5$

[1841] 计算值 :413. 48

[1842] 实验值 (MH^+) :414. 3

[1843] 从下面明确叙述或说明的相应起始化合物 (化合物 A58 至 A60) 出发, 按照实施例

18 中的步骤,可以得到以下化合物 121 至 123。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1844] 121. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-羟基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1845] $C_{23}H_{26}N_2O_5$

[1846] 计算值:410.47

[1847] 实验值 (MH^+):411.3

[1848] 122. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1849] $C_{24}H_{29}N_3O_6$

[1850] 计算值:455.52

[1851] 实验值 (MH^+):456.3

[1852] 123. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1853] $C_{24}H_{29}N_3O_6$

[1854] 计算值:455.52

[1855] 实验值 (MH^+):456.3

[1856] 从下面明确叙述或说明的(化合物 143 至 160),或可以用本领域技术人员已知的方式或以与本文所述实施例相近或类似的方式制备的合适的酯化合物出发,按照实施例 1 中的步骤,可以得到以下化合物 124 至 142。

[1857] 124. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡啶-4-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1858] $C_{21}H_{24}N_2O_3$

[1859] 计算值:352.44

[1860] 实验值 (MH^+):353.3

[1861] 125. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1862] $C_{21}H_{24}N_2O_3$

[1863] 计算值:352.44

[1864] 实验值 (MH^+):353.3

[1865] 126. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1866] $C_{25}H_{31}N_3O_4$

[1867] 计算值:437.54

[1868] 实验值 (MH^+):438.4

[1869] 127. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-二氟甲氧基)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[1870] $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$

[1871] 计算值:434.44

- [1872] 实验值 (MH⁺) :435.3
- [1873] 128. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-二氟甲氧基)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1874] $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$
- [1875] 计算值 :434.44
- [1876] 实验值 (MH⁺) :435.2
- [1877] 129. (2RS,4aRS,10bRS)-6-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-8-(1,1-二氟甲氧基)-9-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1878] $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$
- [1879] 计算值 :415.4
- [1880] 实验值 (MH⁺) :416.3
- [1881] 130. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1882] $C_{22}H_{27}N_3O_5$
- [1883] 计算值 :413.48
- [1884] 实验值 (MH⁺) :414.2
- [1885] 131. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-氯-2,6-双二甲氨基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1886] $C_{24}H_{32}ClN_5O_3$
- [1887] 计算值 :474.01
- [1888] 实验值 (MH⁺) :474.2/476.3
- [1889] 132. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1890] $C_{20}H_{23}N_3O_3$
- [1891] 计算值 :353.42
- [1892] 实验值 (MH⁺) :354.2
- [1893] 133. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1894] $C_{20}H_{23}N_3O_3$
- [1895] 计算值 :353.42
- [1896] 实验值 (MH⁺) :354.3
- [1897] 134. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1898] $C_{25}H_{29}ClN_2O_4$
- [1899] 计算值 :456.97
- [1900] 实验值 (MH⁺) :457.3/459.3
- [1901] 135. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吡唑-1-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1902] $C_{24}H_{26}N_4O_3$

- [1903] 计算值 :418. 5
- [1904] 实验值 (MH⁺) :419. 3
- [1905] 136. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1906] $C_{24}H_{26}N_4O_3$
- [1907] 计算值 :418. 5
- [1908] 实验值 (MH⁺) :419. 2
- [1909] 137. (2RS,4aRS,10bRS)-6-苯并[1,2,3]噻二唑-5-基-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1910] $C_{22}H_{23}N_3O_3S$
- [1911] 计算值 :409. 51
- [1912] 实验值 (MH⁺) :410. 1
- [1913] 138. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[6-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-3-基]-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1914] $C_{27}H_{35}N_3O_3$
- [1915] 计算值 :449. 6
- [1916] 实验值 (MH⁺) :450. 2
- [1917] 139. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1918] $C_{22}H_{26}N_2O_4$
- [1919] 计算值 :382. 46
- [1920] 实验值 (MH⁺) :383. 2
- [1921] 140. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1922] $C_{23}H_{26}N_4O_3$
- [1923] 计算值 :406. 49
- [1924] 实验值 (MH⁺) :407. 2
- [1925] 141. (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-喹喔啉-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1926] $C_{24}H_{25}N_3O_3$
- [1927] 计算值 :403. 49
- [1928] 实验值 (MH⁺) :404. 2
- [1929] 142. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇
- [1930] $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$
- [1931] 计算值 :446. 94
- [1932] 实验值 (MH⁺) :447. 3
- [1933] 除非另外说明,从可以按照本领域技术人员已知的方式与下述起始化合物相近或类似地制备的相应起始化合物出发,按照实施例 18 中的步骤,可以得到以下化合物 143 至

160。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[1934] 143. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡啶-4-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1935] $C_{23}H_{26}N_2O_4$

[1936] 计算值:394.47

[1937] 实验值 (MH^+):395.3

[1938] 144. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1939] $C_{23}H_{26}N_2O_4$

[1940] 计算值:394.47

[1941] 实验值 (MH^+):395.3

[1942] 145. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1943] $C_{27}H_{33}N_3O_5$

[1944] 计算值:479.58

[1945] 实验值 (MH^+):480.4

[1946] 146. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-二氟甲氧基)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1947] $C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

[1948] 计算值:476.48

[1949] 实验值 (MH^+):477.4

[1950] 147. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-二氟甲氧基)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1951] $C_{24}H_{26}F_2N_2O_8$

[1952] 计算值:476.48

[1953] 实验值 (MH^+):477.3

[1954] 148. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-8-(1,1-二氟甲氧基)-9-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1955] 149. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1956] $C_{24}H_{29}N_3O_6$

[1957] 计算值:455.52

[1958] 实验值 (MH^+):456.2

[1959] 150. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-氯-2,6-双二甲氨基嘧啶-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1960] 标题化合物由乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(双二甲氨基嘧啶-4-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯在所用的环化条件下得到。

[1961] $C_{26}H_{34}ClN_5O_4$

[1962] 计算值:516.04

- [1963] 实验值 (MH⁺) :516.3/518.3
- [1964] 151. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1965] $C_{22}H_{25}N_3O_4$
- [1966] 计算值 :395.46
- [1967] 实验值 (MH⁺) :396.2
- [1968] 152. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1969] $C_{22}H_{25}N_3O_4$
- [1970] 计算值 :395.46
- [1971] 实验值 (MH⁺) :396.2
- [1972] 153. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1973] 标题化合物由乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基)甲酰氧]氨基}环己基酯在所用的环化条件下得到。
- [1974] $C_{27}H_{31}ClN_2O_5$
- [1975] 计算值 :499.01
- [1976] 实验值 (MH⁺) :499.2/501.2
- [1977] 154. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吡啶-1-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1978] $C_{26}H_{28}N_4O_4$
- [1979] 计算值 :460.54
- [1980] 实验值 (MH⁺) :461.3
- [1981] 155. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1982] $C_{26}H_{28}N_4O_4$
- [1983] 计算值 :460.54
- [1984] 实验值 (MH⁺) :461.3
- [1985] 156. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-6-苯并[1,2,3]噻二唑-5-基-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1986] $C_{24}H_{25}N_3O_4S$
- [1987] 计算值 :451.55
- [1988] 实验值 (MH⁺) :452.1
- [1989] 157. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-[6-(2-吡咯烷-1-基乙基)吡啶-3-基]-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [1990] $C_{29}H_{37}N_3O_4$
- [1991] 计算值 :491.64
- [1992] 实验值 (MH⁺) :492.3

[1993] 158. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1994] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1995] 计算值:424.5

[1996] 实验值 (MH^+):425.2

[1997] 159. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[1998] $C_{25}H_{28}N_4O_4$

[1999] 计算值:448.53

[2000] 实验值 (MH^+):449.2

[2001] 160. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-喹喔啉-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[2002] $C_{26}H_{27}N_3O_4$

[2003] 计算值:445.52

[2004] 实验值 (MH^+):446.3

[2005] 从下面明确叙述或说明的(化合物 163 至 164),或可以用本领域技术人员已知的或与本文所述实施例相近或类似的方式制备的合适的酯化合物出发,按照实施例 1 中的步骤,可以得到以下化合物。

[2006] 161. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-二氟甲氧基)-9-甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[2007] 162. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-二氟甲氧基)-9-甲氧基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[2008] 从可以按照本领域技术人员已知的方式与下述起始化合物相近或类似地制备的相应起始物出发,按照实施例 18 中的步骤,可以得到以下化合物 163 至 164。如果需要,环化反应可以在催化数量的 Lewis 酸如四氯化锡存在下进行。

[2009] 163. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-二氟甲氧基)-9-甲氧基-6-吡啶-3-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[2010] $C_{22}H_{22}F_2N_2O_4$

[2011] 计算值:416.43

[2012] 实验值 (MH^+):417.3

[2013] 164. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-二氟甲氧基)-9-甲氧基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[2014] $C_{26}H_{29}F_2N_3O_5$

[2015] 计算值:501.53

[2016] 实验值 (MH^+):502.4

[2017] 165. 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氟菲啶-6-基)吡啶-2-羧酸

[2018] 与对实施例 35 的描述相似,在第一步中将酸性的 (2R,4aR,10bR)-6-(6-氰基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酸(化合物 172)转化

成相应的亚氨基酯 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基)吡啶-2-甲亚胺酸甲酯。在第二步中,将 443mg (1.08mmol) 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基)吡啶-2-甲亚胺酸甲酯溶于 3ml THF 中,加入 51mg (2.16mmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$,将该溶液在 60℃ 搅拌 18 小时。用磷酸和磷酸氢二钠将 pH 调节至 5。除去溶剂,固体残余物用氯仿/甲醇萃取。过滤后除去挥发物,得到 350mg (82%) 标题化合物。

[2019] $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$

[2020] 计算值:396.45

[2021] 实验值 (MH^+):397.2

[2022] 166. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-8,9-二甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[2023] 标题化合物可以通过相应的外消旋物(实施例 42)用在“最终化合物”一章结尾处描述的柱子进行层析分离得到。

[2024] $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$

[2025] 计算值:398.46

[2026] 实验值 (MH^+):399.3

[2027] 167. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-8,9-二甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[2028] 标题化合物可以通过相应的外消旋物(实施例 42)用下面在“最终化合物”一章结尾处所述的柱子进行层析分离得到。

[2029] $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$

[2030] 计算值:398.46

[2031] 实验值 (MH^+):399.2

[2032] 168. 乙酸 (2R,4aR,10bR)-6-(6-氰基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[2033] 从化合物 A61 出发,标题化合物可按与实施例 44 类似的方式得到。

[2034] 169. (3SR,4aRs,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇

[2035] 从化合物 170 出发,标题化合物可按与实施例 1 类似的方式得到。

[2036] 170. 乙酸 (3SR,4Rs,10bRS)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯

[2037] 从下述的合适起始物出发,标题化合物可以与实施例 85 类似地得到。

[2038] 从上述的合适化合物和合适的酸出发,根据以下的通用步骤或与其相近或类似的步骤,可以得到相应的盐:

[2039] 约 1g 的游离碱在室温下溶于约 10ml 合适的溶剂中。在搅拌下向此溶液一次加入 1.1 当量合适的酸。将该混合物搅拌过夜,此时盐沉淀。滤出该盐。用约 2ml 合适的溶剂洗,在约 50℃ 真空干燥过夜。例如,在盐酸的情形用醚或者醇溶剂(例如二噁烷、THF、乙醚、甲醇、乙醇等),或者在有机酸的情形(例如富马酸、酒石酸或氧代戊二酸)用酮溶剂(例如丙酮),可能合适。

[2040] 按照上述步骤或与其相近或类似的步骤,得到了以下的盐。

[2041] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2042] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2043] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吡唑-1-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2044] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2045] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2046] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2047] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2048] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2049] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2050] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2051] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇盐酸盐

[2052] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮)盐酸盐

[2053] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮)盐酸盐

[2054] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐

[2055] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐

[2056] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐

[2057] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐

[2058] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐

[2059] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐

- [2060] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐
- [2061] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇硫酸盐
- [2062] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮)硫酸盐
- [2063] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2064] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2065] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2066] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2067] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2068] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2069] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2070] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2071] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2072] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2073] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇甲磺酸盐
- [2074] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮)甲磺酸盐
- [2075] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮)甲磺酸盐
- [2076] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇柠檬酸盐
- [2077] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇柠檬酸盐
- [2078] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇柠檬酸盐
- [2079] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,

4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2080] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -6-(6- 咪唑 -1- 基吡啶 -3- 基) -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2081] (2R, 4aR, 10bR) -6-(3, 6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氟菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2082] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2083] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲基氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2084] (2R, 4aR, 10bR) -6-(4, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2085] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇柠檬酸盐

[2086] 5-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮) 柠檬酸盐

[2087] 5-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮) 柠檬酸盐

[2088] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2089] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 嘧啶基 -5- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2090] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(6- 吡唑 -1- 基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2091] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2092] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2093] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 吡嗪 -2- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2094] (2R, 4aR, 10bR) -6-(3, 6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氟菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2095] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2096] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲基氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2097] (2R, 4aR, 10bR) -6-(4, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

[2098] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 酒石酸盐

- [2099] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 L-酒石酸盐
- [2100] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮 L-酒石酸盐
- [2101] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐 ;m. p 实验值 :107℃开始分解
- [2102] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2103] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2104] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2105] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2106] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2107] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2108] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2109] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-酒石酸盐
- [2110] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 D-酒石酸盐
- [2111] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮 D-酒石酸盐
- [2112] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇中酒石酸盐
- [2113] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇中酒石酸盐
- [2114] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇中酒石酸盐
- [2115] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇中酒石酸盐
- [2116] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇中酒石酸盐
- [2117] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇中酒石酸盐
- [2118] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,

4a, 10b- 六氟菲啶 -2- 醇中酒石酸盐

[2119] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲基氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇中酒石酸盐

[2120] (2R, 4aR, 10bR) -6-(4, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇中酒石酸盐

[2121] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲氨基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇中酒石酸盐

[2122] 5-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮中酒石酸盐

[2123] 5-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮中酒石酸盐

[2124] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2125] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(6- 吡唑 -1- 基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2126] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2127] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2128] (2R, 4aR, 10bR) -6-(3, 6- 二甲氧基哒嗪 -4- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氟菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2129] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2- 二甲基氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2130] (2R, 4aR, 10bR) -6-(4, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 苹果酸盐

[2131] 5-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 D- 苹果酸盐

[2132] 5-((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 D- 苹果酸盐

[2133] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 苹果酸盐

[2134] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 嘧啶基 -5- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 苹果酸盐

[2135] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 苹果酸盐

[2136] (2R, 4aR, 10bR) -6-(2, 4- 二甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 苹果酸盐

[2137] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -6-(6- 咪唑 -1- 基吡啶 -3- 基) -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 L- 苹果酸盐

- [2138] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氟菲啶-2-醇 L-苹果酸盐
- [2139] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 L-苹果酸盐
- [2140] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 L-苹果酸盐
- [2141] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 L-苹果酸盐
- [2142] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮 L-苹果酸盐
- [2143] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐 ;m.p 实验值 :172℃开始分解
- [2144] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2145] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吡唑-1-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2146] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2147] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2148] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2149] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氟菲啶-2-醇富马酸盐
- [2150] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2151] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2152] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2153] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇富马酸盐
- [2154] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮富马酸盐
- [2155] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮富马酸盐
- [2156] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐
- [2157] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢

菲啶-2-醇马来酸盐

[2158] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2159] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2160] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2161] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氟菲啶-2-醇马来酸盐

[2162] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2163] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲基氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2164] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2165] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇马来酸盐

[2166] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮马来酸盐

[2167] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮马来酸盐

[2168] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐 ;mp 实验值 :110℃开始分解

[2169] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2170] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-吡唑-1-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2171] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2172] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2173] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2174] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-吡嗪-2-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2175] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氟菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2176] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2177] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2178] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2179] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇氧化戊二酸盐

[2180] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮氧化戊二酸盐

[2181] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮氧化戊二酸盐

[2182] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2183] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2184] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2185] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2186] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2187] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2188] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2189] (2R,4aR,10bR)-6-(2-二甲氨基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇草酸盐

[2190] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-吡啶-2-酮草酸盐

[2191] 5-((2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-2-羟基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-6-基-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮草酸盐

[2192] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-葡萄糖酸盐

[2193] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-嘧啶基-5-基-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-葡萄糖酸盐

[2194] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-葡萄糖酸盐

[2195] (2R,4aR,10bR)-9-乙氧基-8-甲氧基-6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-醇 D-葡萄糖酸盐

[2196] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-9-乙氧基-8-甲氧基-1,2,3,4,

4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 葡萄糖酸盐

[2197] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- 吡嗪 -2- 基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 葡萄糖酸盐

[2198] (2R, 4aR, 10bR) -6- (3, 6- 二甲氧基吡嗪 -4- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 葡萄糖酸盐

[2199] (2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -6- (6- 甲氧基吡啶 -3- 基) -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 葡萄糖酸盐

[2200] (2R, 4aR, 10bR) -6- (2- 二甲基氨基 -4- 甲氧基嘧啶 -5- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 葡萄糖酸盐

[2201] (2R, 4aR, 10bR) -6- (4, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) -9- 乙氧基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -2- 醇 D- 葡萄糖酸盐

[2202] 5- ((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 酮 D- 葡萄糖酸盐

[2203] 5- ((2R, 4aR, 10bR) -9- 乙氧基 -2- 羟基 -8- 甲氧基 -1, 2, 3, 4, 4a, 10b- 六氢菲啶 -6- 基 -1- 甲基 -1H- 嘧啶 -2- 酮 D- 葡萄糖酸盐

[2204] 上述的盐可任选地利用合适的碱在合适的溶剂中转化成游离化合物, 它们可以用本身已知的方法分离。

[2205] 层析分离:

[2206] 对于使用对映异构纯的起始化合物的上述合成步骤, 另一种作法是, 其中 R41 或 R51 是氢的对映异构纯的最终式 I 化合物可以由相应的外消旋物利用具有一个或多个以下手性柱的层析分离法得到。

[2207] **CHIRALPAK[®]** AD-H 5 μ m (250 $\times$ 20mm), 25 $^{\circ}$ C

[2208] 庚烷 / 2- 丙醇 / 二乙胺 = 90/10/0.1 ; 20ml/min, 在 340nm 检测 ;

[2209] **CHIRALPAK[®]** AD 20 μ m (285 $\times$ 110mm), 30 $^{\circ}$ C, 乙腈 / 异丙醇 = 95 : 5 ; 570ml/min, 在 250nm 或 280nm 检测 ;

[2210] **CHIRALPAK[®]** AD 20 μ m (250 $\times$ 50mm), 室温, 庚烷 / 异丙醇 = 95 : 5, 120ml/min, 在 330nm 检测 ; 或

[2211] **CHIRALPAK[®]** 5080120 μ m (250 $\times$ 50mm), 25 $^{\circ}$ C, 甲醇, 120ml/min, 在 330nm 检测。

[2212] 起始物质

[2213] A1. 乙酸 (1RS, 3RS, 4RS) -4- {[1-(2, 6- 二甲氧基吡啶 -3- 基) 甲酰氧] 氨基} -3- (3- 乙氧基 -4- 甲氧基苯基) 环己基酯

[2214] 将 555mg 2, 6- 二甲氧基烟酸和 581mg N- 乙基 -N' - (3- 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐在氮气下置于烧瓶中, 加入 778mg 乙酸 (1RS, 3RS, 4RS) -4- 氨基 -3- (3- 乙氧基 -4- 甲氧基苯基) 环己基酯 (化合物 B1) 和 2mg 4- 二甲基氨基吡啶的二氯甲烷溶液, 将该溶液在 40 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时, 室温下 42 小时。用 5ml 水使反应猝灭, 相分离后用 2.5ml 饱和碳酸氢钾溶液洗有机层。用硫酸镁将有机层干燥, 然后去除溶剂, 得到 1.227g 粗制的标题

化合物,不作进一步纯化直接用于下一步骤。

[2215] MW 计算值 :472.54 MS 实验值 :473.1

[2216] 从合适的市售的或本领域已知的杂芳基羧酸和合适的化合物 B1、B2、B3、B4 或 B5 出发,根据实施例 A1 中的步骤,得到了与化合物 A1 类似的、未明确说明的其它相关的起始化合物,它们也被用来通过上述的环化步骤得到上述的化合物。

[2217] 以下化合物可以由下述的合适起始物或合适的市售或本领域已知的杂芳基羧酸按照实施例 A1 中的方法制备。

[2218] A2. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2219] MW 计算值 :415.49 MS 实验值 :416.1

[2220] A3. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(2-吡啶-3-基噻唑-4-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2221] MW 计算值 :495.60 MS 实验值 :496.0

[2222] A4. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[(1-异噻唑-5-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2223] MW 计算值 :402.45 MS 实验值 :402.8

[2224] A5. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[(1-吡啶-4-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2225] MW 计算值 :398.46 MS 实验值 :399.2

[2226] A6. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[(1-吡啶-3-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2227] MW 计算值 :398.46 MS 实验值 :399.2

[2228] A7. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[[1-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2229] MW 计算值 :483.57 MS 实验值 :484.4

[2230] A8. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基甲酰氧)氨基]-3-[3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯

[2231] MW 计算值 :475.45 MS 实验值 :475.9

[2232] A9. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基甲酰氧)氨基]-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯

[2233] MW 计算值 :489.48 MS 实验值 :489.9

[2234] A10. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基甲酰氧)氨基]-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯

[2235] MW 计算值 :475.45 MS 实验值 :476.0

[2236] A11. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-2:3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基甲酰氧)氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2237] MW 计算值 :469.54 MS 实验值 :470.1

[2238] A12. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲酰氧)氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

- [2239] MW 计算值 :455.51 MS 实验值 :456.1
- [2240] A13. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-苯并噻唑-6-基甲酰氧)氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯
- [2241] MW 计算值 :468.58 MS 实验值 :469.0
- [2242] A14. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[(1-喹啉-6-基甲酰氧)氨基]环己基酯
- [2243] MW 计算值 :448.52 MS 实验值 :449.3
- [2244] A15. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(2,2-二氟苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲酰氧]氨基]-3-(3,4-二甲氧基苯基)环己基酯
- [2245] MW 计算值 :477.47 MS 实验值 :478.0
- [2246] A16. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基甲酰氧)氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯
- [2247] MW 计算值 :453.50 MS 实验值 :454.0
- [2248] A17. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲酰氧]氨基]环己基酯
- [2249] MW 计算值 :415.49 MS 实验值 :416.1
- [2250] A18. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-[[1-(6-氰基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯
- [2251] A19. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯
- [2252] MW 计算值 :508.52 MS 实验值 :509.1
- [2253] A20. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-[[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯
- [2254] MW 计算值 :478.50 MS 实验值 :479.1
- [2255] A21. 乙酸 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-二氟乙氧基)-8-甲氧基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,10b-六氢菲啶-2-基酯
- [2256] MW 计算值 :533.58 MS 实验值 :534.3
- [2257] A22. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-[(1-吡啶-3-基甲酰氧)氨基]环己基酯
- [2258] MW 计算值 :448.47
- [2259] A23. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-[[1-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)甲酰氧]氨基]环己基酯
- [2260] MW 计算值 :509.51
- [2261] A24. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-甲氧基苯基]-4-[[1-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯
- [2262] MW 计算值 :508.52 MS 实验值 :509.2
- [2263] A25. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-[[1-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯
- [2264] MW 计算值 :458.52 MS 实验值 :459.1

[2265] A26. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)甲酰氧]氨基}-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2266] MW 计算值 :472.54 MS 实验值 :473.1

[2267] A27. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-{5-(2,2-二氟乙氧基)-2-[1-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)甲酰氧]-4-甲氧基苯基}环己基酯

[2268] MW 计算值 :508.52

[2269] A28. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[(1-嘧啶-5-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2270] MW 计算值 :413.48 MS 实验值 :414.1

[2271] A29. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(6-吡唑-1-基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2272] MW 计算值 :478.55

[2273] A30. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[(1-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2274] MW 计算值 :495.62 MS 实验值 :496.2

[2275] A31. 6-[(1R,2R,4R)-4-乙酰氧基-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰]烟酸甲酯

[2276] MW 计算值 :470.53 MS 实验值 :471.2

[2277] A32. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2278] MW 计算值 :443.50 MS 实验值 :444.2

[2279] A33. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(2,4,6-三甲氧基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2280] MW 计算值 :503.65 MS 实验值 :504.2

[2281] A34. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)甲酰氧基]氨基}-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2282] MW 计算值 :473.53 MS 实验值 :474.2

[2283] A35. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)甲酰氧基]氨基}-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2284] MW 计算值 :427.50 MS 实验值 :428.2

[2285] A36. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)甲酰氧]氨基}-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2286] MW 计算值 :473.53 MS 实验值 :474.1

[2287] A37. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(6-咪唑-1-基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2288] MW 计算值 :478.55 MS 实验值 :479.3

[2289] A38. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[(1-吡嗪-2-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2290] MW 计算值 :413.48 MS 实验值 :414.2

[2291] A39. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[(1-吡嗪-2-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2292] MW 计算值 :466.54

[2293] A40. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(4-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2294] MW 计算值 :510.60 MS 实验值 :511.2

[2295] A41. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧基]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2296] MW 计算值 :472.54 MS 实验值 :473.2

[2297] A42. 乙酸 (1SR,3RS,4RS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[(1-吡啶-3-基甲酰氧)氨基]环己基酯

[2298] MW 计算值 :398.46 MS 实验值 :399.2

[2299] A43. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(2-甲硫烷基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2300] A44. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(4-甲基-2-甲硫烷基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2301] A45. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(5-氯-2-甲硫烷基嘧啶-4-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2302] A46. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环乙基酯

[2303] A47. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(1-甲基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2304] A48. 乙酸 (1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-[[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]环己基酯

[2305] A49. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-二甲基氨基-4-氧代-1,6-二氢吡啶-5-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2306] A50. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-二甲氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2307] A51. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(4,6-二乙氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2308] A52. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(4,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2309] A53. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-二甲基氨基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2310] A54. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2311] A55. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(5-乙氧基-6-甲氧基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2312] A56. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-[[1-(2-甲硫烷基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基]-3-(3-乙

氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2313] A57. 乙酸(1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2314] A58. 乙酸(1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(6-羟基吡啶-3-基)甲磺酰]氨基}环己基酯

[2315] A59. 乙酸(1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2316] A60. 乙酸(1R,3R,4R)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-{[1-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)甲酰氧]氨基}环己基酯

[2317] A61. 乙酸(1R,3R,4R)-4-{[1-(6-氰基吡啶-3-基)甲酰氧]氨基}-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2318] 用于上述最终实施例的其它相关的起始物可以由下述的合适起始物和市售的合适商品或本领域已知的杂芳基羧酸,按照实施例 A1 的方式制备。

[2319] B1. 乙酸(1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2320] 从下述的化合物 C1 出发,按照与实施例 B2 相似的步骤得到标题化合物。

[2321] EF :C₁₇H₂₅NO₄;MW :307.39

[2322] MS :308.0 (H⁺)

[2323] B1a. 乙酸(1R,3R,4R)-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2324] 将 24.0g (55.0mmol) 标题化合物的焦谷氨酸盐(化合物 B1b) 悬浮于 150ml 水中,加入 100ml 二氯甲烷,然后加入饱和 KHC0₃溶液直至气体停止放出。分相后,再萃取水层,合并的有机层用硫酸钠干燥,除去溶剂,得到无盐的标题化合物。分析型柱层析法(CHIRALPAK AD-H 250×4.6mm 5 μ No. ADH0CE-DB030,洗脱剂:正己烷/异丙醇=80/20(v/v)+0.1% = 乙胺):保留时间:6.54 分。

[2325] B1b. 乙酸(1R,3R,4R)-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯,与 L-焦谷氨酸的盐

[2326] 溶液 A :55.2g (180mmol) 外消旋的乙酸(1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯(化合物 B1) 溶于 540ml 乙酸异丙酯中。

[2327] 溶液 B :18.6g (144mmol) L-焦谷氨酸在加热下溶于 260ml 的异丙醇中,然后小心地加入 290ml 乙酸异丙酯。

[2328] 将溶液 B 加到溶液 A 中,放置 48 小时。滤出固体,用少量乙酸异丙酯洗,干燥后得到 32.48g 无色晶体,对映体比例为 97 : 3,富集标题化合物。

[2329] M. p. :165-167℃。

[2330] B2. 乙酸(1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)环己基酯

[2331] 将 10.37g 乙酸(1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己酯(化合物 C2) 在 240ml 乙醇中的溶液加到由 16.8g 锌粉和 920mg 乙酸铜(II)-水合物在乙酸中制得的锌铜偶中,形成的悬浮液回流并用 26ml 乙酸、3.2ml 水和 26ml 乙醇处理。形成的混合物再回流 15 分钟。抽气过滤出沉淀,除去溶剂。在硅胶上用比例为 2/7/1 的石油醚/乙酸乙酯/三乙胺层析纯化,将相应的洗胶液浓缩,得到 5.13g (理论值的 55%) 标题化合物,为浅棕色油状物。

- [2332] $R_f = 0.35$ (石油醚 / 乙酸乙酯 / 三乙胺 = 2/7/1)
- [2333] B3. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-[4-(1,1-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]环己基酯
- [2334] 由下述的化合物 C3 出发,按照与实施例 B2 类似的步骤得到标题化合物。
- [2335] EF : $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; MW : 329.35
- [2336] MS : 330.0 (MH^+)
- [2337] B4. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-[3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯
- [2338] 从下述的化合物 C4 出发,按照与实施例 B2 类似的步骤得到标题化合物。
- [2339] EF : $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; MW : 329.35
- [2340] MS : 330.0 (MH^+)
- [2341] B5. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯
- [2342] 从下述的化合物 C5 出发,按照与实施例 B2 类似的步骤得到标题化合物。
- [2343] B5a. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-氨基-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯
- [2344] 标题化合物由它的焦谷氨酸盐 (化合物 B5b) 出发,利用碳酸氢钠溶液,按照与对化合物 B1a 所述相似的步骤得到。
- [2345] B5b. 乙酸 (1R,3R,4R)-4-氨基-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯,与 L-焦谷氨酸的盐
- [2346] 343mg (1.00mmol) 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-4-氨基-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]环己基酯 (化合物 B5) 溶于 3ml 异丙醇中。加入 103mg (0.80mmol) L-焦谷氨酸在 2ml 异丙醇中的溶液。过滤和干燥后,分离出 162mg 焦谷氨酸盐,对映异构体比例 97 : 3,富集标题化合物。
- [2347] B6. 乙酸 (1SR,3RS,4RS)-3-氨基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯
- [2348] 3.0g (7.36mmol) 乙酸 (1SR,3RS,4RS)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯 (化合物 C6) 溶于 6ml 4M 的 HCl/二噁烷中,搅拌 30 分钟。除去溶剂后,将残余物溶在二氯甲烷中,小心地加入 25ml 饱和碳酸氢钠溶液。分相后,再萃取水层,将合并的有机层脱水 (Na_2SO_4),除去溶剂,得到 2.25g 标题化合物。
- [2349] EF : $C_{17}H_{25}NO_4$; MW : 307.39
- [2350] MS : 308.1 (MH^+)
- [2351] B7. 乙酸 (1SR,3RS,4RS)-3-氨基-4-(3,4-二甲氧基苯基)环己基酯
- [2352] 此标题化合物可以按照与实施例 B6 所述相似的方式由化合物 C7 得到。
- [2353] C1. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-硝基环己基酯
- [2354] 从以下所述的化合物 D1 出发,按照与实施例 2 中的步骤得到标题化合物。
- [2355] C2. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己基酯
- [2356] 10.18g (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己醇 (化合物 D2) 溶于 100ml 乙酸酐中,将该溶液在 100℃ 加热 1-2 小时。除去溶剂后,残余物在硅胶上用比例为 2/1 的石油醚 / 乙酸乙酯层析。相应的洗脱级分浓缩后得到 10.37g (理论值的 89%) 标题

化合物,为油状物。

[2357] $R_f = 0.32$ (石油醚 / 乙酸乙酯 = 2/1)

[2358] 从下述的起始物出发,按照实施例 C2 中的步骤,得到以下化合物:

[2359] C3. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-4-硝基环己基酯

[2360] C4. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己基酯

[2361] C5. 乙酸 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-(2,2-二氧乙氧基)-4-甲氧基苯基)-4-硝基环己基酯

[2362] C6. 乙酸 (1SR,3RS,4RS)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己基酯

[2363] 22.64g (65mmol) [(1RS,6RS)-6-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯 (化合物 D6) 溶于 180ml THF 中,逐滴加入 (30 分钟) 50ml BH_3 (1M 的 THF 溶液)。搅拌 2 小时后,用冰浴将混合物冷却,加入 30ml H_2O_2 (30%) 和 60ml NaOH 水溶液 (3M) 的混合物。室温下搅拌该混合物 30 分钟。加入 400ml 水和 200ml 二氯甲烷。分相后,再萃取水层,合并的有机层用 Na_2SO_4 脱水,除去溶剂,粗产物 (23.42g, 两种所述区域异构体的约 1:1 的混合物,富集标题化合物) 直接使用不作进一步纯化。

[2364] 将以上的粗物质溶于 50ml 吡啶中,加入 50mg 4-二甲氨基吡啶和 60ml 乙酸酐,将混合物在 100°C 搅拌 90 分钟。除去溶剂和乙酸酐 (饱和碳酸氢钠溶液)。层析纯化得到 9.4g 无色泡沫状标题化合物。

[2365] EF : $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$; MW : 407.51

[2366] MS : 308.1 ($\text{MH}^+ - \text{Boc}$), 407.8 (MH^+), 430.1 (MNa^+)

[2367] C7. 乙酸 (1SR,3RS,4RS)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(3,4-二甲氧基苯基)环己基酯

[2368] 标题化合物可由化合物 D7 按照对化合物 C6 所述类似地得到。

[2369] D1. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-硝基环乙醇

[2370] 从下述的化合物 E1 出发,按照实施例 D2 中的步骤得到标题化合物。

[2371] D2. (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己醇

[2372] 10g (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己醇 (化合物 E2) 溶于 170ml 无水 1,2-二甲氧基乙烷中。逐滴加入 14.3ml 浓度 30% 的甲醇钠 / 甲醇溶液。加完后,继续搅拌 10 分钟,加入 85% 磷酸和甲醇的混合物至 pH 1。通过加入饱和碳酸氢钾溶液将所形成的悬浮液中和。用水和二氯甲烷稀释该混合物,分离有机层,用二氯甲烷萃取。减压除去溶剂,得到浅黄色油状标题化合物,该化合物晶化。此标题化合物直接用于下一步骤,不作进一步纯化。

[2373] $R_f = 0.29$ (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1/1)

[2374] M. p. : $126-127^\circ\text{C}$

[2375] 从下述的合适起始物出发,按照实施例 D2 中的步骤,得到以下化合物:

[2376] D3. (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-4-硝基环己醇

[2377] D4. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己醇

[2378] D5. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己醇

[2379] D6. [(1RS,6RS)-6-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯
[2380] 从(1RS,6RS)-6-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己-3-烯基胺(化合物E6)出发,按照与对化合物D7所述的类似方式,得到标题化合物。

[2381] EF :C₂₀H₂₉NO₄;MW :347.46

[2382] MS :370.1 (Mn⁺)

[2383] D7. [(1RS,6RS)-6-(3,4-二甲氧基苯基)环己-3-烯基]氨基甲酸叔丁酯

[2384] 15.18g (65.06mmol) (±)-顺-6-(3,4-二甲氧基苯基)环己-3-烯基胺(化合物E7)和14.21g (65.11mmol) Boc₂O在二氯甲烷中搅拌2.5小时,然后除去溶剂,残余物自乙酸乙酯/庚烷中结晶,得到19.1g标题化合物。

[2385] EF :C₁₉H₂₇NO₄;MW :333.43

[2386] MS :334.2 (MH⁺)

[2387] E1. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-硝基环己醇

[2388] 从下述化合物F1出发,按照实施例E2中的步骤得到标题化合物。

[2389] E2. (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己醇

[2390] 在氮气氛下将16.76g (3RS,4SR)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己酮(化合物F2)溶于300ml 四氢呋喃中,将溶液冷却至-78℃,逐滴加入75ml的1M三仲丁基硼氢化钾/四氢呋喃溶液。再搅拌1小时后,加入含30%过氧化氢溶液和磷酸盐缓冲液的混合物。再继续搅拌10分钟,反应混合物用400ml 乙酸乙酯稀释,水层用乙酸乙酯萃取,合并的有机相浓缩后得到泡沫状物,将其用比例为1:1的石油醚/乙酸乙酯在硅胶上层析纯化,得到10.18g(理论值的60%)标题化合物。

[2391] EF :C₁₄H₁₉NO₅;MW :281.31

[2392] MS :299.1 (MNH₄⁺)

[2393] R_f = 0.29 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

[2394] 由下述的合适起始化合物出发,按照实施例E2中的步骤,得到以下化合物:

[2395] E3. (1RS,3RS,4SR)-3-[4-(1,1-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-4-硝基环己醇

[2396] E4. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己醇

[2397] E5. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己醇

[2398] E6. (1RS,6RS)-6-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)环己-3-烯基胺

[2399] 从2-乙氧基-1-甲氧基-4-((1RS,6RS)-6-硝基环己-3-烯基)苯(化合物F6)出发,按与对化合物E7所述的类似方式,得到标题化合物。

[2400] E7. (±)-顺-6-(3,4-二甲氧基苯基)环己-3-烯基胺

[2401] 将40g(±)-顺-1,2-二甲氧基-4-(2-硝基环己-4-烯基)苯(化合物F7)溶在400ml 乙醇中,加入40g 碎粉。加热至沸腾温度后,逐滴加入65ml 冰乙酸。然后将反应混合物过滤和浓缩。残余物再溶于稀盐酸中,用甲苯萃取。水层用6N NaOH溶液碱化,用甲苯萃取几次。合并的碱性萃取液的有机相用硫酸钠脱水后浓缩。残余物在硅胶上层析,得到11.5g标题化合物。

[2402] F1. (3RS,4SR)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4-硝基环己酮

[2403] 从下述的化合物G1出发,按照实施例F2中的步骤,得到标题化合物。

[2404] F2. (3RS,4SR)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-硝基环己酮

[2405] 90.0g 3,4-二甲氧基- ω -硝基苯乙烯(化合物 G2)、90ml 2-三甲基甲硅烷氧基-1,3-丁二烯和 180ml 无水甲苯放在高压釜中,在 140℃ 搅拌 2 天后冷却。加入 1000ml 乙酸乙酯后,在搅拌下滴加 300ml 2N 盐酸。分相后,水层用二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠溶液洗,用硫酸镁脱水,减压除去溶剂,得到 150g 粗制标题化合物。用比例为 1/1 的石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂在硅胶上层析,进行进一步纯化,得到 81.5g(理论值的 67%) 纯的标题化合物。

[2406] EF :C₁₄H₁₇NO₅;MW :279.30

[2407] MS :279 (M⁺), 279.1 (MNH₄⁺)

[2408] R_f = 0.47 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)

[2409] m. p. :147-148℃

[2410] 从下述的合适起始化合物出发,按照实施例 F2 中的步骤,得到以下化合物:

[2411] F3. (3RS,4SR)-3-[4-(1,1-二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基]-4-硝基环己酮

[2412] F4. (3RS,4SR)-3-[3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己酮

[2413] F5. (3RS,4SR)-3-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯基]-4-硝基环己酮

[2414] F6. 2-乙氧基-1-甲氧基-4-((1RS,6RS)-6-硝基环己-3-烯基)苯

[2415] 从 2-乙氧基-1-甲氧基-4-((1RS,6RS)-6-硝基环己-3-烯基)苯(化合物 G6)出发,按照与对化合物 F7 所述类似的方式,得到标题化物。

[2416] F7. (±)-顺-1,2-二甲氧基-4-(2-硝基环己-4-烯基)苯

[2417] 将 10.0g(±)-反-1,2-二甲氧基-4-(2-硝基环己-4-烯基)苯(化合物 G7)和 20.0g 氢氧化钾溶于 150ml 乙醇和 35ml 二甲基甲酰胺中。然后逐滴加入 17.5ml 浓硫酸在 60ml 乙醇中的溶液,使得内温不超过 4℃。搅拌 1 小时后,将该混合物加到 1 升冰水中,抽气过滤出沉淀,用水洗后干燥,粗产物在乙醇中重结晶。得以 8.6g 标题化合物,熔点 82.5-84℃。

[2418] G1. 3-乙氧基-4-甲氧基- ω -硝基苯乙烯

[2419] 从本领域已知的起始化合物出发,按照实施例 G2 中的步骤,得到标题化合物。

[2420] G2. 3,4-二甲氧基- ω -硝基苯乙烯

[2421] 将 207.0g 3,4-二甲氧基苯甲醛、100.0g 乙酸铵和 125ml 硝基甲烷在 1.0 升冰乙酸中加热至沸 3-4 小时。在冰浴中冷却后,抽气滤出沉淀物,用冰乙酸和石油醚淋洗,干燥。熔点:140-141℃。产量:179.0g。

[2422] 从本领域已知的或是可以用与本领域已知化合物类似的方法或用本领域已知方法(例如 WO 95/01338 中所述的或与其相近或类似的方法)得到的起始化合物出发,按照实施例 G2 中的步骤,得到以下化合物:

[2423] G3. 4-(1,1-二氟甲氧基)-3-甲氧基- ω -硝基苯乙烯

[2424] G4. 3-(1,1-二氟甲氧基)-4-甲氧基- ω -硝基苯乙烯

[2425] G5. 3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基- ω -硝基苯乙烯

[2426] 标题化合物由 3-(2,2-二氟乙氧基)-4-甲氧基苯甲醛(化合物 H1)出发,按照实施例 G2 中的步骤得到。

[2427] M. p. :164-165℃

[2428] G6. 2-乙氧基-1-甲氧基-4-((1RS,6SR)-6-硝基环己-3-烯基)苯

[2429] 从 3- 乙氧基 -4- 甲氧基 - ω - 硝基苯乙烯 (化合物 G1) 出发,与对化合物 G7 所述类似地得到标题化合物。

[2430] G7. (±)- 反 -1,2- 二甲氧基 -4-(2- 硝基环己 -4- 烯基) 苯

[2431] 50.0g 3,4- 二甲氧基 - ω - 硝基苯乙烯 (化合物 G2) 和 1.0g (9.1mmol) 氢醌悬浮在 200ml 无水甲苯中,在 -70℃ 用 55.0g (1.02mol) 液体 1,3- 丁二烯处理。将该混合物于高压釜中在 160℃ 搅拌 6 天,然后冷却。在旋转蒸发仪上除去部分溶剂,抽气滤出形成的沉淀,在乙醇中重结晶。M. p. :113.5-115.5℃。

[2432] H1. 3-(2,2- 二氟乙氧基) -4- 甲氧基苯甲醛

[2433] 10.04g 异香草醛和 15.5g 碳酸钾置于高压釜中。加入 50ml DMF 和 12.44g 2- 溴 -1,1- 二氟乙烷。关闭高压釜,在 60℃ 加热 20 小时。然后滤出固体,用 120ml DMF 洗。蒸馏出约 120ml 溶剂,残余物倒在 200ml 冰 / 水上使产物沉淀。将该浆体搅拌 30 分钟后滤出产物,干燥后得到 13.69g 所要的产物。

[2434] M. p. :66-68℃

[2435] 工业应用

[2436] 本发明的化合物具有使其工业上可利用的有效的药理性能。作为选择性的环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂 (尤其是 4 型),它们一方面适合作为支气管治疗药物 (用于治疗气道阻塞,这是基于其扩张作用以及增加呼吸速率或呼吸动力的作用) 和用于消除勃起功能障碍 (基于其血管扩张作用),但另一方面,特别是用于治疗病症,尤其是由诸如组胺、RAF (血小板活化因子)、花生四烯酸衍生物如白三烯和前列腺素、细胞因子、白介素、趋化因子、 α -、 β -和 γ -干扰素、肿瘤坏死因子 (TNF) 或氧自由基和蛋白酶等中介体介导的炎症病症,例如气道 (哮喘预防)、皮肤、肠、眼、中枢神经系统和关节的炎症病症。在这方面,本发明化合物的特点是低毒性,良好的肠吸收 (高生物利用度)、治疗范围宽和没有严重的副作用。

[2437] 由于它们的 PDE 抑制作用,本发明化合物可以作为治疗药物用于人用或兽用医药,例如,它们可用于治疗和预防以下疾病:急性和慢性 (特别是炎症和变应原诱发的) 各种起源的气道障碍 (支气管炎,变应性支气管炎,支气管哮喘,肺气肿、COPD); 皮肤病 (尤其是增生型、炎型和变应型),例如牛皮癣 (寻常型)、毒性和变应性接触性湿疹、特应性湿疹、脂溢性湿疹、单纯性苔藓、晒斑、肛门生殖器区瘙痒、局限性脱发、肥厚性瘢痕、盘状红斑狼疮、滤泡性和广泛性脓皮病、内源和外源性痤疮、玫瑰痤疮和其它增生性、炎症和变应性皮肤病;基于 TNF 和白三烯过量释放的疾病,例如关节炎型疾病 (类风湿性关节炎,类风湿性脊椎炎,骨关节炎和其它关节症状),免疫系统疾病 (艾滋病,多发性硬皮症),移植植物抗宿主反应,异体移植植物排斥反应,各种类型的休克 (脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、毒性休克综合症和 ARDS (成人呼吸窘迫综合症)),以及在胃肠区域的广泛性炎症 (克罗恩病和溃疡性结肠炎);基于上气道 (咽、鼻) 区域和相邻区域 (鼻旁窦、眼) 的变应性和 / 或慢性免疫假反应的病症,例如变应性鼻炎 / 鼻窦炎、慢性鼻炎 / 鼻窦炎、变应性结膜炎和鼻息肉;以及可以用 PDE 抑制剂治疗的心脏疾病,例如心功能不全,或可以基于 PDE 抑制剂的组织松弛作用治疗的疾病,例如勃起功能障碍或与肾结石有关的肾和输尿管绞痛。此外,本发明化合物可用于治疗尿崩症和与大脑代谢抑制有关的症状,例如大脑衰老、老年性痴呆 (阿尔兹海默氏病)、与帕金森氏病有关的记忆损伤或多发性脑梗塞痴呆;

以及中枢神经系统疾病,例如抑郁或动脉硬化性痴呆;以及用于增强认知能力。还有,本发明化合物可用于治疗糖尿病、白血病和骨质疏松。

[2438] 本发明还涉及一种用于治疗患有上述疾病之一的哺乳动物(包括人)的方法。该方法的特点在于,对患病的哺乳动物施用治疗活性和药理有效并可耐受的数量的一种或多种本发明化合物。

[2439] 本发明还涉及使用本发明化合物治疗和/或预防疾病,尤其是所述的疾病。

[2440] 本发明还涉及使用本发明化合物制造用于治疗 and / 或预防所述疾病的药物组合物。

[2441] 本发明还涉及使用本发明化合物制造药物组合物,用于治疗由磷酸二酯酶介导的疾病,特别是 PDE-4 介导的疾病,例如,在本发明说明书中叙述的或者对专业人员是显然的或已知的疾病。

[2442] 本发明还涉及使用本发明化合物制造具有 PDE 4 抑制活性的药物组合物。

[2443] 本发明还涉及用于治疗 and / 或预防所述疾病的含有一种或多种本发明化合物的药物组合物。

[2444] 本发明还涉及含有一种或多种本发明化合物和一种可药用载体的组合物。该组合物可用于治疗,例如治疗、预防或缓解一种或多种上述疾病。

[2445] 本发明另外还涉及根据本发明的具有 PDE、特别是 PDE4 抑制活性的药物组合物。

[2446] 此外,本发明涉及一种制品,它包括包装材料和装在此包装材料内的药剂,其中该药剂对于对抗 4 型环核苷酸磷酸二酯酶(PDE4)的作用和缓解 PDE4-介导的疾病的症状是治疗上有效的,该包装材料包括一个标签或包装插页,它指示该药剂可用于预防或治疗 PDE4 介导的疾病,并且该药剂包含一种或多种本发明的式 I 化合物。该包装材料、标签和包装插页在其它方面与通常用于相关用途的药物的标准包装材料、标签及包装插页相应或者类似。

[2447] 该药物组合物用本身已知的并且本领域专业人员熟悉的方法制备。作为药物组合物,本发明化合物(即,活性化合物)或是原样使用,或是优选与合适的药物辅剂和/或赋形剂结合成例如片剂、包衣片剂、胶囊剂、胶囊药片、栓剂、贴剂(例如透皮治疗系统)、乳剂、混悬剂、凝胶或溶液剂的形式使用。活性化合物的含量以 0.1-95% 为宜,通过适当选择辅剂和/或赋形剂,可以实现准确适合该活性化合物和/或理想的开始作用时间的投药形式(例如,缓释型或肠溶型)。

[2448] 本领域技术人员基于其专业知识,熟悉适合所要的药物制剂的辅剂、赋形剂、载体、媒液、稀释剂或助剂。除溶剂外,还可以使用凝胶形成剂、膏料和其它活性化合物赋形剂,例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂、着色剂、络合剂或渗透促进剂。

[2449] 本发明药物组合物的施用可以用本领域中现有的任何普遍接受的给药方式完成。合适的给药方式的实例包括静脉内、口服、经鼻、肠道外、局部,透皮和直肠给药。优选口服给药。

[2450] 为治疗呼吸道疾病,本发明化合物还优选以气溶胶形式吸入给药;固体、液体或混合的组合物的气溶胶粒子的直径优选为 0.5-10 μm ,最好是 2-6 μm 。

[2451] 气溶胶的生成可以利用压力驱动的喷射雾化器或超声雾化器进行,但最好是使用推进剂驱动的计量化气溶胶或者无推进剂服用来自吸入胶囊的微粒化活性化合物。

[2452] 根据使用的吸入器系统,除活性化合物外,给药形式还含有所需要的赋形剂,例如,推进剂(例如在计量化气溶胶中的 Frigen)、表面活性物质、乳化剂、稳定剂、防腐剂、香料、填料(例如粉末吸入器中的乳糖),或者适当时的其它活性化合物。

[2453] 为实现吸入,有大量的装置可供采用,借助这些装置可以产生最佳粒子大小的气溶胶,并以对患者尽可能适当的吸入技术给药。除了使用接合器(隔离物,膨胀器)和梨形容器(例如 **Nebulator[®]**, **Volumatic[®]**)及发射烟雾的自动装置(**Autohaler[®]**)以外,对于计量化气溶胶,特别是粉末吸入器的情形,有许多技术方案可供采用(例如 **Diskhaler[®]**, **Rotadisk[®]**, **Tubohaler[®]**或在欧洲专利申请 EP 0 505 321 中描述的吸入器),使用它们可以实现活性化合物的最佳给药。

[2454] 为治疗皮肤病,本发明化合物特别是以适合局部施用的药物组合物形式施用。为制备这种药物组合物,本发明化合物(即,活性化合物)优选与合适的药物辅剂混合,并进一步加工成合适的药物制剂。合适的药物制剂是例如粉剂、乳剂、混悬剂、喷雾剂、油剂、软膏剂、油膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂或溶液剂。

[2455] 本发明的药物组合物按照本发明已知的方法制备。活性化合物的剂量按照 PDE 抑制剂的常用量级执行。例如,用于治疗皮肤病的局部施用形式(例如软膏剂)含活性化合物的浓度为例如 0.1-99%。吸入给药的剂量通常为每天 0.01-3mg。系统疗法(口服或静脉内)的常用剂量为每天每 Kg 0.003-3mg。在另一实施方案中,吸入给药的剂量为每天 0.1-3mg,系统疗法(口服或静脉内)的剂量为每天每 Kg 0.03-3mg。

[2456] 生物学研究

[2457] 第二信使环腺苷-磷酸(cAMP)以抑制炎性和免疫活性细胞著称。PDE4 同 I 酶广泛表达在参与炎症疾病的发作和进展的细胞内(H Tenor 和 C Schudt 在“Phosphodiesterase inhibitors”, 21-40 页,“The Hand-book of Immunopharmacology”, Academic Press, 1996),它们的抑制导致胞内 cAMP 浓度增加和对细胞活化的抑制作用(JE Souness 等, Immunopharmacology 47 :127-162, 2000)。

[2458] PDE 4 抑制制在各种动物模型内的体内抗炎效力已被测定(MM Teixeira, TiPS 18 :164-170, 1997)。为了在细胞水平上研究 PDE 4 抑制作用(体外),可能测量许多种促炎响应。实例是可以作为鲁米诺增强的化学发光测量的嗜中性(C Schudt 等, Arch pharmacol. 344 :682-690, 1991)或嗜酸性(A Hatzelmann 等, Brit J pharmacol 114 :821-831, 1995)粒细胞的超氧化物产生,或肿瘤坏死因子- α 在单细胞、巨噬细胞或树枝状细胞内的合成(Gantner 等, Brit J pharmacol 121 :211-231, 1997, 和 Pulmonary Pharmacol Therap 12 :377-386, 1999)。此外, PDE4 抑制剂的免疫调节效力由 T 细胞响应如细胞因子合成或增殖的抑制清楚可见(DM Essayan, Biochem pharmacol 57 :965-973, 1999)。抑制上述促炎中介体的分泌的物质是那些抑制 PDE 4 的物质。因此,本发明化合物对 PDE 4 的抑制作用是抑制发炎过程的中心指示物。

[2459] 测定 PDE 4 活性抑制的方法

[2460] PDE 4B2(GB No. M97515) 蒙 M. Conti 教授(美国斯坦福大学)赠送。它是由原始质粒(pCMV5)经由聚合酶链式反应应用引物 Rb9(5'-GCCAGCGTGCAAATAAT-GAAGG-3')和 Rb10(5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3')扩增,并克隆到 pCR-Bac 载体(Invitrogen, Groningen,

NL) 中。

[2461] 重组杆状病毒是用同源重组法在 SF9 昆虫细胞中制备。用标准方案 (Pharmlngen, Hamburg) 将表达质粒用 Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) 或 Baculo-Gold DNA (pharmlngen, Hamburg) 共转染。用噬斑试验法选择无 Wt 病毒的重组病毒上清液。然后, 通过扩增 3 次制备高效价病毒上清液。通过无血清的 SF900 培养基 (Life Technologies, Paisley, UK) 中感染 2×10^6 细胞 / 毫升, 感染复数 1-10, 使 PDE 表达在 SF21 细胞内。将该细胞在 28°C 培养 48-72 小时, 然后在 1000g 和 4°C 下离心成粒。

[2462] 将 SF 21 昆虫细胞以约 10^7 细胞 / ml 的浓度再悬浮于冰冷的 (4°C) 均化缓冲液 (20mM Tris, pH 8.2, 含以下添加物: 140mM NaCl, 3.8mM KCl, 1mM EGTA, 1mM $MgCl_2$, 10mM β -巯基乙醇, 2mM 苯甲脒、0.4mM Pefablock, 10 μ M 亮抑蛋白酶肽, 10 μ M 抑胃酶肽 A, 5 μ M 胰蛋白酶抑制剂) 中, 超声分散。然后将该均化物在 $1000 \times g$ 下离心, 上清液在 -80°C 贮存直至后来使用 (见下)。蛋白质含量用 Bradford 方法 (BioRad, Munich) 测定, 使用 BSA 作为标准。

[2463] 在 96 孔微滴定板 (MTP) 中进行由 Amersham Biosciences 提供的 (见程序性说明书“磷酸二酯酶 [3H]cAMP SPA 酶试验, 编号 TRKQ 7090”) 一项改良的 SPA (闪烁亲近测定法) 试验, 测定所述化合物对 PDE 4B2 活性的抑制。试验体积为 100 μ L, 含有 20mM Tris 缓冲液 (pH 7.4), 0.1mg BSA (牛血清蛋白) / ml, 5mM Mg^{2+} , 0.5 μ M cAMP (包括约 50,000cpm 的 [3H]cAMP), 1 μ L 各物质在 DMSO 中的稀释液和足够的重组 PDE ($1000 \times g$ 上清液, 见上), 以保证 10-20% 的 cAMP 在该实验条件下转化。此试验中 DMSO 的最终浓度 (1% v/v) 基本上不影响所研究的 PDE 的活性。在 37°C 下预培养 5 分钟后, 加入底物 (cAMP) 以开始反应, 将试验物再温育 15 分钟; 然后加入 SPA 珠 (50 μ M) 使反应停止。根据制造商的说明, SPA 珠事先已再悬浮于水中, 但然后用水按 1 : 3 稀释, 稀释液中还含有 3mM IBMX 以保证 PDE 活性完全停止。在珠子沉降 (> 30 分) 后, 用市售的发光检测装置分析 MTP。由浓度 - 效果曲线, 利用非线性归一法, 确定化合物抑制 PDE 活性的相应的 IC_{50} 值。

[2464] 对本发明化合物测得的典型的抑制作用数值是根据以下表 A 得到的, 其中化合物的编号与实施例号码相对应。

[2465] 表 A

[2466] PDE4 活性的抑制

[2467]

化合物	$-\log IC_{50}$ (mol/l)
1	列出的这些化合物1-16的抑制值在7.24-9.32的范围内
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
35至40, 52, 53, 55至67, 70至72, 和82	列出的这些化合物35-42, 52, 53, 55-67, 70-72, 以及82的抑制值在6.19至9.17的范围内
86, 88至95, 98, 101, 102, 118, 119, 124 to 127, 129至141, 145, 156, 158至160, 165, 和167	列出的这些化合物86, 88-95, 98, 101, 102, 118, 119, 124-127, 129-141, 145, 156, 158-160, 165和167的抑制值在7.02至9.4的范围内