

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580045231.3

[51] Int. Cl.

C07D 221/16 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 18 日

[11] 公开号 CN 101389608A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.12.27

[21] 申请号 200580045231.3

[30] 优先权

[32] 2004.12.28 [33] EP [31] 04380280.0

[32] 2005.2.2 [33] US [31] 10/048,991

[86] 国际申请 PCT/EP2005/014044 2005.12.27

[87] 国际公布 WO2006/069775 英 2006.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.28

[71] 申请人 埃斯蒂维实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 安东尼·托伦斯霍维尔

苏珊娜·耶内斯明格斯

何塞普·马斯普里奥

卢斯·罗麦罗阿隆索

埃尔伯特·多达尔卓尔拉斯

赫尔穆特·H·布施曼

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司

代理人 王达佐 王 俊

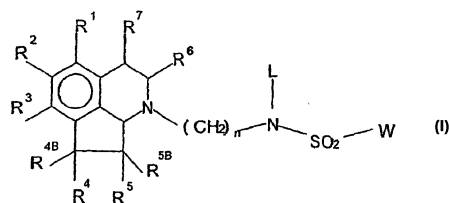
权利要求书 4 页 说明书 77 页

[54] 发明名称

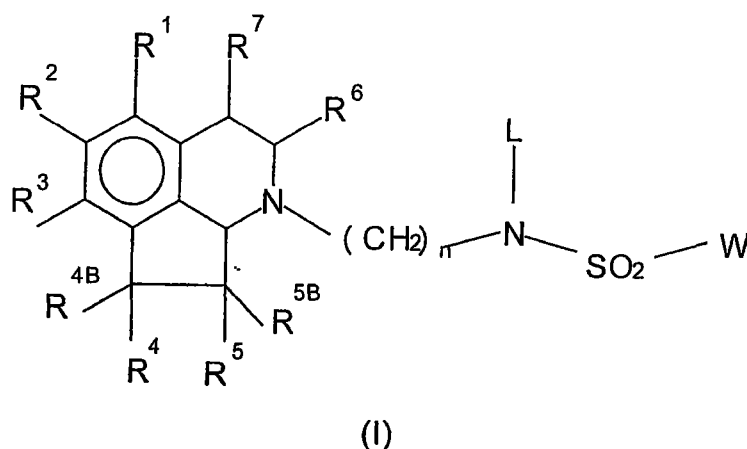
5-HT₇受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及对 5-HT₇受体具有药理学活性的结构(I)的化合物,更具体地,涉及某些 2, 2a, 4, 5-四氢化-1H-3-氮杂-茚取代的磺酰胺化合物,涉及这类化合物的制备方法,含有它们的药物组合物及其在治疗和/或预防诸如 CNS 病症的 5-HT 参与的疾病中的用途。



1. 式 I 的化合物或其药物可接受的盐、异构体、前药或溶剂化物:



其中

W 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4B} 、 R^5 、 R^{5B} 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{HC}=\text{NR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^8\text{R}^9$ 或卤素;

L 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-\text{COR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{HC}=\text{NR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 或 $-\text{N}=\text{CR}^8\text{R}^9$; 且 R^4 和 R^{4B} 对或者 R^5 和 R^{5B} 对可以合起来形成羰基基团,

t 是 1、2 或 3;

R_8 和 R_9 各自独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、卤素;

n 是 2、3、4 或 5。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 n 为 3 或 4。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于 W 是芳香基团，所述芳香基团选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基，优选取代或未取代的苯基。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于 W 选自烷基、烷氧基和/或卤素取代的苯基。

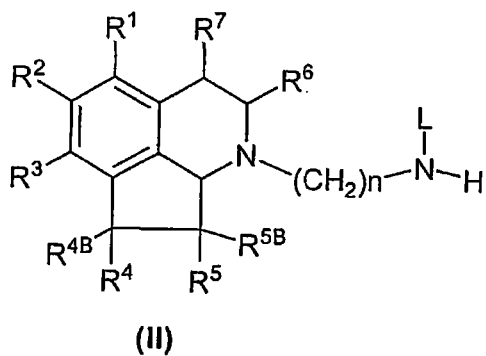
5. 如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物，其特征在于 R^5 、 R^{5B} 、 R^6 和 R^7 为 H。

6. 如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物，其特征在于 R^1 、 R^4 、 R^{4B} 、 R^5 和 R^{5B} 为 H，或者 R^1 、 R^5 和 R^{5B} 为 H 且 R^4 和 R^{4B} 合起来形成羰基基团。

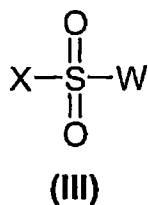
7. 如权利要求 5 和 6 所述的化合物，其中 R^2 和 R^3 为烷氧基，优选甲氧基，或者 R^2 为烷氧基、优选甲氧基且 R^3 为 H。

8. 制备权利要求 1-7 中任一权利要求所述的式(I)的化合物或其盐、异构体或溶剂化物的方法，包括使式(II)的化合物与式(III)的化合物的偶联：

式(II)为：



其中 R^1 - R^7 和 n 如式(I)中所定义,
式(III)为:



其中 W 如式(I)中所定义且 X 为卤素, 优选为 Cl 。

9. 药物组合物, 包含权利要求 1-7 中任一权利要求所定义的化合物或其药物可接受的盐、前药、异构体或溶剂化物, 以及药物可接受的载体、助剂或介质。

10. 如权利要求 9 所述的药物组合物, 其用于口服给药。

11. 权利要求 1-7 中任一权利要求所定义的化合物在制备药物中的用途。

12. 如权利要求 11 所述的用途, 其中所述药物用于治疗 $5-HT_7$ 介导的疾病或疾病状态。

13. 如权利要求 12 所述的用途, 其中所述疾病为睡眠障碍、轮班工作者综合征、时差症、抑郁症、季节性情感障碍、偏头痛、焦虑症、精神病、精神分裂症、疼痛、认知和记忆障碍、由缺血性事件导致的神经元变性、诸如高血压的心血管疾病、肠易激综合征、炎性肠病、痉挛性结肠或尿失禁。

14. 治疗或预防中枢神经病症的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 1-7 中任一权利要求所定义的化合物、或其药物可接受的盐、异构体、前药或溶剂化物向需要所述治疗或预防的患者给药。

5-HT₇受体拮抗剂

发明领域

本发明涉及对 5-HT₇ 受体具有药理学活性的化合物，更具体地，涉及某些 2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚取代的磺酰胺化合物，涉及这类化合物的制备方法，包含所述化合物的药物组合物，以及它们的治疗用途，特别是用于治疗 and/或预防诸如 CNS 病症的 5-HT₇ 参与的疾病。

发明背景

近年来，通过更好地了解与靶疾病相关的蛋白和其它生物分子的结构，极大地帮助了对新治疗剂的探索。已作为广泛研究主题的一类重要的蛋白是 5-羟色胺(血清素, 5-HT)受体家族。1993 年发现的 5-HT₇ 受体属于该家族，并作为有价值的新的药物靶点引起了极大关注 (Terrón, J.A. *Idrugs*, 1998, vol. 1, no. 3, 第 302-310 页: “*The 5HT₇ receptor: A target for novel therapeutic avenues?*” (5-HT₇ 受体: 新治疗途径的靶点吗?))。

5-HT₇ 受体已从大鼠、小鼠、豚鼠和人 cDNA 中克隆出并表现高度的种间同源性(约 95%)，但是其独特性在于其与其它 5-HT 受体具有低的序列同源性(小于 40%)。它在中枢神经系统(CNS)(在下丘脑(尤其是交叉上核)和丘脑中最高)和其它外周组织(脾、肾、肠、心脏和冠状动脉)的具体结构中的表达方式表明 5-HT₇ 受体参与多种功能和病理学。诸如三环抗抑郁药、典型和非典型抗精神病药和一些 5-HT₂ 受体拮抗剂的多种治疗剂对重组的和功能性的 5-HT₇ 受体表现出中度至高度亲和性的事实加强了该理论。

功能上，5-HT₇ 受体参与哺乳动物的昼夜节律的调节 (Lovenberg, T.W. 等人 *Neuron*, 1993, 11:449-458 “*A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of circadian*

rhythms”(新的腺苷酰环化酶活化的血清素受体(5-HT₇)参与昼夜节律的调节))。公知昼夜节律的打破与多种 CNS 病症相关,该 CNS 病症尤其包括抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、轮班工作者综合征和时差症。

分布和早期的药理学数据也表明 5-HT₇ 受体参与血管舒张。这已在体内被证实(Terrón, J.A., *Br J Pharmacol*, 1997, 121:563-571 “*Role of 5-HT₇ receptors in the long lasting hypotensive response induced by 5-hydroxy tryptamine in the rat*”(大鼠中 5-HT₇ 受体在 5-羟色胺诱导的长效低血压反应中的作用))。因此选择性的 5-HT₇ 受体激动剂具有作为新的升血压药的可能性。

通过脑血管的平滑肌松弛, 5-HT₇ 受体与偏头痛的病理生理学相关(Schoeffter, P. 等人, 1996, *Br J Pharmacol*, 117:993-994; Terrón, J.A., 2002, *Eur. J. Pharmacol*, 439:1-11 “*Is the 5-HT₇ receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine?*”(5-HT₇ 受体参与偏头痛的发病机理和预防性治疗吗?))。以相似的方式, 5-HT₇ 参与肠和结肠组织的平滑肌松弛, 这使得该受体成为治疗肠易激综合征的靶点(De Ponti, F.等人, 2001, *Drugs*, 61:317-332 “*Irritable bowel syndrome. New agents targeting serotonin receptor subtypes*”(肠易激综合征。靶向血清素受体亚型的新药物))。最近, 它还涉及尿失禁(*British J. of Pharmacology*, Sept. 2003, 140(1) 53-60: “*Evidence for the involvement of central 5HT-7 receptors in the micurition reflex in anaeshetized female rats*”(证据显示在麻醉的雌性大鼠中, 中枢的 5HT-7 受体参与排尿反射))。

鉴于 5-HT₇ 受体的激动剂或拮抗剂的潜在的治疗应用, 大量的努力关注于寻找选择性配体。尽管在此方面进行了极大的探索努力, 但是只报道了非常少的具有选择性 5-HT₇ 拮抗剂活性的化合物(Wesolowska, A., *Polish J. Pharmacol*, 2002, 54: 327-341, “*In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors*”(寻找 5-HT₅、5-HT₆ 和 5-HT₇ 血清素受体的选择性配体))。

WO 97/48681 公开了用于治疗 CNS 病症的为 5-HT₇ 受体拮抗剂的磺酰胺衍生物。其中硫原子与芳香基团和含 N 的杂环基连接，该含 N 的杂环基任选地还含有选自氧或硫的杂原子。

WO 97/29097 描述了用于治疗病症的磺酰胺衍生物，在该病症中，拮抗 5-HT₇ 受体是有益的。其中硫原子与芳香基团和 C₁-C₆ 烷基取代的 N 原子连接。

WO 97/49695 还描述了磺酰胺衍生物，在该磺酰胺衍生物中与硫原子连接的 N 也被完全地取代，例如形成哌啶的一部分。

WO 03/048118 描述了另一组 5-HT₇ 受体拮抗剂。在该专利申请中为芳基和杂芳基磺酰胺衍生物，其中该磺酰胺基团是另外带有氨基取代基的环烷烃环或环烯烃环上的取代基。与硫原子连接的 N 被完全取代。

WO 99/24022 公开了用于 CNS 病症并结合血清素受体，尤其是结合 5-HT₇ 的四氢异喹啉衍生物。

WO 00/00472 提及了作为 5-HT₇ 受体拮抗剂的化合物。这些化合物含有含 N 的稠合杂环，如四氢异喹啉。

EP 21580 和 EP 76072 描述了具有抗心律不齐活性的、对应于通式 R₂N(CH₂)_n-NH-SO₂R₁ 的磺酰胺化合物，其中没有提到 5-HT₇ 活性。

EP 937715 A1 提及了相对于 5-HT₂，选择性结合血清素受体亚型 5-HT₇ 的四氢苯并吲哚化合物。

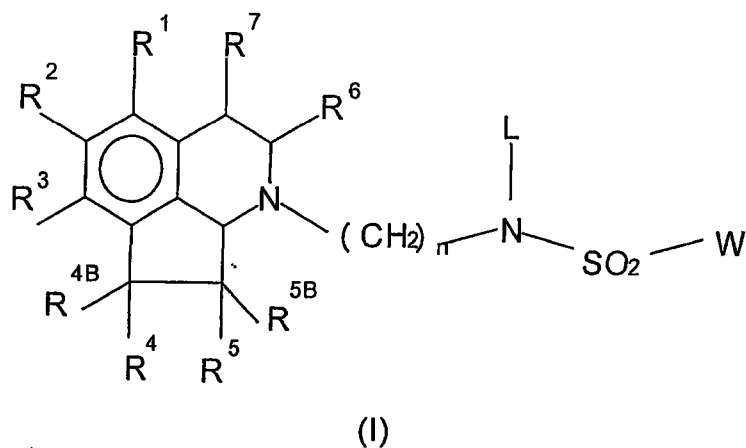
仍然亟需寻找对受体 5-HT₇ 具有药理学活性的化合物，该化合物具有有效性和选择性，并具有良好的“可药性”性能，即：与给药、分布、代谢和排泄相关的良好药物特性。

发明概述

现在我们发现了一族结构独特的磺酰胺化合物，它们特别为 5-HT₇ 受体的选择性抑制剂。这些化合物具有通过直链亚烷基链与磺酰胺部分连接的 2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚部分。我们发现所述化合物对人 5-HT₇ 受体表现出 nM 范围(1-200 nM)的 IC₅₀ 值，并相对于 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT_{5A}、D₁、

D2、D3、D4、肾上腺素能 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 、 $\alpha 1B$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 受体，这些化合物对 5-HT₇ 受体显示出选择性。

一方面，本发明涉及式 I 化合物或其药物可接受的盐、异构体、前药或溶剂化物：



其中

W 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4B} 、 R^5 、 R^{5B} 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-HC=NR^8$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-S(O)_t-R^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR^8R^9$ 或卤素；

L 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-COR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-HC=NR^8$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-S(O)_t-R^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 或 $-N=CR^8R^9$ ；且 R^4 和 R^{4B} 对或者 R^5 和 R^{5B} 对可合起来形成羰基基团，

t 是 1、2 或 3；

R_8 和 R_9 各自独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、卤素； n 是 2、3、4 或 5。

另一方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物包含如上定义的化合物或其药物可接受的盐、对映异构体、前药或溶剂化物，以及药物可接受的载体、助剂或介质。

又一方面，本发明涉及如上定义的化合物在制备用于治疗 5-HT₇ 介导的疾病或疾病状态的药物中的用途，所述疾病或疾病状态是由中枢和外周血清素-控制功能衰退引起的疾病，例如疼痛、睡眠障碍、轮班工作者综合征、时差症、抑郁症、季节性情感障碍、偏头痛、焦虑症、精神病、精神分裂症、认知和记忆障碍、由缺血性事件导致的神元变性、诸如高血压的心血管疾病、肠易激综合征、炎性肠病、痉挛性结肠或尿失禁。

本发明的详细说明

本发明的典型化合物相对于其它 5-HT 受体有效并选择性地抑制 5-HT₇ 受体，所述其它 5-HT 受体如 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT_{5A}，D₁、D₂、D₃、D₄，肾上腺素能 α _{1A}、 α _{1B}、 α _{2A}、 α _{2B} 和 β ₁ 和 β ₂ 受体、速激肽 NK-1 阿片受体，GABA 受体，雌激素受体，谷氨酸受体，腺苷受体，烟碱受体，毒蕈碱受体和钙通道、钾通道和钠通道和神经递质转运体(血清素、多巴胺、去甲肾上腺素、GABA)。

在式(I)的化合物的上述定义中，以下术语具有如下所示的含义：

“烷基”是指直链或支链的烃链基团，由碳原子和氢原子组成，不含不饱和，具有一至八个碳原子，且通过单键与分子的其余部分连接，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，该取代基例如为芳基、卤素、羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧基羰基、氨基、硝基、巯基和烷硫基等。如果被芳基取代，我们得到“芳烷基”基团，

如苄基和苯乙基。

“烯基”指具有至少 2 个 C 原子，并具有一个或多个不饱和键的烃基基团。

“环烷基”是指稳定的 3 元至 10 元的单环或双环基团，所述环烷基为饱和或部分饱和的，并且完全由碳和氢原子组成，如环己基或金刚烷基。除说明书中另有具体的说明外，术语“环烷基”意为包括任选地被一个或多个取代基取代的环烷基基团，该取代基例如烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基等等。

“芳基”指单环和多环基团，包括含有独立的和/或稠合的芳基基团的多环基团。典型的芳基基团含有 1-3 个独立的或稠合的环及 6 个至约 18 个碳环原子，例如苯基、萘基、茚基、菲基或蒽基(anthracyl)基团。所述芳基基团可以任选地被一个或多个取代基取代，该取代基例如羟基、巯基、卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氰基、二烷基氨基、氨烷基、酰基、烷氧基羰基等等。

“杂环基”指稳定的 3 元至 15 元环基团，其由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子组成，优选具有一个或多个杂原子的 4 元至 8 元环，更优选具有一个或多个杂原子的 5 元至 6 元环。为了本发明的目的，该杂环可以是单环、双环或三环体系，可包括稠环体系；并且在所述杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子可以任选地被季铵化；且杂环基团可以是部分或全部饱和的或是芳香的。这类杂环的例子包括但不限于氮杂萘、苯并咪唑、苯并噻唑、呋喃、异噻唑、咪唑、吡啶、吡嗪、嘌呤、喹啉、噻二唑、四氢呋喃、香豆素(coumarine)、吗啉、吡咯、吡唑、噁唑、异噁唑、三唑、咪唑等。

“烷氧基”指式-ORa 的基团，其中 Ra 是如上文定义的烷基基团，烷氧基例如为甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

“烷氧基羰基”指式-C(O)ORa 的基团，其中 Ra 是如上文定义的烷基基团，所述烷氧基羰基例如为甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等。

“烷硫基”指式-SRa的基团，其中Ra是如上文定义的烷基基团，所述烷硫基例如为甲硫基、乙硫基、丙硫基等。

“氨基”指式-NH₂、-NHRa或-NRaRb的基团，任选地被季铵化。

“卤素”或“卤”是指溴、氯、碘或氟。

本文所提到的在本发明所述化合物中的被取代的基团是指可在一个或多个可利用位置上被一个或多个适当的基团取代的特定部分，该适当的基团例如为卤素，如氟、氯、溴和碘；氰基；羟基；硝基；叠氮基；诸如C1-6烷酰基基团的烷酰基，如酰基等等；羰酰胺基；烷基基团，其包括那些具有1至约12个碳原子或1至约6个碳原子且更优选1至3个碳原子的烷基基团；烯基和炔基基团，其包括具有一个或多个不饱和键且具有2至约12个碳或2至约6个碳原子的基团；烷氧基基团，其具有一个或多个氧键且具有1至约12个碳原子或1至约6个碳原子；诸如苯氧基的芳氧基；烷硫基基团，其包括那些具有一个或多个硫醚键且具有1至约12个碳原子或1至约6个碳原子的部分；烷基亚磺酰基基团，其包括那些具有一个或多个亚磺酰基键且具有1至约12个碳原子或1至约6个碳原子的部分；烷基磺酰基基团，其包括那些具有一个或多个磺酰基键且具有1至约12个碳原子或1至约6个碳原子的部分；氮烷基基团，例如具有一个或多个氮原子且具有1至约12个碳原子或1至约6个碳原子的基团；碳环芳基，其具有6个或更多个碳，特别是苯基、萘基和诸如苄基的芳烷基。除非另有说明，被任选取代的基团可在该基团的每一个可取代位置上含有取代基，且每个取代都独立于其它取代。

本发明的各个具体化合物包括实施例中的化合物1-86，其或者为盐或者为游离碱形式。

在一实施方案中，上述式I化合物中的2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茏未被取代。R¹至R⁷都为H。这种化合物得到良好的活性结果。

在另一实施方案中，R²和R³为烷氧基，优选甲氧基，2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茏的剩余取代基(R¹和R⁴至R⁷)为H。

在另一实施方案中，与所述磺酰胺连接的基团W为芳香的，如取代或未取代的芳基；取代或未取代的杂环基，优选取代或未取代的苯

基。当 W 为烷基取代、烷氧基取代或卤素取代的苯基时得到良好的结果。特别地，优选具有一个或多个相同或不同的卤素取代基的卤素取代的苯基。

在另一实施方案中，重要的是 n 为 3 或 4。

可将上述 W、R¹ 至 R⁷ 和 n 的实施方案和优选值进行组合以得到进一步优选的化合物。

上述实施方案中代表性化合物优选为 4-氯-2,5-二甲基-N-[4-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐、2,5-二氯-N-[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐，2,5-二氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐，2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-4,5-二氟-苯磺酰胺盐酸盐。

由上述式(I)所示的本发明化合物可以包括取决于手性中心存在的对映体或取决于多重键(如 Z、E)存在的异构体。所述单一的异构体、对映异构体或非对映异构体及其混合物都在本发明的范围之内。

除非另有说明，本发明所述化合物也意味着包括那些仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面有区别的化合物。例如，除了氢被氘或氚代替，或碳被 ¹³C-或 ¹⁴C-富集的碳或 ¹⁵N-富集的氮代替外，具有本发明结构的化合物也属于本发明的范围。

术语“药物可接受的盐、溶剂化物、前药”指任何药物可接受的盐、酯、溶剂化物，或对接受者给药后能够(直接或间接)提供本文所述化合物的任何其它化合物。然而，可以理解非药物可接受的盐也在本发明的范围之内，因为那些盐也可以用于制备药物可接受的盐。可以通过本领域已知方法实现所述盐、前药和衍生物的制备。

例如，本发明提供的化合物的药物可接受的盐是由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成的。通常，例如，在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的合适的碱或酸反应制备这些盐。通常，优选非水介质，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。酸加合盐的实例包括无机酸加合盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸

盐, 以及有机酸加合盐, 如醋酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。碱加合盐的实例包括无机盐, 如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、镁盐、铝盐和锂盐, 以及有机碱盐, 如乙二胺盐、乙醇胺盐、N,N-二亚烷基乙醇胺盐、三乙醇胺盐、葡萄糖胺盐和碱性氨基酸盐。

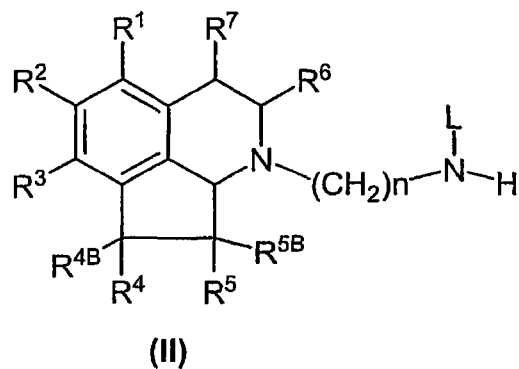
特别适宜的衍生物或前药是这些化合物: 相对于母体种类, 当将这些化合物对患者给药时, 增加本发明所述化合物的生物利用度(例如通过使口服给药的化合物更易被吸收到血液中), 或者其增强母体化合物向生物区室(如脑或淋巴系统)的输送。

任何为式(I)化合物的前药的化合物均在本发明的范围之内。术语“前药”以其最广泛的意义被使用并且包括那些在体内转化为本发明所述化合物的衍生物。这样的衍生物容易被本领域技术人员想到, 并且依据所述分子中存在的功能基团, 该衍生物包括且不限于本发明所述化合物的如下衍生物: 酯类、氨基酸酯类、磷酸酯类、金属盐磺酸酯类、氨基甲酸酯类和酰胺类。

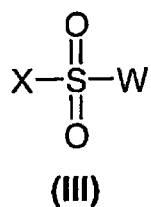
本发明的化合物可以是游离化合物的或溶剂化物的结晶形式, 并且旨在将这两种形式都包括在本发明的范围之内。溶剂化的方法是本领域公知的。合适的溶剂化物为药物可接受的溶剂化物。在特定的实施方案中, 所述溶剂化物为水合物。

式(I)的化合物或其盐或其溶剂化物优选药物可接受的形式或基本上纯的形式。药物可接受的形式通常指除了诸如稀释剂和载体的正常的药物添加剂外具有药物可接受的纯度水平, 并且在正常剂量水平时不包括被认为有毒性的物质。药品的纯度水平优选高于 50%, 更优选高于 70%, 最优选高于 90%。在优选实施方案中, 式(I)的化合物或其盐、其溶剂化物或其前药的纯度水平高于 95%。

通过将式(II)的化合物与式(III)的化合物偶联来制备式(I)的化合物, 式(II)的化合物:



其中 R^1 - R^7 、 L 和 n 如式(I)中所定义，
式(III)的化合物：

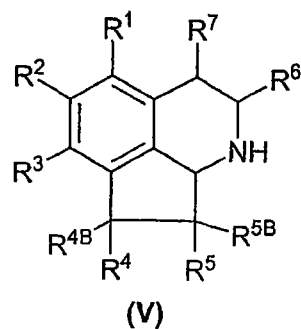
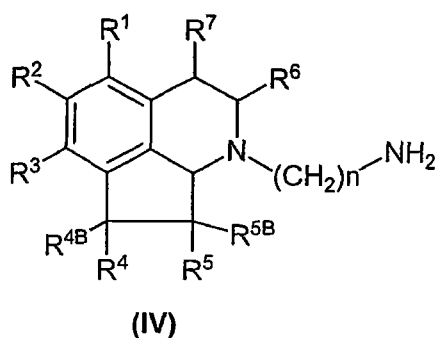


其中 W 如式(I)中所定义且 X 为卤素，通常为 Cl 。

优选地在诸如但不限于二氯甲烷的非质子溶剂中，在诸如二异丙基乙胺或三乙胺的有机碱存在时使式(II)和式(III)的化合物反应。

式(III)的化合物可商业获得或者可通过常规方法制备。

可采用下述的反应，由式(IV)的化合物或式(V)的化合物制备式(II)的化合物。

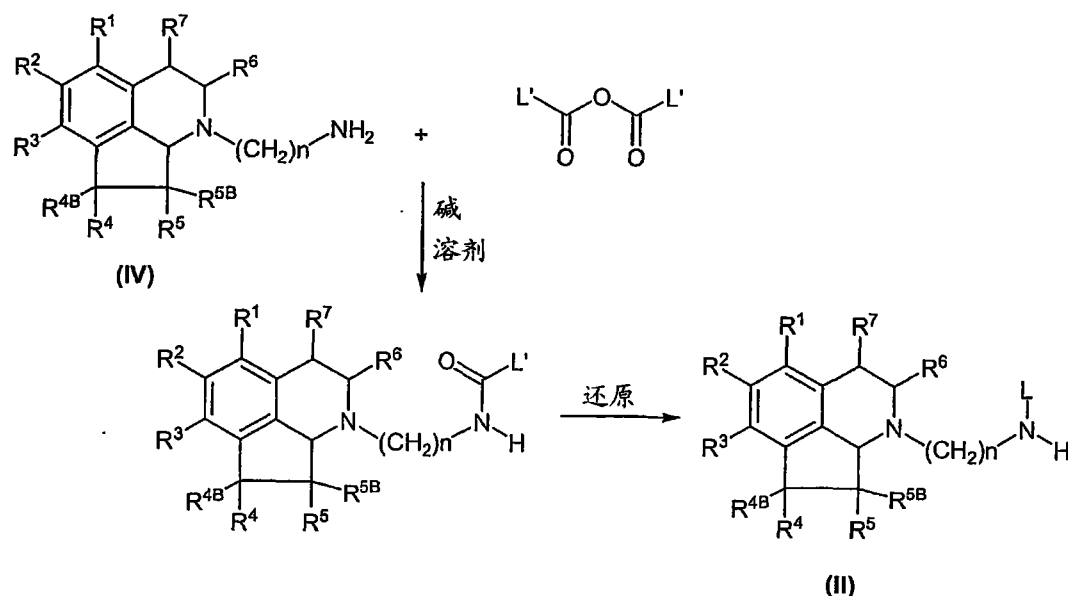


随后在文中描述这两个化合物的制备。

由式(IV)的化合物制备式(II)的化合物:

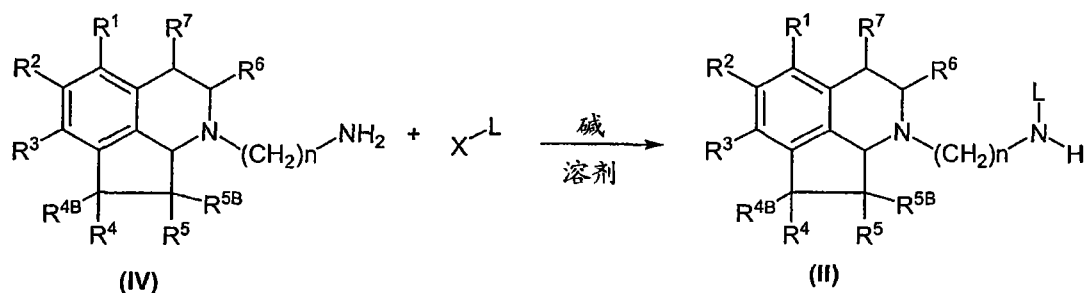
如果 $L=CH_2L'$, 则式(IV)的化合物可用羧酸衍生物($L'COX$)进行酰化, 其中 X 为良好的离去基团, 如卤素(Cl 或 Br), 或者用 L' 的酸酐($L'COOCOL'$)进行酰化, 随后进行还原(方案 1)。该酰化可在诸如二氯甲烷的溶剂中, 在诸如吡啶的合适的碱存在下进行, 或者使用诸如 $NaHCO_3$ 的无机碱采用由二氯甲烷/水组成的双相(bifasic)体系进行。可用诸如 $LiAlH_4$ 的氢化物进行羰基的还原。

方案 1



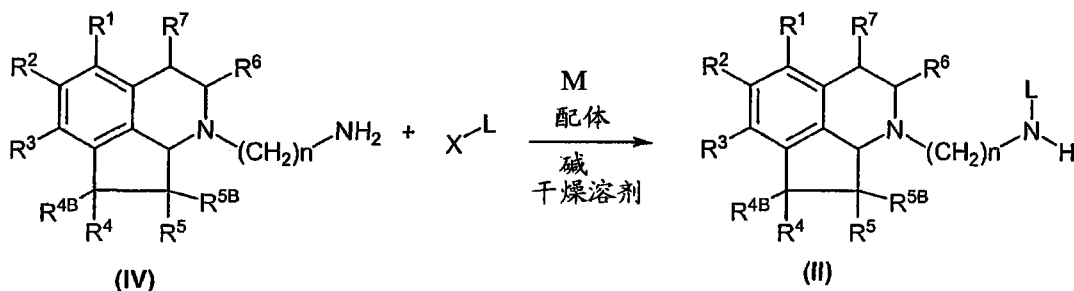
如果 L 为烷基或环烷基, 如方案 2 所示, 还可通过在合适的碱和溶剂存在下, 用含有诸如 Br、I、芳基磺酸酯或烷基磺酸酯等良好离去基团的多种烷基化合物烷基化 IV, 得到式(II)的化合物。使用的碱包括但不限于金属碳酸盐或金属碳酸氢盐($NaHCO_3$ 、 K_2CO_3 等)。典型的溶剂包括诸如 DMF 或 THF 的极性非质子性液体。

方案 2



如果 L 为芳基或杂芳基, 则可在诸如甲苯或二噁烷的干燥溶剂中, 在诸如 CS_2CO_3 或 $tBuOK$ 的合适碱存在下, 采用由诸如 Pd、Cu 的金属和诸如膦的配体组成的催化体系, 通过与 $X-L$ 的交叉偶联反应实现 N -芳基化, 其中 X 为卤素或烷基磺酸酯或芳基磺酸酯(方案 3)。

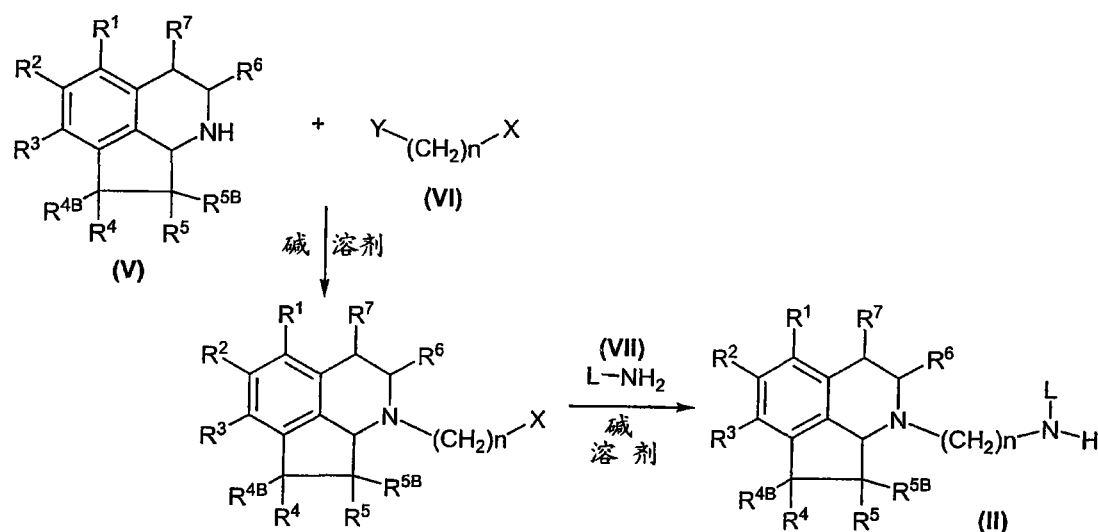
方案 3



由式(V)的化合物制备式(II)的化合物:

可在合适的溶剂中, 在碱存在下, 用二烷基化试剂(VI)处理式(V)的胺, 随后将 L 取代的伯胺(VII)烷基化, 以连续的方式实施合成。在方案 4 中示例性说明了该顺序。

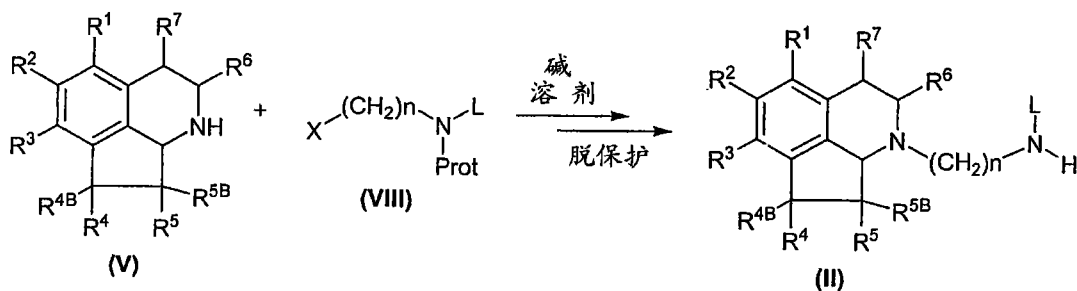
方案 4



适用的烷基化剂的实例是那些其中 Y 为诸如 Br、I、芳基磺酸酯或烷基磺酸酯等的良好至极好的离去基团，以及 X 为诸如 Br 或 Cl 的良好离去基团的烷基化剂。适用的碱包括但不限于 K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ 的金属碳酸盐、金属氢氧化物、受阻醇盐或有机叔胺。典型的溶剂包括诸如 DMF 或 THF 的极性非质子性液体，或诸如醇类的质子性液体。可通过加入催化量的诸如 NaI 或 KI 的碘化物盐来增加第二烷基化的速率，特别是当 X 为 Cl 时更是如此。

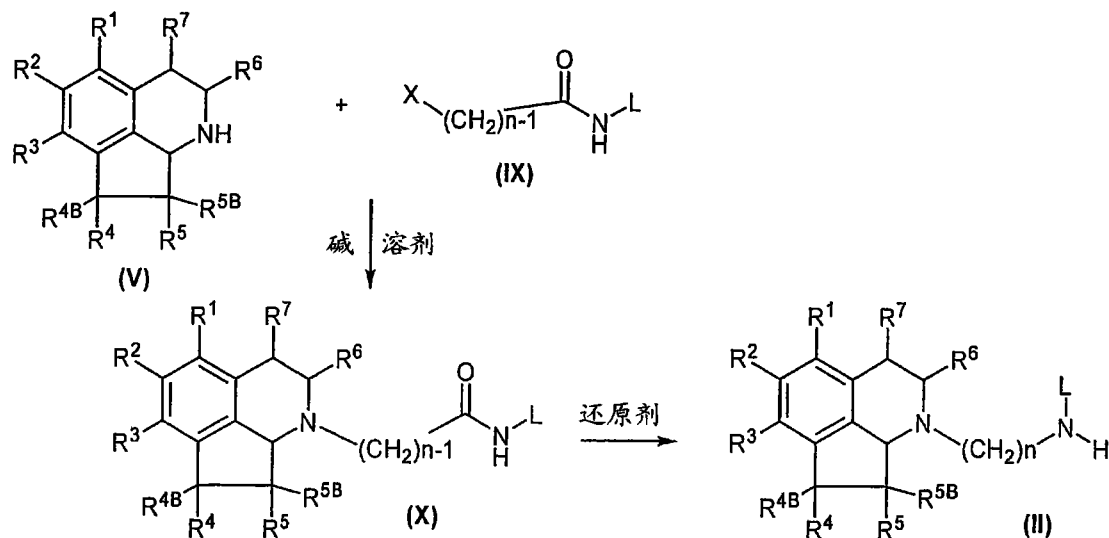
还可通过使用被 L 和烷基链取代的仲胺(VIII)烷基化，由式(V)的化合物制备式(II)的化合物，该烷基链含有诸如 Br、I、芳基磺酸酯或烷基磺酸酯等良好的离去基团。在方案 5 中，VIII 的氨基基团应被保护以避免副反应。保护基的一些实例包括诸如 BOC；Fmoc 等的多种氨基甲酸酯、诸如乙酰胺的多种酰胺、诸如 N-苄基、N-烷基等的烷基胺和芳基胺衍生物。可采用常规方法实施这些保护基的脱保护。可采用与上述溶剂和碱相同的溶剂和碱进行该烷基化。如果式(VIII)的化合物的氨基基团的反应性比式(V)的化合物的氨基基团的反应性更低，则可不保护式(VIII)的化合物的氨基基团。

方案 5



由式(V)的化合物制备某些式(II)的化合物的另一方法可以是在合适的溶剂和碱中, 通过卤代烷基酰胺烷基化, 该溶剂和碱与上述方案中采用的溶剂和碱相同。在诸如 $LiAlH_4$ 或硼烷的氢化物存在下将中间体(X)还原。

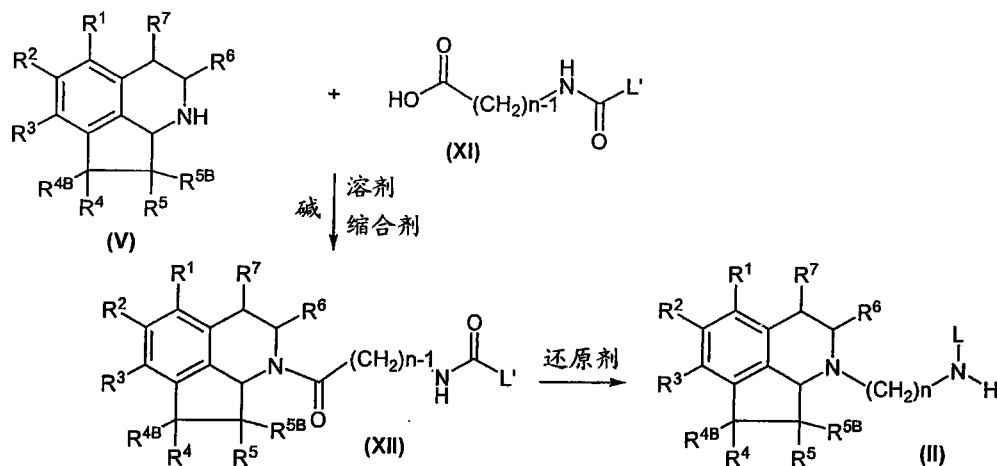
方案 6



可以在诸如 DMF 的非质子溶剂和诸如三乙胺的有机碱存在下, 使用式(XI)的化合物和缩合剂来实施由式(V)的化合物制备式(II)的化合物的另一备选方法(方案 7), 其中该缩合剂例如为 N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)或 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、羰二咪唑、O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲(uronium)-六氟-磷酸盐(HBTU)或苯并三唑-N-氧代三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP))等。然后在诸如

LiAlH_4 的氢化物存在下, 在诸如四氢呋喃的干燥溶剂中, 将式(XII)的化合物的两个酰胺基团还原, 可得到式(II)的化合物, 如方案 7 所示。

方案 7

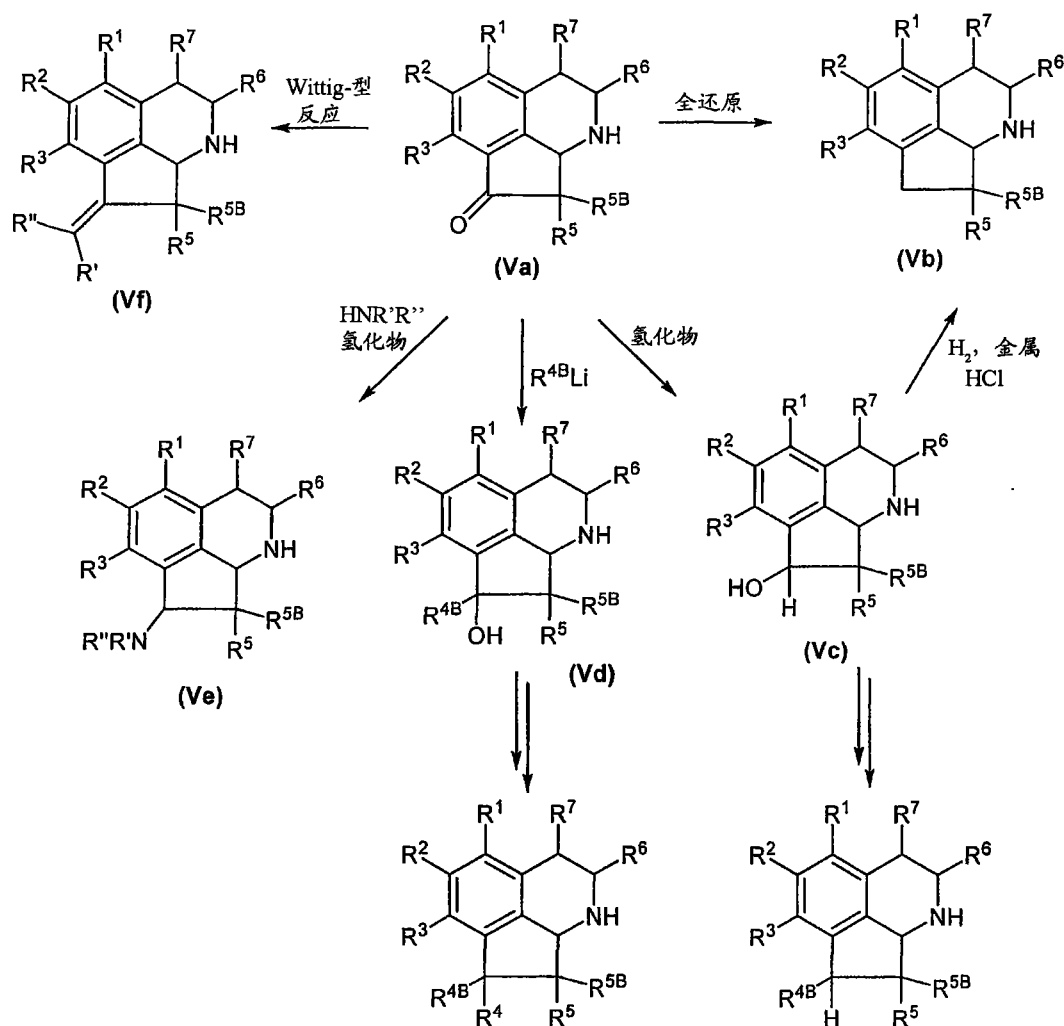


式(V)的化合物的制备:

可通过如下描述的方法和技术制备式(V)的胺。引入描述方法而引用的文献。

可由式(Va)的化合物获得方案 8 中所示的多种取代的式(V)的化合物。在诸如 HCl 的浓酸存在下和在高压下, 或者在 Wolff-Kischner 反应中用肼, 或者采用使用 HCl 和 Zn 的 Clemensen 型条件通过氢化进行该酮的全还原, 得到式(Vb)的化合物。用诸如 NaBH_4 的氢化物进行部分还原可得到式(Vc)的醇, 其还可通过氢化被还原为式(Vb)的化合物。

方案 8

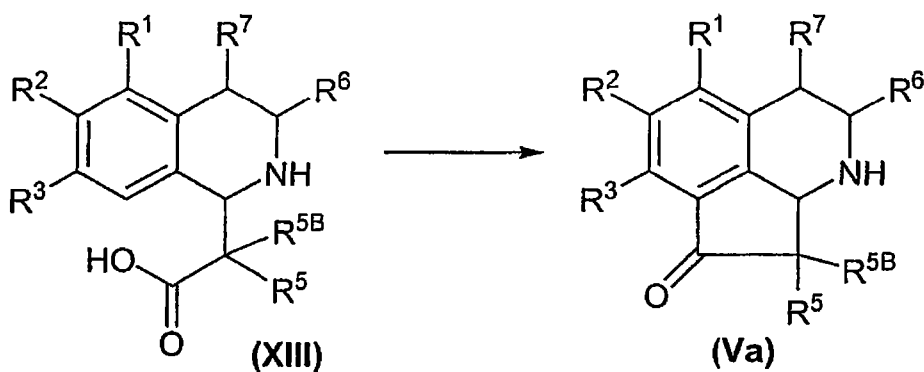


可如下方式在酮(Va)中引入取代: 通过用诸如锂试剂(R^{4B}Li)的有机金属进行亲核攻击得到化合(Vd), 通过用胺(RR'NH)和诸如NaBH(OAc)₃的氢化物进行还原胺化得到(Ve), 或在 Wittig-型反应中, 用磷叶立德或磷酸酯通过 C-C 键形成得到(Vf)等等。这些方法中有些方法需要保护氨基基团。所使用的保护基可以是上述那些保护基。所有这些化合物还可采用常规有机反应衍生。

可通过 Friedel-Crafts 酰化, 由 β-氨基酸(XIII)得到式(Va)的化合物(方案 9)。可在在高温(100-200°C)下, 在诸如聚磷酸、甲磺酸的强酸或诸如 AlCl₃ 等路易斯酸中进行该酰化反应。可根据 *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 616-622 和 *Heterocycles*, **1989**, 29(12), 2399-2402 中描述的方法, 由

2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸制备未取代的式(Va)的化合物, 2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮。不过, 可通过使用微波辐射代替常规加热来改进这些方法(见下文中的实施例)

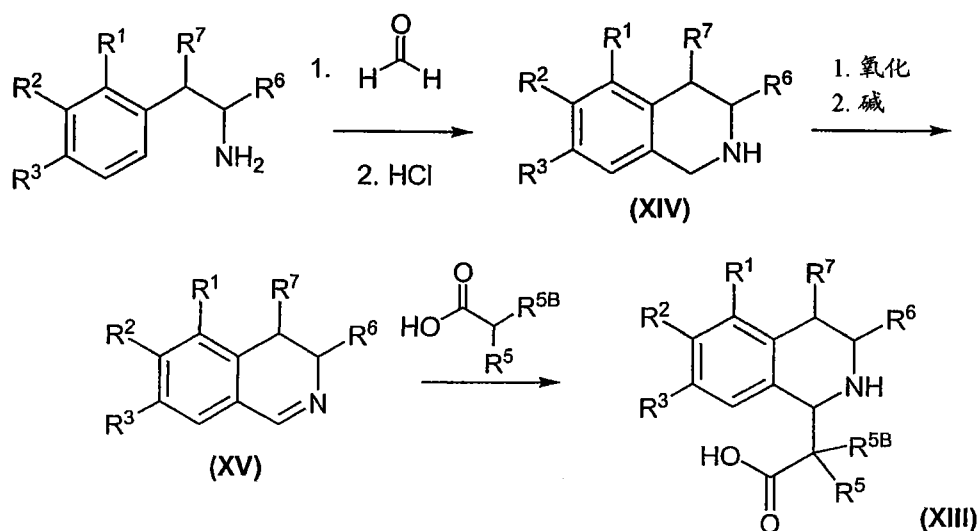
方案 9



可由取代的苯乙基胺开始, 通过连续合成或一锅合成制备该 β -氨基酸(XIII)。

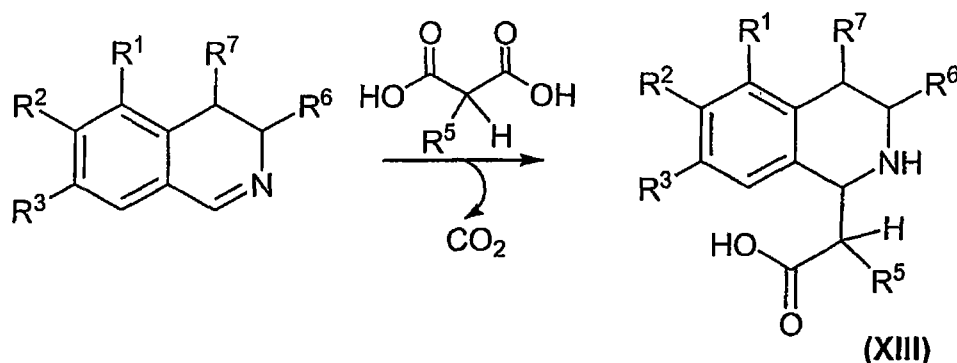
可用甲醛以 Pictet-Spengler 反应得到取代的四氢异喹啉(XIV)开始, 进行多步合成(方案 10)。可通过用 NBS 溴化, 随后在碱存在下进行消除来实现 N 的 α 苄型位的氧化, 得到取代的二氢异喹啉(XV)。与具有 R^5 和 R^{5B} 的 α,α -二取代的乙酸进行 aldolic 反应可得到 β -氨基酸(XIII)。

方案 10



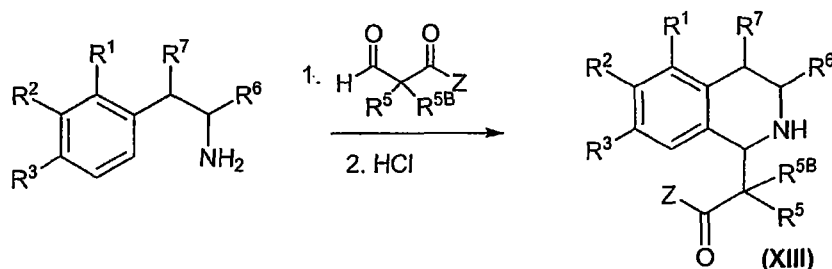
因为在高温(100-150°C)时的脱羧过程, 当使用取代的丙二酸时, 该反应尤其是有利的, 但另一方面, 只可引入一个取代(R^5 或 R^{5B})。其它取代一定必然是 H, 如方案 11 所示。

方案 11



还可在被 R^5 和 R^{5B} α, α -二取代的 3-氧代丙酸衍生物的存在下, 通过 Pictet-Spengler 反应实施一锅合成(方案 12)。

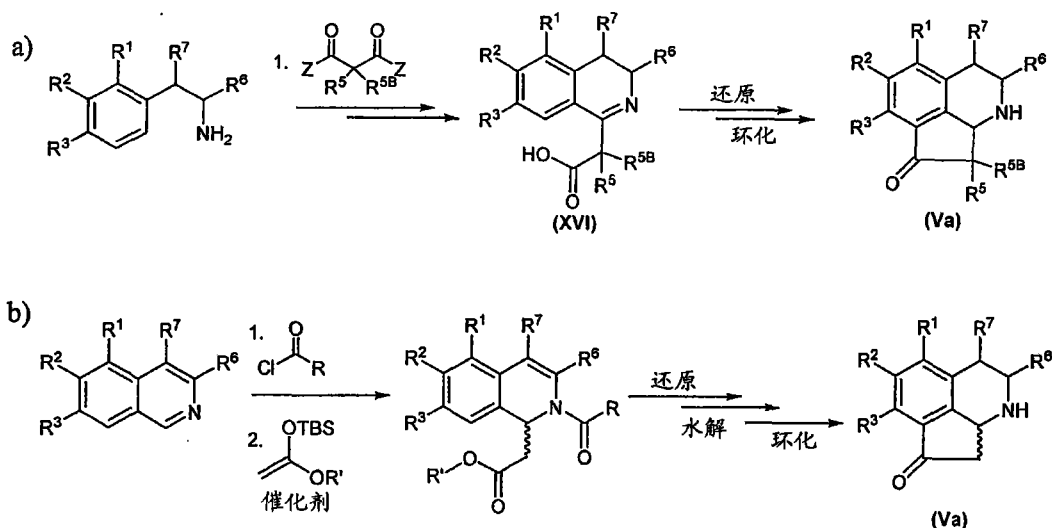
方案 12



得到式(V)的化合物的其它可能方法是以苯乙基胺和被 R^5 和 R^{5B} α, α -二取代的丙二酸衍生物为开始, 通过 Bischler-Napieralsky 反应来实施, 如方案 13 a)所示。式(XVI)的化合物的亚胺键的选择性还原可得到所要的式(V)的化合物, 其还可被进一步衍生。如果还原步骤是由不对称氢化组成的, 则该方法可允许得到式(V)的手性化合物, 该不对称氢化是由诸如铑或钌的过渡金属与诸如膦(phosphine)或膦(phosphane)的手性配体形成的复合物催化。在 *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916、

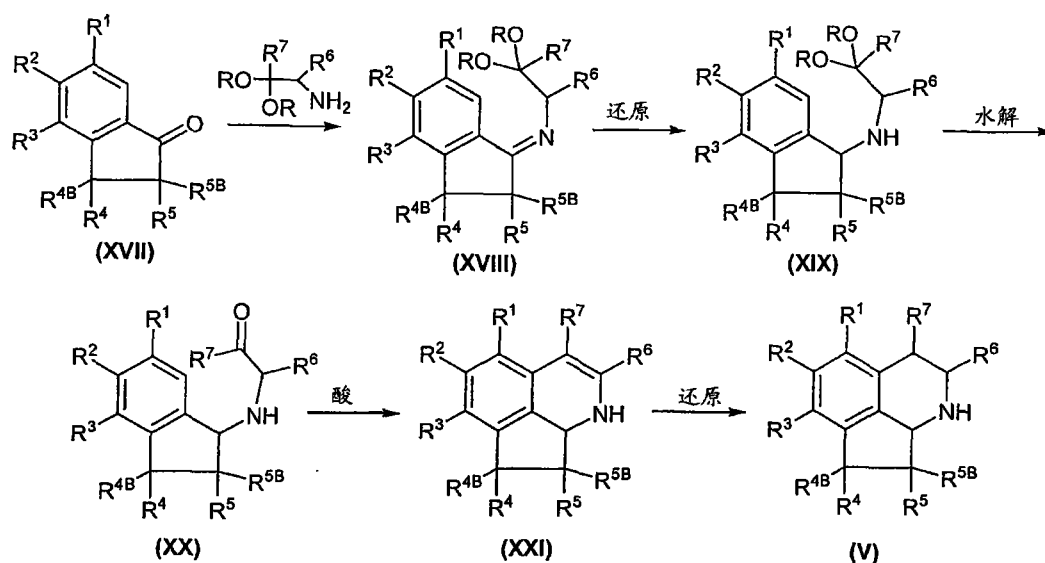
J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 5142、*J Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084 中描述了酮或亚胺的不对称氢化的方法学。获得式(Va)或(V)的手性化合物的另一合适方法显示于方案 13b)中。由异喹啉开始,用手性的硫脲衍生物催化对映选择性酰基-Mannich-型反应,得到手性的二氢异喹啉,该二氢异喹啉可通过水解、N 原子脱保护(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700-6704)和通过 Friedel-Crafts 酰化进行的环化,得到式(Va)的化合物(方案 9)。

方案 13



当便利时,可通过方案 14 中所示的多步合成,由式(XVII)的化合物得到多种取代的式(V)的化合物。式(XVII)的化合物可商业获得或可通过常规方法制备

方案 14



该顺序以式(XVII)的化合物被由 R^6 和 R^7 取代的氨基缩酮还原胺化开始。使用缩酮来代替未保护的醛或酮对避免副反应是有利的, 该副反应例如双官能化的胺的聚合。通过氢化将所得到的亚胺(XVIII)还原, 获得氨基缩酮(XIX)。在诸如盐酸的酸性介质中将该缩酮水解, 得到酮化合物(XX)或直接得到二氢异喹啉(XXI), 该二氢异喹啉通过氢化被还原, 产生所要的式(V)的化合物。在 *J. Org. Chem.* **1971**, 36(1), 111-117 中描述了通过该方法制备未取代的式(Va)的化合物 1,2,2a,3,4,5-六氢化-2H-3-氮杂-茚和被 $R^2=R^3=\text{OCH}_3$ 取代的化合物 7,8-二甲氧基-1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚。

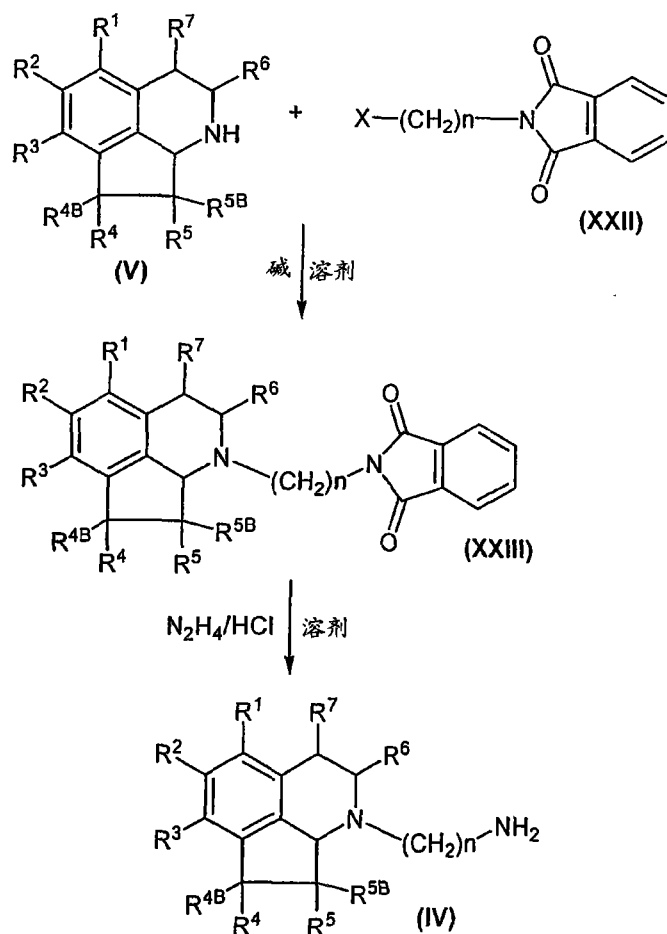
式(IV)的化合物的制备:

可采用下述反应和技术由式(V)的化合物制备式(IV)的化合物。

在适于所使用的试剂和原料并适合所述转化的溶剂中进行所述反应。分子上存在的官能团应与所提出的转化一致。这有时需要相对于其它方案选择特定的方法方案以便得到本发明所要的化合物。优选的方法包括, 但不限于如下所述的方法。

可如方案 15 所示, 通过烷基化制备式(IV)的化合物。

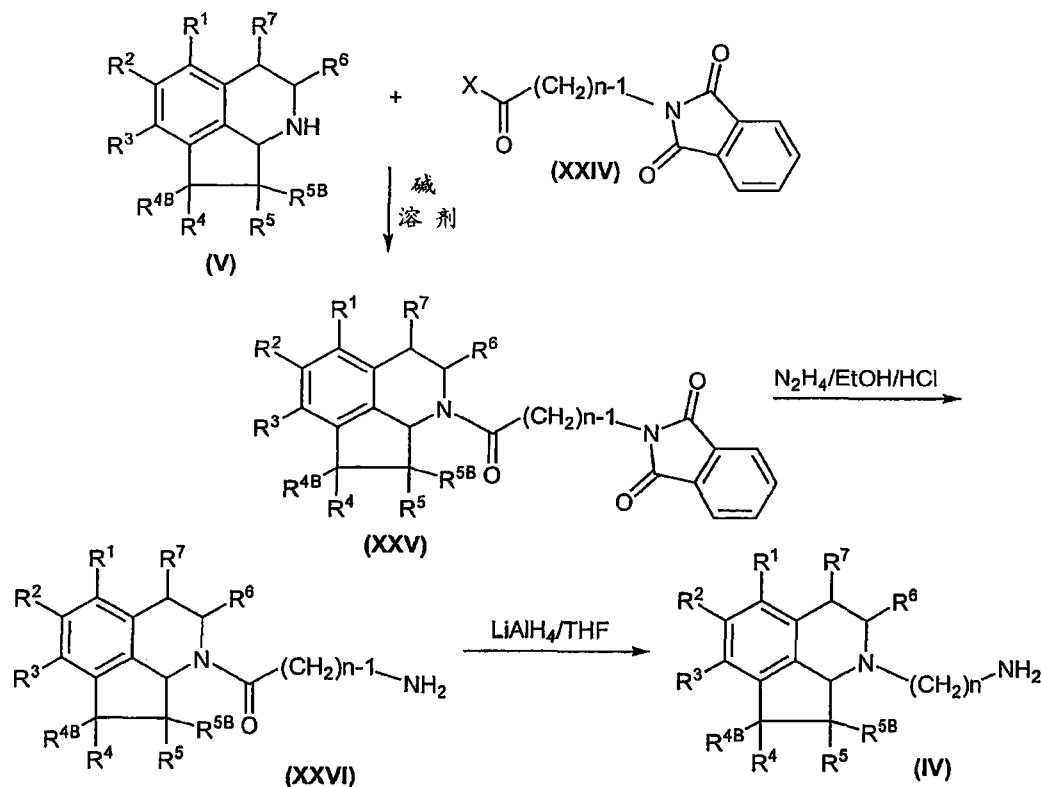
方案 15



在第一步中，在合适的碱和溶剂存在下，使式(V)的胺与商业销售的 *N*-(正-卤代烷基)邻苯二甲酰亚胺(XXII)反应。适用的碱包括，但不限于，诸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 的金属碳酸盐、金属氢氧化物、受阻醇盐或有机叔胺。典型的溶剂包括诸如 DMF 或 THF 的极性非质子性液体，或诸如醇类的质子性液体。在第二步中，在诸如乙醇的极性质子性溶剂和盐酸中，使用肼对烷基化的化合物(XXII)肼解得到了所要的式(IV)的化合物。

类似的制备式(IV)的化合物的途径描述在方案 16 中。

方案 16

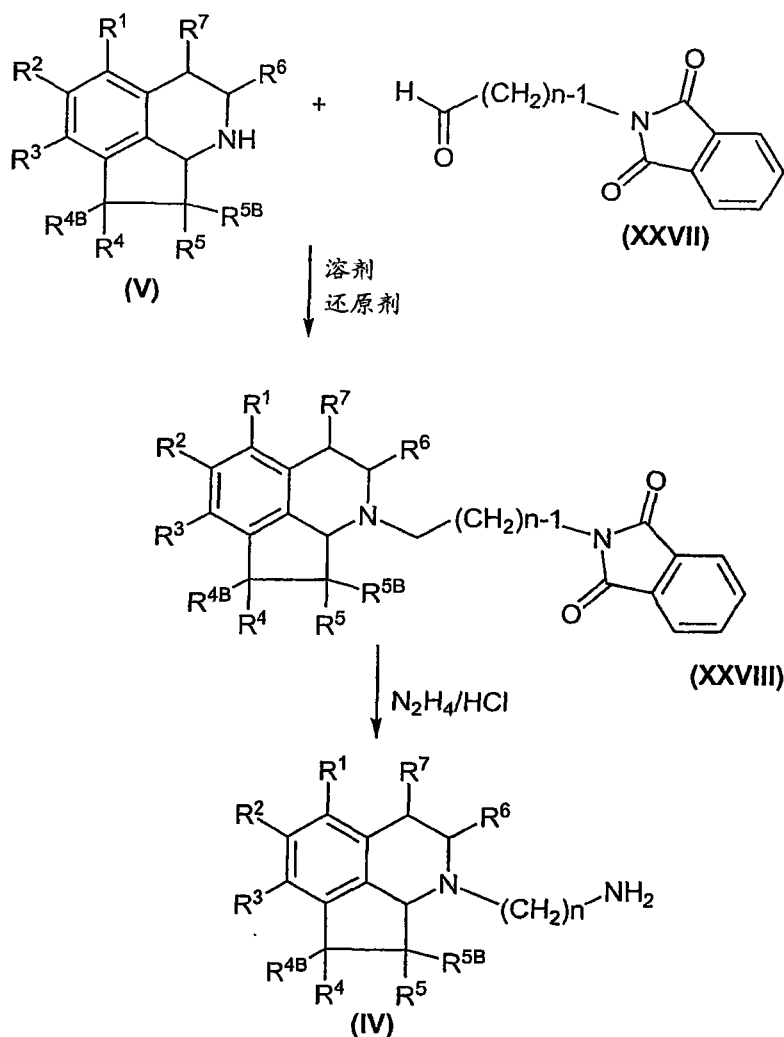


在某些情况下,方便的是以羧基烷基邻苯二甲酰亚胺衍生物(XXIV)酰基化式(V)的化合物,而不是以 *N*-(正卤代烷基)邻苯二甲酰亚胺(XXII)烷基化。当 X 为 Cl 或 Br 或其它良好的离去基团时,用于酰基化的碱可以是诸如三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺的有机叔胺,肼解可如方案 15 中所述地进行。当 X 为 OH 时,必须使用偶联试剂以便活化羧基基团。在文献中已知许多偶联试剂用于由羧酸和胺形成酰胺键,包括 DCC、EDC、HBTU、TBTU、BOP、PyBOP 等。用于这类偶联反应的合适的碱包括诸如 *N,N*-二异丙基乙胺或三乙胺等的叔胺。通常不分离被活化的物质,而是使其就地与胺配偶体(V)反应。

在邻苯二甲酰亚胺(XXV)肼解后,在适合的溶剂中,通常在 THF 中,可使用诸如硼烷或氢化铝锂的还原剂进行酰胺中间体(XXVI)的还原。

在方案 17 中示例性描述了制备式(IV)的化合物的相似方法。

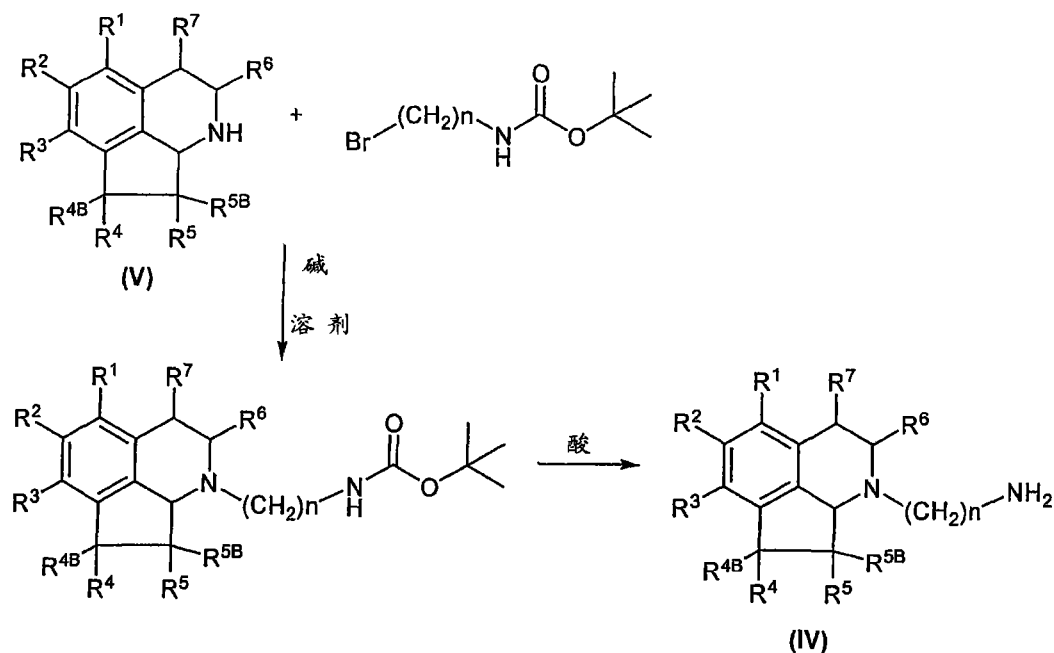
方案 17



也可以进行与邻苯二甲酰亚氨基烷基醛(XXVII)的还原胺化,随后肼解。在诸如三乙酰氧基硼氢化钠 $NaBH(OAc)_3$ 或氰基硼氢化钠($NaBH_4CN$)的氢化物存在下,进行胺(V)与醛(XXVII)的缩合。如方案15和16中所述,处理邻苯二甲酰亚胺中间体(XXVIII),以便得到所要的式(II)的化合物。

在所有这些方案中,可使用用于氮原子的其它保护基来代替邻苯二甲酰亚胺。一些例子包括诸如顺丁烯二酰亚胺或琥珀酰亚胺的其它环状亚胺衍生物,诸如 BOC(在方案18中示例性描述的实例)、Fmoc等多种氨基甲酸酯,诸如乙酰胺的多种酰胺和诸如 *N*-苄基或 *N*-烯丙基的烷基和芳基胺衍生物。可采用常规方法实施这些保护基的脱保护。

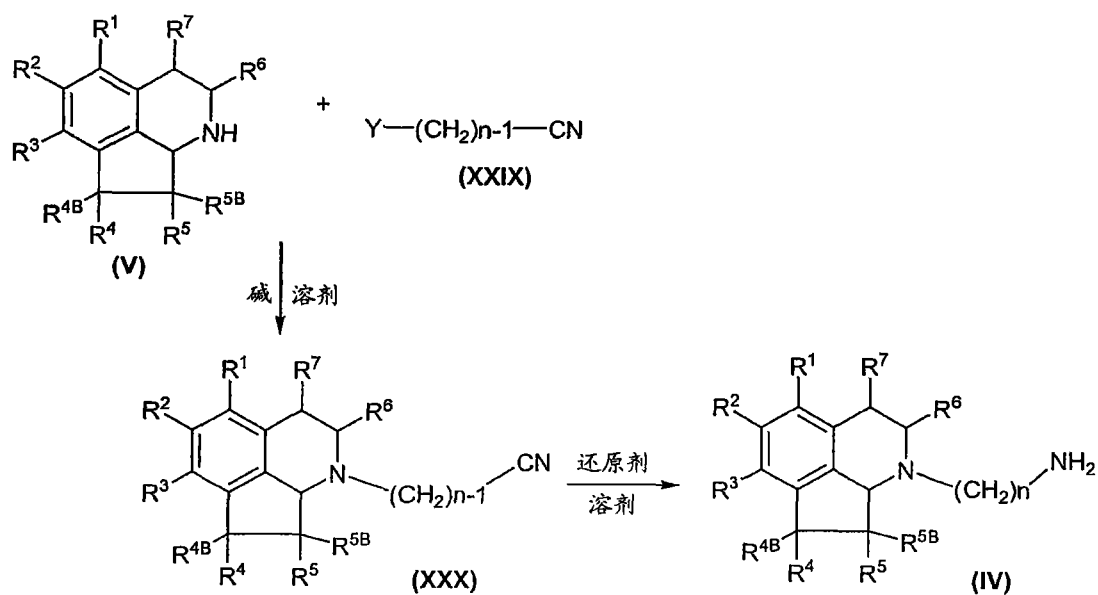
方案 18



在 R_4 和 R_{4B} 一起形成酮基团的情况下, 为了避免了上述方案中所必需的可以改变该酮的还原步骤, 该方案尤其用于烷基链中的氨基基团的脱保护。

当便利时, 可如方案 19 所示制备式(IV)的化合物。

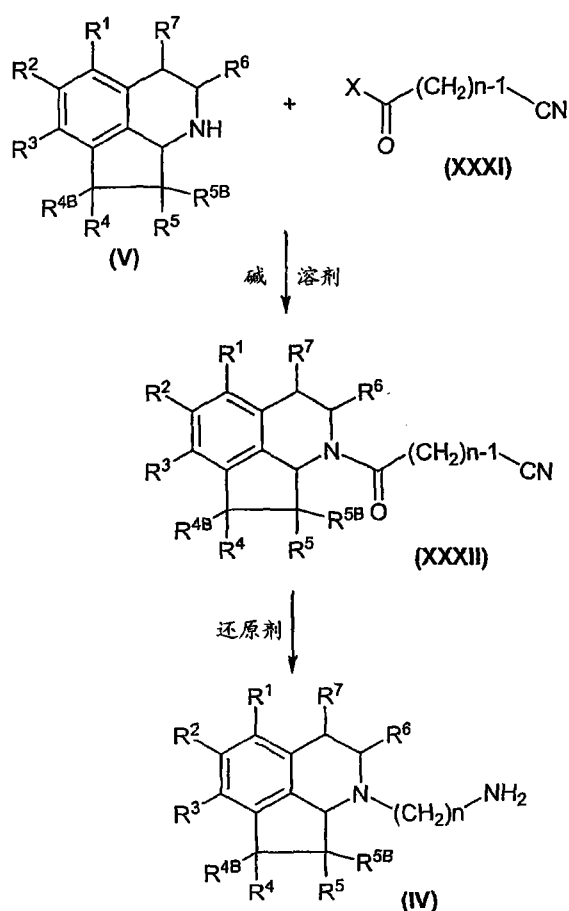
方案 19



可在上述方案中所述的多种碱和溶剂存在下,以商业销售的卤代烷基腈(XXIX)进行式(V)的化合物的烷基化。为了还原(XXX)的氰基基团,可使用普通还原剂,如在 THF 中的 LiAlH_4 。也可以在乙醇中采用 Pd/C 进行催化氢化。

在某些情况下,优选用羧基腈进行酰基化来形成酰胺,以代替用相应的卤代烷基腈进行烷基化(方案 20)。

方案 20



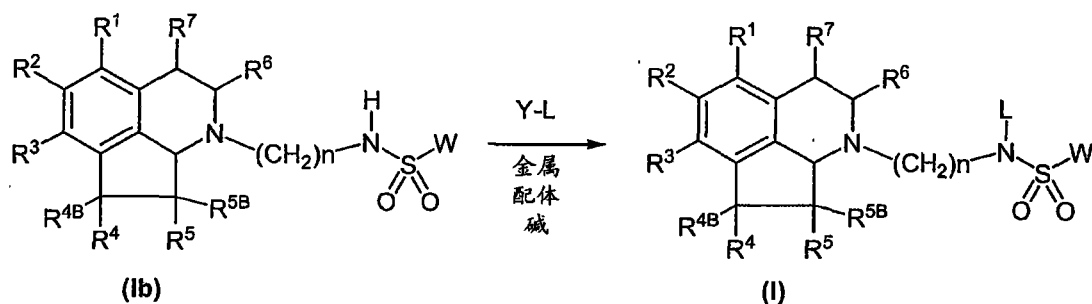
在上述方案中描述的合适的碱和溶剂存在下,以式(XXXI)的化合物进行式(V)的化合物的酰基化,其中 X 为诸如 Cl 或 Br 的良好离去基团。可在过量的诸如 LiAlH_4 或硼烷的还原剂存在时,同时进行 XXXII 的氰基基团和酮基基团的还原。当 X 为 OH 时,还必须使用偶联试剂以便活化羧基基团。所用的偶联试剂与方案 16 中所述的偶联试剂相同。

当 X 为 H 时, 也可以实施方案 20。在合适的碱和溶剂中, 通过式(V)的胺与式 XXXI 的醛的缩合来进行还原胺化, 以形成亚胺或烯胺中间体, 随后使用诸如氢化物的还原剂进行还原。

由式(Ib)的化合物制备式(I)的化合物:

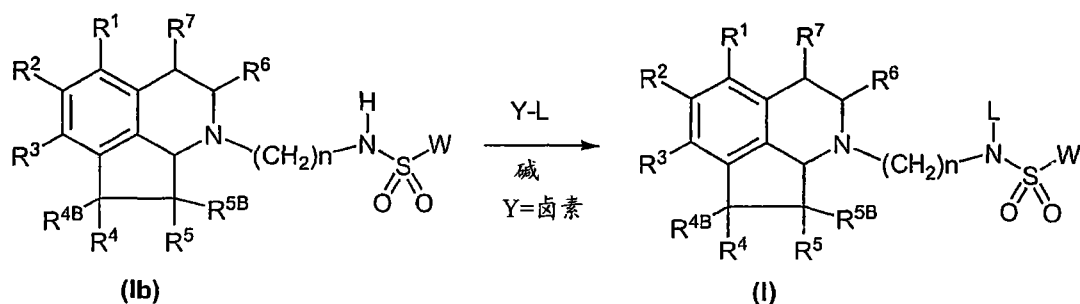
当 L=芳基或杂芳基时, 还可采用催化的交叉偶联反应条件, 通过使式(Ib)的化合物与含有诸如卤素或烷基磺酸酯或芳基磺酸酯等拉电子的良好离去基团(Y)的芳基或杂芳基偶联, 得到式(I)的化合物(方案 21)。当 L=H 时, 采用所述的用于制备式(I)的化合物的方法, 通过式(IV)的化合物与式(III)的化合物的偶联, 合成式(Ib)的化合物。

方案 21



在某些情况下, 虽然 L=烷基或环烷基, 但也可以如方案 22 所示, 在诸如乙基碘的烷化剂存在下, 在诸如 THF 的非质子性干燥溶剂中, 使用诸如 NaH 的强碱, 通过烷基化磺酰胺基团中的氮, 由式(Ib)的化合物便利地制备式(I)的化合物。

方案 22



此方案尤其用于其中 R_4 和 R_{4B} 合起来形成酮基团的情况,以避免在其它方案中所必需的可改变该酮的还原步骤。当 R_4 和 R_{4B} 合起来形成酮基团时,方案 2(见上文)也是由式(IV)的化合物得到式(II)的化合物的适用方法。

不过,如果 R_4 和 R_{4B} 合起来形成酮基团,还可采用上述方案中描述的所有方法制备式(I)的化合物,但是需使用该酮基团的保护基,以避免在需要还原其它基团的步骤中将该酮基团还原。一些实例包括无环缩酮,如二甲基缩酮或二异丙基缩酮,或者环状缩酮,如 1,3-二噁烷或 1,3-二氧戊环。

如下说明和实施例示例性描述了本发明化合物的制备。

如果需要,通过诸如结晶、色谱法和研磨的常规方法纯化所得到的反应产物。当上述制备本发明所述化合物的方法产生立体异构体的混合物时,可通过诸如制备色谱法的常规技术分离这些异构体。如果存在手性中心,可制备外消旋形式的所述化合物,或者可通过对映专一性合成或通过拆分制备单一的对映异构体。

一种优选的药物可接受形式为结晶形式,包括药物组合物中的这种形式。在盐和溶剂化物的情况下,添加的离子部分和溶剂部分也必须是无毒的。本发明所述化合物可呈现不同的多态形式,本发明旨在包括所有这类形式。

本发明的另一方面涉及治疗或预防 5-HT₇ 介导的疾病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)的化合物或其药物组合物向需要这种治疗的患者给药。在 5-HT₇ 介导的疾病中,可治疗的疾病为由中枢和外周血清素-控制功能衰退引起的疾病,如疼痛、睡眠障碍、轮班者工作综合征、时差症、抑郁症、季节性情感障碍、偏头痛、焦虑症、精神病、精神分裂症、认知和记忆障碍、由缺血性事件导致的神经元变性、诸如高血压的心血管疾病、肠易激综合征、炎性肠病、痉挛性结肠或尿失禁。

本发明还提供了用于对患者给药的药物组合物,所述药物组合物包含本发明的化合物或其药物可接受的盐、衍生物、前药或立体异构体,以及药物可接受的载体、助剂或介质。

药物组合物的实例包括用于口服、局部或肠胃外给药的任何固体组合物(片剂、丸剂、胶囊、粒剂等)或液体组合物(溶液剂、混悬剂或乳剂)。

在优选的实施方案中,所述药物组合物为口服形式,或者为固体或者为液体。用于口服给药的合适的剂型可以为片剂、胶囊、糖浆剂或溶液剂,并可含有本领域公知的常规赋形剂,例如结合剂如糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨醇、黄芪胶或聚乙烯吡咯烷酮;填充剂如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸;压片润滑剂如硬脂酸镁;崩解剂如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉羟乙酸钠或微晶纤维素;或药物可接受的湿润剂,如月桂基硫酸钠。

可通过混合、填充或压片的常规方法制备固体口服组合物。重复的混合操作可用于将所述活性剂分布在那些使用大量的填充剂的组合物的各处。这种操作在本领域中是常规的。所述片剂可通过例如湿法制粒或干法制粒制备,并任选根据在常规药物实践中公知的方法包被所述片剂,特别是使用肠溶包衣进行包被。

所述药物组合物还可适于肠胃外给药,如适当的单位剂量形式的无菌溶液剂、混悬剂或冻干制品。可使用适当的赋形剂,如膨胀剂、缓冲剂或表面活性剂。

采用标准方法,如在西班牙和美国药典及类似的参考文本中描述或提及的方法,制备所提及的制剂。

本发明所述化合物或组合物的给药可通过任何适当的方法进行,如静脉内输注、口服制剂和腹膜内及静脉内给药。为方便患者及由于需要治疗的疾病的慢性特点,所以优选口服给药。

通常本发明化合物的有效给药量取决于所选择化合物的相对有效性、被治疗病症的严重度和患者的体重。但是,活性化合物通常以 0.1 至 1000 mg/kg/天的总日剂量每天给药一次或多次,例如每天 1、2、3 或 4 次。

本发明所述化合物和组合物可与其它药物一起使用,以提供联合治疗。该其它药物可形成同一组合物的一部分,或以单独组合物的形式提供以便同一时间或不同时间给药。

仅为进一步示例性地说明本发明，提供以下实施例，其不应被认为对本发明的限制。

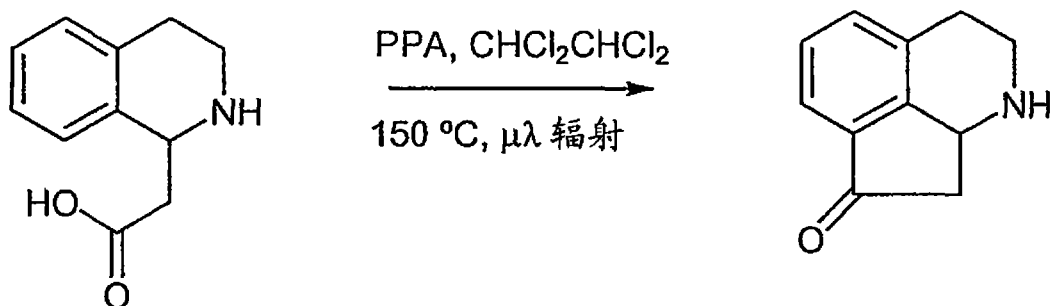
实施例

通过本领域技术人员公知的常规的有机化学制备式(I)的化合物，一些实施例描述如下。下文还显示了式(V)、(IV)和(II)的一些中间体的制备。

实施例 A:

此实施例为可根据 *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 616-622 和 *Heterocycles*, **1989**, 29(12), 2399-2402 中描述的方法，由 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸制备通式(Va)的化合物 2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮的实例，将这两篇文章以参考的方式引入并构成本公开内容的一部分。不过，通过使用微波辐射代替常规加热改进了这些方法。

2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮



向 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸(2 g)的 1,1,2,2-二氯乙烷(6 ml)的悬浮液中加入聚磷酸(30 g)，使混合物在以 150°C 和 150W 工作的 CEM Explorer 微波仪器中反应 45 分钟。将粗品倾入冰/水混合物中以破坏 PPA，用 25%氨水使其呈碱性，并用二氯甲烷萃取。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层，并真空蒸发，得到棕色固体(1.7 g，收率 94%)，采

用二氯甲烷/甲醇的梯度,通过硅胶色谱法将该棕色固体纯化,得到浅棕色固体,鉴定为 2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮。

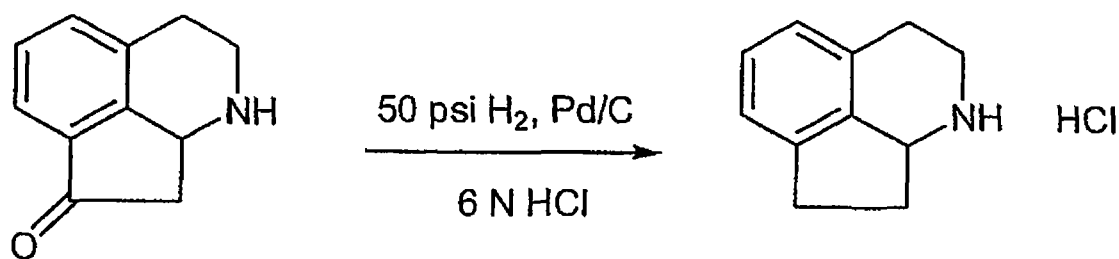
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 2.47 (dd, $J=17.13$, 6.30 Hz, 1 H) 2.55 (s, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 2.99 (dd, $J=17.06$, 6.66 Hz, 1 H) 3.25 (ddd, $J=12.70$, 9.11, 7.32 Hz, 1 H) 3.44 (ddd, $J=12.74$, 5.56, 3.22 Hz, 1 H) 4.21 (t, $J=6.37$ Hz, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.45 (t, $J=4.25$ Hz, 1 H)

MS (APCI (MH-H) $^+$): 174

实施例 B:

该实施例为可根据 *J Med. Chem.* **1988**, 31(2), 433-443 中描述的方法,或者根据 *Heterocycles*, **1989**, 29(12), 2399-2402 中描述的方法,制备式(V)的化合物 1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚的实例,将这两篇文章通过参考的方式引入并构成本公开内容的一部分。对这些方法已进行了些微修改,以便仅在一部中得到更好的收率。

1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚盐酸盐



在 50 psi 的 H_2 中,将 2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮(2 g, 11.5 mmol)的含有 10% Pd/C 的 6 N 盐酸(150 ml)溶液氢化 24 小时。将催化剂过滤,用 20% NaOH 将溶液碱化,并用二氯甲烷(3×150 ml)萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩至干,得到无色的油状物(1.6 g, 收率 85%),鉴定为 1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚。加入 2.8 N 的盐酸乙醇溶液得到为白色固体的该盐酸盐,通过过滤将其收集。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.69 (qd, $J=11.23$, 8.30 Hz, 1 H) 2.46 (m, 1 H) 2.75 (m, 3 H) 2.88 (m, 1 H) 3.16 (ddd,

$J=12.82, 10.50, 6.23$ Hz, 1 H) 3.43 (ddd, $J=12.82, 6.23, 1.95$ Hz, 1 H) 4.06 (dd, $J=10.62, 6.47$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.12 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H)

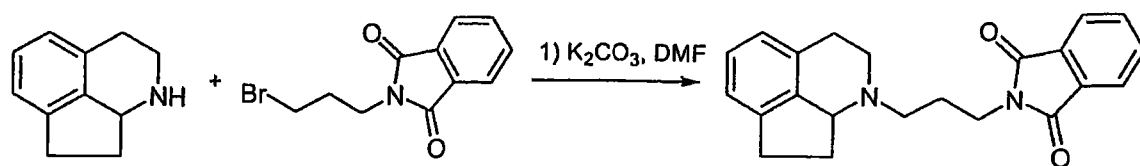
MS (APCI (M+H)⁺): 160

实施例 C:

此实施例为由通式(V)的化合物制备通式(IV)的化合物的实例。

2,3-二氢化-苯并呋喃-5-磺酸[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐

a) 2-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂茚-3-基)-丙基]-异吲哚 1,3-二酮

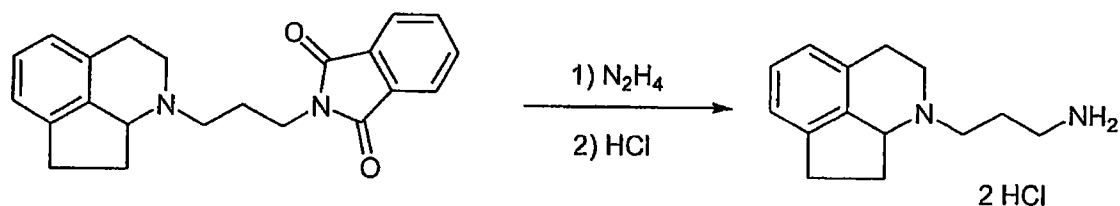


将干燥 N,N'-二甲基酰胺(10 mL)中的 1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚(1.1 g, 6.92 mmol)、N-(4-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺(1.97 g, 7.33 mmol)和碳酸钾(2.8 g, 20.76 mol)混合物室温搅拌过夜。将该混合物真空浓缩, 将残余物溶于水(10 mL)中, 用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取, 并用水洗涤。将有机层干燥并蒸发, 得到产物(2.20 g, 收率 92%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.48 - 1.64 (m, 1 H) 1.85 (dt, $J=13.66, 6.87$ Hz, 2 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 4 H) 3.15 (dd, $J=11.72, 5.86$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.54 - 3.71 (m, 2 H) 6.83 (d, $J=6.88$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.08 (m, 2 H) 7.75 - 7.87 (m, $J=11.57, 9.19, 4.21, 2.42$ Hz, 4 H)

MS (APCI (M+H)⁺): 347

b) 3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙胺二盐酸盐



将 2-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-异吲哚 1,3-二酮(2 g, 5.78 mmol)与水合肼(2.9 g, 57.8 mol)的乙醇(60 mL)溶液回流 1 小时。将反应混合物冷却并用另外增加量的乙醇(30 mL)和浓 HCl (7 mL)处理。然后将反应混合物回流 4 小时,并在冰箱中静置过夜。滤出沉淀,并蒸发溶剂。将残余物再溶于水(15 mL)中并用 25%氨水使其呈碱性。然后,用 CH_2Cl_2 (3×120 mL)萃取,将有机层经 Na_2SO_4 干燥,并蒸发干。将粗品溶于乙酸乙酯中。随后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液。通过过滤收集所形成的沉淀,得到为米黄色固体的所要的产物(0.80 g, 收率 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.14 (m, 3 H) 2.63 (m, 1 H) 2.90 (m, 4 H) 3.15 (m, 3 H) 3.48 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.59 (m, 1 H) 7.07 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=7.47$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.99 (br, 1 H)

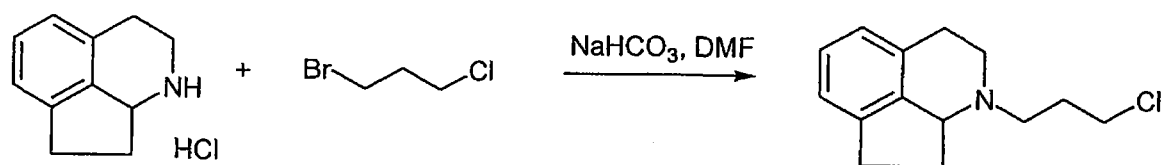
MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 217

实施例 D:

此实施例为由通式(V)的化合物制备通式(II)的化合物的实例

[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-间甲苯基-胺

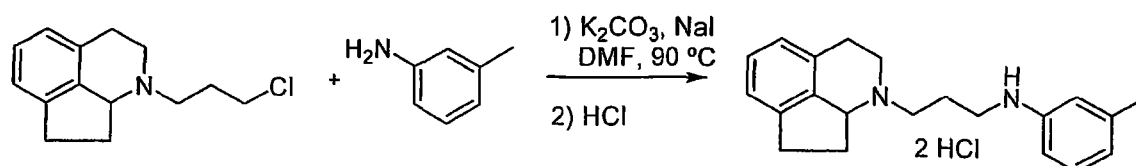
a) 3-(3 氯-丙基)-1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚



向 1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚盐酸盐 (500 mg, 2.56 mmol) 的干燥 *N,N'*-二甲基甲酰胺 (5 ml) 溶液中加入 NaHCO_3 (620 mg, 12.8 mmol) 和 1-溴-3-氯丙烷 (420 mg, 2.68 mmol), 并将该混合物室温搅拌过夜。将该混合物真空浓缩, 并将残余物溶于水 (15 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取并用水洗涤。将有机层干燥并蒸发, 得到所要的产物 (250 mg, 收率 70%)。

MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$)⁺): 236

b) [3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-间甲苯基-胺二盐酸盐



向间甲苯胺 (21.7 mg, 0.20 mmol) 的干燥 DMF (2 ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (31 mg, 0.22 mmol)、NaI (33 mg, 0.22 mmol) 和 3-(3-氯-丙基)-1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚 (50 mg, 0.21 mmol), 并将混合物在 90°C 下搅拌过夜。将混合物真空浓缩并将残余物再溶于水 (5 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取并用水洗涤。将有机层干燥并蒸发。将残余物溶于乙酸乙酯 (1 ml) 中, 并加入 2.8 N 盐酸。浅棕色固体沉淀, 通过过滤收集该固体, 得到所要的产物 (40 mg, 收率 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.09 (m, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.61 (m, 1 H) 2.88 (d, $J=7.82$ Hz, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.41

(m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.60 (m, 1 H) 6.82 (m, 2 H) 7.07 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H) 7.16 (m, 2 H) 7.25 (m, 2 H)

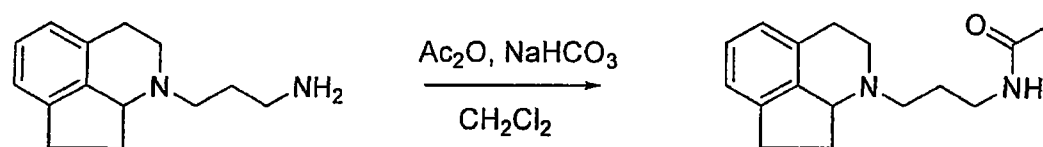
MS (APCI (M+H)⁺): 307

实施例 E:

此实施例为由通式(IV)的化合物制备通式(II)的化合物的实例

乙基-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺

a) N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-乙酰胺

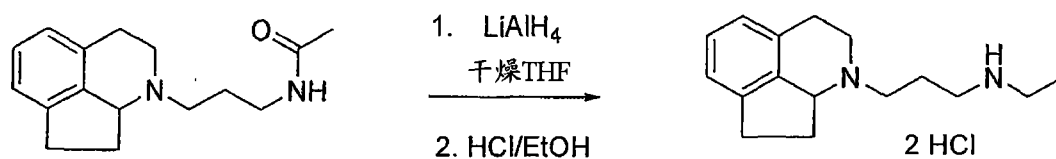


将 3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙胺(516 mg, 2.39 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (2.7 ml)和 NaHCO₃ (饱和溶液, 2.7 ml)的剧烈搅拌混合物中。在加入醋酐(348.9 mg, 3.42 mmol)后, 室温搅拌 90 min。然后, 分层。向碳酸氢盐层加入水(6 ml), 并用 CH₂Cl₂ (3 × 6 ml)萃取。用 Na₂SO₄将合并的有机层干燥, 过滤并蒸发干, 得到浅棕色固体, 鉴定为乙酰化的化合物(535 mg, 收率 87%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.58 (m, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 2.36 (m, 1 H) 2.71 (m, 5 H) 3.04 (ddd, $J=12.60, 6.96, 3.00$ Hz, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 6.87 (d, $J=7.18$ Hz, 1 H) 7.02 (m, 2 H) 7.80 (br, 1 H)

MS (APCI (MH-H)⁺): 259

b) 乙基-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺二盐酸盐



将 N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-乙酰胺(478 mg, 1.85 mmol)溶于 THF (干燥的, 13 ml)中, 并在氩气气氛中滴加 1 M LiAlH_4 (3.7 ml, 3.7 mmol)的干燥 THF 悬浮液。将混合物回流过夜。向粗品中加入水和 1 N NaOH。所形成的盐经硅藻土(Celite)过滤, 将滤液用 CH_2Cl_2 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发。采用 CH_2Cl_2 /甲醇的梯度, 通过硅胶色谱法将所得到的无色油状物(427 mg, 收率 94%)纯化。然后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液。通过过滤收集形成的沉淀, 得到为白色固体的所要产物(436mg, 收率 75 %)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.21 (t, $J=7.18$ Hz, 3 H) 2.14 (m, 3 H) 2.65 (m, 1 H) 2.91 (m, 6 H) 3.17 (m, 3 H) 3.48 (m, 2 H) 3.84 (d, $J=11.28$ Hz, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 7.08 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.17 (d, $J=7.18$ Hz, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 9.17 (br, 2 H) 10.88 (br, 1 H)

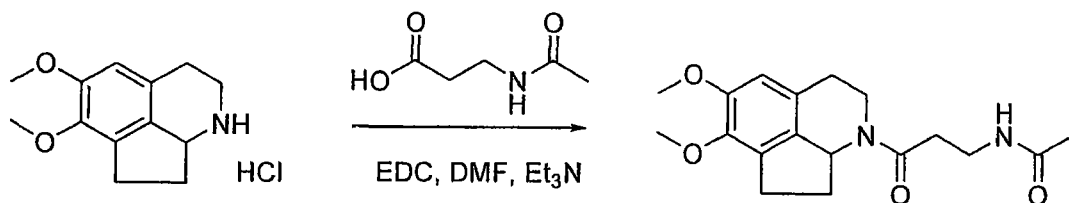
MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 245

实施例 F:

此实施例为通式(V)的化合物制备通式(II)的化合物的实例。

乙基-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺

a) N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-3-氧代-丙基]-乙酰胺

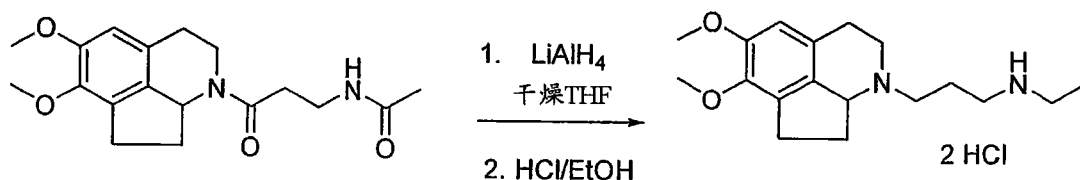


室温搅拌 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.14 g, 5.93 mmol)与三乙胺(4 ml)在 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)中悬浮液。然后加入 1-羟基苯并三唑(0.698 g, 4.56 mmol)、7,8-二甲氧基-1,2,2a,3,4,5-六氢化-3-氮杂-茚盐酸盐(1.0 g, 4.56 mmol)和 N-乙酰基-3-氨基丙酸(0.657 g, 5.0 mmol), 并将粗品室温搅拌 15 小时。然后, 向该粗品中加入水(60 ml)和 CH_2Cl_2 (60 ml)。将有机层分离, 并用 CH_2Cl_2 (2×60 ml) 萃取水层。收集所有的有机层, 并依次用 0.1 N HCl (3×60 ml)、饱和 NaHCO_3 (3×60 ml)和水(3×40 ml)洗涤。再用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到米黄色的油状物(1.32 g, 收率 87 %)。将该油状物在乙酸乙酯中结晶, 得到米黄色固体(1.0 g, 收率 66 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.76 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 2.60 (m, 4 H) 2.81 (m, 3 H) 3.25 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.95 (m, 1 H) 4.68 (m, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.88 (t, $J=5.35$ Hz, 1 H)

MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 333

b) 乙基-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺二盐酸盐



将 N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-3-氧代-丙基]-乙酰胺(370 mg, 1.1 mmol)溶于 THF(干燥 10 ml)中, 并在氩气气

氮中滴加 1 M LiAlH₄ (11 ml, 11 mmol) 的干燥 THF 悬浮液。将混合物回流 4 小时。向粗品中加入饱和酒石酸钠溶液(20 ml)并将混合物搅拌 1 小时。然后, 用乙酸乙酯(3×20 ml)萃取、用 Na₂SO₄ 干燥、过滤并蒸发干, 得到油状物(304 mg, 收率 90 %), 将该油状物用 2.8 N HCl/EtOH 和乙酸乙酯的溶液沉淀, 得到乙基-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺二盐酸盐(333 mg, 收率 80 %)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.20 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H) 2.13 (m, 3 H) 2.61 (m, 1 H) 2.93 (m, 8 H) 3.17 (m, 2 H) 3.48 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79 (m, 1 H) 4.50 (q, *J*=9.08 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 9.12 (br, 2 H) 10.72 (br, 1 H)

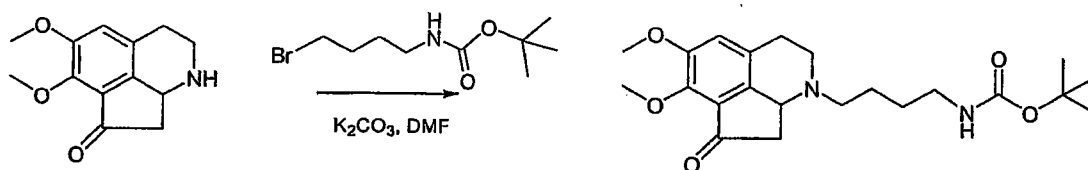
MS (APCI (M+H)⁺): 305

实施例 G:

此实施例为由通式(Va)的化合物制备通式(IV)的化合物的实例。

3-(3-氨基-丙基)-2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮

a) [4-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯



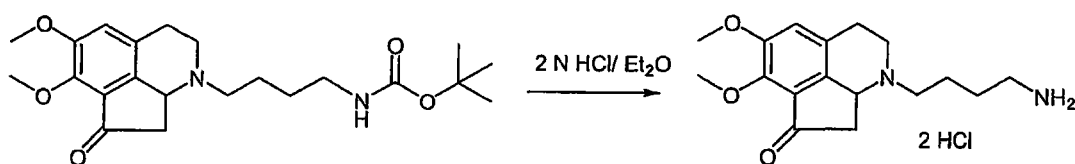
向 7,8-二甲氧基-2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮(0.950 g, 4.1 mmol)、K₂CO₃ (1.89 g, 13.6 mmol)和 NaI (0.061 g, 0.4 mmol)的 DMF(20 ml)悬浮液中缓慢加入(4-溴-丁基)-氨基甲酸叔丁酯(1.09 g, 4.32 mmol), 并将混合物搅拌过夜。然后加入水(40 ml)和乙酸乙酯(40 ml), 分层。用乙酸乙酯(2×40 ml)萃取水相。收集有机层并用水洗涤(3×40

ml)。用 Na_2SO_4 干燥后, 过滤并真空浓缩, 得到棕色的油状物, 采用 CH_2Cl_2 /甲醇梯度(从 100%到 98% CH_2Cl_2), 通过硅胶色谱法纯化该棕色的油状物, 得到棕色固体(0.730 g, 收率 45 %)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.58 (m, 3 H) 2.41 (m, 2 H) 2.68 (m, 2 H) 2.92 (m, 3 H) 3.14 (m, 2 H) 3.38 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.85(s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 4.84 (m, 1 H) 6.92 (s, 1 H)

MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 405

b) 3-(4-氨基-丁基)-7,8-二甲氧基-2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮二盐酸盐



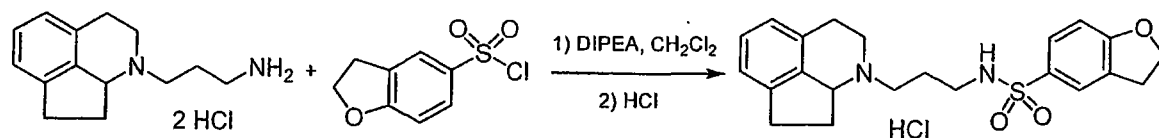
将[4-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯(498 mg, 1.22 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (10 ml)和乙醇(2 ml)的混合物中, 并加入 2N HCl 的 Et_2O 溶液(6 ml, 12 mmol)。出现棕色沉淀, 通过过滤收集该沉淀(367 mg, 收率 80 %)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.61 (m, 2 H) 1.87 (m, 2 H) 2.81 (m, 2 H) 3.10 (m, 6 H) 3.48 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.75 (m, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 8.02 (s, 3 H) 11.33 (br, 1 H)

MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 305

实施例 H:

2,3-二氢化-苯并呋喃-5-磺酸[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐(28)



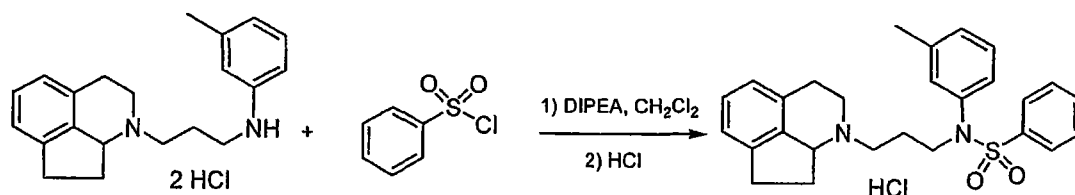
向 3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙胺二盐酸盐(28.92 mg, 0.1 mmol)与 *N,N'*-二异丙基乙胺(51.7 mg, 0.4 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液中加入 2,3-二氢化-苯并呋喃-5-磺酰氯(24.05 mg, 0.11 mmol), 将混合物室温搅拌过夜。将所得溶液用水(3×10 mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发干。将游离的碱溶于乙酸乙酯(1 mL)中。然后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液(0.10 mL)。将产物结晶, 并通过过滤收集, 真空干燥, 得到白色固体(33 mg, 77%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.92 (m, 4 H) 2.56 (m, 1 H) 2.83 (m, 4 H) 3.09 (m, 3 H) 3.24 (m, 2 H) 3.39 (m, 1 H) 3.77 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H) 4.62 (m, 3 H) 6.93 (d, $J=8.49$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.26 (t, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.60 (m, 3 H) 10.27 (br, 1 H)

MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 399

实施例 I:

N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙基]-*N*-间甲苯基-苯磺酰胺盐酸盐(97)



向[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙基]-间甲苯基-胺二盐酸盐(43.0 mg, 0.11 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(2 mL)的 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中加入苯磺酰氯(48.6 mg, 0.28 mmol), 并将混合物室温搅拌过夜。将所得溶液用水(3×10 mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发干。将游离的碱溶于乙酸乙酯(1 mL)中。然后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液(0.10

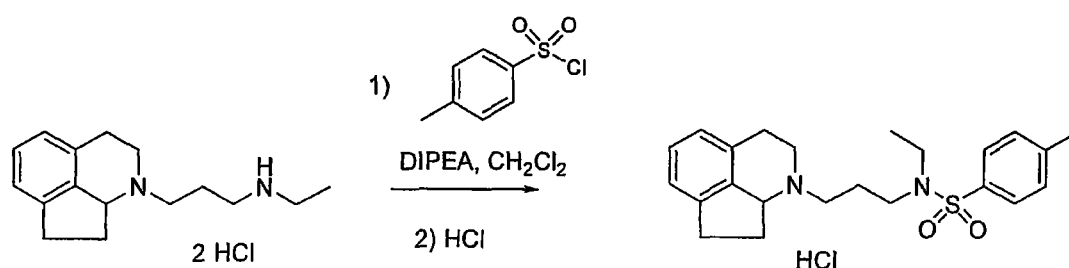
mL)。将产物结晶,并通过过滤收集,真空干燥,得到白色固体(20.0mg, 36%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.89 (m, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.56 (m, 1 H) 2.90 (d, $J=7.18$ Hz, 2 H) 3.08 (m, 2 H) 3.20 (td, $J=11.94$, 5.71 Hz, 1 H) 3.41 (m, 2 H) 3.69 (m, 2 H) 3.76 (m, 1 H) 4.62 (q, $J=9.52$ Hz, 1 H) 6.86 (d, $J=7.76$ Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.08 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.17 (m, 2 H) 7.27 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H) 7.59 (m, 4 H) 7.73 (t, $J=6.88$ Hz, 1 H) 10.24 (br, 1 H)

MS (APCI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$): 447

实施例 J:

N-乙基-4-甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐(89)



向乙基-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺二盐酸盐(31.7 mg, 0.1 mmol)和 N,N' -二异丙基乙胺(64.6 mg, 0.5 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL)溶液中加入 4-甲基苯磺酰氯(20.9 mg, 0.11 mmol),并将混合物室温搅拌过夜。将所得溶液用水(3×10 mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并蒸发干。将游离的碱溶于乙酸乙酯(1 mL)中。然后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液(0.10 mL)。将产物结晶,并通过过滤收集,真空干燥,得到白色固体(18.0 mg, 41%)。

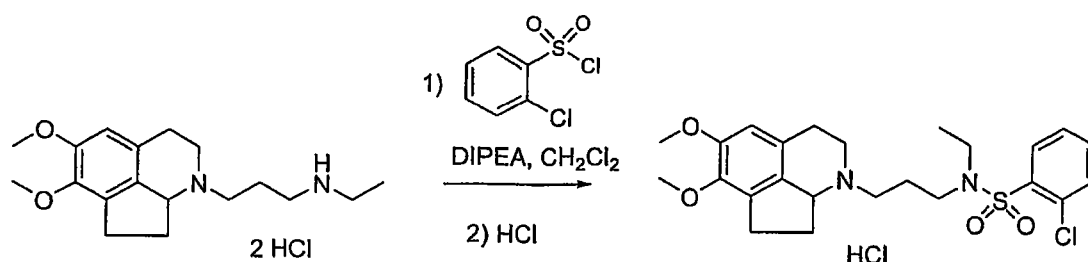
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.02 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H) 2.04 (m, 4 H) 2.38 (s, 3 H) 2.58 (m, 1 H) 2.89 (m, 2 H) 3.12 (m, 5 H) 3.17 (q, $J=7.18$ Hz, 2 H) 3.42 (m, 1 H) 3.85 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H) 4.63 (q, $J=9.52$

Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.27 (t, $J=7.47$ Hz, 1 H)
7.42 (d, $J=8.06$ Hz, 2 H) 7.69 (d, $J=8.06$ Hz, 2 H) 10.36 (br, 1 H)

MS (APCI (M+H)⁺): 399

实施例 K:

2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐(111)



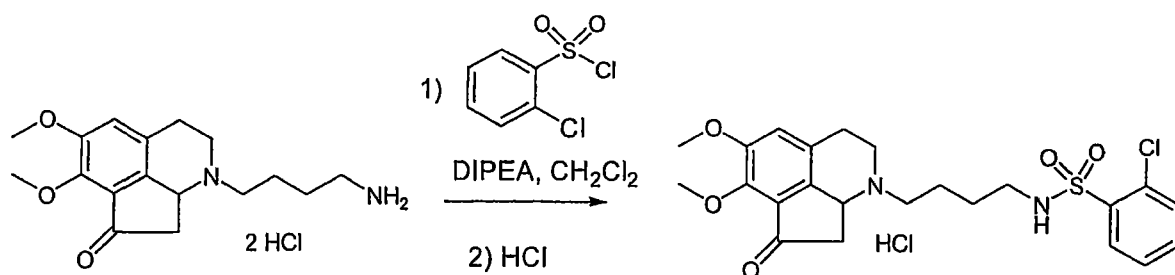
向乙基-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-胺二盐酸盐(400 mg, 1.06 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(1.01 ml, 6.4 mmol)的 CH_2Cl_2 (20 mL)溶液中加入 2-氯苯磺酰氯(246.1 mg, 1.17 mmol), 并将混合物室温搅拌过夜。将所得溶液用水(3×20 mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发干。将游离的碱溶于乙酸乙酯中, 然后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液(0.50 mL)。将产物结晶, 并通过过滤收集, 真空干燥, 得到白色固体(233mg, 43%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.00 (t, $J=6.96$ Hz, 3 H) 2.02 (m, 4 H) 2.54 (m, 1 H) 2.88 (m, 2 H) 3.03 (m, 4 H) 3.29 (q, $J=6.96$ Hz, 2 H) 3.43 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 (m, 1 H) 4.51 (q, $J=9.33$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.68 (qd, $J=8.01, 1.46$ Hz, 2 H) 7.98 (m, 1 H) 10.24 (br, 1 H)

MS (APCI (M+H)⁺): 479

实施例 L:

2-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐(127)

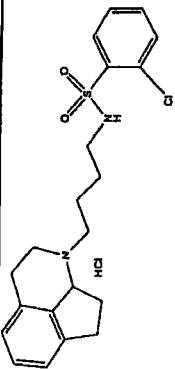
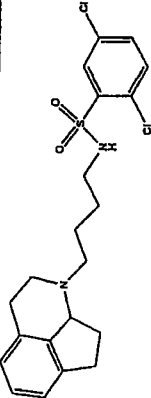
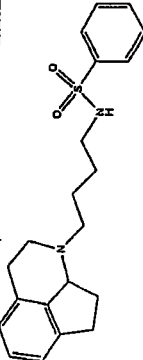
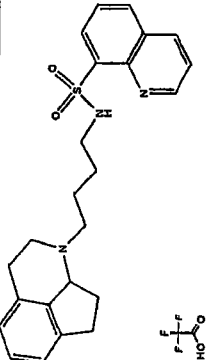


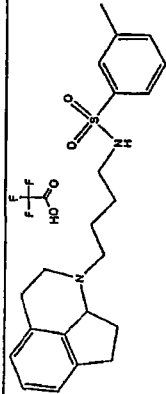
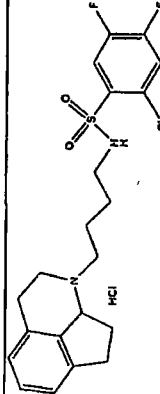
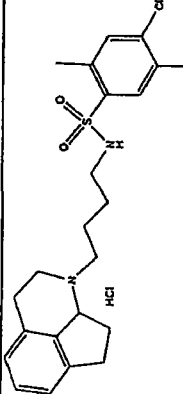
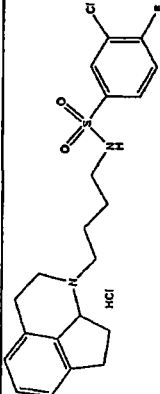
向 3-(4-氨基-丁基)-7,8-二甲氧基-2a,3,4,5-四氢化-2H-3-氮杂-茚-1-酮二盐酸盐(150 mg, 0.40 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(0.400 ml)的 CH_2Cl_2 (20 mL)溶液中加入 2-氯苯磺酰氯(92.4 mg, 0.44 mmol), 并将混合物室温搅拌过夜。将所得溶液用水(3×20 mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发干。将游离的碱溶于乙酸乙酯(2 ml)中, 然后加入 2.8 M 氯化氢的乙醇溶液。将产物结晶, 并通过过滤收集, 真空干燥, 得到浅棕色固体(135 mg, 66%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.47 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 2.86 (m, 2 H) 3.10 (m, 6 H) 3.45 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.72 (m, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.66 (m, 2 H) 7.98 (m, 2 H) 10.80 (br, 1 H)

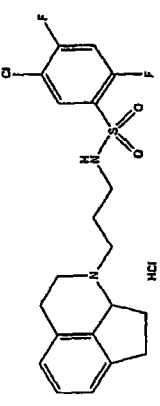
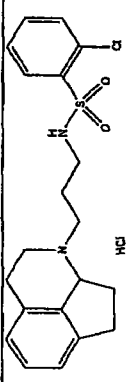
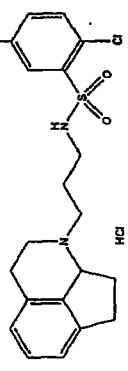
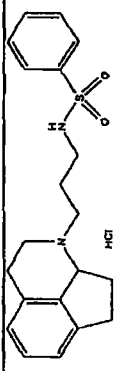
MS (APCI $(\text{M}+\text{H})^+$): 479

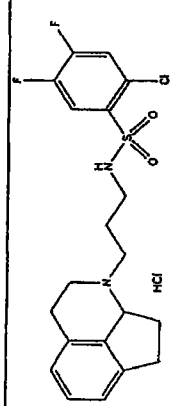
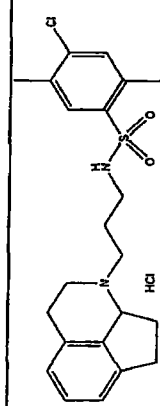
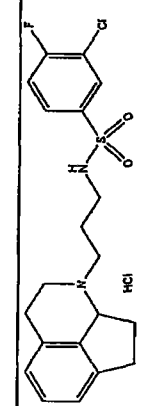
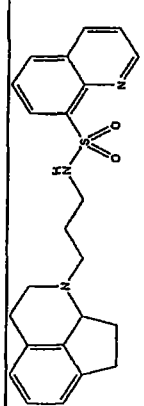
以下表 1 中显示了用于鉴定通过类似于以上实施例中描述的方法制备的某些具有通式(I)的本发明磺酰胺类化合物的光谱数据:

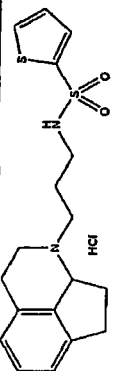
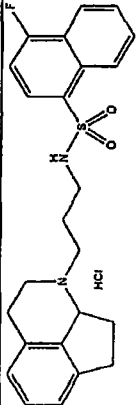
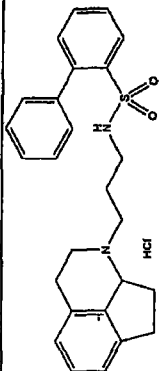
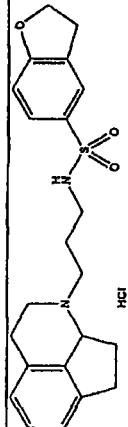
编号	结构	命名	¹ H-NMR	MS (APCI (M+H) ⁺)
1		2-氯-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		405
2		2,5-二氯-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.41 (m, 5 H) 2.04 (m, 1 H) 2.15 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.54 (m, 1 H) 2.70 (m, 3 H) 2.76 (m, 1 H) 2.88 (s, 2 H) 3.08 (m, 1 H) 3.24 (m, 1 H) 6.87 (d, J=7.23 Hz, 1 H) 7.00 (m, 2 H) 7.65 (m, 2 H) 7.87 (d, J=1.86 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)	439
3		N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺		371
4		喹啉-8-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-酰胺三氟醋酸盐		422

5		3-甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺三氟醋酸盐	385
6		2-氯-4,5-二氟-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	441
7		4-氯-2,5-二甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	433
8		3-氯-4-氟-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	423

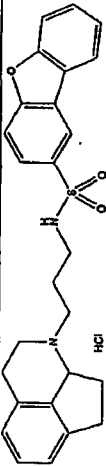
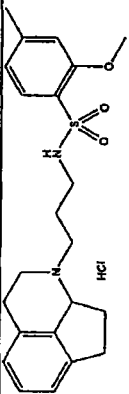
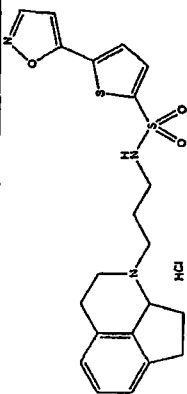
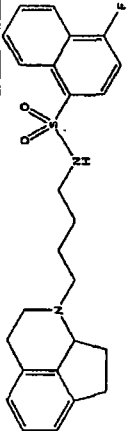
9		2,4,5-三氯-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		473
10		5-氟-2-甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		403
11		苯-1-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丁基]-酰胺		421
12		噻吩-2-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丁基]-酰胺		377

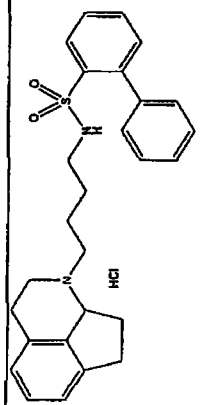
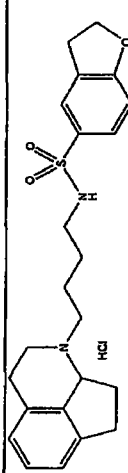
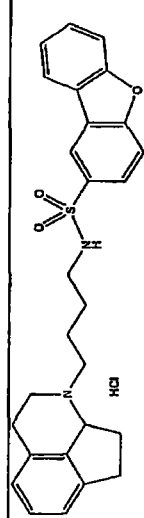
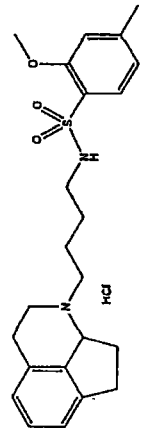
13		5-氯-2,4-二氟-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.97 (m, 4 H) 2.57 (m, 1 H) 2.88 (m, 2 H) 3.00 (q, J=6.35 Hz, 2 H) 3.10 (m, 3 H) 3.40 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 4.59 (m, 1 H) 7.08 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.92 (m, 2 H) 8.36 (t, J=5.78 Hz, 1 H) 10.26 (br, 1 H)	427
14		2-氯-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		391
15		2,5-二氯-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		425
16		N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		357

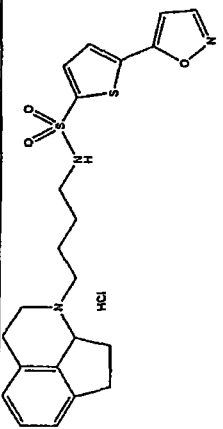
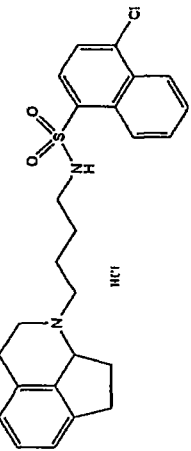
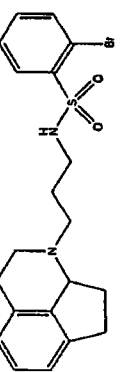
17		2-氯-4,5-二氟-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		427
18		4-氯-2,5-二甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰		419
19		3-氯-4-氟-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		409
20		喹啉-8-磺酸[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-酰胺		408

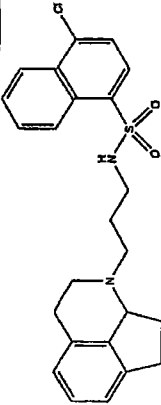
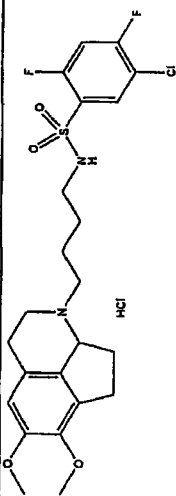
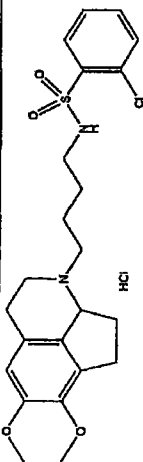
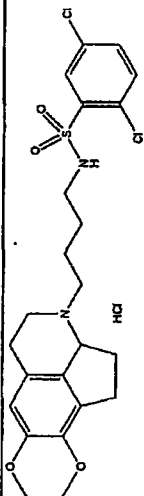
25		噻吩-2-磺酸[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	363
26		4-氟-萘-1-磺酸[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	425
27		联苯基-2-磺酸[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	433
28		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	399

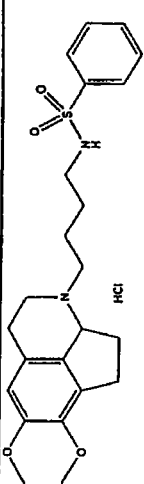
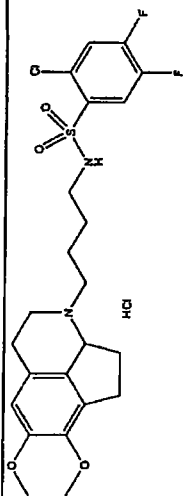
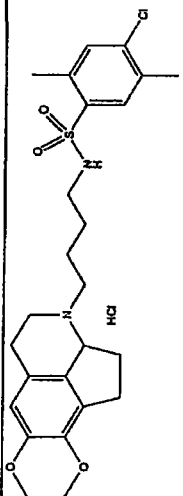
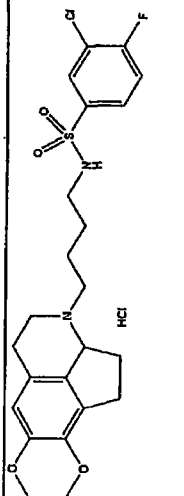
¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ
ppm 1.92 (m, 4 H) 2.56 (m, 1 H) 2.83 (m, 4 H) 3.09 (m, 3 H) 3.24 (m, 2 H) 3.39 (m, 1 H) 3.77 (d, J=11.13 Hz, 1 H) 4.62 (m, 3 H) 6.93 (d, J=8.49 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.26 (t, J=7.47 Hz, 1 H) 7.60 (m, 3 H) 10.27 (br, 1 H)

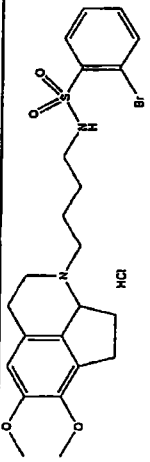
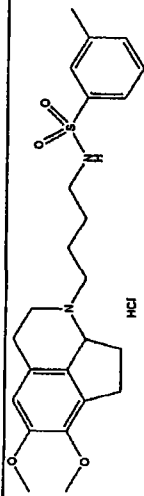
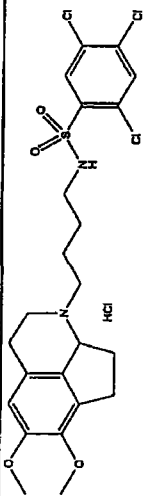
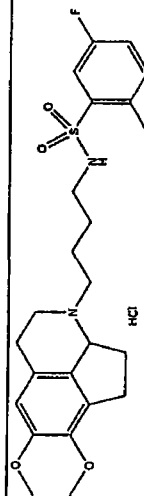
29		二苯并呋喃-2-磺酸[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	447
30		2-甲氧基-4-甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	401
31		5-异噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	430
32		4-氟-苄基-1-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-酰胺	439

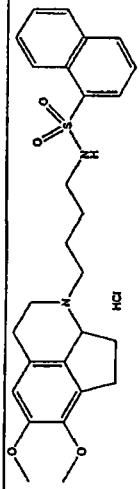
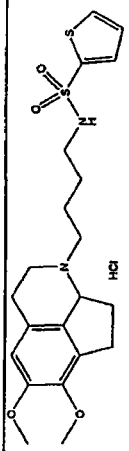
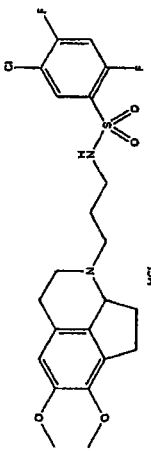
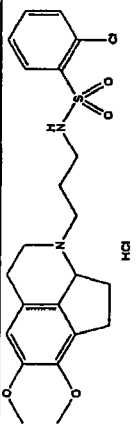
33		联苯基-2-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-3-基)-丁基]-酰胺盐酸盐		447
34		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-3-基)-丁基]-酰胺盐酸盐		413
35		二苯并呋喃-2-磺酸[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-3-基)-丁基]-酰胺盐酸盐		461
36		2-甲氧基-4-甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		415

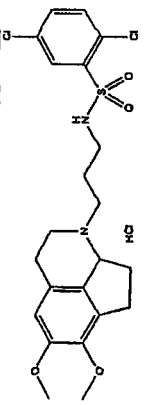
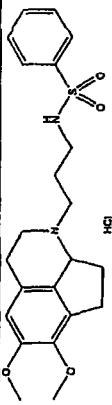
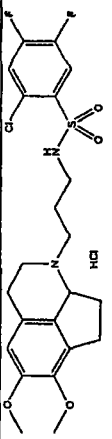
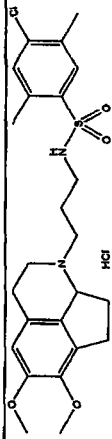
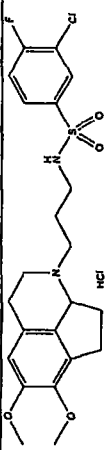
37		5-异噻唑-5-基-噻吩-2-磺酸 [4-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮 杂-苊-3-基)-丁基]-酰胺盐酸 盐	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.51 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.99 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 2.88 (m, 4 H) 3.08 (m, 3 H) 3.39 (m, 2 H) 3.81 (m, 1 H) 4.54 (m, 1 H) 7.09 (m, 2 H) 7.16 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=7.47 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=3.95 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=3.95 Hz, 1 H) 8.20 (t, J=5.71 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 10.18 (br, 1 H)	444
38		4-氯-苊-1-磺酸[3-(2,2a,4-5-四 氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙 基]-酰胺		455
39		2-溴-N-[3-(2,2a,4-5-四氢化 -1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙基]- 苯磺酰胺		435

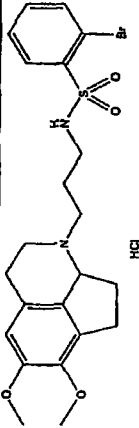
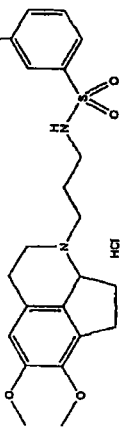
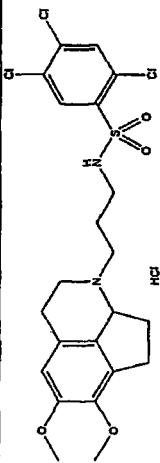
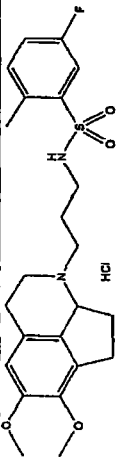
40		4-氯-茶-1-磺酸[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺		441
41		5-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-2,4-二氟-苯磺酰胺盐酸盐		501
42		2-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		465
43		2,5-二氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		499

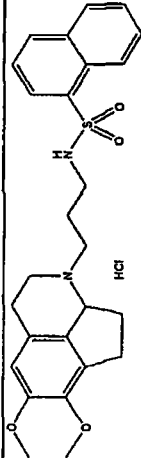
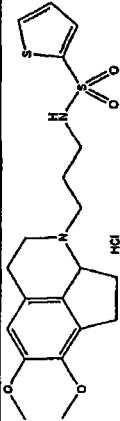
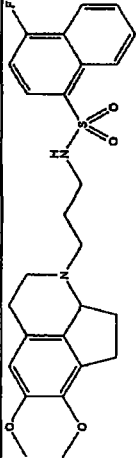
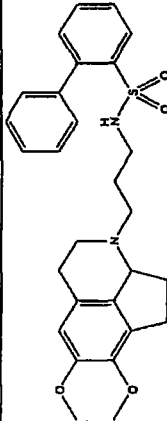
44		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		431
45		2-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-4,5-二氟-苯磺酰胺盐酸盐		501
46		4-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-2,5-二甲基-苯磺酰胺盐酸盐		493
47		3-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-4-氟-苯磺酰胺盐酸盐		483

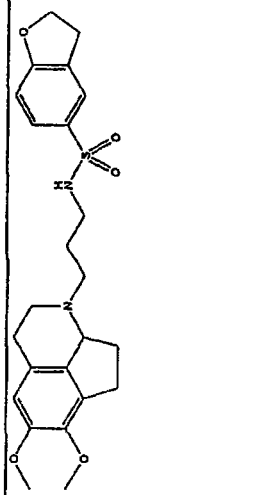
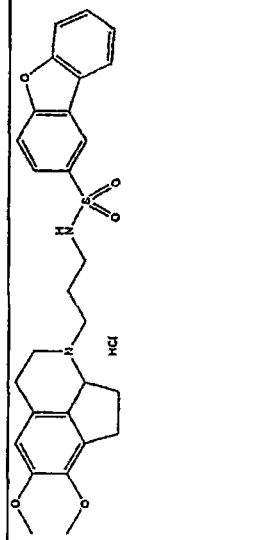
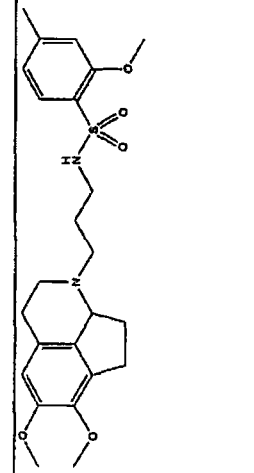
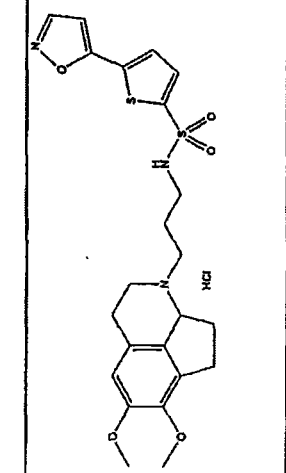
48		2-溴-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	509
49		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-3-甲基-苯磺酰胺盐酸盐	445
50		2,4,5-三氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	533
51		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丁基]-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺盐酸盐	463

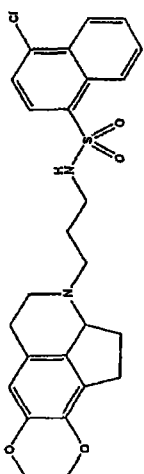
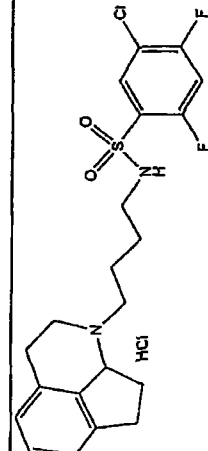
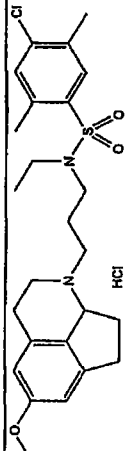
52		基-1-磺酸[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-3-基)-丁基]-酰胺盐酸盐	481
53		噻吩-2-磺酸[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-3-基)-丁基]-酰胺盐酸盐	437
54		5-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-3-基)-丙基]-2,4-二氟-苯磺酰胺盐酸盐	487
55		2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	451

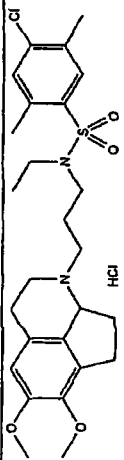
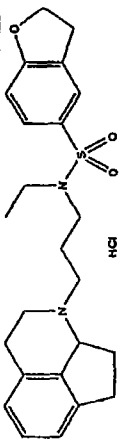
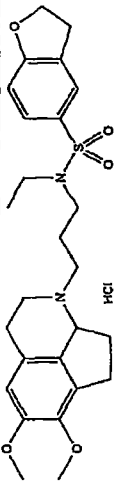
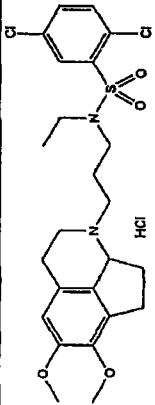
56		2,5-二氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		485
57		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		417
58		2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		487
59		4-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		481
60		3-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		469

61		2-溴-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	495
62		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-3-甲基-苯磺酰胺盐酸盐	431
63		2,4,5-三氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	521
64		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺盐酸盐	449

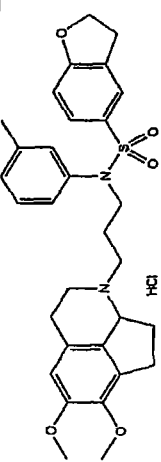
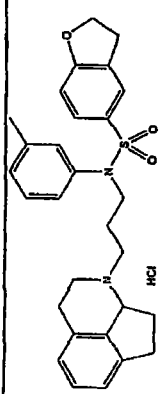
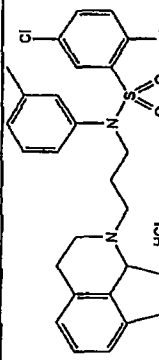
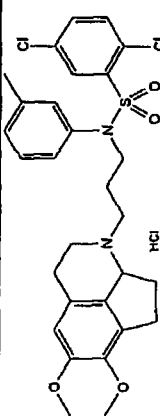
65		茶-1-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-酰胺盐		467
66		噻吩-2-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-酰胺盐		423
67		4-氟-茶-1-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-酰胺		485
68		联苯基-2-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苧-3-基)-丙基]-酰胺		493

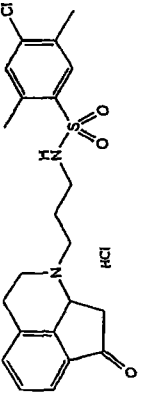
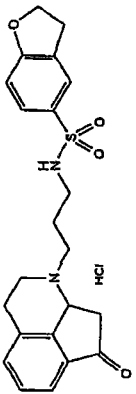
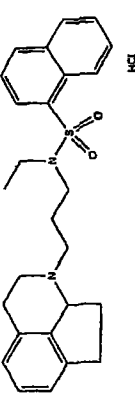
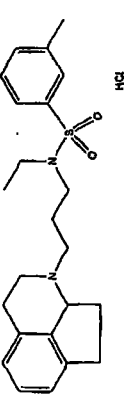
69		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺	459
70		二苯并呋喃-2-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	507
71		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-2-甲氧基-4-甲基-苯磺酰胺	461
72		5-异噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	490

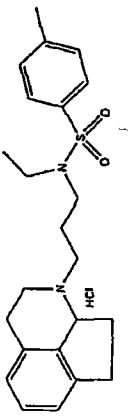
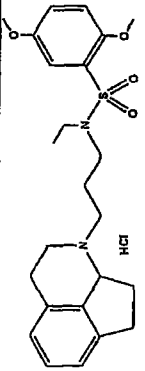
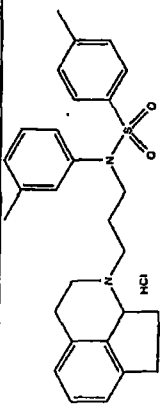
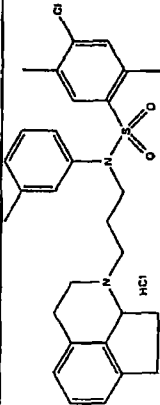
73		4-氯-苯-1-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-基)-丙基]-酰胺		501
74		5-氯-2,4-二氟-N-[4-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		441
75		4-氯-N-乙基-2,5-二甲基-N-[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		447
76		4-氯-N-乙基-N-[3-(7-甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-7-基)-丙基]-2,5-二甲基苯磺酰胺盐酸盐		477

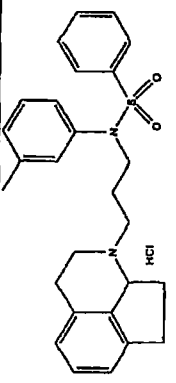
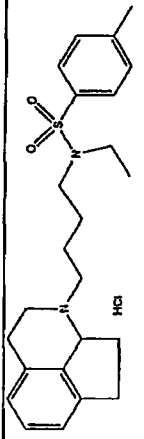
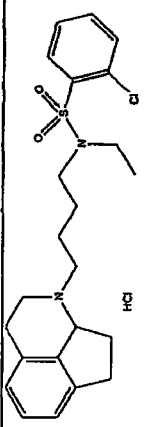
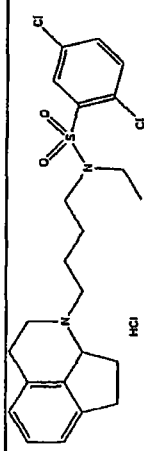
77		4-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-N-乙基-2,5-二甲基-苯磺酰胺盐酸盐	507
78		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸乙基-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-酰胺盐酸盐	427
79		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-乙基酰胺盐酸盐	487
80		2,5-二氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苄-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	513

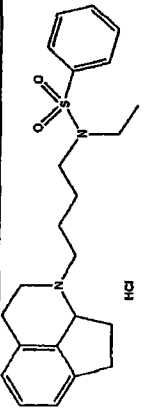
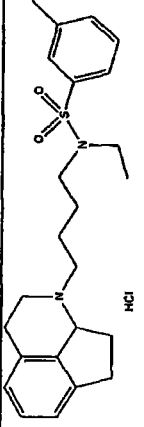
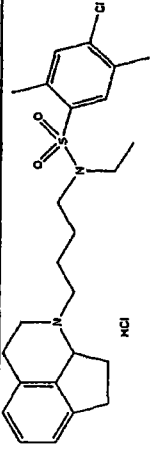
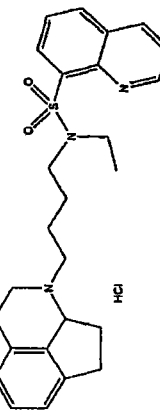
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ
ppm 1.03 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.99 (m, 4 H) 2.54 (m, 1 H) 2.88 (m, 2 H) 3.03 (m, 4 H) 3.36 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.44 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79 (m, 1 H) 4.51 (q, J=9.37 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.77 (td, J=8.17, 5.35 Hz, 2 H) 7.96 (d, J=1.90 Hz, 1 H) 10.23 (br, 1 H)

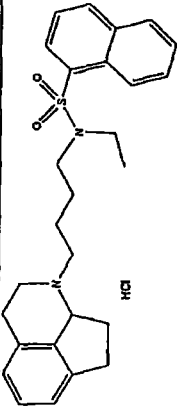
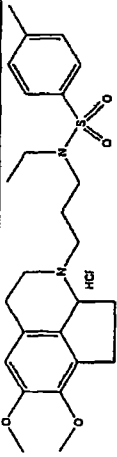
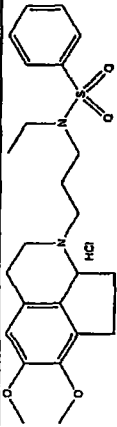
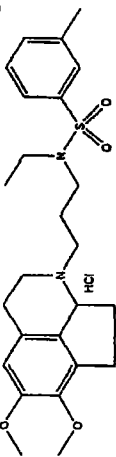
81		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸 [3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5- 四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)- 丙基]-间甲苯基-酰胺盐酸盐	549
82		2,3-二氢-苯并呋喃-5-磺酸 [3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3- 氮杂-茚-3-基)-丙基]-间甲 苯基-酰胺盐酸盐	489
83		2,5-二氯-N-[3-(2,2a,4-5-四 氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)- 丙基]-N-间甲苯基-苯磺酰 胺盐酸盐	515
84		2,5-二氯-N-[3-(7,8-二甲氧 基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮 杂-茚-3-基)-丙基]-N-间甲 苯基-苯磺酰胺盐酸盐	575

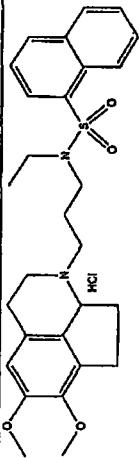
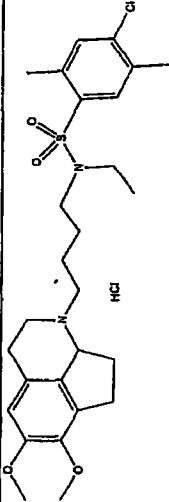
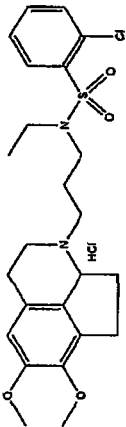
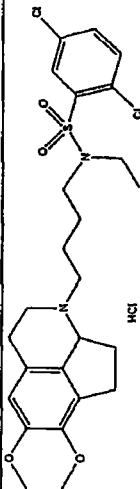
85		4-氯-2,5-二甲基-N-[3-(1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7a-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	433
86		2,3-二氢-2,2a,4,5-四氢化[3-(1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7a-基)-丙基]-磺酰胺盐酸盐	413
87		苯-1-磺酸乙基-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7a-基)-丙基]-磺酰胺盐酸盐	435
88		N-乙基-3-甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7a-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	399

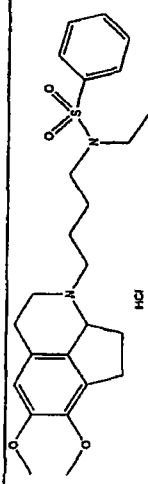
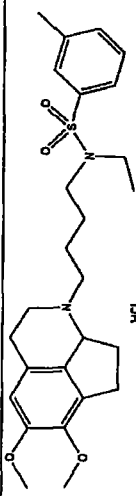
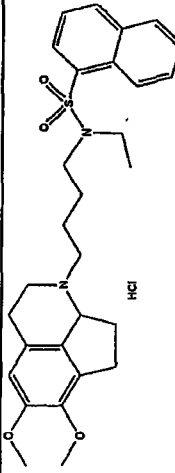
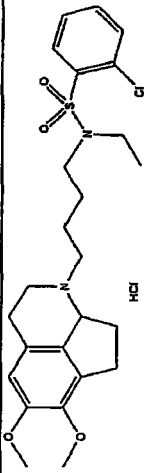
89		N-乙基-4-甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-苯基]-苯磺酰胺盐酸盐	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.02 (t, <i>J</i> =7.10 Hz, 3 H) 2.04 (m, 4 H) 2.38 (s, 3 H) 2.58 (m, 1 H) 2.89 (m, 2 H) 3.12 (m, 5 H) 3.17 (q, <i>J</i> =7.18 Hz, 2 H) 3.42 (m, 1 H) 3.85 (d, <i>J</i> =10.99 Hz, 1 H) 4.63 (q, <i>J</i> =9.52 Hz, 1 H) 7.09 (d, <i>J</i> =7.47 Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.27 (t, <i>J</i> =7.47 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =8.06 Hz, 2 H) 7.69 (d, <i>J</i> =8.06 Hz, 2 H) 10.36 (br, 1 H)	399
90		N-乙基-2,5-二甲氧基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-苯基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐		445
91		4-甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-苯基)-N-间甲苯基]-苯磺酰胺盐酸盐		461
92		4-氯-2,5-二甲基-N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-9-苯基)-N-间甲苯基]-苯磺酰胺盐酸盐		509

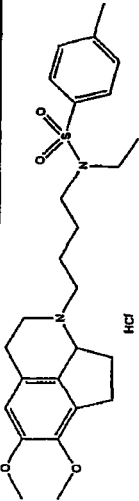
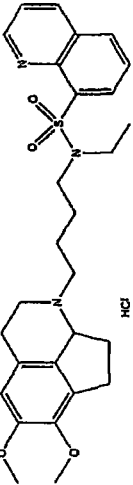
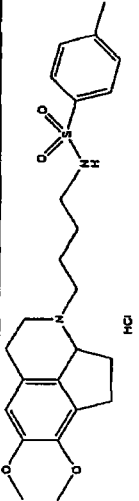
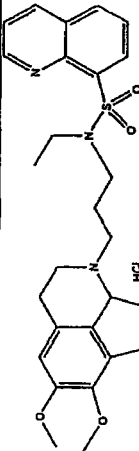
97		N-[3-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-N-间甲基-苯基-苯磺酰胺盐酸盐		447
98		N-乙基-4-甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		413
99		2-氯-N-乙基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		433
100		2,5-二氯-N-乙基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐		467

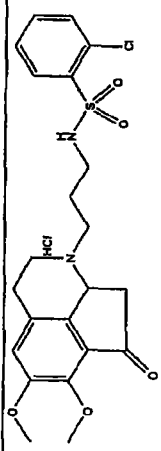
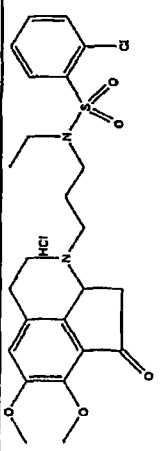
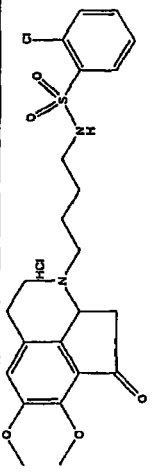
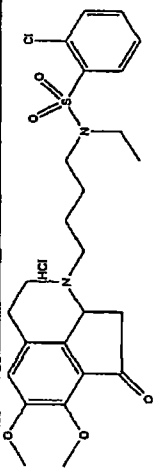
101		N-乙基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7-苯基)-1H-3-氮杂-7-苯基]-4-苯基磺酰胺盐酸盐	399
102		N-乙基-3-甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7-苯基)-1H-3-氮杂-7-苯基]-4-苯基磺酰胺盐酸盐	413
103		4-氯-N-乙基-2,5-二甲基-N-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7-苯基)-1H-3-氮杂-7-苯基]-4-苯基磺酰胺盐酸盐	461
104		喹啉-8-磺酸乙基-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-7-苯基)-1H-3-氮杂-7-苯基]-4-苯基磺酰胺盐酸盐	450

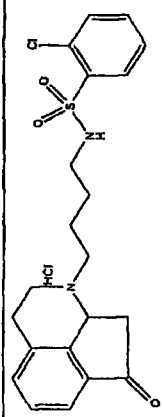
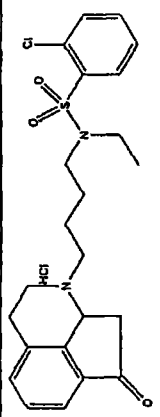
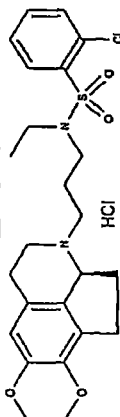
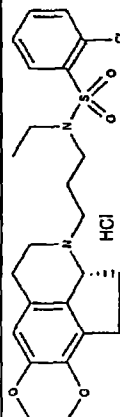
105		茶-1-磺酸乙基-[4-(2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茈-3-基)-丁基]-酰胺盐酸盐		449
106		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茈-3-基)-丙基]-N-乙基-4-甲基-苯磺酰胺盐酸盐		459
107		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茈-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐		445
108		N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茈-3-基)-丙基]-N-乙基-3-甲基-苯磺酰胺盐酸盐		459

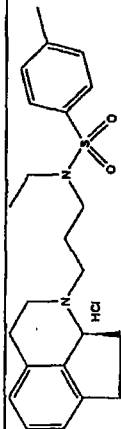
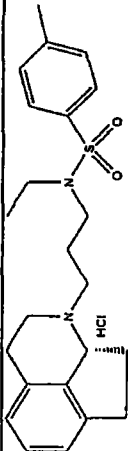
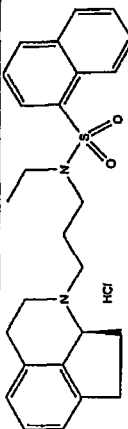
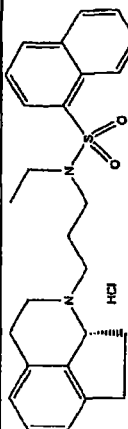
109		苯-1-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丙基]-乙基-酰胺盐	495
110		4-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丁基]-N-乙基-2,5-二甲基-苯磺酰胺盐酸盐	521
111		2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	479
112		2,5-二氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丁基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	527

113		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苳-3-基)-丁基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐		459
114		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苳-3-基)-丁基]-N-乙基-甲基-苯磺酰胺盐酸盐		473
115		萘-1-磺酸[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苳-3-基)-丁基]-乙基-酰胺盐		509
116		2-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苳-3-基)-丁基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐		493

117		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-N-乙基-4-甲基-苯磺酰胺盐酸盐	473
118		喹啉-8-磺酸[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-乙基-酰胺酸盐	510
119		N-[4-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丁基]-4-甲基-苯磺酰胺盐酸盐	445
120		喹啉-8-磺酸[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-茚-3-基)-丙基]-乙基-酰胺盐酸盐	496

125		2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐酸盐	465
126		2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	493
127		2-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	479
128		2-氯-N-[4-(7,8-二甲氧基-1-氧代-2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-芘-3-基)-丁基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	507

129		2-氯-N-[4-(1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	419
130		2-氯-N-乙基-N-[4-(1-氧代-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丁基]-苯磺酰胺盐酸盐	447
131		(S)-2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	479
132		(R)-2-氯-N-[3-(7,8-二甲氧基-2,2a,4,5-四氢化-1H-3-氮杂-苊-3-基)-丙基]-N-乙基-苯磺酰胺盐酸盐	479

133		(S)-N-乙基-4-甲基-N-[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苈-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐		399
134		(R)-N-乙基-4-甲基-N-[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苈-3-基)-丙基]-苯磺酰胺盐		399
135		(S)-1-(1-磺酸乙基-[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苈-3-基)-丙基]-酰胺盐		435
136		(R)-1-(1-磺酸乙基-[3-(2,2a,4-5-四氢化-1H-3-氮杂-苈-3-基)-丙基]-酰胺盐		435

生物学测定

放射性配体结合

采用涂布在来自 PerkinElmer (Cat.: 6120512)的 Flashplate (Basic FlashPlate Cat.: SMP200)上的、在 CHO 细胞中表达的、克隆的人血清素受体亚型 7 (h5HT₇)进行放射性配体结合分析。该测定方案基本上是由 PerkinElmer Life and Analytical Sciences (PerkinElmer 生命和分析科学)推荐的 Technical Data Sheet (技术数据表)中的方案。Mass 膜蛋白/孔通常为 12 μ g 以及受体/孔为约 9-10 fmole。在加入测定混合物的组分前,将 Flashplate 在室温下保持平衡 1 小时。结合缓冲液为: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 含 10 mM MgCl₂、0.5 mM EDTA 和 0.5% BSA。放射性配体为终浓度 0.82 nM 的 [¹²⁵I]LSD。用 50 μ M 的氯氮平测定非特异性结合。测定容积为 25 μ l。将 TopSeal-A 应用于 Flashplate 微量培养板上并将其在室温下在黑暗中孵育 240 分钟。用液体闪烁分光光度法(Wallac 1450 Microbeta Trilux)来量化放射性,计数前有 4 分钟的计数延迟,且计数时间为 30 秒每孔。通过采用 LIGAND 方案(Munson 和 Rodbard, LIGAND: A versatile, computerized approach for characterization of ligand-binding systems. (表征配体-结合系统的通用的计算机化方法) *Anal. Biochem.* 107: 220-239, 1980)分析竞争结合数据,并且对于每一个点进行三次重复测定来进行分析。下列表 2 中提供了代表性化合物的结果:

表 2

化合物	5-HT7 IC-50 (nM)
7	79.2
15	142.1
56	155.6
58	188.5
80	6.2
87	20.3
88	4.5
89	6.7
111	8.0