[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D471/04
A61K 31/505 C07D475/02
A61K 31/495 C07D498/04
C07D215/22 C07D405/12
A61K 31/47

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97197355.5

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1138774C

[22] 申请日 1997.7.21 [21] 申请号 97197355.5
[30] 优先权
[32] 1996. 8.27 [33] US [31] 60/024,659
[86] 国际申请 PCT/IB97/00904 1997.7.21
[87] 国际公布 WO98/08846 英 1998.3.5
[85] 进入国家阶段日期 1999.2.14
[71] 专利权人 美国辉瑞有限公司
地址 美国纽约州
[72] 发明人 梁玉凭
审查员 刘姝晶

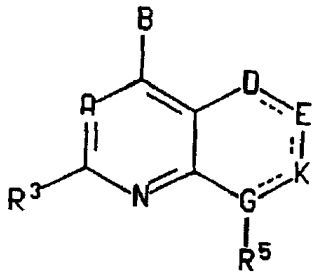
[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元

权利要求书 5 页 说明书 41 页

[54] 发明名称 取代的 6,6 - 杂 - 双环衍生物

[57] 摘要

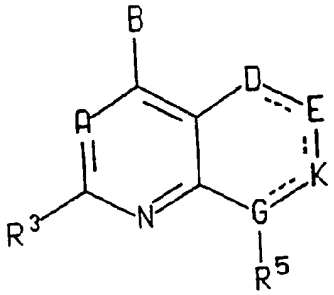
本发明涉及式(I)的化合物，以及这些化合物的药用盐，其中 A、B、D、E、K、G、R^3和 R^5的定义见说明书。 化合物(I)是促肾上腺皮质素释放因子(激素)CRF(CRH)拮抗剂。



I

ISSN1008-4274

1. 一种下式化合物，以及这些化合物的药物可接受的盐，



I

虚线表示非必要的双键；

A 是 CR^7；

B 是 $-NR^1R^2$、$-NHCR^1R^2R^{10}$、$-OCR^1R^2R^{10}$、$-SCR^1R^2R^{10}$；

G 是氮并与其所连的所有原子通过单键相连；

当双键连接到 E 上时，K 是 CR^6，或当单键连到两个相邻的环原子上时 K 是 C=O 或 CR^6R^{12}；

当 D 和 E 通过单键连接到两个相邻的环原子上时，D 和 E 每一个独自地为 C=O、C=S、O、CR^4R^6 或 NR^8，或当双键连接到一个相连的环原子上时，其为 N 或 CR^4；

R^1 是 C_1-C_6 烷基；

R^2 是 C_1-C_{12} 烷基；

$-NR^1R^2$ 或 $CR^1R^2R^{10}$ 可形成选自饱和 3-8 元环中的一个环，该 5-8 元环可非必要地含有一个或两个双键，并且其中这些 5-8 元环的环碳原子的一个或两个可非必要地并独立地被 O 或 S 代替；

R^3 是 H、C_1-C_4 烷基；

每一个 R^8 和 R^{12} 独立地选自 H 和 C_1-C_2 烷基；

每一个 R^4 和连到碳原子上的 R^6 独立地选自：H、C_1-C_6 烷基；且当 R^6 连到 N 原子上时，其选自 H 和 C_1-C_4 烷基；

R^5 是取代的苯基，其中上述 R^5 基团可用 2-4 个取代基 R^{13} 取代，其中最多三个所说的取代基可独立地选自：F、Cl、Br、I、C_1-C_6 烷基；

R^7 是 H、甲基；和

R^{10} 是 H、OH 或甲氧基；

条件是：在式 I 的含有 D、E、K 和 G 的环中，两个双键不能彼此相连。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 B 是$-NR^1R^2$、$-NHCHR^1R^2$或$-OCHR^1R^2$。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 B 是$-NR^1R^2$、$-NHCHR^1R^2$、$-OCHR^1R^2$、或$-SCHR^1R^2$，且R^1是C_1-C_6烷基；且R^2是C_1-C_6烷基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 A 是 CH 或CCH_3。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 G 是 N。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 G 是 N；D 是 NH、NCH_3；E═K 是CH_2-CH_2，CH = CH，C(O)$-CH_2$或CH_2-C(O)。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 G 是 N，D═E═K 是 C(O)$-O-CH_2$，CH_2-O-CH_2，C(O)$-CH_2-CH_2$，C(O)-CH = CH，$CH_2-CH_2-CH_2-$，CH_2-CH_2-C(O)，CH = CH-C(O)或 CH = CH$-CH_2$。

8. 权利要求 1 的化合物，其中R^3是甲基，且每一个R^4、R^6、R^8和R^{12}是氢。

9. 权利要求 1 的化合物，其中R^5是二－或三－取代的苯基，其中这两个或三个取代基独立地选自C_1-C_4烷基、Cl、F、Br 和 I。

10. 权利要求 1 的化合物，其中R^3是甲基、乙基，且每一个R^4、R^6、R^8和R^{12}独立地是 H 或甲基。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 B 是$-NCHR^1R^2$或$-OCHR^1R^2$，且 B 中的CHR^1R^2基是环戊环、四氢呋喃环或四氢噻吩环。

12. 权利要求 3 的化合物，其中 G 是 N；D═E═K 是 C(C_0-C_1烷基)-O-C(C_0-C_1烷基)(C_0-C_1烷基)。

13. 权利要求 3 的化合物，其中 G 是 N；D═E═K 是CH_2-O-CH_2。

14. 权利要求 13 的化合物，其中R^3是甲基。

15. 权利要求 14 的化合物，其中R^5是在邻位或对位上双－或三－取代的苯基，其中这两个或三个取代基独立地选自C_1-C_4烷基、Cl、F、Br 和 I。

16. 权利要求 3 的化合物，其中 G 是 N；或 D═E═K 是 N(C_0-C_1烷基)-C(C_0-C_1烷基)(C_0-C_1烷基)-C(C_0-C_1烷基)(C_0-C_1烷基)。

17. 权利要求 3 的化合物，其中 G 是 N；D═E═K 是 NH$-CH_2-CH_3$、NMe$-CH_2-CH_2-N-R^5$、NH-CH = CH$-N-R^5$或NCH_3-CH = CH$-N-R^5$。

18. 权利要求 17 的化合物，其中R^3是甲基。

19. 权利要求 18 的化合物，其中R^5是在邻位或对位上双－或三－取代的苯基，其中这两个或三个取代基独立地选自C_1-C_4烷基，Cl、F、Br 和 I。

20. 权利要求 3 的化合物，其中 G 是 N; D═E═K 是 N=C(C_0-C_1 烷基)-C(=O)、N(C_0-C_1 烷基)-C(=O)-C(C_0-C_1 烷基)、C(=O)-N(C_0-C_1 烷基)-C(=O)、C(C_1)=N-C(=O)、C(C_0-C_1 烷基)=N-C(=O)、$CH_2CH_2CH_2$、CH_2-CH_2-C(=O)、CH_2-N(C_0-C_1烷基)-C(=O)。

21. 权利要求 20 的化合物，其中 R^3是甲基。

22. 权利要求 21 的化合物，其中 R^5是在邻位或对位上双-或三-取代的苯基，其中这两个或三个取代基独立地选自 C_1-C_4烷基，Cl、F、Br 和 I。

23. 权利要求 1 的化合物，其中所说的化合物为下列各物质以及这些化合物的药用盐:

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2-二氢-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘-4-酮;

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-[1,8]-二氮杂萘-2-酮;

5-(1-乙基-丙基氨基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-[1,8]二氮杂萘;

8-(1-乙基-丙氧基)-2,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮;

4-氯-5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2-酮;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-吡啶并-(2,3-d)嘧啶-2,4-二酮;

1-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

1-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘。

24. 权利要求 23 的化合物，其中所说的化合物为下列各物质以及这些化合物的药用盐:

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮; 或

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪。

25. 一种药物组合物，用于治疗、预防或抑制下列疾病(a)通过拮抗 CRF 可有效或有助于其治疗的疾病，包括但不局限于由 CRF 诱导或参与的疾病，或(b)选自下列的疾病: 炎症包括类风湿关节炎和骨关节炎; 疼痛; 哮喘; 牛皮癣; 变应性; 广泛性焦虑紊乱; 恐慌紊乱症、恐怖症、强迫观念与行为紊乱症; 外伤后紧张症; 由紧张引起的睡眠疾病; 痛觉感知包括纤维性肌痛; 情绪紊乱包括压抑、强压抑紊乱、单发作压抑症、复发作压抑症、小孩被辱骂引起的压抑症、与月经前综合综有关的情绪疾病、产后压抑症、心境恶劣症、既有狂躁又有抑郁发作的情感性紊乱症、循环性气质、慢性疲劳综合症、紧张引起的头痛、癌症、过敏性肠综合症、节段性回肠炎、痉挛性结肠，手术后肠梗阻; 溃疡; 腹泻; 紧张引起的发烧人免疫缺陷(HIV)感染; 神经变性的疾病包括阿尔茨海默疾病、帕金森疾病、亨廷顿疾病; 胃肠疾病; 饮食紊乱包括厌食症和贪食症; 出血紧张; 化学品依赖症和化学品食瘾包括依赖酒精、尼古丁、可卡因、海洛因、苯并二氮杂草或其它药物; 戒药和酒后的综合症、紧张引起的精神病发作; 甲状肾功能正常的恶心综合症; 不恰当的

抗糖尿病的激素(ADH)综合症；肥胖；不育症；头部创伤；脊髓创伤；局部缺血神经损伤包括大脑局部缺血如大脑海马局部缺血；兴奋性中毒性神经损伤；癫痫；中风；免疫机能障碍，包括紧张引起的免疫障碍包括猪紧张综合综、牛运输中的发烧、马阵发性纤维性颤动、孵小鸡引起的机能障碍、羊转向引起的紧张、狗的人与动物相互作用有关的紧张；肌肉痉挛；尿失禁；阿尔茨海默型的老年痴呆症、多梗塞痴呆症；肌萎缩侧索硬化；高血压；心博过速；充血性心脏疲劳；骨质疏松症，早产；哺乳动物的低血糖，包括人体的低血糖，该组合物包括可有效治疗这些疾病的一定量的式 I 化合物或其药用盐和药用载体。

26. 权利要求 1-24 之一的化合物及其药物可接受的盐在制备用于治疗、预防或抑制下列疾病的组合物中的应用，这些疾病包括：(a)通过拮抗 CRF 可有效或有助于其治疗的疾病，包括但不局限于由 CRF 诱导或参与的疾病，或(b)选自下列的疾病：炎症包括类风湿关节炎和骨关节炎；疼痛；哮喘；牛皮癣；变应性；广泛性焦虑紊乱；恐慌紊乱症、恐怖症、强迫观念与行为紊乱症；外伤后紧张症；由紧张引起的睡眠疾病；痛觉感知包括纤维性肌痛；情绪紊乱包括压抑、强压抑紊乱、单发作压抑症、复发作压抑症、小孩被辱骂引起的压抑症、与月经前综合综有关的情绪疾病产后压抑症、心境恶劣症、既有狂躁又有抑郁发作的情感性紊乱症、循环性气质、慢性疲劳综合症、紧张引起的头痛、癌症、过敏性肠综合症、节段性回肠炎、痉挛性结肠，手术后肠梗阻；溃疡；腹泻；紧张引起的发烧人免疫缺陷(HIV)感染；神经变性的疾病包括阿尔茨海默疾病、帕金森疾病、亨廷顿疾病；胃肠疾病；饮食紊乱包括厌食症和贪食症；出血紧张；化学品依赖症和化学品食瘾包括依赖酒精、尼古丁、可卡因、海洛因、苯并二氮杂草或其它药物；戒药和酒后的综合症、紧张引起的精神病发作；甲状肾功能正常的恶心综合症；不恰当的抗糖尿病的激素(ADH)综合症；肥胖；不育症；头部创伤；脊髓创伤；局部缺血神经损伤包括大脑局部缺血如大脑海马局部缺血；兴奋性中毒性神经损伤；癫痫；中风；免疫机能障碍，包括紧张引起的免疫障碍包括猪紧张综合综、牛运输中的发烧、马阵发性纤维性颤动、孵小鸡引起的机能障碍、羊转向引起的紧张、狗的人与动物相互作用有关的紧张；肌肉痉挛；尿失禁；阿尔茨海默型的老年痴呆症、多梗塞痴呆症；肌萎缩侧索硬化；高血压；心博过速；充血性心脏疲劳；骨质疏松症，早产；哺乳动物的低血糖。

取代的 6,6-杂-双环衍生物

本发明涉及一些药物活性取代的 6,6-杂-双环衍生物、含有这些衍生物的药物组合物和把这些药物组合物给药予需要其促肾上腺皮质素释放因子拮抗剂活性的受治体的方法。

本发明所要求保护的取代的杂环衍生物具有作为促肾上腺皮质素释放因子(激素)CRF(CRH)拮抗剂的活性。

CRF 拮抗剂在 U.S.专利 4,605,642 和 5,063,245 中提到，这两篇专利分别涉及肽和吡唑烷酮。该拮抗剂还可参见下列文献： PCT 专利申请 PCT/IB 95/00439，其指定美国， 1995 年 6 月 6 日提交，并于 1995 年 12 月 14 日公开； PCT 专利申请 PCT/IB95/00373，其指定美国， 1995, 5, 18 日提交并于 1995.12.21 日公开； U.S.专利申请 08/448,539，其于 1993.11.12 提交了 PCT，并于 1995.6.14 进入美国国家阶段； PCT 专利申请 WO 95/10506，1993.10.12 日提交并于 1995.4.20 日公开，以及 U.S.专利申请 08/481,413，其于 1993.11.26 日提交了 PCT 申请，并于 1995.7.24 进入美国国家阶段; U.S 专利申请 08/254,820 ， 1995.4.19 日提交； 临时 U.S.专利申请 60/008,396， 1995.12.8 日提交； 和临时 U.S.专利申请 60/006,333,1995.11.8 日提交。所有上述专利申请在本文中全文引作参考。

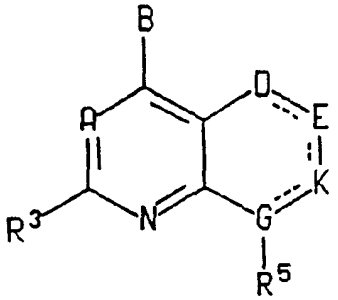
CRF 拮抗剂的重要性在下列文献中列出：如 P. Black, “科学美国人科学和医学” (Scientific American SCIENCE & MEDICINE)， 1995，第 16-25 页； T. Lovenberg 等人，“当代药学设计” (Current Pharmaceutical Design)，1995， 1， 305-316； 和美国专利 5,063,245(前面已提及)。 CRF 拮抗剂具有的不同活性的最新概述见 M. J. Owens 等人的“药学综述” (Pharm.Rev.) 第 43 卷，第 425-473 页(1991)，其也引入本文作为参考。根据上述两篇文献和其它文献所述的研究成果， CRF 拮抗剂能有效治疗多种下述疾病：与紧张有关的疾病、情绪紊乱如压抑、强压抑紊乱、单发作压抑症、复发作压抑症、小孩被辱骂引起的压抑症、产后压抑症、心境恶劣症、既有狂躁又有抑郁发作的情感性紊乱症、循环性气质、慢性疲劳综合症、饱食紊乱如厌食症和贪食症； 广泛性焦虑紊乱； 恐慌紊乱症、恐怖症、强迫观念与

行为紊乱症；外伤后紧张症；痛觉感知如纤维性肌痛；头痛；胃肠疾病；出血紧张；溃疡；紧张引起的精神病发作；发烧；腹泻；手术后肠梗阻；结肠性过敏；过敏性肠综合症；节段性回肠炎(Crohn's)；痉挛性结肠；炎性紊乱如类风湿关节炎和骨关节炎；疼痛；哮喘；牛皮癣；变应性；骨质疏松症；早产；高血压，充血性心脏疲劳；睡眠紊乱；神经变性的疾病如阿尔茨海默疾病(Alzheimer's disease)、阿尔茨海默型的老年痴呆症、多梗塞痴呆症、帕金森疾病、亨廷顿疾病；头部创伤；局部缺血神经损伤；兴奋中毒性神经损伤；癫痫；中风；脊髓创伤；社交心理侏儒症；甲状肾功能正常的恶心综合症；不恰当的抗糖尿病的激素综合症；肥胖；化学品依赖症和化学品瘾；戒药和酒后的综合症；不育症；癌症；不育症；肌肉痉挛；尿失禁；低血糖和免疫机能障碍，包括紧张引起的免疫机能障碍；免疫抑制和人免疫缺陷病毒感染；和紧张引起的人体和动物的传染病。

也认为本发明的化合物是CRH粘接蛋白的抑制剂，因此可用于治疗一些病症，通过抑制这些蛋白可有效或有助于治疗这些病症。

发明概述

本发明涉及下式化合物，以及这些化合物的药物可接受的盐，



I

虚线表示非必要的双键；

A是氮或CR^7；

B是$-NR^1R^2$、$-CR^1R^2R^{10}$、$-C(CR^2R^{11})R^1$、$-NHCR^1R^2R^{10}$、$-OCR^1R^2R^{10}$、$-SCR^1R^2R^{10}$、$-CR^2R^{10}NHR^1$、$-CR^2R^{10}OR^1$、$-CR^2R^{10}SR^1$或$-COR^2$；

G是氮或CR^4，并与其相连的所有原子通过单键相连，或G是碳并通过双键与K相连；

当双键连接到G或E上时，K是N或CR^6；或当单键连到两个相邻的环原子上时，K是O、S、C = O、C = S、CR^6R^{12}或NR^8，或K是两原子的间隔基，其中该间隔基的两个环原子之一为O、N、S、C = O、C = S、CR^6R^{12}、NR^6或CR^6，另一是CR^6R^{12}或CR^9。

当D和E通过单键连接到两个相邻的环原子上时，D和E每一个独自地为C = O、C = S、S、O、CR^4R^6或NR^8，或当双键连接到一个相邻的环原子上时，其为N或CR^4；

含有D、E、K和G的6-或7-元环可有1-3个双键，0-2个选自O、N和S的杂原子和0-2个C = O或C = S基团，其中这些基团的碳原子是该环的一部分，且氧和硫原子是该环上的取代基；

R^1是C_1-C_6烷基，其非必要地用选自下列的一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自：OH、F、Cl、Br、I、C_1-C_4烷氧基、CF_3、-C(= O)(C_1-C_4烷基)、-C(= O)-O-(C_1-C_4)烷基、-OC(= O)(C_1-C_4烷基)、-OC(= O)N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)、-NHCO(C_1-C_4烷基)、-COOH、-COO(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)、-S(C_1-C_4烷基)、-CN、-NO_2、-SO(C_1-C_4烷基)、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)和-SO_2N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)，其中在上述R^1基团中的每一个C_1-C_4烷基可非必要地含有一个或两个双键或三键；

R^2是可非必要含有1-3个双键或三键的C_1-C_{12}烷基、芳基或(C_1-C_4链烯基)芳基，其中所说的芳基和所说的(C_1-C_4链烯基)芳基的芳基部分选自：苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、吡咯并吡啶基、噁唑基和苯并噁唑基；C_3-C_8环烷基或(C_1-C_6链烯基)(C_3-C_8环烷基)，其中所说环烷基中的1个或2个碳原子和所说的(C_1-C_6链烯基)(C_3-C_8环烷基)中的5-8元环烷基部分可非必要地并独立地被O或S原子代替或被NZ代替(其中Z是H、C_1-C_4烷基或苄基)，并且其中每一个上述R^2基被选自下列的1-3个取代基取代(这些取代基选自：Cl、F、OH和C_1-C_4烷基)，或选自下列的一个取代基取代，这些取代基选自：C_1-C_6烷氧基、-OC(= O)(C_1-C_6烷基)、-OC(= O)N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)、-S(C_1-C_6烷基)、氨基、-NH(C_1-C_2烷基)、-N(C_1-C_2烷基)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)-CO-(C_1-C_4烷基)、-NHCO(C_1-C_4烷基)、-COOH、-COO(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)、-SH、-CN、-NO_2、-SO(C_1-C_4烷基)、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)和-SO_2N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)；

$-NR^1R^2$或$CR^1R^2R^{10}$可形成选自饱和3-8元环中的一个环，该5-8元环

可非必要地含有一个或两个双键，并且其中这些5-8元环的环碳原子的一个或两个可非必要地并独立地被O或S或被NZ^2代替，NZ^2中Z^2为H、苄基或C_1-C_4烷基；

R^3是H、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、Cl、F、Br、I、-S(C_1-C_4烷基)或-SO_2(C_1-C_4烷基)；

每一个R^8、R^9和R^{12}独立地选自H和C_1-C_2烷基；

每一个R^4和连到碳原子上的R^6独立地选自：H、C_1-C_6烷基、F、Cl、Br、I、OH、OH(C_1-C_2烷基)、三氟甲基、氰基、氨基、硝基、-O(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_2烷基)、-CH_2SCH_3、-S(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-C(=O)H或-C(=O)O(C_1-C_4烷基)，其中上述R^4和R^6基中的每一个C_1-C_2烷基部分可非必要地含有一个双键或三键；且当R^6连到N原子上时，其选自H和(C_1-C_4烷基)；

R^5是取代的苯基、萘基、吡啶基或嘧啶基，其中上述R^5基团中的每一个用2-4个取代基R^{13}取代，其中最多三个所说的取代基可独立地选自：Cl、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)和-(C_1-C_6链烯基)O(C_1-C_6烷基)，并且其中一个所说的取代基可选自：Br、I、甲酰基、氰基、三氟甲基、硝基、氨基、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_2烷基)(C_1-C_6烷基)、-C(=O)O(C_1-C_4烷基)、-C(=O)(C_1-C_4烷基)、-COOH、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2N(C_1-C_2烷基)(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH_2、-NHSO_2(C_1-C_4烷基)、-(C_0-C_1链烯基)-S-(C_1-C_2烷基)、-(C_0-C_1链烯基)-SO-(C_1-C_2烷基)、-(C_0-C_1链烯基)-SO_2-(C_1-C_2烷基)和(C_1-C_4链烯基)-OH，其中在上述R^5基团中的每一个C_1-C_4烷基和C_1-C_6烷基部分可非必要地用一个或两个取代基取代(该取代基独立地选自F、OH、氨基、甲基氨基、二甲基氨基和乙酰基)；

R^7是H、甲基、卤素(如Cl、F、I或Br)，OH、甲氧基、-C(=O)(C_1-C_2烷基)、-C(=O)O(C_1-C_2烷基)、羟甲基、三氟甲基或甲酰基；

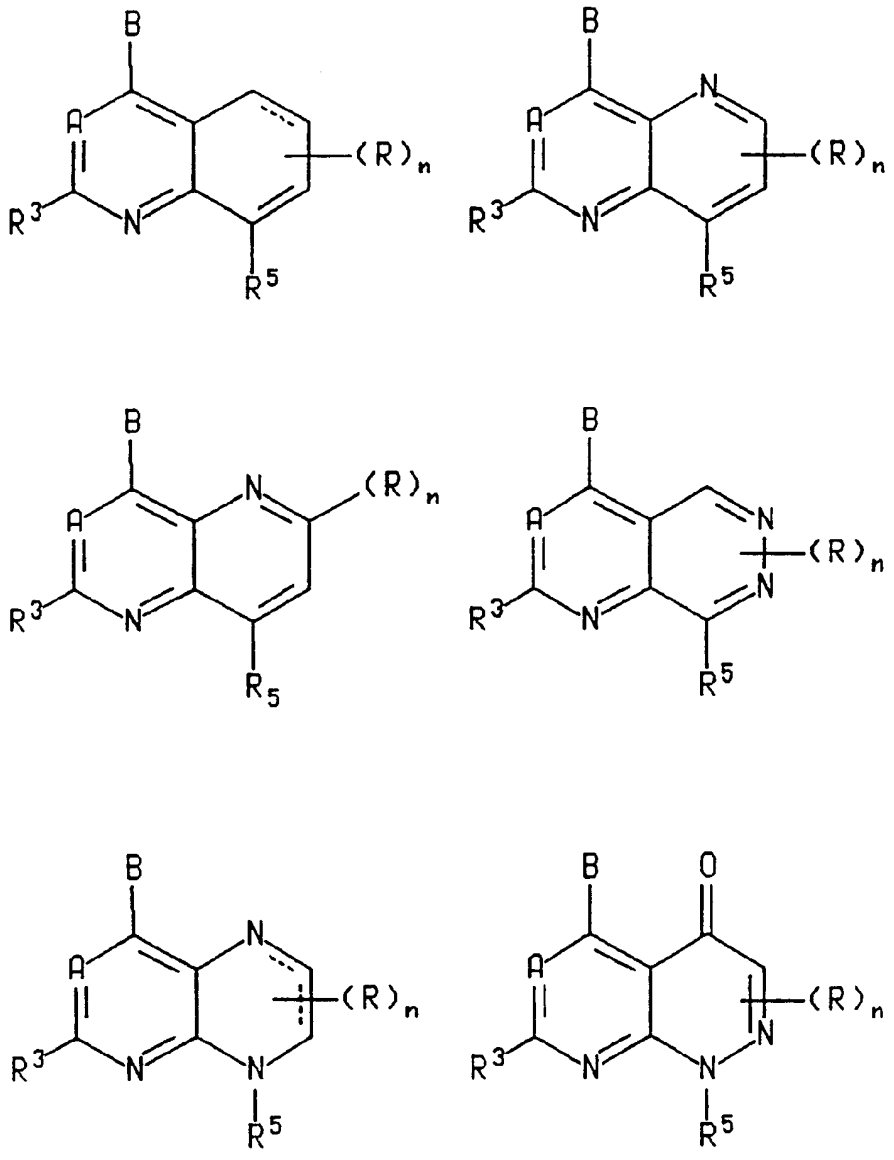
R^{10}是H、OH、甲氧基或F；和

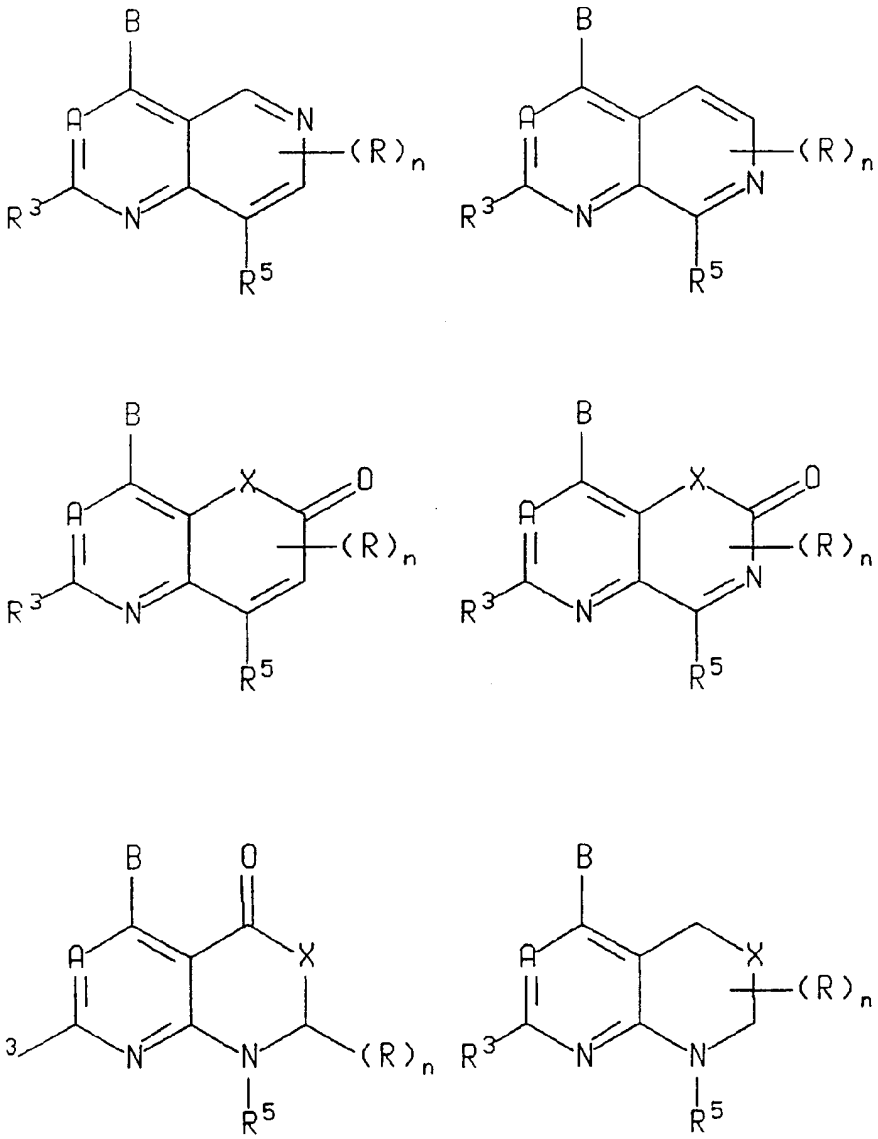
R^{11}是H或C_1-C_4烷基；

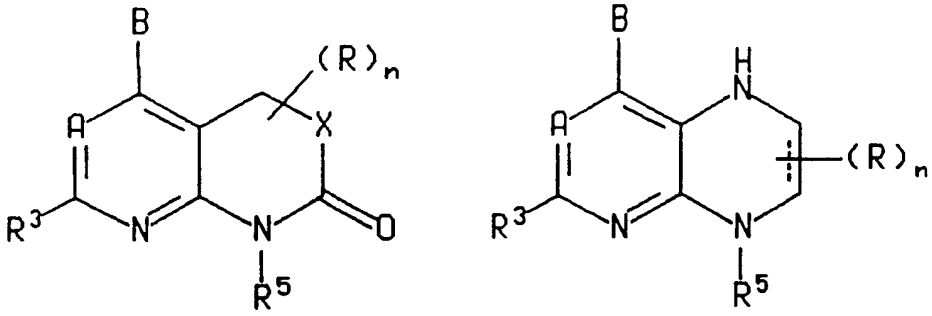
条件是：在式1的含有D、E、K和G的环中，不可能有两个双键彼此相连。

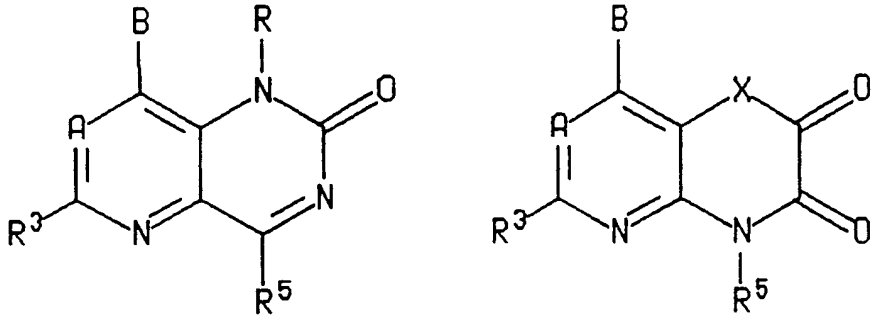
下面列出式I更具体实施方案的例子，其中X是O、S或NR^8，其中R^8定义如上，每一条虚线表示非必要的双键，且$(R)_n$表示0-4个取代基，其

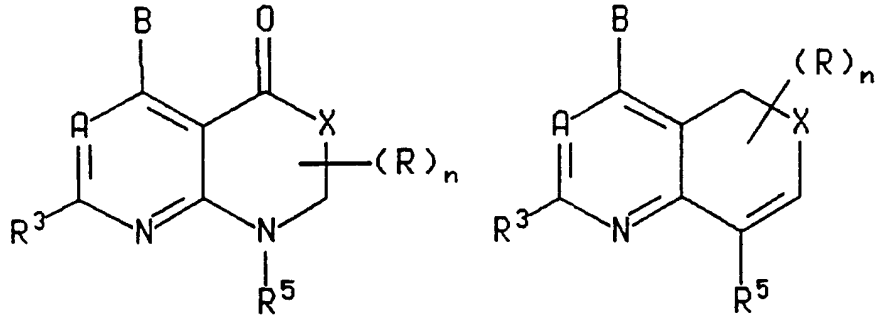
中这些取代基的定义同式 I 中的定义。

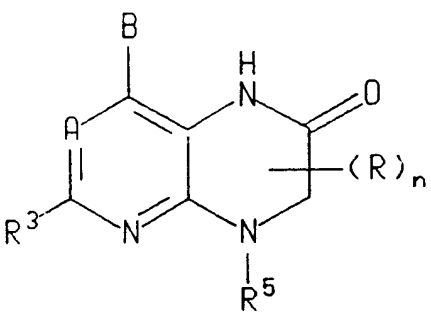


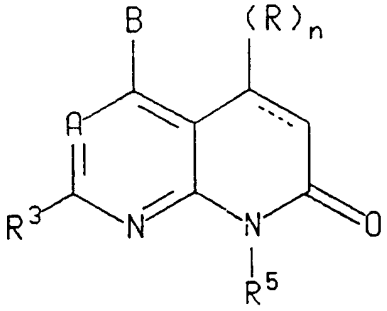


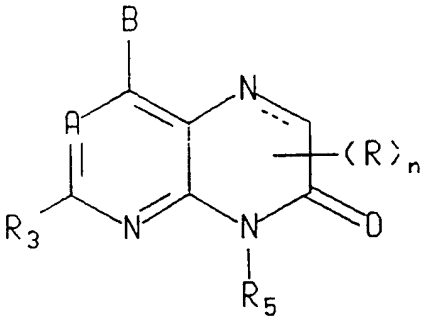


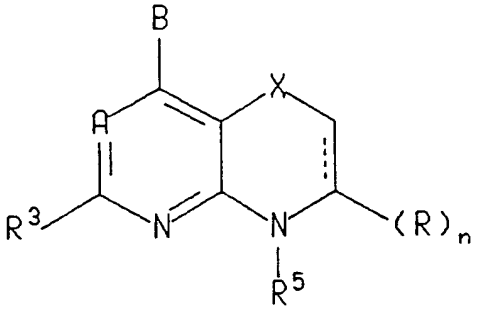


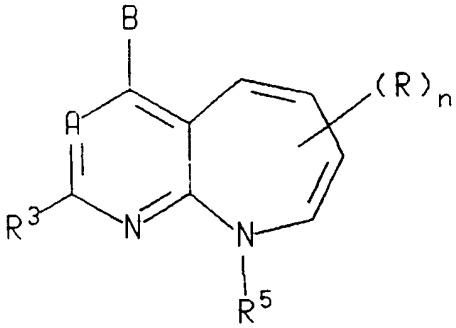


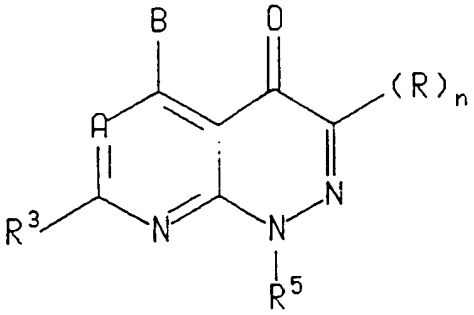












本发明更具体的实施方案包括式 I 的化合物， 其中 B 是 $-CHR^1R^2$、$-NR^1R^2$、$-NHCHR^1R^2$、$-OCHR^1R^2$、或$-SCHR^1R^2$，且 R^1 是 C_1-C_6 烷基，其可非必要地用一个 OH、 F、 CF_3、或 C_1-C_4 烷氧基取代或可非必要地包括一个双键或三键；且 R^2 是苄基或 C_1-C_6 烷基，其可非必要地含有一个双键或三键，其中所说的 C_1-C_6 烷基和所说的苄基的苯基部分可非必要地用一个 F、 OH、 CF_3、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基或 Cl 取代。

本发明更具体的实施方案包括式 I 的化合物，其中 B 就是或含有形成饱和或不饱和 5 元碳环的 NR^1R^2 或 $CR^1R^2R^{10}$，其中该环碳原子中的一个可非必要地用一个氧或硫原子代替。

本发明其它更具体的实施方案包括式 I 的化合物，其中 R^3 是甲基、乙基、 Cl 或甲氧基；每一个 R^4、 R^6、 R^8、 R^9 和 R^{12} 独立地是 H 或甲基；且 R^5 是二－或三－取代的苯基、吡啶基或嘧啶基，其中最多三个取代基可独立选自 C_1-C_4 烷基、-O-(C_1-C_4 烷基)和-(C_1-C_4 链烯基)-O-(C_1-C_4 烷基)，且其中取代基之一可独立地选自-(C_0-C_1 链烯基)-S-(C_1-C_2 烷基)、-(C_0-C_1 链烯基)-SO-(C_1-C_2 烷基)、-(C_0-C_1 链烯基)-SO_2-(C_1-C_2 烷基)、 CF_3、-OCF_3、-CHO、-(C_1-C_4 链烯基)-OH、氰基、 Cl、 F、 Br 和 I，其中每一个上述(C_1-C_4 烷基)可非必要地含有一个双键或三键。

本发明其它更具体的实施方案包括其中 A 是 N、 CH 或 CCH_3 的式 I 的化合物。

本发明另外的更具体的实施方案包括其中 G 是 N 的式 I 化合物。

本发明另外更具体的实施方案包括式 I 的化合物，其中 G 是 C 且含有 D、 E、 K 和 G 的环是苯并环。

本发明另外更具体的实施方案包括式 I 的化合物，其中 G 是 N； D 是 NH 或 $N(CH_3)$；以及 E---K 是 CH_2-CH_2， CH = CH， C(O)-CH_2 或 CH_2-C(O)。

本发明另外更具体的实施方案包括式 I 的化合物，其中 G 是 N， D---E---K 是 C(O)-O-CH_2, CH_2-O-CH_2, C(O)-CH_2-CH_2, C(O)-CH = CH， CH_2-CH_2-CH_2-, CH_2-CH_2-C(O), CH = CH-C(O)， CH = CH-CH_2， CH = CH-NH 或 CH = CH-NCH_3。

本发明优选的化合物的例子为：

4-(丁基－乙基－氨基)-2,6-二甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,8-二氢-6H-

吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

4-(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2-二氢-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘-4-酮;

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

(1-乙基-丙基)-[2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉-4-基]-胺;

下面为式I化合物的其它例子:

4-(丁基-乙基-氨)-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

4-(丁基-乙基-氨)-2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

4-(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

(丁基-乙基)-[2-甲基-8- (2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基-胺;

(丙基-乙基)-(2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(二乙基)-[2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(1-乙基-丙基)-[2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶;

4-(丁基－乙基－氨基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶

并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

4-(1 - 乙基 - 丙氧基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

(丁基 - 乙基)-(2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(丙基 - 乙基)-(2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(二乙基)-(2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(1-乙基 - 丙基)-(2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(1-乙基 - 丙氧基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶;

8-(1-乙基 - 丙氧基)-6-甲基-4-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-乙基 - 丙氧基)-6-甲基-4-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-1,2,3,4-四氢嘧啶并[2,3-b]吡嗪;

4-(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-喹啉;

5-(1-乙基 - 丙氧基)-7-甲基-1-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(1-乙基 - 丙氧基)-7-甲基-1-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-1,2-二氢-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘-4-酮;

8-(1-乙基 - 丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

(1-乙基-丙基)-[2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-溴-苯基)-喹啉-4-基]-胺;

4-(丁基 - 乙基-氨基)-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

8-(1-乙基 - 丙氧基)-6-甲基-4-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-乙基 - 丙氧基)-6-甲基-4-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪;

4-(1-乙基－丙氧基)-2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-喹啉;

5-(1-乙基－丙氧基)-7-甲基-1-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(1-乙基－丙氧基)-7-甲基-1-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-1,2-二氢-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘-4-酮;

8-(1-乙基－丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

(1-乙基－丙基)-(2-甲基-8-(2,6-二甲基-4-氯-苯基)-喹啉-4-基]-胺;

8-(1-羟甲基－丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-羟甲基－丙氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-乙基－丙氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-二乙基氨基-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(乙基－丙基－氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(丁基－乙基－氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮;

8-(1-羟甲基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-(1-羟甲基-丙氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-(1-乙基-丙氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-二乙基氨基-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-(乙基－丙基－氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪;

8-(丁基－乙基－氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶

并[2,3-b]吡嗪;

4-(1-羟甲基-丙氧基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

4-(1-羟甲基-丙氨基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

4-(1-乙基-丙氨基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

4-二乙基氨基-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

4-(乙基－丙基－氨基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

4-(丁基－乙基－氨基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉;

5-(1-羟甲基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(1-羟甲基-丙基氨基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(1-乙基-丙基氨基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-二乙基氨基-5-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘;

5-(乙基－丙基－氨基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘; 和

8-(丁基－乙基－氨基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘。

本发明还涉及一种药物组合物，用于治疗、预防或抑制(a)通过拮抗 CRF 可有效或有助于其治疗的疾病，包括但不局限于由 CRF 诱导或参与的疾病，或(b)选自下列的疾病：炎性紊乱如类风湿关节炎和骨关节炎；疼痛；哮喘；牛皮癣；变应性；广泛性焦虑紊乱；恐慌紊乱症、恐怖症、强迫观念与行为紊乱症；外伤后紧张症；由紧张引起的睡眠疾病；痛觉感知如纤维性肌痛；情绪紊乱如压抑、强压抑紊乱、单发作压抑症、复发作压抑症、小孩被辱骂引起的压抑症、与月经前综合症有关的情绪疾病、产后压抑症、心境恶劣症、既有狂躁又有抑郁发作的情感性紊乱症、循环性气质、慢性疲劳综合症、紧张引起的头痛、癌症、过敏性肠综合症、节段性回肠炎、痉挛性结肠，手术后肠梗阻；溃疡；腹泻；紧张引起的发烧、人免疫缺陷(HIV)感染；神经变性的疾病如阿尔茨海默疾病、帕金森疾病、亨廷顿疾病；胃肠疾病；饮食紊乱如厌食症和贪食症；出血紧张；化学品依赖症和化学品

食癖(如依赖酒精、尼古丁、可卡因、海洛因、苯并二氮杂草或其它药物); 戒药和酒后的综合症、紧张引起的精神病发作; 甲状肾功能正常的恶心综合症; 不恰当的抗糖尿病的激素(ADH)综合症; 肥胖; 不育症; 头部创伤; 脊髓创伤; 局部缺血神经损伤(例如: 大脑局部缺血如大脑海马局部缺血); 兴奋性中毒性神经损伤; 癫痫; 中风; 免疫机能障碍, 包括紧张引起的免疫障碍(例如: 猪紧张综合综、牛运输中的发烧、马阵发性纤维性颤动、孵小鸡引起的机能障碍、羊转向引起的紧张、狗的人与动物相互作用有关的紧张); 肌肉痉挛; 尿失禁; 阿尔茨海默型的老年痴呆症、多梗塞痴呆症; 肌萎缩侧索硬化; 高血压; 心博过速; 充血性心脏疲劳; 骨质疏松症, 早产; 哺乳动物的低血糖, 包括人体的低血糖, 该组合物包括可有效治疗这些疾病的一定量的式 I 化合物或其药用盐和药用载体。

本发明还涉及用于治疗、预防或抑制下列疾病的方法, 这些疾病包括: (a)通过拮抗 CRF 可有效或有助于其治疗的疾病, 包括但不局限于由 CRF 诱导或参与的疾病, 或选自下列的疾病: 炎性紊乱如类风湿关节炎和骨关节炎; 疼痛; 哮喘; 牛皮癣; 变应性; 广泛性焦虑紊乱; 恐慌紊乱、恐怖症、强迫观念与行为紊乱; 外伤后紧张症; 由紧张引起的睡眠疾病; 痛觉感知如纤维性肌痛; 情绪紊乱如压抑、强压抑紊乱、单发作压抑症、复发作压抑症、小孩被辱骂引起的压抑症、与月经前综合综有关的情绪疾病、产后压抑症、心境恶劣症、既有狂躁又有抑郁发作的情感性紊乱症、循环性气质、慢性疲劳综合症、紧张引起的头痛、癌症、过敏性肠综合症、节段性回肠炎、痉挛性结肠, 手术后肠梗阻; 溃疡; 腹泻; 紧张引起的发烧、人免疫缺陷(HIV)感染; 神经变性的疾病如阿尔茨海默疾病、帕金森疾病、亨廷顿疾病; 胃肠疾病; 饮食紊乱如厌食症和贪食症; 出血紧张; 甲状肾功能正常的恶心综合症; 不恰当的抗糖尿病的激素(ADH)综合症; 肥胖; 不育症; 头部创伤; 脊髓创伤; 局部缺血神经损伤(例如: 大脑局部缺血如大脑海马局部缺血); 兴奋性中毒性神经损伤; 癫痫; 中风; 免疫机能障碍, 包括紧张引起的免疫障碍(例如: 猪紧张综合综、牛运输中的发烧、马阵发性纤维性颤动、孵小鸡引起的机能障碍、羊转向引起的紧张、狗的人与动物相互作用有关的紧张); 肌肉痉挛; 尿失禁; 阿尔茨海默型的老年痴呆症、多梗塞痴呆症; 肌萎缩侧索硬化; 化学品依赖症和化学品食癖(如依赖酒精、尼古丁、可卡因、海洛因、苯并二氮杂草或其它药物); 戒药和酒后的综合

症、紧张引起的精神病发作；高血压；心博过速；充血性心脏疲劳；骨质疏松症，早产；哺乳动物的低血糖，包括人体的低血糖，该方法包括给予需要所述治疗的受治体有效治疗这些疾病的一定量的式 I 化合物或其药用盐。

本发明也涉及治疗或防止疾病的方法，在包括人的哺乳动物中通过抑制 CRH 结合蛋白可有利于或有助于这些疾病的治疗或防止，该方法包括给予所说的哺乳动物抑制 CRH 结合蛋白量的式 I 化合物或其药用盐。

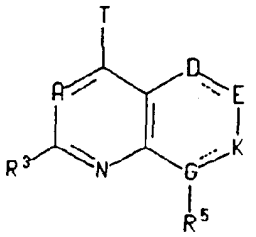
本发明也涉及治疗或防止疾病的药物组合物，在包括人的哺乳动物中通过抑制 CRH 结合蛋白可有利于或有助于这些疾病的治疗或防止，该组合物包括 CRH 结合蛋白抑制量的式 I 化合物或其药用盐和药用载体。

本发明包括式 I 化合物所有光学异构体或其它立体异构体。当这些化合物包括一个或多个手性中心时，应理解该发明包括这些化合物的外消旋化合物以及所有单个对映体和非对映体及其混合物。

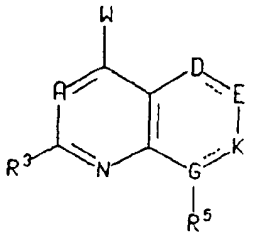
本发明的化合物包括与上面所述相同的但一个或多个氢、氮或碳原子被其同位素如(氚或碳-14 同位素)所取代的化合物。这些化合物可用于新陈代谢研究和结合试验中的研究和诊断工具。

发明详述

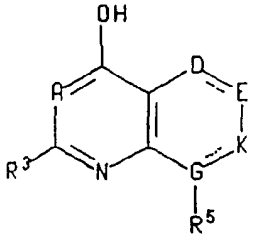
式 II-V 的下列化合物可用作合成式 I 化合物的中间体。



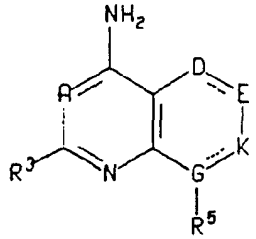
II



III



IV

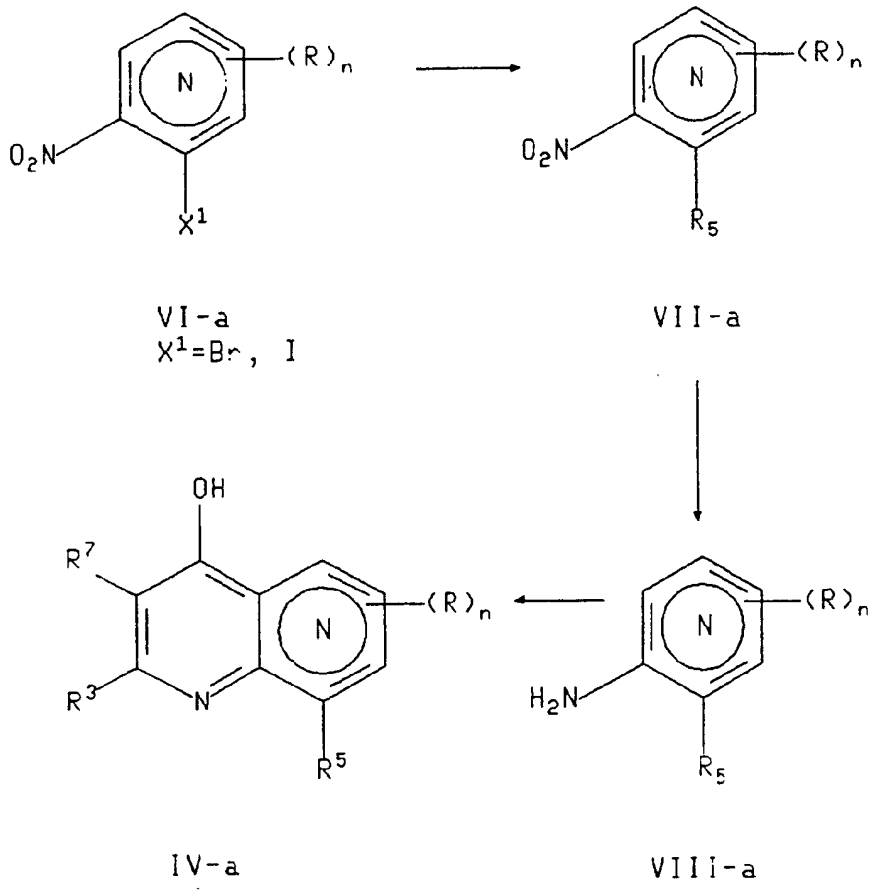


V

在上述式 II-V 化合物中，T 是 Cl、Br、I 或-SO_2CF_3，W 是 CN，-CHO、或-COO(C_0-C_4烷基)，且 A、D、E、K、G、R^3和R^5定义同上面式 I 所定义的。

制备本发明化合物和组合物的方法如下所述。在下面的讨论反应流程中，除非另有说明，R^1-R^{13}、A、B、D、E、K、G、Z、Z^2、T 和 W、虚线和结构式 I、II、III、IV 和 V 定义如上。

流程图 1



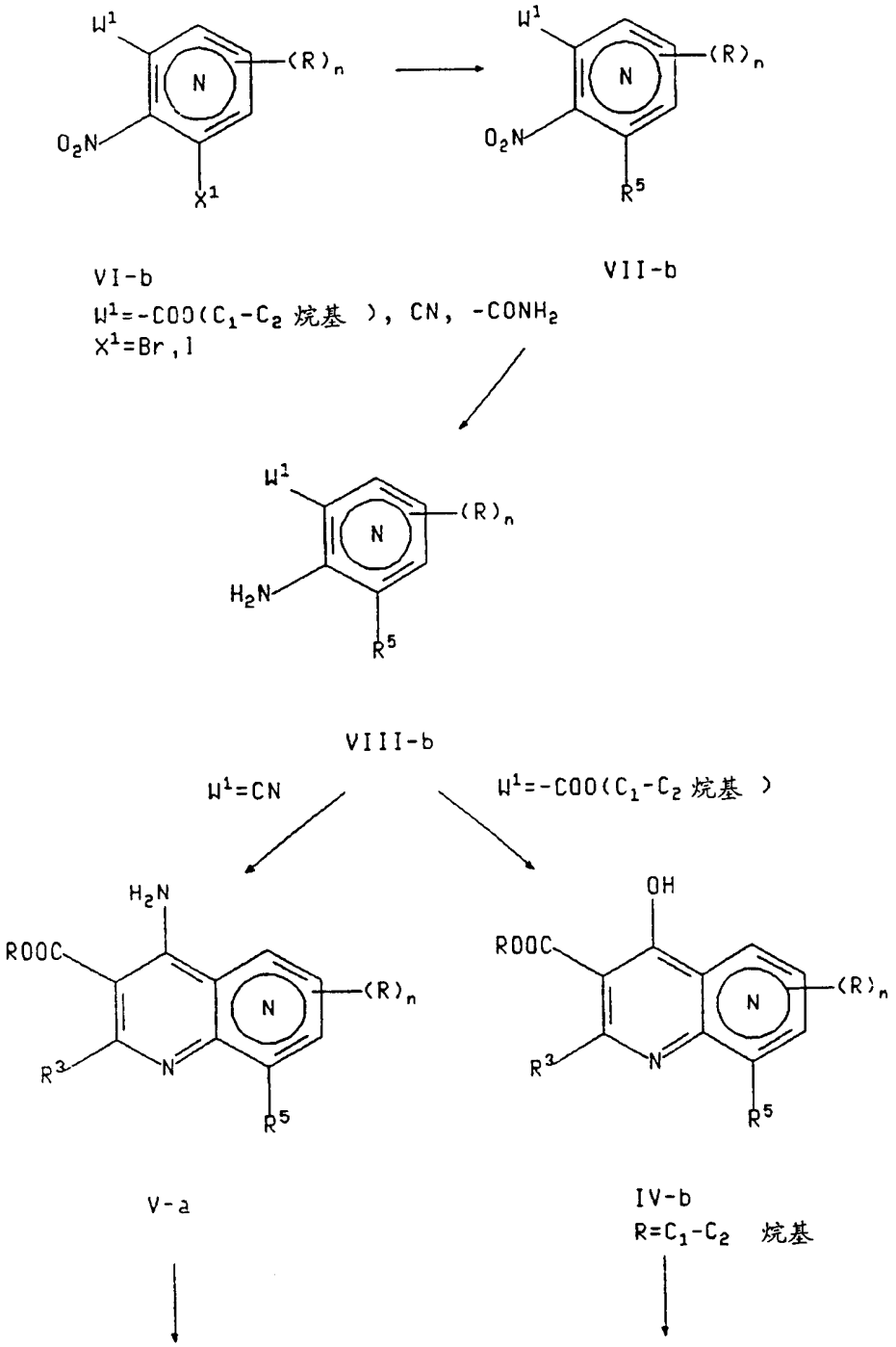
VI-a
X^1=Br, I

VII-a

IV-a

VIII-a

流程图 2



VI-b
W^1=-COO(C_1-C_2 烷基), CN, -$CONH_2$
X^1=Br, I

VII-b

VIII-b

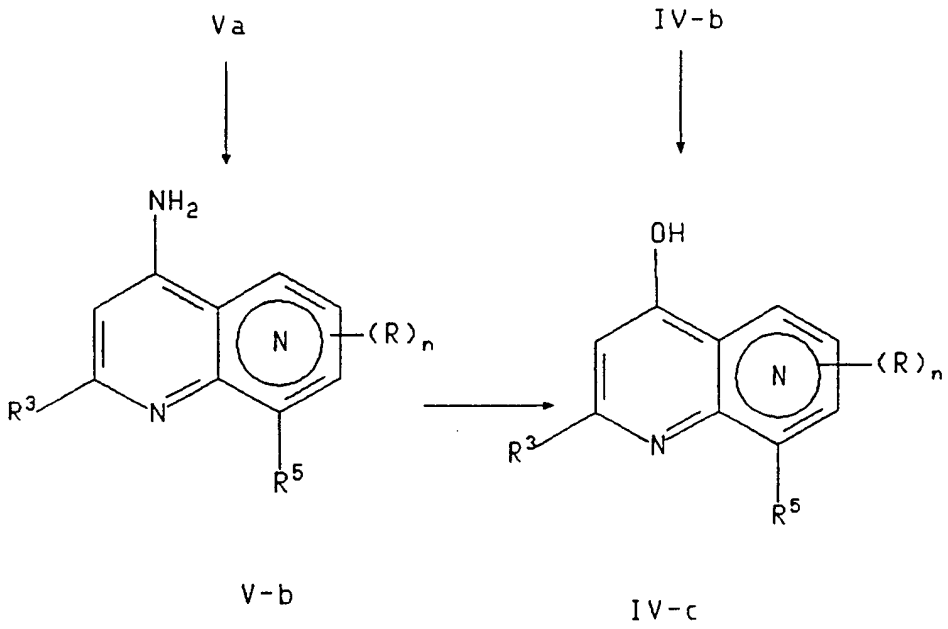
W^1=CN

W^1=-COO(C_1-C_2 烷基)

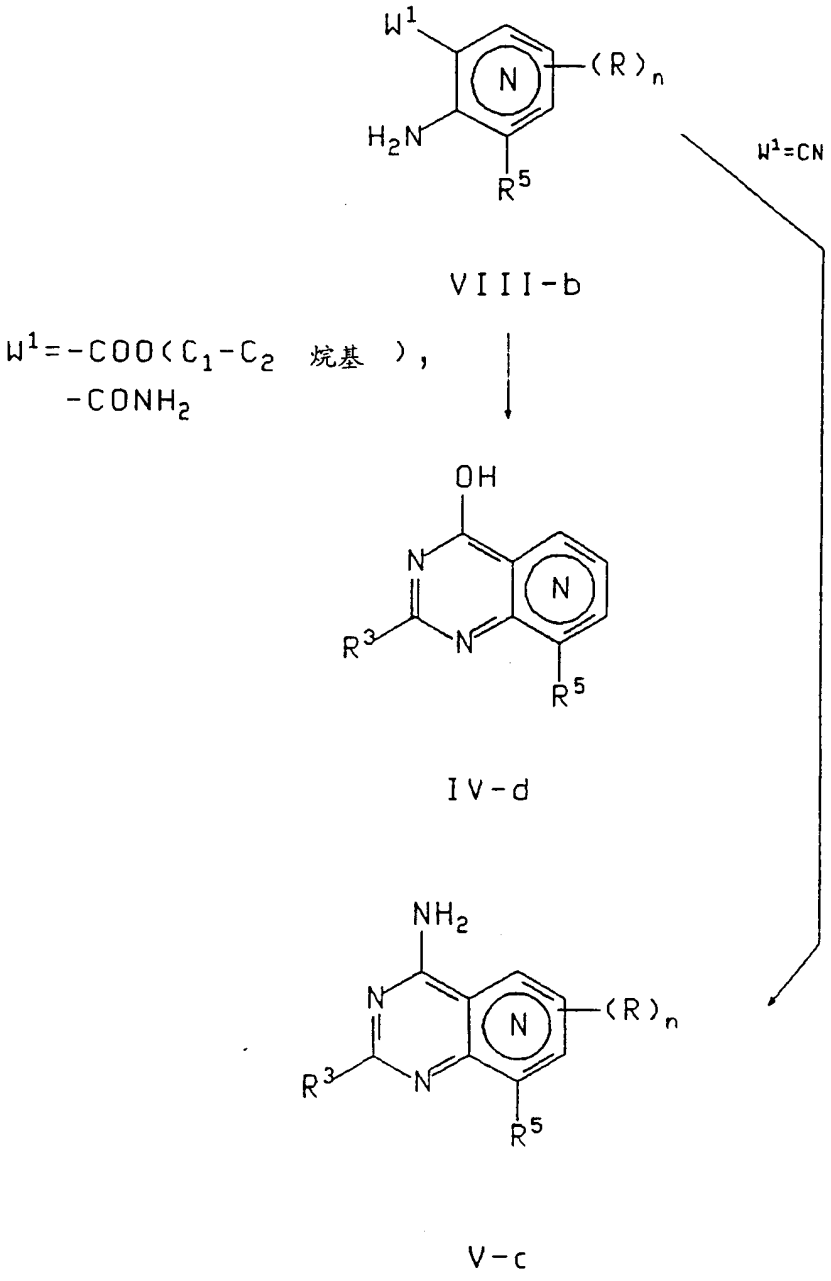
V-a

IV-b
R=C_1-C_2 烷基

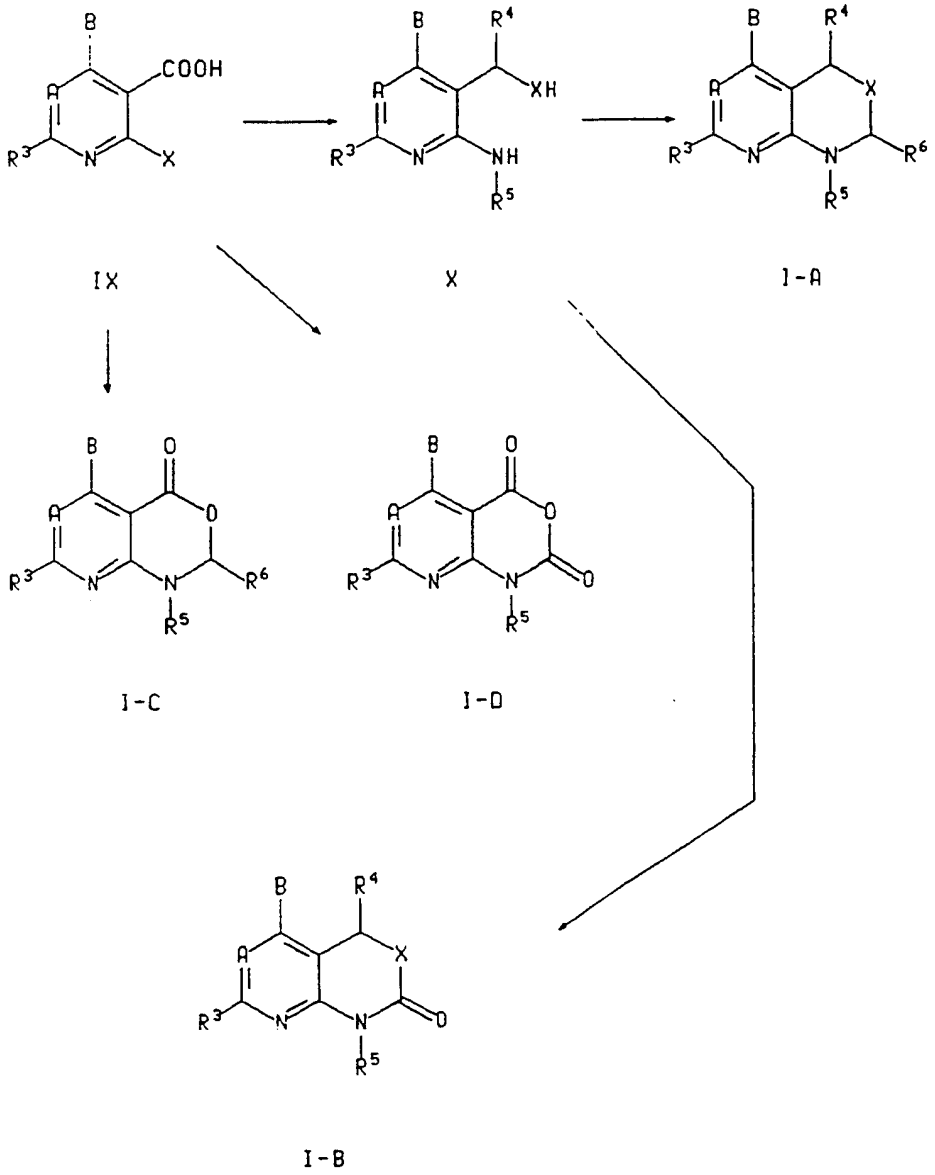
流程图 2(续)



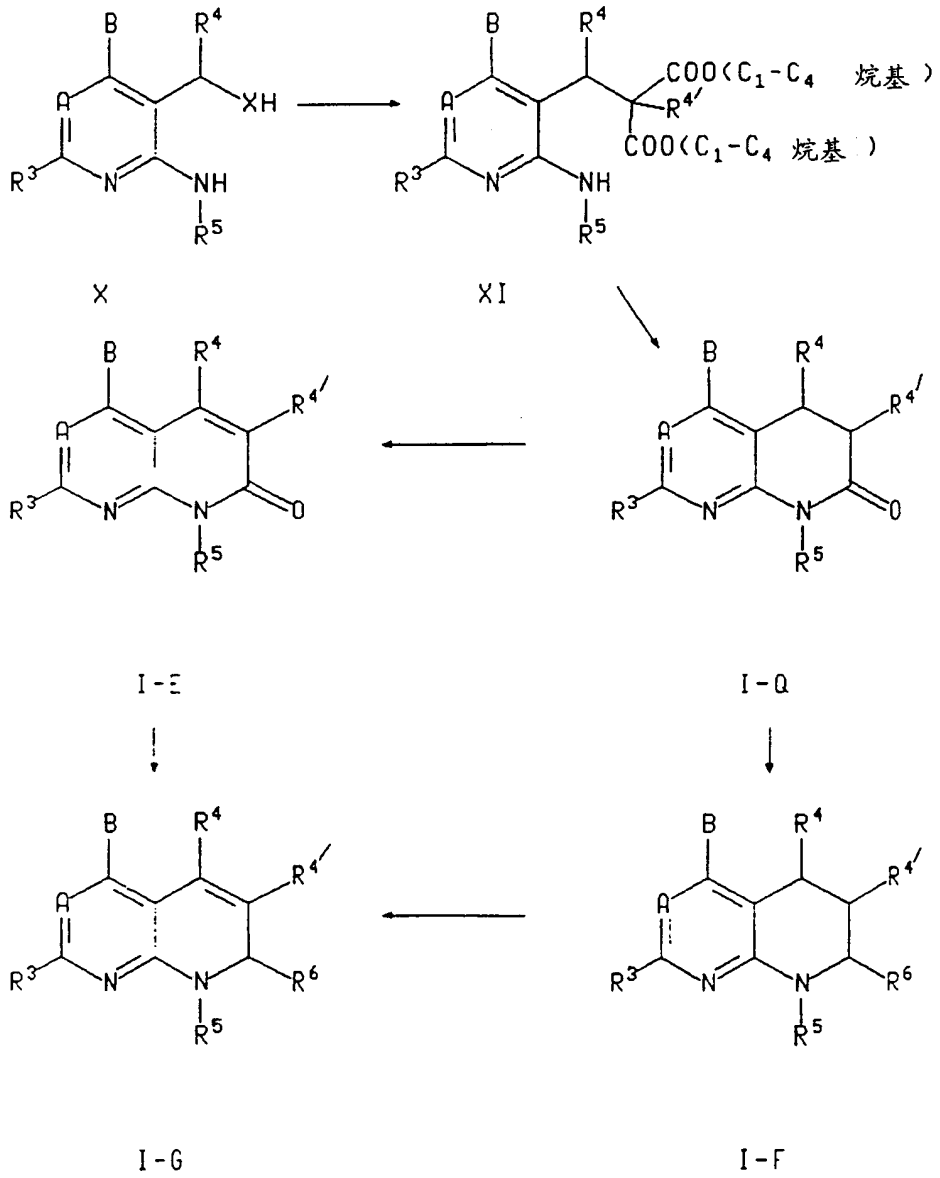
流程图 3


W1
N
(R)n
H2N
R5
W1=CN
VIII-b
W1=-COO(C1-C2 烷基),
-CONH2
OH
N
N
R3
N
R5
IV-d
NH2
N
N
(R)n
R3
N
R5
V-c

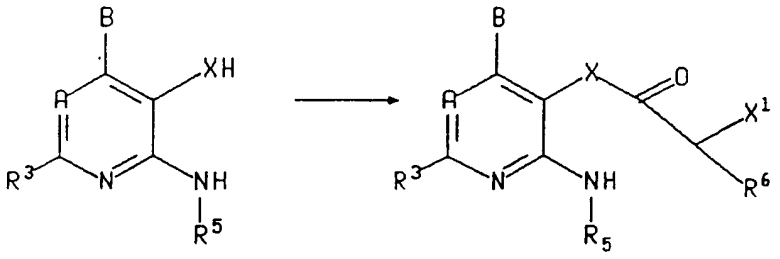
流程图 4



流程图 5

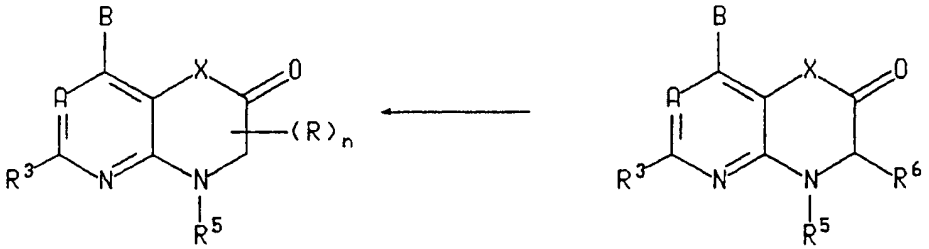


流程图 6



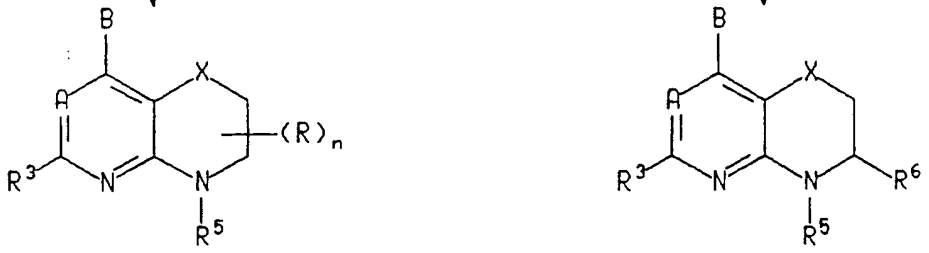
XII
X=NR^8, O, S

XIII
X^1=Cl,Br,I,-OMs



I-J

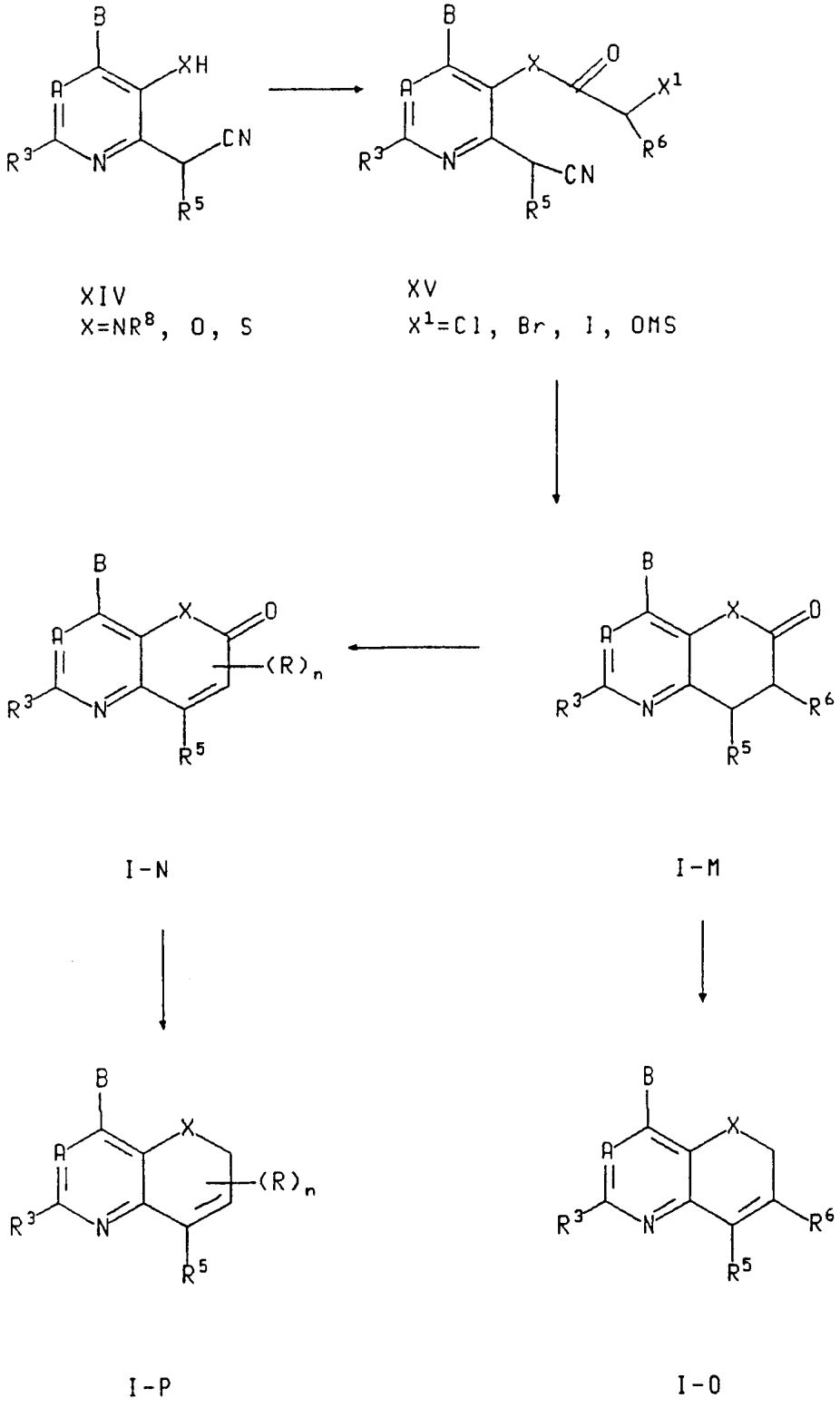
I-H



I-L

I-K

流程图 7



其中 B 是-NR^1R^2 或-$NHCR^1R^2R^{11}$ 的式 I 化合物可通过如下制备：在存在碱、有或无有机金属化合物如 Cu(I)X(其中 X 是 Cl、Br 或 I)或酸(如对-TsOH(Ts 为甲苯磺酰基)或其它立体受阻酚)或本领域熟练技术人员已知的等同试剂的条件下，让其中 T 是 Cl、Br 或 I 的式 II 化合物与式 BH 的化合物反应。这种反应的适宜溶剂包括 DMSO、NMP 和 THF。过量的 BH 既可用作反应剂也可用作碱。也可使用其它碱，如碳酸钾或钠、三烷基胺、(C_1-C_4 烷基氧化)钾或钠或氢化钠。当 R^7 为吸电子基团，如-COO(C_1-C_4 烷基)或 CN，该反应通常在约室温至约 130℃的温度范围内进行。当 R^7 为非电子离去基团时，该反应温度通常在约 50℃-约 270℃，压力通常在约 27.6 千帕斯卡(4psi]至 2067 千帕斯卡(300psi)内。可使用压力反应器。

另外，可如下制备式 I 化合物：在存在钯(II)或钯(0)催化剂如 $Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(PPh_3)_4$，以及还有外消旋或手形膦试剂如 2,2-双(二苯基膦)-1,1-二萘基(BINAP)的条件下，让其中 T 是 Br 或 I 的式 II 化合物与 1 当量或过量的 BH 以及一种碱(如碳酸钠或钾或(C_1-C_4 烷基氧化)钠或钾)反应。另外，在适当的惰性(即对当前的反应是惰性)的溶剂如甲苯、二甲苯或二噁烷或环丁砜(sulfolane)中、在约室温－约 180℃温度下，优选在约回流温度下，可直接使用预先制备的 Pd(II)(BINAP)。

其中 B 是-$OCR^1R^2R^{11}$、-$SCR^1R^2R^{11}$ 或-$NHCR^1R^2R^{11}$ 的式 I 化合物可如下制备：在能对 BH 去质子化作用的碱(如氢化钠或钾、有机金属碱如二异丙基酰胺钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠、二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、C_1-C_4 烷基氧化钠或正－丁基锂)存在下，在适当惰性溶剂如四氢呋喃、乙腈、二甲亚砜、丙酮、C_2-C_5 醇、氯仿、苯、二甲苯、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)或两种或三种所述溶剂的混合物(如 DMSO 和 THF)中，在约 0℃-约 180℃的温度下，优选约 50℃-约 180℃下，让其中 T 是 Cl、Br 或 I 的式 II 化合物与式 BH 的化合物反应。

其中 B 是-$CR^1R^2R^{11}$、-$C(C=CR^2R^{12})R^1$、-$CR^2R^{11}NHR^1$、-$CR^2R^{11}OR^1$、-$CR^2R^{11}SR^1$ 或-$C(O)R^2$ 的式 I 化合物可从 W 是氰基、甲酰基或羧基的式 III 化合物制备，如下所述。

其中 W 是氰基的式 III 化合物与含有 R^2 基的 Grignard 试剂反应生成相应的其中 B 是-COR^2 的式 I 化合物。其中 B 是 COR^2 的式 I 化合物与含有 R^1

的 Grignard 试剂进一步反应生成相应的其中 B 是-CR^1R^2OH 的式 I 化合物。其中 W 是甲酰基的式 III 化合物与含有 R^2 的 Grignard 试剂反应生成相应的其中 B 是-CHR^2OH 的式 I 化合物。上述 Grignard 反应的适宜溶剂包括醚溶剂，如 THF 、乙醚、二噁烷和甘醇二甲醚。

其中 B 是-$CR^1R^2R^{11}$ 或-$C(C = CR^2R^{11})R^{11}$ 的式 I 化合物可通过常规方法制备。因此，其中 B 是-$CR^{1'}R^{2'}OH$(其中 $R^{1'}$和 $R^{2'}$的定义分别同 R^1和 R^2，除了 $R^{1'}$可以不是 R^1 以及 $R^{2'}$可以不是 R^2)的式 I 化合物与如浓硫酸在乙酸中反应，或与如氢氧化(羧基氨磺酰)三乙基铵甲基酯的 Burgess 惰性盐反应，生成其中 B 是-$C(= CR^2R^{11})R^1$ 的式 I 化合物。使用碳上钯(Pd/C)或氧化钯催化剂在 C_1 - C_4 链烷醇溶剂、乙酸乙酯、苯或 THF 中，对其中 B 是-$C(= CR^2R^{11})R^1$ 的式 I 化合物进行氢化反应生成其中 B 是-CHR^1R^2 的式 I 化合物。其中 B 是-CR^1R^2OH 的式 I 化合物与二乙基氨基硫三氟化物与三苯基膦/四氯化碳在惰性有机溶剂如四氯化碳中反应得到其中 B 分别是-CR^1R^2F 或-CR^1R^2Cl 的式 I 化合物。

其中 B 是-COR^2 的式 I 化合物用硼氢化钠在适当的惰性溶剂如 C_1-C_4 链烷醇中还原，生成其中 B 是-CHR^2OH 的式 I 化合物。其中 B 是-CHR^2OH 的式 I 化合物用烷基卤化物(如烷基碘化物)在存在碱如氢化钠(NaH)下，约室温下，在惰性有机溶剂如 DMF 、乙醚、 DMSO 、二噁烷或 THF 中的烷基化反应，生成相应的其中 B 是-CHR^2OR^1 的式 I 化合物。

其中 B 是-$CR^2R^{10}NHR^1$ 的式 I 化合物可通过常规反应制备，如其中 B 是-$C(O)R^2$ 的相应式 I 化合物用适宜的胺和还原剂(如氰基硼氢化钠、三乙酸基硼氢化钠或四氢化锂铝)在适当的惰性溶剂如 C_1-C_4 链烷醇或乙酸中的还原胺化反应而制备。

其中 B 是-$C(O)R^2$ 的式 I 化合物向其中 B 是-$C(CS)R^2$ 的式 I 化合物的转换可通过本领域公知的标准方法来进行(如用 Lawesson's 试剂或五硫化二磷(P_2S_5))。其中 B 是-$C(S)R^2$ 的式 I 化合物用还原剂如硼氢化钠在(C_1-C_4)链烷醇胺或四氢锂铝在 THF 或乙醚中、约室温至约回流温度 T 的还原反应，得到相应的其中 B 是-CHR^2SH 的式 I 化合物。其中 B 是-CHR^2SH 的式 I 化合物用烷基卤化物(如烷基碘化物)，在存在碱如氢化钠下、在惰性溶剂如 DMF 中、在约室温－约回流温度下的烷基化反应，得到相应的其中 B 是-CHR^2SR^1 的式 I 化合物。

式II的化合物可从式IV或V的化合物制备，如下所述。

可如下制备其中T是Cl、Br或I的式II化合物：在存在二(C_1-C_4烷基)苯胺、优选二乙基苯胺下，有或没有溶剂(如二氯乙烷、DMF、二甲基亚砜(DMSO)或乙酰胺)、在约室温至约180℃下、优选约100℃至约150℃下，式IV的化合物与1当量至过量的POT_3反应，其中T是Cl、Br或I。另外，其中T是Cl、Br或I的式II化合物可如下制备：在适当惰性溶剂如环丁砜、DMSO、DMF或乙腈中，约60℃-约180℃下，让其中T是-OSO_2CF_3的式II化合物与卤化钠或钾反应。其中T为-OSO_2CF_3的式II化合物可如下制备：在存在碱如三乙基胺或吡啶下、适宜惰性溶剂如THF、二氯甲烷、二噁烷、乙醚或甲苯中、约0℃-约50℃下优选约0℃-约室温下，式IV的化合物与Tf_2O反应而制备。

另外，可如下制备其中T为Cl、Br或I的式II化合物：在适当的惰性溶剂如乙腈、丙酮、二氯甲烷、THF、二噁烷、苯、甲苯、二氯乙烷、DMF、DMSO或N-甲基吡咯烷酮(NMP)、约室温至约150℃下、优选约40℃-约100℃下，让式V的化合物与亚硝酸(C_1-C_7烷基)酯和Cu(I)T_2(其中T是Cl、Br或I)反应。

其中W是氰基的式III化合物可如下制备：在适宜惰性溶剂如二甲基亚砜、DMF、甲苯或二甲苯中、约室温至约180℃下、优选约60℃-约150℃下，有或没有Pd(II)OAc或Pd(0)$(PPh_3)_4$条件下，让其中相应的T为Cl、Br或I的式II化合物与氰化钾、氰化铜、氰化钠或氰化二(C_1-C_4烷基)铝反应。

其中W是-CHO或-COOH的式III化合物可如下制备：在适宜的惰性溶剂如THF、二噁烷、乙醚、苯或二氯甲烷中、约-120℃-约室温下、优选-110℃－约-60℃下，让其中T为Br或I的式II化合物与有机锂试剂如叔-丁基Li、仲-丁基Li或正-丁基Li反应，接着用适宜的亲电子试剂如DMF或CO_2(气体或干冰)骤冷，来得到其中W分别为-CHO和-COOH的式III化合物。

应懂得通用的有机化学知识可用于本文所指的反应顺序之一可改变的所有情况。改变反应顺序的基础在一反应顺序中在具体步骤中具体反应的可行性，如在可行的合成中的任一步骤中使用保护基，或在合成的任何方便的步骤中把酯基还原成相应的C_1-C_4烷基。通过文献中所述的方法，可把

其中 R^3 是 Br 、 Cl 、 -COO(C_1-C_4 烷基)或-COOH 的式 I 化合物转化为相应的其中 R^3 是(C_1-C_4 烷基)、-O(C_1-C_4 烷基)、 F 或-S(C_1-C_4 烷基)的化合物。该转换反应没必要在具体合成中最后一个步骤中进行，但宁可在较早步骤中更方便地进行。

本文所述的其中 R^3 是-O-(C_1-C_4 烷基)或-S(C_1-C_4 烷基)的式 I 或其它通式的化合物可如下制备：让其中 R^3 是 Cl 、 Br 或 I 的相应化合物与亲核试剂如 C_1-C_4 链烷醇或 C_1-C_4 链烷硫醇及有机或无机碱反应而制得。这种反应的适宜碱包括 Na 或氢化钠。本文所述的其中 R^3 是 F 的式 I 或任何其它通式的化合物可如下制备：在适宜的惰性溶剂如 DMSO 、二氯甲烷或四氢呋喃中，让其中 R^3 是 Cl 的相应化合物与四丁基氯化铵反应。优选四氢呋喃。该反应温度可在约室温-约 180 ℃内变化。在适宜的惰性溶剂如 THF 、乙醚或二噁烷中、约室温－约 100 ℃下，用 $LiAlH_4/AlCl_3$ 还原其中 R^3 是酯的化合物，得到 R^3 是甲基的相应化合物。可用本领域公知的方法把其中 B 为-COOH 的化合物转换为其中 B 为-CO(C_1-C_3 烷基)的相应化合物。用标准文献方法还原其中 B 为-CO(C_1-C_3 烷基)的化合物，得到其中 R^3 是多种(C_1-C_4 烷基)衍生物之一的化合物。

可如流程 1 所示制备式 IV-a 的化合物，其中 6 元环的右手侧表示苯并、吡啶并、嘧啶并或哒嗪并环，$(R)_n$ 表示 0-3 个如式 IV 中定义的取代基，且 R^3、 R^5 和 R^7 的定义同上面式 IV 中的所述，反应从式 VI-a 开始，其中 6 元环表示苯并、吡啶并、嘧啶并或哒嗪并环，$(R)_n$ 表示 0-3 个如前面式 IV 化合物中定义的取代基，且 X^1 是 Br 或 I 。可用 Suzuki 偶合， Still 偶合或 Ullman 联芳基合成来制备式 VII-a 反应，如下列文献所述，(参见“四面体通讯”(Tetrahedron Lett.)37, 1043-1044, 1996 ；“四面体”(Tetrahedron)36, 3111-4,1995 ；“化学协会化学通讯杂志”(J. Chem. Soc. Chem. Commun.,)2551-2553 , 1995 ；“有机化学杂志”(J. Org. Chem.)49, 5237-5243, 1984 ；“合成通讯”(Synlett)765-766 , 1995 ；“合成通讯”(Synlett.)207 , 1992)。适宜反应条件的例子为：(a)在存在催化量(0.5 摩尔(mol)%-50mol %)的 Pd(O)或 Pd(II)化合物下，与外消旋或手形膦配位体优选 $Pd(PPh_3)_4$ 一起，在适宜的惰性溶剂如二甲氧基乙烷(DME)、 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、苯、二甲基乙酰胺(DMA)、 C_1-C_6 链烷醇如乙醇、二噁烷、 N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二噁烷中，约 25 ℃-约 150 ℃、优选约室温至约 1200 ℃下，让其中 X^1 是 Br 或 I

的式 VI-a 化合物与 R^5-$B(OH)_2$ 和如碳酸钠水溶液，氢氧化钠水溶液、$Ba(OH)_2$、Cs_2CO_3、K_3PO_4、10 % TlOH、(C_1-C_4 烷基氧化)钠或钾的碱反应。

另外，式 VII-a 的化合物可使用下述文献中所述的方法加以制备(参见"四面体"(Tetrahedron)49，49-64，1993；"化学报告"(Chem. Ber.)93，2479-2484，1960；"加拿大化学期刊"(Can. J. Chem. 38，1445，1960；"加拿大化学期刊" 38, 2152-2158, 1960；"波兰化学期刊"(Pol. J. Chem.)66, 801-805，1992；"化学药物通讯"(Chem. Pharm. Bull.)，31，3460-3464，1983)。

式 VIII-a 的化合物可使用已知方法将硝基还原成氨基来制备。优选方法是使用 5-10 %碳上钯(Pd/C)、约 14 - 约 55 磅/英寸^{2}压力下、约室温下，在惰性溶剂如乙酸乙酯、苯、THF 或 C_1-C_4 链烷醇中的氢化反应。

在存在酸或 Lewis 酸下、有或没有溶剂下，加热分子式 R^3-C(O)-CH(R^7)-COO(C_1-C_2 烷基)的化合物和式 VIII-a 的化合物，来制备式 IV-a 的化合物。这些反应条件的例子为：a)在多磷酸中加热；b)，在存在酸催化剂(如对-TsOH、硫酸、HCl(g))下在甲苯、苯或二甲苯中使用 Dean-Stark 阱装置加热；和 c)在存在 Lewis 酸如 $SnCl_4$、$ZnCl_2$/HCl 或 $AlCl_3$ 下，在适宜溶剂如二氯乙烷、Ph_2O 或 Dowtherm A 中加热。

可如流程 2 所示制备式 IV-b 和 V-a 的化合物，其中 6 元环的右手侧表示苯并、吡啶并、嘧啶并或哒嗪并环，$(R)_n$ 表示 0-3 个如式 IV 中定义的取代基，且 R^3、R^5 和 R^7 的定义同上面式 IV，反应从式 VI-b 开始，其中 6 元环表示苯并、吡啶并、嘧啶并或哒嗪并环，$(R)_n$ 表示 0-3 个如前面式 IV 化合物中定义的取代基，且 X^1 是 Br 或 I，且 W^1 是-CN、-$CONH_2$ 或-COO(C_1-C_2 烷基)。可用类似于上面所述的式 VI-a 的化合物向式 VIII-a 化合物的转换的方法，来转换式 VI-b 的化合物至 VIII-b 化合物。可如下制备式 IV-b 和 V-a 的化合物：在有 Lewis 酸如 $SnCl_4$、$AlCl_3$、$TiCl_3$ 或 $ZnCl_2$ 下，在二氯乙烷中回流下，加热其中 W^1 分别是-COO(C_1-C_2 烷基)和 CN 的式 VIII-b 化合物和适宜的 $R^3C(O)CH_2COO(C_1$-C_4 烷基)，如流程 2 所示。在 H_2O/(C_1-C_4 醇)中回流温度下用氢氧化钠，或在水/THF 或水/二噁烷中室温至回流温度下用氢氧化锂对式 IV-b 和 V-a 化合物进行碱水解，接着在约 140 ℃-约 180 ℃下油浴中加热进行脱羧反应，分别得到式 IV-c 和 V-b 的化合

物。

如流程3所示，可如下制备式IV-d化合物：在乙酸或适宜惰性有机溶剂如甲苯、二噁烷、乙腈、二氯甲烷或氯仿中，25℃-约150℃，优选回流温度下，让其中W^1是-COO(C_1-C_2烷基)或-$CONH_2$的式VIII-b的化合物与$(R^3CO)_2O$或R^3COOH或$R^3C(OC_1$-C_2烷基)反应，接着在85％磷酸或含水酸如乙酸、盐酸或硫酸，优选50-85％磷酸中加热。另外，在约180℃-约230℃下加热其中W^1是-COO(C_1-C_2烷基)或-$CONH_2$的式VIII-b的化合物和式R^3CONH_2的化合物，得到式IV-d的化合物。可如流程3所示制备式V-c的化合物：在约回流温度下加热其中W^1是CN的式VIII-b的化合物和过量的具有式R^3CONH_2的化合物。

可如流程4所示由式IX化合物开始制备其中X是O、S或NR^8的式I-A的化合物。其中R^4是H、X是O的式X的化合物的制备为：在THF、乙醚或二噁烷中，约室温－约回流温度下，用例如$LiAlH_4$或二异丁基氢化铝还原相应的式IX化合物。可用文献中将-CH_2OH基转换成相应的-CH_2SH基的已知标准方法，来制备其中R^4是氢、X是S的式X的化合物。使用文献中所述的方法用PCC(氯铬酸吡啶镒)氧化其中R^4为H且X为O的式X化合物，得到含有甲酰基的相应化合物。Grignard加成(使用式R^4MgBr的Grignard试剂)到这些甲酰基上，得到其中R^4定义同前面式I中的式X化合物。使用标准文献方法还原胺化这些甲酰基得到其中R^4是H且X是N的式X化合物。另外，把式IX化合物中的羧酸转化成相应的-$CONR^8$基，接着用BH_3·DMS或$LiAlH_4$还原，得到其中R^4是H且X是NR^8的式X化合物。

可如流程5所示，从其中X是OH的式X化合物开始制备式I-G、I-E、I-Q和I-F化合物。在约室温下无水二氯甲烷中，式X化合物与过量亚硫酰氯反应来制备式XI化合物。然后除去溶剂和过量的亚硫酰氯，并在适宜溶剂如DMSO、THF、NMP、环丁砜或C_1-C_4链烷醇中，约室温－约100℃优选约室温下，让该残余物与具有式Na-，K-,或Li-$CR^4(COOC_1$-C_4烷基)$_2$或Na-,K-或Li-CR^4(CN)的化合物反应。可用文献中已知的标准酰胺环化反应来制备式I-Q化合物。这些方法包括酸环化(如在40-85％磷酸中约100℃-约150℃温度下加热；在乙酸/HCl水溶液中加热，或碱水解、脱羧、接着酰胺环化)。可通过溴化式I-Q化合物、接着去除碱反应(如DBU或

DBN)，来制备式 I-E 化合物。通过标准还原方法如用 BH_3 · DMS 或 BH_3 在 THF 中或用 $LiAlH_4$ 在 THF 中加热，来分别还原式 I-Q 和 I-E 的化合物，以得到式 I-F 和 I-G 化合物。

如流程 6 所示，可从其中 X 是 NR^8、O 或 S 的式 XII 化合物开始，来制备式 I-H 至 I-L 的化合物，其中$(R)_n$表示 0-3 个如 R^4、R^6、R^8、R^9或 R^{12} 的取代基。可如下制备式 XIII 化合物：在存在碱如三-(C_1-C_4 烷基)胺、吡啶或取代的吡啶下，适当的溶剂如二氯甲烷、氯仿、THF、DMSO、二噁烷、乙醚或二甲氧基乙烷(DME)中、约 0 ℃-约 180 ℃下，优选约室温－约 60 ℃下，让式 XII 的相应化合物与酰基卤(如 $X^1CH(R^6)COL$(X^1 是 Cl、Br、I、甲磺酸根、甲苯磺酸根，且 L 是 Cl、Br 或 I)反应。通过式 XIII 与碱反应可制备式 I-H 化合物。用于这种反应的适宜碱包括 Na、NaH、KH、二异丙基酰胺锂、丁基锂、双(三甲基甲硅烷)酰胺锂、二异丙基酰胺钠和碳酸钠或钾。具有式 I-H 的化合物用碱烷基化，接着在适宜溶剂如乙醚、THF、二氯甲烷、二噁烷、苯、甲苯或 DME 中，有或没有 HMPA 下，在约-78 ℃－约室温下，用烷基卤中止反应，得到式 I-J 化合物、该反应的适宜碱包括二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷)酰胺锂、二异丙基酰胺钠和丁基锂。具有式 I-H 或 I-J 的化合物与还原剂如 BH_3 · DMS、BH_3、氢化二异丁基铝或氢化锂铝反应，分别得到式 I-K 或 I-I 化合物。式 I-H 或 I-J 化合物与 $POCl_3$ 或 PCl_5 反应，接着与含有 R^6 基的有机金属试剂(如 $R_3{}^6Al$ 或 $R_2{}^6Zn$)反应，得到在邻接 N-R^5 部分的原子上有另外一个 R^6 取代基的式 I-I 或 I-K 化合物。

如流程 7 所示，式 I-M 至 I-P 化合物可用类似于流程 6 的方法来制备。使用文献中已知的标准方法，通过溴化接着去除，可形成式 I-N、I-O 和 I-P 所示的双键。另外，式 I-N、I-O 和 I-P 化合物可如下制备：式 I-M 的化合物与碱反应，并用 PhSeSePh、$PhSSO_2Ph$、$PhSSO_2Ph$、PhSSPh 或等价物骤冷，接着用 NalO4 氧化，并用碱去除。单环吡啶或嘧啶起始试剂，如式 IX、X 和 XIV 的这些化合物可用类似于 PCT 专利申请 PCT/IB95/00373 中所述的方法加以制备，该申请指定美国，1995.5.18 日提交，1995.12.21 日公开。

该通式化合物的酸加成盐可以常规方式制得：用一化学当量的药用酸处理相应游离碱的溶液或悬浮液。常规的浓缩或结晶技术可用来分离这些

盐。适宜酸的代表性例子为乙酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、苯甲酸、肉桂酸、富马酸、硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氨基磺酸、磺酸如甲磺酸、苯磺酸、对－甲苯磺酸、以及相关酸。

式I化合物和其药用盐(下文统称为“本发明的活性化合物”)可以单剂量或多剂量、单独给药或与其它药用载体一起给药。适宜的药用载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水溶液、油(如花生油、芝麻油)和各种有机溶剂。通过结合式I的新化合物与药用载体而形成的药用组合物然后可以各种剂型便于给药，这些剂型如片剂、粉剂、锭剂、乳液、油性软凝胶体、糖浆、注射溶液等。如果需要，这些药物组合物可含有其它组份，如矫味剂、粘合剂、赋形剂等。因此，为了口服，含有各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂可与各种崩解剂(如淀粉、甲基纤维素、藻酸和某些复合硅酸盐)一起使用，以及与粘合剂(如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶)一起使用。另外，润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉也经常用于片剂。类似型号的固体组合物也可在软性和硬性填充的明胶胶囊中用作填料。其优选材料包括乳糖或牛奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当口服需要水性悬浮液或酏剂时，本发明的必要活性组份可与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料，和如果需要的话，乳化剂或悬浮剂、以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和其混合物一起结合。

对于非经肠给药，可使用含有本发明活性化合物或其药用盐在芝麻或花生油、丙二醇水溶液或无菌水溶液中的溶液。如果需要，这些水溶液应该适当加以缓冲，并且该液体稀释剂首先用足量的盐水或葡萄糖等渗。这些具体水溶液并特别适宜于静脉内、肌内、皮下且腹膜内给药。所使用的无菌水性介质可用本领域熟练技术人员所公知的标准方法易于制备。

本发明活性化合物的有效剂量将取决于给药的预定途径和如病人的年龄和重量这些因素，如医师通常所知道的。剂量将取决于待治疗的具体病症。例如，对于紧张引起的疾病、炎症、阿尔茨海默疾病、胃肠疾病、厌食症、出血紧张、戒药和酒后的综合症的日用剂量通常为约 0.1-约50mg/kg，以待治疗病人的体重计。

可用来测定本发明活性化合物和其药用盐的CRF拮抗活性的方法记载于“内分泌学”(Endocrinology)， 116, 1653-1659(1985)和“肽”(Peptides),

10, 179-188(1985). 用 IC_{50} 值表示的式 I 化合物的结合活性通常为约 0.5 纳摩尔－约 10 纳摩尔。

可用来测定式 I 化合物的 CRF 结合蛋白抑制活性的方法描述在“脑研究”(Brain Resarch), (1997), 745(1, 2), 248-256 中。

通过下列实施例来举例说明本发明。然而，应懂得本发明不局限于这些实施例的具体细节。熔点未校正。在 $CDCl_3$ 中测试溶液的质子核磁共振谱图(^{1}HNMR)和 C^{13} 核磁共振谱图(C^{13}NMR), 峰位用百万分之几(ppm)从四甲基甲硅烷(TMS)开始的低磁场来表示。峰的形状表示为: s, 单峰; d, 双峰; e, 三峰; q, 四峰; m, 多峰; b, 宽峰。

在下列实施例中使用下列缩写: Ph = 苯基; iPr = 异丙基; HRMS = 高分辨率质谱。

实施例 1

4-(丁基－乙基－氨基)-2,6-二甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

在 135 ℃的油浴中, 把 DMSO(1ml)中的 4-氯-2,6-二甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(75mg, 0.227mmol)和 N-丁基－乙基－胺(65mg, 0.682mmol)的混合物加热 15 小时。该反应混合物用水骤冷并用乙酸乙酯萃取。把该有机层干燥并浓缩得到 114mg 粗物质。用 5 % 乙酸乙酯的己烷作为洗脱液来进行硅胶柱纯化, 得到 50mg 无色油状的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95 (s,1H), 6.94(s,1H), 3.2-3.55(m,4H), 2.88-3.05(dd,1H), 2.70-2.85(m,1H), 2.55-2.70(m,1H), 2.35(s,3H), 2.25(s,3H), 2.05(s,3H),1.97(s,3H), 1.5-1.65(m,2H), 1.3-1.5(m,2H), 1.35(d,3H), 1.2(t,3H), 0.98(t,3H) ppm.

实施例 2

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮

在-78 ℃下, 向在干的 THF 中的 2-氯-N-[4-(1-乙基－丙氧基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基－苯基氨基)-吡啶-3-基]-乙酰胺(40mg, 0.099mmol)的冷溶液中加入在 THF(0.3ml, 0.3mmol)中的 1.0 M 双三甲基甲硅烷基酰胺锂

($LiN(SiMe_3)_2$)，并在该温度下搅拌 1 小时，然后在 30 分钟温热至室温。该混合物用水骤冷并用乙酸乙酯萃取。把该有机层加以干燥并浓缩，得到 38mg 褐色晶体。用 5 % 乙酸乙酯的己烷作为洗脱剂的硅胶柱色谱来纯化该晶体，得到 29mg(81 %)白色晶体标题化合物， mp 179-181 ℃。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75(s,1H), 6.95(s,2H), 6.09(s,1H), 4.22(s,2H), 4.22(m,1H), 2.32(s,3H), 2.17(s,3H), 2.16(s,6H), 1.71(m,4H), 0.97(m,6H)ppm.

实施例 3

8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪

在回流下把 8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮(13mg, 0.0354mmol)和 2M 二甲基硫化硼复合物($BH_3 \cdot DMS$)(0.044ml, 0.0884mmol)在 2ml 的干 THF 的混合物加热 2 小时。把该混合物用 0.2ml 甲醇和 0.2ml 浓盐酸(HCl)骤冷，并在室温下搅拌该生成的混合物，然后浓缩至干。该残余物用水骤冷、用饱和碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水冲洗、干燥并浓缩得到 14.7mg 棕色晶体状的标题化合物。用 10 % 乙酸乙酯的己烷作洗脱剂的硅胶柱色谱来纯化该晶体，得到 9mg 无色油状标题化合物。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.93(s,2H), 6.02(s,1H), 4.18(m,1H), 3.62(m,2H), 3.44(m,2H), 2.31(s,3H), 2.12(s,9H), 1.71(m,4H), 0.98(t,6H)ppm.

实施例 4

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮

在-78 ℃下，向 8-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮(50mg, 0.136mmol)在 3ml 干 THF 中的-78 ℃的溶液中加入 1.0M $LiN[Si(CH_3)_3]_2$ 在 THF(0.14ml, 0.14mmol)中。在该温度下搅拌 20 分钟后，把该反应混合物温热至室温并在室温下搅拌过夜。该混合物用水和饱和氯化铵骤冷、并用乙酸乙酯萃取。该有机萃取物用盐水洗涤、

干燥并浓缩，得到 51mg 金色状的油。该油用硅胶柱色谱纯化，用 10 % 乙酸乙酯的己烷作为洗脱液，得到 41mg(79 %)金色油状标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$)

δ 6.9(s,2H), 6.17(s,1H), 4.30(m,1H), 4.01(s,2H), 3.47(s,3H), 2.30(s,3H), 2.20(s,3H), 2.01(s,6H), 1.70(m,4H), 0.97(t,6H)ppm.

实施例 5

4-(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基苯基)-喹啉

在 10 分钟内，向 3-戊醇(5.8ml, 52.7mmol)在干 THF(5ml)的溶液中分批加入氢化钠(NaH)。加入 4-氯-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基苯基)-喹啉(4,0006g，13.52mmol)在干 THF(10ml)中的溶液。在室温下搅拌 10 分钟后，加入 15ml 干 DMSO。该生成的混合物在 12 ℃油浴中加热 1.5 小时。该混合物用水骤冷并用 EtOAc 萃取。把该有机层分离、干燥、过滤并浓缩，得到 5.002g 黄色固体的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.19(d,1H), 7.42(m,2H), 6.96(s,2H), 6.53(s,1H), 4.41(m,1H), 2.51(s,3H), 2.36(s,3H), 1.89(s,6H), 1.84(m,4H), 1.02(t,6H)ppm.

把该黄色固体制备成其相应的 HCl 盐并浓缩至干。该残余物用己烷研制，得到浅白色固体。从 EtOAc 重结晶该固体，得到 4.020g(78 %)白色晶体， mp 153-156 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 14.05(brs,1H), 8.33(dd,1H), 7.74(m,1H), 7.66(m,1H), 7.08(s,2H), 6.97(s,1H), 4.76(m,1H), 3.13(s,3H), 2.06(s,3H), 1.8-2.0(m,4H), 1.91(s,6H), 1.06(t,6H)ppm.

实施例 6

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘

在回流下，用 Dean-Stark 装置把[4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基氨基)-吡啶-3-基)-甲醇(79mg, 0.231mmol)、 37 % 甲醛水溶液(0.1ml)和对-TsOH(22mg, 0.116mmol)在 10ml 甲苯中的混合物加热 3 小时。该混合物用水骤冷并用乙酸乙酯萃取。分离、干燥并浓缩该有机层，得到 100mg 粗产品。该粗产品用硅胶柱色谱纯化，用 2 % 甲醇的氯仿作为洗脱剂，得到 40mg(50 %)透明油状的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90(s,2H), 6.04(s,1H), 4.87(2 sets of s, 4H), 4.16(m,1H), 2.28(s,3H), 2.19(s,3H), 2.14(s,6H), 1.67(m,4H), 0.94(t,6H) ppm.

实施例 7

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2-二氢-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘-4-酮

用类似于实施例 6 所述的方法从 4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基氨基)-烟酸开始制备标题化合物，得到油状的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.92(s,2H), 6.18(s,1H), 5.21(s,2H), 4.30(m,1H), 2.30(s,3H), 2.25(s,3H), 2.12(s,6H), 1.80(m,4H), 1.02(t,6H)ppm.

实施例 8

8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[2,3-b]吡嗪

在回流下，加热 8-(1-乙基-丙氧基)-1,6-甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2-酮 (50mg, 0.131mmol) 和 2M $BH_3 \cdot DMS$(0.16ml, 0.32mmol)在 3ml 的干 THF 中的混合物。该混合物用 0.5ml 1N HCl 骤冷该混合物，并在室温下搅拌该得到的混合物 20 分钟，并浓缩至干。该残余物用水骤冷、用饱和碳酸氢钠中和，并用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩，得到 38mg 棕色晶体的标题化合物。该晶体用硅胶柱色谱纯化，使用 10 % 乙酸乙酯的己烷作为洗脱液，得到 22mg 无色油状标题化合物。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.91(s,2H), 6.01(s,1H), 4.19(m,1H), 3.44(m,2H), 3.16(m,2H), 2.77 (s,3H), 2.29(s,3H), 2.12(s,3H), 2.07(s,6H), 1.75(m,4H), 0.99(t,6H)ppm.

实施例 9

(1-乙基-丙基)-[2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉-4-基]-胺

把 4-溴-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉(130mg, 0.365mmol)、1-乙基丙基胺 (0.13ml, 1.095mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.7mg, 0.073mmol)、BINAP(4.55mg, 0.0073mmol)和叔丁基氧化钠(49mg, 0.51mmol)在 2ml 甲苯中的混合物在 130-150 ℃的油浴中加热 5 小时。该混合物用水骤冷并用 1-丙基醚萃取。把有机萃取物干燥并浓缩，得到 160mg 粗物质。该粗物质用

硅胶柱色谱纯化，使用 5 %-15 % 甲醇的氯仿作为洗脱液，得到 78mg(62 %)浅黄色油状的标题化合物。

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 7.80(m,1H), 7.38(m,1H), 7.33(m,1H), 6.96(s,2H), 6.28(s,1H), 3.45(m,1H), 2.42(s,3H), 2.36(s,3H), 1.90(s,6H), 1.6-1.8(m,4H), 1.20(t,6H) ppm. 相应的 HCl 盐为淡黄色固体 ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 9.87(brs,1H), 9.80(s,1H), 9.62(d,1H), 7.62(t,1H), 7.44(d,1H), 6.33(s,1H), 3.62(m,1H), 2.55(s,3H), 2.37(s,3H), 2.34(s,3H), 2.15(m,4H), 1.87(s,6H), 0.97(t,6H)ppm.

实施例 10

2-甲基-4-(四氢-呋喃-3-基氧)-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉

用类似于实施例 5 的方法、从 3-羟基四氢呋喃和 4-氯-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉开始制备浅黄色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.17(d,1H), 7.39-7.46(m,2H), 6.96(s,2H), 6.49(s,1H), 5.13(m,1H), 4.14(d,2H), 3.8-4.1(m,4H), 2.51(s,3H), 2.36(s,3H), 2.15-2.20(m,2H), 1.89(s,6H)ppm.

实施例 11

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-[1,8]-二氮杂萘-2-酮

把 2-[4-(1-乙基-丙基氨基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基氨基)-吡啶-3 基甲基]-丙二酸二甲基酯(100mg, 0.219mmol), 85 % 磷酸(3ml)和水(3ml)的混合物在回流下加热 2 小时。把该反应混合物冷却至室温，用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤、用无水 $MgSO_4$ 干燥、过滤并浓缩，得到 91mg 透明油。该油用硅胶柱色谱纯化，使用 10 % 甲醇(MeOH)在二氯甲烷($CHCl_2$)中的溶液作为洗脱液，得到褐色晶体， mp 138-140 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.93(s,2H), 6.31(s,1H), 4.21(m,1H), 2.93(m,2H), 2.76(m,2H), 2.31(s,3H), 2.19(s,3H), 1.99(s,6H), 1.71(m,4H), 0.96(t,6H) ppm.

实施例 12

5-(1-乙基-丙基氨基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-[1,8]-二氮杂萘-2-酮

用类似于实施例 11 的方法，从 2-[4-(1-乙基-丙基氨基)-6-甲基-2-(2,4,6-

三甲基-苯基氨基)-吡啶-3-基-甲基]-丙二酸二甲酯和水性磷酸开始，制备褐色固体的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.91(s,2H), 6.09(s,1H), 3.68(d,1H), 3.33(m,1H), 2.82(m,2H), 2.67(m,2H), 2.30(s,3H), 2.12(s,3H), 1.99(s,6H), 1.5-1.7(m,4H), 0.94(t,6H) ppm.

实施例 13

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮

在 0 ℃下，向 3-氨基甲基-4-N-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-N-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,4-二胺(100mg, 0.293mmol)在干 THF 的混合物中加入三光气(34mg, 0.114mmol)。把该反应混合物逐渐温热至室温并搅拌 1 小时。该混合物用水骤冷并用乙酸乙酯萃取。把该有机层干燥并浓缩至干，得到 100mg(92.5 %)褐色固体。该固体用硅胶柱色谱纯化，使用 20 %-40 % EtOAc 在己烷中的溶液作为洗脱剂，得到 75mg(69.4 %)白色晶状固体的标题化合物，mp258-260 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.92(s,2H), 6.24(s,1H), 5.19(s,1H), 4.48(s,2H), 4.20(m,1H), 2.30(s,3H), 2.19(s,3H), 2.07(s,6H), 1.67(m,4H), 0.94(t,6H) ppm.

实施例 14

4-(1-乙基-丙氧基)-2,6-二甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-8H-喋啶-7-酮

向 6-(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-4-N-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶-4,5-二胺(100mg, 0.305mmol)在 2ml 乙醇中的溶液中加入丙酮酸(30mg, 0.335mmol)，在回流下把得到的混合物加热 1 小时。加入另外 60mg 丙酮酸，把得到的混合物在回流下加热 1 小时。该混合物用水骤冷并用氯仿萃取。该有机层用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩，得到油残余物。该残余物用硅胶柱色谱纯化，用己烷至 15 % 乙酸乙酯的己烷作为洗脱剂，以得到黄色固体标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.99 (s,2H), 5.39(m,1H), 2.61(s,3H), 2.40(s,3H), 2.35(s,3H), 1.88(s,6H), 1.7-1.9(m,4H), 0.99(t,6H)ppm.

实施例 15

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,2,3,4-四氢-[1,8]-二氮杂萘

用类似于实施例 8 所述的方法，从 5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-3,4-二氢-1H-[1,8]-二氮杂萘-2-酮和在 THF 中的 $BH_3 \cdot DMS$ 开始，以 86 % 产率制备标题化合物。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90(s,2H), 5.95(s,1H), 4.13(m,1H), 3.40(m,2H), 2.71(m,2H), 2.28(s,3H), 2.14(s,3H), 2.08(s,6H), 1.99(m,2H), 1.67(m,4H), 0.94(t,6H) ppm.

实施例 16

8-(1-乙基-丙氧基)-2,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯基)-4H-吡啶并[2,3-b]-吡嗪-3-酮

把 4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-N-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,3-二胺(250mg, 0.763mmol)和丙酮酸(67mg, 0.763mmol)在 8ml 乙醇(EtOH)中的混合物在回流下加热过夜。冷却该反应混合物，形成浅黄色晶体沉淀，过滤得到 83mg 标题化合物， mp 215-217 ℃。浓缩滤液至干，得到另外 200mg 所需要的黄色固体产物。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.98(s,2H), 6.53(s,1H), 4.37(m,1H), 2.61(s,3H), 2.34(s,3H), 1.87(s,6H), 1.8-2.0(m,4H), 1.04(t,6H)ppm.

同类似于实施例 13 所述的方法，从 4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基氨基)-烟酰胺和三光气开始，分离实施例 17 和 18 的标题化合物。

实施例 17

4-氯-5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮

白色晶体， mp： 125-127 ℃。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.93(s,3H), 6.56(s,1H), 4.31(m,1H), 2.35(s,3H), 2.34(s,6H), 2.30(s,3H), 1.76(m,4H), 0.97(t,6H) ppm.

实施例 18

5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮

白色晶体， mp： 105-107 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90(s,2H), 6.26(brs,1H), 6.05(s,1H), 4.24(m,1H), 2.29(s,3H), 2.25(s,3H), 2.17(s,6H), 1.71(m,4H), 0.97(t,6H) ppm.

用类似于实施例 6 所述方法，从[2-(4-溴(或氯)-2,6-二甲基－苯基氨基)-4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-吡啶-3-基]-甲醇和 37 % 甲醛水溶液开始，制备实施例 19 和 20 的标题化合物。

实施例 19

1-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂-萘

该母体化合物是透明的油。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.20 (s,2H), 6.05(s,1H), 4.85(s,2H), 4.83(s,2H), 4.14(m,1H), 2.17(s,3H), 2.12(s,6H), 1.65(m,4H), 0.92(t,6H) ppm.

HCl 盐，白色固体，mp 206-209oC. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 14.5(brs,1H), 7.31(s,2H), 6.23(s,1H), 4.84(s,2H), 4.81(s,2H), 4.34(m,1H), 2.76(s,3H), 2.20(s,6H), 1.72(m,4H), 0.94(t,6H) ppm.

实施例 20

1-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-5-(1-乙基-丙氧基)-7-甲基-1,4-二氢-2H-3-氧杂-1,8-二氮杂萘

该母体化合物是透明油。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.07 (s,2H), 6.07(s,1H), 4.87(s,2H), 4.85(s,2H), 4.17(m,1H), 2.19(s,3H), 2.15(s,6H), 1.67(m,4H), 0.95(t,6H) ppm.

HCl 盐，白色固体，mp 190-192°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 14.5(brs,1H), 7.26(s,2H), 6.27(s,1H), 4.87(s,2H), 4.85(s,2H), 4.37(m,1H), 2.78(s,3H), 2.23(s,6H), 1.74(m,4H), 0.97(t,6H) ppm.

制备 A

2-氯-N-[4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基氨基)-吡啶-3-基]-乙酰胺

在 0 ℃下，向 4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-N-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,3-二胺(103mg, 0.315mmol)在 4ml 干 THF 中的溶液，加入氯乙酰氯(36mg, 0.315mmol)和三乙胺(32mg, 0.315mmol)。把该混合物温热至室温，并在室温下搅拌过夜。该混合物用水骤冷并用乙酸乙酯萃取。把该有机层干燥并浓缩，得到 125mg 棕色残余物。该棕色残余物用硅胶柱色谱纯化，使用 10 %

乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液，得到59mg褐色标题化合物， mp：79-82 ℃。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.15(brs,1H), 6.87(s,2H), 6.78(s,1H), 6.14(s,1H), 4.20(m,1H), 4.19(s,2H), 2.28(s,3H), 2.24(s,3H), 2.16(s,6H),

制备 B

4-氯-2,6-二甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

在回流下，使用 Dean-Stark 胼装置，把 3-[4-氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基氨基)-嘧啶-5-基]-2-甲基-丙酸乙酯(173mg, 0.46mmol)和对-TsOH(56mg)在 10ml 甲苯中的混合物加热 9 小时。该混合物用水骤冷并用乙酸乙酯萃取。该有机萃取层用盐水洗涤，干燥并浓缩，得到 184mg 粗物质。该粗物质用硅胶柱色谱纯化，使用 10 % 乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱剂，从乙醚中重结晶后，得到 95mg 白色晶体标题化合物， mp： 136-139 ℃。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.95(s,1H), 6.94(s,1H), 3.25(dd,1H), 2.8-3.0(m,2H), 2.41(s,3H), 2.32(s,3H), 1.96(s,3H), 1.93(s,3H), 1.37(d,3H)ppm.

制备 C

2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基-喹啉-4-醇

把 2',4',6'-三甲基-联苯-2-基胺(607mg, 2.88mmol)和甲基乙酰基丙酮(607mg, 5.75mmol)在多磷酸中(3ml)的混合物在 170 ℃油浴中加热 2.5 小时。该混合物用水骤冷并用氯仿萃取两次。该有机层用盐水萃取、干燥并浓缩，得到油状的标题化合物。该油真空泵抽，然后用醚和己烷的混合物研制，得到 642mg(81 %)米色固体标题化合物。用乙酸乙酯重结晶该固体，得到米色固体， mp > 250 ℃ ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31(d,1H), 7.9(brs,1H), 7.40(m,1H), 7.34(m,1H), 7.01(s,2H), 6.26(s,1H), 2.33(s,3H), 2.26(s,3H), 1.6(s,3H), 1.93(s,3H), 1.37(d,3H)ppm.

制备 D

4-氯-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉

把 2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉-4-醇(335mg, 1.21mmol)和 $POCl_3$(2.5ml)的混合物在 130 ℃油浴下加热 3 小时。把该混合物冷却并倒入冰－水中并用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩，得到 350mg

棕色油状粗物质。该油状残余物用硅胶柱色谱纯化，使用氯仿作洗脱液，得到316mg(87 %)黄色油的标题化合物。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.20(d,1H), 7.60(m,1H), 7.47(d,1H), 7.35(s,1H), 6.97(s,2H), 2.54(s,3H), 2.36(s,3H), 1.86(s,6H)ppm.

制备E

三氟-甲磺酸 2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉-4-基酯

把2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉-4-醇(416mg, 1.5mmol)、三氟酸酐(triflic anhydride)(508ml, 1.8mmol)和三乙胺(182mg, 1.8mmol)在5ml二氯甲烷的混合物在室温下搅拌 1 小时。该混合物用水骤冷并用氯仿萃取。该有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩，得到 587mg 棕色玻璃状的标题化合物。该物质直接用于下一步反应。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.02(d,1H), 7.65(t,1H), 7.55(d,1H), 7.24(s,1H), 6.97(s,2H), 2.62(s,3H), 2.37(s,3H), 1.85(s,6H)ppm.

制备F

4-溴-2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉

把三氟-甲磺酸 2-甲基-8-(2,4,6-三甲基-苯基)-喹啉-4-基酯(426mg, 1mmol)和溴化钾(KBr)(809mg, 1.1mmol)在1ml干DMSO和3ml干THF的混合物中的混合物在 120 ℃油浴中加热 3 小时。该混合物用水骤冷、用乙酸乙酯萃取。把该有机层干燥并浓缩，得到358mg浅白色固体的标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.16 (m,1H), 7.59 (m,1H), 7.56(s,1H), 7.48(m,1H), 6.97(s,1H), 2.53(s,3H), 2.37(s,3H), 1.87(,6H) ppm.