



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108884093 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201780017459.4

S·夏博拉 J·B·塔特尔

(22)申请日 2017.01.09

P·R·费尔赫斯特 J·W·塔克

(30)优先权数据

62/279,037 2016.01.15 US

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 刘鸿林 张晓威

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.09.14

(51)Int.Cl.

G07D 471/04(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2017/050094 2017.01.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/122116 EN 2017.07.20

(71)申请人 辉瑞公司

地址 美国纽约

(72)发明人 T·A·查皮 J·L·亨德森

J·M·扬 T·T·瓦格

B·L·科尔莫什 N·C·帕特尔

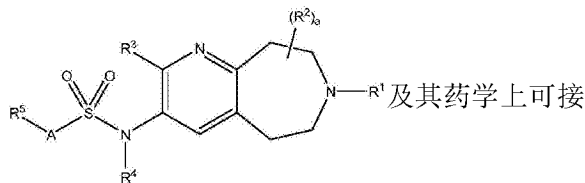
权利要求书13页 说明书119页

(54)发明名称

6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘多
巴胺D3配体

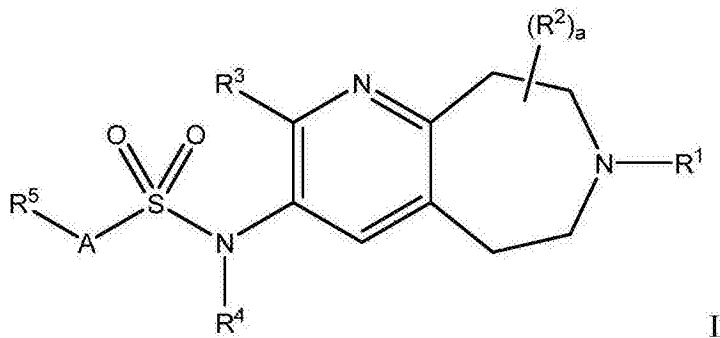
(57)摘要

本发明提供式I的化合物:



受的盐,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、a和A如本文所定义;提供其制备方法;用于其制备的中间体;和包含此类化合物或盐的组合物,以及它们用于治疗D3介导的(或D3相关的)病症的用途,所述病症包括物质成瘾、物质滥用、精神分裂症(例如,其认知症状)、认知损害(例如,与精神分裂症、AD或PD相关的认知损害)、帕金森病、躁狂症、焦虑症、冲动控制障碍、性功能障碍和抑郁症。

1. 式I的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R^1 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基和 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_3 烷基;其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基和 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_3 烷基各自任选地被1至3个独立选择的卤素、羟基或 C_1 - C_3 烷氧基取代;

R^2 在每次出现时独立地选自卤素、羟基和 C_1 - C_3 烷基;

a 为0、1、2、3或4;

R^3 选自氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基各自任选地被1至3个氟取代;

R^4 是氢或任选被1至3个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基,所述取代基独立地选自氟、 C_1 - C_3 烷氧基和羟基;

A 选自 C_6 - C_{10} 芳基和5-至10-元杂芳基;其中所述 C_6 - C_{10} 芳基和5-至10-元杂芳基任选地被1至3个 R^6 取代;

R^5 选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷氧基、苯氧基、4-至10-元杂环烷基和4-至10-元杂环烷氧基;其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基任选被1至4个独立选择的卤素或羟基取代;并且其中所述 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷氧基、苯氧基、4-至10-元杂环烷基和4-至10-元杂环烷氧基任选被1至4个 R^7 取代;

或者, R^4 和 R^5 合在一起是 C_1 - C_3 亚烷基;

R^6 选自卤素、氰基、任选被1至3个氟取代的 C_1 - C_6 烷基、任选被1-3个氟取代的 C_1 - C_6 烷氧基、以及 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基;

或者, R^4 和 R^6 合在一起是 C_1 - C_3 亚烷基;

或者, R^5 和 R^6 ,当它们与相邻的碳连接并与它们所连接的相邻碳合在一起时,形成各自任选被1至4个 R^8 取代的稠合的5-至7-元环烷基环或5-至7-元杂环烷基环;

R^7 在每次出现时独立地选自卤素、羟基、任选被1至3个氟或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 - C_3 烷基和任选被1至3个氟取代的 C_1 - C_3 烷氧基;并且

R^8 在每次出现时独立地选自卤素、羟基、任选被1至3个氟取代的 C_1 - C_3 烷基和任选被1至3个氟取代的 C_1 - C_3 烷氧基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1 是氢或任选被 C_1 - C_3 烷氧基或氟取代的 C_1 - C_3 烷基;

R^2 是 C_1 - C_3 烷基;

a是0或1;

R^3 是任选被1至3个氟取代的 C_1 - C_3 烷氧基;并且

R^4 是氢。

3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1 是氢、甲基、乙基、丙基、3-氟丙基或2-甲氧基乙基;

a是0;并且

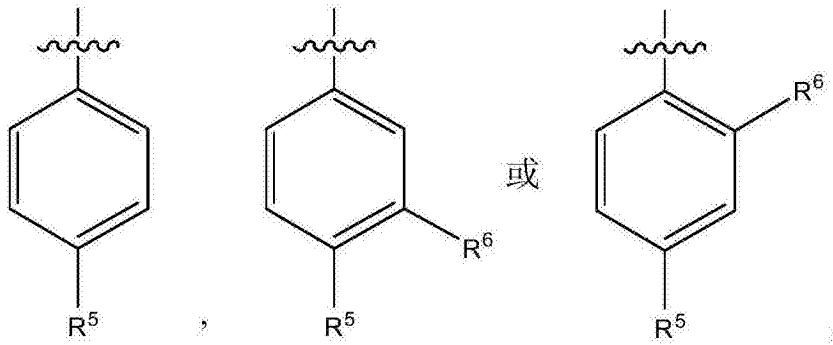
R^3 是甲氧基、二氟甲氧基或异丙氧基。

4. 权利要求1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

A是苯基或6元杂芳基,其中所述苯基或6元杂芳基任选被 R^6 取代。

5. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐,其中

A是



R^5 选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基;其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基任选被1至3个独立选择的卤素或羟基取代;并且其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基任选被1至3个 R^7 取代;

R^6 是卤素或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 和 R^6 ,当它们与相邻的碳连接并与它们所连接的相邻碳合在一起时,形成任选被1至3个 R^8 取代的稠合的5-至6-元杂环烷基环。

6. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^5 选自氯、甲基、丙基、异丙基、二氟甲氧基、乙氧基、1-(甲氧基)乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环戊氧基、四氢呋喃氧基和四氢吡喃氧基,其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环戊氧基、四氢呋喃氧基和四氢吡喃氧基各自任选地被1至2个 R^7 取代;

R^6 是氟或甲基;

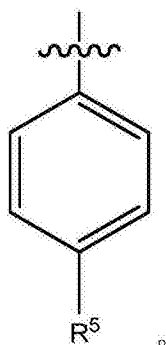
或者, R^5 和 R^6 ,当它们与相邻的碳连接并与它们所连接的相邻碳合在一起时,形成各自任选被一至两个 R^8 取代的稠合的四氢呋喃或稠合的四氢吡喃;

R^7 在每次出现时独立地选自氟、羟基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和2-氟乙氧基;并且

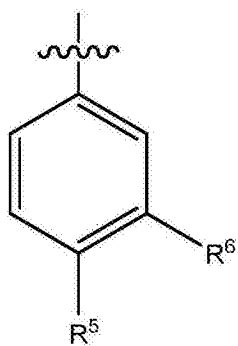
R^8 在每次出现时是氟或甲基。

7. 权利要求6的化合物或其药学上可接受的盐,其中

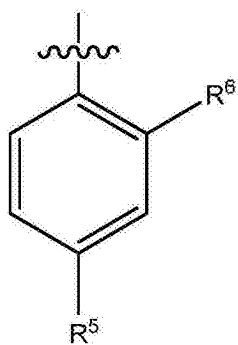
A是



8. 权利要求6的化合物或其药学上可接受的盐,其中
A是



9. 权利要求6的化合物或其药学上可接受的盐,其中
A是

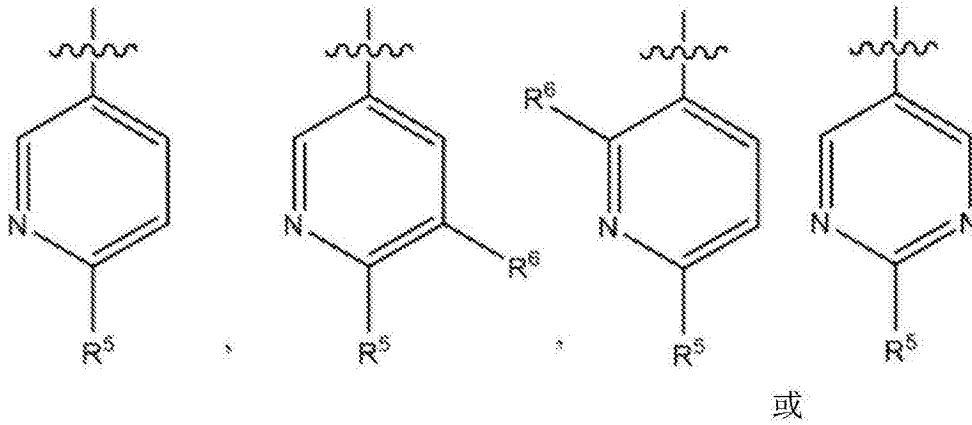


10. 权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐,其中
R⁵选自甲基、环丁基、环戊基、四氢吡喃-4-基和四氢吡喃-2-基,其中所述环丁基、环戊基、四氢吡喃-4-基和四氢吡喃-2-基各自任选被1至2个R⁷取代。

11. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐,其中
A是任选被R⁶取代的6元杂芳基。

12. 权利要求11的化合物或其药学上可接受的盐,其中
A是各自任选被R⁶取代的吡啶基或嘧啶基。

13. 权利要求12的化合物或其药学上可接受的盐,其中
A是



R^5 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、苯氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基；其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基任选被1至3个独立选择的卤素或羟基取代；并且其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、苯氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基任选被1至3个 R^7 取代；并且

R^6 是卤素或 C_1 - C_3 烷基。

14. 权利要求13的化合物或其药学上可接受的盐，其中

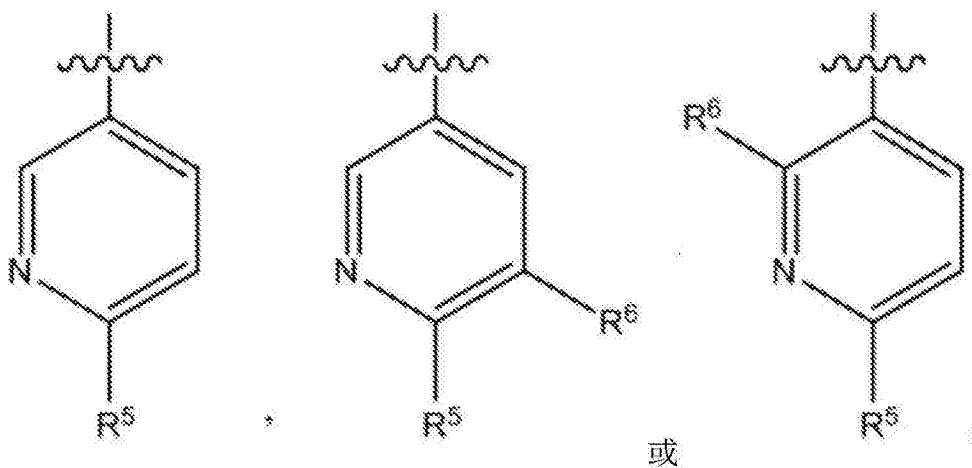
R^5 选自叔丁氧基、环丁基、环戊基、环己基、环丁氧基、环戊氧基、苯氧基、环戊基甲基和四氢吡喃基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、环丁氧基、环戊氧基、苯氧基、环戊基甲基和四氢吡喃基任选被1至2个 R^7 取代；

R^6 是氟或甲基；并且

R^7 在每次出现时独立地选自氟、羟基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和2-氟乙氧基。

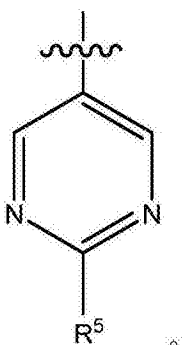
15. 权利要求14的化合物或其药学上可接受的盐，其中

A是



16. 权利要求14的化合物或其药学上可接受的盐，其中

A是



17. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

6-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺

4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺;

4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺;

6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)

吡啶-3-磺酰胺；

6-环戊基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

6-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

2-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺；

6-(1-氟环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰胺；

4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

4-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(顺式-1-羟基-3-甲氧基环丁基)吡啶-3-磺酰胺；

6-环丁基-5-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

6-(顺式-1-氟-3-甲基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺；

4-氯-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

4-乙氧基-N-[2-甲氧基-7-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺；

4-环丙基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺；

4-(1-甲氧基乙基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并咪喃-5-磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-氟-4-甲基苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢咪喃-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3R)-四氢咪喃-3-基氧基]苯磺酰胺;

4-(反式-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-(顺式-1-氟-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-(4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-[(2R)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-[(2S)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-氟-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

4-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

6-[环戊基(二氟)甲基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

4-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺

酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺；

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺；

4-(二氟甲氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3,4-二甲基苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-丙基苯磺酰胺；

4-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺；

N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪喃-5-磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(反式-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺；

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(顺式-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;

4-(反式-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;

4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-(顺式-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(反式-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;

4-[(4R)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-[(4S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[反式-2-甲

基四氢-2H-吡喃-4-基]苯磺酰胺;

4-[(1S)-1-甲氧基乙基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-[(1R)-1-甲氧基乙基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯磺酰胺;

4-(顺式-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-(反式-1-氟-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(1-氟-4-甲氧基环己基)苯磺酰胺;

4-(1-甲氧基环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢呋喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢呋喃-2-基]苯磺酰胺;

6-(1-甲氧基环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(1-氟环戊基)吡啶-3-磺酰胺;

6-环戊基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

6-叔丁氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-甲基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-甲基-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-甲基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-苯磺酰胺,非对映异构体-1;

4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-苯磺酰胺,非对映异构体-2;

3-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

3-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(1-氟环己基)吡啶-3-磺酰胺;

6-环丁基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

6-环己基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-甲基苯磺酰胺;

2-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺;

2-叔丁氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-丙基苯磺酰胺;

N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[顺式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰胺;

4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

6-(环戊氧基)-N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]吡啶-3-磺酰胺;

2-环戊基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺;

6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺;

6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-

基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺;

6-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺;

2-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺;

6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]吡啶-3-磺酰胺;

6-(环戊基甲基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

4-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-[反式-1-氟-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

6-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

6-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

6-(反式-1-氟-3-甲基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

6-(环戊氧基)-5-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-氯-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

4-甲基-N-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺;以及

N-(2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺。

18. 化合物6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

19. 化合物4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

20. 化合物N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

21. 化合物N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-

甲基苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

22. 化合物N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

23. 化合物4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢)-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

24. 化合物6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

25. 药物组合物,其含有治疗有效量的权利要求1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的媒介物、稀释剂或载体。

26. 化合物或所述化合物的药学上可接受的盐用于治疗疾病或病症的用途,其中所述化合物如权利要求1至24中任一项所定义,所述疾病或病症选自帕金森病、精神分裂症、痴呆、精神病、抑郁症、躁狂症、焦虑症、运动障碍、物质滥用、物质成瘾、性功能障碍、不宁腿综合征、心血管疾病、代谢紊乱、激素紊乱、肾功能不全和糖尿病。

27. 权利要求26的用途,其中所述疾病或病症是物质成瘾。

28. 权利要求27的用途,其中所述物质成瘾是复发性物质成瘾。

29. 权利要求26的用途,其中所述物质成瘾是酒精、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、阿片样物质、大麻或尼古丁成瘾。

6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘多巴胺D3配体

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘化合物,其是多巴胺D3配体,例如多巴胺D3拮抗剂或部分激动剂,而且涉及含有所述化合物的药物组合物和使用所述化合物的治疗方法。

背景技术

[0002] 多巴胺通过两种多巴胺受体家族(D1样受体(D1R)及D2样受体(D2R))而对神经元起作用。D2样受体家族由D2、D3和D4受体组成,D2和D3受体是最同源的一对,并且在跨膜结构域和推定的配体结合位点方面具有高度序列同一性。参见Chien,E.Y.T.,et al. "Structure of the Human Dopamine D3Receptor in Complex with a D2/D3Selective Antagonist",*Science* 330:1091-1095(2010)。药理学研究已报道D1和D5受体(D1/D5)(即D1样受体)与刺激性Gs蛋白偶联,刺激腺苷酸环化酶(AC)活性,增加细胞溶质环腺苷一磷酸(cAMP)水平,而D2、D3和D4受体(即D2样受体)与抑制AC活性和降低cAMP产生的抑制性Gi/o蛋白偶联。

[0003] 已经在与成瘾相关的啮齿动物和人脑的特定区域中发现了D3受体mRNA。参见例如Micheli,F.;Heidbreder,C. "Selective dopamine D3receptor antagonists. A decade of progress:1997-2007",*Expert Opin. Ther. Patents* 18(8):821-840(2008)。在人脑中,D3受体主要在中脑边缘区域表达,例如腹侧纹状体、腹侧苍白球、内部苍白球、伏隔核、Calleja岛、嗅结节、侧间隔、杏仁核和腹侧被盖区(VTA)。参见例如Cho,D.I.et al. "Current perspectives on the selective regulation of dopamine D(2) and D(3) receptors",*Archives of Pharmacol. Research*,33:1521-1538(2010);Gurevich,E.V.,Joyce,J.N. "Distribution of dopamine D3receptor expressing neurons in the human forebrain:Comparison with D2receptor expressing neurons." *Neuropsychopharmacology*,20:60-80(1999);以及Searle,G.et al. "Imaging dopamine D3receptors in the human brain with positron emission tomography,[11C]PHN0, and a selective D3receptor antagonist." *Biological Psychiatry*,68:392-399(2010)。已经发现这些脑区域控制某些动机行为和成瘾药物的奖励特性。参见Heidbreder,C.A.;Newman,A.H. "Current perspectives on selective dopamine D3receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders" *Ann.N.Y.Acad.Sci. Addiction Reviews* 2,1187:4-34(2010)。此外,某些D3受体基因多态性与神经精神障碍有关。例如,编码功能性错义突变Ser9Gly的rs6280多态性可能增强与奖励相关的多巴胺释放,这种多态性与尼古丁依赖、酒精依赖和早期海洛因依赖有关。参见Keck,T.M.et al. "Identifying Medication Targets for Psychostimulant Addiction: Unraveling the Dopamine D3Receptor Hypothesis" *J. Med. Chem.* 58:5361-5380(2015)。基于在恢复觅药行为的各种动物模型中观察到的功效,D3受体的拮抗作用可能会减少药物诱导、环境诱导和应激诱导的戒断后的复发,并提供促进认知的作用。参见例如

Heidbreder,C.“Rationale in support of the use of selective dopamine D3receptor antagonists for the pharmacotherapeutic management of substance use disorders”*Naunyn-Schmiedeberg’s Arch.Pharmacol.*386:167-176 (2013); Hachimine,P.et al.“The novel dopamine D3receptor antagonist,SR 21502, reduces cocaine conditioned place preference in rats”*Neuroscience Letters* 569:137-141 (2014);以及Galaj,E.et al.“The selective dopamine D3receptor antagonist,SR 21502, reduces cue-induced reinstatement of heroin seeking and heroin conditioned place preference in rats”*Drug and Alcohol Dependence*156:228-233 (2015)。例如,D3拮抗剂化合物可用于治疗成瘾,例如对以下物质的复发性成瘾:药物物质例如神经兴奋剂可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺等;阿片样物质例如海洛因、吗啡、羟考酮、氢可酮,氢吗啡酮等;烟碱;大麻酚类,例如大麻;以及酒精。

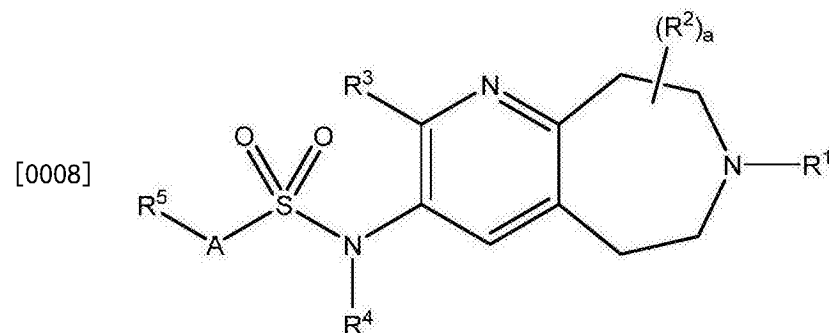
[0004] 多巴胺D3受体也牵涉许多其他神经药理学和神经生物学功能。例如,D3受体已牵涉在不同类型的记忆功能中发挥作用,例如认知。已经证明D3受体的拮抗作用改善某些动物模型中的认知缺陷。参见例如Watson,D.J.G.,et al.“Selective Blockade of Dopamine D3Receptors Enhances while D2Antagonism Impairs Social Novelty Discrimination and Novel Object Recognition in Rats:A Key Role for the Prefrontal Cortex”,*Neuropsychopharmacology* 37:770-786 (2012)。D3受体还与许多其他疾病和病症有关。D3拮抗剂可用于治疗以下疾病或病症:冲动控制障碍,例如病理性赌博、性欲亢进、强迫性购物[参见Moore,T.et al.“Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality,and Compulsive Shopping Associated with Dopamine Receptor Agonist Drugs”,*JAMA Internal Medicine* 2014,174(12),1930-1933]、强迫控制障碍;进食障碍,例如神经性厌食症、活动性厌食症[参见例如Klenotich,S.J.et al.“Dopamine D2/3receptor antagonism reduces activity-based anorexia”*Transl.Psychiatry* 5:e613 (2015)]或者暴饮暴食和肥胖症[参见例如Nathan,P.J.et al.“The effects of the dopamine D3receptor antagonist GSK598809on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects”,*International Journal of Neuropsychopharmacology* 15:149-161 (2012)];侵略性;战栗;精神分裂症和其它精神病[参见例如Gross,G.et al.“Dopamine D3receptor antagonism-still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia”,*Naunyn-Schmiedeberg’s Arch.Pharmacol.*386:155-166 (2013)];单相和双相抑郁症;由例如焦虑和毒物瘾等应激引起的病症;孤独癖谱群疾病;注意缺陷多动障碍(ADHD);不宁腿综合征;疼痛;恶心(例如细胞毒性剂或多巴胺能剂引起的恶心);帕金森病;早泄;左旋多巴诱导的运动障碍和迟发性运动障碍[参见例如Solis,O.et al.“Dopamine D3receptor modulates L-DOPA-Induced Dyskinesia by Targeting D1Receptor Mediated Striatal Signaling”,*Cerebral Cortex* October 18,2015,1-12;Payer,D.et al.“D3dopamine receptor preferring [11C]PHNO PET imaging in Parkinson patients with dyskinesia”*Neurology*,于印刷前发表,December 30,2015;以及Mahmoudi,S.et al.“Upregulation of Dopamine D3,Not D2,Receptors Correlates With Tardive Dyskinesia in a Primate Model”,*Movement Disorders* 2014,29(9),1125]。D3受体的拮抗作用可以为这些疾病和病症提供有效的治

疗。此外,肾脏中外周D3受体的拮抗作用可以提供肾脏保护作用,例如在患有糖尿病的患者或已经用代谢破坏性抗精神病剂治疗的患者中。参见例如Micheli, F.; Heidbreder, C. “Dopamine D3receptor antagonists: A patent review (2007-2012)”, Expert Opin. Ther. Patents 23 (3): 363-381 (2013)。

[0005] 为了提供改良的治疗选择以治疗与D3受体活化失调相关的疾病或病况(例如本文中描述的那些),需要调节(例如拮抗或部分激动)D3受体的新颖或改良的药剂。还可能设计新颖的药剂,其表现出对D3受体的选择性高于密切相关的D2受体。参见Keck, T.M. et al. “Beyond Small-Molecule SAR: Using the Dopamine D3Receptor Crystal Structure to Guide Drug Design” Advances in Pharmacology, 69: 267-300 (2014)。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明第一方面的第一实施方案是式I的化合物或其药学上可接受的盐:



[0009] 其中R¹选自氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基和C₃-C₇环烷基C₁-C₃烷基;其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基和C₃-C₇环烷基C₁-C₃烷基各自任选地被1至3个独立选择的卤素、羟基或C₁-C₃烷氧基取代;R²在每次出现时独立地选自卤素、羟基和C₁-C₃烷基;a为0、1、2、3或4;R³选自氢、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基,其中所述C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基各自任选被1至3个氟取代;R⁴是氢或任选被1至3个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基独立地选自氟、C₁-C₃烷氧基和羟基;A选自C₆-C₁₀芳基和5-至10-元杂芳基;其中所述C₆-C₁₀芳基和5-至10-元杂芳基任选被1至3个R⁶取代;R⁵选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、C₃-C₇环烷基C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基氧基、苯氧基、4-至10-元杂环烷基和4-至10-元杂环烷基氧基;其中所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基任选被1至4个独立选择的卤素或羟基取代;并且其中所述C₃-C₇环烷基、C₃-C₇环烷基C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基氧基、苯氧基、4-至10-元杂环烷基和4-至10-元杂环烷基氧基任选被1至4个R⁷取代;或者,R⁴和R⁵合在一起是C₁-C₃亚烷基;R⁶选自卤素、氰基、任选被1至3个氟取代的C₁-C₆烷基、任选被1-3个氟取代的C₁-C₆烷氧基、以及C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基;或者,R⁴和R⁶合在一起是C₁-C₃亚烷基;或者,R⁵和R⁶,当它们与相邻的碳连接并与它们所连接的相邻碳合在一起时,形成各自任选被1至4个R⁸取代的稠合的5-至7-元环烷基环或5-至7-元杂环烷基环;R⁷在每次出现时独立地选自卤素、羟基、任选被1至3个氟或C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₃烷基和任选被1至3个氟取代的C₁-C₃烷氧基;并且R⁸在每次出现时独立地选自卤素、羟基、任选被1至3个氟取代的C₁-C₃烷基和任选被1至3个氟取代的C₁-C₃烷氧基。

[0010] 本发明的另一实施方案是药物组合物,其含有式I的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的媒介物、稀释剂或载体。本文所述的药物组合物可用于调节患者的D3受体(例如拮抗D3受体);以及用于治疗与D3受体相关的疾病或病症,例如成瘾、冲动控制

障碍或精神分裂症。

[0011] 本发明还涉及使用式I的化合物的治疗方法,例如:

[0012] (1) 通过以下方式调节D3受体(例如拮抗D3受体)的方法:向有此需要的患者给药治疗有效量的式I的任何实施方案的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的媒介物、稀释剂或载体。

[0013] (2) 治疗可能涉及D3受体的中枢神经系统的病症或疾病以及神经障碍的方法,例如治疗哺乳动物(优选人)的帕金森病;认知障碍(包括健忘症,老年痴呆,HIV相关的痴呆,阿尔茨海默病,亨廷顿舞蹈症,Lewy体性痴呆,血管性痴呆,药物相关的痴呆,迟发性运动障碍,肌阵挛,肌张力障碍,谵妄,皮克氏病,克雅氏病,HIV病,抽动秽语综合征,癫痫,肌肉痉挛以及包括战栗的与肌肉痉挛或虚弱相关的障碍,以及轻度认知损害("MCI"));睡眠障碍(包括睡眠过度、昼夜节律睡眠障碍、失眠、睡眠异常和睡眠剥夺)和精神障碍,例如焦虑(包括急性应激障碍、广泛性焦虑症、社交焦虑障碍、惊恐病、创伤后应激障碍、广场恐怖症和冲动控制障碍,例如强迫症);造作性障碍(包括急性幻觉性躁狂症);冲动控制障碍(包括强迫性赌博及间歇性暴躁障碍);心境障碍(包括I型双相性精神障碍、II型双相性精神障碍、躁狂症、混合情感状态、重性抑郁症、慢性抑郁症、季节性抑郁症、经前期综合征(PMS)、经前焦虑障碍(PDD)和产后抑郁症);精神运动性障碍;精神障碍(包括精神分裂症、情感性分裂症、精神分裂症样和妄想症);药物依赖/成瘾(即成瘾,包括复发成瘾),例如麻醉品依赖(包括阿片样物质(例如海洛因、羟考酮、吗啡、氢可酮、氢吗啡酮等)成瘾)、酒精中毒、苯丙胺依赖、甲基苯丙胺依赖、可卡因依赖、尼古丁依赖、大麻酚依赖(例如大麻(THC)依赖)和药物戒断综合征;进食障碍(包括食欲缺乏、贪食症、暴食症、饮食过多、肥胖症、强迫性进食障碍和食冰癖);性功能障碍,例如早泄;以及儿科精神病症(包括注意缺陷障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)、品行障碍及孤独癖谱群疾病),所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。式I的化合物还可用于改善认知缺陷和记忆(短期记忆和长期记忆)以及学习能力。精神障碍诊断和统计手册(DSM-IV-TR)(2000,American Psychiatric Association,Washington,D.C.)的第四修订版提供了用于鉴定本文所述的许多病症的诊断工具。本领域技术人员会认识到,存在用于本文所述病症的替代命名法、病理学和分类系统,包括DMS-IV-TR中描述的那些,并且术语和分类系统随着医学科学进步而发展;

[0014] (3) 用于治疗哺乳动物(优选人)的神经障碍(例如帕金森病;认知障碍;或睡眠障碍)或精神障碍(例如焦虑;造作性障碍;冲动控制障碍;心境障碍;精神运动性障碍;精神障碍;药物依赖;进食障碍;和儿科精神障碍)的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐;

[0015] (4) 用于治疗(例如,延迟进展或发作)与糖尿病(包括1型和2型糖尿病)相关的肾相关病症的方法;

[0016] (5) 用于治疗进食障碍或肥胖症的方法;以及

[0017] (6) 用于治疗物质成瘾(例如复发成瘾)的方法,其中所述物质成瘾包括但不限于酒精、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、阿片样物质、大麻酚(大麻)或尼古丁成瘾。

[0018] 本发明还涉及组合疗法,其中本发明化合物还可以与用于治疗本文所述的疾病、病况和/或病症的其他药剂组合使用。因此,还提供了包括将本发明的化合物与其他药剂组

合给药的治疗方法。

[0019] 本文提及的所有专利、专利申请和参考文献都通过援引整体并入本文。

[0020] 通过本说明书和描述本发明的所附权利要求,本发明的其它特征和优势将显而易见。应理解,前述和以下详细描述都仅是示例性的,并不限制所要求保护的本发明。

具体实施方式

[0021] 通过参考以下本发明的示例性实施方案的详细描述和其中包括的实施例,可以更清楚地理解本发明。应理解,本发明并不限于具体的合成方法,当然可以有所变化。还应该理解本文使用的术语只是为了描述特定实施方案而并非进行限制。

[0022] 在本说明书和随后的权利要求中,将提到许多术语,这些术语应被定义为具有以下含义:

[0023] 如本文所用,“进食障碍”是指患者在其进食行为以及相关思想和情绪中受到干扰的疾病。肥胖症相关进食障碍的代表性实例包括进食过量、贪食症、暴食症、强迫性节食、夜间睡眠相关进食障碍、异食癖,Prader-Willi综合症和夜间进食综合症。

[0024] “患者”是指温血动物,例如豚鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、猫、兔、狗、牛、山羊、绵羊、马、猴、黑猩猩和人。

[0025] 术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须在化学上和/或毒理学上与构成制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

[0026] 术语“治疗有效量”表示本发明的化合物的量,所述量(i)治疗或预防本文所述的特定疾病、病症或障碍;(ii)减轻、缓和或消除所述特定疾病、病症或障碍的一或多个症状;或(iii)预防或延迟所述特定疾病、病症或障碍的一或多个症状的发作。关于D3介导的疾病或病症(例如,成瘾、冲动控制障碍或精神分裂症)的治疗,治疗有效量是指对D3介导的疾病或病症相关的一种或多种症状(例如,成瘾、冲动控制障碍或精神分裂症、精神分裂症中的认知和阴性症状或与精神分裂症相关的认知损害)具有一定程度的缓解作用(或例如,消除)的量。

[0027] 除非另有指明,本文使用的术语“治疗(treating)”表示逆转、缓解、预防此类术语所适用的障碍或病症或者此类障碍或病症的一或多个症状、抑制其进展、延迟其进展、或延迟其发作。除非另有指明,本文使用的术语“治疗(treatment)”指治疗(treating)的行为,“治疗(treating)”系如紧接上文所定义。术语“治疗(treating)”亦包括个体的辅助治疗及新辅助治疗。为避免疑义,本文对“治疗”的提及包括提及治疗性、缓解性及预防性处置及用于此类处置的药物给药。

[0028] 术语“烷基”是指直链或支链饱和烃基取代基(即通过除去氢而由烃得到的取代基);在一实施方案中,其含有1至6个碳原子(C₁-C₆烷基)。这些取代基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基、异戊基、己基等。另一实施方案是含有1至3个碳的烷基(C₁-C₃烷基),其包括甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0029] 术语“烷氧基”是指与氧基连接的直链或支链饱和烃基取代基(即通过从OH除去氢而由烃醇得到的取代基);在一实施方案中,其含有1至6个碳原子(C₁-C₆烷氧基)。这些取代基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基,丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括

正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基)、戊氧基、己氧基等。另一实施方案是含有1至3个碳的烷氧基(C₁-C₃烷氧基),其包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

[0030] 术语“亚烷基”是指烷二基基团(即通过除去两个氢从烃获得的取代基);在一实施方案中,其含有1至3个碳(C₁-C₃亚烷基)。亚烷基可以是直链或支链烷二基基团。这些基团的非限制性实例包括亚甲基(即-CH₂-)、亚乙基(即-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)-)和亚丙基(即-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-或-CH(CH₃)CH₂-)。

[0031] 在一些情况下,烃基取代基(即烷基、环烷基等)中的碳原子数由前缀“C_x-C_y”或“C_{x-y}”表示,其中x是所述取代基中的碳原子的最小值,y是所述取代基中的碳原子的最大值。因此,例如,“C₁-C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”是指含有1至6个碳原子的烷基取代基。进一步说明,C₃-C₇环烷基或C₃₋₇环烷基是指含有3至7个碳环原子的饱和环烷基。

[0032] 术语“环烷基”是指通过从饱和碳环分子除去氢而获得的碳环取代基,例如具有3至6个碳原子或具有3至7个碳原子的环烷基。术语“环烷基”包括单环、双环和三环饱和碳环,以及桥连和稠环碳环以及螺环-稠合碳环环系。术语“C₃₋₇环烷基”是指3-至7-元环系的基团,其包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环戊基、双环己基、双环庚基、螺戊基、螺己基和螺庚基。术语“C₃₋₆环烷基”是指3-至6-元环系的基团,其包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环戊基、双环己基、螺戊基和螺己基。术语“C₃₋₇环烷氧基”是指与氧基连接的3-至7-元环烷基基团。实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基。

[0033] 在一些情况下,含有一个或多个杂原子的环状取代基(即杂芳基或杂环烷基)中的原子数由前缀“x-至y-元”表示,其中x是形成所述取代基的环状部分的原子的最小值,y是形成所述取代基的环状部分的原子的最大值。因此,例如,“4-至10-元杂环烷基”是指这样的杂环烷基,在所述杂环烷基的环状部分中含有4至10个原子,包括1至3个杂原子,并且“5-至7-元杂环烷基”是指这样的杂环烷基,在所述杂环烷基的环状部分中含有5至7个原子,包括1至3个杂原子。同样,短语“5-至6-元杂芳基”是指含有5至6个原子的杂芳基,“5-至10-元杂芳基”是指含有5至10个原子的杂芳基,各个杂芳基包括在所述杂芳基的环状部分中的一个或多个杂原子。此外,短语“5元杂芳基”和“6元杂芳基”分别指5元杂芳环系和6元杂芳环系。存在于这些环系中的杂原子选自N、O和S。

[0034] 术语“羟基”或“氢氧基”是指-OH。当与另一个或多个术语组合使用时,前缀“羟基”表示所述前缀连接的取代基被一个或多个羟基取代基取代。具有连接一个或多个羟基取代基的碳的化合物包括例如醇、烯醇和苯酚。

[0035] 术语“卤代”或“卤素”是指氟(可以描述为-F)、氯(可以描述为-Cl)、溴(可以描述为-Br)或碘(可以描述为-I)。

[0036] 术语“杂环烷基”是指通过从饱和或部分饱和的环结构中除去氢而获得的取代基,所述环结构含有指定总数目的原子,例如4至10个环原子或5至7个环原子,其中至少一个环原子是杂原子(即氧、氮或硫),其余的环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。在具有杂环烷基取代基的基团中,所述杂环烷基取代基中与所述基团结合的环原子可以是氮杂原子,或者它可以是环碳原子。类似地,如果所述杂环烷基取代基反过来被基团或取代基取代,则所述基团或取代基可以与环氮原子结合,或者可以与环碳原子结合。

[0037] 术语“杂芳基”是指含有指定数目的环原子的芳环结构,其中至少一个环原子是杂原子(即氧、氮或硫),其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。杂芳基取代基的实例包括6元

杂芳基取代基,例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基;以及5元杂芳基取代基,如三唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基和异噻唑基。杂芳基也可以是双环杂芳族基团,例如吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基等。在具有杂芳基取代基的基团中,所述杂芳基取代基中与所述基团结合的环原子可以是环氮原子,或者可以是环碳原子。类似地,如果所述杂环烷基取代基反过来被基团或取代基取代,则所述基团或取代基可以与环氮原子结合,或者可以与环碳原子结合。术语“杂芳基”还包括吡啶基N-氧化物和含有吡啶N-氧化物环的基团。另外,杂芳基可以含有氧代基团,例如吡啶酮基团中存在的氧代基团。进一步的实例包括呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶-2(1H)-酮基、哒嗪-2(1H)-酮基、嘧啶-2(1H)-酮基、吡嗪-2(1H)-酮基、咪唑并[1,2-a]吡啶基和吡唑并[1,5-a]吡啶基。杂芳基可以如本文所定义地进一步被取代。

[0038] 单环杂芳基和杂环烷基的实例包括呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、吡咯基、异吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、异咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、二噻茂烷基(dithioly1)、氧硫杂环戊烷基(oxathioly1)、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁噁二唑基、噁噻唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、吡喃基(包括2H-吡喃基或4H-吡喃基)、二氢吡喃基、吡啶基、哌啶基、二嗪基(包括哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基)、三嗪基(包括s-三嗪基、as-三嗪基和v-三嗪基)、噁嗪基(包括2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基或2H-1,4-噁嗪基)、异噁嗪基(o-噁嗪基或p-噁嗪基)、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁噻嗪基(包括1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二嗪基(包括2H-1,2,4-噁二嗪基或2H-1,2,5-噁二嗪基)和吗啉基。

[0039] 术语“杂芳基”在如此指定时还可以包括具有两个环的环系,其中,这些环可以稠合,并且其中一个环是芳香性的而另一个环不是共轭芳香体系的完全部分(即杂芳环可以与环烷基或杂环烷基环稠合)。这种环系的非限制性实例包括5,6,7,8-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶基、1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑基、2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑基和4,5,6,7-四氢-2H-吡唑基。应理解的是,若碳环基或杂环基可经由不同环原子与指定受质(substrate)键结或连接但未表明特定连接位点,则考虑所有可能的连接位点,无论是经由碳原子或例如三价氮原子。例如,术语“吡啶基”表示2-、3-或4-吡啶基,术语“噻吩基”表示2-或3-噻吩基,等等。

[0040] 若取代基被描述为“独立地”具有超过1个变量,则取代基的每一实例从可用的变量清单的选择与其他实例无关。因此,每一取代基可与其他取代基相同或不同。

[0041] 如果取代基被描述为“独立地选自”一个组,则取代基的每个实例的选择独立于其他取代基。因此,每一取代基可与其他取代基相同或不同。

[0042] 本文使用的术语“式I”可在下文中被称为“本发明的化合物”、“本发明”及“式I的

化合物”。亦定义此类术语包括该式I的化合物的所有形式,其包括其水合物、溶剂化物、异构体、结晶和非结晶形式、同形体、多晶型物及代谢物。例如,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。当溶剂或水被紧密键结时,复合物会具有与湿度无关的充分界定的化学计算量。然而,当弱键结溶剂或水时,如通道溶剂化物(channel solvate)和吸湿性化合物,水/溶剂含量将取决于湿度和干燥条件。于此等情况下,非化学计算量将成为常规。

[0043] 本发明的化合物可以包合物或其它络合物(包括共晶)的形式存在。在本发明的范围内包括络合物,诸如包合物、药物-宿主包合络合物,其中所述药物及宿主以化学计量或非化学计量存在。还包括含有两种或更多种有机和/或无机组分的本发明的化合物的络合物,其可为化学计量的或非化学计量的。所得络合物可为离子化、部分离子化或非离子化的。这些络合物的综述参见J.Pharm.Sci.,64(8),1269-1288by Haleblian(August 1975)。共晶通常定义为通过非共价相互作用结合在一起的中性分子成分的结晶络合物,但还可为中性分子与盐的络合物。共晶可通过熔体结晶、通过自溶剂重结晶或通过将组分在一起物理研磨来制备;参见O.Almarsson及M.J.Zaworotko,Chem.Commun.2004,17,1889-1896。多组分络合物的一般性综述参见J.K.Haleblian,J.Pharm.Sci.1975,64,1269-1288。

[0044] 本发明的化合物(包括其盐)在经受适合的条件时还可以介晶态(中间相或液晶)存在。介晶态为真正的结晶状态与真正的液态(熔体或溶液)之间的中间态。因温度变化而出现的介晶性描述为“热致性”的,因添加另一组分(诸如水或另一种溶剂)而产生的介晶性描述为“溶致性”的。具有形成溶致性中间相的潜力的化合物被描述为“两亲的”,并且由具有离子极性头基(诸如 $-COO^-Na^+$ 、 $-COO^-K^+$ 或 $-SO_3^-Na^+$)或非离子极性头基(诸如 $-N^+(CH_3)_3$)的分子组成。更多信息参见N.H.Hartshorne及A.Stuart的Crystals and the Polarizing Microscope,第4版(Edward Arnold,1970)。

[0045] 在本发明的范围内还包括式I的化合物的代谢物,即在给药药物时体内形成的化合物。

[0046] 本发明的化合物可具有不对称碳原子。本发明的化合物具有不对称碳原子。本发明的化合物的碳碳键可使用实线(——)、实心楔(▴)或点楔(⋯)表示。除非特别说明,使用实线表示与不对称碳原子键结意在表示包括在该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实心楔或点楔表示与不对称碳原子键结意在表示仅包括所显示的立体异构体。可能的是,式I的化合物可含有超过1个不对称碳原子。除非特别说明,在那些化合物中,使用实线表示与不对称碳原子键结意在表示包括所有可能的立体异构体。例如,除非另有指明,式I的化合物可作为对映异构体和非对映异构体、或作为外消旋物及其混合物存在。在式I的化合物中使用实线表示与一或多个不对称碳原子键结以及在同一化合物中使用实心楔或点楔表示与其他不对称碳原子键结意在表示存在非对映异构体的混合物。

[0047] 式I的立体异构体包括本发明的化合物的顺式和反式异构体、光学异构体(诸如R和S对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体及互变异构体,包括显示超过1种异构现象的化合物;及其混合物(诸如外消旋物和非对应异构体对)。亦包括酸加成盐或碱加成盐,其中抗衡离子是光学活性的,例如D-乳酸盐或L-赖氨酸;或是外消旋的,例如DL-酒石酸盐或DL-精氨酸。

[0048] 某些式I的化合物可表现出互变异构现象；应理解，这种互变异构体也被认为是本发明的化合物。

[0049] 本发明的化合物可以衍生自无机酸或有机酸的盐的形式使用。取决于特定化合物，由于盐的一或多种物理性质，诸如于不同温度和湿度下增强的药学稳定性或者于水或油中令人满意的溶解度，化合物的盐可能是有利的。于某些实例中，化合物的盐亦可用作分离、纯化和/或拆分所述化合物的辅助。

[0050] 当考虑将盐给药于患者（相对于例如用于活体外）时，所述盐优选地为药学上可接受的。“药学上可接受的盐”指式I的化合物与酸或碱结合而制备的盐，所述酸的阴离子或所述碱的阳离子通常被认为适于人体使用。药学上可接受的盐特别适合作为本发明的方法的产物，因为相对于母化合物，其水溶解性更好。对于在药物中的使用，本发明的化合物的盐为非毒性“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”所涵盖的盐指本发明的化合物的非毒性盐，所述盐通常通过使游离碱与适当的有机酸或无机酸反应而制备。

[0051] 在可能的情况下，本发明化合物的适当的药学上可接受的酸加成盐包括衍生自无机酸（诸如氢氯酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸及硫酸）和有机酸（诸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、乙醇酸、2-羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、顺丁烯二酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、丁二酸、甲苯磺酸、酒石酸及三氟乙酸）的盐。适当的有机酸通常包括例如脂族、环脂族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸及磺酸类有机酸。

[0052] 适当的有机酸盐的特定实例包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐、双羟萘酸盐（扑酸盐）、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、对氨基苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、海藻酸、 β -羟基丁酸、粘酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、朴酸盐（palmoate）、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、硫氰酸盐及十一酸盐。

[0053] 再者，当本发明的化合物带有酸性基团时，其适当的药学上可接受的盐可包括较轻的碱金属盐（即钠盐或钾盐）、碱土金属盐（例如钙盐或镁盐）及与适当的有机配体形成的盐（例如季铵盐）。在另一实施方案中，碱盐由形成的非毒性盐的碱形成，包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素（benzathine）盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、葡甲胺盐、胆胺盐、氨丁三醇盐及锌盐。

[0054] 有机盐可由仲胺、叔胺或季胺（诸如氨丁三醇、二乙胺、 N,N' -二苄基乙二胺、氯普罗卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺（ N -甲基葡糖胺）及普罗卡因）制备。碱性含氮的基团可经由诸如下列的试剂季铵化：低级烷基（ C_1 - C_6 ）卤化物（例如甲基、乙基、丙基、丁基氯化物、溴化物及碘化物）、硫酸二烷酯（例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯）、长链卤化物（例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基氯化物、溴化物及碘化物）、芳基烷基卤化物（例如苄基溴和苯乙基溴）等。

[0055] 在一实施方案中，亦可形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。

[0056] 亦在本发明的范围内的是本发明化合物的所谓的“前药”。因此,本身具有极小或无药理活性的本发明的化合物的某些衍生物,当被施用至人体内或人体上时,可藉由例如水解分裂而被转化为具有期望的活性的本发明化合物。此类衍生物被称为“前药”。使用前药的进一步信息可见于文献“Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T.Higuchi and V.Stella)”和“Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)”。根据本发明的前药可例如通过使用本领域技术人员已知的某些基团作为“前基团”以替代任一式I化合物中存在的适当官能基来制备,所述“前基团”描述于例如文献“Design of Prodrugs, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)”。

[0057] 本发明亦包括经同位素标记的化合物,所述经同位素标记的化合物与式I中所示的那些相同,但是其中一或多个原子被原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明的化合物的同位素的实例包括H、C、N、O、S、F及Cl的同位素,分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物、其前药、或者所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的某些经同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(诸如 ^3H 和 ^{14}C)的化合物可用于药物和/或底物组织分布测定。氚(即 ^3H)和碳14(即 ^{14}C)同位素因易于制备和可检测性而成为特别优选的。再者,以较重的同位素(诸如氘(即 ^2H))替代可提供源自更高的代谢稳定性的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求),并因此可在某些情况下是优选的。用正电子发射同位素(诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可用于正电子发射断层造影术(PET)研究以检查底物受体占有率。

[0058] 通常藉由实施以下反应路线和/或实施例和制备例所公开的方法,通过使用易于获得的经同位素标记的试剂替代未经同位素标记的试剂,可制备本发明的经同位素标记的式I化合物及其前药。

[0059] 式I的化合物(包括其盐)可以自完全无定形至完全结晶的连续固态形式存在。术语“无定形”指物质在分子水平上缺乏长程有序性,且取决于温度,可展现固体或液体的物理特性的状态。这样的物质通常不产生独特的X射线衍射图样,且尽管展现固体特性,但更正式地描述为液体。在加热时,发生由外观上的固体向具有液体特性的物质的改变,其特征在于状态的变化,通常为二级变化(“玻璃化转变”)。术语“结晶”指物质在分子水平上具有规则有序的内部结构且产生具有确定的峰的独特X射线衍射图样的固相。这样的物质在充分加热时还会展现液体的特性,但自固体向液体的改变的特征在于相变,通常为一级相变(“熔点”)。

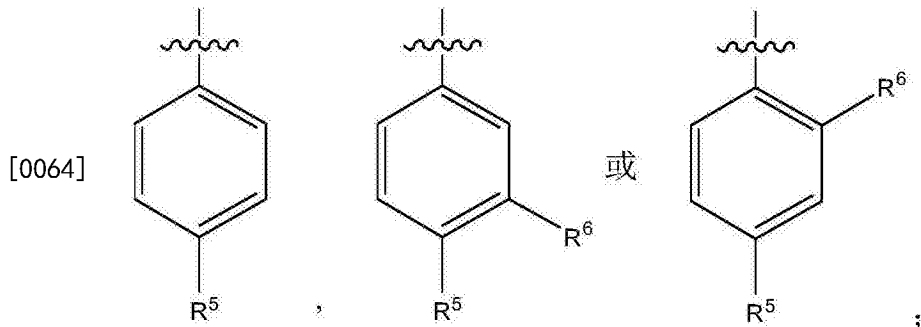
[0060] 本发明第一方面的第二实施方案是所述第一方面的第一实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是氢或任选被 C_1 - C_3 烷氧基或氟取代的 C_1 - C_3 烷基; R^2 是 C_1 - C_3 烷基; a 是0或1; R^3 是任选被1至3个氟取代的 C_1 - C_3 烷氧基;并且 R^4 是氢。

[0061] 本发明第一方面的第三实施方案是所述第一个方面的第二实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是氢、甲基、乙基、丙基、3-氟丙基或2-甲氧基乙基; a 是0;并且 R^3 是甲氧基、二氟甲氧基或异丙氧基。

[0062] 本发明第一方面的第四实施方案是所述第一方面的第一至第三实施方案中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是苯基或6元杂芳基,其中所述苯基或6元杂芳基

任选被 R^6 取代。

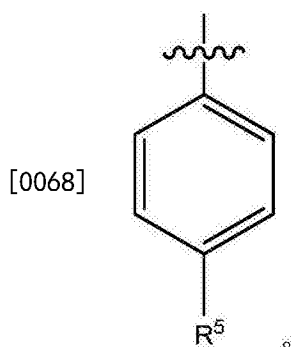
[0063] 本发明第一方面的第五实施方案是所述第一方面的第四实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



[0065] R^5 选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基;其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基任选被1至3个独立选择的卤素或羟基取代;并且其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基任选被1至3个 R^7 取代; R^6 是卤素或 C_1 - C_3 烷基;或者, R^5 和 R^6 ,当它们与相邻的碳连接并与它们所连接的相邻碳合在一起时,形成任选被1至3个 R^8 取代的稠合的5-至6-元杂环烷基环。

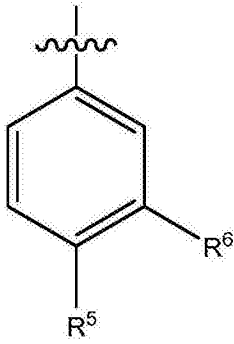
[0066] 本发明第一方面的第六实施方案是本发明第一方面的第五实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^5 选自氯、甲基、丙基、异丙基、二氟甲氧基、乙氧基、1-(甲氧基)乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环戊氧基、四氢呋喃氧基和四氢吡喃氧基,其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环戊氧基、四氢呋喃氧基和四氢吡喃氧基各自任选地被1至2个 R^7 取代; R^6 是氟或甲基;或者, R^5 和 R^6 ,当它们与相邻的碳连接并与它们所连接的相邻碳合在一起时,形成各自任选被一至两个 R^8 取代的稠合的四氢呋喃或稠合的四氢吡喃; R^7 在每次出现时独立地选自氟、羟基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和2-氟乙氧基;并且 R^8 在每次出现时是氟或甲基。

[0067] 本发明第一方面的第七实施方案是所述第一方面的第六实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是



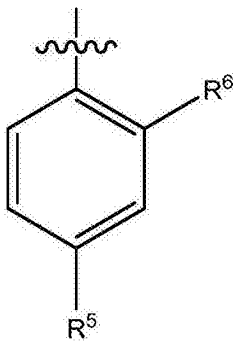
[0069] 本发明第一方面的第八实施方案是所述第一方面的第六实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是

[0070]



[0071] 本发明第一方面的第九实施方案是所述第一方面的第六实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是

[0072]



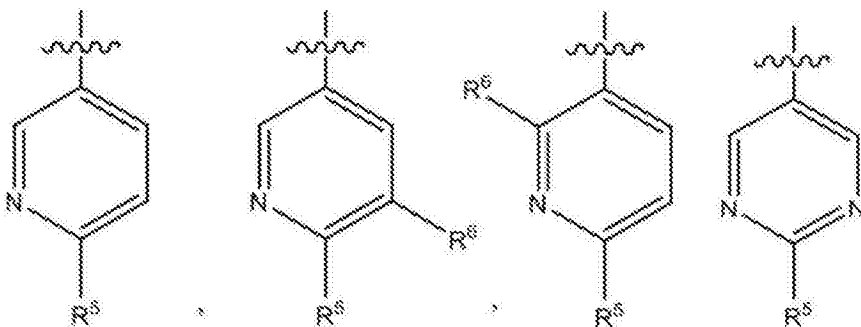
[0073] 本发明第一方面的第十实施方案是所述第一方面的第七实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵选自甲基、环丁基、环戊基、四氢吡喃-4-基和四氢吡喃-2-基,其中所述环丁基、环戊基、四氢吡喃-4-基和四氢吡喃-2-基各自任选被1至2个R⁷取代。

[0074] 本发明第一方面的第十一实施方案是所述第一方面的第四实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是任选被R⁶取代的6元杂芳基。

[0075] 本发明第一方面的第十二实施方案是所述第一方面的第十一实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是各自任选被R⁶取代的吡啶基或嘧啶基。

[0076] 本发明第一方面的第十三实施方案是所述第一方面的第十二实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是

[0077]



或

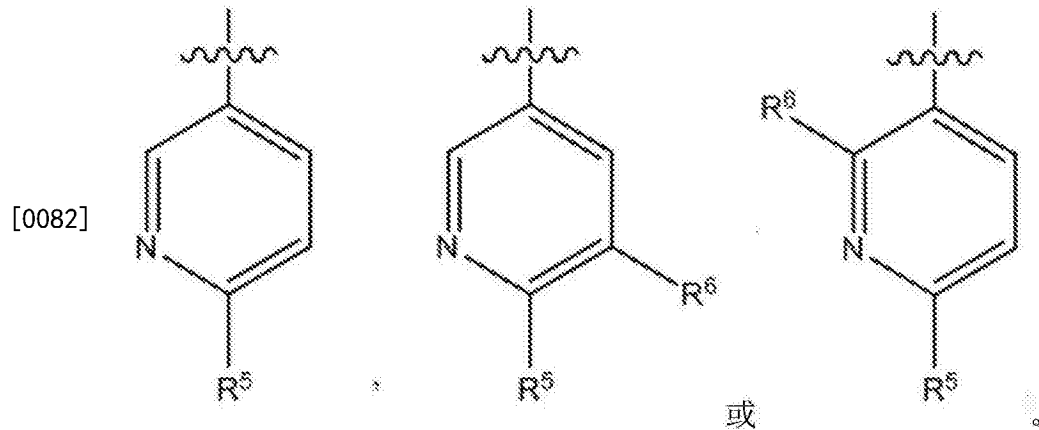
[0078] R⁵选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷氧基、苯氧基、4-至6-元杂环烷基和4-至6-元杂环烷氧基;其中所述C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基任选被1至3个独立选择的卤素或羟基取代;并且其中所述C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷氧基、苯氧基、4-至6-元杂环烷基

和4-至6-元杂环烷基任选被1至3个R⁷取代；并且

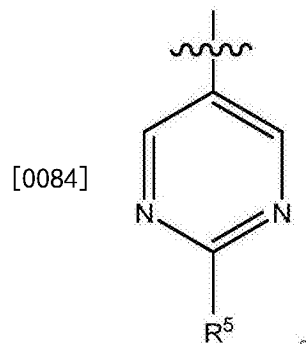
[0079] R⁶是卤素或C₁-C₃烷基。

[0080] 本发明第一方面的第十四实施方案是所述第一方面的第十三实施方案的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁵选自叔丁氧基、环丁基、环戊基、环己基、环丁氧基、环戊氧基、苯氧基、环戊基甲基和四氢吡喃基，其中所述环丁基、环戊基、环己基、环丁氧基、环戊氧基、苯氧基、环戊基甲基和四氢吡喃基任选被1至2个R⁷取代；R⁶是氟或甲基；并且R⁷在每次出现时独立地选自氟、羟基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和2-氟乙氧基。

[0081] 本发明第一方面的第十五实施方案是所述第一方面的第十四实施方案的化合物或其药学上可接受的盐，其中A是



[0083] 本发明第一方面的第十六实施方案是所述第一方面的第十四实施方案的化合物或其药学上可接受的盐，其中A是



[0085] 本发明第一方面的第十七实施方案是所述第一方面的第一实施方案的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

[0086] 6-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

[0087] 6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺

[0088] 4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

[0089] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺；

[0090] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯

磺酰胺；

[0091] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺；

[0092] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺；

[0093] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺；

[0094] N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺；

[0095] 4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

[0096] 6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

[0097] N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺；

[0098] N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺；

[0099] 4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺；

[0100] 6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

[0101] 6-环戊基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

[0102] 6-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

[0103] 2-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺；

[0104] 6-(1-氟环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺；

[0105] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰胺；

[0106] 4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

[0107] 4-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺；

[0108] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(顺式-1-羟基-3-甲氧基环丁基)吡啶-3-磺酰胺；

- [0109] 6-环丁基-5-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0110] 6-(顺式-1-氟-3-甲基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0111] N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺;
- [0112] 4-氯-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0113] 4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0114] 4-乙氧基-N-[2-甲氧基-7-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺;
- [0115] 4-环丙基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0116] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺;
- [0117] 4-(1-甲氧基乙基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0118] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺;
- [0119] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰胺;
- [0120] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-氟-4-甲基苯磺酰胺;
- [0121] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基)苯磺酰胺;
- [0122] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氧基]苯磺酰胺;
- [0123] 4-(反式-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0124] 4-(顺式-1-氟-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0125] 4-(4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0126] 4-[(2R)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0127] 4-[(2S)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-

5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0128] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-氟-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

[0129] N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

[0130] 4-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0131] 4-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0132] 6-[环戊基(二氟)甲基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0133] 4-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0134] N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

[0135] 4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0136] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

[0137] 4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0138] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺;

[0139] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

[0140] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯磺酰胺;

[0141] N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺;

[0142] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;

[0143] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺;

[0144] 4-(二氟甲氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0145] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺酰胺;

- [0146] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3,4-二甲基苯磺酰胺;
- [0147] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-丙基苯磺酰胺;
- [0148] 4-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0149] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺;
- [0150] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺;
- [0151] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺;
- [0152] N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺;
- [0153] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪喃-5-磺酰胺;
- [0154] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(反式-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺;
- [0155] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;
- [0156] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺;
- [0157] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢咪喃-3-基)苯磺酰胺;
- [0158] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(顺式-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺;
- [0159] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;
- [0160] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;
- [0161] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;
- [0162] 4-(反式-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0163] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-3-基)苯磺酰胺;
- [0164] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯磺酰胺;

- [0165] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺;
- [0166] 4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0167] 4-(顺式-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0168] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢呋喃-3-基氧基)苯磺酰胺;
- [0169] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基]苯磺酰胺;
- [0170] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]苯磺酰胺;
- [0171] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S,4R)-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基]苯磺酰胺;
- [0172] 4-[(4R)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0173] 4-[(4S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0174] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R,4S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基]苯磺酰胺;
- [0175] 4-[(1S)-1-甲氧基乙基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0176] 4-[(1R)-1-甲氧基乙基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0177] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯磺酰胺;
- [0178] 4-(顺式-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0179] 4-(反式-1-氟-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0180] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(1-氟-4-甲氧基环己基)苯磺酰胺;
- [0181] 4-(1-甲氧基环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0182] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺;
- [0183] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(四氢

呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺酰胺;

[0184] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢呋喃-2-基]苯磺酰胺;

[0185] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢呋喃-2-基]苯磺酰胺;

[0186] 6-(1-甲氧基环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0187] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(1-氟环戊基)吡啶-3-磺酰胺;

[0188] 6-环戊基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0189] 6-叔丁氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0190] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-甲基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

[0191] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-甲基-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

[0192] 4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;

[0193] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-3-甲基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

[0194] 4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-苯磺酰胺,非对映异构体-1;

[0195] 4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-苯磺酰胺,非对映异构体-2;

[0196] 3-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

[0197] 3-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺;

[0198] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-(1-氟环己基)吡啶-3-磺酰胺;

[0199] 6-环丁基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0200] 6-环己基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0201] N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-甲基苯磺酰胺;

[0202] 2-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-

- 3-基) 嘧啶-5-磺酰胺;
- [0203] 2-叔丁氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基) 嘧啶-5-磺酰胺;
- [0204] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-丙基苯磺酰胺;
- [0205] N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[顺式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰胺;
- [0206] 4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0207] 4-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0208] 6-(环戊氧基)-N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]吡啶-3-磺酰胺;
- [0209] 2-环戊基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺;
- [0210] 6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0211] 6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0212] 6-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0213] 2-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)嘧啶-5-磺酰胺;
- [0214] 6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0215] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-6-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]吡啶-3-磺酰胺;
- [0216] 6-(环戊基甲基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0217] 4-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0218] 4-[反式-1-氟-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺;
- [0219] 6-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0220] 6-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0221] 6-(反式-1-氟-3-甲基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并

[2,3-d]氮杂萆-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0222] 6-(环戊氧基)-5-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)吡啶-3-磺酰胺;

[0223] 4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)苯磺酰胺;

[0224] 4-氯-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)苯磺酰胺;

[0225] 4-甲基-N-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基]苯磺酰胺;以及

[0226] N-(2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺。

[0227] 本发明第一方面的第十八实施方案是化合物6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)吡啶-3-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0228] 本发明第一方面的第十九实施方案是化合物4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0229] 本发明第一方面的第二十实施方案是化合物N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0230] 本发明第一方面的第二十一实施方案是化合物N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)-4-甲基苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0231] 本发明第一方面的第二十二实施方案是化合物N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0232] 本发明第一方面的第二十三实施方案是化合物4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢)-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)苯磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0233] 本发明第一方面的第二十四实施方案是化合物6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萆-3-基)吡啶-3-磺酰胺或其药学上可接受的盐。

[0234] 本发明的第二方面的第一实施方案是药物组合物,其含有治疗有效量的第一方面的第一至第二十四实施方案中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的媒介物、稀释剂或载体。

[0235] 本发明的第三方面的第一实施方案是治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症选自帕金森病、精神分裂症、痴呆、精神病、抑郁症、躁狂症、焦虑症、运动障碍、物质滥用、物质成瘾、性功能障碍、不宁腿综合征、心血管疾病、代谢紊乱、激素紊乱、肾功能不全和糖尿病,所述方法包括向需要治疗的患者给药治疗有效量的所述第一方面的第一至第二十四实施

方案中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0236] 本发明的第三方面的第二实施方案是所述第三方面的第一实施方案的方法,其中所述疾病或病症是物质成瘾。

[0237] 本发明的第三方面的第三实施方案是所述第三方面的第二实施方案的方法,其中所述物质成瘾是复发性物质成瘾。

[0238] 本发明的第三方面的第四实施方案是所述第三方面的第二实施方案的方法,其中所述物质成瘾是酒精、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、阿片样物质、大麻或尼古丁成瘾。

[0239] 本发明的第四方面的第一实施方案是化合物或所述化合物的药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途,其中所述化合物如所述第一方面的第一至第二十四实施方案中任一项所定义,所述疾病或病症选自帕金森病、精神分裂症、痴呆症、精神病、抑郁症、躁狂症、焦虑症、运动障碍、药物滥用、物质成瘾、性功能障碍、不宁腿综合征、心血管疾病、代谢紊乱、激素紊乱、肾功能不全和糖尿病。

[0240] 本发明的第四方面的第二实施方案是所述第四方面的第一实施方案的用途,其中所述疾病或病症是物质成瘾。

[0241] 本发明的第四方面的第三实施方案是所述第四方面的第二实施方案的用途,其中所述物质成瘾是复发性物质成瘾。

[0242] 本发明的第四方面的第四实施方案是所述第四方面的第二实施方案的用途,其中所述物质成瘾是酒精、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、阿片样物质、大麻或尼古丁成瘾。

[0243] 本发明的第五方面的第一实施方案是化合物或所述化合物的药学上可接受的盐用于治疗疾病或病症的用途,其中所述化合物如所述第一方面的第一至第二十四实施方案中任一项所定义,所述疾病或病症选自帕金森病、精神分裂症、痴呆症、精神病、抑郁症、躁狂症、焦虑症、运动障碍、药物滥用、物质成瘾、性功能障碍、不宁腿综合征、心血管疾病、代谢紊乱、激素紊乱、肾功能不全和糖尿病。

[0244] 本发明的第五方面的第二实施方案是所述第五方面的第一实施方案的用途,其中疾病或病症是物质成瘾。

[0245] 本发明的第五方面的第三实施方案是所述第五方面的第二实施方案的用途,其中所述物质成瘾是复发性物质成瘾。

[0246] 本发明的第五方面的第四实施方案是所述第五方面的第二实施方案的用途,其中所述物质成瘾是酒精、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、阿片样物质、大麻或尼古丁成瘾。

[0247] 本发明还提供本发明第二方面的组合物(例如药物组合物),其含有式I的新化合物(包括其药学上可接受的盐)。因此,在一实施方案中,本发明提供药物组合物,其含有(治疗有效量的)式I的新化合物(或其药学上可接受的盐)并任选地含有药学上可接受的载体在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其含有(治疗有效量的)式I的化合物(或其药学上可接受的盐),任选地含有药学上可接受的载体和任选存在的至少一种其它药物或药剂(例如,用于治疗成瘾的药物、用于治疗冲动控制障碍的药物或者如本文所述的抗精神病药剂或抗精神分裂症药剂)。在一实施方案中,所述其它药物或药剂是用于治疗成瘾的药物。在一实施方案中,所述其它药物或药剂是用于治疗冲动控制障碍的药物。在又一实施方案中,所述其它药物或药剂是如本文所述的抗精神分裂症药剂。

[0248] 药学上可接受的载体可含有任何常规的药物载体或赋形剂。合适的药物载体包括

惰性稀释剂或填充剂、水和各种有机溶剂(例如水合物和溶剂化物)。若需要,所述药物组合物可含有其它成分,例如调味剂、粘合剂、赋形剂等因此,对于口服给药,可将含有多种赋形剂(例如柠檬酸)的片剂与多种崩解剂(例如淀粉、海藻酸及某些复合硅酸盐)以及粘合剂(例如蔗糖、明胶及阿拉伯胶)一起使用。此外,润滑剂(例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石)常可用于压片的目的。相似类型的固体组合物还可以软填充及硬填充的明胶胶囊剂形式使用。因此,材料的非限制性实例包括乳糖或乳糖及高分子量聚乙二醇。当需要将水性混悬剂或酞剂用于口服给药时,可将其中的活性化合物与多种甜味剂或调味剂、着色剂或染料和(若需要)乳化剂或助悬剂以及与稀释剂(诸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)一起组合。

[0249] 所述药物组合物可例如呈适合于口服给药的形式(如片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、持续释放制剂、溶液剂或混悬剂),适合于肠胃外注射的形式(如无菌溶液剂、混悬剂或乳剂)、适合于局部给药的形式(如软膏剂或乳膏剂)或适合于直肠给药的形式(如栓剂)。

[0250] 示例性肠胃外给药形式包括活性化合物于无菌水溶液(例如丙二醇或葡萄糖水溶液)中的溶液剂或混悬剂。若需要,这样的剂型可适当地加以缓冲。

[0251] 所述药物组合物可呈适合于单次给药精确剂量的单位剂型。本领域普通技术人员会理解,可以低于治疗剂量配制所述组合物,从而设想了多次给药。

[0252] 在一实施方案中,所述组合物含有治疗有效量的式I的化合物(或其药学上可接受的盐)及药学上可接受的载体。

[0253] 式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)为D3R调节剂。在一些实施方案中,式I的化合物为D3R拮抗剂[即结合D3R受体(对D3R受体具有亲和性)且钝化D3R受体]。如本文所用,当提及化合物时,术语“D3R调节剂”或“D3R拮抗剂”分别指的是作为D3受体调节剂或D3受体拮抗剂的化合物(即,不一定在D2样受体的亚型之间/当中是完全选择性的;例如,所述化合物可以对D3受体具有选择性,但可能并非完全如此,特别是对于密切相关的D2受体而言)。

[0254] 式I的化合物的给药可通过使得能够将所述化合物递送至作用部位的任何方法来实现。这些方法包括,例如肠道途径(例如口服途径、含服途径、唇下途径、舌下途径)、鼻内途径、吸入途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、肌肉内、血管内或输注)、鞘内途径、硬膜外途径、脑内途径、脑室内途径、局部途径和直肠给药。

[0255] 在本发明的一实施方案中,式I的化合物可由口服途径给药。

[0256] 可调整给药方案以提供最佳所需反应。例如,可施用单次推注,可随时间给药数个分剂量,或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。将肠胃外组合物配制为单位剂量形式以易于给药且使剂量均一是有利的。如本文中所使用,单位剂量形式指适合以整体剂量用于待治疗的哺乳动物个体的物理离散单元;各单元均含有与所需药物载体联合后经计算以产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。本发明的单位剂量形式的规格由多种因素支配,例如治疗剂的独特特征及要取得的特定治疗或预防效果。在本发明的一个实施方案中,式I的化合物可用于治疗人。

[0257] 要注意,剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化,且可包括单次或多次剂量。要进一步理解,对于任何特定个体,具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整,且本文中所阐述的剂量范围仅为示例

性的,并不意图限制所请求保护的组合物的范围或实践。例如,可基于药物代谢动力学或药效学参数来调整剂量,所述参数可包括临床效果,例如毒性效果和/或实验值。因此,本发明涵盖如本领域技术人员所确定的患者内剂量递增。确定给药化学治疗剂的适当剂量及方案为相关领域中所熟知的,且一旦提供本文中公开的教导,则本领域技术人员会理解所述适当剂量及方案涵盖于其中。

[0258] 所给药的式I的化合物的量取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、所述化合物的给药速率、处置及处方医师的判断。一般而言,有效剂量为约0.0001至约50mg/kg体重/日,例如约0.01至约10mg/kg/日(单次或分次给药)。对70kg的人而言,这合计为约0.007mg/日至约3500mg/日,例如约0.7mg/日至约700mg/日。在一些情况下,低于前述范围的下限的剂量水平可能是足够的,而在其它情况下,仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量,条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

[0259] 如本文中所使用,术语“组合疗法”指将式I的化合物与至少一种其它药物或药剂(例如抗精神分裂症药剂)顺序或同时给药。

[0260] 本发明包括式I的化合物(或其药学上可接受的盐)与一或多种其它药物活性剂的组合的用途。若给药活性剂的组合,则所述活性剂可以分开的剂型顺序或同时给药或组合在单个剂型中。相应地,本发明还包括药物组合物,其含有一定量的:(a) 第一药剂,其含有式I的化合物或其药学上可接受的盐;(b) 第二药物活性剂;及(c) 药学上可接受的载体、媒介物或稀释剂。

[0261] 根据要治疗的疾病、病症或病况,可选择多种药物活性剂以与式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)组合使用。可与本发明的组合物组合使用的药物活性剂包括(但不限于):

[0262] (i) 乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如盐酸多奈哌齐(ARICEPT、MEMAC);或腺苷A_{2A}受体拮抗剂,例如普瑞丁奈(SCH 420814)或SCH 412348;

[0263] (ii) 淀粉样蛋白- β (或其片段),例如与结合pan HLA DR的表位(PADRE)缀合的A β ₁₋₁₅,以及ACC-001(Elan/Wyeth);

[0264] (iii) 淀粉样蛋白- β (或其片段)的抗体,例如巴匹珠单抗(还称为AAB-001)及AAB-002(Wyeth/Elan);

[0265] (iv) 淀粉样蛋白减少剂或抑制剂(包括减少淀粉样蛋白产生、蓄积及纤维化的那些),例如colostrinin及bisnorcymserine(还称为BNC);

[0266] (v) α -肾上腺素能受体激动剂,例如可乐定(CATAPRES);

[0267] (vi) β -肾上腺素能受体阻断剂(β -阻滞剂),例如卡替洛尔;

[0268] (vii) 抗胆碱能药,例如阿米替林(ELAVIL、ENDEP);

[0269] (viii) 抗惊厥药,例如卡马西平(TEGRETOL、CARBATROL);

[0270] (ix) 抗精神病药,例如鲁拉西酮(还称为SM-13496;Dainippon Sumitomo);

[0271] (x) 钙通道阻滞药,例如尼伐地平(ESCOR、NIVADIL);

[0272] (xi) 儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂,例如托卡朋(TASMAR);

[0273] (xii) 中枢神经系统兴奋剂,例如咖啡因;

[0274] (xiii) 皮质类固醇,例如泼尼松(STERAPRED、DELTASONE);

[0275] (xiv) 多巴胺受体激动剂,例如阿扑吗啡(APOKYN);

- [0276] (xv) 多巴胺受体拮抗剂,例如丁苯那嗪(NITOMAN、XENAZINE、诸如喹硫平的多巴胺D2拮抗剂);多巴胺D3拮抗剂或部分激动剂,例如BP 897、PG 619、YQA14、RGH 188(卡利普嗪)、[3H]LS-3-134、SB277011A、GSK598809、丁螺环酮(Buspar®)、NGB 2904、CJB 090、PG01037、PG 622、R-PG 648、BAK 2-66、S33138、BP1.4979、SR 21502;
- [0277] (xvi) 多巴胺重摄取抑制剂,例如顺丁烯二酸诺米芬辛(MERITAL);
- [0278] (xvii) γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂,例如巴氯芬(LIORESAL、KEMSTRO);
- [0279] (xviii) 组胺3(H3)拮抗剂,例如ciproxifan;
- [0280] (xix) 免疫调节剂,例如格拉默醋酸盐(还称为共聚物-1;COPAXONE);
- [0281] (xx) 免疫抑制剂,例如甲氨蝶呤(TREXALL、RHEUMATREX);
- [0282] (xxi) 干扰素,包括干扰素 β -1a(AVONEX、REBIF)及干扰素 β -1b(BETASERON、BETAFERON);
- [0283] (xxii) 左旋多巴(或其甲酯或乙酯),单独或与DOPA脱羧酶抑制剂组合(例如卡比多巴(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA));
- [0284] (xxiii) N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,例如美金刚(NAMENDA、AXURA、EBIXA);
- [0285] (xxiv) 单胺氧化酶(MAO)抑制剂,例如司来吉兰(EMSAM);
- [0286] (xxv) 毒蕈碱受体(尤其M1亚型)激动剂,诸如氯贝胆碱(DUVOID、URECHOLINE);
- [0287] (xxvi) 神经保护性药物,诸如2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-酮衍;
- [0288] (xxvii) 烟碱受体激动剂,例如地棘蛙素;
- [0289] (xxviii) 去甲肾上腺素(norepinephrine)重摄取抑制剂,例如托莫西汀(STRATTERA);
- [0290] (xxix) 磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,例如PDE9抑制剂,诸如BAY 73-6691(Bayer AG)及PDE 10(例如PDE10A)抑制剂,例如罂粟碱;
- [0291] (xxx) 其它PDE抑制剂,其包括(a)PDE1抑制剂(例如长春西汀), (b)PDE2抑制剂(例如赤-9-(2-羟基-3-壬基)腺嘌呤(EHNA)), (c)PDE4抑制剂(例如咯利普兰),及(d)PDE5抑制剂(例如西地那非(VIAGRA、REVATIO));
- [0292] (xxxii) 喹啉,例如奎宁(包括其盐酸盐、二盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐及葡糖酸盐);
- [0293] (xxxiii) β -分泌酶抑制剂,例如WY-25105;
- [0294] (xxxiiii) γ -分泌酶抑制剂,例如LY-411575(Lilly);
- [0295] (xxxiv) 血清素(5-羟色胺)1A(5-HT1A)受体拮抗剂,例如螺哌隆;
- [0296] (xxxv) 血清素(5-羟色胺)4(5-HT4)受体激动剂,例如PRX-03140(Epix);
- [0297] (xxxvi) 血清素(5-羟色胺)6(5-HT6)受体拮抗剂,例如米安色林(TORVOL、BOLVIDON、NORVAL);
- [0298] (xxxvii) 血清素(5-HT)重摄取抑制剂,例如阿拉丙酯、西酞普兰(CELEXA、CIPRAMIL);
- [0299] (xxxviii) 营养因子,例如神经生长因子(NGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF; ERSOFERMIN)、神经营养因子-3(NT-3)、心脏营养素-1、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经鞘胚素、镍纹蛋白及胶质细胞衍生的神经营养因子(GDNF),及刺激营养因子产生的药剂,诸如丙戊茶碱;等。

[0300] (xxxxix) 用于治疗各种药物成瘾的药物,如美沙酮、丁丙诺啡 (Suboxone® and Subutex®)、纳洛酮(Narcan®, Evzio®)、纳曲酮(ReVia®)、左旋- α 乙酰基甲醇 (LAAM)、安非他酮(Wellbutrin®, Buproban®, Aplenzin®, Budeprion®, Zyban®)、伐伦克林(Chantix®)、尼古丁贴剂或咀嚼口胶剂、阿坎酸(Campral®)、双硫仑(Antabuse®)和托吡酯(Topamax®)。

[0301] 式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)任选地与另一种活性剂组合使用。这样的活性剂可为例如非典型抗精神病药剂、抗帕金森病药剂或抗阿尔茨海默病药剂。相应地,本发明的另一实施方案提供治疗D3介导的病症(例如与D3相关的神经及精神病症)的方法,其包括向哺乳动物给药有效量的式I的化合物(包括其药学上可接受的盐),且还包括给药另一种活性剂。

[0302] 如本文中所使用,术语“另一种活性剂”指可用于治疗个体病症的除式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)以外的任何治疗剂。所述另一种治疗剂的实例包括用于治疗成瘾的药物、用于治疗冲动控制障碍的药物、抗抑郁药、抗精神病(例如抗精神分裂症)药、抗疼痛剂、抗帕金森病药剂、抗LID(左旋多巴诱导的运动障碍)剂、抗阿尔茨海默病药剂及抗焦虑剂。可与本发明的化合物组合使用的特定类别的抗抑郁药的实例包括去甲肾上腺素重摄取抑制剂、选择性血清素重摄取抑制剂(SSRI)、NK-1受体拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶的可逆性抑制剂(RIMA)、血清素及去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)、促皮质素释放因子(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂及非典型抗抑郁药。适合的去甲肾上腺素重摄取抑制剂包括叔胺三环药及仲胺三环药。适合的叔胺三环药及仲胺三环药的实例包括阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙米嗪、曲米帕明、度硫平、布替林、伊普吲哚、洛非帕明、去甲替林、普罗替林、阿莫沙平、地昔帕明及马普替林。适合的选择性血清素重摄取抑制剂的实例包括氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀及舍曲林。单胺氧化酶抑制剂的实例包括异卡波肼、苯乙肼及tranylcyclopramine。适合的单胺氧化酶的可逆性抑制剂的实例包括吗氯贝胺。适合用于本发明的血清素及去甲肾上腺素重摄取抑制剂的实例包括文拉法辛。适合的非典型抗抑郁药的实例包括安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮及维洛沙秦。抗阿尔茨海默病药剂的实例包括Dimebon、NMDA受体拮抗剂(例如美金刚);及胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐及加兰他敏)。可与本发明的化合物组合使用的适合类别的抗焦虑剂的实例包括苯二氮草类及血清素1A(5-HT_{1A})激动剂或拮抗剂(特别是5-HT_{1A}部分激动剂),及促皮质素释放因子(CRF)拮抗剂。适合的苯二氮草类包括阿普唑仑、氯氮卓、氯硝西洋、氯胺丁酯、安定、哈拉西洋、劳拉西洋、奥沙西洋及普拉西洋。适合的5-HT_{1A}受体激动剂或拮抗剂包括丁螺酮、氟辛克生、吉哌隆及伊茨匹隆。适合的非典型抗精神病药包括帕利哌酮、联苯芦诺、齐拉西酮、利培酮、阿立哌唑、奥氮平及喹硫平。适合的烟碱乙酰胆碱激动剂包括异丙克朗、伐尼克兰及MEM 3454。抗疼痛剂包括普瑞巴林、加巴喷丁、可乐定、新斯的明、巴氯芬、咪达唑仑、氯胺酮及齐考诺肽。适合的抗帕金森病药剂的实例包括L-DOPA(或其甲酯或乙酯)、DOPA脱羧酶抑制剂(例如卡比多巴(SINEMET、CARBILEV、PARCOPA)、腺苷A_{2A}受体拮抗剂[例如普瑞丁奈(SCH 420814)或SCH 412348]、苄丝肼(MADOPAR)、 α -甲基多巴、单氟甲基多巴、二氟甲基多巴、溴克立新或间羟基苄肼)、多巴胺激动剂[诸如阿扑吗啡(APOKYN)、溴隐亭(PARLODEL)、卡麦角林(DOSTINEX)、二氢昔啶、双氢麦角隐亭、非诺多洋(CORLOPAM)、利舒脲(DOPERGIN)、培高莱(PERMAX)、吡贝地尔(TRIVASTAL、TRASTAL)、普拉克索(MIRAPEX)、喹吡罗、罗匹尼罗

(REQUIP)、罗替高汀 (NEUPRO)、SKF-82958 (GlaxoSmithKline) 及沙立佐坦]、单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂 [例如司来吉兰 (EMSAM)、盐酸司来吉兰 (L-司来吉兰 (L-deprenyl)、ELDEPRYL、ZELAPAR)、二甲基司来吉兰、溴法罗明、苯乙肼 (NARDIL)、反苯环丙胺 (PARNATE)、吗氯贝胺 (AURORIX、MANERIX)、贝氟沙通、沙非胺、异卡波肼 (MARPLAN)、尼亚拉胺 (NIAMID)、雷沙吉兰 (AZILECT)、异丙异烟肼 (MARSILID、IPROZID、IPRONID)、CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici)、异丙氯肼、托洛沙酮 (HUMORYL、PERENUM)、二苯美伦、脱氧鸭嘴花碱、哈尔明 (还称为骆驼蓬碱或 banasterine)、哈马灵、利奈唑胺 (ZYVOX、ZYVOXID) 及帕吉林 (EUDATIN、SUPIRDYL)]、儿茶酚 O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂 [诸如托卡朋 (TASMAR)、恩他卡朋 (COMTAN) 及托酚酮]、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂 [诸如金刚烷胺 (SYMMETREL)]、抗胆碱能药 [诸如阿米替林 (ELAVIL、ENDEP)、布替林、甲磺酸苄托品 (COGENTIN)、苯海索 (ARTANE)、苯海拉明 (BENADRYL)、奥芬那君 (NORFLEX)、莨菪碱、阿托品 (ATROPEN)、东莨菪碱 (TRANSDERM-SCOP)、溴化甲基东莨菪碱 (PARMINE)、双环维林 (BENTYL、BYCLOMINE、DIBENT、DILOMINE、托特罗定 (DETROL)、奥昔布宁 (DITROPAN、LYRINEL XL、OXYTROL)、喷噻溴铵、丙胺太林 (PRO-BANTHINE)、赛克力嗪、盐酸丙米嗪 (TOFRANIL)、顺丁烯二酸丙米嗪 (SURMONTIL)、洛非帕明、地昔帕明 (NORPRAMIN)、多塞平 (SINEQUAN、ZONALON)、曲米帕明 (SURMONTIL) 及格隆溴铵 (ROBINUL)] 或其组合。抗精神分裂症药剂的实例包括齐拉西酮、利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、阿塞那平、布南色林或伊洛哌酮。一些其它的“另一种活性剂”实例包括利凡斯的明 (Exelon)、氯氮平、左旋多巴、罗替戈汀、Aricept、哌甲酯、美金刚、米那普仑、胍法辛、安非他酮和阿托西汀。

[0303] 如上所述,式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)可与本文中描述的一或多种其它药剂组合使用。当使用组合疗法时,一或多种其它药剂可与本发明的化合物顺序或同时给药。在一实施方案中,在给药本发明的化合物之前,向哺乳动物(例如人)给药本发明的化合物。在另一实施方案中,在给药本发明的化合物之后,向哺乳动物给药本发明的化合物。在另一实施方案中,在给药本发明的化合物或其药学上可接受的盐的同时向哺乳动物(例如人)给药其它药剂。

[0304] 本发明还提供药物组合物,其用于治疗哺乳动物(包括人)的成瘾,所述药物组合物含有一定量的如上文所定义的式I的化合物(或其药学上可接受的盐)(包括所述化合物或其药学上可接受的盐的水合物、溶剂合物及多晶型物)与一或多种(例如一至三种)用于治疗成瘾的药物(例如美沙酮、丁丙诺啡、纳洛酮、纳曲酮、左旋- α -乙酰基美沙醇(LAAM)、安非他酮、伐伦克林、尼古丁贴片或咀嚼口胶剂、阿坎酸、双硫仑和托吡酯)的组合,其中所述活性剂以及所述组合(作为整体服用时)的量对治疗成瘾而言是治疗有效的。所述药物组合物中使用的其它药剂的选择可以针对正在治疗的特定成瘾。

[0305] 本发明还提供用于治疗哺乳动物(包括人)的冲动控制障碍(包括间歇性爆发性障碍、盗窃狂、病理性赌博、狂热症、拔毛癖和强迫性皮肤搔抓症(dermatillomania)等疾病)的药物组合物,其含有一定量的如上定义的式I的化合物(或其药学上可接受的盐)(包括所述化合物或其药学上可接受的盐的水合物、溶剂化物和晶型物)与一种或多种(例如一至三种)用于治疗冲动控制障碍的药剂(例如氯米帕明、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、匹莫齐特、抗惊厥药(例如托吡酯)、抗精神病药和抗焦虑药(如苯二氮䓬类))的组合,其中所述活性剂以及所述组合(作为整体服用时)的量对治疗冲动控制障碍而言是治疗

有效的。

[0306] 应理解,上述式I的化合物不限于所示的特定立体异构体(例如,对映异构体或阻转异构体),还包括所有立体异构体及其混合物。

[0307] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可通过本领域类似已知的各种方法制备。下面描述的反应路线以及有机化学领域中已知的合成方法或本领域普通技术人员熟悉的修饰和衍生化说明了制备所述化合物的方法。其他的,包括其一些改进,对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0308] 本文使用的起始原料是可商购的或可以通过本领域已知的常规方法制备(例如标准参考书中公开的那些方法,例如COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XIII (Wiley-Interscience出版))。优选的方法包括但不限于下面描述的那些。

[0309] 制备本发明化合物的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂在进行反应的温度下可与原料(反应物)、中间体或产物基本上不反应,例如,温度范围可以从溶剂的冷冻温度到溶剂的沸腾温度。指定的反应可以在一种溶剂中或一种以上溶剂的混合物中进行。通过考虑特定的反应步骤,本领域技术人员可以选择用于所述特定反应步骤的合适溶剂。

[0310] 在任何以下合成程序期间,可能必要的和/或合乎需要的是保护任何有关分子中的敏感或反应性基团。这可以通过常规保护基团实现,例如T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 1981; T.W.Greene及P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 1991; T.W.Greene及P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 1999; 和 T.W.Greene及P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley&Sons, 2007中描述的那些,这些通过援引加入本文。

[0311] 本发明化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或互变异构体和放射性同位素可根据下文讨论的反应路线制备。除非另有说明,否则所述路线中的取代基如上所定义。产物的分离和纯化通过普通技术人员已知的标准程序完成。

[0312] 本领域技术人员会认识到,在一些情况下,路线1至5中的化合物会作为非对映异构体和/或对映异构体的混合物而产生;这些可以在合成路线的各个阶段使用常规技术或这些技术的组合进行分离,例如、但不限于结晶、正相色谱、反相色谱和手性色谱,以提供本发明的单一对映异构体。

[0313] 本领域技术人员会理解,路线、方法和实施例中使用的各种符号、上标和下标是为了表示的方便和/或反映它们引入所述路线中的顺序,并不意味着必然对应于所附权利要求中的符号、上标或下标。所述路线代表着可用于合成本发明化合物的方法。应理解,它们不以任何方式限制本发明的范围。

[0314] 本领域技术人员理解,一些保护基团(-Z)不能承受下文的反应路线中描述的一些反应条件。因此,可能需要一些保护基团操作以充分完成合成。由于多种保护-去保护可能性,将不会明确地描述这些操作。

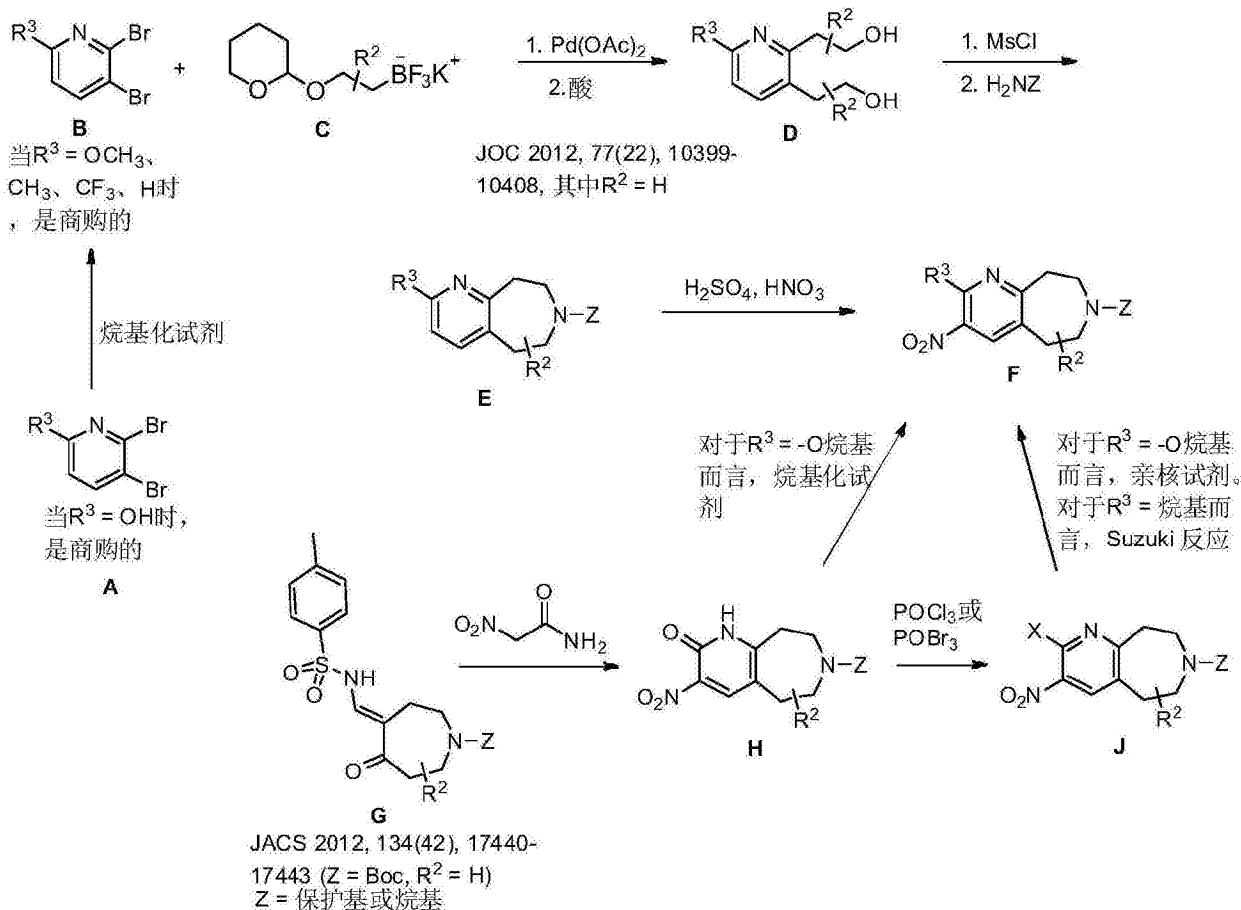
[0315] 下面的路线1说明了由商购原料A或B获得中间体硝基-吡啶基氮杂萘F的两种方法。二溴吡啶酮A(其中R³是OH)可商购。在碱的存在下和可能的添加剂(例如碳酸银)的存在下,用适当的烷基化试剂(例如烷基卤)处理A(Synthesis 2009, 16, 2725-2728; Journal of

Medicinal Chemistry 2003,46 (6) ,921-924),可以得到所需的二溴烷氧基吡啶B。或者,一些二溴吡啶可商购并可直接用作制备氮杂萘F的起始点。然后,如JOC 2012,77 (22) ,10399-10408中所述,二溴吡啶B可以与四氢吡喃保护的三氟硼酸盐C进行钯介导的偶联。在酸性含水条件下除去四氢吡喃保护基提供中间体D。中间体D用磺酰氯(例如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯)和碱处理以活化羟基,以用于在亲核试剂下的最终置换。在温和的碱性条件下用胺源处理二磺酸酯以置换磺酸酯并提供环化的氮杂萘环,其提供通式E的化合物。在例如WO 2008051547、CN 101712675、WO 2008038051、WO 2007028132和WO 2005058328的参考文献中已经描述了从二醇到氮杂萘的类似转化的实例。胺源(如图所示,NH₂Z)的范围可以从简单的氨、具有所需的R¹基团的烷基胺(即,Z是R¹烷基)到各种经保护的胺,取决于随后将要进行的化学类型。然后可以在标准硝化条件下(HNO₃、H₂SO₄、纯净或用溶剂,通常在<室温下起始)硝化式E的化合物,得到式F的硝基中间体。

[0316] 或者,可以通过从式G的氮杂环萘酮起始合成式F的化合物,已在先前文献中描述其合成(JACS 2012,134 (42) ,17440-17443)。从室温到150°C下,在碱性条件下,用硝基乙酰胺处理式G的化合物,得到式H的吡啶酮氮杂萘。当需要其中R³为合适的烷氧基(例如C₁-C₆烷氧基)的化合物时,吡啶酮H可通过用烷基卤和碱处理而烷基化,得到式F的化合物。化合物H也可以在20°C至~100°C的温度下,在纯净条件下或在合适的溶剂中,用三氯化磷、三溴氧化磷或五氧化二磷和四丁基溴化铵处理,以提供化合物J,其中X是Cl或Br。当R³是合适的烷氧基时,中间体J可以在通常的亲核芳族取代反应(S_NAr实施例:Australian Journal of Chemistry 2003,56 (9) ,913-916;European Journal of Organic Chemistry 2004,16, 3477-3483;Journal of Organic Chemistry 2003,68 (18) ,7119-7122)条件下用适当的醇处理,得到化合物F。中间体J也可用于Suzuki-Miyaura型反应(Chemical Society Reviews 2014,43,412-443;Accounts of Chemical Research 2013,46,2626-2634),其中钯源、适当的膦配体、碱和适当的硼酸酯[B(OR)₂R₃]可用于连接合适的R³烷基基团。

[0317] 路线1

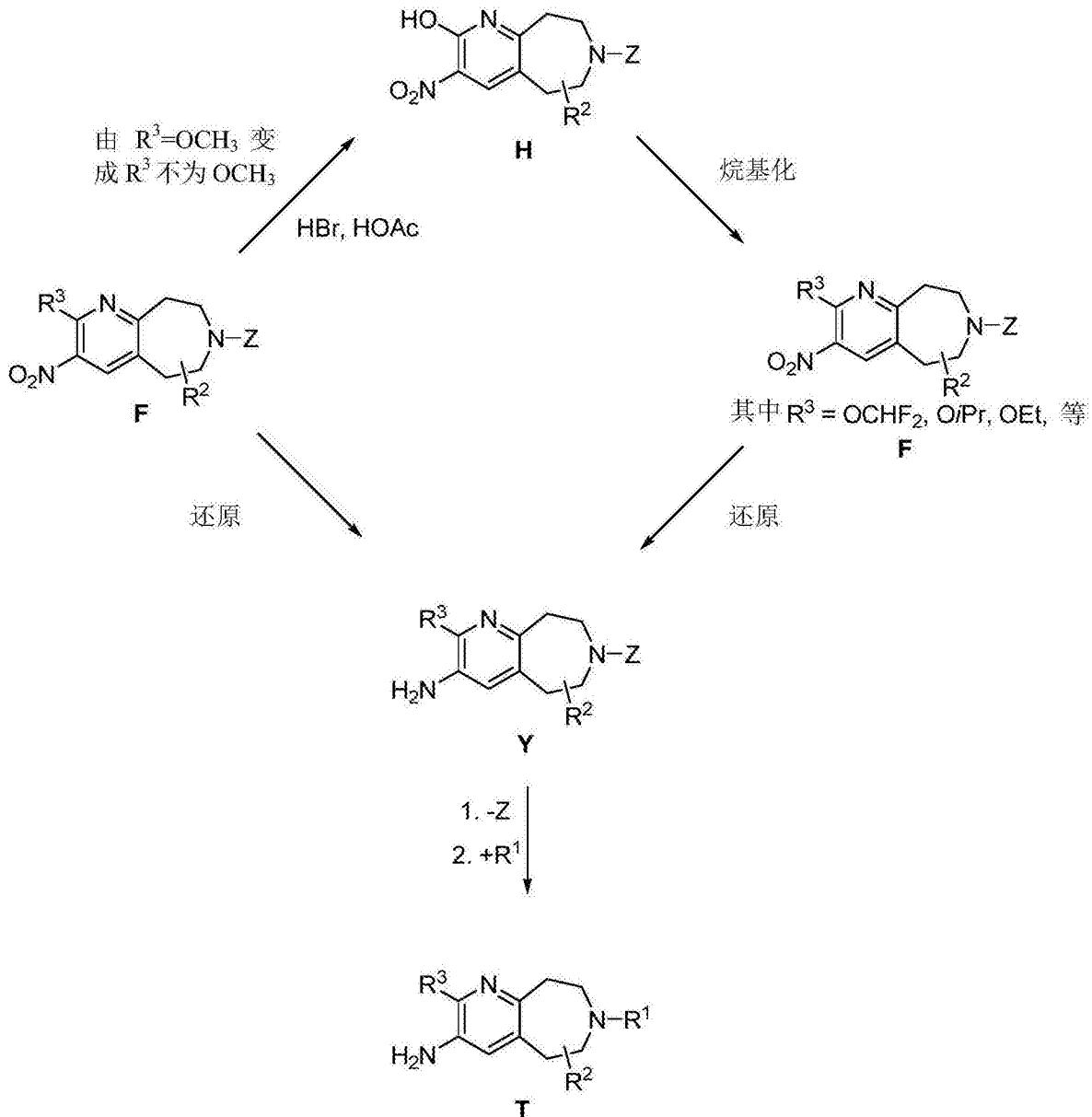
[0318]



[0319] 路线2描述了将中间体F转化为中间体T的合成操作。当取代基 R^3 是甲氧基而不是所需的最终取代基时,可以使用许多已知的方法除去甲氧基的甲基部分,例如通过在升高的温度下用氢溴酸和乙酸处理(WO 2013025733)或者通过在升高的温度下用对甲苯磺酸和氯化锂处理(Synthetic Communications 2011,41(12),1852-1857),得到式H的硝基吡啉酮氮杂萘中间体。然后,在碱的存在下和可能的添加剂(例如碳酸银)的存在下,用适当的烷基化试剂(例如烷基卤)处理H,可以将化合物H转化为所需的中间体F(Synthesis 2009,16,2725-2728;Journal of Medicinal Chemistry 2003,46(6),921-924)。然后,在氢气存在下通过用钯碳或雷尼镍处理(Tetrahedron 1997,53(37),12505-12524;Journal of Medicinal Chemistry 2005,48(6),1948-1964),或通常在酸源存在下通过用金属(例如铁、锡或锌)处理(Organic Letters 2009,11(22)5142-5145;ACS Medicinal Chemistry Letters 2010,1(1),39-43;WO 2008038051),可以将中间体F的硝基还原成所需的式Y的胺。如果中间体Y含有Z,其中基团Z是保护基团,则可以除去所述保护基团,然后可以通过引入所需的烷基卤(WO 2014188173,Journal of Medicinal Chemistry 2014,57(24),10424-10442;ACS Medicinal Chemistry Letters 2014,5(4),304-308),或通过与适当的醛缩合,然后用适当的还原剂处理(Journal of Medicinal Chemistry 2015,58(20),8236-8256;European Journal of Medicinal Chemistry 2014,85,16-26;Chemical Biology&Drug Design 2014,83(2),149-153),掺入所需的 R^1 取代基以提供中间体T。

[0320] 路线2

[0321]

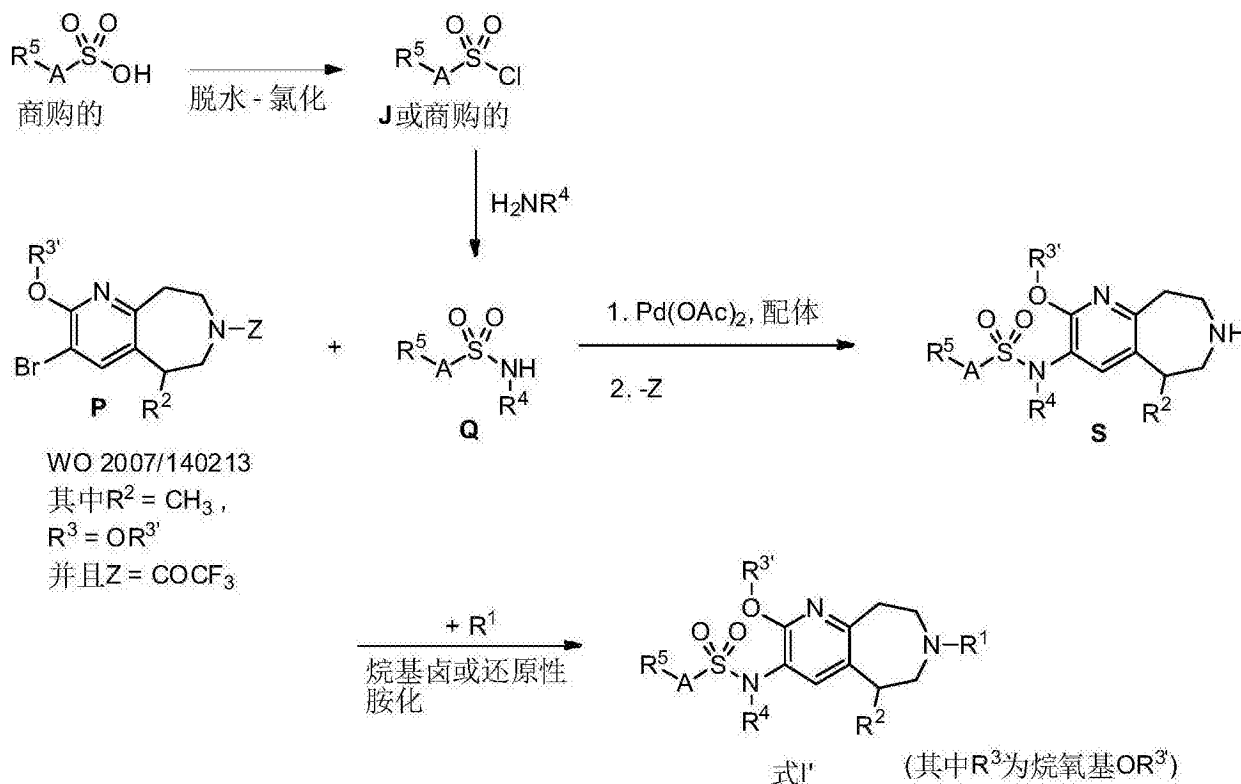


[0322] 路线3描述了式I'的化合物的合成路线,所述化合物是式I的化合物,其中 R^3 是在该路线中表示为 $\text{OR}^{3'}$ 的合适的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基。先前已经描述了式P的化合物的合成(WO 2007/140213)。式Q的磺酰胺是非常常见的反应物,并且这些中大量的是可商购的。如果所需的式Q的化合物不可商购,它可以由式J的磺酰氯合成,所述磺酰氯来自商业来源或来自在用氯化试剂(例如三氯化磷、五氯化磷或亚硫酸氯)处理时从磺酸向相应的式J的磺酰氯的转化(参见例如WO 2015007668、WO2014082379、WO 2014106800)。在钯催化剂、适当的配体和碱的存在下,在Hartwig-Buchwald型偶联反应中,用式Q的适当磺酰胺对式P的中间体进行处理,以将所需的磺酰胺连接到吡啶基氮杂萘核上(参见例如Organic Letters 2011,13(10),2564-2567;WO 2010106436;Tetrahedron Letters 2008,49(31),4585-4587)。已经描述了磺酰胺和芳基溴化物之间的类似偶联,通常在高温下使用铜、合适的配体和碱(Tetrahedron 2005,46(43),7295-7298;Journal of Chemical Sciences 2010,122(2),143-148;Tetrahedron Letters 2003,44(16),3385-3386)。必要时除去保护基团,得到通

式S的化合物。然后,通过用所需的烷基卤处理胺S (WO 2014188173, Journal of Medicinal Chemistry 2014, 57 (24), 10424-10442; ACS Medicinal Chemistry Letters 2014, 5 (4), 304-308), 或通过与适当的醛缩合, 然后用还原剂处理 (Journal of Medicinal Chemistry 2015, 58 (20), 8236-8256; European Journal of Medicinal Chemistry 2014, 85, 16-26; Chemical Biology & Drug Design 2014, 83 (2), 149-153), 可以将式S的化合物转化为具有所需的R¹取代基的式I'的化合物。

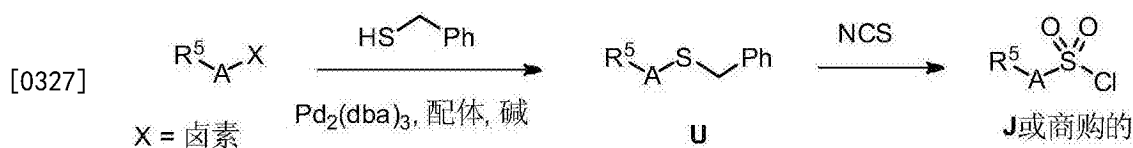
[0323] 路线3

[0324]



[0325] 路线4描述了不可商购的磺酰氯的替代合成路径, 其可用于提供某些式I的化合物。通常在升高的温度下使用催化剂 (例如各种钯或铜催化剂) 合适的配体、碱和溶剂, 可以使适当取代的芳基卤化物 (例如氯化物、溴化物或碘化物) 与硫醇 (例如苄基硫醇, 如所示, 或对甲氧基苄基硫醇)、偶联 (Journal of Organic Chemistry 2011, 76 (11), 4371-4378; Tetrahedron Letters 2007 48 (40), 7199-7202; Tetrahedron 2005, 61 (22), 5253-5259), 得到中间体U。可以用氧化剂和氯化物源处理中间体U, 得到所需的磺酰氯J。这种转化的代表性文献实例包括: Tetrahedron 2010 51 (2), 418-421; Tetrahedron 1998 54 (45), 13737-13750; Journal of Organic Chemistry 1996, 61 (26), 9289-9292。

[0326] 路线4



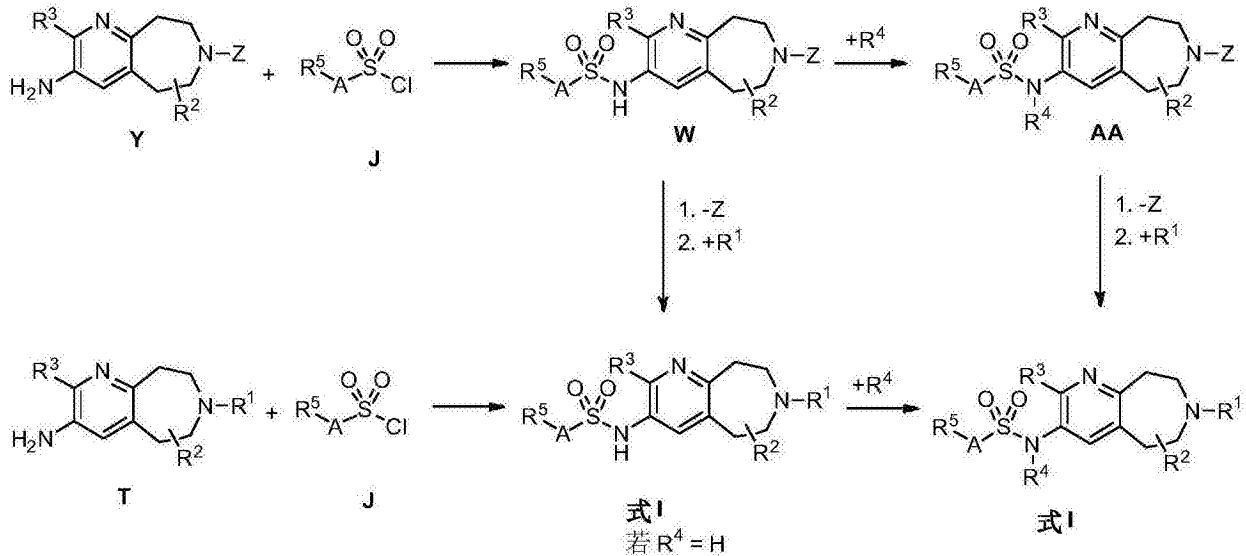
[0328] 路线5描述了合成式I化合物的其它方法。通过在0℃至100℃的温度下在适当的溶剂中 (有或无碱) 将受保护的中间体Y与所需的磺酰氯J混合而使两者反应, 得到中间体W。类

似缩合的实例是本领域已知的并且已在参考文献中描述,例如Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2009 19 (22),6452-6458;WO 2008038051;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007,17 (2),400-405。如果需要其中R⁴是氢的式I化合物,则可以将中间体W去保护,并且可以通过用所需的烷基卤处理所得的胺(WO 2014188173;Journal of Medicinal Chemistry 2014,57 (24),10424-10442;ACS Medicinal Chemistry Letters 2014,5 (4),304-308),或者与适当的醛缩合,然后用适当的还原剂处理(类似的还原胺化在参考文献中描述,例如:Journal of Medicinal Chemistry 2015,58 (20),8236-8256;European Journal of Medicinal Chemistry 2014,85,16-26;Chemical Biology&Drug Design 2014,83 (2),149-153),引入所需的R¹取代基,得到其中R⁴是氢的式I化合物。如果需要R⁴是烷基,则可以在所需的烷基卤存在下(参见例如US 20050137186;WO 2005118549)或者在Mitsunobu条件下处理中间体W(参见例如WO 2003068732;WO 2003068732)用碱(例如氢氧化钠)处理中间体W,其中所需的R⁴烷基来自用适当的醇处理W以得到中间体AA。将AA去保护,然后通过用所需的烷基卤处理所得到的胺(WO 2014188173,Journal of Medicinal Chemistry 2014,57 (24),10424-10442;ACS Medicinal Chemistry Letters 2014,5 (4),304-308)或者与适当的醛缩合,然后用还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)处理(类似的还原胺化已经描述过:Journal of Medicinal Chemistry 2015,58 (20),8236-8256;European Journal of Medicinal Chemistry 2014,85,16-26;Chemical Biology&Drug Design 2014,83 (2),149-153),加入所需的R¹取代基,得到其中R⁴是烷基的式I化合物。

[0329] 当所需的R¹基团已经存在于氮杂葑(即中间体T)上时,在0℃至100℃的温度下在适当的溶剂中用所需的磺酰氯J(有或无碱)处理,得到其中R⁴是氢的式I的化合物(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2009 19 (22),6452-6458;WO2008038051;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007,17 (2),400-405)。当需要其中R⁴为合适的烷基的式I化合物时,可在所需的烷基卤存在下(参见例如US20050137186;WO 2005118549)或者在Mitsunobu条件下(参见例如WO 2003068732;WO 2003068732)用碱(例如氢氧化钠)处理其中R⁴为氢的式I化合物,其中所需的R⁴烷基来自用所需的醇的处理其中R⁴为氢的式I化合物,从而得到所需的R⁴为烷基的式I化合物。

[0330] 路线5

[0331]



[0332] 如本文中所使用,术语“反应(reacting/reaction/reacted)”是指使所指定的化学反应物混合在一起以进行化学转换来产生与最初引入系统中的任何化合物不同的化合物。反应可在存在或不存在溶剂下进行。

[0333] 式I的化合物可以立体异构体(例如阻转异构体、外消旋体、对映异构体或非对映异构体)的形式存在。制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由适合的光学纯前体进行手性合成,或使用例如手性高效液相色谱法(HPLC)或手性超临界流体色谱法来拆分外消旋体。或者,外消旋体(或外消旋前体)可与适合的光学活性化合物(例如乙醇)反应,或在化合物含有酸性或碱性基团的情况下与酸或碱(诸如酒石酸或1-苯乙胺)反应。所得非对映异构体混合物可通过色谱法和/或分步结晶来分离,且通过本领域技术人员熟知的手段将非对映异构体中之一或二者转化为相应的纯对映异构体。式I的手性化合物(及其手性前体)可使用色谱法(通常为HPLC)在不对称树脂上以对映异构富集形式获得,其中流动相由烃(通常为庚烷或己烷)组成且含有0%至50%(通常2%至20%)2-丙醇及0%至5%烷基胺(通常0.1%二乙胺)。浓缩洗脱物得到富集的混合物。立体异构聚结物可通过本领域技术人员已知的常规技术来分离。参见例如E.L.Eliel及S.H.Wilen的Stereochemistry of Organic Compounds(Wiley, New York, 1994),其公开内容通过援引整体加入本文。适合的立体选择技术为本领域普通技术人员所熟知。

[0334] 当式I的化合物含有烯基或亚烯基(亚烷基)时,可能有几何顺/反(或Z/E)异构体。顺/反异构体可通过本领域技术人员熟知的常规技术(例如色谱法及分步结晶)来分离。本发明的盐可根据本领域技术人员已知的方法来制备。

[0335] 性质上为碱性的式I的化合物能够与多种无机酸及有机酸形成多种盐。尽管这样的盐在向动物给药时必须为药学上可接受的,在实践中常常需要首先由反应混合物分离呈药学上不可接受的盐的形式的本发明的化合物,然后通过用碱性试剂处理来简单地将后者(所述药学上不可接受的盐)转化回为游离碱化合物,随后将后者游离碱转化为药学上可接受的酸加成盐。本发明的碱性化合物的酸加成盐可通过在水性溶剂介质中或在适合的有机溶剂(例如甲醇或乙醇)中用基本上等量的所选择的无机酸或有机酸处理该碱性化合物来制备。在蒸发溶剂之后,获得所需固体盐。所需酸盐还可通过向所述游离碱于有机溶剂中的

溶液添加适当的无机酸或有机酸而由所述溶液中沉淀。

[0336] 若本发明的化合物为碱,则所需药学上可接受的盐可通过本领域中可获得的任何适合的方法来制备,例如用无机酸或有机酸来处理游离碱,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸例如乙酸、顺丁烯二酸、丁二酸、苦杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、异烟酸、乳酸、泛酸、抗坏血酸、2,5-二羟基苯甲酸、葡糖酸、葡糖二酸、甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸及双羟萘酸[即4,4'-甲烷二基双(3-羟基萘-2-甲酸)],吡喃糖苷酸(例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(例如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)芳族酸(例如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如乙磺酸)等。

[0337] 性质上为酸性的那些式I的化合物能够与多种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这样的盐的实例包括碱金属盐或碱土金属盐,特别是钠盐及钾盐。这些盐全部通过常规技术来制备。用作制备本发明的药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱为与酸性的式I化合物形成无毒碱盐的那些。这些盐可通过任何适合的方法来制备,例如用无机碱或有机碱来处理所述游离酸,所述碱例如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。这些盐还可通过用含有所需药理学上可接受的阳离子的水溶液处理相应酸性化合物,然后(例如在减压下)将所得溶液蒸发至干燥来制备。或者,其还可通过将所述酸性化合物的低级烷醇溶液与所需的碱金属醇盐混合在一起,然后以与之前相同的方式将所得溶液蒸发至干燥来制备。在任一情况下,使用化学计量的试剂以确保反应完全且所需最终产物的收率最高。

[0338] 式I的化合物的药学上可接受的盐可通过三种方法中的一或多种来制备:

[0339] (i) 通过将式I的化合物与所需的酸或碱反应;

[0340] (ii) 通过使用所需的酸或碱将式I的化合物的适合前体的酸不稳定性或碱不稳定性保护基移除,或通过使用所需的酸或碱将适合的环状前体(例如内酯或内酰胺)开环;或

[0341] (iii) 通过与适当的酸或碱反应或通过适合的离子交换柱将式I的化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0342] 所有三种反应均通常在溶液中进行。所得盐可沉淀出且通过过滤来收集或可通过蒸发溶剂来回收。所得盐的离子化程度可在完全离子化至几乎非离子化的范围内变化。

[0343] 多晶型物可根据本领域技术人员熟知的技术(例如通过结晶)来制备。

[0344] 当任意外消旋物结晶时,可能有两种不同类型的晶体。第一种类型为上文所提及的外消旋化合物(真正的外消旋物),其中产生含有等摩尔量的两种对映异构体的一种均质形式的晶体。第二种类型为外消旋混合物或聚结物,其中产生等摩尔量的各自含有单一对映异构体的两种形式的晶体。

[0345] 存在于外消旋混合物中的两种晶体形式可具有几乎相同的物理特性,但其可具有与真正外消旋物相比不同的物理特性。外消旋混合物可通过本领域技术人员已知的常规技术来分离-参见例如E.L.Eliel及S.H.Wilen的*Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley, New York, 1994)。

[0346] 本发明还包括同位素标记的式I的化合物,其中一或多个原子由具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子替换。同位素标记的式I的化合物(或其药学上可接受的盐或其N-氧化物)通常可通过本领域技术人员已知的

常规技术或通过类似于本文中描述的那些的方法,使用经适当同位素标记的试剂代替在其它情况下使用的未标记的试剂来制备。

[0347] 应评估式I的化合物的生物医药特性(例如溶解度及溶液稳定性(跨pH)、渗透率等),以为治疗所建议的适应症来选择最适当的剂型及给药途径。意图用于制药用途的本发明的化合物可以结晶或无定形产物的形式给药。其可通过诸如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥的方法以例如固体栓、粉末或薄膜形式获得。微波或射频干燥可用于此目的。

[0348] 可将其单独给药,或与本发明的一或多种其它化合物组合给药,或与一或多种其它药物(或以其任何组合形式)组合给药。一般而言,会将其与一或多种药学上可接受的赋形剂联合以制剂形式给药。术语“赋形剂”在本文中用于描述除本发明的化合物以外的任何成分。赋形剂的选择在很大程度上会视诸如特定给药模式、赋形剂对溶解性及稳定性的作用及剂型性质的因素而定。适合于递送本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)的药物组合物及其制备方法对本领域技术人员而言为显而易见的。所述组合物及其制备方法可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第19版(Mack Publishing Company,1995)中。

[0349] 本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐及其N-氧化物)可经口给药。口服给药可涉及吞咽,以使化合物进入胃肠道;和/或含服、经舌或舌下给药,由此使化合物直接自口进入血流。

[0350] 适合于口服给药的制剂包括固体、半固体及液体系统,例如片剂;含有多颗粒或纳米颗粒、液体或粉末的软胶囊剂或硬胶囊剂;锭剂(包括液体填充的);咀嚼剂;凝胶剂;快速分散剂型;薄膜剂;卵形剂;喷雾剂;及含服贴剂/粘膜粘着贴剂。

[0351] 液体制剂包括混悬剂、溶液剂、糖浆剂及酞剂。这样的制剂可以软胶囊剂或硬胶囊剂(例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制得)中的填充剂形式使用,且通常含有载体(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适合的油)及一或多种乳化剂和/或助悬剂。液体制剂还可通过使固体(例如来自药囊的)复原来制备。本发明的化合物还可以快速溶解、快速崩解剂型使用,例如由Liang及Chen于Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11, 981-986中所描述的那些。

[0352] 对片剂剂型而言,根据剂量,药物可占剂型的1重量%至80重量%,更通常占剂型的5重量%至60重量%。除药物外,片剂通常含有崩解剂。崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶化淀粉及海藻酸钠。一般而言,崩解剂会占剂型的1重量%至25重量%,例如5重量%至20重量%。

[0353] 粘合剂通常用于向片剂制剂赋予粘合性质。适合的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然及合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素及羟丙基甲基纤维素。片剂还可含有稀释剂,例如乳糖(一水合物、喷雾干燥的一水合物、无水物等)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉及二水合磷酸氢钙。

[0354] 片剂还可任选地含有表面活性剂(例如月桂基硫酸钠及聚山梨醇酯80)及助流剂(例如二氧化硅及滑石)。当存在时,表面活性剂可占片剂的0.2重量%至5重量%,助流剂可占片剂的0.2重量%至1重量%。

[0355] 片剂通常还含有润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰醇富马酸钠及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。润滑剂通常占片剂的0.25重量%至10重量%,例如0.5重量%至3重量%。

[0356] 其它可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂及味道掩蔽剂。

[0357] 示例性片剂含有至多约80%的药物、约10重量%至约90重量%的粘合剂、约0重量%至约85重量%的稀释剂、约2重量%至约10重量%的崩解剂及约0.25重量%至约10重量%的润滑剂。

[0358] 片剂掺合物可直接或通过滚筒压缩以形成片剂。或者,在压片之前,可将片剂掺合物或掺合物的部分湿法造粒、干法造粒或熔融造粒、熔融聚结或挤出。最终制剂可含有一或多个层,且可被包衣或未被包衣;甚至可将其装入胶囊。

[0359] 片剂的制剂在H.Lieberman及L.Lachman的Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets,第1卷(Marcel Dekker,New York,1980)中讨论。

[0360] 人用或兽用的可服用经口薄膜剂通常为柔韧的水溶性或水可膨胀性薄膜剂型,其可快速溶解或具有粘膜粘着性,且通常含有式I的化合物、成膜聚合物、粘合剂、溶剂、保湿剂、增塑剂、稳定剂或乳化剂、粘度调节剂及溶剂。制剂的一些组分可发挥多于一种功能。

[0361] 式I的化合物(或其药学上可接受的盐)可溶于水或不溶于水。水溶性化合物通常占溶质的1重量%至80重量%,更通常占20重量%至50重量%。较低溶解性的化合物可占组合物较小的比例,通常至多占溶质的30重量%。或者,式I的化合物可呈多颗粒珠的形式。

[0362] 成膜聚合物可选自天然多醣、蛋白质或合成水胶体,且通常以0.01至99重量%,更通常以30至80重量%存在。

[0363] 其它可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂及增味剂、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、共溶剂(包括油)、软化剂、膨胀剂、消泡剂、表面活性剂及味道掩蔽剂。

[0364] 本发明的薄膜剂通常通过使涂布在可剥离的背托或纸上的水性薄膜蒸发干燥来制备。此可在干燥烘箱或烘道(通常为组合涂布干燥器)中或通过冷冻干燥或抽真空来进行。

[0365] 用于口服给药的固体制剂可配制为立即释放和/或改释制剂。改释制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放及程序释放制剂。

[0366] 为达成本发明的目的适合的改释制剂描述于第6,106,864号美国专利中。其它适合的释放技术(诸如高能分散体及渗透且包衣的颗粒)的细节可见于Verma等人,Pharmaceutical Technology On-line,25(2),1-14(2001)中。使用口嚼锭以达到控制释放描述于WO 00/35298中。

[0367] 本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐及其N-氧化物)还可直接向血流中、向肌肉中或向内脏器官中给药。适用于肠胃外给药的手段包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内及皮下给药。适用于肠胃外给药的装置包括针(包括微针)注射器、无针注射器及输注技术。

[0368] 肠胃外制剂通常为水溶液,其可含有赋形剂,诸如盐、碳水化合物及缓冲剂(例如缓冲至pH为3至9),但对一些应用而言,肠胃外制剂可更适合配制为与适合的媒介物(例如无菌无热原的水)结合使用的无菌非水性溶液或干燥形式。

[0369] 在无菌条件下例如通过冻干来制备肠胃外制剂可使用本领域技术人员熟知的标

准医药技术来容易地实现。

[0370] 用于制备肠胃外溶液的式I的化合物(包括其药学上可接受的盐)的溶解度可通过使用适当的制剂技术(例如掺入溶解性增强剂)来增加。

[0371] 用于肠胃外给药的制剂可配制为立即释放和/或改释制剂。改释制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放及程序释放制剂。因此,本发明的化合物可配制为混悬剂或固体、半固体或触变性液体,以提供活性化合物的修饰释放的植入式储槽形式来给药。这样的制剂的实例包括药物涂布的支架及含有负载药物的聚(DL-乳酸-共乙醇酸)(PLGA)微球的半固体及混悬剂。

[0372] 本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐及其N-氧化物)还可向皮肤或黏膜局部、皮(内)或经皮给药。用于该目的的典型制剂包括凝胶剂、水凝胶、洗剂、溶液剂、乳膏剂、软膏剂、撒粉剂、敷料、泡沫剂、薄膜剂、皮肤贴剂、包药糯米纸剂、植入物、海绵、纤维、绷带及微乳剂。还可使用脂质体。典型载体包括醇、水、矿物油、液体石蜡、白凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可掺入渗透促进剂。参见例如Finnin及Morgan, J. Pharm. Sci. 1999, 88, 955-958。

[0373] 局部给药的其它手段包括通过电穿孔、电离子透入疗法、超声透入疗法、超声促渗法及微针或无针(例如Powderject™、Bioject™等)注射来递送。

[0374] 用于局部给药的制剂可配制为立即释放和/或改释制剂。改释制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放及程序释放制剂。

[0375] 本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐及其N-氧化物)还可经鼻内或通过吸入来给药,其通常呈来自干粉吸入器的干粉形式(单独;呈混合物形式,例如与乳糖的干掺合物;或呈混合组分颗粒形式,例如与磷脂(诸如磷脂酰胆碱)混合),呈在使用或不使用适合的抛射剂(诸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)下的来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器(例如使用电流体动力学以产生精细薄雾的雾化器)或喷雾器的气雾剂喷雾形式,或呈鼻滴剂形式。对鼻内使用而言,粉末可含有生物粘附剂,例如聚氨基葡萄糖或环糊精。

[0376] 加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷雾器含有本发明的化合物的溶液或悬浮液,所述溶液或悬浮液含有例如乙醇、乙醇水溶液或适用于分散、增溶活性物质或延长活性物质的释放的其它供选择物质、作为溶剂的抛射剂及任选存在的表面活性剂(例如三油酸山梨坦、油酸或寡聚乳酸)。

[0377] 在干粉或混悬剂制剂中使用之前,药品经微粒化为适合于通过吸入递送的尺寸(通常小于5微米)。这可通过任何适当的粉碎方法来实现,诸如螺旋形喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体处理、高压匀浆化或喷雾干燥。

[0378] 用于吸入器或吹入器的胶囊剂(例如自明胶或羟丙基甲基纤维素制得)、泡壳包装剂及药筒可配制为含有本发明的化合物、适合的粉末基质(例如乳糖或淀粉)及效能调节剂(例如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁)的粉末混合物。乳糖可为无水的或呈一水合物形式。其它适合的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

[0379] 适用于使用电流体动力学来产生精细薄雾的雾化器的溶液制剂可每次致动含有1 μg至20mg的本发明的化合物,且致动体积可在1 μL至100 μL变化。典型制剂可含有式I的化合物或其药学上可接受的盐、丙二醇、无菌水、乙醇及氯化钠。可代替丙二醇使用的其它供选

择溶剂包括甘油及聚乙二醇。

[0380] 可将适合的调味剂(例如薄荷脑及左薄荷脑)或甜味剂(例如糖精或糖精钠)添加至意图用于吸入/鼻内给药的本发明的那些制剂中。

[0381] 用于吸入/鼻内给药的制剂可使用例如PGLA配制为立即释放和/或修饰释放制剂。修饰释放制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放及程控释放制剂。

[0382] 在干粉吸入器及气雾剂的情况下,通过递送定量的阀门来确定剂量单位。本发明的单位通常经配置以给药含有0.01-100mg的式I的化合物的定量剂量或“喷一次剂量(puff)”。总日剂量通常会为1 μ g至200mg,其可以单次剂量形式给药,或更通常在整日中以分次剂量形式给药。

[0383] 本发明的化合物可经直肠或经阴道给药,例如以栓剂、子宫托或灌肠剂形式给药。可可脂为传统栓剂基质,但适当时可使用多种替代物。

[0384] 用于经直肠/阴道给药的制剂可配制为立即释放和/或改释制剂。改释制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放及程序释放制剂。

[0385] 本发明的化合物还可直接向眼或耳给药,通常呈等渗、pH经调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液或溶液的滴剂的形式。适合于眼部及耳部给药的其它制剂包括软膏剂、凝胶剂、可生物降解植入物(例如可吸收凝胶海绵、胶原)及不可生物降解植入物(例如硅酮)、包药糯米纸剂、镜片及颗粒剂或囊泡系统(例如泡囊或脂质体)。例如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物(例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素)或杂多糖聚合物(例如琼脂糖胶)的聚合物可与防腐剂(例如苯扎氯铵)掺合在一起。这样的制剂还可通过电离子透入疗法来递送。

[0386] 用于眼部/耳部给药的制剂可配制为立即释放和/或改释制剂。改释制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放或程序释放制剂。

[0387] 本发明的化合物可与可溶性高分子实体(例如环糊精及其适合的衍生物,或含有聚乙二醇的聚合物)组合,以改良其在任何前述给药模式中使用时的溶解度、溶出率、味道掩蔽性、生物利用度和/或稳定性。

[0388] 例如,发现药物-环糊精络合物通常可用于多数剂型及给药途径。可使用包合络合物及非包合络合物。作为与药物直接络合的替代方案,环糊精可用作辅助添加剂,即用作载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的的为 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精,其实例可见于第W0 91/11172号、第W0 94/02518号及第W0 98/55148号国际专利申请中。

[0389] 由于本发明的一个方面涉及用可分开给药的活性成分的组合来治疗本文中描述的疾病/病况,所以本发明还涉及以药盒形式来组合分开的药物组合物。所述药盒含有两种分开的药物组合物:式I的化合物、其前药或者这样的化合物或前药的盐,及如上文所描述第二化合物。所述药盒含有用于容纳所述分开的组合物的装置,诸如容器、分开的瓶或分开的箔材包装。所述药盒通常含有用于给药分开的组分的说明书。当分开的组分例如以不同剂型(例如经口及肠胃外)给药时,以不同的给药间隔给药时,或当处方医师需要滴定组合的单独组分时,药盒形式是特别有益的。

[0390] 这样的药盒的实例为所谓的泡壳包装。泡壳包装在包装工业中为人所熟知,且广泛用于包装药物单位剂型(片剂、胶囊剂等)。泡壳包装通常由用透明塑料材料箔片覆盖的相对刚性材料的薄片组成。在包装过程期间,在塑料箔片中形成凹槽。所述凹槽具有待包装

的片剂或胶囊剂的尺寸及形状。然后,将片剂或胶囊剂置放在凹槽中,且相对于塑料箔片,在箔片正面与形成凹槽的方向相反的一面密封相对刚性材料的薄片。因此,片剂或胶囊剂被密封在塑料箔片与薄片之间的凹槽中。在一些实施方案中,所述薄片的强度使得片剂或胶囊剂可从泡壳包装移出,其通过在凹槽上手动施加压力,从而在凹槽位置于薄片上形成开口。然后,所述片剂或胶囊剂可通过所述开口来移出。

[0391] 药盒上可能需要提供记忆辅助,例如以紧邻片剂或胶囊剂的编号形式,其中编号对应于治疗方案中应摄入所述指定的片剂或胶囊剂的天数。这样的记忆辅助的另一个实例为在卡上印刷的日历,例如如下” 第一周,周一、周二等……第二周,周一、周二……”等。记忆辅助的其它变型会是显而易见的。“日剂量”可为于指定日期服用的单一片剂或胶囊剂,或数个丸剂或胶囊剂。此外,式I的化合物的日剂量可由一种片剂或胶囊剂组成,而第二化合物的日剂量可由数个片剂或胶囊剂组成,反之亦然。记忆辅助应反映此情况。

[0392] 在本发明的另一个具体实施方案中,提供被设计用来按所期望的使用顺序一次一个日剂量地分配一或多个日剂量的分配器。例如,所述分配器配备有记忆辅助,以进一步促进与治疗方案的顺应性。这样的记忆辅助的一个实例为指示已分配的日剂量数目的机械计数器。这样的记忆辅助的另一个实例为与液晶读数器或音频提醒信号组合的电池供电的微芯片存储器,所述液晶读数器或音频提醒信号例如读出服用上一日剂量的日期和/或提醒何时服用下一剂量。

[0393] 实验工艺

[0394] 以下说明了本发明的各种化合物的合成。本发明范围内的其它化合物可以使用这些实施例中说明的方法单独或与本领域公知的技术组合来制备。

[0395] 实验通常在惰性氛围(氮气或氩气)下进行,特别是在其中采用对氧或水分敏感的试剂或中间体的情况下。商业溶剂及试剂通常不经进一步纯化即使用。适当时包括无水溶剂(通常为通常来自Acros Organics的AcroSeal®产品或来自EMD Chemicals的DriSolv®产品)。在其它情况下,将商业溶剂通过填充有4Å分子筛的柱,直至达到以下QC水标准:a) 二氯甲烷、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺和四氢呋喃均<100ppm;b) 甲醇、乙醇、1,4-二噁烷和二异丙胺均<180ppm。对于非常敏感的反应,溶剂进一步用金属钠、氢化钙或分子筛处理,并在使用前蒸馏。产物在继续进行进一步反应或提交用于进行生物测试之前通常在真空下干燥。质谱数据由液相色谱法-质谱法(LCMS)、大气压化学电离(APCI)或气相色谱法-质谱法(GCMS)探测报告。核磁共振(NMR)数据的化学位移参考来自所采用的氘化溶剂的残余峰以兆比率(ppm)来表示。在一些实施例中,进行手性分离以分离本发明的某些化合物的对映异构体(在一些实施例中,根据其洗脱次序,将所分离的对映异构体指定为ENT-1及ENT-2)。在一些实施例中,使用旋光计测量对映异构体的旋光度。根据其所观测的旋转数据(或其具体旋转数据),具有顺时针旋光性的对映异构体指定为(+)-对映异构体,具有逆时针旋光性的对映异构体指定为(-)-对映异构体。在一些情况下,外消旋化合物由存在的与结构相邻的(+/-)来表示;在这些情况下,指示的立体化学结构代表化合物取代基的相对(而不是绝对)构型。

[0396] 通过可检测中间体进行的反应通常随后进行LCMS,并在加入后续试剂之前进行完全转化。对于其它实施例或方法中的合成参考工艺,反应条件(反应时间和温度)可以变化。通常,反应之后进行薄层色谱或质谱分析,并在适当时进行后处理。纯化可以在实验之间变

化:通常,选择溶剂和用于洗脱液/梯度的溶剂比以提供合适的R_fs或保留时间。

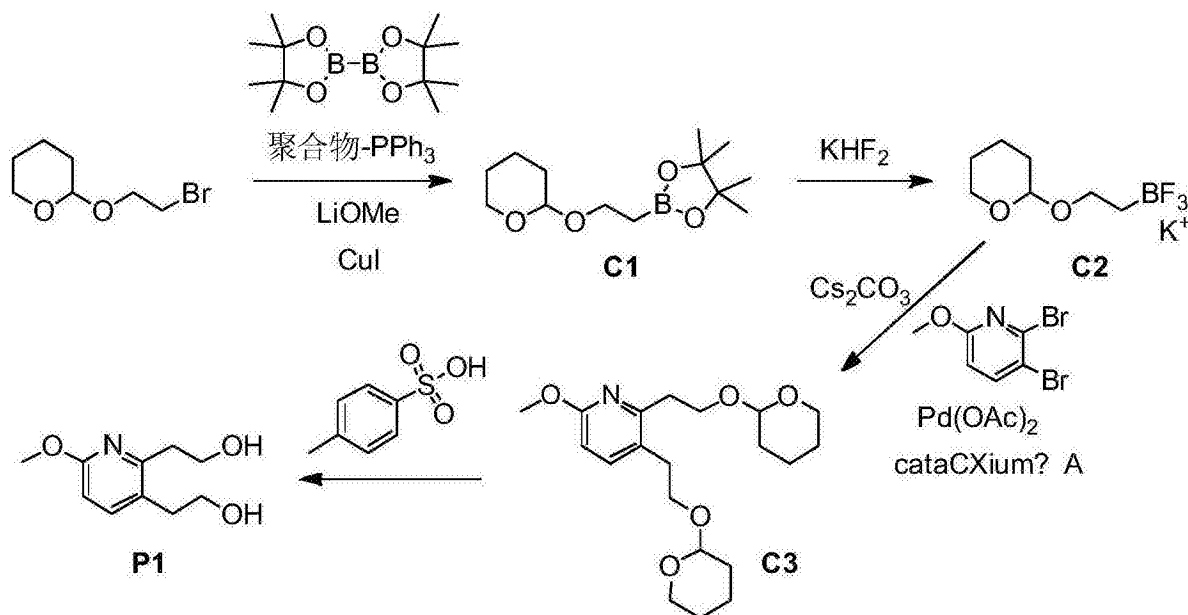
[0397] 以下是可用于实验部分描述的缩写:

[0398] br=宽峰;CDCl₃=氘代氯仿;CD₃OD=氘代甲醇;d=双峰,dd=双二重峰;EDC或EDCI=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;g=克;GCMS=气相色谱-质谱;h=小时;HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐;HCl=盐酸;HPLC=高效液相色谱;Hz=赫兹;L=升;LCMS=液相色谱-质谱;m=多重峰;M=摩尔;mg=毫克;MHz=兆赫;min=分钟;μL=微升;mL=毫升;μmol=微摩尔;mmol=毫摩尔;mol=摩尔;n-BuLi=正丁基锂;NEt₃=三乙胺;NH₄Cl=氯化铵;NaHCO₃=碳酸氢钠;NaOAc=乙酸钠;NaOCl=次氯酸钠;NaOH=氢氧化钠;NaOMe=甲醇钠;t-BuONa=叔丁醇钠;NH₂OH·HCl=盐酸羟胺;NMR=核磁共振;NOE=核极化效应;Pd₂(dba)₃=三(二亚苄基丙酮)二钯(0);Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);PPh₃=三苯基膦;psi=磅/平方英寸;q=四重峰;rt=室温;s=单峰;t=三重峰;t-butylXPhos=二叔丁基[2',4',6'-(丙-2-基)联苯-2-基]膦;TFA或CF₃CO₂H=三氟乙酸;Xantphos=4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽。

[0399] 制备P1

[0400] 2,2'-(6-甲氧基吡啶-2,3-二基)二乙醇(P1)

[0401]



[0402] 步骤1.2-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)乙氧基]四氢-2H-吡喃(C1)的合成。

[0403] 将2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(84.0g,402mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(153g,602mmol)、甲醇锂(30.5g,803mmol)、碘化亚铜(I)(7.65g,40.2mmol)及聚合物结合的三苯基膦(相当于10.5g,40.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.0L)中的混合物在室温下搅拌20小时。然后用二氯甲烷(2L)稀释,并通过硅藻土垫过滤;过滤垫用二氯甲烷(2x 500mL)冲洗,并将合并的滤液在真空下浓缩。将残余物倒入饱和氯化铵水溶液(1.0L)中,用乙醚(4x 500mL)萃取所得混合物。在用水(2x 500mL)和饱和氯化钠水溶液(500mL)洗涤合并有机层之后,将它们用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓

缩,得到无色油状产物。收率:85g,330mmol,82%。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) 4.60 (dd,J=4.1,2.8Hz,1H),3.92-3.84 (m,2H),3.56-3.44 (m,2H),1.87-1.76 (m,1H),1.73-1.64 (m,1H),1.62-1.44 (m,4H),1.23 (s,12H),1.17 (t,J=7.9Hz,2H)。

[0404] 步骤2.三氟[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]硼酸酯钾盐(C2)的合成。

[0405] 将饱和氟化氢钾水溶液(56g,720mmol)加入到C1(60g,230mmol)于四氢呋喃(900mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将其在真空下浓缩;用丙酮(4x 200mL)洗涤所得粘性胶状物,过滤丙酮洗涤液。将合并的滤液减压浓缩至约150mL的体积。加入乙醚直至形成少量沉淀,将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后将其过滤。用少量乙醚洗涤滤饼,得到白色固体产物。收率:40g,170mmol,74%。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆),特征峰:4.46-4.41 (m,1H),3.76-3.68 (m,1H),3.57 (ddd,J=13,10,5Hz,1H),3.22 (ddd,J=13,10,5Hz,1H),1.76-1.65 (m,1H),1.59-1.50 (m,1H),1.49-1.31 (m,4H),0.44-0.19 (m,2H)。

[0406] 步骤3.6-甲氧基-2,3-双[2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]吡啶(C3)的合成。

[0407] 将1,4-二噁烷(450mL)和水(150mL)加入到2,3-二溴-6-甲氧基吡啶(12g,45mmol)、C2(31.8g,135mmol)、二(1-金刚烷基)-正丁基膦(cataCXium®A;3.22g,8.98mmol)、乙酸钇(II)(3.03g,13.5mmol)及碳酸铯(87.9g,270mmol)的混合物中,将反应容器抽真空并充入氮气。将该抽真空循环重复两次,然后将反应混合物在回流下搅拌20小时。将反应混合物在乙酸乙酯(300mL)和饱和氯化钠水溶液(200mL)之间分配后,水层用乙酸乙酯(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残余物用三乙胺(3mL)处理,溶于二氯甲烷中,用硅胶处理;将该混合物浓缩至干燥,用于硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-6%乙酸乙酯),得到棕色油状产物。收率:10g,27mmol,60%。LCMS m/z 388.0[M+Na]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.39 (d,J=8.3Hz,1H),6.52 (d,J=8.3Hz,1H),4.63 (dd,J=4.0,2.8Hz,1H),4.58 (dd,J=4.0,2.8Hz,1H),4.19-4.11 (m,1H),3.94-3.71 (m,4H),3.89 (s,3H),3.58-3.42 (m,3H),3.05 (t,J=7.2Hz,2H),2.89 (t,J=7.2Hz,2H),1.86-1.74 (m,2H),1.74-1.64 (m,2H),1.62-1.44 (m,8H)。

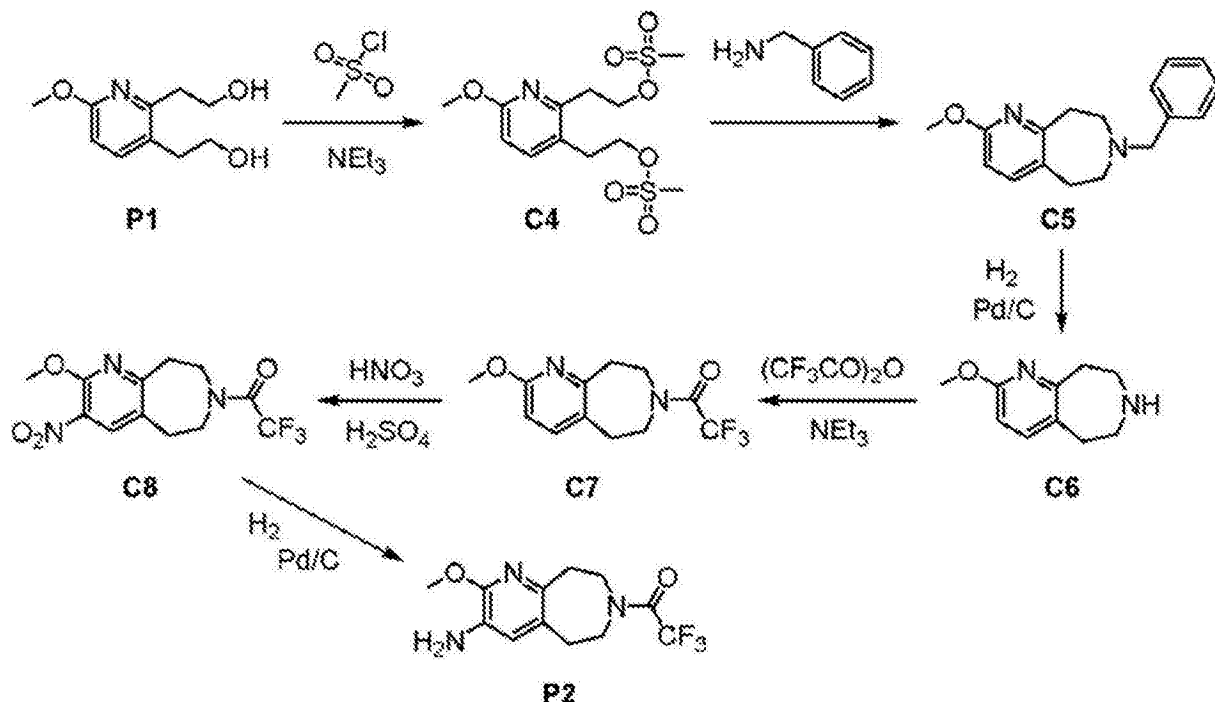
[0408] 步骤4.2,2'-(6-甲氧基吡啶-2,3-二基)二乙醇(P1)的合成。

[0409] 将C3(29.7g,81.3mmol)和对甲苯磺酸一水合物(16.2g,85.2mmol)于甲醇(400mL)中的混合物在15℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩后,将残余物在二氯甲烷(300mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)之间分配,水层用二氯甲烷(5x 200mL)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到棕色胶状产物。收率:15.6g,79.1mmol,97%。LCMS m/z 198.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.43 (d,J=8.3Hz,1H),6.61 (d,J=8.4Hz,1H),4.06 (t,J=5.3Hz,2H),3.90 (s,3H),3.81 (t,J=6.7Hz,2H),2.98 (t,J=5.3Hz,2H),2.81 (t,J=6.6Hz,2H)。

[0410] 制备P2

[0411] 1-(3-氨基-2-甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)-2,2,2-三氟乙酮(P2)

[0412]



[0413] 步骤1. (6-甲氧基吡啶-2,3-二基)二乙烷-2,1-二基二甲磺酸酯(C4)的合成。

[0414] 将甲磺酰氯(31.6g, 276mmol)加入到0℃的P1(15.6g, 79.1mmol)和三乙胺(40g, 400mmol)于二氯甲烷(400mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌20分钟,然后将其用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)淬灭。用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到棕色胶状产物,静置后固化。收率:28g, 79mmol, 100%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.42(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.62(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.75(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.35(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 3H), 3.17(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.04(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.96(s, 3H), 2.95(s, 3H)。

[0415] 步骤2. 7-苄基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C5)的合成。

[0416] 将C4(12.5g, 35.4mmol)和苄胺(40mL, 370mmol)于1,2-二氯乙烷(40mL)中的溶液在40℃加热过夜。然后将反应混合物用二氯甲烷(300mL)稀释,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)和饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-30%乙酸乙酯)纯化,得到黄色胶状产物。收率:5.5g, 20mmol, 56%。LCMS m/z 269.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.2(m, 6H), 6.47(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3.89(s, 3H), 3.64(s, 2H), 3.1-3.0(m, 2H), 2.8-2.7(m, 2H), 2.7-2.6(m, 4H)。

[0417] 步骤3. 2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C6)的合成。

[0418] 将湿的钯碳(10%, 3g)加入到C5(6.0g, 22mmol)于甲醇(150mL)中的溶液中,将反应混合物在真空下脱气,然后用氢气吹扫;将该抽真空循环重复几次。然后将反应混合物在氢气(50psi)和50℃下搅拌72小时,然后将其通过硅藻土垫过滤。将滤垫用甲醇($2 \times 100\text{mL}$)洗涤,并将合并的滤液在真空下浓缩,得到浅黄色胶状产物。收率:3.85g, 21.6mmol, 98%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.28(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 3.08-3.03(m, 2H), 3.02-2.96(m, 2H), 2.96-2.91(m, 2H), 2.83-2.77(m, 2H)。

[0419] 步骤4. 2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-

基)乙酮(C7)的合成。

[0420] 将三氟乙酸酐(5.44g, 25.9mmol)加入到0℃的C6(3.85g, 21.6mmol)和三乙胺(6.56g, 64.8mmol)于二氯甲烷(60mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后将其用二氯甲烷(50mL)稀释,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到黄色胶状产物。收率:5.8g, 21mmol, 97%。从¹H NMR的分析推测该物质在三氟乙酰胺基团处以两个旋转异构体的~1:1混合物存在。对于具有该官能团的许多后续中间体来说,情况确实如此。LCMS m/z 274.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ[7.35(d, J=8.3Hz) and 7.33(d, J=8.3Hz), 总1H], [6.56(d, J=8.2Hz) and 6.55(d, J=8.2Hz), 总1H], [3.92(s) and 3.91(s), 总3H], 3.85-3.68(m, 4H), 3.18-3.10(m, 2H), 2.94-2.86(m, 2H)。

[0421] 步骤5. 2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-3-硝基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)乙酮(C8)的合成。

[0422] 将硝酸(70%, 19g, 211mmol)加入到C7(5.8g, 21mmol)于硫酸(40mL)中的溶液中,并将反应混合物在45℃下搅拌16小时。然后将其倒入冰水(500mL)中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取;将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-30%乙酸乙酯)纯化,得到黄色胶状产物。收率:4.2g, 13mmol, 62%。LCMS m/z 319.8[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ[8.13(s) and 8.11(s), 总1H], [4.11(s) and 4.09(s), 总3H], 3.89-3.73(m, 4H), 3.27-3.18(m, 2H), 3.04-2.96(m, 2H)。

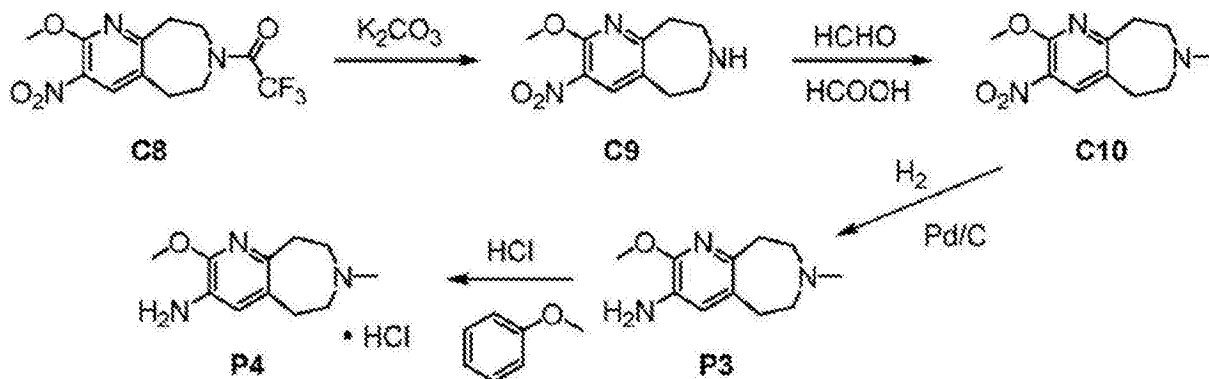
[0423] 步骤6.1-(3-氨基-2-甲氧基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)-2,2,2-三氟乙酮(P2)的合成。

[0424] 将湿的钯碳(10%, 1.00g)加入到C8(6.40g, 20.0mmol)于甲醇(200mL)中的溶液中,将反应混合物在真空下脱气,然后用氢气吹扫;将该抽真空循环重复几次。然后将反应混合物在氢气(30psi)和30℃下搅拌3小时,然后将其通过硅藻土垫过滤。将滤液真空浓缩,将残余物溶于乙腈(100mL)中。在减压下除去溶剂,得到浅棕色固体产物。收率:5.61g, 19.4mmol, 97%。LCMS m/z 289.8[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.22-7.08(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.85-3.65(m, 4H), 3.19-3.05(m, 2H), 2.92-2.80(m, 2H)。

[0425] 制备P3和P4

[0426] 2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺(P3)和2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺盐酸盐(P4)

[0427]



[0428] 步骤1. 2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C9)的合成。

[0429] 将C8 (12.0g, 37.6mmol) 和碳酸钾 (7.79g, 56.4mmol) 于甲醇 (100mL) 中的混合物在 50℃ 下搅拌3小时, 然后将反应混合物在乙酸乙酯 (200mL) 和水 (200mL) 之间分配。将水层在真空下浓缩以除去甲醇, 随后用乙酸乙酯 (2x 240mL) 萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (60mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到棕色固体产物。收率: 8.03g, 36.0mmol, 96%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H)。

[0430] 步骤2. 2-甲氧基-7-甲基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C10)的合成。

[0431] 该实验按一式两份实施。向C9 (4.0g, 18mmol) 中加入甲酸 (8.25g, 179mmol) 和甲醛 (37% 水溶液, 11.6g, 143mmol)。将反应混合物在70℃ 下搅拌2.5小时后, 将它们合并, 并通过加入氢氧化钠水溶液碱化至pH大于10。将得到的悬浮液用乙酸乙酯 (3x 90mL) 萃取, 并将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法 (梯度: 二氯甲烷中的0%-10% 甲醇) 纯化, 得到黄色固体产物。收率: 6.88g, 29.0mmol, 81%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

[0432] 步骤3. 2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺(P3)的合成。

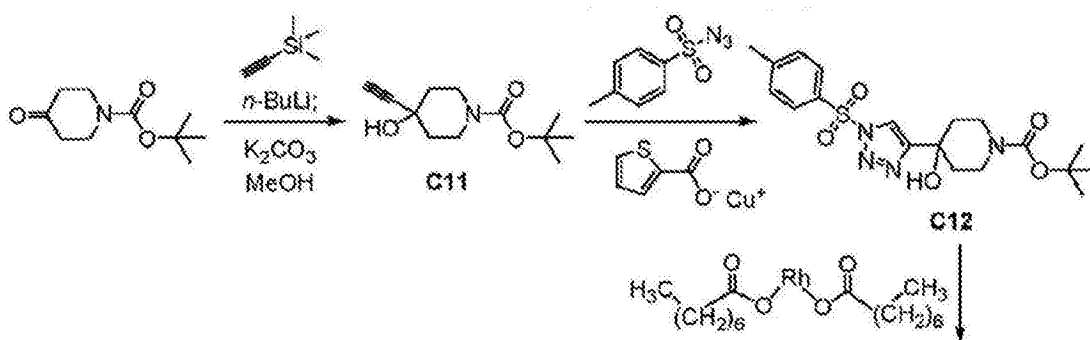
[0433] 将C10 (6.80g, 28.7mmol) 和钨碳 (10%, 800mg) 在甲醇 (250mL) 中的悬浮液在氢气 (30psi) 下在22℃ 下搅拌3小时。过滤反应混合物后, 将滤液在真空下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中, 减压浓缩, 得到黄色胶状产物。收率: 5.7g, 27mmol, 94%。LCMS m/z 208.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.67 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.7-3.5 (br s, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

[0434] 步骤4. 2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺盐酸盐(P4)的合成。

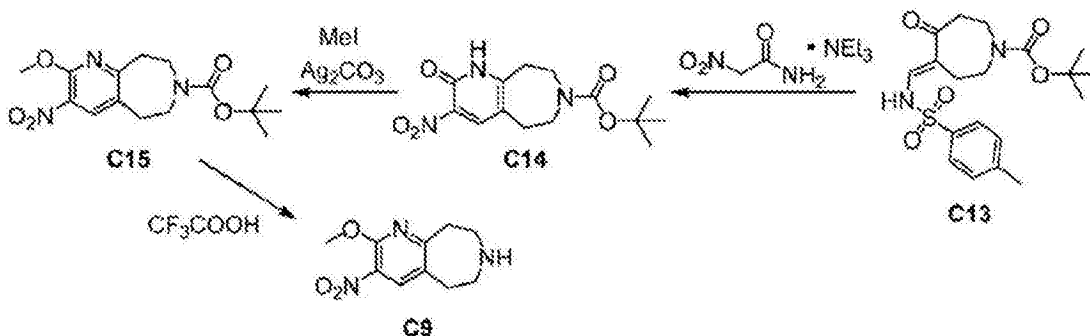
[0435] P3的混合物 (通过定量NMR, 该批次的纯度为85.7%; 6.19g, 25.6mmol) 和甲氧基苯 (40mL) 在室温下搅拌10分钟, 然后将其在冷自来水浴中冷却, 并用氯化氢 (1.25M 乙醇溶液; 25mL, 31.2mmol) 逐滴处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 通过过滤收集沉淀物, 并用甲氧基苯 (2x 5mL) 洗涤滤饼, 得到灰白色固体产物。收率: 4.96g, 20.3mmol, 79%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.11 (br s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.85 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H, 假定; 部分被水峰遮蔽), 3.23-3.09 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)。

[0436] C9的替代合成

[0437] 2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C9)



[0438]



[0439] 步骤1. 4-乙炔基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(C11)的合成。

[0440] 在30分钟内以逐滴的方式将正丁基锂的己烷溶液(2.5M, 50.5mL, 126mmol)加入到-75℃的乙炔基(三甲基)硅烷(12.4g, 126mmol)于四氢呋喃(250mL)中的溶液中。将反应混合物在-75℃下搅拌30分钟后,在40分钟内滴加4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(21.0g, 105mmol)于四氢呋喃(100mL)中的溶液中。在该温度下继续搅拌额外的30分钟,然后将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。向该溶液中加入甲醇(120mL),然后加入碳酸钾(16.0g, 116mmol),并将反应混合物在室温下搅拌5小时。然后真空除去溶剂,将残余物悬浮在乙醚(200mL)中,依次用水(50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥、过滤并在减压下浓缩。将残余物从庚烷中重结晶,得到白色固体产物。收率:22g, 97mmol, 92%。GCMS m/z 225.2[M⁺]¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 3.87-3.70(m, 2H), 3.28(ddd, J=13.4, 9.5, 3.1Hz, 2H), 2.55(s, 1H), 2.10(s, 1H), 1.96-1.84(m, 2H), 1.78-1.66(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

[0441] 步骤2. 4-羟基-4-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(C12)的合成。

[0442] 将4-甲基苯磺酰基叠氮化物(3.24g, 16.4mmol, 15%甲苯溶液)及噻吩-2-羧酸亚铜(I)(94.5mg, 0.496mmol)加入到C11(3.7g, 16mmol)在甲苯(30mL)中的0℃溶液。1小时后,除去冰浴,将反应混合物搅拌10小时。然后将其在冰浴中冷却30分钟并过滤;将收集的固体用冷甲苯(5mL)洗涤,得到浅白色粉末产物。收率:6.4g, 15mmol, 94%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.03-7.99(m, 2H), 8.02(s, 1H), 7.43-7.39(m, 2H), 4.00-3.79(m, 2H), 3.38-3.22(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.39-2.35(m, 1H), 2.07-1.97(m, 2H), 1.90-1.82(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

[0443] 步骤3. (4E)-4-({[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}亚甲基)-5-氧代氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(C13)的合成。

[0444] 将C12(6.1g, 14mmol)于甲苯(50mL)中的溶液脱气并用氮气吹扫。加入辛酸铑(II)二聚物(112mg, 0.144mmol),并将反应混合物在50℃下加热3小时。在真空除去溶剂后,硅胶

色谱法(梯度:庚烷中的25%至33%乙酸乙酯)纯化残余物,得到浅白色固体产物。收率:4.9g,12mmol,86%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 11.49 (br d, J=10Hz, 1H), 7.75 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.33 (br d, J=8.2Hz, 2H), 6.92 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 4H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[0445] 步骤4. 3-硝基-2-氧代-1,2,5,6,8,9-六氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-羧酸叔丁酯(C14)的合成。

[0446] 向2-硝基乙酰胺三乙胺盐(838mg, 4.08mmol)于水(0.9mL)和2-丙醇(9mL)混合物中的溶液中加入C13(1.24g, 3.14mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌15小时,然后加入乙醚(10mL)。将所得混合物搅拌30分钟并过滤;将收集的固体(869mg)悬浮在乙酸乙酯(10mL)中,然后加热回流10分钟。加入甲醇(2mL)直至混合物变成溶液,将其冷却过夜。通过过滤收集所得固体,得到亮黄色固体产物。收率:779mg, 2.52mmol, 80%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 13.71-13.54 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0447] 步骤5. 2-甲氧基-3-硝基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-羧酸叔丁酯(C15)的合成。

[0448] 将C14(73.7mg, 0.238mmol)、碘甲烷(69mg, 0.49mmol)和碳酸银(133mg, 0.482mmol)于二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌48小时。过滤反应混合物,将滤液在真空下浓缩,得到产物。收率:69mg, 0.21mmol, 88%。LCMS m/z 268.3 [(M-2-methylprop-1-ene)+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

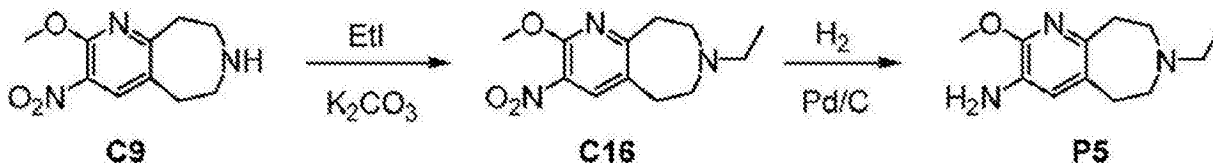
[0449] 步骤6. 2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C9)的合成。

[0450] 将三氟乙酸(3mL)加入到C15(620mg, 1.92mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中,将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后真空除去溶剂,残留物在乙酸乙酯(50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)之间分配。水层用乙酸乙酯(2x 40mL)萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状产物。收率:417mg, 1.87mmol, 97%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.16 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 6H), 3.26-3.20 (m, 2H)。

[0451] 制备P5

[0452] 7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺(P5)

[0453]



[0454] 步骤1. 7-乙基-2-甲氧基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂卓(C16)的合成。

[0455] 将碘乙烷(8.87g, 56.9mmol)加入到5℃的C9(6.35g, 28.4mmol)和碳酸钾(11.8g, 85.4mmol)于乙腈(100mL)中的混合物中。将反应混合物在25℃下搅拌5小时,然后将其用水(350mL)处理,用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩;硅胶色谱法(梯度:二氯甲烷中的0%-6%甲醇)纯化,得到橙色胶状产物。收率:

5.68g, 22.6mmol, 80%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.61 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H)。

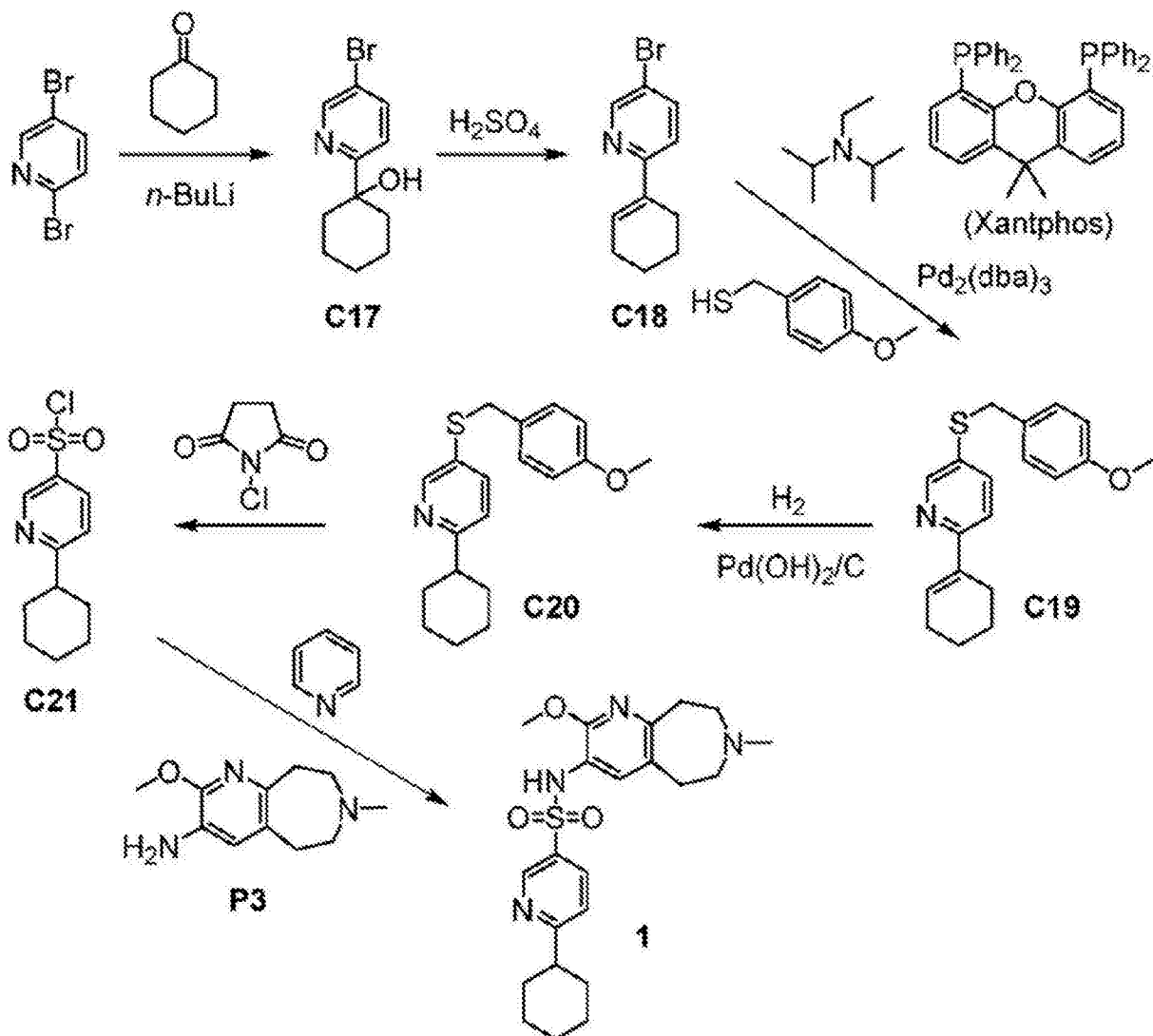
[0456] 步骤2. 7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺(P5)的合成。

[0457] 将C16 (5.28g, 21.0mmol) 和湿钯碳 (10%, 1.35g) 在甲醇 (200mL) 中的悬浮液在27℃下在氢气 (30psi) 下搅拌4小时, 然后将其在27℃下在氢气下静置16小时。过滤反应混合物, 将滤液在真空下浓缩; 将残余物与在C16 (1.39g, 5.53mmol) 上进行的类似反应的产物合并, 并溶解在二氯甲烷 (150mL) 中。在减压下除去溶剂, 得到橙色油状产物 (5.92g, 通过¹H NMR分析, 含有一些二氯甲烷)。对于二氯甲烷加以校正的产率: 5.74g, 25.9mmol, 98%。LCMS m/z 221.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.67 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0458] 实施例1

[0459] 6-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (1)

[0460]



[0461] 步骤1. 1-(5-溴吡啶-2-基)环己醇(C17)的合成。

[0462] 向-78℃的2,5-二溴吡啶(10.0g,42.2mmol)于甲苯(150mL)中的浆液中加入正丁基锂(2.5M的己烷溶液,18.6mL,46.4mmol)。然后逐滴加入环己酮(6.21g,63.3mmol)于甲苯(10mL)中的溶液,并将反应混合物在-78℃下搅拌2小时,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)将其淬灭。将混合物用乙酸乙酯(150mL)萃取,依次用水(50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-20%乙酸乙酯),得到黄色油状产物。收率:8.0g,31mmol,73%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.58(dd,J=2.3,0.7Hz,1H),7.81(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.34(dd,J=8.5,0.7Hz,1H),4.23(br s,1H),1.92-1.27(m,10H,假定;整合成~1.5倍10H)。

[0463] 步骤2. 5-溴-2-(环己-1-烯-1-基)吡啶(C18)的合成。

[0464] 在15℃下以逐滴方式向C17(2.0g,7.8mmol)中加入浓硫酸(2mL)。添加完成后,将反应混合物在20℃下搅拌1小时,然后将其倒入冰水(50mL)中并通过加入20%氢氧化钠水溶液碱化至pH<8。将得到的混合物用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,并将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到黄色油状产物。收率:1.7g,7.1mmol,91%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.58(br d,J=2.3Hz,1H),7.73(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.27(br d,J=8.5Hz,1H),6.73-6.68(m,1H),2.51-2.44(m,2H),2.29-2.22(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.72-1.64(m,2H)。

[0465] 步骤3. 2-(环己-1-烯-1-基)-5-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]吡啶(C19)的合成。

[0466] 将C18(1.7g,7.1mmol)、(4-甲氧基苄基)甲硫醇(1.43g,9.27mmol)、N,N-二异丙基乙胺(2.77g,21.4mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(131mg,0.143mmol)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos;207mg,0.358mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合液在22℃下用氮气吹扫2分钟,然后在110℃下搅拌16小时。将反应混合物与使用C18(400mg,1.7mmol)的类似反应混合物合并,真空下浓缩,硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-20%乙酸乙酯)纯化,得到黄色固体产物。收率:2.3g,7.4mmol,84%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.47(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.16(br d,J=8.5Hz,2H),6.81(br d,J=8.5Hz,2H),6.73-6.68(m,1H),4.03(s,2H),3.79(s,3H),2.51-2.43(m,2H),2.30-2.23(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.72-1.63(m,2H)。

[0467] 步骤4. 2-环己基-5-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]吡啶(C20)的合成。

[0468] 将碳载氢氧化钯(10%,1g)加入到C19(1.8g,5.78mmol)于甲醇(100mL)中的溶液中。将混合物在真空下脱气,然后用氢气吹扫;该真空-吹扫循环共进行三次。然后将反应混合物在氢气(50psi)和40℃下搅拌18小时,然后将其过滤并在真空下浓缩,得到灰白色固体产物。通过¹H NMR分析,该物质含有一些杂质。收率:1.1g,<3.5mmol,<61%。LCMS m/z 313.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃),特征性产物峰:δ 8.45(br d,J=2.3Hz,1H),7.49(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),7.15(br d,J=8.7Hz,2H),7.03(d,J=8.2Hz,1H),6.81(br d,J=8.7Hz,2H),4.02(s,2H),3.79(s,3H),2.70-2.61(m,1H)。

[0469] 步骤5. 6-环己基吡啶-3-磺酰氯(C21)的合成。

[0470] 将N-氯代琥珀酰亚胺(1.87g,14.0mmol)加入到C20(1.1g,3.5mmol)于乙酸(20mL)和水(5mL)中的悬浮液中,并将反应混合物在25℃下搅拌1小时。然后将其用乙酸乙酯(50mL)稀释,依次用水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗

涤,并在真空下浓缩。硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-5%乙酸乙酯)纯化,得到灰白色油状产物。收率:500mg,1.9mmol,54%。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ9.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.86 (tt, J=11.8, 3.4Hz, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 1H)。

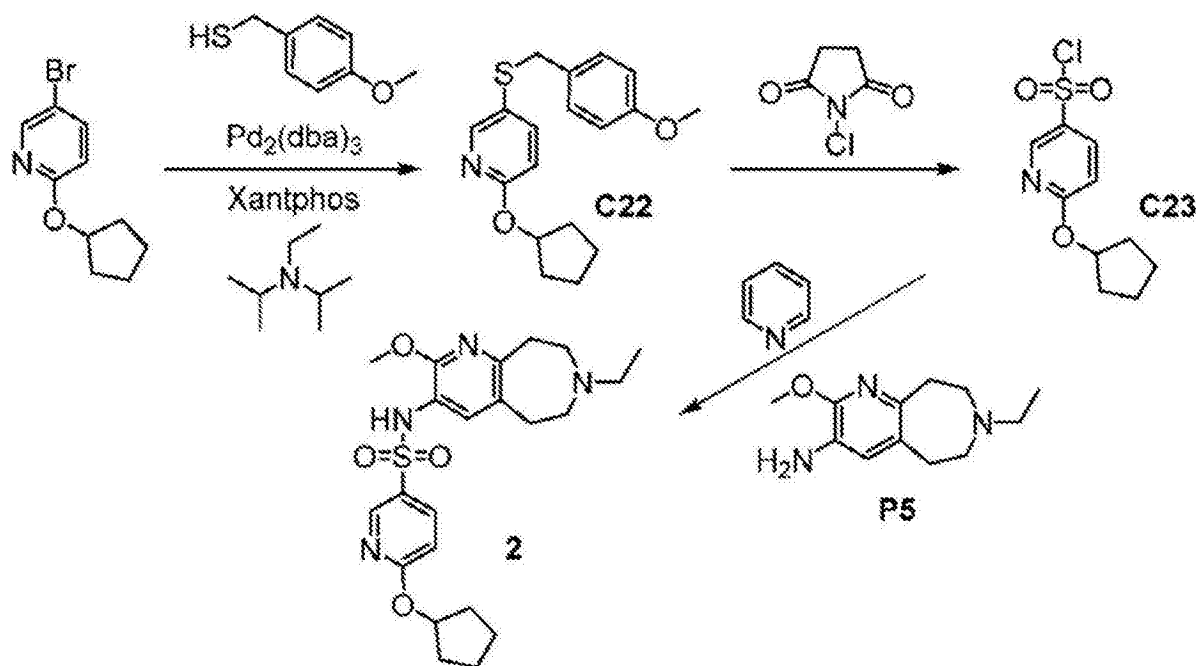
[0471] 步骤6. 6-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺(1)的合成。

[0472] 将P3 (30mg, 0.14mmol) 和C21 (45.1mg, 0.174mmol) 于吡啶 (2mL) 中的溶液在20℃下搅拌1小时,然后在20℃下静置18小时。将反应混合物在真空下浓缩至干燥;将残余物溶于二氯甲烷 (20mL) 中,依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和氯化钠水溶液 (10mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法(梯度:二氯甲烷中的0%-10%甲醇)纯化,得到白色固体产物。收率:19.8mg, 46.0μmol, 33%。LCMS m/z 431.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.68-8.63 (m, 1H), 7.96 (br d, J=8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.62-1.23 (m, 5H)。

[0473] 实施例2

[0474] 6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺(2)

[0475]



[0476] 步骤1. 2-(环戊氧基)-5-[4-甲氧基苄基]硫烷基吡啶(C22)的合成。

[0477] 将5-溴-2-(环戊氧基)吡啶 (2.90g, 12.0mmol)、4-甲氧基苄基甲硫醇 (2.5mL, 18mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (3.10g, 24.0mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (275mg, 0.300mmol) 和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂萘 (348mg, 0.601mmol) 于1,4-二噁烷 (20mL) 中的混合物用氮气吹扫1分钟。将反应混合物在105℃下搅拌16小时,然后将其在真空下浓缩;硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%-8%乙酸乙酯)纯化,得到浅黄色油状产物。收率:3.41g, 10.8mmol, 90%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.08 (dd, J=2.4, 0.6Hz, 1H), 7.43 (dd, J

=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.08 (br d, J=8.8Hz, 2H), 6.80 (br d, J=8.7Hz, 2H), 6.56 (dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.68-1.57 (m, 2H, 假定; 部分被水峰遮蔽)。

[0478] 步骤2. 6-(环戊氧基)吡啶-3-磺酰氯 (C23) 的合成。

[0479] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (5.76g, 43.1mmol) 加入到0℃的C22 (3.40g, 10.8mmol) 于乙酸 (30mL) 和水 (8mL) 中的悬浮液中。添加完后, 除去冰浴, 将反应混合物在26℃下搅拌2小时。然后将其倒入水 (50mL) 中并用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取; 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 并与使用C22 (1.51g, 4.79mmol) 的类似反应得到的粗产物合并。硅胶色谱法 (梯度: 石油醚中的0%-10% 乙酸乙酯) 纯化两次, 得到无色油状产物。收率: 3.4g, 13mmol, 83%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (dd, J=2.6, 0.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=9.0, 0.6Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 2H)。

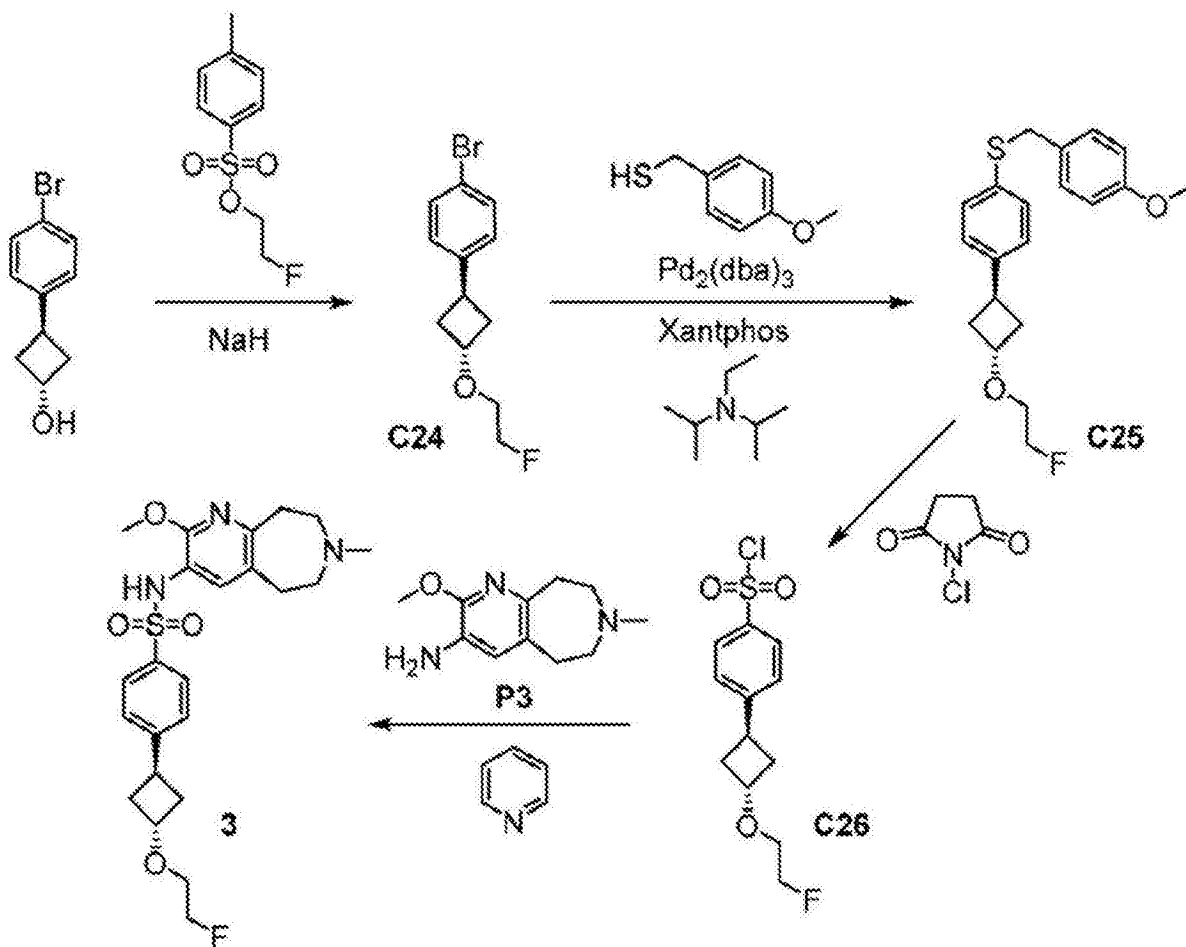
[0480] 步骤3. 6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (2) 的合成。

[0481] 向P5 (25.4mg, 0.115mmol) 于吡啶 (2mL) 中的溶液中加入C23 (30.0mg, 0.115mmol), 将反应混合物在28℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空下浓缩后, 将残余物在乙酸乙酯 (30mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL) 之间分配。水层用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过制备型硅胶薄层色谱法 (洗脱液: 10:1 二氯甲烷/甲醇) 纯化, 得到黄色胶状产物。收率: 36.4mg, 81.5μmol, 71%。LCMS m/z 447.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H, 假定; 被溶剂峰遮蔽), 3.23-3.15 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0482] 实施例3

[0483] 4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺 (3)

[0484]



[0485] 步骤1. 1-溴-4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯 (C24) 的合成。

[0486] 向0℃的反式-3-(4-溴苯基)环丁醇 (300mg, 1.32mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (60%在油中, 79.3mg, 1.98mmol), 将反应混合物在15℃下搅拌30分钟。加入2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯 (346mg, 1.59mmol), 并在15℃下继续搅拌1小时, 然后将反应混合物在50℃下加热18小时。加入水 (50mL), 用乙酸乙酯 (30mL) 萃取混合物; 用饱和氯化钠水溶液 (3x 30mL) 洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。用硅胶色谱纯化 (梯度: 0%-20% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到浅黄色油状产物。收率: 260mg, 0.952mmol, 72%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.12 (br d, J=8.5Hz, 2H), 4.59 (ddd, J=47.4, 4.1, 4.1Hz, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.64 (ddd, J=29.5, 4.1, 4.1Hz, 2H), 3.6-3.54 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H)。

[0487] 步骤2. 1-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-4-[4-(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯 (C25) 的合成。

[0488] 向C24 (260mg, 0.952mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中加入 (4-甲氧基苄基) 甲硫醇 (161mg, 1.04mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (369mg, 2.85mmol)。将混合物用氮气脱气2分钟, 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (21.8mg, 23.8μmol) 和4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (27.5mg, 47.5μmol)。将反应混合物在100℃下搅拌18小时, 然后将其在真空下浓缩; 硅胶色谱法 (梯度: 石油醚中的0%-20% 乙酸乙酯) 纯化, 得到白色固体产物。收率: 265mg, 0.765mmol, 80%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27 (br d, J=7.9Hz, 2H, 假定; 部分被

溶剂峰遮蔽), 7.21 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.14 (br d, J=8.2Hz, 2H), 6.83 (br d, J=8.4Hz, 2H), 4.59 (ddd, J=47.6, 4.5, 3.8Hz, 2H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (ddd, J=29.5, 4.3, 3.9Hz, 2H), 3.6-3.54 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H)。

[0489] 步骤3. 4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰氯 (C26) 的合成。

[0490] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (231mg, 1.73mmol) 加入到10℃的C25 (150mg, 0.433mmol) 于乙酸 (5mL) 和水 (1mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在10℃下搅拌30分钟。然后将其用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和氯化钠水溶液 (2x 30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到淡黄色油状产物。收率: 127mg, 假定量。

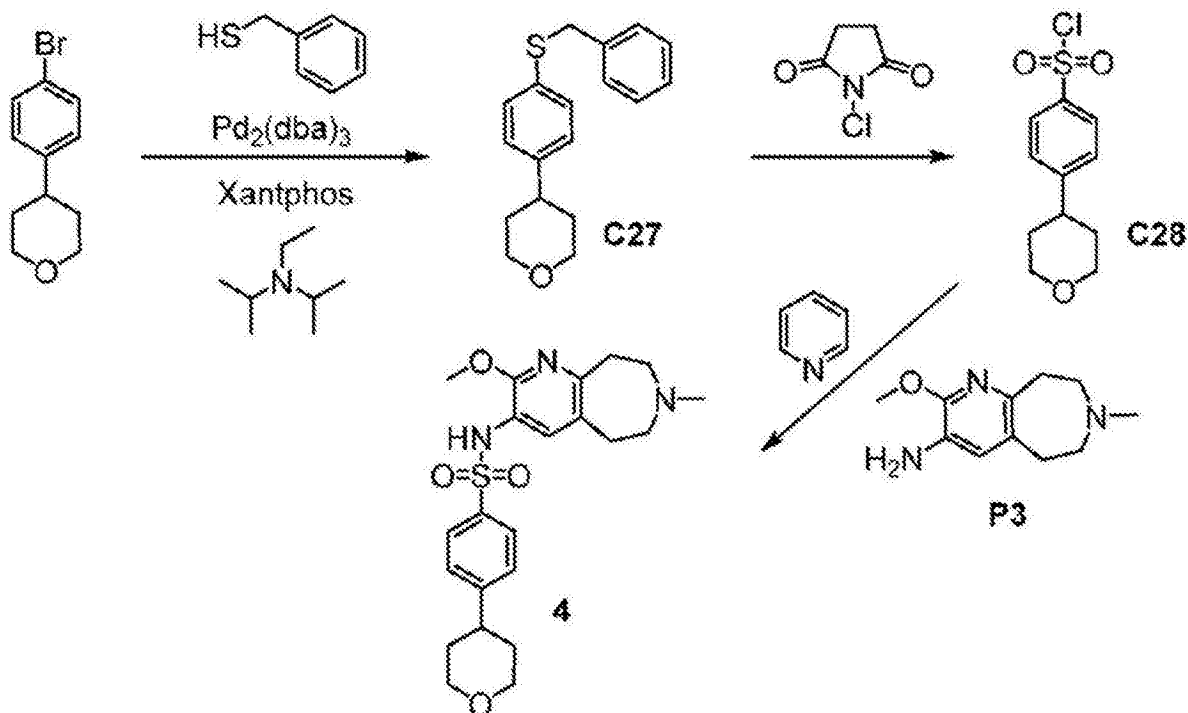
[0491] 步骤4. 4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺 (3) 的合成。

[0492] 向P3 (40.0mg, 0.193mmol) 于吡啶 (3mL) 中的溶液中加入C26 (63.5mg, 0.217mmol), 并将反应混合物在8至10℃下搅拌18小时。在真空下除去溶剂后, 将残余物溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和饱和氯化钠水溶液 (20mL) 洗涤, 并在减压下浓缩。通过制备型硅胶薄层色谱法 (洗脱液: 10:1 二氯甲烷/甲醇) 纯化, 得到固体, 将其溶于乙腈 (3mL) 中, 用水 (~40mL) 处理并冻干, 得到白色固体产物。收率: 29.7mg, 64.1μmol, 33%。LCMS m/z 464.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (br d, J=8.2Hz, 2H), 4.58 (ddd, J=47.7, 4.1, 4.1Hz, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.63 (ddd, J=29.7, 4.1, 4.1Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[0493] 实施例4

[0494] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺 (4)

[0495]



[0496] 步骤1. 4-[4-(苄基硫烷基)苯基]四氢-2H-吡喃 (C27) 的合成。

[0497] 用实施例1中描述的从C18合成C19的方法来进行4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃与苯基甲硫醇的反应。获得黄色固体产物。收率:6.9g, 24mmol, 86%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 7H), 7.13 (br d, J=8.2Hz, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H)。

[0498] 步骤2. 4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰氯 (C28) 的合成。

[0499] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (14.8g, 111mmol) 加入到0℃的C27 (10.0g, 35.2mmol) 于乙酸 (60mL) 和水 (20mL) 中的浆液中。将反应混合物温热至25℃并搅拌2小时, 然后将其用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用水 (100mL) 和饱和氯化钠水溶液 (2x 100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法 (梯度: 石油醚中的0%-60%乙酸乙酯) 纯化, 得到固体产物; 用叔丁基甲基醚 (30mL) 和石油醚 (20mL) 洗涤该物质。通过过滤分离, 得到白色固体产物。收率: 6.70g, 25.7mmol, 73%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.48 (br d, J=8.3Hz, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H)。

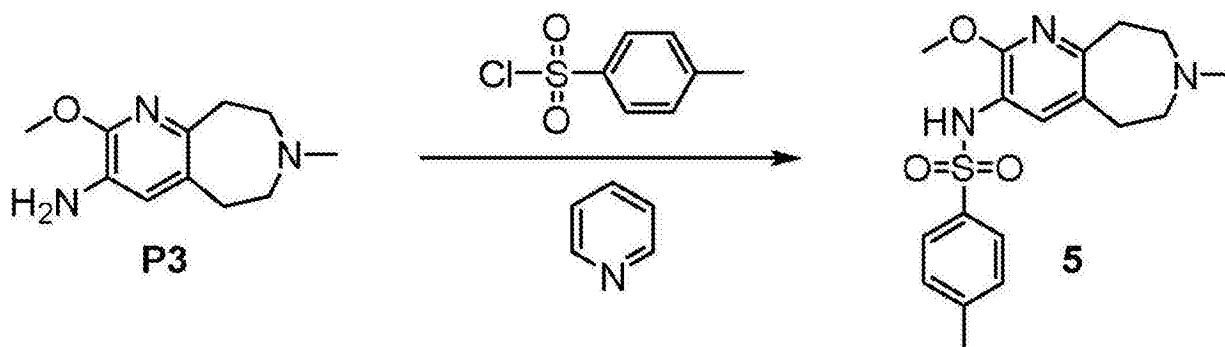
[0500] 步骤3. N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-苯磺酰胺 (4) 的合成。

[0501] 将P3 (1.50g, 7.24mmol) 在吡啶 (20mL) 中的溶液在冰浴中冷却, 分成五份并用C28 (1.98g, 7.59mmol) 处理。然后将反应混合物在26℃下搅拌16小时, 然后将其在真空下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷 (200mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和饱和氯化钠水溶液 (150mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得物质溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 并在10分钟内缓慢加入到石油醚 (40mL) 中, 在24-26℃下搅拌。然后将混合物冷却至5-10℃, 并搅拌10分钟; 通过过滤收集所得沉淀物, 得到黄色固体产物。收率: 2.75g, 6.37mmol, 88%。LCMS m/z 432.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.41 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.72-1.61 (m, 4H)。

[0502] 实施例5

[0503] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺 (5)

[0504]



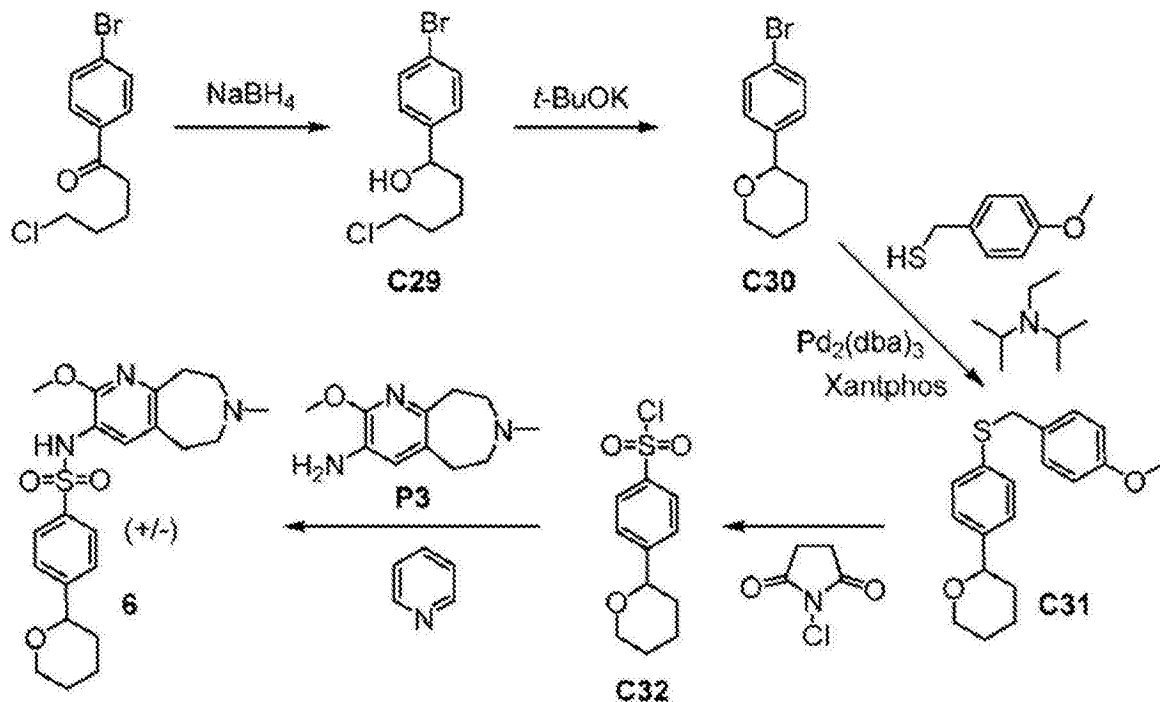
[0505] 将4-甲基苯磺酰氯 (404mg, 2.12mmol) 加入到P3 (418mg, 2.02mmol) 于吡啶 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟后将其在真空下浓缩。将残余物与庚烷共沸, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和二氯甲烷 (50mL) 之间分配。水层用二氯甲烷

(50mL) 萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。硅胶色谱法 (洗脱液: 乙酸乙酯和甲醇的4:1混合物中的0.15%氢氧化铵), 得到浅黄色固体产物。收率: 500mg, 1.38mmol, 68%。LCMS m/z 362.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (br d, $J=8.3Hz$, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 6H)。

[0506] 实施例6

[0507] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺 (6)

[0508]



[0509] 步骤1. 1-(4-溴苯基)-5-氯戊烷-1-醇 (C29) 的合成。

[0510] 将硼氢化钠 (412mg, 10.9mmol) 加入到1-(4-溴苯基)-5-氯戊烷-1-酮 (2.00g, 7.26mmol) 于四氢呋喃 (50mL) 和水 (5mL) 中的溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入甲醇 (10mL) 后, 将混合物在减压下浓缩至干燥; 将残余物溶于乙酸乙酯 (50mL) 中, 并通过硅藻土垫过滤。真空下浓缩滤液, 得到无色胶状产物。收率: 1.95g, 7.02mmol, 97%。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (br d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.23 (br d, $J=8.3Hz$, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.53 (t, $J=6.6Hz$, 2H), 1.88 (d, $J=3.4Hz$, 1H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 1H, 假定; 部分被水峰遮蔽), 1.50-1.38 (m, 1H)。

[0511] 步骤2. 2-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃 (C30) 的合成。

[0512] 将叔丁醇钾 (1.18g, 10.5mmol) 加入到0°C的C29 (1.95g, 7.02mmol) 于四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中。将反应混合物温热至环境温度 (约15°C) 并搅拌过夜, 然后将其在水 (50mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 之间分配。用饱和氯化钠水溶液 (30mL) 洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到黄色液体产物, 静置过夜固化。收率: 1.62g, 6.72mmol, 96%。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (br d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.23 (br d, $J=8.3Hz$, 2H), 4.29 (dd, $J=11, 2Hz$, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H),

1.74-1.48 (m, 4H)。

[0513] 步骤3. 2-[4-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯基]四氢-2H-吡喃(C31)的合成。

[0514] 使用实施例3中所述的由C24合成C25的方法,进行C30(1.62g, 6.72mmol)与(4-甲氧基苄基)甲硫醇的反应。在这种情况下,使用石油醚中的0%-30%二氯甲烷梯度进行硅胶色谱法。得到白色固体产物。收率:2.0g, 6.4mmol, 95%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.26 (br AB 四重峰, J_{AB}=8.5Hz, Δν_{AB}=12Hz, 4H), 7.20 (br d, J=8.7Hz, 2H), 6.81 (br d, J=8.7Hz, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H, 假定;部分被水峰遮蔽)。

[0515] 步骤4. 4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰氯(C32)的合成。

[0516] 使用实施例1中所述的由C20合成C21的方法,进行C31至C32的转化。得到白色固体产物,经¹H NMR分析,其含有一些杂质。收率:1.55g, <5.94mmol, <93%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), 仅产物峰:δ 8.01 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.60 (br d, J=8.7Hz, 2H), 4.44 (br dd, J=11.2, 1.9Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H)。

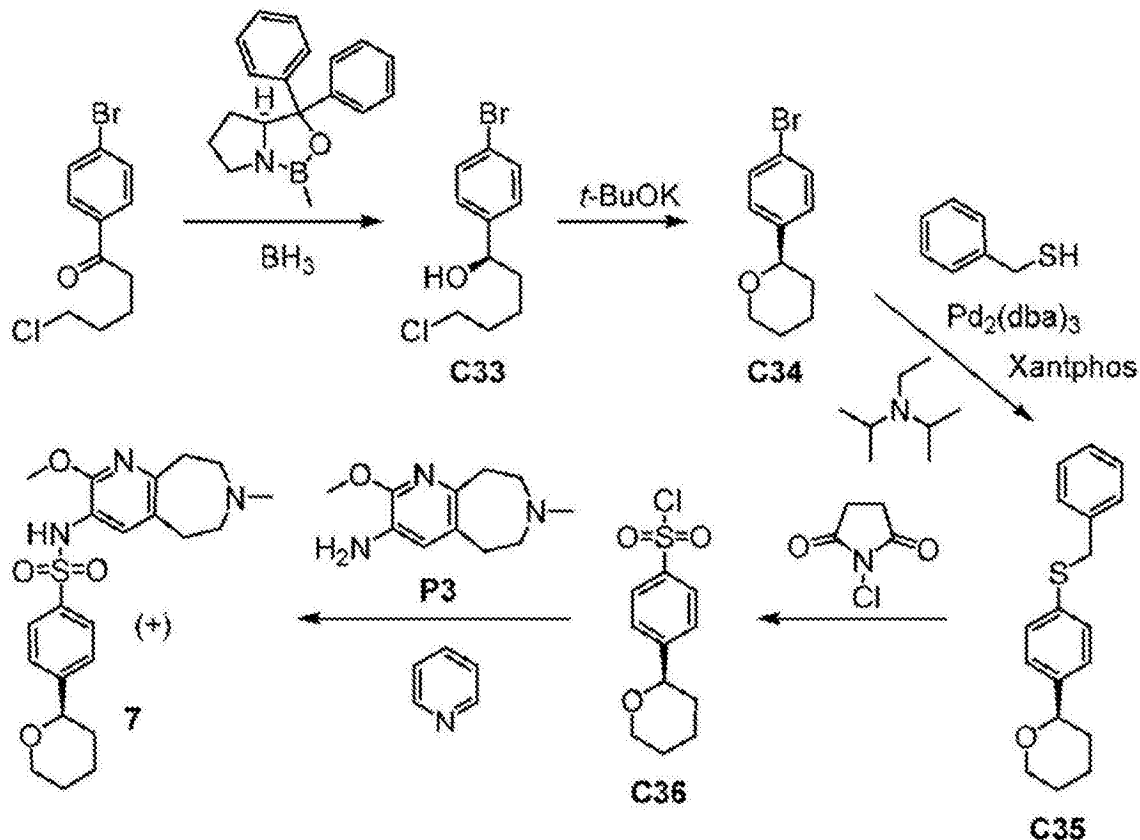
[0517] 步骤5. N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺(6)的合成。

[0518] 根据实施例1中所述的由C21和P3合成1的方法,进行C32与P3的反应。在这种情况下,色谱纯化使用制备型硅胶薄层色谱法(洗脱液:10:1二氯甲烷/甲醇)来进行,得到白色固体产物。收率:54.1mg, 0.125mmol, 66%。LCMS m/z 431.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.69 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (br d, J=8.3Hz, 2H), 4.40 (br dd, J=11.2, 1.9Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 3H), 1.50-1.39 (m, 1H)。

[0519] 实施例7

[0520] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺(7)

[0521]



[0522] 步骤1. (1R)-1-(4-溴苯基)-5-氯戊烷-1-醇 (C33) 的合成。

[0523] 该实验按一式三份实施。将 (3aS)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑硼烷[(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷;在甲苯中的1M溶液,16mL,16mmol]加入到0℃硼烷溶液(在四氢呋喃中的1M溶液;188mL,188mmol)和四氢呋喃(500mL)中。将反应混合物在0℃下搅拌45分钟,然后将其冷却至-5℃,并在4小时内逐滴加入1-(4-溴苯基)-5-氯戊烷-1-酮(43.0g,156mmol)于四氢呋喃(600mL)中的溶液,同时将反应温度保持在-4℃以下。添加完成后,将反应混合物在-5至0℃下搅拌10分钟,此时通过在0-5℃下加入甲醇(300mL)淬灭反应。将所得混合物在-5至5℃下搅拌30分钟,然后在0℃下加入盐酸水溶液(1M,450mL)。将混合物温热至室温并在25℃下搅拌18小时;然后将其用水(700mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 1L)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将三批次合并,并进行硅胶色谱法(梯度:石油醚中的5%至17%乙酸乙酯),得到无色油状产物。通过在7上进行的X射线晶体结构分析(见下文)证实了所示的绝对立体化学。收率:130g,468mmol,100%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.48(br d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.23(br d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),4.66(dd, $J=7.3,5.7\text{Hz}$,1H),3.53(t, $J=6.6\text{Hz}$,2H),1.86-1.36(m,6H)。

[0524] 步骤2. (2R)-2-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃 (C34) 的合成。

[0525] 该实验按一式两份实施。将叔丁醇钾(在四氢呋喃中的1M溶液;330mL,330mmol)缓慢加入到0℃的C33(65.0g,234mmol)于四氢呋喃(700mL)中的溶液中;添加完成后,移去冰浴,将反应物在25℃下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并通过加入盐酸水溶液(1M,700mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(2x 1L)萃取,并将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将两批次合并,并通过硅胶色谱法(梯度:石

油醚中的5%至9%乙酸乙酯)纯化,得到无色油状产物。收率:109g,452mmol,97%。LCMS m/z 241.1,243.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.29 (br dd, $J=11$, 2Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.73-1.48 (m, 4H, 假定;部分被水峰遮蔽)。

[0526] 步骤3. (2R)-2-[4-(苄基硫烷基)苯基]四氢-2H-吡喃 (C35) 的合成。

[0527] 该实验按一式两份实施。向搅拌的C34 (53.0g, 220mmol) 于1,4-二噁烷 (700mL) 中的溶液中加入苯基甲硫醇 (35.5g, 286mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (85.2g, 660mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (5.09g, 8.80mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (4.03g, 4.40mmol)。将含有反应混合物的容器抽真空并充入氮气;该循环重复两次,然后将反应混合物在115℃下搅拌16小时。冷却至室温后,合并两种粗混合物并在真空下浓缩。硅胶色谱法(梯度:石油醚中的2%至5%乙酸乙酯)后,从二氯甲烷和石油醚(1:12, 3.9L)的混合物中进行两次重结晶,得到黄色固体产物。收率:100g, 352mmol, 80%。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.21 (m, 9H), 4.29 (br dd, $J=11$, 2Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 4H, 假定;部分被水峰遮蔽)。

[0528] 步骤4. 4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰氯 (C36) 的合成。

[0529] 该实验按一式两份实施。将N-氯代琥珀酰亚胺 (84.5g, 633mmol) 缓慢加入到C35 (45.0g, 158mmol) 于乙酸 (500mL) 和水 (140mL) 中的0℃搅拌悬浮液中。然后将反应混合物温热至室温,在22℃下搅拌1小时,并倒入叔丁基甲基醚 (1.5L) 中;将所得混合物用水 (3x 1.5L) 洗涤,并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将pH调至7。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将两批次合并,并通过硅胶色谱法(梯度:石油醚中的3%至5%乙酸乙酯)纯化,然后在-65℃和氮气下从叔丁基甲基醚和石油醚(1:10, 1.1L)中结晶,得到白色固体产物。收率:63.0g, 242mmol, 77%。在二氯甲烷中溶解并用吡啶和苄胺处理后,N-苄基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺的LCMS m/z 332.1 $[M+H]^+$ 。

[0530] 步骤5. N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺 (7) 的合成。

[0531] 将C36 (2.38g, 9.13mmol) 和P3 (1.80g, 8.68mmol) 于吡啶 (20mL) 中的溶液在28℃下搅拌4小时。然后将反应混合物在真空下浓缩,将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (40mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 之间分配。水层用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。硅胶色谱法(梯度:二氯甲烷中的0%至10%甲醇),得到白色固体产物,其显示正 (+) 旋。收率:2.66g, 6.16mmol, 71%。LCMS m/z 432.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.34 (br dd, $J=11$, 2Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 3H, 假定;部分被水峰遮蔽), 1.53-1.41 (m, 1H)。

[0532] 将7的样品从乙酸乙酯和甲醇中结晶出来;单晶X射线结构分析(见下文)证实了7的绝对立体化学。

[0533] 7的单晶X射线结构测定

[0534] 室温下,在Bruker APEX衍射仪上进行数据收集。数据收集包括omega和phi扫描。

[0535] 使用空间群 $P2_1$ 中的SHELX软件套件通过直接法求解结构。随后用全矩阵最小二乘

法对结构进行完善。使用各向异性位移参数发现并完善所有非氢原子。

[0536] 从傅立叶差异图中找到位于氮上的氢原子并自由地完善。将剩余的氢原子置于计算的位置并使其围绕在其载体原子上。最终的完善包括所有氢原子的各向同性置换参数。

[0537] 使用PLATON (Spek, 2010), 使用似然法 (Hooft, 2008) 对绝对结构进行分析。结果表明绝对结构已被正确分配。该方法计算出的结构正确的概率是100.0。Hooft参数报告为0.12, esd为0.06。Flack参数细化提供类似的值0.08 (0.06)。

[0538] 最终的R指数为5.5%。傅立叶的最终差异显示没有显示电子密度的消失和错位。

[0539] 表1总结了相关晶体、数据收集和细化信息。原子坐标、键长、键角和位移参数列于表2-5中。

[0540] 软件和参考文献

[0541] SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997。

[0542] PLATON, A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 7-13。

[0543] MERCURY, C.F. Macrae, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457。

[0544] OLEX2, O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341。

[0545] R.W.W. Hooft, L.H. Straver, and A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2008, 41, 96-103。

[0546] H.D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881。

[0547] 表1. 7的晶体数据和结构细化。

经验公式	$C_{22}H_{29}N_3O_4S$
化学式量	431.55
温度	296(2) K
波长	1.54178 Å
晶系	单结晶系
空间群	$P2_1$
晶胞尺寸	$a = 12.125(3) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.0845(13) \text{ Å}$ $\beta = 95.678(14)^\circ$ $c = 17.802(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
体积	$1092.1(5) \text{ Å}^3$
Z	2
密度(计算值)	1.312 Mg/m^3
吸收系数	1.594 mm^{-1}
F(000)	460
晶体大小	$0.16 \times 0.06 \times 0.04 \text{ mm}^3$
[0548] 数据收集的 θ 范围	2.49 to 53.15°
指数范围	$-12 \leq h \leq 12$, $-3 \leq k \leq 3$, $-18 \leq l \leq 17$
收集的反射	3330
独立反射	1361 [R(int) = 0.0836]
完成度 $\theta = 70.31^\circ$	64.3 %
吸收校正	无
最大和最小透射	0.9390 和 0.7846
细化方法	F^2 全矩阵最小二乘方
数据/限制/参数	1361 / 1 / 278
F^2 的拟合优度	1.012
最终 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0552$, $wR2 = 0.1041$
R 指数(所有数据)	$R1 = 0.0926$, $wR2 = 0.1148$
绝对结构参数	0.08(6)
消光系数	0.0042(6)
最大差异峰和穴	0.153 和 -0.181 e.Å^{-3}

[0549] 表2. 7的原子坐标 ($\times 10^4$) 和等价各向同性位移参数 ($\text{Å}^2 \times 10^3$)。U(eq) 定义为正交化 U^{ij} 张量的迹线的三分之一。

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4594(3)	3038(8)	7738(2)	75(1)
N(1)	5111(8)	1220(30)	7077(6)	65(3)
N(2)	8014(8)	2350(30)	6638(7)	70(4)
N(3)	8257(10)	6270(30)	4430(7)	87(4)
O(1)	8612(9)	-570(20)	10301(5)	85(3)
O(2)	3583(6)	1670(17)	7883(4)	80(3)
O(3)	4567(6)	5710(20)	7483(4)	76(3)
O(4)	7245(6)	-500(20)	7464(5)	80(3)
C(1)	9529(11)	-930(30)	10848(9)	105(6)
C(2)	9161(11)	-940(30)	11638(7)	92(5)
C(3)	8549(12)	1490(30)	11798(7)	88(5)
C(4)	7619(11)	1880(30)	11168(8)	92(5)
C(5)	8076(12)	1850(30)	10415(8)	73(5)
C(6)	7178(13)	2130(40)	9768(9)	61(5)
C(7)	7217(11)	4140(40)	9245(11)	84(5)
C(8)	6414(15)	4540(30)	8635(9)	71(5)
C(9)	5558(12)	2790(40)	8562(8)	61(4)
C(10)	5472(11)	820(30)	9057(10)	64(5)
C(11)	6285(16)	430(30)	9663(9)	71(5)
C(12)	6032(11)	2380(30)	6717(9)	66(5)
C(13)	5876(12)	4270(40)	6175(8)	88(5)
C(14)	6803(14)	5210(30)	5859(8)	66(5)
C(15)	7843(13)	4180(40)	6098(8)	74(5)
C(16)	7115(15)	1460(30)	6926(7)	68(4)
C(17)	8375(9)	-1300(30)	7730(6)	98(6)
C(18)	8888(8)	5120(30)	5763(7)	83(5)
C(19)	8875(10)	4430(30)	4936(9)	93(5)
C(20)	7059(11)	6200(30)	4469(6)	95(5)
C(21)	6689(9)	7170(30)	5232(8)	86(5)
C(22)	8426(10)	5600(40)	3635(6)	134(7)

[0550]

[0551] 表3. 7的键长[Å]和角度[°]。

	S(1)-O(3)	1.431(9)
	S(1)-O(2)	1.455(7)
	S(1)-N(1)	1.665(11)
	S(1)-C(9)	1.788(13)
	N(1)-C(12)	1.464(16)
	N(2)-C(16)	1.330(14)
	N(2)-C(15)	1.338(15)
	N(3)-C(19)	1.455(13)
	N(3)-C(20)	1.462(12)
	N(3)-C(22)	1.489(12)
	O(1)-C(5)	1.416(15)
	O(1)-C(1)	1.416(12)
	O(4)-C(16)	1.378(13)
	O(4)-C(17)	1.462(10)
	C(1)-C(2)	1.517(13)
[0552]	C(2)-C(3)	1.483(15)
	C(3)-C(4)	1.523(13)
	C(4)-C(5)	1.500(14)
	C(5)-C(6)	1.512(15)
	C(6)-C(11)	1.384(14)
	C(6)-C(7)	1.387(16)
	C(7)-C(8)	1.399(14)
	C(8)-C(9)	1.364(15)
	C(9)-C(10)	1.346(14)
	C(10)-C(11)	1.401(14)
	C(12)-C(13)	1.361(16)
	C(12)-C(16)	1.409(15)
	C(13)-C(14)	1.391(15)
	C(14)-C(15)	1.391(16)
	C(14)-C(21)	1.493(15)
	C(15)-C(18)	1.529(15)

	C(18)-C(19)	1.513(13)
	C(20)-C(21)	1.552(13)
	O(3)-S(1)-O(2)	121.2(6)
	O(3)-S(1)-N(1)	107.5(7)
	O(2)-S(1)-N(1)	104.1(6)
	O(3)-S(1)-C(9)	108.6(8)
	O(2)-S(1)-C(9)	108.3(8)
	N(1)-S(1)-C(9)	106.2(6)
	C(12)-N(1)-S(1)	116.4(10)
	C(16)-N(2)-C(15)	116.1(12)
	C(19)-N(3)-C(20)	114.0(11)
	C(19)-N(3)-C(22)	109.4(13)
	C(20)-N(3)-C(22)	105.7(10)
	C(5)-O(1)-C(1)	110.7(12)
	C(16)-O(4)-C(17)	117.6(11)
	O(1)-C(1)-C(2)	110.8(10)
[0553]	C(3)-C(2)-C(1)	112.0(13)
	C(2)-C(3)-C(4)	108.4(12)
	C(5)-C(4)-C(3)	110.1(11)
	O(1)-C(5)-C(4)	110.7(12)
	O(1)-C(5)-C(6)	106.2(13)
	C(4)-C(5)-C(6)	112.2(13)
	C(11)-C(6)-C(7)	116.6(14)
	C(11)-C(6)-C(5)	122.7(17)
	C(7)-C(6)-C(5)	120.8(17)
	C(6)-C(7)-C(8)	124.2(14)
	C(9)-C(8)-C(7)	116.2(13)
	C(10)-C(9)-C(8)	122.1(14)
	C(10)-C(9)-S(1)	120.2(16)
	C(8)-C(9)-S(1)	117.5(17)
	C(9)-C(10)-C(11)	121.0(13)
	C(6)-C(11)-C(10)	119.8(13)
	C(13)-C(12)-C(16)	118.8(14)
	C(13)-C(12)-N(1)	122.3(14)

	C(16)-C(12)-N(1)	118.9(17)
	C(12)-C(13)-C(14)	117.9(14)
	C(13)-C(14)-C(15)	119.4(15)
	C(13)-C(14)-C(21)	120.9(15)
	C(15)-C(14)-C(21)	119.5(14)
	N(2)-C(15)-C(14)	123.5(13)
	N(2)-C(15)-C(18)	114.8(15)
	C(14)-C(15)-C(18)	121.7(16)
[0554]	N(2)-C(16)-O(4)	118.3(15)
	N(2)-C(16)-C(12)	124.2(13)
	O(4)-C(16)-C(12)	117.5(17)
	C(19)-C(18)-C(15)	112.2(10)
	N(3)-C(19)-C(18)	114.2(13)
	N(3)-C(20)-C(21)	114.1(10)
	C(14)-C(21)-C(20)	115.3(11)

[0555] 用于生成等价原子的对称转换。

[0556] 表4. 7的各向异性移位参数($\text{\AA}^2 \times 103$)。各向异性移位因子指数采用以下形式： $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2h k a^* b^* U^{12}]$ 。

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
	S(1)	61(3)	66(4)	103(3)	6(3)	26(3)	1(3)
	N(1)	47(8)	35(10)	115(10)	-2(9)	10(7)	-12(7)
	N(2)	41(7)	84(13)	88(10)	11(8)	20(7)	-9(7)
	N(3)	63(9)	120(13)	80(11)	12(9)	22(8)	-10(8)
[0557]	O(1)	70(6)	75(9)	113(9)	-16(7)	20(6)	21(7)
	O(2)	48(5)	92(8)	105(7)	4(5)	29(5)	-12(5)
	O(3)	76(7)	50(8)	103(7)	6(7)	14(5)	12(6)
	O(4)	59(6)	67(8)	116(8)	17(7)	16(6)	10(6)
	C(1)	77(12)	122(16)	119(14)	5(12)	23(11)	40(11)
	C(2)	84(11)	79(16)	112(15)	-4(11)	1(9)	-2(11)
	C(3)	93(12)	90(15)	85(12)	-9(11)	22(10)	18(11)
	C(4)	86(12)	98(13)	98(12)	8(10)	41(11)	14(10)

	C(5)	60(10)	94(19)	65(12)	6(10)	2(9)	4(10)
	C(6)	81(13)	31(15)	76(13)	13(10)	37(11)	-7(11)
	C(7)	56(11)	73(16)	128(15)	12(14)	28(11)	-3(11)
	C(8)	57(10)	38(12)	123(16)	38(11)	35(10)	9(11)
	C(9)	69(12)	47(13)	71(12)	15(11)	23(9)	8(11)
	C(10)	81(12)	29(14)	81(12)	2(11)	-4(11)	-3(10)
	C(11)	88(11)	33(14)	94(15)	30(10)	16(11)	-22(11)
	C(12)	21(9)	66(16)	111(14)	-26(11)	0(9)	-4(11)
	C(13)	60(11)	95(16)	111(14)	29(12)	19(10)	-2(11)
[0558]	C(14)	56(11)	41(13)	102(13)	10(10)	9(11)	6(10)
	C(15)	76(13)	84(16)	65(12)	19(10)	18(10)	0(12)
	C(16)	93(14)	30(12)	79(12)	34(9)	-3(11)	7(11)
	C(17)	65(9)	102(16)	125(12)	72(11)	-4(8)	2(9)
	C(18)	48(9)	97(13)	105(12)	-2(10)	17(9)	-20(8)
	C(19)	73(10)	121(16)	90(14)	2(12)	30(10)	8(11)
	C(20)	97(12)	139(15)	48(10)	3(10)	8(9)	5(10)
	C(21)	78(10)	61(14)	119(14)	40(12)	8(9)	10(9)
	C(22)	125(12)	210(20)	78(11)	2(12)	50(10)	-7(12)

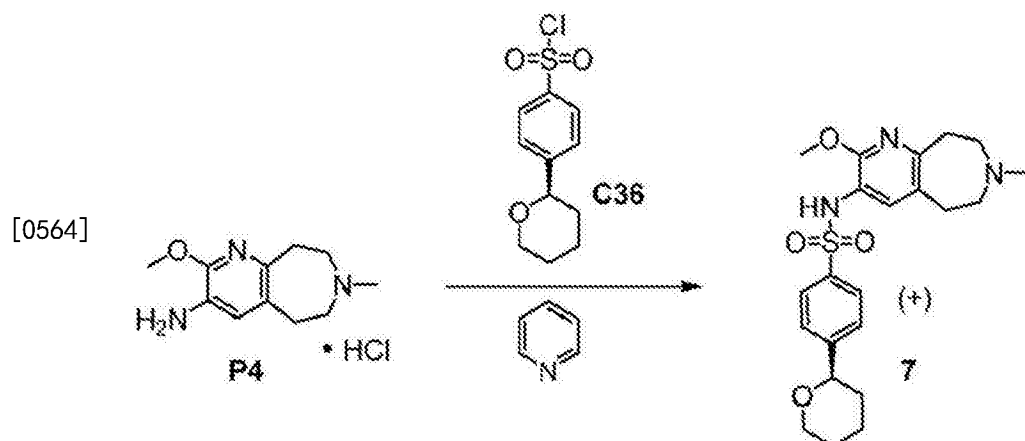
[0559] 表5. 7的氢坐标 ($\times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)	
	H(1X)	5160(70)	-800(200)	7210(50)	50(50)
	H(1A)	10061	473	10805	126
	H(1B)	9891	-2586	10757	126
[0560]	H(2A)	8689	-2450	11695	111
	H(2B)	9807	-1101	12003	111
	H(3A)	9047	2992	11822	106
	H(3B)	8244	1336	12280	106
	H(4A)	7075	492	11187	110
	H(4B)	7253	3550	11236	110
	H(5)	8610	3286	10394	88

	H(7)	7815	5288	9302	101
	H(8)	6461	5932	8300	85
	H(10)	4864	-304	8995	77
	H(11)	6224	-969	9993	85
	H(13)	5172	4911	6022	105
	H(17A)	8784	-1618	7305	147
	H(17B)	8353	-2874	8025	147
	H(17C)	8729	77	8035	147
	H(18A)	8954	7009	5823	99
	H(18B)	9532	4318	6040	99
[0561]	H(19A)	9633	4357	4807	112
	H(19B)	8556	2693	4855	112
	H(20A)	6803	4404	4383	114
	H(20B)	6703	7275	4066	114
	H(21A)	7122	8712	5390	103
	H(21B)	5919	7707	5150	103
	H(22A)	9195	5234	3599	201
	H(22B)	8200	7063	3313	201
	H(22C)	7991	4087	3479	201

[0562] 实施例7的替代合成

[0563] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺 (7)



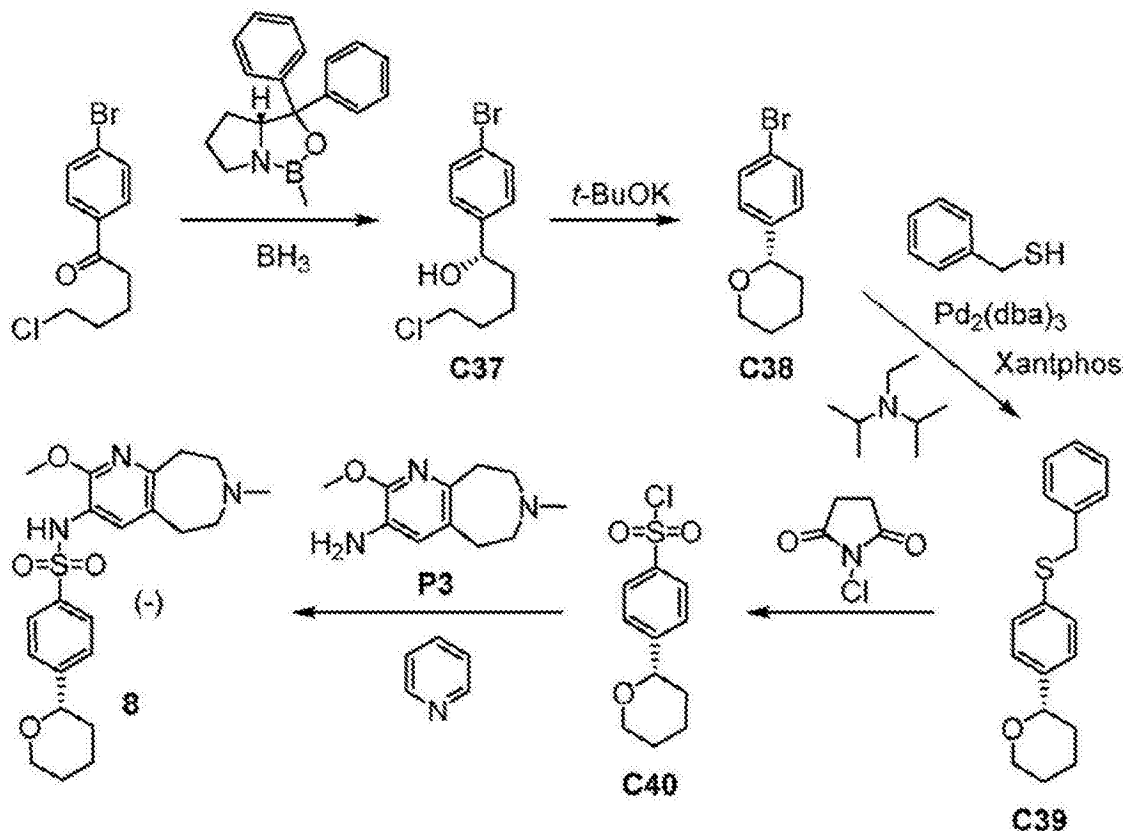
[0565] 将化合物C36 (3.98g, 15.3mmol) 加入到P4 (93%, 4.01g, 15.2mmol) 和吡啶 (1.4mL,

17mmol) 于二氯甲烷 (40mL) 中的悬浮液中, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL), 并将混合物在室温下搅拌5分钟。依次用水 (20mL)、盐酸水溶液 (1M, 20mL, 20mmol)、饱和碳酸氢钠水溶液20mL) 和饱和氯化钠水溶液20mL) 洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过在旋转蒸发器上使用80至85°C的温浴旋转烧瓶, 将残余物溶解在乙酸乙酯 (130mL) 中。将水浴冷却至40°C, 并将溶液浓缩至总体积约65mL, 在此期间其变混浊。使固体粒化过夜, 然后将烧瓶在冰浴中冷却30分钟。通过过滤收集沉淀物, 使用母液洗涤滤饼; 然后用冷却的庚烷 (20mL) 洗涤, 得到白色固体产物。收率: 5.18g, 12.0mmol, 79%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.7-9.45 (v br s, 1H), 7.63 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.38 (br d, J=11Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 1H)。

[0566] 实施例8

[0567] N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺 (8)

[0568]



[0569] 步骤1. (1S)-1-(4-溴苯基)-5-氯戊烷-1-醇 (C37) 的合成。

[0570] 将 (3aR)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑硼烷[(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷; 在甲苯中的1M溶液, 3.63mL, 3.63mmol]、硼烷 (在四氢呋喃中的1M溶液; 38.1mL, 38.1mmol) 和四氢呋喃 (100mL) 冷却至0°C。以逐滴的方式加入1-(4-溴苯基)-5-氯戊烷-1-酮 (10.0g, 36.3mmol) 于四氢呋喃 (50mL) 中的溶液, 同时将内部反应温度保持在5°C以下。30分钟后, 移去冷却浴, 将反应混合物在26°C下搅拌3小时, 然后将反应混合物冷却

至0℃并用甲醇(50mL)处理。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,此时加入盐酸水溶液(1M, 80mL)并在26℃下继续搅拌1小时。静置18小时后,将混合物在乙酸乙酯(150mL)和饱和氯化铵水溶液(100mL)之间分配。用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(200mL)中并过滤;在减压下浓缩滤液,得到浅黄色油状产物。收率:10g,36mmol,99%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃),特征峰:δ7.49(br d,J=8.4Hz,2H),7.23(br d,J=8.3Hz,2H),4.67(dd,J=7.0,5.9Hz,1H),3.53(t,J=6.6Hz,2H)。

[0571] 步骤2.(2S)-2-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃(C38)的合成。

[0572] 将叔丁醇钾(在四氢呋喃中的1M溶液;54mL,54mmol)缓慢加入到0℃的C37(10g, 36mmol)于四氢呋喃(100mL)中的溶液中;添加完成后,除去冰浴,将反应在25℃下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至0℃,用盐酸水溶液(1M,80mL)处理,同时保持内部反应温度低于10℃,并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(80mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至20%乙酸乙酯),得到黄色油状产物。收率:7.5g,31mmol,86%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.46(br d,J=8.4Hz,2H),7.23(br d,J=8.3Hz,2H),4.29(br d,J=11Hz,1H),4.17-4.10(m,1H),3.65-3.57(m,1H),1.99-1.91(m,1H),1.82(br d,J=13Hz,1H),1.73-1.48(m,4H,假定;部分被水峰遮蔽)。

[0573] 步骤3.(2S)-2-[4-(苄基硫烷基)苯基]四氢-2H-吡喃(C39)的合成。

[0574] 将C38(7.5g,31mmol)、苄基甲硫醇(5.02g,40.4mmol)、N,N-二异丙基乙胺(12.1g, 93.6mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(570mg,0.622mmol)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(720mg,0.124mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的混合物抽真空并充入氮气;该循环重复两次,然后将反应混合物在110℃下搅拌16小时。在真空下除去溶剂后,通过硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至10%乙酸乙酯)纯化残余物,然后进行超临界流体色谱[柱: Chiral Technologies Chiralpak AD,10μm;流动相:35%(含有0.1%氢氧化铵的乙醇)于二氧化碳中];得到灰白色固体产物。收率:7.5g,26mmol,84%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.32-7.19(m,9H),4.31-4.25(m,1H),4.16-4.10(m,1H),4.09(s,2H),3.64-3.56(m,1H),1.97-1.89(m,1H),1.83-1.76(m,1H),1.72-1.49(m,4H,假定;部分被水峰遮蔽)。

[0575] 步骤4.4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰氯(C40)的合成。

[0576] 将N-氯代琥珀酰亚胺(14.1g,106mmol)加入到0℃的C39(7.5g,26mmol)于乙酸(70mL)和水(20mL)中的悬浮液中。除去冰浴,将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后将其用乙酸乙酯(80mL)稀释,依次用水(50mL)和饱和氯化钠水溶液(2x 50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。进行两次硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至10%乙酸乙酯),得到白色固体产物。收率:5.52g,21.2mmol,82%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.03-7.99(m,2H),7.62-7.58(m,2H),4.44(br dd,J=11.2,2.1Hz,1H),4.21-4.15(m,1H),3.68-3.59(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.93-1.86(m,1H),1.76-1.60(m,3H),1.57-1.45(m,1H)。

[0577] 步骤5.N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺(8)的合成。

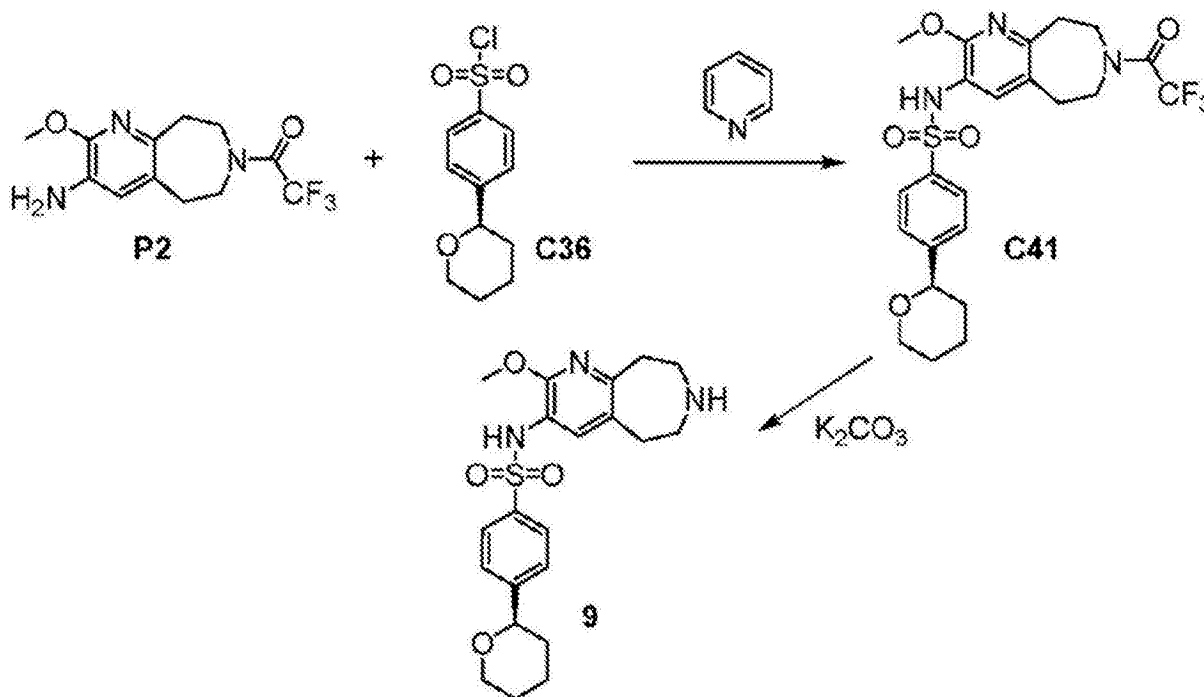
[0578] 将P3(800mg,3.86mmol)和C40(1.00g,3.84mmol)于吡啶(20mL)中的溶液在25℃下搅拌16小时。再一次加入C40(200mg,0.77mmol),继续搅拌5小时。将反应混合物在真空下浓

缩,将残余物溶于二氯甲烷(50mL)中,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。硅胶色谱法(梯度:二氯甲烷中的0%至7%甲醇),得到白色固体产物。该材料表现出负(-)旋光。收率:1.12g,2.60mmol,68%。LCMS m/z 432.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72(br d, J=8.4Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.41(br d, J=8.3Hz, 2H), 4.35(br d, J=11Hz, 1H), 4.17-4.10(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.63-3.55(m, 1H), 3.01-2.94(m, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.58-2.50(m, 4H), 2.37(s, 3H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.86-1.78(m, 1H), 1.76-1.55(m, 3H, 假定;部分被水峰遮蔽), 1.53-1.41(m, 1H)。

[0579] 实施例9

[0580] N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺(9)

[0581]



[0582] 步骤1.N-[2-甲氧基-7-(三氟乙酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺(C41)的合成。

[0583] 向P2(200mg,0.691mmol)的吡啶(3mL)溶液中一次性加入C36(198mg,0.759mmol),将反应混合物在25℃下搅拌16小时。真空除去溶剂后,将残余物进行硅胶色谱(梯度:石油醚中的0%至30%乙酸乙酯,随后是二氯甲烷中的30%乙酸乙酯),得到红色固体产物。由¹H NMR谱判断该材料为旋转异构体的混合物。收率:274mg,0.534mmol,77%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.78-7.71(m, 2H), [7.55(s)和7.54(s), 总1H], 7.46-7.40(m, 2H), [6.82(br s)和6.81(br s), 总1H], 4.35(br d, J=11Hz, 1H), 4.17-4.10(m, 1H), 3.78-3.73(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.72-3.66(m, 2H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.07-3.00(m, 2H), 2.91-2.83(m, 2H), 1.99-1.92(m, 1H), 1.86-1.79(m, 1H), 1.72-1.6(m, 3H, 假定;部分被水峰遮蔽), 1.53-1.42(m, 1H)。

[0584] 步骤2.N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-[(2R)-

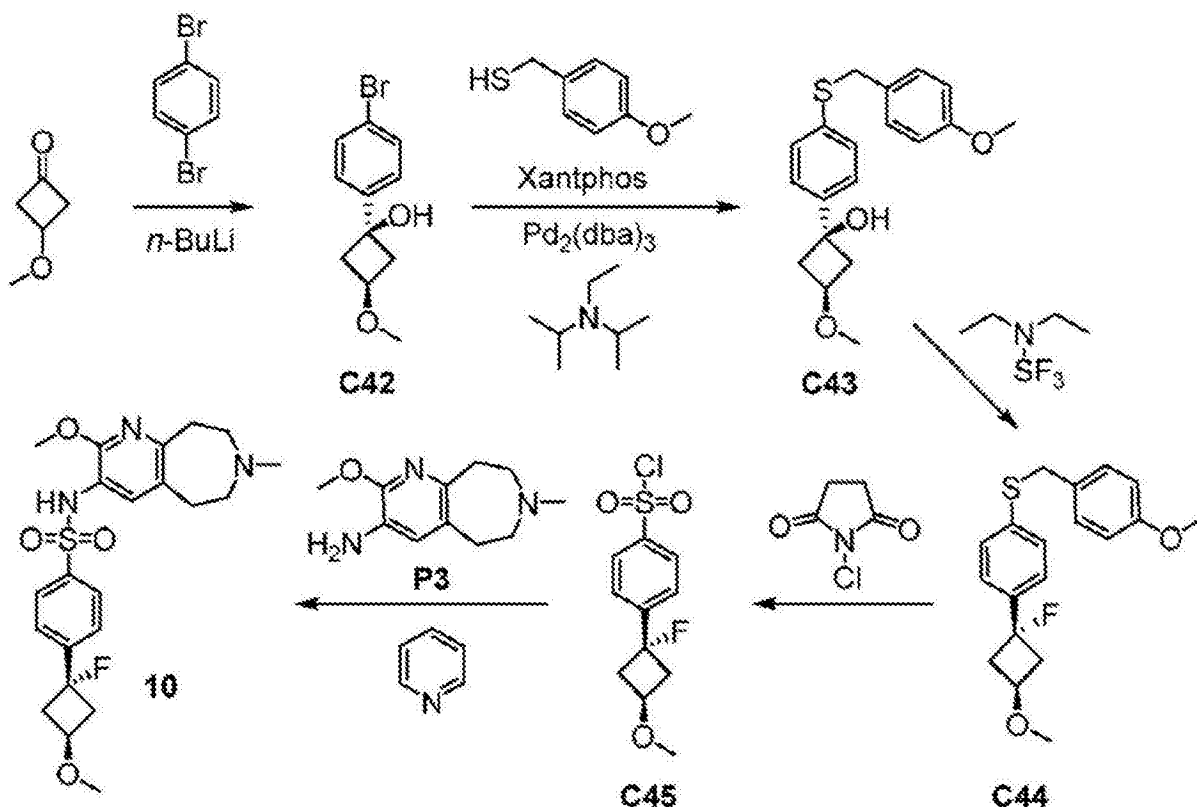
四氢-2H-吡喃-2-基) 苯磺酰胺 (9) 的合成。

[0585] 将碳酸钾 (258mg, 1.87mmol) 加入到 C41 (274mg, 0.534mmol) 于甲醇 (25mL) 中的溶液中, 并将所得悬浮液在 24°C 下搅拌 3 小时。然后将反应混合物在真空下浓缩, 并通过反相 HPLC 纯化 (柱: Agela Durashell C18, 5 μ m; 流动相 A: 氨水, pH 10; 流动相 B: 乙腈; 梯度: 9% 至 29% B), 得到浅黄色固体产物。收率: 202mg, 0.484mmol, 91%。LCMS m/z 418.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.71 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.38 (br dd, $J=11.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H)。

[0586] 实施例 10

[0587] 4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基) 苯磺酰胺 (10)

[0588]



[0589] 步骤 1. 顺式-1-(4-溴苯基)-3-甲氧基环丁醇 (C42) 的合成。

[0590] 在 10 分钟内将正丁基锂 (2.5M 己烷溶液; 4.80mL, 12.0mmol) 逐滴加入到 -70°C 的 1,4-二溴苯 (2.52g, 10.7mmol) 于四氢呋喃 (30mL) 中的溶液中, 同时保持内部温度在 -65°C 以下。添加完成后, 将悬浮液在 -70°C 下搅拌 20 分钟, 然后在 2 分钟内逐滴加入 3-甲氧基环丁酮 (890mg, 8.89mmol)。将反应混合物在 3 小时内温热至 25°C; 然后用柠檬酸水溶液 (2M; ~30mL) 处理并用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层在真空下浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱法 (梯度: 石油醚中的 0% 至 30% 乙酸乙酯) 纯化, 得到黄色油状产物。二维 NMR (NOE) 支持所示的相对立体化学。收率: 1.39g, 5.41mmol, 61%。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H),

2.42-2.34 (m, 3H)。

[0591] 步骤2. 顺式-3-甲氧基-1-{4-[(4-甲氧基苄基) 硫烷基] 苄基} 环丁醇 (C43) 的合成。

[0592] 该实验按一式两等份实施。将(4-甲氧基苄基) 甲硫醇 (500mg, 3.24mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (750mg, 5.80mmol) 加入到C42 (550mg, 2.14mmol) 于1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中, 并将混合物用氮气脱气2分钟。加入三(二亚苄基丙酮) 二钯(0) (50mg, 55 μ mol) 和4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (60mg, 0.10mmol), 并将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌20小时。然后将其在真空下浓缩, 将残余物溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤, 并在减压下浓缩。进行硅胶色谱 (梯度: 石油醚中的20%至50%乙酸乙酯) 以及合并两个批次, 得到黄色固体产物。收率: 1.26g, 3.81mmol, 89%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.33-2.27 (br s, 1H)。

[0593] 步骤3. 1-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-4-[(4-甲氧基苄基) 硫烷基] 苄 (C44) 的合成。

[0594] 向-50 $^{\circ}$ C的C43 (1g, 3.03mmol) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液中加入(二乙氨基) 三氟化硫 (732mg, 4.54mmol), 并在30分钟内将反应混合物温热至-30 $^{\circ}$ C。通过在-30 $^{\circ}$ C下加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL) 淬灭反应; 然后用饱和氯化钠水溶液 (20mL) 洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到黄色固体产物。二维NMR (NOE) 研究支持所示的相对立体化学。收率: 1.00g, 3.01mmol, 99%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H)。

[0595] 步骤4. 4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基) 苯磺酰氯 (C45) 的合成。

[0596] 根据实施例1中所述的由C20合成C21的方法, 进行C44至C45的转化。得到黄色固体产物, 通过¹H NMR分析, 其含有一些杂质。二维NMR (NOE) 研究支持所示的相对立体化学。收率: 620mg, <2.22mmol, <74%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 仅产物峰: δ 8.09-8.04 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 2H)。

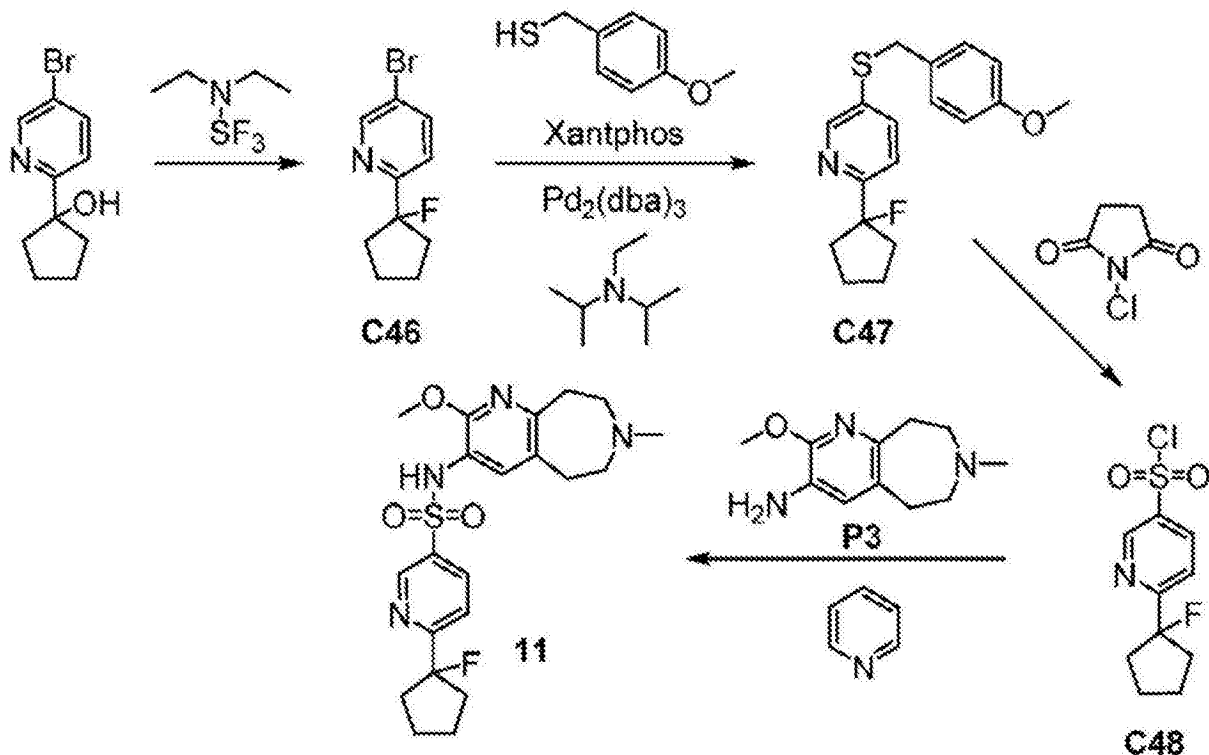
[0597] 步骤5. 4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂蒽-3-基)-苯磺酰胺 (10) 的合成。

[0598] 根据实施例2中所述的由C23和P5合成2的方法, 进行C45与P3的反应。得到黄色固体产物。收率: 26.7mg, 59.4 μ mol, 49%。LCMS m/z 450.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.75 (br d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (br d, J=8Hz, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53-2.37 (m, 2H)。

[0599] 实施例11

[0600] 6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂蒽-3-基) 吡啶-3-磺酰胺 (11)

[0601]



[0602] 步骤1. 5-溴-2-(1-氟环戊基)吡啶 (C46) 的合成。

[0603] 将(二乙氨基)三氟化硫899mg, 5.58mmol) 逐滴加入到0℃的1-(5-溴吡啶-2-基)环戊醇[其可以使用B Guo et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 2642-2650描述的一般方法合成](900mg, 3.72mmol) 于二氯甲烷 (30mL) 中的混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后将其用水 (10mL) 淬灭并用二氯甲烷 (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (10mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法 (梯度: 石油醚中的0%至10%乙酸乙酯), 得到黄色油状产物。收率: 650mg, 2.66mmol, 72%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62-8.59 (m, 1H), 7.82 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 1.5, 0.7Hz, 1H), 2.35-2.04 (m, 4H), 2.04-1.86 (m, 4H)。

[0604] 步骤2. 2-(1-氟环戊基)-5-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]吡啶 (C47) 的合成。

[0605] 使用实施例2中所述的合成C22的方法进行C46至C47的转化。得到白色固体产物。收率: 640mg, 2.02mmol, 76%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.44 (m, 1H), 7.58 (dd, ABX图形的一半, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.47 (ddd, ABXY图形的一半, J=8.3, 1.4, 0.8Hz, 1H), 7.19 (br d, J=8.8Hz, 2H), 6.83 (br d, J=8.8Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.35-2.04 (m, 4H), 2.03-1.85 (m, 4H)。

[0606] 步骤3. 合成6-(1-氟环戊基)吡啶-3-磺酰氯 (C48)。

[0607] 根据实施例4中所述的由C27合成C28的方法, 进行C47至C48的转化。在这种情况下, 将粗产物进行两次硅胶色谱法 (梯度: 石油醚中的0%至10%的乙酸乙酯), 得到白色固体产物。收率: 300mg, 1.14mmol, 56%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.18-9.15 (m, 1H), 8.31 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 4H), 2.09-1.92 (m, 4H)。

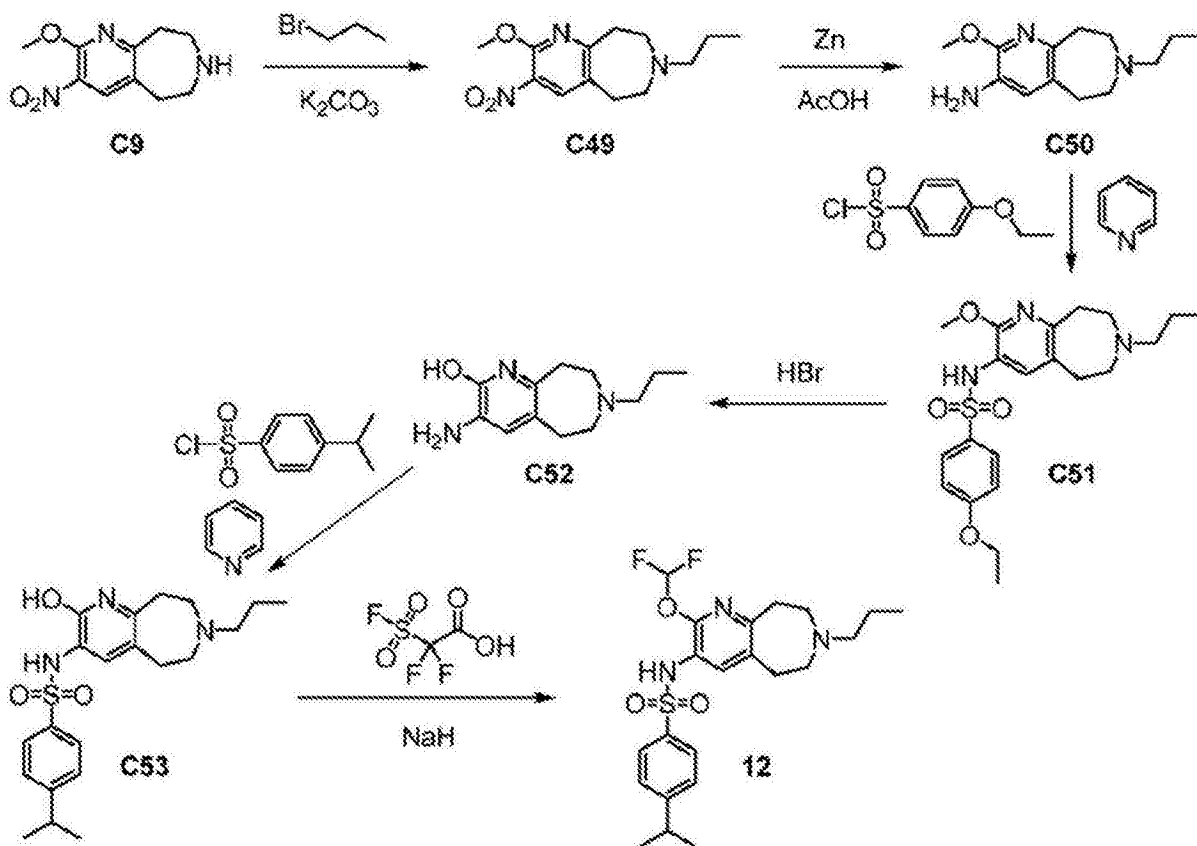
[0608] 步骤4. 6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (11) 的合成。

[0609] 将P3 (20mg, 96 μ mol) 和C48 (25.4mg, 96.3 μ mol) 于吡啶 (2mL) 中的混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌16小时, 然后将其在真空下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和饱和氯化钠水溶液 (20mL) 洗涤, 并在减压下浓缩。制备型硅胶薄层色谱法 (洗脱液: 10:1 二氯甲烷/甲醇), 得到白色固体产物。收率: 21.2mg, 48.8 μ mol, 51%。LCMS m/z 435.1 [M+H] $^{+}$ 。 1 H NMR (400MHz, CD $_3$ OD) δ 8.77-8.74 (m, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 6H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.34-2.02 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 4H)。

[0610] 实施例12

[0611] N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺 (12)

[0612]



[0613] 步骤1. 2-甲氧基-3-硝基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘 (C49) 的合成。

[0614] 将C9 (830mg, 3.72mmol)、碳酸钾 (1.54g, 11.1mmol) 和1-溴丙烷 (1.35mL, 14.9mmol) 于乙腈 (37mL) 中的混合物加热至50 $^{\circ}$ C, 保持1.75小时, 在此时加入更多的1-溴丙烷 (1.35mL, 14.9mmol)。在50 $^{\circ}$ C下再过3小时后冷却反应混合物, 并在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到油状产物, 在室温下静置后固化。收率: 930mg, 3.50mmol, 94%。LCMS m/z 266.3 [M+H] $^{+}$ 。 1 H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 8.04 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0615] 步骤2. 2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺 (C50)

的合成。

[0616] 将锌粉 (2.29g, 35.0mmol) 加入到C49 (930mg, 3.50mmol) 和乙酸 (35mL) 的混合物中。将反应混合物加热至30℃, 保持2.5小时, 然后将其冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。过滤垫用二氯甲烷冲洗, 并将合并的滤液在真空下浓缩; 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液和固体碳酸氢钠小心地碱化残余物, 然后用二氯甲烷 (2x 110mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粘性橙色胶状产物。收率: 830mg, 3.5mmol, 100%。LCMS m/z 236.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 6.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 6H), 2.96-2.89 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0617] 步骤3. 4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基) 苯磺酰胺 (C51) 的合成。

[0618] 将4-乙氧基苯磺酰氯 (778mg, 3.53mmol) 加入C50 (830mg, 3.5mmol) 于吡啶 (15mL) 中的室温溶液中。5分钟后, 将反应混合物在真空下浓缩, 然后与庚烷共沸三次; 将残余物进行两次硅胶色谱法 (洗脱液#1: 乙酸乙酯中的15% 甲醇; 洗脱液#2: 乙酸乙酯中的8% 甲醇) 纯化。分离产物, 为浅黄色固体。收率: 441mg, 1.05mmol, 30%。LCMS m/z 420.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.66 (br d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (br d, J=9.0Hz, 2H), 4.04 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0619] 步骤4. 3-氨基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-2-醇 (C52) 的合成。

[0620] 将C51 (165mg, 0.393mmol) 和溴化氢水溶液 (48%, 4mL) 的混合物加热至100℃, 保持15分钟, 然后将其冷却至室温。通过加入固体碳酸氢钠缓慢碱化反应混合物, 然后用氯仿和甲醇 (2x 40mL) 的混合物萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到胶状产物 (165mg)。通过¹H NMR分析, 该物质含有带有4-乙氧基苯磺酰基的重要杂质; 其无需另外纯化即进行下一步骤。LCMS显示出具有 m/z 222.2 $[M+H]^+$ 的主峰。¹H NMR (400MHz, CD₃OD), 仅产物峰: δ 6.69 (s, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0621] 步骤5. N-(2-羟基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-(丙-2-基) 苯磺酰胺 (53) 的合成。

[0622] 将4-(丙-2-基) 苯磺酰氯 (130 μ L, 0.72mmol) 加入到C52 (来自前一步骤; 165mg, \leq 0.39mmol) 于吡啶 (1.4mL) 中的室温溶液中。15分钟后, 将反应混合物在真空下浓缩并与庚烷共沸。将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和二氯甲烷 (25mL) 之间分配, 水层用二氯甲烷 (25mL) 萃取; 将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。硅胶色谱法 (洗脱液: 80:20:0.2 乙酸乙酯/甲醇/0.2% 氢氧化铵), 得到固体产物 (100mg), 通过LCMS和¹H NMR分析证明其不纯。该物质无需另外纯化即进行下一步骤。LCMS显示出具有 m/z 404.2 $[M+H]^+$ 的主峰。

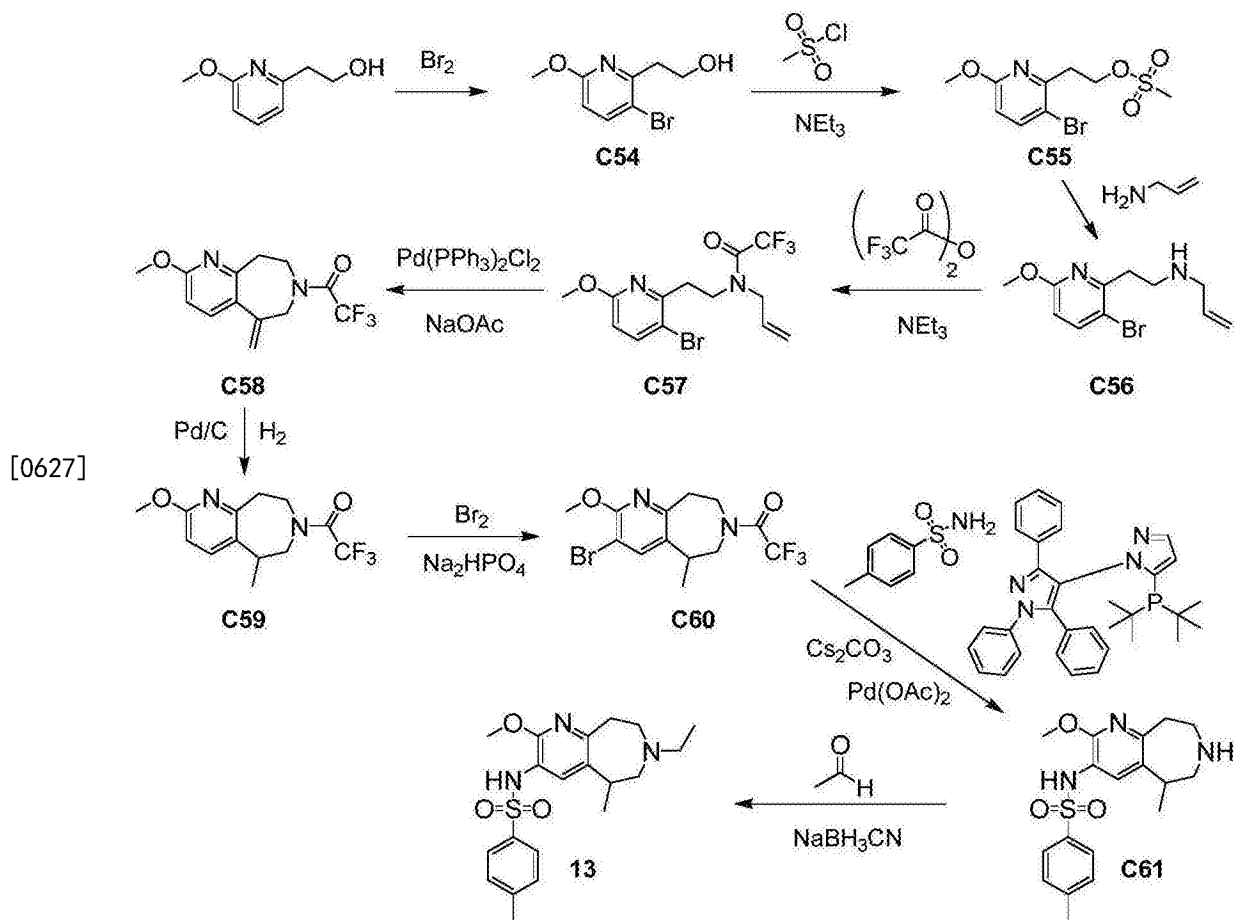
[0623] 步骤6. N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]-4-(丙-2-基) 苯磺酰胺 (12) 的合成。

[0624] 将氢化钠 (60%的矿物油悬浮液, 13.4mg, 0.335mmol; 用庚烷洗涤两次, 随后在使用前在高真空下干燥) 加入到C53 (来自前一步骤; 75mg, \leq 0.19mmol) 于乙腈 (1.9mL) 中的浆

液中。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后加入二氟(氟磺酰基)乙酸(19.2 μ L, 0.186mmol)。10分钟后,通过加入几滴水淬灭反应;然后将混合物在饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。将有机层与来自使用C53(来自前一步骤;25mg, \leq 62 μ mol)进行的类似反应的有机层合并,并通过硅胶色谱法(洗脱液:乙酸乙酯中的20%甲醇)纯化,得到固体产物。收率:27mg,60 μ mol,3步15%。LCMS m/z 454.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 苯-d₆) δ 7.73(s, 1H), 7.65(br d, J=8.4Hz, 2H), 7.02(t, J_{HF}=72.9Hz, 1H), 6.76(br d, J=8.4Hz, 2H), 2.78-2.71(m, 2H), 2.47-2.33(m, 3H), 2.31-2.18(m, 4H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.37-1.26(m, 2H), 0.85(d, J=6.8Hz, 6H), 0.80(t, J=7.3Hz, 3H)。

[0625] 实施例13

[0626] N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺(13)



[0628] 步骤1. 2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙醇(C54)的合成。

[0629] 向0℃的2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙醇(2.10g, 13.7mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中加入溴(3.29g, 20.6mmol);将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后在室温下搅拌过夜。用1M氢氧化钠水溶液碱化后,将混合物在真空下浓缩除去乙醇,含水残余物用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色液体产物。收率:2.8g, 12mmol, 88%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.69(d, J=8.7Hz, 1H), 6.56(d, J=8.7Hz, 1H), 4.06(t, J=5.5Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.08(t, J=5.5Hz, 2H)。

[0630] 步骤2. 2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基甲磺酸酯(C55)的合成。

[0631] 将甲磺酰氯(3.33g, 29.1mmol)加入到0℃的C54(2.8g, 12mmol)和三乙胺(3.66g, 36.2mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中。1小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷(2x 50mL)萃取混合物。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到黄色油状产物。收率:3.70g, 11.9mmol, 99%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.66(d, J=8.7Hz, 1H), 6.55(d, J=8.7Hz, 1H), 4.72(t, J=6.8Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.31(t, J=6.7Hz, 2H), 2.99(s, 3H)。

[0632] 步骤3. N-[2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙-2-烯-1-胺(C56)的合成。

[0633] 向C55(3.70g, 11.9mmol)于乙腈(40mL)中的溶液中加入丙-2-烯-1-胺(9.74g, 171mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂后,将残余物溶解在乙酸乙酯中,依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。得到的物质(3.3g)不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS m/z 270.9(观察到溴同位素图形)[M+H]⁺。

[0634] 步骤4. N-[2-(3-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]-2,2,2-三氟-N-(丙-2-烯-1-基)乙酰胺(C57)的合成。

[0635] 将三氟乙酸酐(3.07g, 14.6mmol)加入到5℃至10℃的三乙胺(3.69g, 36.5mmol)和C56(来自前一步骤;3.3g, ≤11.9mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中。将反应混合物在该温度下搅拌10分钟,然后将其在饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩;硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至5%乙酸乙酯),得到浅黄色油状产物。根据¹H NMR谱的检测,认为该物质是旋转异构体的混合物。收率:2.4g, 6.5mmol, 经过两步为55%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ [7.65(d, J=8.8Hz)和7.64(d, J=8.8Hz), 总1H], [6.54(d, J=8.5Hz)和6.52(d, J=8.5Hz), 总1H], 5.88-5.67(m, 1H), 5.30-5.17(m, 2H), [4.12(d, J=5.8Hz)和3.92(d, J=5.8Hz), 总2H], 3.89(s, 3H), 3.86-3.78(m, 2H), 3.16(dd, J=7.5, 7.3Hz, 2H)。

[0636] 步骤5. 2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-5-亚甲基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)乙酮(C58)的合成。

[0637] 将C57(2.4g, 6.5mmol)、二氯双(三苯基膦)钯(II)(2.29g, 3.26mmol)和乙酸钠(1.61g, 19.6mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(20mL)中的混合物用氮气脱气几分钟。然后将所得混合物在140℃下搅拌24小时,然后将其在真空下浓缩。残余物通过硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至10%乙酸乙酯)纯化,得到黄色油状产物。根据¹H NMR谱的检测,推测该物质是旋转异构体的混合物。收率:900mg, 3.14mmol, 48%。LCMS m/z 286.8[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ [7.52(d, J=8.5Hz)和7.52(d, J=8.4Hz), 总1H], 6.62(d, J=8.4Hz, 1H), [5.44-5.41(m), 5.37(br s), 5.33(br s), 和5.29(br s), 总2H], [4.45(br s)和4.42(br s), 总2H], 3.95-3.88(m, 5H), 3.24-3.17(m, 2H)。

[0638] 步骤6. 2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基-5-甲基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)乙酮(C59)的合成。

[0639] 将湿的钯碳(10%, 35mg)加入到C58(350mg, 1.22mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中;混合物经过几次抽空循环,然后用氢气吹扫。然后将反应混合物在氢气(15psi)下在室温下搅拌1小时,然后将其过滤,并将滤液在真空下浓缩,得到无色油状产物。根据¹H NMR谱的检

测,推测该物质是旋转异构体的混合物。收率:330mg,1.14mmol,93%。LCMS m/z 288.9[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ [7.39 (d, J=8.3Hz) 和7.38 (d, J=8.4Hz), 总1H], [6.60 (d, J=8.5Hz) 和6.58 (d, J=8.3Hz), 总1H], 4.14-3.79 (m, 2H), [3.92 (s) 和3.91 (s), 总3H], 3.66-3.38 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), [1.33 (d, J=7.3Hz) 和1.30 (d, J=7.3Hz), 总3H]。

[0640] 步骤7. 1-(3-溴-2-甲氧基-5-甲基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)-2,2,2-三氟乙酮(C60)的合成。

[0641] 向C59(330mg,1.14mmol)于甲醇(20mL)和磷酸氢二钠缓冲液(100mL)中的混合物中加入溴(274mg,1.71mmol);将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将其在真空下浓缩,除去甲醇。含水残余物用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取,合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体产物。根据¹H NMR谱的检测,推测该物质是旋转异构体的混合物。收率:370mg,1.01mmol,89%。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 4.19-3.79 (m, 2H), [3.99 (s) 和3.98 (s), 总3H], 3.67-3.35 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), [1.34 (d, J=7.0Hz) 和1.30 (d, J=7.3Hz), 总3H]。

[0642] 步骤8.N-(2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺(C61)的合成。

[0643] 将C60(50mg,0.14mmol)、4-甲基苯磺酰胺(32.6mg,0.190mmol)和碳酸铯(222mg,0.681mmol)于2-甲基丁-2-醇(5mL)中的混合物用氮气脱气几分钟。加入乙酸钡(II)(1.63mg,7.26 μ mol)和5-(二叔丁基磷烷基)-1',3',5'-三苯基-1'H-1,4'-联吡啶(BippyPhos;8.28mg,16.3 μ mol),将反应混合物在120℃下搅拌过夜。然后过滤并在真空下浓缩;通过硅胶上的制备型薄层色谱法(洗脱液:10:1二氯甲烷/甲醇)纯化,得到黄色固体产物。收率:32mg,89 μ mol,64%。¹H NMR (400MHz,CD₃OD),特征峰: δ 7.66-7.6 (m, 3H), 7.29 (br d, J=8Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.3Hz, 3H)。

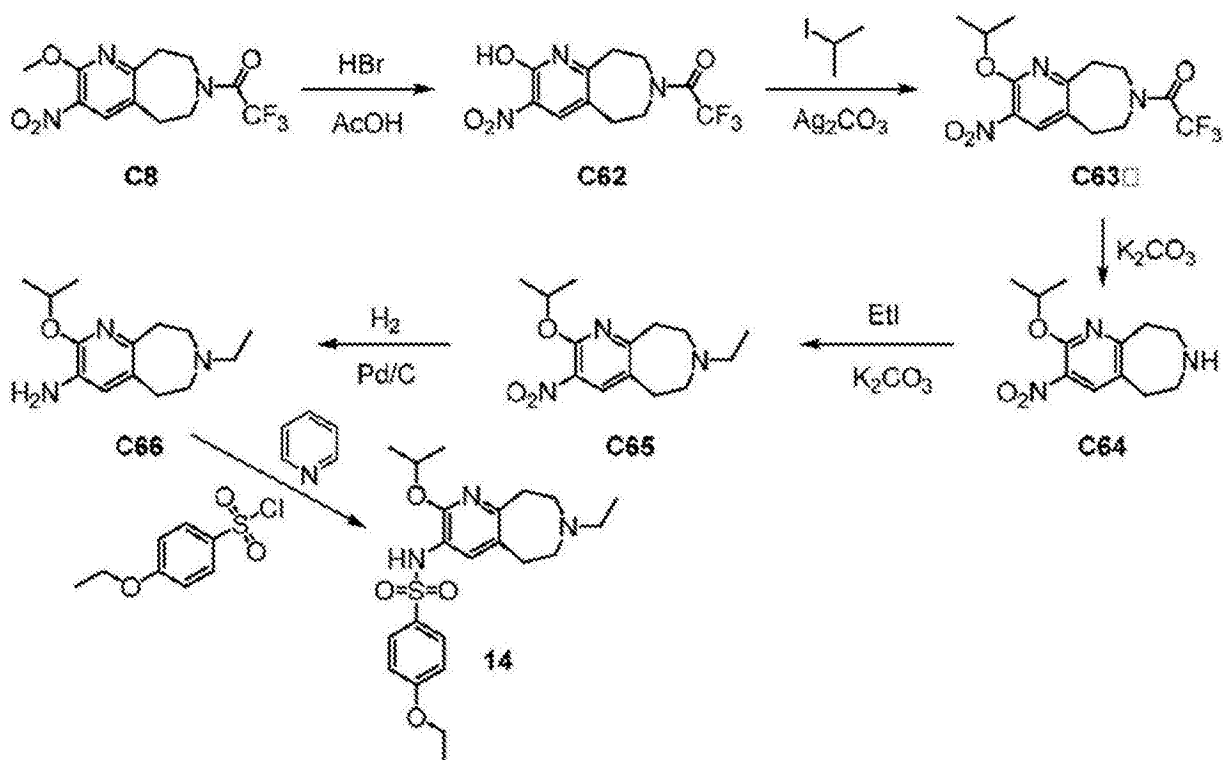
[0644] 步骤9.N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)-4-甲基苯磺酰胺(13)的合成。

[0645] 将氰基硼氢化钠(55.6mg,0.885mmol)加入到C61(32mg,89 μ mol)和乙醛(60%的乙醇溶液;65mg,0.89mmol)于乙醇(3mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空下除去溶剂后,将残余物在水和乙酸乙酯之间分配;将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶上的制备型薄层色谱法(洗脱液:10:1二氯甲烷/甲醇)进行纯化,然后进行反相HPLC(柱:Phenomenex GeminiC18,8 μ m;流动相A:氨水,pH 10;流动相B:乙腈;梯度:26%至46%B)。分离出灰色固体产物。收率:9.9mg,25 μ mol,28%。LCMS m/z 390.0[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ 7.59 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (br d, J=8.0Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.17-2.83 (m, 5H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.19 (m, 2H), 1.32 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0646] 实施例14

[0647] 4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺(14)

[0648]



[0649] 步骤1. 2,2,2-三氟-1-(2-羟基-3-硝基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)乙酮(C62)的合成。

[0650] 将乙酸(33重量%;12mL)和水(3mL)中的溴化氢加入到C8(1.20g,3.76mmol)中,并将得到的溶液在室温下搅拌10分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液和固体碳酸氢钠中和反应混合物,然后用乙酸乙酯(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩;硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至5%甲醇),得到黄色固体产物。根据¹H NMR谱的检测,推测该物质是旋转异构体的混合物。收率:485mg,1.59mmol,42%。LCMS m/z 306.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ13.75-12.70(v br s,1H),[8.36(s)和8.34(s),总1H],3.96-3.72(m,4H),3.25-3.15(m,2H),3.00-2.90(m,2H)。

[0651] 步骤2. 2,2,2-三氟-1-[3-硝基-2-(丙-2-基)-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)乙酮(C63)的合成。

[0652] 将C62(100mg,0.328mmol)、碳酸银(109mg,0.395mmol)和2-碘丙烷(279mg,1.64mmol)于丙酮(2.6mL)中的混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯(80mL)将其稀释,并通过硅藻土垫过滤。将滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到胶状产物。根据¹H NMR谱的检测,推测该物质是旋转异构体的混合物。收率:110mg,0.317mmol,97%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ[8.04(s)和8.02(s),总1H],5.56-5.42(m,1H),3.86-3.70(m,4H),3.23-3.12(m,2H),3.01-2.91(m,2H),[1.38(d,J=6.2Hz)和1.37(d,J=6.2Hz),总6H]。

[0653] 步骤3. 3-硝基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C64)的合成。

[0654] 将C63(110mg,0.317mmol)和碳酸钾(101mg,0.731mmol)于甲醇(3mL)和水(0.6mL)中的混合物加热至60℃,保持15分钟。然后将反应混合物在饱和氯化铵水溶液(10mL)和二

氯甲烷之间分配;水层用二氯甲烷萃取,合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,得到棕色胶状产物。收率:61mg,0.24mmol,76%。LCMS m/z 252.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 5.51 (七重峰, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 6H), 1.36 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)。

[0655] 步骤4. 7-乙基-3-硝基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C65)的合成。

[0656] 向C64 (61mg, 0.24mmol) 于乙腈(2.4mL) 中的溶液中加入碳酸钾(101mg, 0.731mmol), 然后加入碘乙烷(97.9 μ L, 1.22mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将其在饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 和乙酸乙酯(50mL) 之间分配, 水层用乙酸乙酯(50mL) 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤并在真空下浓缩; 硅胶色谱法(洗脱液: 乙酸乙酯中的25%甲醇), 得到无色胶状产物。收率: 50mg, 0.18mmol, 75%。LCMS m/z 280.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 5.51 (七重峰, $J=6$ Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 4H), 2.65 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.39 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0657] 步骤5. 7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺(C66)的合成。

[0658] 向氢化弹中加入钨碳(10%, 50mg); 通过逐滴加入甲醇润湿催化剂, 并将C65 (50mg, 0.18mmol) 于甲醇(10mL) 中的溶液缓慢加至催化剂。然后将反应容器密封, 抽空, 充入氮气, 再次抽空, 并加入氢气。氢化反应在室温, 50psi 氢气下进行2小时。在将反应混合物通过硅藻土垫过滤后, 将垫用甲醇冲洗, 并将合并的滤液在真空下浓缩, 得到胶状产物。收率: 36mg, 0.14mmol, 78%。LCMS m/z 250.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 6.78 (s, 1H), 5.27 (七重峰, $J=6$ Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.62 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

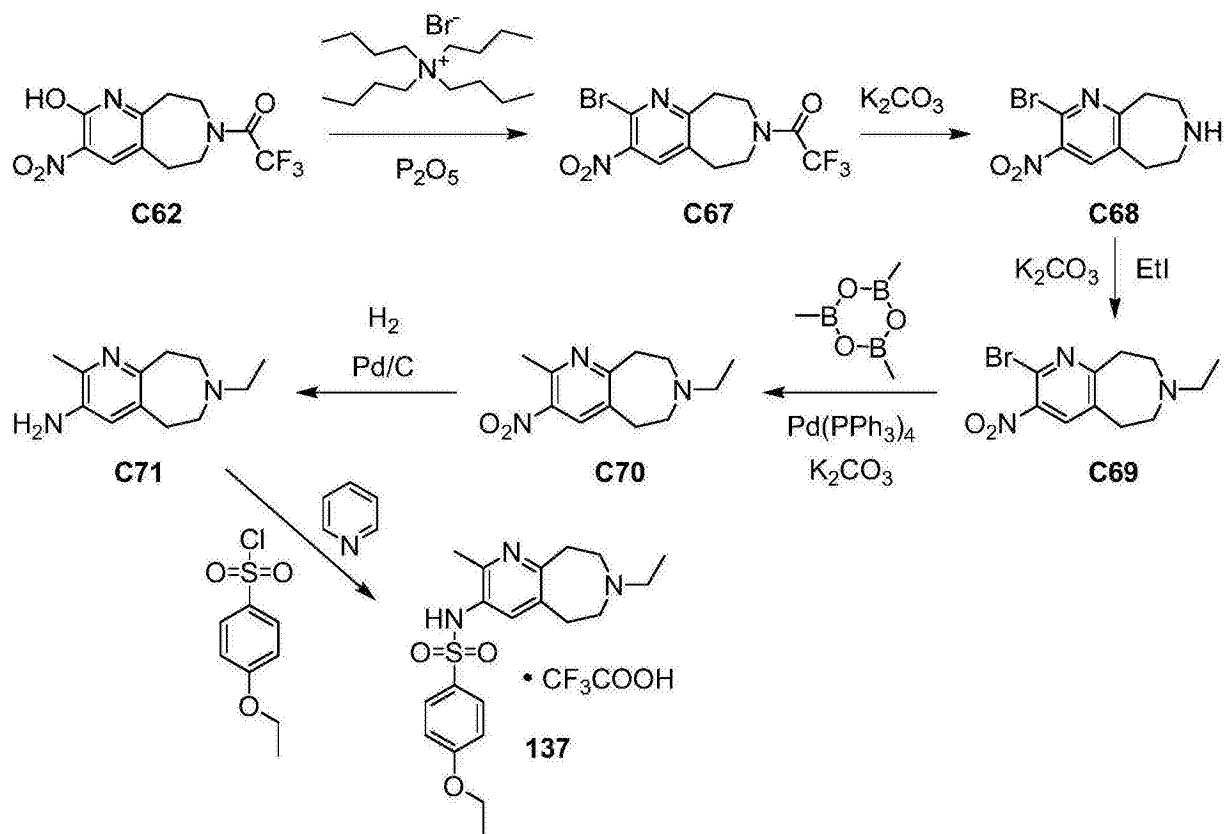
[0659] 步骤6. 4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺(14)的合成。

[0660] 用4-乙氧基苯磺酰氯(10.2mg, 46.2 μ mol) 处理C66 (11mg, 44 μ mol) 于吡啶(0.5mL) 中的溶液。搅拌1小时后, 将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(3mL) 和乙酸乙酯(15mL) 之间分配; 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过反相HPLC(柱: Waters XBridge C18, 5 μ m; 流动相A: 水中的0.03%氢氧化铵; 流动相B: 乙腈中的0.03%氢氧化铵; 梯度: 5%至100%B) 纯化。收率: 10.9mg, 25.1 μ mol, 57%。LCMS m/z 434.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.25-9.13 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.00 (七重峰, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.90-2.81 (br s, 2H), 2.77-2.69 (br s, 2H), 2.6-2.4 (m, 6H, 假定; 被溶剂峰遮蔽), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.04-0.98 (br m, 3H)。

[0661] 实施例137

[0662] 4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基) 苯磺酰胺三氟乙酸盐(137)

[0663]



[0664] 步骤1. 1-(2-溴-3-硝基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-7-基)-2,2,2-三氟乙酮(C67)的合成。

[0665] 将C62 (527mg, 1.73mmol)、五氧化二磷 (613mg, 4.32mmol) 和四丁基溴化铵 (741mg, 2.30mmol) 于甲苯 (30mL) 中的混合物加热至110℃.30分钟后,将反应混合物冷却至室温;倾析出黄色上清液(深棕色物质保留在反应烧瓶中),并在真空下浓缩.通过硅胶色谱法(洗脱液:庚烷中的25%乙酸乙酯)纯化得到的物质,得到无色胶状产物.通过¹H NMR分析,其由旋转异构体的混合物组成.收率:300mg,0.815mmol,47%.LCMS m/z 368.0(观察到溴同位素图形) [M+H]⁺.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ [7.99 (s) 和7.96 (s), 总1H], 3.89-3.82 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H)。

[0666] 步骤2. 2-溴-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C68)的合成。

[0667] 将碳酸钾 (260mg, 1.88mmol) 和C67 (300mg, 0.815mmol) 于甲醇 (9mL) 和水 (1.8mL) 中的混合物加热至60℃,保持15分钟,然后将反应混合物冷却至室温.加入饱和氯化铵水溶液 (15mL),并将得到的混合物用乙酸乙酯萃取两次;将合并的有机层 (100mL) 用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩,得到棕色胶状产物 (230mg)。该物质直接用于下一步骤.LCMS m/z 272.0(观察到溴同位素图形) [M+H]⁺。

[0668] 步骤3. 2-溴-7-乙基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C69)的合成。

[0669] 将C68 (来自前一步骤;230mg, ≤0.815mmol) 于乙腈 (8.4mL) 中的溶液用碳酸钾 (350mg, 2.53mmol) 处理,然后用碘乙烷 (204μL, 2.55mmol) 处理.将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后将其用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (2x 75mL) 萃取.将合

并的有机层干燥,过滤,真空下浓缩,并进行硅胶色谱法(洗脱液:乙酸乙酯中的25%甲醇),得到粘稠的橙色油状产物。收率:128mg,0.426mmol,2步为52%。LCMS m/z 300.0(观察到溴同位素图形) $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.88 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.59 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0670] 步骤4. 7-乙基-2-甲基-3-硝基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘(C70)的合成。

[0671] 将C69 (128mg, 0.426mmol)、碳酸钾(177mg, 1.28mmol)、四(三苯基膦)钼(0)(30.3mg, 26.2μmol)和三甲基环三硼氧烷(64mg, 0.51mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(2mL)中的混合物通过鼓泡氮气使其脱气5分钟。将反应混合物加热回流5小时,冷却至室温,用乙酸乙酯和水稀释。将所得浆液通过硅藻土垫过滤。将滤垫用另外的水和乙酸乙酯冲洗,并将合并的滤液的有机层用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。硅胶色谱法(洗脱液:乙酸乙酯中的25%甲醇)纯化,得到黄色胶状产物。收率:40mg, 0.17mmol, 40%。LCMS m/z 236.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.00 (s, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.60 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0672] 步骤5. 7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-胺(C71)的合成。

[0673] 通过逐滴加入甲醇润湿钨碳(10%, 40mg),并将C70(40mg, 0.17mmol)于甲醇(10mL)中的溶液缓慢加入到催化剂中。然后将反应容器抽空并充入氮气。在室温下在50psi下进行2小时氢化,然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤垫用甲醇冲洗,将合并的滤液在真空下浓缩,得到胶状产物。收率:35mg, 0.17mmol, 100%。

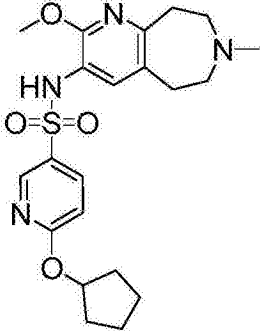
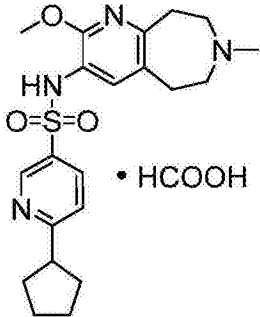
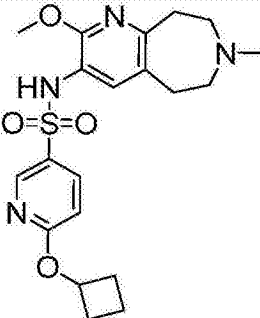
[0674] LCMS m/z 206.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ6.89 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 6H), 2.82 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0675] 步骤6. 4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺三氟乙酸盐(137)的合成。

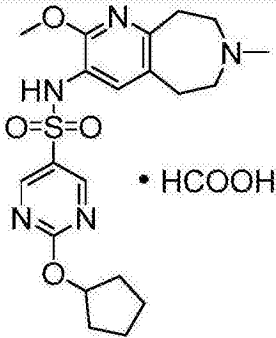
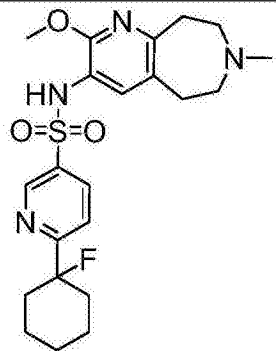
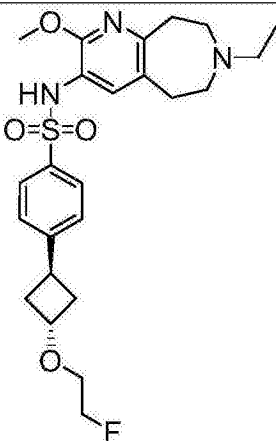
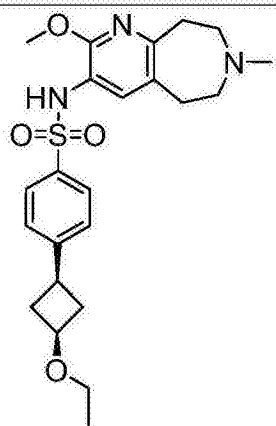
[0676] 将4-乙氧基苯磺酰氯(12.6mg, 57.1μmol)加入到C71(11mg, 54μmol)于吡啶(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时后,将其在饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)和乙酸乙酯(15mL)之间分配。有机层用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩;通过反相HPLC(柱:Waters XBridge C18, 5μm;流动相A:水中的0.05%三氟乙酸(v/v);流动相B:乙腈中的0.05%三氟乙酸(v/v);Gradient:5%至40%B)纯化,得到产物。收率:15.8mg, 40.6μmol, 75%。LCMS m/z 390.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) 特征峰:δ9.62 (br s, 1H), 9.6-9.5 (v br s, 1H), 7.58 (br d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (br d, J=8.9Hz, 2H), 4.10 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0677] 表6. 实施例15-25的制备方法、结构和物理化学性质

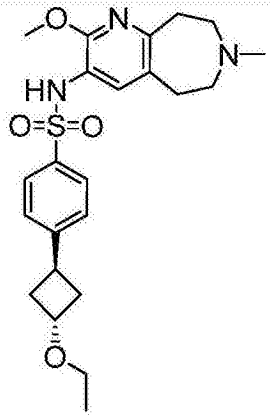
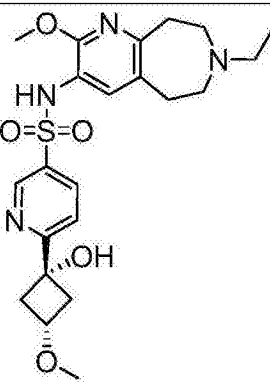
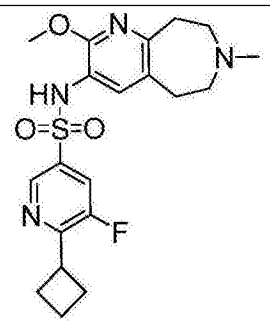
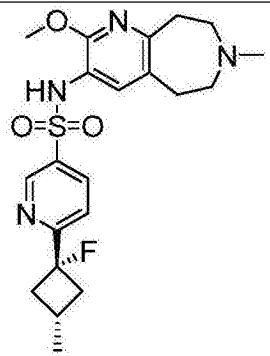
[0678]

实施例 编号	制备方法; 非商购起始 原料	结构	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ; 质 谱, 观察到的离子 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (除非 另有说明)
15	实施例 2; P3, C23		8.35 (dd, <i>J</i> =2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> =8.8, 0.4 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H); 433.0
16	实施例 1 ¹ ; P3		8.66 (dd, <i>J</i> =2.3, 0.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> =8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 4H); 417.1
17	实施例 2 ² ; P3		8.34 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H); 419.1

[0679]

18	实施例 2; P3		8.71 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 2H); 434.1
19	实施例 11; P3, C17		8.74-8.71 (m, 1H), 8.05 (dd, $J=8.4$, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 7H), 1.47-1.32 (m, 1H); 449.0
20	实施例 3; P5, C26		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (br d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.27-2.67 (br m, 10H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.33-1.16 (br m, 3H); 478.0
21	实施例 3 ³ ; P3		7.64 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 446.0

[0680]

22	实施例 19; P3		7.65 (br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.67-3.6 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.51-2.34 (m, 7H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 446.0
23	实施例 10 ⁴ ; P5		8.78-8.75 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.72-2.65 (m, 4H), 2.62 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 463.0
24	实施例 1 ⁵ ; P3		8.57-8.55 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=9.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.48-2.29 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H); 420.9
25	实施例 10 ⁶ ; P3		8.81-8.79 (m, 1H), 8.06 (dd, $J=8.3$, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J=8.3$, 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); 435.0

[0681] 1. 需要的1-(5-溴吡啶-2-基)环戊醇可以使用由B. Guo et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 2642-2650描述的一般方法合成。

[0682] 2. 原料5-溴-2-(环丁氧基)吡啶通过氢化钠介导的5-溴-2-氟吡啶与环丁醇的反应合成。

[0683] 3. 顺式-3-(4-溴苯基)环丁醇用氢化钠去质子化并用碘乙烷烷基化, 得到需要的1-溴-4-(顺式-3-乙氧基环丁基)苯。

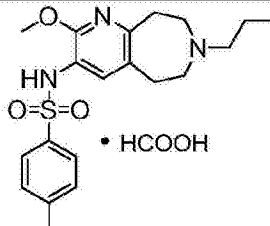
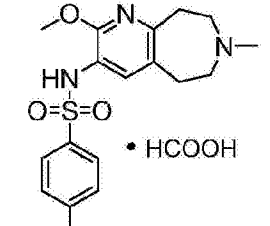
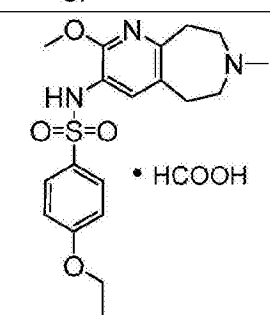
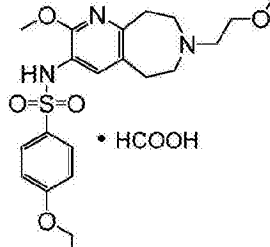
[0684] 4. 使2,5-二溴吡啶与正丁基锂反应,然后与3-甲氧基环丁酮反应,得到需要的顺式-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲氧基环丁醇。

[0685] 5. 在这种情况下,脱水反应通过用氢化钠和甲磺酰氯处理,而不是酸处理。

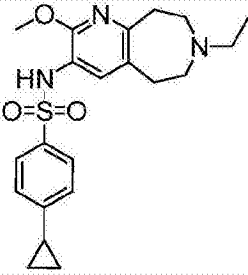
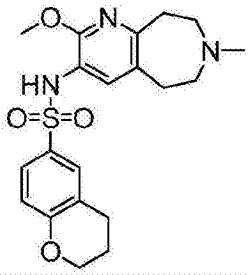
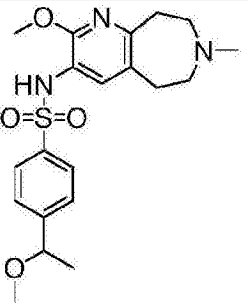
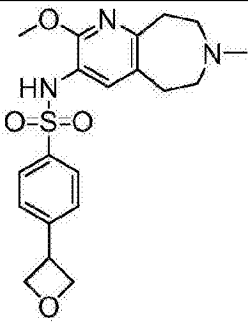
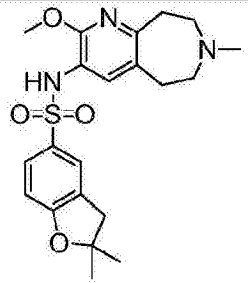
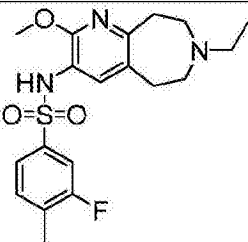
[0686] 6. 得到氟化产物2-(1-氟-3-甲基环丁基)-5-[(4-甲氧基苄基) 硫烷基]吡啶,为异构体混合物;超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralcel OJ,10 μ m;流动相:4:1二氧化碳/(乙醇中的0.1%氢氧化铵)],得到两种异构体。基于NOE研究,将第二洗脱的异构体指定为2-(顺式-1-氟-3-甲基环丁基)-5-[(4-甲氧基苄基) 硫烷基]吡啶,并将该物质用于实施例25的合成。

[0687] 表7. 实施例26-136和138-140的制备方法、结构和质谱数据

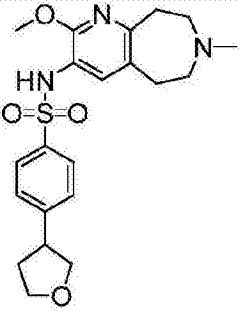
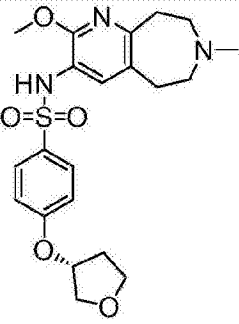
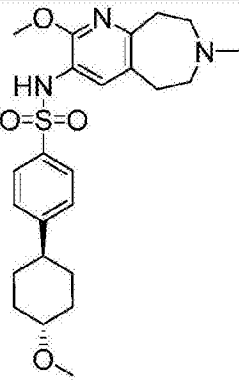
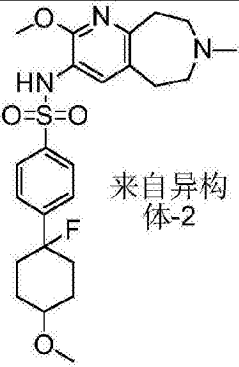
[0688]

实施例编号	制备方法; 非商购起始原料	结构	质谱 m/z $[M+H]^+$ (除非另有说明)
26	实施例 5 ¹ ; C9		390.0
27	实施例 5; P3		381.9, 观察到氯同位素图形
28	实施例 5; P3		392.0
29	实施例 5 ¹ ; C9		436.1

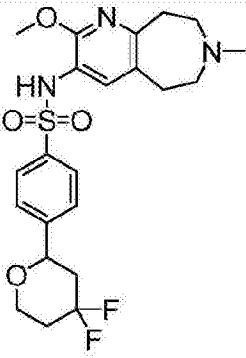
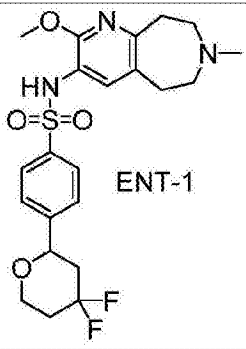
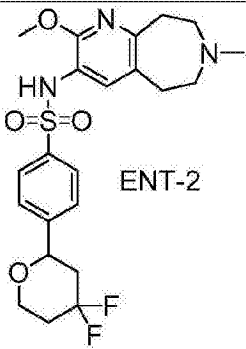
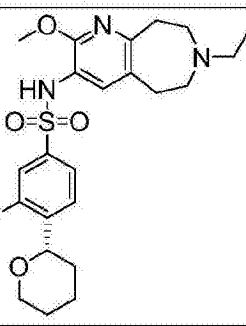
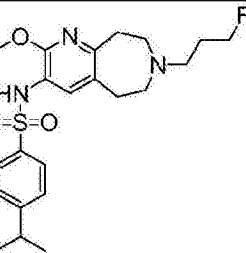
[0689]

30	实施例 5; P5		402.0
31	实施例 5; P3		403.9
32	实施例 2 ² ; P3		405.9
33	实施例 2 ³ ; P3		403.9
34	实施例 5 ⁴ ; P3		417.9
35	实施例 5; P5		394.1

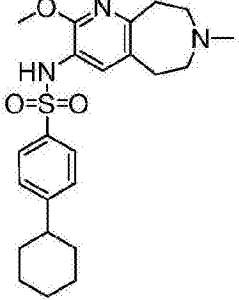
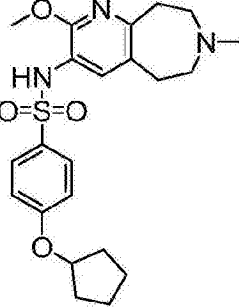
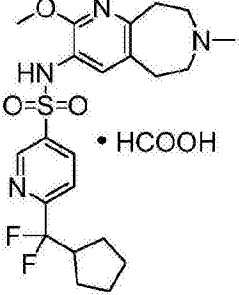
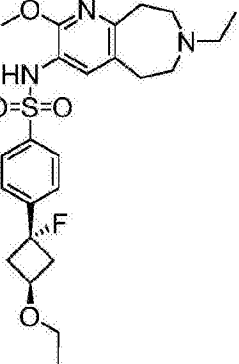
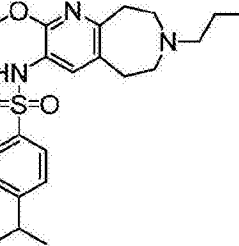
[0690]

36	实施例 33; P3		418.0
37	实施例 2 ⁵ ; P3		434.0
38	实施例 1 ⁶ ; P3		460.1
39	实施例 10 ⁷ ; P3	 <p>来自异构体-2</p>	478.1

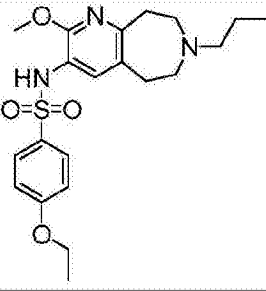
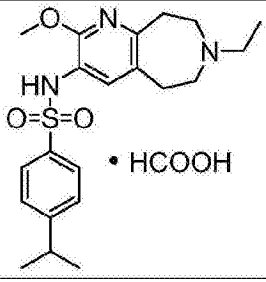
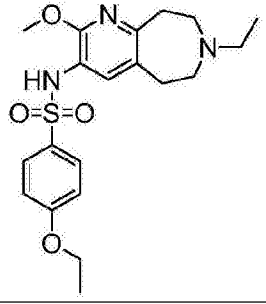
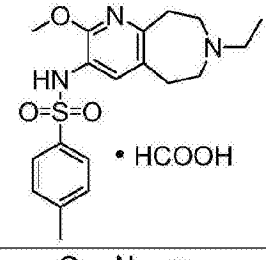
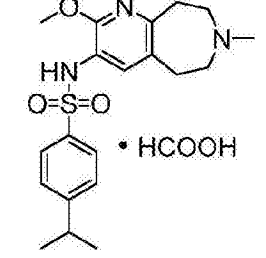
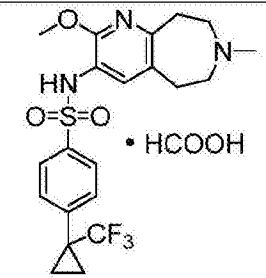
[0691]

40	实施例 2 ⁸ ; P3		468.2
41	实施例 40 ⁹		468.2
42	实施例 40 ⁹		468.2
43	实施例 7 ^{10,11} ; P5		464.1
44	实施例 5 ^{1,12} ; C9		436.0

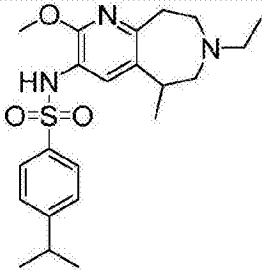
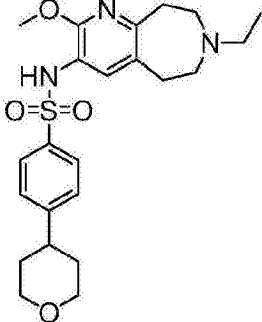
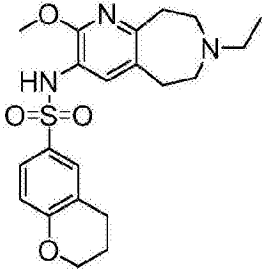
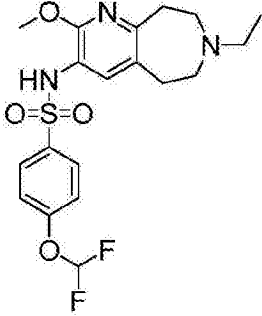
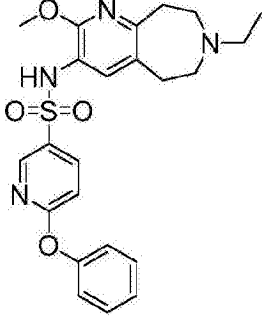
[0692]

45	实施例 5; P3		430.0
46	实施例 5; P3		432.0
47	实施例 2 ¹³ ; P3		467.0
48	实施例 10; P5		478.0
49	实施例 5 ¹ ; C9		418.3

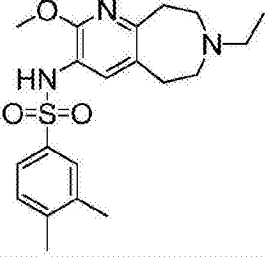
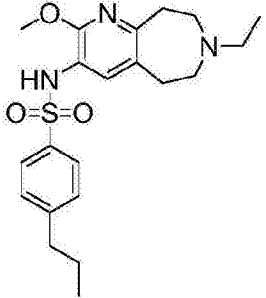
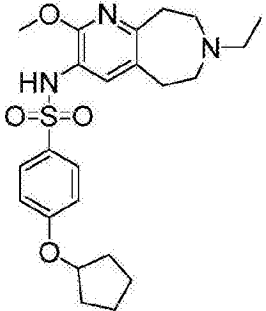
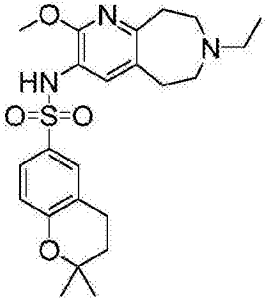
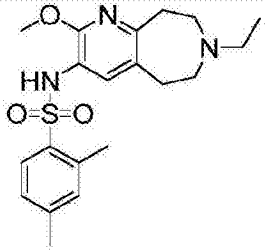
[0693]

50	实施例 5 ¹ ; C9		420.4
51	实施例 5; P5		404.1
52	实施例 5; P5		406.2
53	实施例 5; P5		376.0
54	实施例 5; P3		390.0
55	实施例 5 ¹⁴ ; P3		456.0

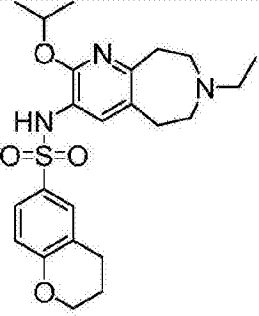
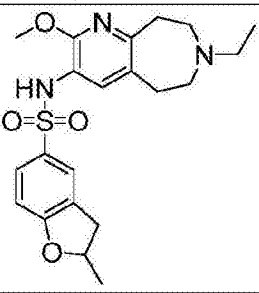
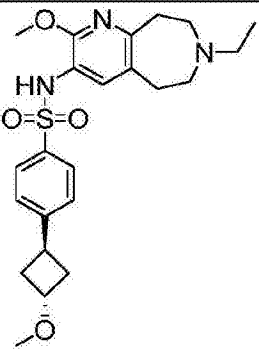
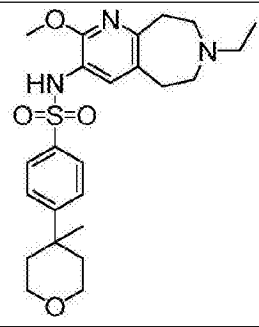
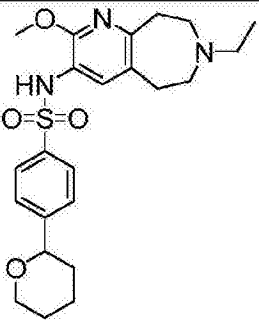
[0694]

56	实施例 13; C60		418.0
57	实施例 2; P5		446.2
58	实施例 5; P5		418.1
59	实施例 5; P5		428.0
60	实施例 5; P5		455.1

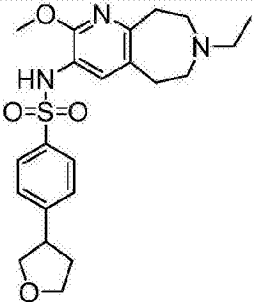
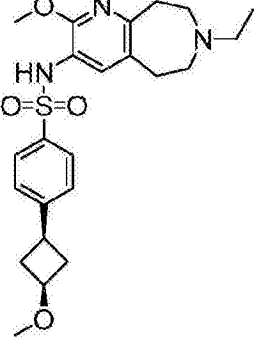
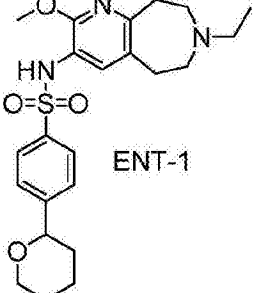
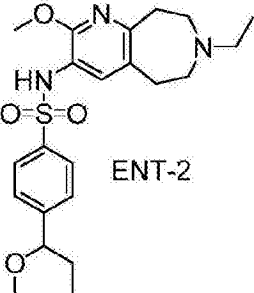
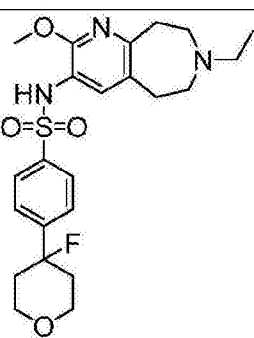
[0695]

61	实施例 5; P5		390.1
62	实施例 5; P5		404.1
63	实施例 5; P5		446.1
64	实施例 5; P5		446.1
65	实施例 5; P5		390.1

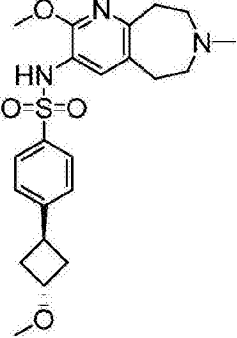
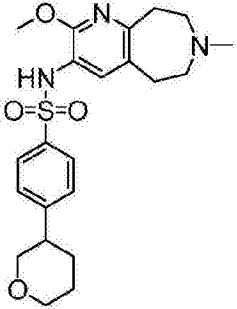
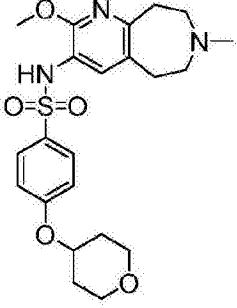
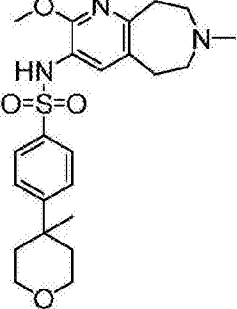
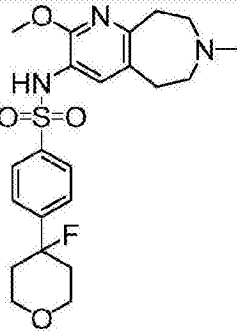
[0696]

66	实施例 5; C66		446.3
67	实施例 5; P5		418.3
68	实施例 2 ² ; P5		446.0
69	实施例 2 ¹⁵ ; P5		460.0
70	实施例 5; P5, C32		446.0

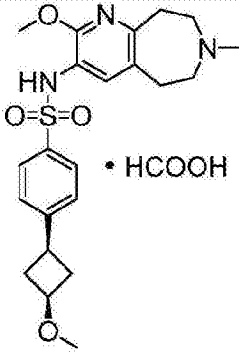
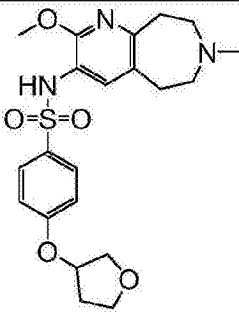
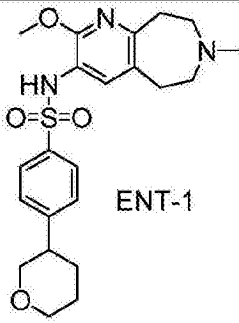
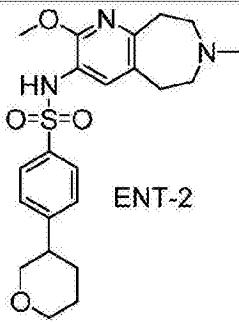

[0697]

71	实施例 33; P5		432.0
72	实施例 2 ² ; P5		446.0
73	实施例 70 ¹⁶		446.0
74	实施例 70 ¹⁶		446.0
75	实施例 11; P5		464.0

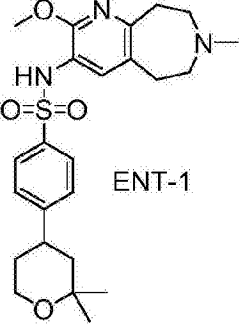
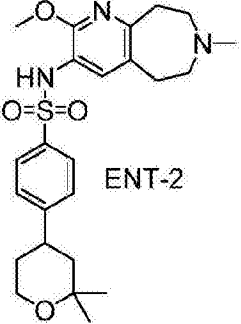
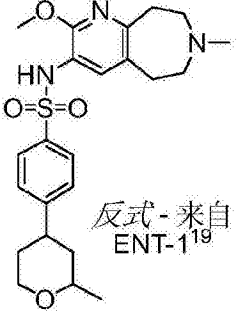
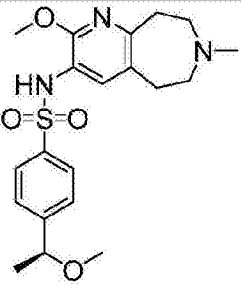
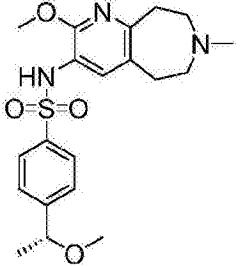
[0698]

76	实施例 2 ² ; P3		432.0
77	实施例 33; P3		432.0
78	实施例 5 ¹⁷ ; P3		448.0
79	实施例 2 ¹⁵ ; P3		446.0
80	实施例 11; P3		450.1

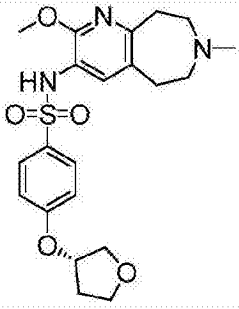
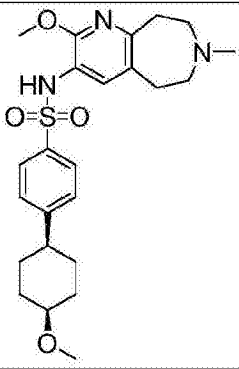
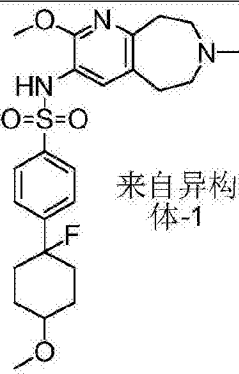
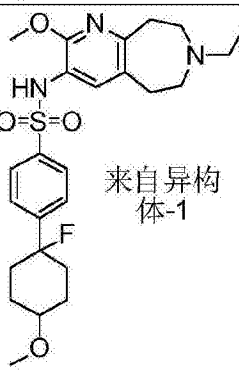
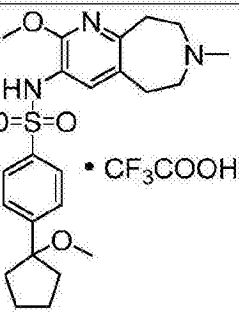
[0699]

81	实施例 2 ² ; P3	 <p>• HCOOH</p>	432.0
82	实施例 37; P3		434.0
83	实施例 77 ¹⁸	 <p>ENT-1</p>	432.0
84	实施例 77 ¹⁸	 <p>ENT-2</p>	432.0
85	实施例 1 ^{6,19} ; P3	 <p>反式 - 来自 ENT-2¹⁹</p>	446.0

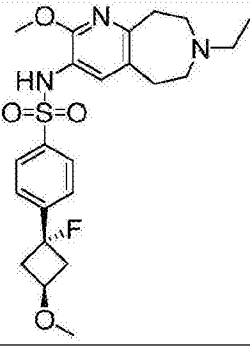
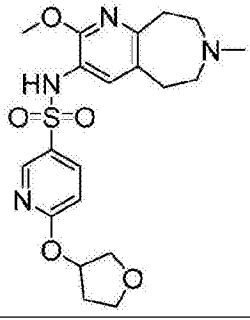
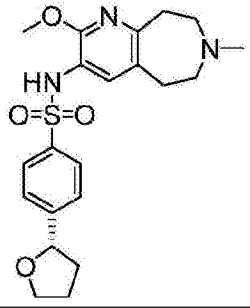
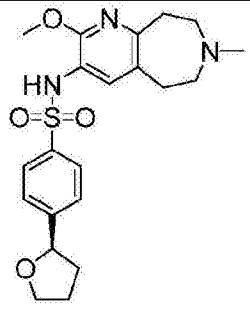
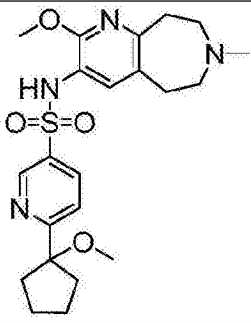
[0700]

86	实施例 1 ^{6,20} ; P3	 <p>ENT-1</p>	460.0
87	实施例 1 ^{6,20} ; P3	 <p>ENT-2</p>	460.0
88	实施例 1 ^{6,19} ; P3	 <p>反式 - 来自 ENT-1¹⁹</p>	446.0
89	实施例 2 ² ; P3		406.1
90	实施例 2 ² ; P3		406.1

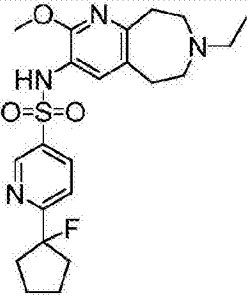
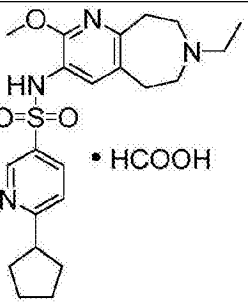
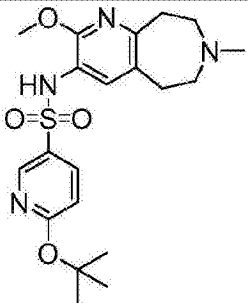
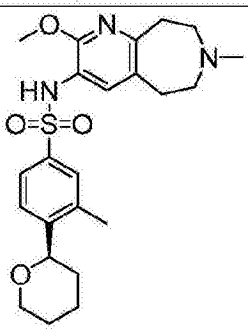
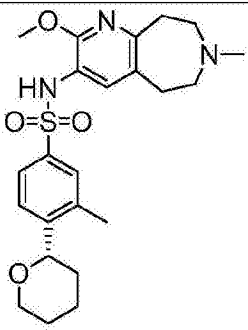
[0701]

91	实施例 37; P3		434.0
92	实施例 1 ⁶ ; P3		460.1
93	实施例 10 ⁷ ; P3		478.1
94	实施例 10 ⁷ ; P5		492.2
95	实施例 5 ^{2,21} ; P3		446.4

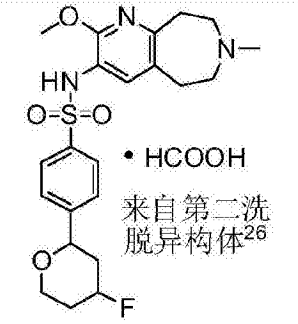
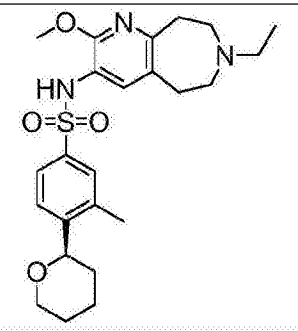


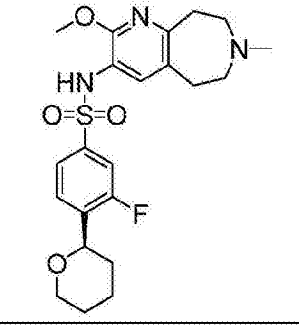
[0702]

96	实施例 5; P5, C45		464.1
97	实施例 2; P3		435.1
98	实施例 7 ¹¹ ; P3		418.1
99	实施例 7; P3		418.1
100	实施例 11 ^{22,23} ; P3		447.2

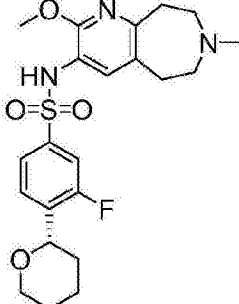
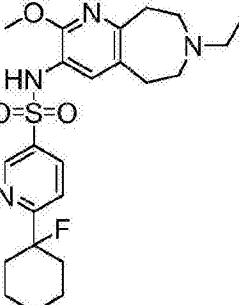
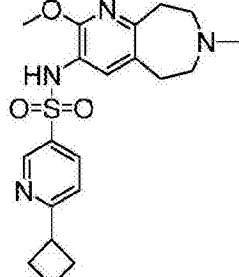
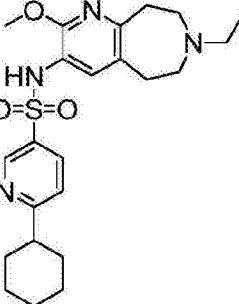
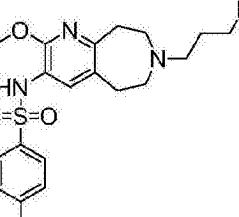
[0703]

101	实施例 5; P5, C48		449.1
102	实施例 1 ²² ; P5		431.2
103	实施例 2 ²⁴ ; P3		421.1
104	实施例 7 ¹⁰ ; P3		446.1
105	实施例 7 ^{10,11} ; P3		446.2

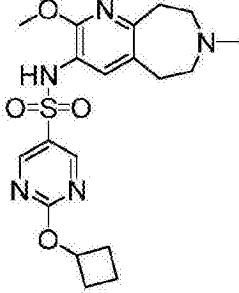
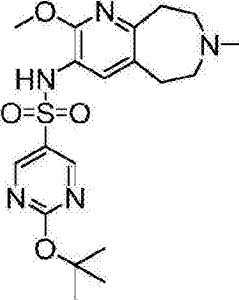
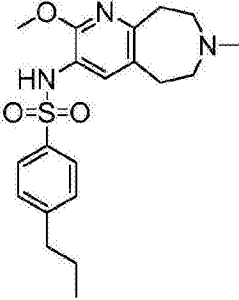
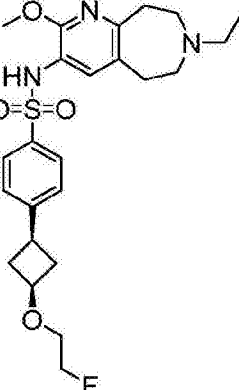
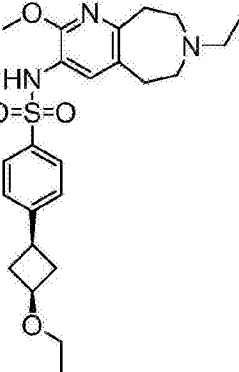
[0704]

106	实施例 2 ^{25,26} ; P3	 <p>• HCOOH 来自第二洗脱异构体²⁶</p>	450.1
107	实施例 7 ¹⁰ ; P5		460.1
108	实施例 2 ^{25,26,27} ; P3	 <p>非对映异构体-1 来自第一洗脱异构体²⁶</p>	450.0
109	实施例 2 ^{25,26,27} ; P3	 <p>非对映异构体-2 来自第一洗脱异构体²⁶</p>	450.0
110	实施例 7 ¹⁰ ; P3		450.1

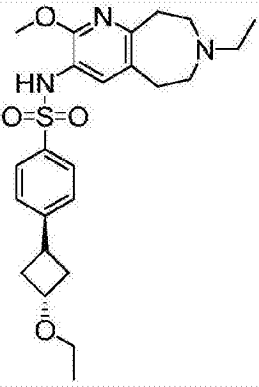
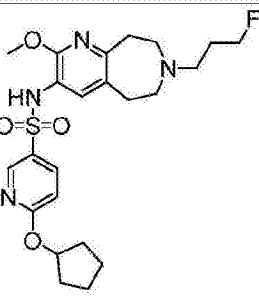
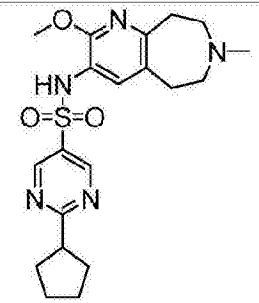
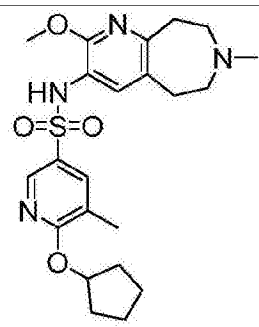
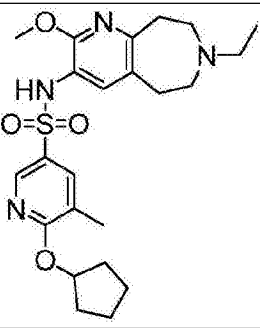
[0705]

111	实施例 7 ^{10,11} ; P3		450.1
112	实施例 11; P5		463.1
113	实施例 2; P3		403.0
114	实施例 5; P5, C21		445.0
115	实施例 5 ^{1,12} ; C9		407.9

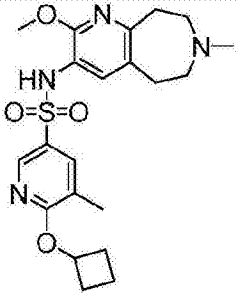
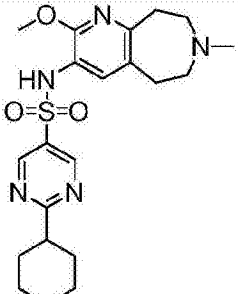
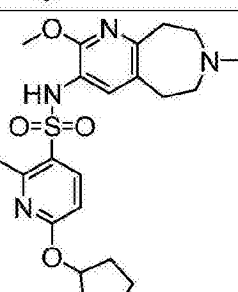
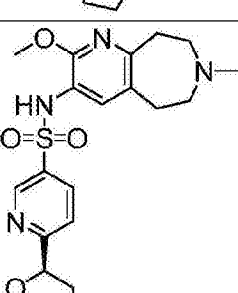
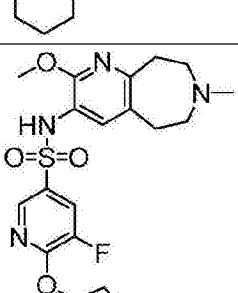
[0706]

116	实施例 2 ²⁸ ; P3		420.0
117	实施例 2 ²⁹ ; P3		422.0
118	实施例 5; P3		390.0
119	实施例 3; P5		478.1
120	实施例 2 ³⁰ ; P5		460.0

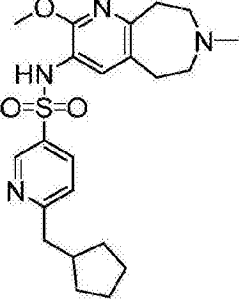
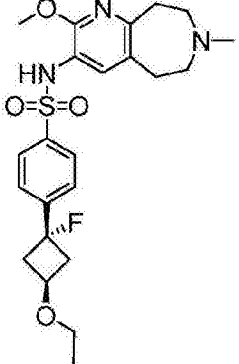
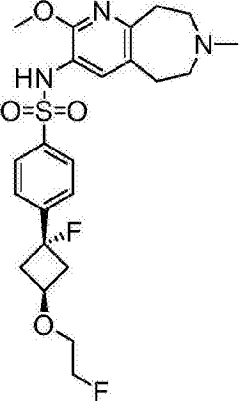
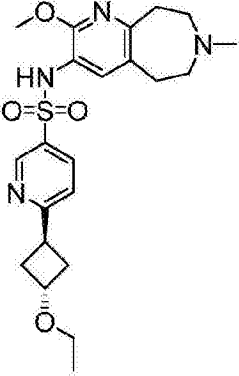
[0707]

121	实施例 120; P5		460.1
122	实施例 5 ^{1,12} ; C9, C23		479.0
123	实施例 1; P3		418.0
124	实施例 2 ³¹ ; P3		447.0
125	实施例 2 ³¹ ; P5		461.0

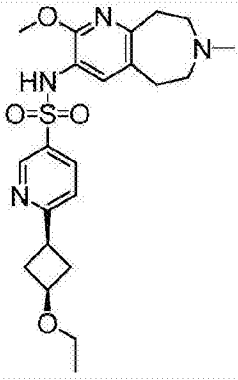
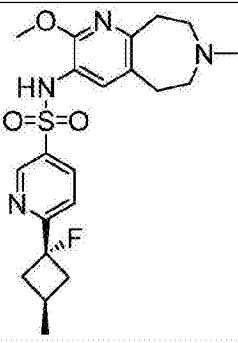
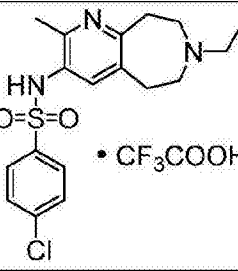
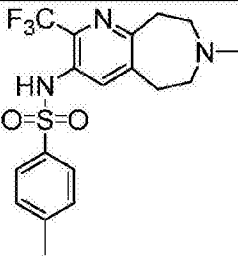
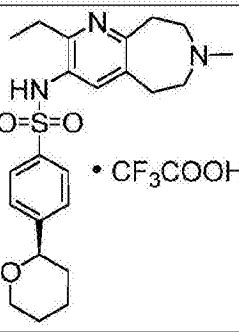
[0708]

126	实施例 2 ³² ; P3		432.9
127	实施例 1; P3		432.0
128	实施例 124; P3		447.0
129	实施例 7 ³³ ; P3		433.0
130	实施例 126; P3		451.0

[0709]

131	实施例 10 ³⁴ ; P3		431.0
132	实施例 10 ³⁵ ; P3		464.0
133	实施例 10 ³⁶ ; P3		482.1
134	实施例 120; P3		447.0

[0710]

135	实施例 120; P3		447.0
136	实施例 10 ³⁷ ; P3		435.0
138	实施例 137; C71		380.1 (观察到氯同位素图形)
139	制备 P3 和 P4 ^{38,39} ; C67		400.2
140	实施例 137 ⁴⁰ ; C36, C67		430.4

[0711] 1. 使用制备P5中所述的方法,由C9合成所需要的7-取代的2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-胺。

[0712] 2. 通过商购醇与氢化钠和碘甲烷的反应,连接所需的溴代芳香族中间体的甲醚基团。

[0713] 3. 通过(4-溴苯基)硼酸与3-碘代氧杂环丁烷的镍催化的Suzuki-Miyaura偶联反应制备3-(4-溴苯基)氧杂环丁烷。

[0714] 4. 2-羟基苯甲醛与(丙-2-基)溴化镁的反应提供2-(1-羟基-2-甲基丙基)苯酚;然后在升高的温度下用Amberlyst 15处理,得到2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃。随后与氯磺酸反应得到所需要的2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-磺酰氯。

[0715] 5. 通过4-溴苯酚和(3S)-四氢呋喃-3-醇的Mitsunobu反应得到需要的(3R)-3-(4-溴苯氧基)四氢呋喃。

[0716] 6. 在这种情况下,通过用三乙基硅烷和三氟乙酸处理,将得自将锂化芳族试剂加入到酮的醇脱氧。

[0717] 7. 在这种情况下,得到4-(1-氟-4-甲氧基环己基)苯磺酰氯的两种异构体;通过硅胶色谱法(梯度:石油醚中的0%至10%乙酸乙酯)分离这些物质。第一洗脱异构体(异构体-1)用于实施例93和94,第二洗脱异构体(异构体-2)用于实施例39。

[0718] 8. 在升高的温度下用丁-3-烯-1-醇和硫酸处理4-溴苯甲醛,然后用氯铬酸吡啶氧化所得醇,得到2-(4-溴苯基)四氢-4H-吡喃-4-酮。与(二乙氨基)三氟化硫反应,得到需要的2-(4-溴苯基)-4,4-二氟四氢-2H-吡喃。

[0719] 9. 通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 μ m;流动相:65:35二氧化碳/(乙醇中的0.1%氢氧化铵)],将外消旋实施例40分离成其组分对映异构体。实施例41是第一洗脱对映异构体,实施例42是第二洗脱对映异构体。

[0720] 10. 通过适当的溴代芳族反应物和酰氯反应物之间的Friedel-Crafts反应,产生所需要的溴代芳基酮原料。

[0721] 11. 在这种情况下,(3aR)-1-甲基-3,3-二苯基四氢-3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁唑硼烷[(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷]用于酮还原。

[0722] 12. 在这种情况下,C9的烷基化用4-甲基苯磺酸盐试剂进行,而不是溴或氯衍生物。

[0723] 13. 用正丁基锂锂化2,5-二溴吡啶,并用环戊基甲醛处理;将得到的(5-溴吡啶-2-基)(环戊基)甲醇用碘和碳酸钾在叔丁醇中氧化成酮。随后与(二乙氨基)三氟化硫反应,得到需要的5-溴-2-[环戊基(二氟)甲基]吡啶。

[0724] 14. 通过用氯磺酸处理[1-(三氟甲基)环丙基]苯合成所需的4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯磺酰氯。

[0725] 15. 1-溴-4-碘苯与(丙-2-基)氯化镁反应,然后引入四氢-4H-吡喃-4-酮,得到4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-醇;将该物质与氯化钛(IV)和二甲基锌的混合物反应,得到所需的4-(4-溴苯基)-4-甲基四氢-2H-吡喃。

[0726] 16. 通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralcel OJ, 5 μ m;流动相:7:3二氧化碳/(乙醇中的0.1%氢氧化铵)]将外消旋实施例70分离成其组分对映体。实施例73是第一洗脱对映异构体,实施例74是第二洗脱对映异构体。

[0727] 17. 碳酸铯介导的4-(苄基硫烷基)苯酚与四氢-2H-吡喃-4-基4-甲基苯磺酸盐的烷基化得到4-[4-(苄基硫烷基)苯氧基]四氢-2H-吡喃,将其与N-氯代琥珀酰亚胺在乙酸和水中反应,得到需要的4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯磺酰氯。

[0728] 18. 通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 μ m;流动

相:3:2二氧化碳/(甲醇中的0.1%氢氧化铵)],将外消旋实施例77分离成其组分对映异构体。实施例83是第一洗脱对映异构体,实施例84是第二洗脱对映异构体。

[0729] 19.通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralpak AS,10 μ m;流动相:3:1二氧化碳/(乙醇中的0.1%氢氧化铵)]将中间体反式-4-[4-(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯基-2-甲基四氢-2H-吡喃分离成其对映异构体。将第二洗脱对映异构体(ENT-2)用于实施例85,并将第一洗脱对映异构体(ENT-1)用于实施例88。

[0730] 20.通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralpak AD,5 μ m;流动相:7:3二氧化碳/(甲醇中的0.1%氢氧化铵)],将外消旋产物分离成其组分对映异构体。实施例86是第一洗脱的对映异构体,实施例87是第二洗脱对映异构体。

[0731] 21.用正丁基锂、二氧化硫和磺酰氯处理1-溴-4-(1-甲氧基环戊基)苯,得到所需的4-(1-甲氧基环戊基)苯磺酰氯。

[0732] 22.需要的1-(5-溴吡啶-2-基)环戊醇可以使用由B.Guo et al., J.Med.Chem.2013,56,2642-2650描述的一般方法合成。

[0733] 23.在这种情况下,中间体1-(5-溴吡啶-2-基)环戊醇的醇用氢化钠和碘甲烷甲基化,而不是转化成氟化物。

[0734] 24.2,5-二溴吡啶与叔丁醇钾的反应得到5-溴-2-叔丁氧基吡啶。

[0735] 25.2-(4-溴苄基)-4-氟四氢-2H-吡喃可以通过4-溴苯甲醛与丁-3-烯-1-醇和三氟化硼二乙基醚合物反应,然后用三氟甲磺酸酐和氟化铯处理。

[0736] 26.通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralpak AD,10 μ m;流动相A:二氧化碳;流动相:乙醇中的0.1%氢氧化铵;梯度:50%至80%B)分离4-氟-2-[4-(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯基四氢-2H-吡喃的异构体。证明第一洗脱物质是外消旋物,其用于合成实施例108和109。第二洗脱物质是另一种几何异构体的一种对映异构体,其用于制备实施例106。通过¹H NMR分析,第三洗脱物质是第二洗脱物质的对映异构体。

[0737] 27.通过超临界流体色谱法[柱:Chiral Technologies Chiralcel OJ,5 μ m;流动相:4:1二氧化碳/(乙醇中的0.05%氢氧化铵)]分离外消旋4-(4-氟四氢-2H-吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂萘-3-基)苯磺酰胺(得自脚注26中描述的第一洗脱物质)的组分对映异构体。实施例108是第一洗脱对映异构体(ENT-1),实施例109是第二洗脱对映异构体(ENT-2)。

[0738] 28.环丁醇与氢化钠和5-溴-2-氯嘧啶的反应得到需要的5-溴-2-(环丁氧基)嘧啶。

[0739] 29.5-溴-2-氯嘧啶与叔丁醇钾的反应得到5-溴-2-叔丁氧基嘧啶。

[0740] 30.顺式-3-(4-溴苄基)环丁醇用氢化钠去质子化并用碘乙烷烷基化,得到需要的1-溴-4-(顺式-3-乙氧基环丁基)苯。

[0741] 31.通过5-溴-3-甲基吡啶-2(1H)-酮与溴环戊烷和碳酸银的反应制备所需的5-溴-2-(环戊氧基)-3-甲基吡啶。

[0742] 32.环丁醇与氢化钠和5-溴-2-氟-3-甲基吡啶的反应得到所需的5-溴-2-(环丁氧基)-3-甲基吡啶。

[0743] 33.5-氯戊酰氯与N,0-二甲基羟胺的反应得到5-氯-N-甲氧基-N-甲基戊酰胺。用正丁基锂处理2,5-二溴吡啶,并加入到5-氯-N-甲氧基-N-甲基戊酰胺中,得到1-(5-溴吡

啉-2-基)-5-氯戊烷-1-酮。

[0744] 34. 在这种情况下,使用环戊基甲醛;通过用四溴化碳和三苯基膦处理,然后用锌在乙酸中处理,使中间体环戊基[5-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]吡啉-2-基]甲醇脱氧,而不是氟化。然后继续处理产物得到需要的6-(环戊基甲基)吡啉-3-磺酰氯。

[0745] 35. 使用NOE研究分析中间体1-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-4-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯,以确认环丁烷上的取代基的取向。

[0746] 36. 在这种情况下使用3-氧代环丁基乙酸酯;保持乙酸酯基团的存在直至制备了反式-3-氟-3-{4-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯基}环丁基乙酸酯,然后通过用氢氧化锂处理将其除去。将所得醇用氢化钠和2-氟乙基4-甲基苯磺酸酯烷基化,得到1-[反式-1-氟-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-4-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]苯。

[0747] 37. 将中间体2-(1-氟-3-甲基环丁基)-5-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]吡啉进行超临界流体色谱(柱:Chiral Technologies Chiralcel OJ,10 μ m;流动相:4:1二氧化碳/(乙醇中的0.1%氢氧化铵))。通过NOE研究分析第一洗脱异构体,并指定为2-(反式-1-氟-3-甲基环丁基)-5-[(4-甲氧基苄基)硫烷基]吡啉;该物质用于合成实施例136。

[0748] 38. 在N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷酰三胺存在下,C67与二氟(氟磺酰基)乙酸甲酯和碘化亚铜(I)反应得到2,2,2-三氟-1-[3-硝基-2-(三氟甲基)-5,6,8,9-四氢-7H-吡啉并[2,3-d]氮杂萘-7-基]乙酮;使用制备P3和P4中描述的化学方法将该物质转化为需要的7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啉并[2,3-d]氮杂萘-3-胺。

[0749] 39. 7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啉并[2,3-d]氮杂萘-3-胺与4-甲基苯磺酰氯和三乙胺在二氯甲烷中的反应主要得到二磺酰化产物4-甲基-N-[(4-甲基苄基)磺酰基]-N-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啉并[2,3-d]]氮杂萘-3-基]苯磺酰胺;将该物质用氢氧化钠和甲醇在50 $^{\circ}$ C处理,得到实施例139。

[0750] 40. C67与三丁基(乙烯基)锡烷、四(三苯基膦)钨(0)和三苯基膦的反应得到1-(2-乙烯基-3-硝基-5,6,8,9-四氢-7H-吡啉并[2,3-d]氮杂萘-7-基)-2,2,2-三氟乙酮。使用制备P3和P4中所述的化学方法将该物质转化为需要的2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啉并[2,3-d]氮杂萘-3-胺。

[0751] 人类D2受体和人类D3受体结合试验:

[0752] 使用表达人多巴胺D2受体(hD2R)(用 3 H]-螺哌隆)或人多巴胺D3受体(hD3R)(用 3 H]-7-OH-DPAT)的中国仓鼠卵巢细胞进行饱和结合研究,以确定K_d值。hD2的K_d为1.61nM, hD3为1.37nM。对于具有2nM的 3 H]-螺哌酮或1.5nM的 3 H]-7-OH-DPAT的每块96孔板,确定hD2的最佳细胞匀浆量为4mg/mL, hD3的最佳细胞匀浆量为7mg/mL。将这些测定的配体浓度和组织浓度用于时间过程研究以测定结合的线性和平衡条件。对于两种受体,结合在37 $^{\circ}$ C下在20分钟内与指定量的组织达到平衡。hD2R测定缓冲液含有50mM Tris(pH 7.4,在37 $^{\circ}$ C)、100mM NaCl和1mM MgCl₂。hD3R测定缓冲液由50mM Tris(pH 7.4,在37 $^{\circ}$ C)、120mM NaCl、5mM MgCl₂、5mM KCl和2mM CaCl₂组成。通过向含有2.5 μ L测试药物(10个浓度,使用1/21log稀释)和50 μ L 3 H-放射性配体的96孔板中添加200 μ L各自的细胞匀浆来开始竞争性结合实验,最终体积为250 μ L。在饱和浓度的Halodol(10 μ M)存在下通过放射性配体结合测定非特异性结合。在37 $^{\circ}$ C温育20分钟后,通过Unifilter-96GF/B PEI包被的滤板快速过滤测定样品,并用冰冷的50mM Tris缓冲液(pH 7.4 $^{\circ}$ C)冲洗。通过液体闪烁计数在50 μ L Ecolume中

的滤板,测定膜结合的 $[^3\text{H}]$ -螺哌酮或 $[^3\text{H}]$ -7-OH-DPAT水平。通过ActivityBase中浓度-响应数据的线性回归计算 IC_{50} 值(发生50%特异性结合抑制的浓度)。然后根据Cheng-Prusoff方程计算 K_i 值:

$$[0753] \quad K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

[0754] 其中 $[L]$ = 游离放射性配体的浓度, K_d = 放射性配体对D3受体或D2受体的解离常数。

[0755] 表8. 实施例1-140的生物活性和IUPAC名称

[0756]

实施例编号	CHO 细胞中的 hD3 K_i (nM) ^a	人 CHO D2 K_i (nM) ^a	IUPAC 名称
1	1.75	38.8	6-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
2	0.859 ^b	76.0	6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
3	1.56	85.9	4-[反式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
4	1.53	104	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-苯基)苯磺酰胺
5	3.72 ^b	333 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺
6	0.866 ^b	54.6 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺
7	1.39	65.5	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
8	2.09	180	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
9	7.68	1270	N-(2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
10	1.16	99.0	4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
11	3.31 ^b	106 ^b	6-(1-氟环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
12	2.81 ^b	260 ^b	N-[2-(二氟甲氧基)-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺

[0757]

13	10.8 ^b	923 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺
14	3.81 ^b	36.6 ^b	4-乙氧基-N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]苯磺酰胺
137	152 ^b	>4190 ^b	4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺三氟乙酸盐
15	0.714	13.3	6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
16	2.41	122	6-环戊基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺甲酸盐
17	1.95	90.2	6-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
18	3.58	142	2-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)喹啉-5-磺酰胺甲酸盐
19	2.76	91.2	6-(1-氟环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
20	1.74	116 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[顺式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰胺
21	0.967	25.5	4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
22	2.64 ^b	30.3 ^b	4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
23	>459 ^b	>4600 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-6-(顺式-1-羟基-3-甲氧基环丁基)吡啶-3-磺酰胺
24	4.20 ^b	232 ^b	6-环丁基-5-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
25	5.07 ^b	542 ^b	6-(顺式-1-氟-3-甲基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
26	2.43 ^b	522 ^b	N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺甲酸盐
27	3.26 ^b	400 ^b	4-氯-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺甲酸盐
28	2.33 ^b	124 ^b	4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺甲酸盐
29	11.1 ^b	1070 ^b	4-乙氧基-N-[2-甲氧基-7-(2-甲氧基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]苯磺酰胺甲酸盐

[0758]

30	0.89 ^b	55.0 ^b	4-环丙基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
31	1.24 ^b	564 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺
32	1.05 ^b	204 ^b	4-(1-甲氧基乙基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
33	3.68 ^b	N.D. ^c	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺
34	0.65 ^b	26.3 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-磺酰胺
35	3.70 ^b	995 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3-氟-4-甲基苯磺酰胺
36	3.29 ^b	260 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢咪唑-3-基)苯磺酰胺
37	3.21 ^b	260 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(3R)-四氢咪唑-3-基氧基]苯磺酰胺
38	2.93 ^b	339 ^b	4-(反式-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
39	1.95 ^b	561 ^b	4-(1-氟-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, 来自异构体-2 (参见表 7 中的脚注 7)
40	2.59 ^b	134 ^b	4-(4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
41	2.31	177	4-(4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, ENT-1
42	5.91 ^b	402 ^b	4-(4,4-二氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, ENT-2
43	1.79 ^b	131 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3-氟-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
44	2.25	162	N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]-4-(丙-2-基)苯磺酰胺
45	0.32	3.20	4-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
46	0.48	3.21	4-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺

[0759]

47	2.33 ^b	176 ^b	6-[环戊基(二氟)甲基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺甲酸盐
48	7.25 ^b	933 ^b	4-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
49	0.88 ^b	102 ^b	N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺
50	3.20 ^b	337 ^b	4-乙氧基-N-(2-甲氧基-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
51	1.12 ^b	105 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺甲酸盐
52	2.56 ^b	435 ^b	4-乙氧基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
53	2.75 ^b	313 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-甲基苯磺酰胺甲酸盐
54	0.38 ^b	14.4 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(丙-2-基)苯磺酰胺甲酸盐
55	0.52 ^b	29.1 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯磺酰胺甲酸盐
56	2.12 ^b	162 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-5-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(吡喃-2-基)苯磺酰胺
57	3.14 ^b	229 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃)-4-基)苯磺酰胺
58	4.40 ^b	760 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺
59	11.6 ^b	2310 ^b	4-(二氟甲氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
60	2.94 ^b	395 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺酰胺
61	2.33 ^b	388 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3,4-二甲基苯磺酰胺
62	0.40 ^b	52.8 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-丙基苯磺酰胺
63	0.32 ^b	11.4 ^b	4-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
64	0.48 ^b	21.2 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺

[0760]

65	1.54 ^b	276 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-2,4-二甲基苯磺酰胺
66	8.78 ^b	1460 ^b	N-[7-乙基-2-(丙-2-基氧基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-6-磺酰胺
67	4.02 ^b	660 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-磺酰胺
68	1.26	338	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(反式-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺
69	4.77 ^b	392 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(4-甲基四氢-2H)吡喃-4-基)苯磺酰胺
70	2.00 ^b	294 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基)苯磺酰胺
71	4.84 ^b	754 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢咪唑-3-基)苯磺酰胺
72	2.65	420	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(顺式-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺
73	4.41 ^b	1040 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃)-2-基)苯磺酰胺, ENT-1
74	2.58 ^b	202 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃)-2-基)苯磺酰胺, ENT-2
75	3.20 ^b	262 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺
76	1.28 ^b	203 ^b	4-(反式-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
77	4.52 ^b	549 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃)-3-基)苯磺酰胺
78	7.56 ^b	718 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯磺酰胺
79	3.67 ^b	403 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺
80	1.77	238	4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
81	1.19 ^b	311 ^b	4-(顺式-3-甲氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺 甲酸盐
82	4.37 ^b	342 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢咪唑-3-基氧基)苯磺酰胺

[0761]

83	4.69 ^b	436 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-3-基)苯磺酰胺, ENT-1
84	4.58 ^b	503 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(四氢-2H-吡喃-3-基)苯磺酰胺, ENT-2
85	3.24 ^b	303 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(反式-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺, 来自 ENT-2 (参见表 7 中的脚注 19)
86	35.2 ^b	1390 ^b	4-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, ENT-1
87	3.61 ^b	276 ^b	4-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, ENT-2
88	6.84 ^b	651 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(反式-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)苯磺酰胺, 来自 ENT-1 (参见表 7 中的脚注 19)
89	1.67 ^b	76.0 ^b	4-[(1S)-1-甲氧基乙基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
90	1.93 ^b	207 ^b	4-[(1R)-1-甲氧基乙基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
91	3.37 ^b	208 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基氧基]苯磺酰胺
92	5.53 ^b	600 ^b	4-(顺式-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
93	2.03	366	4-(1-氟-4-甲氧基环己基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, 来自异构体-1 (参见表 7 中的脚注 7)
94	2.71 ^b	727 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(1-氟-4-甲氧基环己基)苯磺酰胺, 来自异构体-1 (参见表 7 中的脚注 7)
95	0.60 ^b	45.3 ^b	4-(1-甲氧基环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺三氟乙酸盐
96	2.79	317	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-(反式-1-氟-3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺
97	5.89 ^b	983 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-6-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-3-磺酰胺
98	4.01 ^b	488 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2S)-四氢呋喃-2-基]苯磺酰胺

[0762]

99	3.05 ^b	314 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2R)-四氢咪喃-2-基]苯磺酰胺
100	6.35 ^b	663 ^b	6-(1-甲氧基环戊基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
101	6.26 ^b	677 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-6-(1-氟环戊基)吡啶-3-磺酰胺
102	2.81	325	6-环戊基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺甲酸盐
103	1.85	45.2	6-叔丁氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
104	0.39 ^b	3.91 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3-甲基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
105	0.46 ^b	26.1 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3-甲基-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
106	4.31	320	4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺甲酸盐, 来自第二洗脱异构体(参见表 7 中的脚注 26)
107	0.46 ^b	7.24 ^b	N-(7-甲基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-3-甲基-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
108	15.1 ^b	1930 ^b	4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, 非对映异构体-1, 来自第一洗脱异构体(参见表 7 中的脚注 26 和 27)
109	3.16	208	4-(4-氟四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺, 非对映异构体-2, 来自第一洗脱异构体(参见表 7 中的脚注 26 和 27)
110	1.27	25.0	3-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
111	2.30	100	3-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺
112	2.36 ^b	45.7 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-6-(1-氟环己基)吡啶-3-磺酰胺

[0763]

113	3.94	143	6-环丁基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
114	3.15 ^b	146 ^b	6-环己基-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
115	14.8 ^b	213 ^b	N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]-4-甲基苯磺酰胺
116	7.17 ^b	379 ^b	2-(环丁氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)嘧啶-5-磺酰胺
117	9.93	464	2-叔丁氧基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)嘧啶-5-磺酰胺
118	0.57	5.41	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-丙基苯磺酰胺
119	2.42 ^b	89.9 ^b	N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[顺式-3-(2-氟乙氧基)环丁基]苯磺酰胺
120	1.28	54.0	4-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
121	2.53 ^b	39.8 ^b	4-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
122	4.58 ^b	128 ^b	6-(环戊氧基)-N-[7-(3-氟丙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]吡啶-3-磺酰胺
123	12.9 ^b	164 ^b	2-环戊基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)嘧啶-5-磺酰胺
124	0.79 ^b	3.89 ^b	6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺
125	1.46 ^b	4.05 ^b	6-(环戊氧基)-N-(7-乙基-2-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺
126	1.85 ^b	10.9 ^b	6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-5-甲基吡啶-3-磺酰胺
127	32.2 ^b	457 ^b	2-环己基-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)嘧啶-5-磺酰胺
128	1.24 ^b	4.07 ^b	6-(环戊氧基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺
129	16.7 ^b	786 ^b	N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-6-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]吡啶-3-磺酰胺
130	1.69 ^b	25.2 ^b	6-(环戊氧基)-5-氟-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
131	2.30 ^b	36.1 ^b	6-(环戊基甲基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺

[0764]

132	2.23 ^b	367 ^b	4-(反式-3-乙氧基-1-氟环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
133	2.47 ^b	428 ^b	4-[反式-1-氟-3-(2-氟乙氧基)环丁基]-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺
134	14.8 ^b	1810 ^b	6-(反式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
135	23.6 ^b	>3140 ^b	6-(顺式-3-乙氧基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
136	7.46 ^b	1220 ^b	6-(反式-1-氟-3-甲基环丁基)-N-(2-甲氧基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)吡啶-3-磺酰胺
138	288 ^b	>4190 ^b	4-氯-N-(7-乙基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)苯磺酰胺三氟乙酸盐
139	713 ^b	>4280 ^b	4-甲基-N-[7-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基]苯磺酰胺
140	27.5 ^b	3300 ^b	N-(2-乙基-7-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-d]氮杂草-3-基)-4-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]苯磺酰胺三氟乙酸盐

[0765] a.除非另有说明,记录的K_i值是2-5次测定的几何平均值。

[0766] b.K_i值来自单一测定。

[0767] c.N.D-未测定。

[0768] 除了本文描述的那些之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员而言从前面的描述是显而易见的。这些修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每个参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍和任何其他出版物)通过援引整体加入本文。