

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580015000.8

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1950371A

[22] 申请日 2005.5.6

[21] 申请号 200580015000.8

[30] 优先权

[32] 2004.5.12 [33] EP [31] 04291222.0

[86] 国际申请 PCT/IB2005/001267 2005.5.6

[87] 国际公布 WO2005/111036 英 2005.11.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.10

[71] 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72] 发明人 G·卢恩 J·P·玛希亚斯

R·S·斯特朗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 张敏

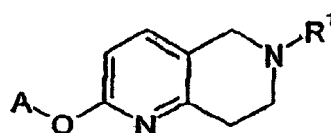
权利要求书 6 页 说明书 75 页

[54] 发明名称

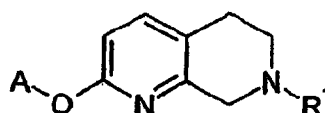
用作组胺 H3 受体配体的四氢萘啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及四氢萘啶衍生物和这类衍生物的制备方法、用于制备它们的中间体、含有它们的组合物及其应用。所述的四氢萘啶衍生物为 H3 配体并且用于许多疾病、病症和疾患，特别是炎症、过敏性和呼吸系统疾病、病症和疾患。

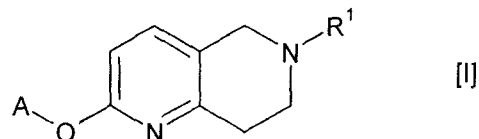


[I]

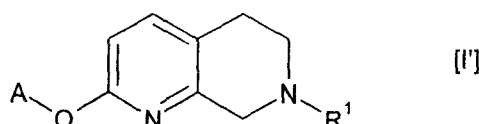


[II]

1. 式 (I) 或 (I') 的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物,
其中通式 (I) 的结构式如下:



通式 (I') 的结构式如下:



其中:

• R^1 为 het^1 , 它可选地被一个或两个取代基取代, 所述的取代基独立地选自:

卤素;

可选地被卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基;

可选地被卤素取代的 (C_1-C_4) 烷氧基;

CN;

吗啉代;

$-NR^2R^3$;

$-(CH_2)_n C(O) NR^2R^3$;

$-(CH_2)_n C(O) O-R^4$;

$-(CH_2)_n -NR^5 -C(O) -R^4$;

$-(CH_2)_n -NR^5 -C(O) -NR^2R^3$;

$-SO_2 -NR^2R^3$;

$-SO_2 - (C_1-C_4 \text{ 烷基})$;

$-R^6$;

$-O-R^6$;

其中取代基各自独立;

n 为选自 0、1、2 和 3 的整数;

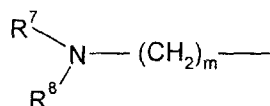
R^2 、 R^3 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基或 R^2 和 R^3 与它们所连接的N原子一起形成4、5、6或7元饱和杂环;

R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;

R^6 为可选地被卤素、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基取代的苯基;

• A为:

(i) 如下通式的基团:



其中:

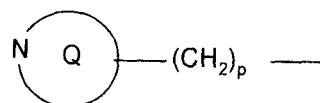
m为2-6的整数;

R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基和羟基(C₁-C₆烷基)或

R^7 和 R^8 与它们所连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7-元饱和杂环,其中1个C原子可选地被N、O、S、SO或SO₂代替,且其中所述的饱和杂环可选地被一个或两个独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄烷基)、羟基、C(O)O(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₄)烷基-NH₂、-C(O)NH₂、卤素、氨基、(C₁-C₄)烷氨基和二[(C₁-C₄)烷基]氨基的基团取代;

或

(ii) 如下通式的基团:



其中:

p为选自0、1和2的整数;

Q表示4、5或6元饱和杂环,它可选地被氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、羟基(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₄)烷基-COOH和-(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₄)烷基-COOH取代;

其中het¹选自具有5-10个环原子的单环或双环杂芳族基团,所述的环原子中含有1、2、3或4个选自氮、氧和硫的杂原子。

2. 如权利要求1中所述的式(I)或(I')的化合物,其中het¹选自:具有5或6个环原子的单环杂芳族基团,所述的环原子中含有1-2个氮原子或1个氮原子和1个氧原子;和具有9或10个环原子的双环芳族杂芳族基团,所述的环原子中含有1-4个氮原子或1个氮原子和1个氧原子。

3. 如权利要求2中所述的式(I)或(I')的化合物,其中het¹选自具有5或6个环原子的单环杂芳族基团,所述的环原子中含有1-2个氮原子。

4. 如上述权利要求中任意一项所述的式(I)或(I')的化合物,其中R¹被一个或两个取代基取代,所述的取代基选自:

卤素;

可选地被卤素取代的(C₁-C₄)烷基;

可选地被卤素取代的(C₁-C₄)烷氧基;

CN;

吗啉代;

-NR²R³;

-C(O)NR²R³;

-SO₂-NR²R³;

-R⁶;

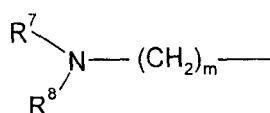
-O-R⁶;

其中R²、R³和R⁶如上述权利要求任意一项中所定义。

5. 如权利要求4中所述的式(I)或(I')的化合物,其中R¹未被取代或被(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、C(O)NR²R³或-SO₂-NR²R³取代,其中R²和R³彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基。

6. 如上述权利要求中任意一项所述的式(I)或(I')的化合物,其

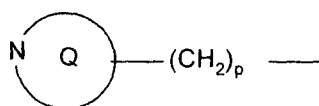
中 A 为下式的基团:



其中 m 为 2 或 3, 优选 3, 且 R^7 和 R^8 与它们所连接的 N 原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环, 它未被取代或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基, 优选甲基取代。

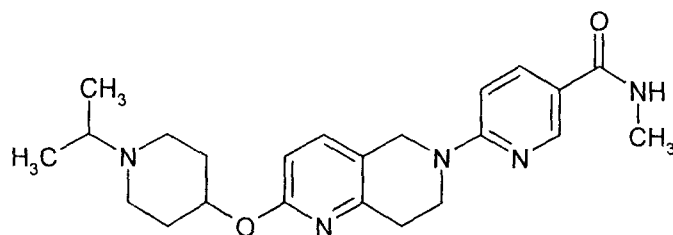
7. 如权利要求 6 中所述的式 (I) 或 (I') 的化合物, 其中 R^7 和 R^8 与它们所连接的 N 原子一起形成 5 元饱和杂环, 它未被取代或被一个或两个甲基取代。

8. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的式 (I) 或 (I') 的化合物, 其中 A 为下式的基团:

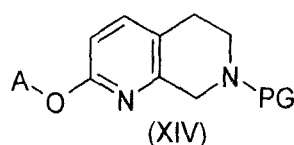
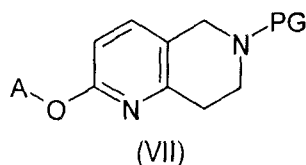


其中 p 为 0 且 Q 为 6 元饱和杂环, 它可选地在氮原子上被 (C_1-C_4) 烷基取代。

9. 权利要求 1 的化合物, 为下式的 6-[2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]-N-甲基烟酰胺:

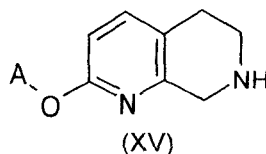
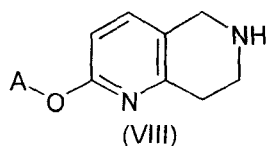


10. 式 (VII) 或 (XIV) 的化合物:



其中 A 如权利要求 1 中所定义且 PG 为保护基, 优选苄基或烯丙基。

11. 式 (VIII) 或 (XV) 的化合物:



其中 A 如权利要求 1 中所定义。

12. 药物组合物, 包括如权利要求 1-9 中任意一项所述的式 (I) 或 (I') 的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物以及药物上可接受的赋形剂。

13. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的式 (I) 或 (I') 的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物, 用作药物。

14. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的式 (I) 或 (I') 的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗 H_3 配体所指示的疾病的药物中的应用。

15. 权利要求 14 的式 (I) 或 (I') 的化合物的应用, 制备用于治疗如下疾病的药物: 睡眠障碍; 偏头痛; 运动障碍; 紧张诱发的焦虑; 精神障碍; 癫痫; 认知缺陷疾病, 诸如阿尔茨海默病或轻度认知缺损; 抑郁症; 心境障碍; 精神分裂症; 焦虑症; 注意缺陷多动症 (ADHD); 精神障碍; 肥胖; 头晕; 眩晕; 癫痫; 运动病; 女性和男性性功能障碍; 炎症性疾病; 成人呼吸窘迫综合征; 急性呼吸窘迫综合征; 支气管炎; 慢性支气管炎; 慢性阻塞性肺疾患; 囊性纤维化; 哮喘; 肺气肿; 鼻炎; 慢性鼻窦炎; 变态反应; 变态反应-诱发的气道反应; 过敏性鼻炎; 病毒性鼻炎; 非-过敏性鼻炎; 常年性和季节性鼻炎; 鼻充血; 和过敏性充血。

16. 治疗患有 H_3 配体指示的疾病的哺乳动物, 包括人的方法, 包括对所述的哺乳动物给予有效量的如权利要求 1-9 中任意一项所述的式

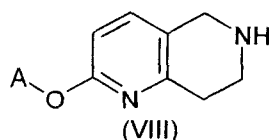
(I) 或 (I') 的化合物或其药物上可接受的盐、溶剂合物或组合物。

17. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的式 (I) 或 (I') 的化合物与另一种药物活性剂的联合用药物。

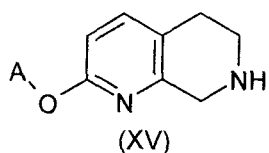
18. 权利要求 17 的联合用药物, 其中所述的另一种药物活性剂为组胺 H₁ 受体拮抗剂。

19. 获得如权利要求 1-9 中任意一项所述的式 (I) 或 (I') 的化合物的方法, 包括下列步骤: 在碱的存在下使通式 R¹-X 的卤化物与相应的式 (VIII) 或式 (XV) 的化合物反应, 其中 R¹ 如权利要求 1-9 中任意一项所定义且 X 为卤素,

其中式 (VIII) 化合物的结构式如下:



式 (XV) 化合物的结构式如下:



其中 A 如权利要求 1-9 中任意一项所定义。

用作组胺 H₃ 受体配体的四氢萘啶衍生物

本发明涉及四氢萘啶衍生物和这类衍生物的制备方法、用于制备它们的中间体、含有它们的组合物及其应用。

本发明的四氢萘啶衍生物为组胺 H₃ 受体配体并且具有许多治疗应用，特别是在治疗过敏性鼻炎中的应用。

特别在外周神经突触前末梢上发现了组胺 H₃ 受体，其中它们调节自主神经传递并且在自主神经系统控制下调节各种终末器官反应。它们还为异身受体，从而调节大量其它神经递质的释放，诸如多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素、5-羟色胺、GABA、乙酰胆碱、某些肽类和共存递质。

近来已经研发了大量组胺 H₃ 受体配体。在 *Expert Opin. Ther. Patents* (2003) 13(6) 中给出了在 H₃ 配体研究和专利申请中的最新进展概述。组胺 H₃ 受体配体的实例可以在 W002/76925、W000/06254、W002/12190、W002/12214 和 W002/06223 中找到。

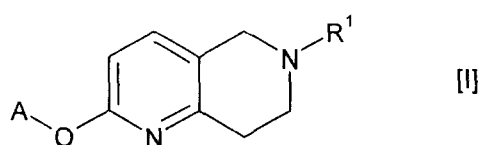
认为 H₃ 受体配体适合于治疗各种疾病，包括中枢神经系统病症和炎症性疾病。认为使用 H₃ 配体治疗有效的疾病的实例为：炎症性肠疾病；克罗恩病；溃疡性结肠炎；睡眠障碍；偏头痛；运动障碍；紧张诱发的焦虑；精神障碍；癫痫；认知缺陷疾病，诸如阿尔茨海默病或轻度认知缺损 (mild cognitive impairment)；抑郁症；心境障碍；精神分裂症；焦虑症；注意缺陷多动症 (ADHD)；精神障碍；肥胖；头晕；癫痫；运动病；眩晕；女性和男性性功能障碍；呼吸系统疾病，诸如成人呼吸窘迫综合征、急性呼吸窘迫综合征、支气管炎、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾患、囊性纤维化、哮喘、肺气肿、鼻炎、慢性鼻窦炎、变态反应、变态反应-诱发的气道反应、过敏性鼻炎、病毒性鼻炎、非-过敏性鼻炎、常年性和季节性鼻炎、鼻充血、过敏性充血。

尽管已知 H₃ 配体，但是仍然需要提供为良好的药物候选物的新 H₃

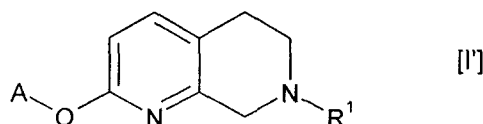
配体。特别地，优选化合物应有效结合组胺 H₃ 受体，同时几乎不会表现出对其它受体的亲和性。它们应充分从胃肠道中被吸收，稳定地代谢并且具有有利的药代动力学特性。它们应是无毒性的并且几乎不会表现出副作用。

本发明由此提供了通式 (I) 或 (I') 的化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物，

其中通式 (I) 的结构式如下：



通式 (I') 的结构式如下：



其中：

• R¹ 为 het¹，它可选地被一个或两个取代基取代，所述的取代基独立地选自：

卤素；

可选地被卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基；

可选地被卤素取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；

-CN；

吗啉代；

-NR²R³；

-(CH₂)_nC(O)NR²R³；

-(CH₂)_nC(O)O-R⁴；

-(CH₂)_n-NR⁵-C(O)-R⁴；

-(CH₂)_n-NR⁵-C(O)-NR²R³；

-SO₂-NR²R³；

-SO₂-(C₁-C₄ 烷基)；

-R⁶；

$-O-R^6$;

其中取代基各自独立;

n 为选自 0、1、2 和 3 的整数;

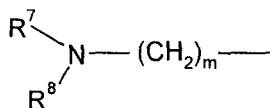
R^2 、 R^3 彼此独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基或 R^2 和 R^3 与它们所连接的 N 原子一起形成 4、5、6 或 7 元饱和杂环;

R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基;

R^6 为可选地被卤素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基;

• A 为:

(i) 如下通式的基团:



其中:

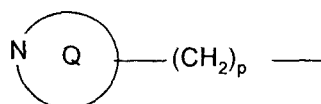
m 为 2-6 的整数;

R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和羟基 (C_1-C_6) 烷基) 或

R^7 和 R^8 与它们所连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6-或 7-元饱和杂环, 其中 1 个 C 原子可选地被 N、O、S、SO 或 SO_2 代替, 且其中所述的饱和杂环可选地被一个或两个独立地选自 (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、羟基 (C_1-C_4) 烷基)、羟基、 $C(O)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基- NH_2 、 $-C(O)NH_2$ 、卤素、氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基和二 $[(C_1-C_4)$ 烷基] 氨基的基团取代;

或

(ii) 如下通式的基团:



其中:

p 为选自 0、1 和 2 的整数;

Q 表示 4、5 或 6 元饱和杂环, 它可选地被氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基)、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $COOH$ 和 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $O-(C_1-C_4)$ 烷基- $COOH$ 取代;

其中 het^1 选自具有 5-10 个环原子的单环或双环杂芳族基团, 所述的环原子中含有 1、2、3 或 4 个选自氮、氧和硫的杂原子。

本发明化合物的优点在于它们结合了增加的 H_3 功效和降低的心血管副作用的潜能。在下文的实验部分中给出了用于测定 H_3 功效和心血管副作用的试验(分别为基于 H_3 细胞的功能试验和多非利特结合 hERG 产物)。

在本说明书中, 除非另有说明, 使用下列定义:

“卤素”表示选自氟、氯、溴和碘组成的组的卤原子。

“(C₁-C_x) 烷基”表示具有 1-x 个碳原子的饱和直链或支链烷基, 并且包括实例(当 x=4 时)甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基并且还有(当 x=6 时)戊基、异戊基、正戊基和己基。如果它们携带取代基或作为其它基团的取代基出现, 那么该术语还适用于例如 (C₁-C₄) 烷氧基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氨基、二[(C₁-C₄) 烷基]氨基、(C₁-C₄) 烷基-COOH、(C₁-C₄) 烷基-0-(C₁-C₄) 烷基-COOH 等。合适的 (C₁-C₄) 烷氧基的实例为甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、异-丁氧基、仲-丁氧基和叔-丁氧基。羟基 (C₁-C₄) 烷基为被羟基取代的烷基。除非另有说明, 它们可以含有 1 个或几个羟基取代基。合适的羟基 (C₁-C₆) 烷基的实例为羟甲基、1-羟乙基或 2-羟乙基。

在 (C₁-C_x) 烷基被卤素取代的情况中, 除非另有说明, 这类基团可以含有 1 个或几个卤原子。所述的卤素优选为氟、氯、溴或碘, 特别是氟或氯。例如, 在氟-取代的烷基中, 甲基可以作为二氟甲基或三氟甲基存在。

“(C₃-C₇) 环烷基”表示具有 3-7 个碳原子的饱和单环碳环基, 并且包括: 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

“饱和杂环”表示具有 4-7 个环原子的饱和单环, 它含有 1 个氮原子和 1 个另外的选自氮(N)、氧(O)和硫(S)的杂原子。合适的饱和杂环的实例为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基和氮杂庚环基。

在本说明书中将“het¹”定义为具有5-10个环原子的单环或双环杂芳族基团，它含有1、2、3或4个杂原子。杂原子选自氮(N)、氧(O)和硫(S)。特别地，杂芳族基团含有：(a) 1-4个氮原子；(b) 1个氧原子或1个硫原子；或(c) 1个氧原子或1个硫原子和1或2个氮原子。优选杂芳族基团含有1-4个环氮原子或1或2个氮原子和1个氧原子。杂芳族基团优选为C-连接的，其含义是该基团通过环碳原子与相邻原子连接。杂芳族基团可以如上文对本发明通式(I)和(I')的R¹定义中所述的未被取代、单取代或二取代。取代优选在环碳原子上。杂芳族基团的实例包括，但不限于：苯硫基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡喃基、吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻二嗪基、异苯并呋喃基、苯并呋喃基、色烯基、吲嗪基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基。

按照本发明的优选方面，het¹选自：具有5或6个环原子的单环杂芳族基团，含有1-2个氮原子或1个氮原子和1个氧原子；和具有9或10个环原子的双环杂芳族基团，含有1-4个氮原子或1个氮原子和1个氧原子。更优选het¹选自有5或6个环原子的单环杂芳族基团，含有1-2个氮原子。het¹优选为C-连接的。

在通式(I)或(I')的化合物中，R⁴和R⁵优选为氢或甲基且R⁶优选为被甲氧基取代的苯基。

R¹上的一个或两个取代基选自：

卤素；

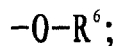
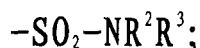
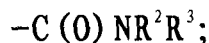
可选地被卤素取代的(C₁-C₄)烷基；

可选地被卤素取代的(C₁-C₄)烷氧基；

CN；

吗啉代；

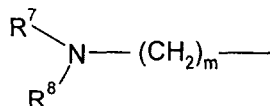
-NR²R³；



其中 R^2 、 R^3 和 R^6 如上述所定义。

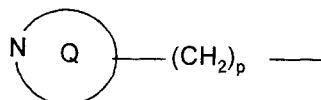
更优选 R^1 未被取代或被 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $C(O)NR^2R^3$ 或 $-SO_2-NR^2R^3$ 取代，其中 R^2 和 R^3 彼此独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基，优选甲基。

按照优选的方面，A 为如下通式的基团：



其中 m 为 2 或 3，优选 3，且 R^7 和 R^8 与它们所连接的 N 原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环，它未被取代或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基，优选甲基取代。更优选 R^7 和 R^8 与它们所连接的 N-原子一起形成 5 元饱和杂环，它未被取代或被一个或两个甲基取代。

按照另一个优选的方面，A 为如下通式的基团：



其中 p 为 0 且 Q 为 6 元饱和杂环，它可选地在氮原子上被 (C_1-C_4) 烷基，优选异丙基取代。

本发明特别优选的化合物为下文实施例部分中所列的那些化合物，并且更具体地说为：

7-吡嗪-3-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶；

6-吡嗪-2-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶；

6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶；

6-吡嗪-3-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶；

N-甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]烟酰胺;

6-[2-(3-哌啶-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]烟酰胺;

2-(3-哌啶-1-基丙氧基)-6-吡嗪-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

N,N-二甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]烟酰胺;

2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

N-甲基-5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺;

2-{3-[(2*S*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

2-{3-[(2*S*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-{3-[(2*S*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

N-甲基-6-[2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]烟酰胺;

2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

N,N-二甲基-5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺;

N-甲基-5-[2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-7,8-二氢

-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺;

N-甲基-6-[2-{3-[(2*S*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]烟酰胺;

2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-6-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶;

6-[2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]-*N*-甲基烟酰胺;

5-[2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺; 和

5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺;

及其药物上可接受的盐和溶剂合物。

通式(I)或通式(I')化合物的药物上可接受的盐包括其酸加成的盐和碱式盐。

合适的酸加成的盐由形成无毒性盐的酸形成。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘二甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

合适的碱式盐由形成无毒性盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苺星(benzathine)、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氮丁三醇和锌的盐。

例如,还可以由半硫酸盐和半钙盐形成酸和碱的半盐。

就有关合适的盐的综述而言,参见Stahl和Wermuth的 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use

(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

可以通过如下三种方法中的一种或多种制备通式(I)或通式(I')化合物的药物上可接受的盐:

(i) 通过使通式(I)或通式(I')的化合物与所需酸或碱反应;

(ii) 通过从通式(I)或通式(I')的化合物的合适的前体中除去酸-或碱-不稳定的保护基或通过使用所需的酸或碱使合适的环状前体, 例如内酯或内酰胺开环; 或

(iii) 通过经与合适的酸或碱反应或通过合适的离子交换柱将通式(I)或通式(I')的化合物的一种盐转化成另一种盐化合物。

所有三种反应一般在溶液中进行。所得盐可以沉淀出来并且可以通过过滤收集或通过蒸发溶剂回收。所得盐中电离的程度从完全离子化到几乎非离子化之间改变。

本发明的化合物以未溶剂化和溶剂化形式存在。本文所用的术语‘溶剂合物’用于描述包括本发明化合物和化学计算量的一种或多种药物上可接受的溶剂分子, 例如乙醇的分子复合物。当所述的溶剂为水时, 使用术语‘水合物’。

本发明范围内包括复合物, 诸如笼形物、药物-主体包合络合物, 其中与上述溶剂合物相反, 药物与主体以化学计算或非化学计算量存在。还包括含有两种或多种可以为化学计算或非化学计算量的有机和/或无机成分的药物复合物。所得复合物可以离子化, 部分离子化或非离子化。就治疗复合物的综述而言, 参见 Haleblian 的 J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1975 年 8 月)。

下文所有涉及的通式(I)或通式(I')的化合物包括其盐、溶剂合物和复合物及它们的溶剂合物和复合物。

本发明的化合物包括如上文定义的通式(I)或通式(I')的化合物, 包括如上文定义的所有的多晶型物及其结晶惯态、前体药物和异构体(包括旋光、几何和互变异构体)和同位素标记的通式(I)或通式(I')的化合物。

正如所述的, 本发明范围内还包括通式(I)或通式(I')化合物的

所谓‘前体药物’。因此，在给药入体内或身体上时，例如，几乎没有或无药理活性的通式(I)或通式(I')化合物的某些衍生物自身可以通过水解裂解被转化成具有所需活性的通式(I)或通式(I')的化合物。这类衍生物称作‘前体药物’。有关前体药物的应用的额外信息可以在 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T.Higuchi 和 W.Stella) 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E.B.Roche, American Pharmaceutical Association) 中找到。

例如，可以通过使用本领域技术人员公知的某些部分，例如在 H. Bundgaard 的 Design of Prodrugs (Elsevier, 1985) 中所述的‘前一部分’将通式(I)或通式(I')的化合物取代产生本发明的前体药物。

本发明前体药物的某些实例包括：

(i) 其中通式(I)或通式(I')的化合物含有羧酸官能基(-COOH)，其酯，例如通式(I)或通式(I')化合物的羧酸官能基的氢被(C₁-C₈)烷基取代；

(ii) 其中通式(I)或通式(I')的化合物含有醇官能基(-OH)，其醚，例如通式(I)或通式(I')化合物的醇官能基的氢被(C₁-C₆)烷酰氧基甲基取代氢；和

(iii) 其中通式(I)或通式(I')的化合物含有伯或仲氨基官能基(-NH₂或-NHR，其中 R ≠ H)，其酰胺，例如，通式(I)或通式(I')化合物的氨基官能基的一个或两个氢被(C₁-C₁₀)烷酰基取代。

上述实例和其它前体药物类型实例的取代基的其它实例可以在上述参考文献中找到。此外，通式(I)或通式(I')的某些化合物自身可以作为通式(I)或通式(I')的其它化合物的前体药物起作用。

本发明范围内还包括通式(I)或通式(I')化合物的代谢物，即在给药时在体内形成的化合物。本发明代谢物的某些实例包括：

(i) 其中通式(I)或通式(I')的化合物含有甲基，其羟甲基衍生物(-CH₃ → -CH₂OH)；

(ii) 其中通式(I)或通式(I')的化合物含有烷氧基，其羟基衍生

物 (-OR \rightarrow -OH);

(iii) 其中通式 (I) 或通式 (I') 的化合物含有叔氨基, 其仲氨基衍生物 (-NR^aR^b \rightarrow -NHR^a 或 -NHR^b);

(iv) 其中通式 (I) 或通式 (I') 的化合物含有仲氨基, 其伯衍生物 (-NHR^a \rightarrow -NH₂);

(v) 其中通式 (I) 或通式 (I') 的化合物含有苯基部分, 其苯酚衍生物 (-Ph \rightarrow -PhOH); 和

(vi) 其中通式 (I) 或通式 (I') 的化合物含有酰胺基, 其羧酸衍生物 (-CONR^cR^d \rightarrow COOH)。

含有一个或多个不对称碳原子的通式 (I) 或通式 (I') 化合物可以作为两种或多种立体异构体存在。如果结构异构体可以通过低能屏障互变, 那么可以出现互变异构 ('互变异构现象')。这可以采取在含有酮基或肟基的通式 (I) 或通式 (I') 化合物中的质子互变异构形式或所谓的含有芳族部分的化合物中的价键互变异构, 由此单一化合物可以表现出一种以上类型的异构现象。

本发明范围内包括通式 (I) 或通式 (I') 化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变体形式, 包括表现出一种以上类型异构现象的化合物及其一种或多种的混合物。还包括抗衡离子为旋光的酸加成的盐或碱式盐, 例如 d-乳酸盐或 l-赖氨酸或外消旋物, 例如 d1-酒石酸盐或 d1-精氨酸。

用于制备/分离各对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体的手性合成或使用例如手性高效液相色谱法 (HPLC) 拆分外消旋物 (或盐或衍生物的外消旋物)。

或者, 可以使外消旋物 (或外消旋前体) 与合适的旋光化合物, 例如醇反应, 或在通式 (I) 或通式 (I') 的化合物含有酸性或碱性部分的情况下, 与酸或碱, 诸如 1-苯乙胺或酒石酸反应。可以通过色谱法和/或分级结晶分离所得非对映异构体混合物并且通过本领域技术人员众所周知的方式将非对映异构体之一或两者转化成相应的纯对映体。

可以使用色谱法, 一般为 HPLC 在不对称树脂上获得对映体富集形

式的本发明手性化合物(及其手性前体),用由烃,一般为庚烷或己烷组成的流动相,含有0-50%体积的异丙醇,一般为2-20%,和0-5%体积的烷基胺,一般为0.1%二乙胺。浓缩洗脱液而得到富集的混合物。

可以通过本领域技术人员公知的常规技术分离立体异构体聚集物-例如,参见E L Eliel的 Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley, New York, 1994)。

本发明包括通式(I)或通式(I')的所有药物上可接受的同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子数、但原子量或质量数不同于实际上占主要的原子量或原子数的原子取代。

适合于包括在本发明化合物中的同位素的实例包括:氢的同位素,诸如 ^2H 和 ^3H ;碳,诸如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;氯,诸如 ^{36}Cl ;氟,诸如 ^{18}F ;碘,诸如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮,诸如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧,诸如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷,诸如 ^{32}P ;和硫,诸如 ^{35}S 。

通式(I)或通式(I')的某些同位素标记的化合物,例如那些掺入了放射性同位素的化合物用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚,即 ^3H 和碳-14,即 ^{14}C 鉴于其易于掺入和便利的检测方式而特别用于该目的。

用重同位素,诸如氘,即 ^2H 取代因更高的代谢稳定性而可以提供某些治疗优势,例如体内半衰期增加或所需剂量降低,且由此在某些情况中优选。

使用正电子发射同位素,诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代可以用于检查底物受体占据的正电子发射局部图像(PET)研究。

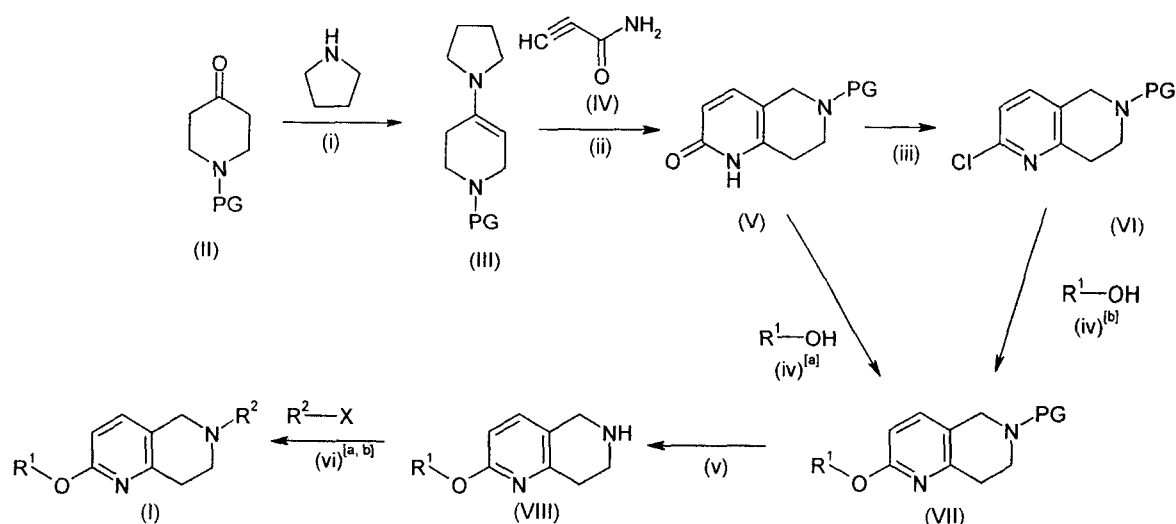
一般可以通过本领域技术人员公知的常规技术或通过使用合适的同位素标记的试剂取代上述使用的未标记的试剂的附加实施例和制备中所述类似的方法制备通式(I)或通式(I')的同位素标记的化合物。

本发明药物上可接受的溶剂合物包括那些结晶溶剂可以被同位素取代的化合物,例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

可以通过下文提供的一般方法或通过实施例部分和制备部分中所述的具体方法或通过其常规的变型制备本发明通式(I)和(I')的化合

物。本发明还包括制备通式(I)或通式(I')的这些方法中任意一种或多种并且还包括其中使用的任意新中间体。

可以按照反应方案1制备通式(I)的化合物,其中A和R¹如上述所定义:



方案 1

通式(II)的化合物为商购或在文献中已知。PG为保护基,诸如苄基或烯丙基且优选苄基。保护基的应用描述在“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. Greene和P. Wuts, 3rd edition, 1999, John Wiley和Sons中。

可以通过工艺步骤(i)由通式(II)的化合物制备通式(III)的化合物:在升温(例如111-145℃)下和合适的溶剂,诸如甲苯或二甲苯中在迪安-斯达克条件下与吡咯烷反应1-24小时,同时除去水。

或者,可以在脱水条件下,例如在有脱水剂,诸如分子筛或硫酸镁存在下的合适溶剂,诸如四氢呋喃中制备化合物(III)。典型条件包括在甲苯中,1当量化合物(II)和1-1.5当量(摩尔)吡咯烷,在迪安-斯达克条件在回流状态下加热5小时。

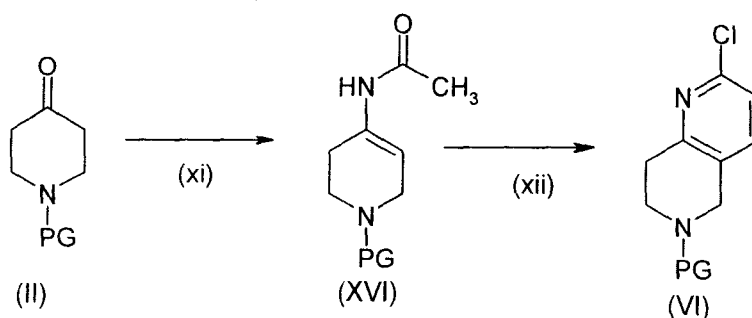
可以通过工艺步骤(ii)由通式(III)的化合物制备通式(V)的化合物:在升温(例如111℃)下和在合适的溶剂,诸如甲苯、乙醇、二甲苯或四氢呋喃中与过量的化合物(IV)反应[J. Amer. Chem. Soc.

110(12), 3965-9; 1988]反应 1-24 小时。典型条件由在甲苯中的 1 当量化合物(III)和 1.5-2 当量化合物(IV)，使用迪安-斯达克条件在回流状态下加热 8 小时组成。

或者，可以通过两步法由通式(III)的化合物制备通式(V)的化合物，包括在回流状态下用乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯在二噁烷中、在回流状态下用 NH_4OAc 和 HCl 依次处理(就 $\text{PG} = \text{苄基}$ 而言，参见 EP588500)，随后在升温下(例如 220-240°C)和合适的溶剂诸如二(乙二醇)中脱羧。

可以通过工艺步骤(iii)由通式(V)的化合物制备通式(VI)的化合物：在升温(例如达 145°C)下和可选地在有合适的碱诸如三乙胺存在下和在合适的溶剂，诸如二噁烷中与合适的氯化剂，诸如磷酰氯/五氯化磷反应 1-24 小时。典型条件由 1 当量化合物(V)和 1 当量五氯化磷在过量的磷酰氯中在回流状态下加热 3 小时组成。

或者，可以如下制备通式(VI)的化合物：



可以通过工艺步骤(xi)由通式(II)的化合物制备通式(XVI)的化合物：在升温下和有合适的酸，诸如对-甲苯磺酸或三氟乙酸存在下于合适的溶剂，诸如二甲苯或甲苯中在迪安-斯达克条件下与乙酰胺反应 1-24 小时，同时除去水。典型条件由在甲苯中的 1.0 当量化合物(II) 1.0-3.0 当量乙酰胺和 1.0-1.2 当量对-甲苯磺酸，在 50°C 下加热 18 小时组成。

可以通过工艺步骤(xii)由通式(XVI)的化合物制备通式(VI)的化合物：在升温并且在有合适的Vilsmeier试剂，诸如N,N-二甲基甲酰胺或(氯亚甲基)二甲基亚氨鎓氯化物(iminium chloride)和磷酰氯存

在下，可选地在有合适的溶剂，诸如二氯甲烷存在下进行 Vilsmeier-Haack 型反应 6-72 小时。典型的条件由 1.0 当量化合物 (XVI)、1.0-1.2 当量 N,N-二甲基甲酰胺和过量的磷酰氯在 75°C 下加热 6 小时组成。

可以通过工艺步骤 (iv)^[a] 由化合物 (V) 制备通式 (VII) 的化合物：在升温并且在有合适的膦，诸如三正丁膦或三苯膦和合适的偶氮化合物，诸如偶氮二羧酸二乙酯或 1' 1' -偶氮双 (N,N-二甲基甲酰胺) 存在下于合适的溶剂，诸如甲苯、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中与合适的醇 A-OH 进行 Mitsunobu 反应 1-48 小时。典型条件由在甲苯中的 1 当量化合物 (V)、1.0-1.2 当量 A-OH、1.0-1.2 当量三正丁膦和 1.0-1.2 当量 1' 1' -偶氮双 (N,N-二甲基甲酰胺) 在 85°C 下加热 18 小时组成。

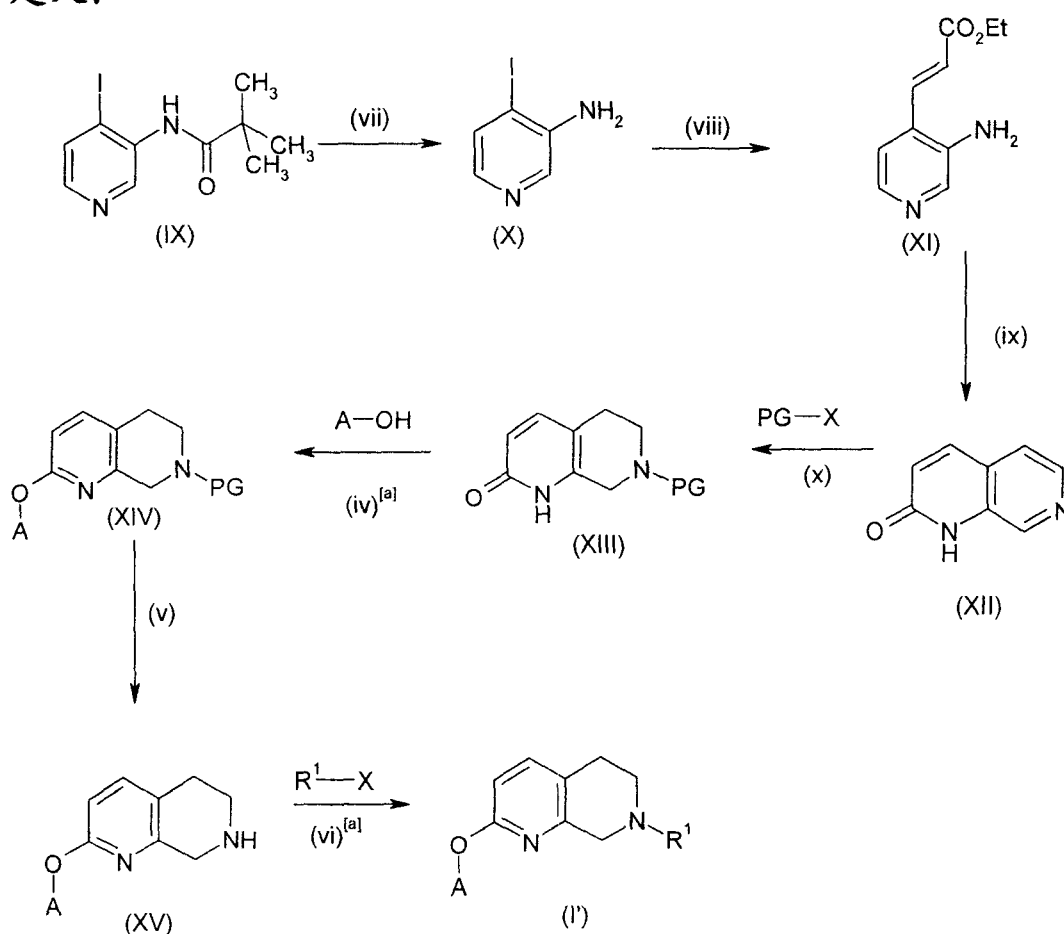
优选，可以通过工艺步骤 (iv)^[b] 由通式 (VI) 的化合物制备通式 (VII) 的化合物：在升温 (例如 67°C) 并且在有合适的碱，诸如氢氧化钠或叔丁醇钾存在下于合适的溶剂，诸如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中与醇 A-OH 反应 12-24 小时。典型条件由在四氢呋喃中的 1.0 当量化合物 (VI)、1-2 当量叔丁醇钾和 1.0-1.5 当量醇 A-OH 在回流状态下加热 18 小时组成。

可以通过工艺步骤 (v) 由通式 (VII) 的化合物制备通式 (VIII) 的化合物：使用如 “Protecting Groups in Organic Synthesis” by T. W. Greene 和 P. Wutz (参见上文) 中所述的标准方法使化合物 (VII) 脱保护，当 PG 为苄基时，典型条件由 1.0 当量化合物 (VII)、5.0 当量甲酸铵和 10% (w/w) Pd/C (催化剂) 在乙醇中回流加热 1 小时组成。

可以通过工艺步骤 (vi)^[a] 由通式 (VIII) 的化合物制备通式 (I) 的化合物：在微波反应加热器中，在升温 (例如 110 °C) 下加热，在合适的碱，诸如叔丁醇钾或三乙胺和合适的催化剂系统，诸如 Pd₂(dba)₃ 与 BINAP 存在下于合适的溶剂，诸如叔丁醇中与卤化物 R¹X (其中 R¹ 如上文所定义并且 X 为卤素且优选氯或溴)。典型条件由在 110°C 下叔丁醇中的 1 当量化合物 (VIII)、1-3 当量 R¹-X、1.2-3.6 当量叔丁醇钠、5-15 mol% Pd₂(dba)₃ 和 10-30 mol% BINAP 0.5-3.0 小时组成。

或者，可以通过工艺步骤 (vi)^[b] 由通式 (VIII) 的化合物制备通式 (I) 的化合物：在 25-150°C 并且可选地在有合适的碱，诸如碳酸钾、叔丁醇钠或碳酸钠存在下于合适的溶剂，诸如氯苯、二甲亚砜或叔丁醇和 NMP 中与卤化物 R¹X (其中 R¹ 如上文所定义并且 X 为卤素且优选氯或溴) 反应 1-48 小时。典型条件由在氯苯和 NMP 中的 1 当量化合物 (VIII)、1-1.5 当量 R²X 和 1-1.5 当量碳酸钾在回流状态下加热 24-48 小时组成。

可以按照反应方案 2 制备通式 (I') 的化合物，其中 A 和 R¹ 如上述所定义：



方案2

可以通过 L. Estel 等 (*J. Org. Chem.* 53(12), 2740-4; 1988) 所述类似的方法制备化合物 (IX)。

可以通过工艺步骤 (vii) 由化合物 (IX) 制备化合物 (X)：在升温 (例如 100 °C) 下和在合适的溶剂，诸如水或甲醇中使用合适的酸，诸如硫酸或盐酸水解 1-6 小时。典型条件由在过量稀硫酸中的 1 当量化合物 (IX)

在回流状态下加热1小时组成。

可以通过工艺步骤(viii)由化合物(X)制备化合物(XI):按照与T. Sakamoto等(*Chem. 和 Pharm. Bull.* 33(11) 4764-8; 1985)中所述类似的方法进行。典型条件由在1.0当量化合物(X)、1.2当量丙烯酸乙酯、10 mol%乙酸钨、20 mol%三-(0-甲苯基)磷和1-1.5当量三乙胺在80°C下加热3小时组成。

可以通过如*Chem. 和 Pharm. Bull.* 33(11), 4764-8; 1985中所述的工艺步骤(ix)由化合物(XI)制备化合物(XII)。典型条件由在乙醇中的1当量化合物(XI)和4当量乙醇钠在回流状态下加热1小时组成。

可以通过工艺步骤(x)由化合物(XII)制备通式(XIII)的化合物,应用如T.W. Greene和P. Wutz在“Protecting Groups in Organic Synthesis”中所述的标准方法,使用合适的保护剂,诸如烯丙基溴或苄基溴保护N-原子,随后使用合适的还原剂,诸如硼氢化钠、氢化二异丁基铵或氢化铝锂还原。典型条件组成如下:在乙醇中,1当量化合物(XII)和1-1.5当量苄基溴在回流状态下加热1-5小时,随后在0-4°C下添加4.0-6.0当量硼氢化钠0-60分钟。

通过如方案1中所述的工艺步骤(iv)^[a]由通式(XIII)的化合物制备通式(XIV)的化合物。

通过如方案1中所述的工艺步骤(v)由通式(XIV)的化合物制备通式(XV)的化合物。

通过如方案1中所述的工艺步骤(vi)^[a]由通式(XV)的化合物制备通式(I)的化合物。

所有上述反应和使用上述方法制备新原料均为常规的并且用于其实施或制备的合适的试剂和反应条件以及分离所需产物的操作步骤为本领域技术人员在参照文献先例和其中的实施例和制备的情况下众所周知。

药物应用的本发明化合物可以作为晶体或非晶型产物给药。例如,可以通过诸如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥这类方法将它们作为固体、粉末或薄膜获得。微波或射频干燥可以用于该目的。

可以将它们单独或与一种或多种本发明的其它化合物或与一种或多种其它药物组合(作为其任意的组合)给药。一般来说,将它们作为混合了一种或多种药物上可接受的赋形剂的制剂给药。本文所用的术语“赋形剂”用于描述任意非本发明化合物的组分。对赋形剂的选择可以根据诸如特定给药方式、赋形剂对溶解度和稳定性的作用以及剂型性质这类因素的不同而扩展至较宽的程度。

适合于递送本发明化合物的药物组合物及其制备方法对本领域技术人员而言显而易见。例如,这类组合物及其制备方法可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995) 中找到。

可以通过口服给予本发明的化合物。口服给药可以包括吞咽,使得化合物进入胃肠道,或可以使用口含或舌下给药,通过这种途径,化合物从口腔直接进入血流。

适合于口服给药的制剂包括:固体制剂,诸如片剂、含有颗粒、液体或粉末的胶囊、锭剂(包括液体填充的)、咀嚼物、多-和纳米-颗粒、凝胶、固溶体、脂质体、薄膜、阴道栓剂、喷雾剂和液体制剂。

液体制剂包括混悬液、溶液、糖浆剂和酏剂。这类制剂可以作为软或硬胶囊中的填充物并且一般包括载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或合适的油,以及一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。还可以通过例如从小药囊中再溶解固体制剂制备液体制剂。

本发明的化合物还可以用于速溶、快速崩解剂型,诸如那些 Liang 和 Chen 描述在 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 (2001) 中的剂型。

就片剂剂型而言,随剂量的不同,药物可以占剂型的 1 wt% - 80 wt%,更一般占剂型的 5 wt% - 60 wt%。除药物外,片剂一般含有崩解剂。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、交聚维酮、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、预胶化淀粉和藻酸钠。一般来说,崩解剂占剂型的 1 wt% - 25 wt%,优选 5 wt%

- 20 wt%。

粘合剂一般用于将粘合性传递给片剂。合适的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖类、聚乙二醇、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以含有稀释剂，诸如乳糖（一水合物、喷雾干燥的一水合物、脱水物等）、甘露糖醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉和二碱式磷酸钙二水合物。

片剂还可以可选地包括：表面活性剂，诸如十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯 80；和助流剂，诸如二氧化硅和滑石粉。如果存在，那么表面活性剂可以占片剂的 0.2 wt% - 5 wt% 且助流剂可以占片剂的 0.2 wt% - 1 wt%。

片剂一般还可以含有润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂一般占片剂的 0.25 wt% - 10 wt%，优选 0.5 wt% - 3 wt%。

其它可能的组分包括抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂和味道掩蔽剂。

典型的片剂含有至多约 80% 的药物，约 10 wt% - 约 90 wt% 粘合剂，约 0 wt% - 约 85 wt% 稀释剂，约 2 wt% - 约 10 wt% 崩解剂和约 0.25 wt% - 约 10 wt% 润滑剂。

可以通过直接压制或通过滚筒压制将片剂掺合物压制成片剂。或者，可以对片剂掺合物或掺合物的部分进行湿法制粒、干法制粒或熔化制粒、熔化冷凝或在压片前挤压。最终制剂可以包括一层或多层并且可以对其进行包衣或不包衣；甚至可以将其包囊。

片剂的配制在 “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1”, by H. Lieberman 和 L. Lachman (Marcel Dekker, New York,) 1980 中讨论。

人或兽用可消耗口腔薄膜一般为柔软的水溶性或水可溶胀的薄膜剂型，它可以速溶或粘膜粘着并且一般包括通式 (I) 或通式 (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、粘度调节剂和溶剂。制剂中的某些成分可以具有一种以上功能。

通式(I)或通式(I')的化合物可以为水溶性的或不溶性水的。水溶性化合物一般包括1重量%-80重量%，更一般的是20重量%-50重量%的溶质。溶解性较低的化合物可以占组合物中的较大比例，一般达88重量%的溶质。或者，通式(I)或通式(I')的化合物可以为微粒珠的形式。

成膜聚合物可以选自天然多糖类、蛋白质或合成水胶体并且一般在0.01-99重量%的范围，更一般在30-80重量%的范围。

其它可能的组分包括抗氧化剂、着色剂、矫味剂、佐料、防腐剂、唾液刺激剂、冷却剂、共溶剂(包括油)、乳化剂、填充剂、消泡剂、表面活性剂和味道掩蔽剂。

一般通过蒸发干燥涂敷在可剥离的背衬支持物或纸上的薄层含水薄膜制备本发明的薄膜。可以在干燥烘箱或通道，一般在联合的涂布器干燥器或通过冷冻干燥或真空处理进行该步骤。

可以将口服给药用固体制剂配制成即刻和/或改进的控释制剂。改进释放制剂包括延缓、持续、脉冲、受控、靶向和按程序释放制剂。

用于本发明目的的合适的改进释放制剂描述在美国专利 US 6,106,864 中。其它合适的释放技术，诸如高能分散和渗透和涂敷颗粒的详细描述可以在 Verma 等(2001)Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 中找到。口香糖在实现控释中的应用描述在 WO 00/35298 中。

还可以将本发明的化合物直接给药入血流，给药入肌肉或给药入内脏。合适的非肠道给药方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内和皮下。用于非肠道给药的合适的装置包括针头(包括显微针)注射器、无针头注射器和输注技术。

非肠道制剂一般为可以含有赋形剂的水溶液，所述的赋形剂诸如盐、碳水化合物和缓冲剂(优选至 pH 为 3-9)，但就某些应用而言，更适合于将它们配制成无菌非水溶液或配制成粉状干燥形式以便与合适的载体，诸如无菌无热原水结合使用。

在无菌条件下，使用本领域技术人员众所周知的标准制药技术完成可以容易地完成非肠道制剂的制备，例如通过冻干。

可以通过使用合适的配制技术，诸如掺入增溶剂增加用于非肠道溶液制备中使用的通式(I)或通式(I')化合物的溶解度。

可以将非肠道给药用制剂配制成即刻和/或改进的控释制剂。改进释放制剂包括延缓、持续、脉冲、受控、靶向和按程序释放制剂。因此，可以将本发明的化合物配制成固体、半固体或触变性液体，以便作为植入的提供活性化合物改进释放的长效制剂给药。这类制剂的实例包括药物涂敷的支架和聚(*dl*-乳酸-共乙醇)酸(PGLA)微球。

还可以将本发明的化合物通过局部给药至皮肤或粘膜，即通过皮肤或透皮方式给药。用于该目的的局部制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、霜剂、软膏剂、撒粉、敷料、泡沫、薄膜、皮肤贴剂、糯米纸囊剂、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳。还可以使用脂质体。典型载体包括醇、水、矿物油、液体石蜡、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以掺入渗透促进剂—例如，参见Finnin和Morgan的J Pharm Sci, 88 (10), 955-958(1999年10月)。

局部给药的其它方式包括通过电穿孔、离子透入、超声透入、超声促渗和显微针或无针头(例如 Powderject™, Bioject™等)注射进行递送。

可以将局部给药用制剂配制成即刻和/或改进的控释制剂。改进释放制剂包括延缓、持续、脉冲、受控、靶向和按程序释放制剂。

还可以通过鼻内或通过吸入，一般以干粉形式(单独，作为混合物，例如在含有乳糖的干燥掺合物的形式，或作为混合的成分颗粒，例如与磷脂类，诸如磷脂酰胆碱混合)从干粉吸入装置或作为喷雾剂给予本发明的化合物，所述的喷雾剂来自加压容器、泵、喷射器、喷雾器(优选使用电流体动力学的喷雾器产生细雾)或喷洒器，其中使用或不使用合适的抛射剂，诸如 1, 1, 1, 2-四氟乙烷或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷。就鼻内应用而言，该粉末可以包括生物粘合剂，例如，脱乙酰壳多糖或环糊精。

加压容器、泵、喷射器、喷雾器或喷洒器含有本发明化合物的溶液或混悬液，该溶液或混悬液中包括：例如，乙醇、含水乙醇或合适的用于分散、增溶活性成分或延长活性成分释放的备选试剂；作为溶剂的抛射剂和可选的表面活性剂，诸如三油酸山梨坦、油酸或寡乳酸。

在用于干粉或混悬液制剂前，将药物产品微粉化至适合于通过吸入递送的大小（一般低于5微米）。可以通过任意适当的研碎法，诸如螺旋气流粉碎、流化床气流分散、用于形成纳米粒的超临界流体加工、高压匀化或喷雾干燥达到这一目的。

可以配制用于吸入器或吹入器的胶囊（例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制成）、泡罩包和药筒，它们含有本发明化合物、诸如乳糖或淀粉这类合适的粉末基质和诸如诸如L-亮氨酸、甘露糖醇或硬脂酸镁这类性能调节剂的粉末混合物。乳糖可以是无水的或一水合物形式，优选后者。其它合适的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖和海藻糖。

用于使用电流体动力学产生细雾的喷洒器的合适的溶液制剂每次驱动可以含有1 μ g - 20mg的本发明化合物并且驱动体积可以在1 μ l - 100 μ l之间改变。典型制剂可以包括通式(I)或通式(I')的化合物、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可以使用的非丙二醇的可供选择溶剂包括甘油和聚乙二醇。

可以将合适的矫味剂，诸如薄荷醇和左薄荷脑或增甜剂，诸如糖精或糖精钠加入到本发明的那些用于吸入/鼻内给药的制剂中。

可以将吸入/鼻内给药用制剂配制成例如使用PGLA的即刻和/或改进的控释制剂。改进释放制剂包括延缓、持续、脉冲、受控、靶向和按程序释放制剂。

就干粉吸入装置和气溶胶而言，通过递送计量量的阀门测定剂量单位。将本发明的单位一般安排为给予含有1 μ g - 4000 μ g通式(I)或通式(I')化合物的计量剂量或“喷出烟雾”。总每日剂量一般在1 μ g - 20mg范围，可以将其在单剂量中给予，或更通常的是在全天分剂量给予。

可以通过直肠或阴道，例如以栓剂、阴道栓或灌肠剂的形式给予本发明的化合物。可可脂是传统的栓剂基质，不过，如果合适，可以使用各种备选物。

可以将直肠/阴道给药用制剂配制成即刻和/或改进的控释制剂。改进释放制剂包括延缓、持续、脉冲、受控、靶向和按程序释放制剂。

还可以将本发明的化合物直接对眼或耳给药，一般为在等渗、pH-调节的无菌盐水中的微粉化混悬液或溶液的滴剂形式。适合于眼或耳给药的其它制剂包括软膏剂、生物可降解(例如可吸收的凝胶海绵状物、胶原蛋白)和不能生物降解的(例如硅氧烷)植入物、糯米纸囊剂、镜片和颗粒或囊泡系统，诸如 niosomes 或脂质体。可以与诸如苯扎氯铵这类防腐剂一起掺入聚合物，诸如交联聚丙烯酸、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，例如琼脂糖树胶。还可以通过离子透入法递送这类制剂。

可以将眼/耳给药用制剂配制成即刻和/或改进的控释制剂。改进释放制剂包括延缓、持续、脉冲、受控、靶向和按程序释放制剂。

可以将本发明的化合物与可溶性大分子本体结合，诸如环糊精及其合适的衍生物或含有聚乙二醇的聚合物，以便改善其溶解度、溶出率、味道掩蔽、生物利用度和/或用于任意上述给药方式的稳定性。

例如，发现药物-环糊精包合物一般用于大部分剂型和给药途径。可以使用包合物和非包合复合物。作为与药物包合的备选，可以将环糊精用作辅助添加剂，即作为载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的是 α -、 β -和 γ -环糊精，其实例可以在国际专利申请 WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148 中找到。

因为例如为了治疗特定疾病或情况的目的而需要给予活性化合物的组合，所以在本发明范围内，可以便利地将两种或多种药物组合物，其中至少一种含有本发明的化合物组合为适合于共同给予这些组合物的试剂盒形式。

因此，本发明的试剂盒包括两种或多种单独的药物组合物，其中

至少一种含有通式(I)或通式(I')的化合物,并且包括单独保存所述组合物的用具,诸如容器、分开的小瓶或分开的箔袋。这类试剂盒的实例为用于片剂、胶囊等的包装的常见的泡罩包。

本发明的试剂盒特别适合于给予不同剂型,例如口服和非肠道,用于在不同剂量间隔给予单独的组合物,或用于将单独的组合物彼此增加剂量。为了有助于依从性,试剂盒一般包括给药用说明书并且可以配有所谓的记忆辅助器。

就对人体患者给药而言,本发明化合物的总每日剂量一般在0.001 mg - 2000 mg,这当然取决于给药方式。例如,口服给药可能需要的总每日剂量在1 mg - 2000 mg,而静脉内剂量仅需要0.01 mg - 100 mg。可以分单剂量或分次剂量给予总每日剂量。在临床医师判定下,它们可以超出本申请指定的一般范围。

这些剂量基于具有约60kg-70kg体重的人体受试者平均值。临床医师能够确定体重超出这一范围的受试者的剂量,诸如婴儿和中老年者。

为避免疑问,本文涉及的“治疗”包括治愈、治标和预防性治疗。

按照本发明的另一个实施方案,通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物还可以作为与一种或多种共同对患者给予的额外治疗剂的组合使用以便获得某些特定所需的治疗最终结果。第二种和多种额外的治疗剂也可以为通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物或本领域中公知的一种或多种组胺H₃受体配体。更一般的是,第二种和多种额外的治疗剂选自不同类的治疗剂。

本文所用涉及通式(I)或(I')的化合物和一种或多种其它治疗剂的术语“共同给药”、“共同给予”和“组合”用以表示并且确实指的是且包括下列情况:

- 对需要治疗的患者同时给予这类通式(I)或(I')的化合物和治疗剂的这类组合,此时将这类成分共同配制成基本上在同时对所述患者释放所述成分的单一剂型;

•对需要治疗的患者基本上同时给予这类通式(I)或(I')的化合物和治疗剂的这类组合,此时将这类成分彼此分别配制成基本上在同时被所述患者服用的单独剂型,由此所述的成分基本上在同时对所述患者释放;

•对需要治疗的患者基本上依次给予这类通式(I)或(I')的化合物和治疗剂的这类组合,此时将这类成分彼此分别配制成基本上在同时被所述患者依次服用的单独剂型,在每次给药之间存在较长的时间间隔,由此所述的成分基本上在不同时间对所述患者释放;和

•对需要治疗的患者基本上依次给予这类通式(I)或(I')的化合物和治疗剂的这类组合,此时将这类成分共同配制成以受控方式释放所述成分的单一剂型,由此它们可以由所述患者在相同和/或不同时间同时、依次和/或重叠给药,

其中可以通过相同或不同途径给予每个组成部分。

可以与通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物联用的其它治疗剂的合适的实例包括,但决不限于:

•组胺 H₁ 受体拮抗剂,例如氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、非索非那定和西替利嗪;

•组胺 H₄ 受体拮抗剂;

•组胺 H₂ 受体拮抗剂;

•白细胞三烯拮抗剂,包括 LTB₄、LTC₄、LTD₄和 LTE₄的拮抗剂,特别是孟鲁司特;

•磷酸二酯酶抑制剂,诸如 PDE4 抑制剂或 PDE5 抑制剂;

•神经递质再摄取抑制剂,例如氟西汀、舍曲林(setraline)、帕罗西汀、齐拉西酮;

•5-脂氧合酶(5-L0)抑制剂或5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂;

•用于减充血应用的 α_1 -和 α_2 -肾上腺素受体激动剂血管收缩拟交感神经药;

•毒蕈碱性M3受体拮抗剂或抗胆碱能药;

- β_2 -肾上腺素受体激动剂;
- 茶碱;
- 色甘酸钠;
- COX-1抑制剂 (NSAIDs) 和COX-2选择性抑制剂;
- 口服或吸入糖皮质激素;
- 对内源性炎症本体具有活性的单克隆抗体;
- 抗肿瘤坏死因子(抗-TNF- α)活性剂;
- 黏附分子抑制剂, 包括VLA-4拮抗剂;
- 激肽-B₁-和B₂-受体拮抗剂;
- 免疫抑制剂;
- 基质金属蛋白酶(MMPs)抑制剂;
- 速激肽NK₁、NK₂和NK₃受体拮抗剂;
- 弹性酶抑制剂;
- 腺苷A_{2a}受体激动剂;
- 尿酸酶抑制剂;
- 对多巴胺受体起作用的化合物, 例如D₂激动剂;
- NF κ B途径调节剂, 例如IKK抑制剂;
- 可以被分类为粘液溶解药或镇咳药的活性剂;
- 抗生素;
- 细胞因子信号传导途径调节剂, 诸如p38 MAP激酶、syk激酶或JAK激酶抑制剂;
- HDAC抑制剂; 和
- PI3激酶抑制剂。

本发明优选通式(I)或(I')的化合物与组胺H₁受体拮抗剂(例如氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、非索非那定和西替利嗪); 组胺H₄受体拮抗剂; 组胺H₂受体拮抗剂; 白细胞三烯拮抗剂, 包括LTB₄、LTC₄、LTD₄和LTE₄拮抗剂(特别是孟鲁司特); 磷酸二酯酶PDE4抑制剂和神经递质再摄取抑制剂(例如氟西汀、舍曲林(setraline)、帕罗西汀、齐拉西酮)的组合。

通式(I)或(I')的化合物具有与H₃受体相互作用的能力并且由此具有如下进一步描述的广泛治疗应用,这是因H₃受体在所有哺乳动物的生理上起重要作用所致。本发明H₃配体指的是包括H₃受体拮抗剂、激动剂和反激动剂。就本发明治疗的优选适应征而言,认为H₃拮抗剂最合适。

因此,本发明的另一个方面涉及用于治疗H₃受体所涉及的疾病、病症和疾患的通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物。更具体地说,本发明还涉及通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物在治疗选自如下的疾病、病症和疾患中的应用:

- 中枢神经系统疾病: 睡眠障碍; 偏头痛; 运动障碍; 紧张诱发的焦虑; 精神障碍; 癫痫; 认知缺陷疾病, 诸如阿尔茨海默病或轻度认知缺损; 抑郁症; 心境障碍; 精神分裂症; 焦虑症; 注意缺陷多动症 (ADHD); 精神障碍; 肥胖; 头晕; 眩晕; 癫痫; 运动病;

- 炎性疾病;

- 呼吸系统疾病(成人呼吸窘迫综合征、急性呼吸窘迫综合征、支气管炎、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾患、囊性纤维化、哮喘、肺气肿、鼻炎、慢性鼻窦炎)、变态反应、变态反应-诱发的气道反应、过敏性鼻炎、病毒性鼻炎、非-过敏性鼻炎、常年性和季节性鼻炎、鼻充血、过敏性充血;

- 女性性功能障碍, 包括机能减退的性欲障碍、性唤起障碍、性欲高潮障碍和性交痛障碍;

- 男性性功能障碍, 包括男性性欲障碍、男性勃起机能障碍、男性性高潮障碍, 诸如早泄;

- 心脏机能障碍, 诸如心肌缺血和心律失常 (arrhythmia);

- 胃肠道疾病, 诸如炎症性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎;

- 癌症;

- 低血压;

- 疼痛; 和

• 膀胱活动过度性疾患。

本发明通式(I)或(I')的化合物特别适合于治疗变态反应、变态反应-诱发的气道反应、过敏性鼻炎、病毒性鼻炎、非-过敏性鼻炎、常年性和季节性鼻炎、鼻充血和过敏性充血。

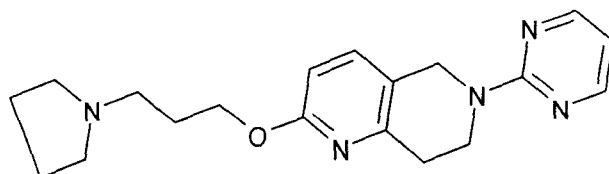
本发明的另一个方面还涉及通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物在制备为H₃配体的药物中的应用。特别地,本发明涉及通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物在制备用于治疗H₃-介导的疾病和/或疾患,特别是上述疾病和/或疾患的药物中的应用。

作为结果,本发明提供了特别有意义的使用有效量的通式(I)或(I')的化合物或其药物上可接受的盐、衍生形式或组合物治疗哺乳动物,包括人的方法。更具体地说,本发明提供了用于治疗哺乳动物,包括人的H₃-介导的疾病和/或疾患,特别是上述疾病和/或疾患的特别有意义的方法,包括对所述的哺乳动物给予有效量的通式(I)或(I')的化合物、其药物上可接受的盐和/或衍生形式。

下列实施例解释了本发明通式(I)和(I')的化合物的制备。

实施例部分

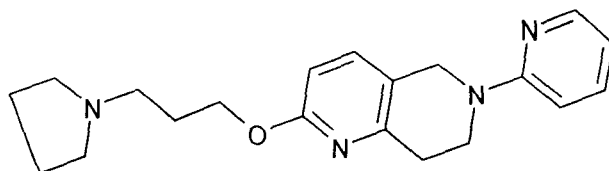
¹H核磁共振(NMR)光谱在所有情况中均与提出的结构一致。以来自四烷基庚烷的,基于四甲基硅烷的低场以ppm给出特征化学位移(δ),采用多重峰的常规缩写:例如s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰。使用电喷射离子化(ESI)或大气压化学电离(APCI)记录质谱(m/z)。使用如下缩写: Pd₂(dba)₃为三(二亚苺基丙酮)二钯, BINAP为2,2'-双(二苺基磷基)-1,1'-联苺, TMEDA为N,N,N',N'-四甲基乙二胺, NMP为1-甲基-2-吡咯烷酮。'氨'指的是具有0.88比重的氨在水中的浓溶液。如果使用薄层色谱法(TLC),那么它指的是使用硅胶60 F₂₅₄板的硅胶TLC, R_f为化合物移动的距离除以TLC板上的前面的溶剂移动的距离。微波设备为 Personal Chemistry Emrys Liberator 或 Personal Chemistry Smith Creator。

实施例 16-噻啶-2-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

将制备 16 的产物 (80mg, 0.31mmol) 和 2-溴噻啶 (49mg, 0.31mmol) 彼此在叔丁醇 (8mL) 中混合并且在 25°C 下搅拌 12 小时。然后使温度增加至 45°C 并且将该反应混合物搅拌 7 小时, 在 3 小时后再加入 2-溴噻啶 (5mg)。然后在减压下减少溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯: 戊烷: 0.88 氨, 20: 80: 1 - 60: 40: 1, 随后使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 1 - 90: 10: 1 洗脱而得到白色固体。使固体从环己烷中重结晶而得到标题化合物, 为白色固体, 产率为 24%, 25mg。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.47-2.75 (m, 6H), 2.93-3.00 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.50-6.60 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 8.39 (d, 2H)

MS APCI+ m/z 340 $[\text{MH}]^+$

实施例 26-吡啶-2-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

将制备 16 的产物 (68mg, 0.26mmol)、2-溴吡啶 (62mg, 0.39mmol)、叔丁醇钠 (30mg, 0.31mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4mg, 4 μmol) 和 BINAP (9mg, 14 μmol) 的混合物悬浮于叔丁醇 (2mL) 中并且将该混合物在 110°C 下和微波中加热 30 分钟。然后将该反应混合物溶于甲醇, 过滤并且在真空

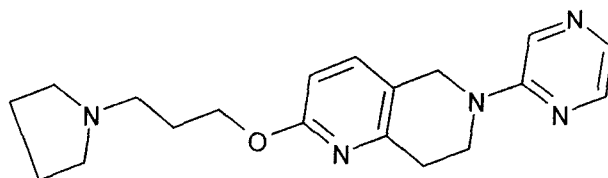
中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 80: 20: 1 洗脱而得到标题化合物，产率为 64%，57mg。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (m, 4H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.47-2.72 (m, 6H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.59-6.70 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 8.10 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 339 $[\text{MH}]^+$

实施例 3

6-吡嗪-2-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



将制备 16 的产物 (83mg, 0.32mmol)、2-氯吡嗪 (36mg, 0.31mmol)、叔丁醇钠 (36mg, 0.37mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7mg, 8 μmol) 和 BINAP (22mg, 35 μmol) 悬浮于叔丁醇 (2mL) 中并且将该混合物在 110°C 下和微波中加热 3 小时。给该混合物以每小时间隔补充额外量的 2-氯吡嗪 (36mg, 0.31mmol)、叔丁醇钠 (36mg, 0.37mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7mg, 8 μmol) 和 BINAP (22mg, 30 μmol)。然后将该反应混合物与甲醇共沸，过滤并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 90: 10: 1 洗脱。该步骤后通过 Biotage® 氨基硅胶柱色谱法进一步纯化，使用戊烷: 乙酸乙酯, 100: 0 - 0: 100 洗脱而得到标题化合物，为无色油状物，产率为 76%，80mg。

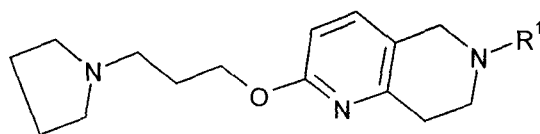
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (m, 4H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.47-2.63 (m, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.21 (m, 1H)

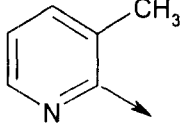
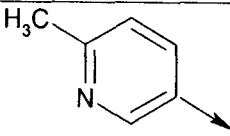
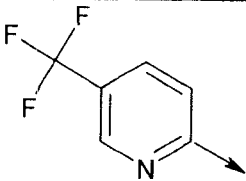
MS APCI+ m/z 340 [MH]⁺

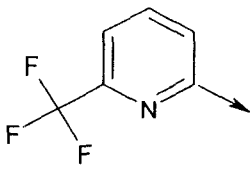
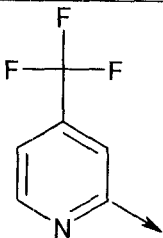
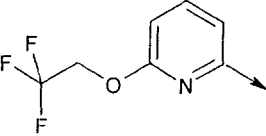
微量分析测定值(%)；C(67.21)，H(7.46)，N(20.60)；C₁₉H₂₅N₅O
理论值(%)；C(67.31)，H(7.42)，N(20.63)

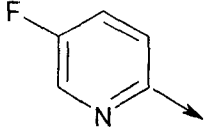
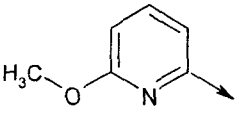
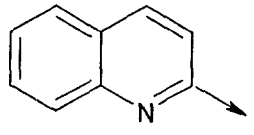
实施例 4-32

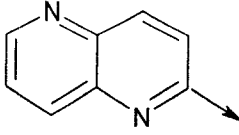
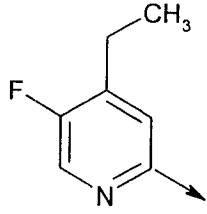
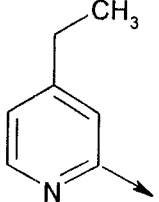
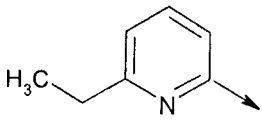
使用与实施例 3 中所述类似的方法，由制备 16、17、18、19、20、21 和 28 的产物和合适的杂环卤化物：R¹Cl 或 R¹Br 制备如下所示的通式的化合物。由此将该反应混合物在 110°C 下和微波中加热 1-3 小时。通过 tlc 监测反应进程并且用额外量的杂环卤化物、叔丁醇钠和 Pd₂(dba)₃ 和 BINAP 在定期间隔处理该反应混合物，直到所原料均已经消耗。



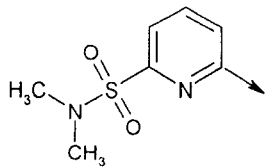
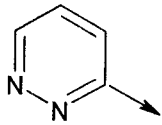
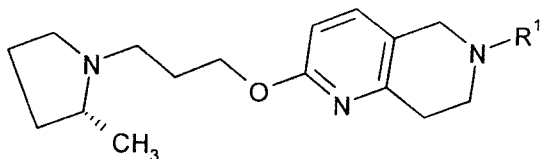
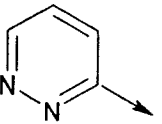
序号	R ¹	数据	产率
4	6-(3-甲基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H) 4.28-4.35 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.19 (m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	28%
5	6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.42-2.68 (brm, 9H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.22 (m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	30%
6	2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.85-2.06 (m, 2H), 2.45-2.62 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (m, 1H) 8.41 (s, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	71%
7	2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

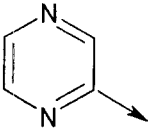
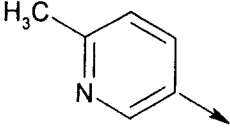
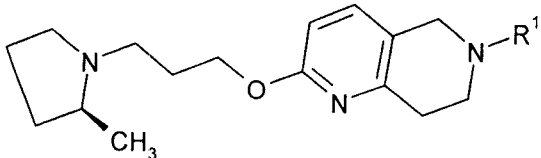
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (m, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	31%
8	2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-6-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.41-2.61 (brm, 6H), 2.96 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	13%
9	2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.65-1.82 (brm, 4H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.45-2.62 (brm, 6H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H) MS APCI+ m/z 437 [MH] ⁺	55%
10	6-(5-氟吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

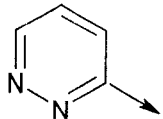
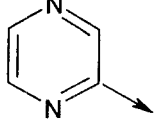
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.85-1.90 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.45-2.70 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 8.03 (m, 1H) MS APCI+ m/z 357 [MH] ⁺	52%	
11	6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.82 (m, 4H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.45-2.62 (brm, 6H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.30 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	85%
12	2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-6-喹啉-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 2.03-2.20 (brm, 4H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.00-3.35 (brm, 8H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.95 (m, 1H) MS APCI+ m/z 389 [MH] ⁺	23%
13	2-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]-1,5-萘啶			

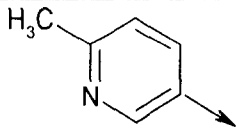
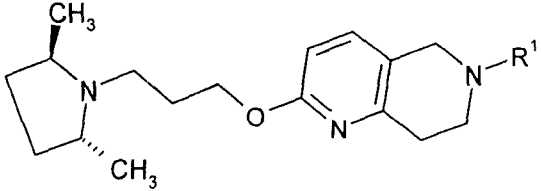
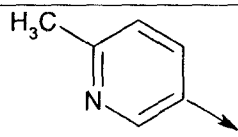
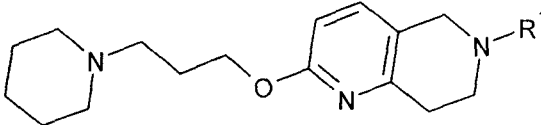
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6% 1.98-2.18 (brm, 4H), 2.22-2.40 (m, 2H), 2.98-3.24 (brm, 8H), 4.05 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.60 (m, 1H) MS APCI+ m/z 390 [MH] ⁺
14	6-(4-乙基-5-氟吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 36% 1.22 (t, 3H), 1.70-1.90 (brm, 4H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50-2.65 (brm, 8H), 3.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.57 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.99 (s, 1H) MS APCI+ m/z 385 [MH] ⁺
15	6-(4-乙基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 26% 1.20 (t, 3H), 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.43-2.63 (brm, 8H), 2.96 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.24-6.40 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.02 (m, 1H) MS APCI+ m/z 367 [MH] ⁺
16	6-(6-乙基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 67% 1.22 (t, 3H), 1.70-1.82 (m, 4H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.45-2.70 (brm, 8H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.50-6.60 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 2H) MS APCI+ m/z 367 [MH] ⁺

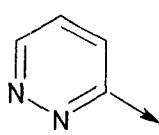
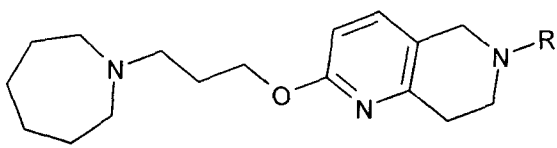
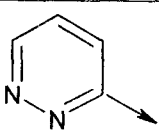
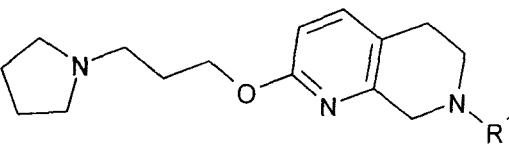
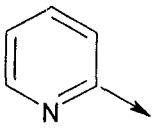
17	6-(4-丙氧基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.00 (t, 3H), 1.70-1.90 (brm, 6H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.41- 2.61 (brm, 6H), 2.96 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.00 (m, 1H) MS APCI+ m/z 397 [MH] ⁺	55%
18	6-(3-氯吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.85 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 4H), 2.45-2.63 (brm, 6H), 3.03 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (m, 1H) MS APCI+ m/z 373 [MH] ⁺	22%
19	<i>N,N</i> -二甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]吡啶-2-胺		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.84 (m, 4H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.45-2.62 (brm, 6H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.10 (s, 6H), 3.90 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.92 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H) MS APCI+ m/z 382 [MH] ⁺	82%
20	<i>N,N</i> -二甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]吡啶-2-磺酰胺			

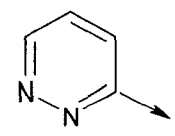
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.83-2.00 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.65-3.01 (brm, 14H), 3.98 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (m, 1H) MS APCI+ m/z 446 [MH] ⁺	24%
21	6-吡嗪-3-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.82 (m, 4H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.45-2.70 (brm, 6H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.60 (m, 1H) MS APCI+ m/z 340 [MH] ⁺	43%
			
22	2-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ : 1.14 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.49 (m, 1H) MS ES+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D ²⁰ = -40 (c=0.185, MeOH 中, 95% ee)	62%
23	2-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12 (d, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.27 (d, 1H) MS ES+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = -54 (c=0.140, MeOH 中, 95% ee)	63%	
24	6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-{3-[(2 <i>R</i>)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.11 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 4.28-4.34 (m, 4H), 6.63 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.26 (d, 1H) MS ES+ m/z 367 [MH] ⁺ [α] _D = -44 (c=0.160, MeOH 中, 95% ee)	46%
				
25	2-{3-[(2 <i>S</i>)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-哒嗪-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶			

25		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.10 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.95 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.60 (m, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +46 (c=0.115, MeOH 中, 90% ee)	41%
26	2-{3-[(2 <i>S</i>)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.09 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.83-2.30 (m, 6H), 2.99 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.22 (s, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +43 (c=0.105, MeOH 中, 90% ee)	64%
27	6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-{3-[(2 <i>S</i>)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.15 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.88-2.10 (m, 3H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.20-3.39 (s, 1H), 3.60-3.65 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 4H), 6.61 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.19 (d, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +42 (c=0.145, MeOH 中, 90% ee)	35%
			
28	2-(3-[(2 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]丙氧基)-6-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.96 (d, 6H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 4H), 2.40-2.58 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 4.20-4.38 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.22 (d, 1H) MS APCI+ m/z 381 [MH] ⁺	11%
			
29	2-(3-哌啶-1-基丙氧基)-6-吡啶-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20-1.30 (m, 2H), 1.30-1.70 (brm, 4H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.30-2.50 (brm, 6H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.60 (d, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺	35%
			
30	2-(3-氮杂庚环-1-基丙氧基)-6-吡嗪-3-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40-1.80 (m, 8H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.60 (d, 1H) MS APCI+ m/z 368 [MH] ⁺	34%
			
31	7-吡啶-2-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶		
		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.83 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.10 (d, 1H) MS APCI+ m/z 339 [MH] ⁺	77%

32	7-吡嗪-3-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶	
		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ : 74% 1.83 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 8.48 (d, 1H) MS APCI+ m/z 340 [MH] ⁺

实施例 9: 使用制备 29 的 2-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶。

实施例 13: 可以如 *Eur. J. Org. Chem* (24), 4181-4184; 2002 中所述制备 1-溴-2,6-萘啶前体。

实施例 14: 使用制备 31 的 2-氯-4-乙基-5-氟吡啶。

实施例 16: 可以如 *Heterocycles* 24 (12) 3337-3340; 1986 中所述制备 2-氯-6-乙基吡啶前体。

实施例 17: 使用制备 32 的 2-溴-4-丙氧基吡啶。

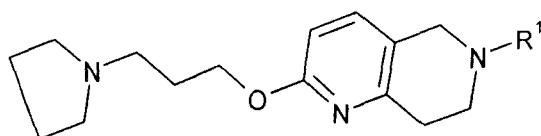
实施例 19: 可以如 *J. Org. Chem.* 53 (4), 786-790; 1988 中所述制备 6-溴-2-(二甲氨基)吡啶前体。

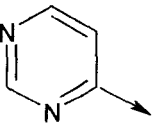
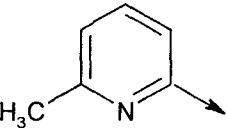
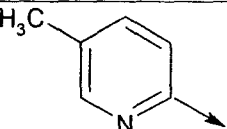
实施例 20: 使用制备 33 的 6-溴-N,N-二甲基吡啶-2-磺酰胺。

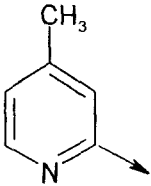
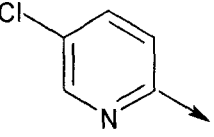
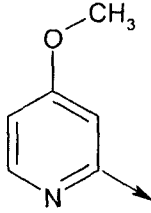
实施例 21: 可以如 *J. Med. Chem.* 30 (2), 239-49; 1987 中所述制备 3-氯吡嗪前体。

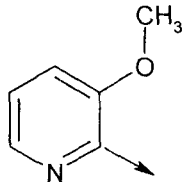
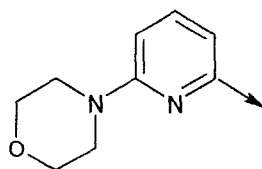
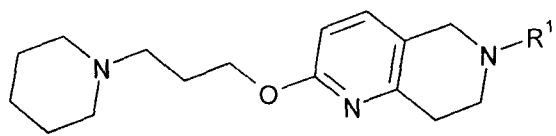
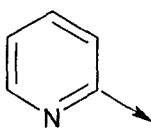
实施例 33 - 41

由制备 16 或 17 的产物和合适的杂环卤化物: R¹Cl 或 R¹Br 制备如下所示的通式的化合物。使用与实施例 3 中所述类似的方法, 由此将该反应混合物在 110°C 下和微波中加热 30-60 分钟。



序号	R ¹	数据	产率
33	6-咪啶-4-基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.73-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.48-2.62 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H) 4.28-4.35 (m, 2H), 4.61-4.65 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (s, 1H) MS APCI+ m/z 340 [MH] ⁺	6%
34	6-(6-甲基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H) 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H) 4.28-4.35 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.50-6.60 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	46%
35	6-(5-甲基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H) 4.28-4.35 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.01 (m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	66%
36	6-(4-甲基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H) 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 2H) 4.28-4.35 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.05 (m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	定量
37	6-(5-氯吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.90-2.02 (m, 4H), 2.13-2.29 (m, 2H), 2.35-3.05 (brm, 8H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.13 (s, 1H) MS APCI+ m/z 373 [MH] ⁺	24%
38	6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 5H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.19 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.01 (m, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	68%
39	6-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		

		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.80-1.90 (m, 4H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.75-2.90 (brm, 6H), 3.00 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.92 (m, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	35%
40	6-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.50-2.68 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.84-4.00 (m, 6H) 4.28-4.35 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.39 (m, 2H) MS APCI+ m/z 424 [MH] ⁺	51%
			
41	. 2-(3-哌啶-1-基丙氧基)-6-吡啶-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.42-1.50 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 6H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.11 (m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	36%

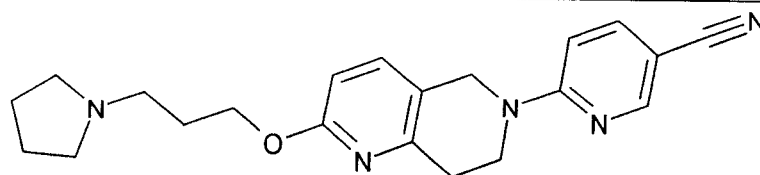
实施例33: 可以如 *Bioorg. Chem.*: 30(3), 188-198; 2002 中所述制备4-氯嘧啶前体。

实施例39: 可以如 *J. Med. Chem.* 31(3), 618-624; 1988中所述制备2-氯-3-甲氧基吡啶前体。

实施例40: 可以如 *Tet. Lett.* 43 (44), 7967-7969; 2002中所述制备2-溴-5-吗啉代吡啶前体。

实施例 42

6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]烟腈



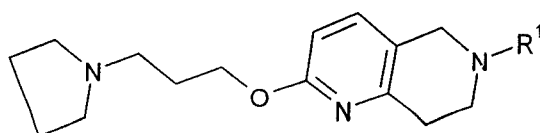
将碳酸钾 (26.5mg, 0.19mmol) 加入到制备 16 的产物 (50mg, 0.19mmol) 和 4-氯苄腈 (53mg, 0.38mmol) 在氯苯 (2mL) 中的溶液中并且将该混合物在回流状态下加热 5 小时。然后使该反应混合物分配在乙酸乙酯与水之间。分离有机层, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化油状物, 用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 80: 20: 1 洗脱而得到标题化合物, 为橙色固体, 产率为 55%, 38mg。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.70-1.82 (m, 4H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.45-2.70 (brm, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.63 (m, 1H) 8.42 (m, 1H)

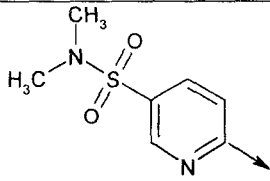
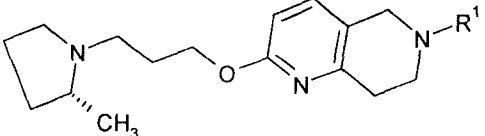
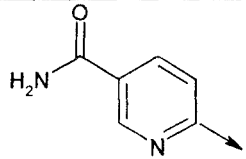
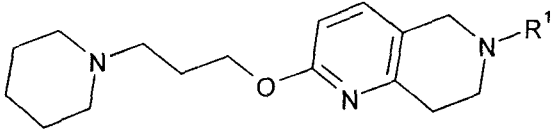
MS APCI+ m/z 364 $[\text{MH}]^+$

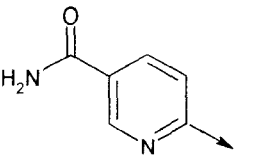
实施例 43 - 48

使用与实施例 42 中所述类似的方法, 由制备 16、17 和 20 的产物和合适的杂环卤化物: R^1Cl 或 R^1Br 制备如下所示的通式的化合物。通过 tlc 监测反应进程并且将该反应混合物在回流状态下加热 18-48 小时, 直到所有原料已消耗。



序号	R ¹	数据	产率
43	6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]烟酰胺		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90 (brm, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.42-2.61 (brm, 6H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.60-5.90 (brs, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.99 (m, 1H) 8.62 (m, 1H) MS APCI+ m/z 382 [MH] ⁺	41%
44	<i>N</i> -甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]烟酰胺		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.75-1.81 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.42-2.61 (brm, 6H), 2.95-3.03 (m, 5H), 3.93 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.95 (brs, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.97 (m, 1H) 8.58 (m, 1H) MS APCI+ m/z 396 [MH] ⁺	56%
45	<i>N,N</i> -二甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]烟酰胺		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.58-1.90 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.27-2.65 (brm, 6H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.05-3.15 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H),	39%

		4.28-4.37 (m, 2H), 4.61-4.70 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H) 8.31-8.38 (m, 1H) MS APCI+ m/z 410 [MH] ⁺	
46	<i>N,N</i> -二甲基-6-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]吡啶-3-磺酰胺		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.76-1.84 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.45-3.75 (brm, 12H), 3.00 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.60 (m, 1H) MS APCI+ m/z 446 [MH] ⁺	45%
			
47	6-[2-(3-[(2 <i>R</i>)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]烟酰胺		
		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.11 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.66 (d, 1H) MS APCI+ m/z 396 [MH] ⁺	40%
			
48	6-[2-(3-哌啶-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 <i>H</i>)-基]烟酰胺		

		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30-1.80 (brm, 6H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 6H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.90-8.20 (m, 1H), 8.61 (d, 1H) MS APCI+ m/z 396 [MH] ⁺	58%
--	---	--	-----

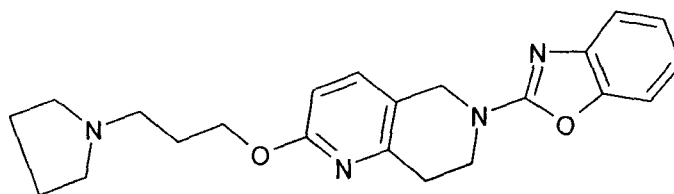
实施例 44、45 和 47 和 48: 还加入几滴 NMP 以便辅助溶解。

实施例 45: 使用制备 36 的 6-溴-*N,N*-二甲基-烟酰胺。

实施例 46: 可以如 *Helv. Chim. Acta.* 22, 912-920, 1939 中所述制备 2-氯-5-*N,N*-二甲基磺酰氨基吡啶前体。

实施例 49

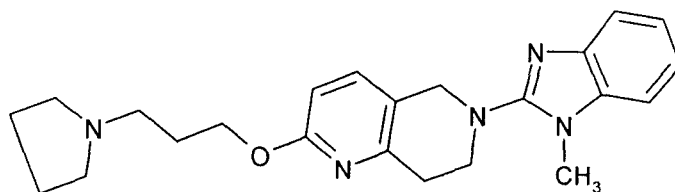
6-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



将制备 16 的产物 (50mg, 0.19mmol)、2-氯苯并噁唑 (29mg, 0.19mmol)、叔丁醇钠 (20mg, 0.21mmol)、三氟乙酸钨 (催化剂) 和三正丁膦 (催化剂) 加入到甲苯 (1mL) 中并且将该混合物在 80°C 下和密封 Reactivial[®]管中加热 16 小时。然后将该反应混合物溶于乙酸乙酯并且通过硅胶柱色谱法纯化, 使用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 90: 10: 1 纯化而得到标题化合物, 为黄色固体, 产率为 55%, 40mg。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.59-1.90 (brm, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.45-2.65 (brm, 6H), 3.02 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (d, 1H),

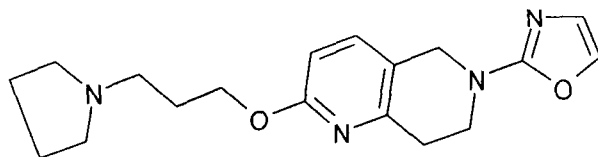
7.35-7.42 (m, 2H)

MS APCI+ m/z 379 [MH]⁺实施例 506-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

将制备 16 的产物 (50mg, 0.19mmol)、2-氯-1-甲基-1H-苯并咪唑 [(32mg, 0.19mmol), *J. Heterocyclic. Chem*, 34(6) 1781-1788; 1997]、碳酸钾 (45mg, 0.21mmol)、三氟乙酸钨 (催化剂) 和三正丁膦 (催化剂) 加入到二甲苯 (1mL) 并且将该混合物在 120°C 下和密封 Reactivial[®]管中加热 3 小时。再加入三正丁膦 (1.8mg) 并且将该混合物再加热 18 小时。然后将该反应混合物溶于甲醇并且通过硅胶柱色谱法纯化, 使用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 80: 20: 2 洗脱。通过 Biotage[®] 氨基硅胶柱色谱法进一步纯化粗产物, 使用戊烷: 乙酸乙酯 100: 0 - 0: 100 洗脱而得到标题化合物, 为无色油状物, 产率为 9%, 7mg。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.79-1.90 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.50-2.65 (brm, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.60 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 392 [MH]⁺实施例 516-(1,3-噁唑-2-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



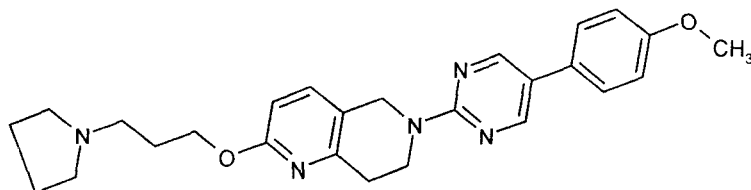
使用与实施例 50 类似的方法由制备 16 的产物和 2-溴噁唑 (*Chem. Mater.* 6 (7), 1023-1032; 1994) 制备标题化合物, 产率为 2%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30 (d, 1H)

MS APCI+ m/z 329 $[\text{MH}]^+$

实施例 52

6-[5-(4-甲氧基苯基)咪唑-2-基]-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

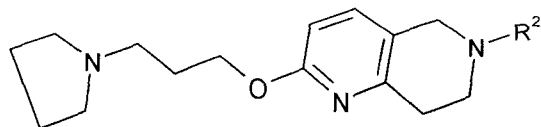


将制备 16 的产物 (8mg, 31 μmol)、三乙胺 (4.5 μL , 34 μmol)、氟化铯 (9mg, 0.059mmol) 和 2-氯-5-(4-甲氧基苯基)咪唑 [(6.8mg, 31 μmol), *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* 13(4), 761-765; 2003] 在二甲亚砜 (300 μL) 中混合并且在 100°C 下加热 24 小时。然后冷却该反应混合物并且通过使用 Phenomenex Luna C18 系统的 HPLC 纯化, 使用 95:5-5:95 乙腈: 水/乙腈/乙酸铵 (95:5:0.005) 洗脱而得到标题化合物。

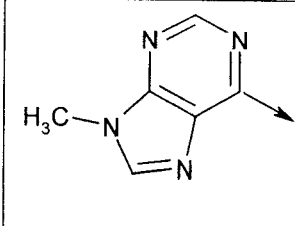
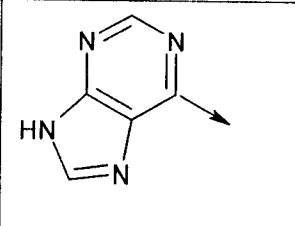
MS ES+ m/z 446 $[\text{MH}]^+$

实施例 53-58

使用与实施例 52 中所述类似的方法, 由制备 16 的产物和合适的杂环卤化物: R^1Cl 或 R^1Br 制备如下所示的通式的化合物。



序号	R ²	MS ES ⁺ m/z
53	6-[5-(4-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-基]-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		462 [MH] ⁺
54	6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		370 [MH] ⁺
55	6-(9-乙基-9H-嘌呤-6-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		408 [MH] ⁺
56	2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		379 [MH] ⁺
57	6-(9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	

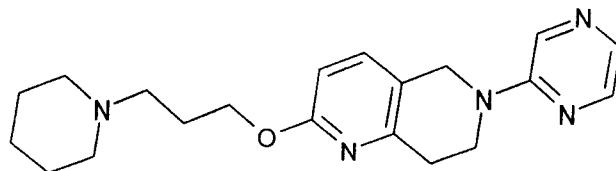
		394 [MH] ⁺
58	6-(9H-嘌呤-6-基)-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶	
		380 [MH] ⁺

实施例54: 可以如 *Helv. Chim. Acta.* 42, 1317-1321; 1959 中所述制备 4-氯-6-甲氧基嘧啶前体

实施例55: 可以如 *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5238-5242; 1957 中所述制备 6-氯-7-乙基嘌呤前体。

实施例 59

2-(3-哌啶-1-基丙氧基)-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



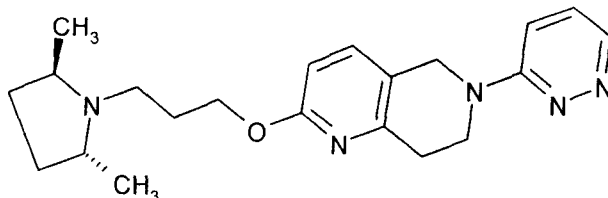
使用与实施例 3 中所述类似的方法, 由制备 17 的产物和 2-氯吡嗪制备标题化合物, 产率为 39%。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.40-1.50 (m, 2H), 1.50-1.70 (brm, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.30-2.50 (brm, 6H), 1.90-2.10 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.60-4.65 (s, 2H), 6.55-6.60 (d, 1H), 7.30-7.40 (d, 1H), 7.86 (m, 1H) 8.05-8.15 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 354 [MH]⁺

实施例 60

2-[3-[(2*R*, 5*R*)-2, 5-二甲基吡咯烷-1-基]丙氧基]-6-哒嗪-3-基-5, 6, 7, 8-四氢-1, 6-萘啶



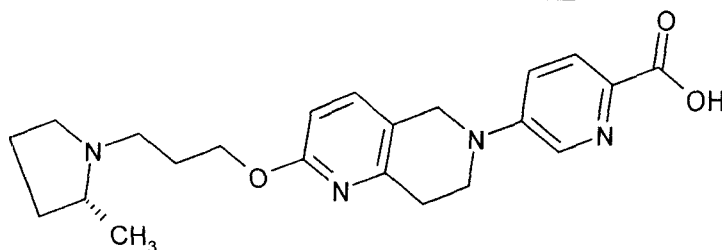
使用与实施例 3 中所述类似的方法，由制备 19 的产物和 2-氯哒嗪制备标题化合物，产率为 23%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.08 (d, 6H), 1.40 (t, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.75 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.61 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 368 $[\text{MH}]^+$

实施例 61

5-[2-[3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基]-7, 8-二氢-1, 6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酸



将制备 20 的产物 (200mg, 0.73mmol) 和制备 34 的产物 (188mg, 0.73mmol)、叔丁醇钠 (86mg, 0.89mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.02mmol) 和 BINAP (50mg, 0.08mmol) 悬浮于叔丁醇 (5mL) 中并且将该混合物在 110°C 下和微波中加热 3 小时。然后给该混合物以每小时间隔补充额外量的叔丁醇钠 (86mg, 0.89mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.02mmol) 和 BINAP (50mg, 0.08mmol)。然后将该反应混合物溶于甲醇 (100mL) 和冰醋酸 (4mL) 并且在真空中浓缩至小体积。通过用甲醇: 2M 氨, 100: 0 -

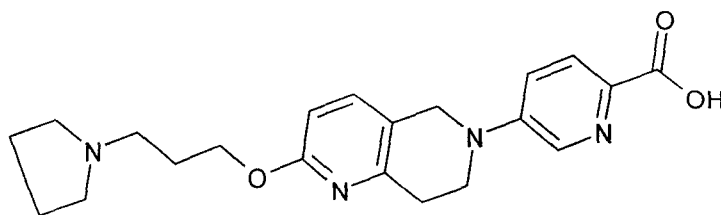
80:20 洗脱 SCX-2 离子交换柱纯化残余物。将相关级分在真空中浓缩并且将残余物与乙醚一起研磨而得到标题化合物，为淡橙色固体，产率为 84%，285mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.33 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.84 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.26-3.63 (m, 4H), 4.29 (m, 4H), 6.59 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.37 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 397 $[\text{MH}]^+$

实施例 62

5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]吡啶-2-甲酸



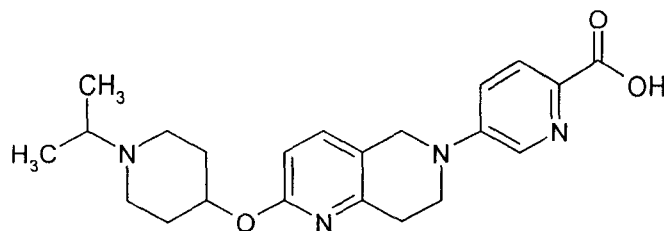
使用与实施例 61 类似的方法，由制备 16 和 34 制备标题化合物，为橙色固体，产率为 52%。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.98-2.10 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.23-3.42 (m, 6H), 3.54-3.63 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 383 $[\text{MH}]^+$

实施例 63

5-[2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]吡啶-2-甲酸



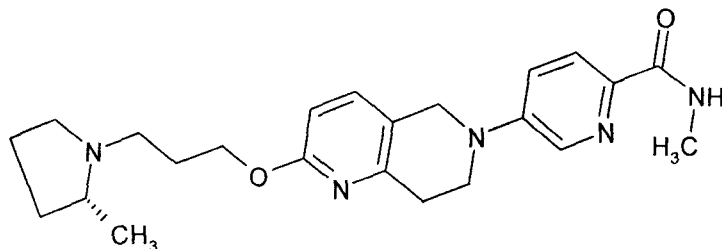
使用与实施例 61 类似的方法，由制备 34 和 39 制备标题化合物，为橙色固体，产率为 100%。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.30 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20-3.45 (brm, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.30 (m, 1H)

MS ES+ m/z 397 $[\text{MH}]^+$

实施例 64

N-甲基-5-[2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺



将 1-羟基苯并三唑水合物 (97mg, 0.72mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (194mg, 1.00mmol)、甲基胺盐酸盐 (234mg, 3.85mmol) 和 *N*-乙基二异丙胺 (535 μL , 3.85mmol) 加入到实施例 61 的产物 (275mg, 0.69mmol) 在 *N,N*-二甲基乙酰胺 (6mL) 中的溶液中并且将该混合物搅拌 72 小时。然后在减压下蒸发该反应混合物并且将残余物悬浮于饱和碳酸氢钠溶液中。用乙酸乙酯 (2x40mL) 提取含水混合物并且用硫酸钠干燥合并的提取物且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 90: 10: 1 洗脱而得到黄色油状物。通过 Biotage[®] 氨基硅胶柱色谱法进一步纯化该油，使

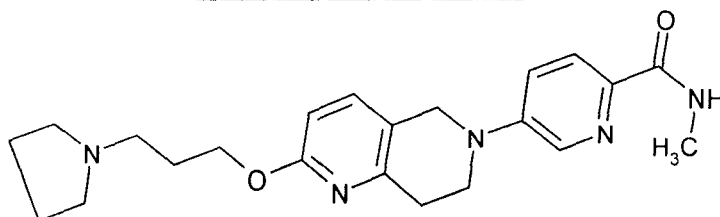
用乙酸乙酯:戊烷, 0:100-100:0 洗脱而得到标题化合物, 为淡黄色固体, 产率为 30%, 84mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.13 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)

MS APCI+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

实施例 65

N-甲基-5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺



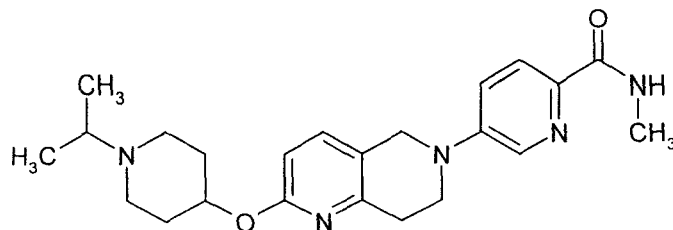
使用与实施例 64 类似的方法, 由制备 62 和甲基胺盐酸盐制备标题化合物, 为黄色树脂, 产率为 35%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.75-1.90 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.52-2.70 (m, 6H), 2.98-3.08 (m, 5H), 3.69-3.78 (m, 2H), 4.27-4.37 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (d, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 8.05-8.10 (d, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 396 $[\text{MH}]^+$

实施例 66

5-[2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



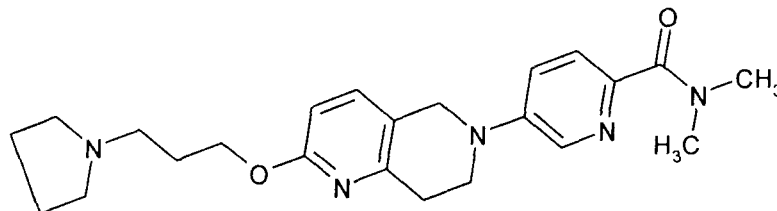
使用与实施例 64 类似的方法，由制备 63 和甲基胺盐酸盐制备标题化合物，为黄色树脂，产率为 13%。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 6H), 1.72–1.85 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.70–3.00 (brm, 8H), 3.78 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.36 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

实施例 67

N,N-二甲基-5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]吡啶-2-甲酰胺



将二甲基胺盐酸盐 (50mg, 0.61mmol) 和 *O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (50mg, 0.16mmol) 加入到实施例 62 产物 (45mg, 0.12mmol) 在 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2mL) 中的溶液中并且将该混合物搅拌 18 小时。然后用水稀释该反应混合物并且用乙酸乙酯 (2X) 提取含水混合物。用硫酸钠干燥合并的提取物并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 90: 10: 1 洗脱而得到黄色油状物。通过 Biotage[®] 氨基硅胶柱色谱法进一步纯化该油，使用乙酸乙酯: 戊烷, 0: 100 - 100: 0 洗脱而得到标题化合物，为淡黄色固体，产率为 27%，13mg。

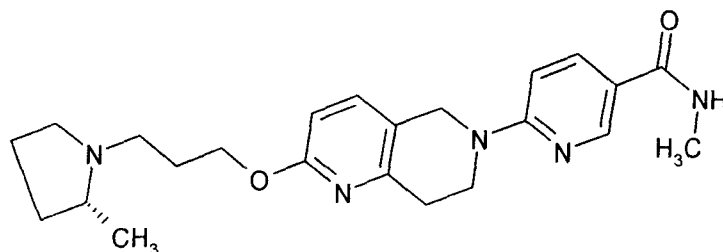
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.73–1.82 (m, 2H), 1.87–2.05 (m, 4H),

2.45-2.63 (m, 6H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.22 (s, 3H),
3.65-3.72 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.60 (d, 1H),
7.21-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.61-7.68 (d, 1H),
8.22-8.28 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 410 [MH]⁺

实施例 68

N-甲基-6-[2-{3-[(2*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5*H*)-基]烟酰胺



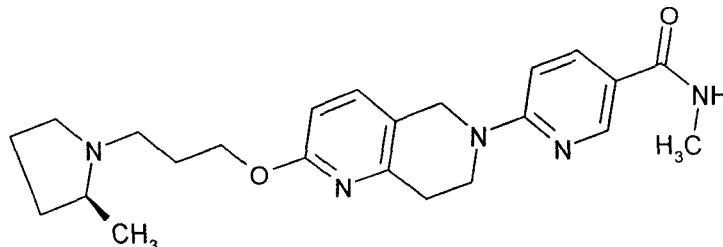
将制备 35 的产物 (66mg, 0.31mmol)、碳酸钾 (38mg, 0.28mmol) 和 NMP (10 μ L) 加入到制备 20 的产物 (76mg, 0.28mmol) 在氯苯 (4mL) 中的溶液中并且将该混合物在回流状态下加热 72 小时。然后冷却该反应混合物, 与甲醇 (30mL) 共沸并且在减压下蒸发。使残余物分配在乙酸乙酯与水之间并且分离有机层, 用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 90: 10: 1 洗脱。使相关级分从乙酸乙酯中重结晶而得到标题化合物, 为白色固体, 产率为 49%, 55mg。

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.13 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.60 (d, 1H)

MS ES+ m/z 410 [MH]⁺

实施例 69

N-甲基-6-[2-{3-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]烟酰胺



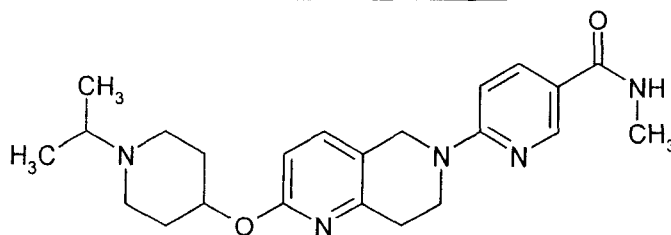
使用与实施例 68 中所述类似的方法,由制备 21 和 35 的产物制备标题化合物。首先通过硅胶柱色谱法对粗产物进行纯化,使用乙酸乙酯:甲醇:0.88 氨,100:0:0-90:10:1 洗脱。第二步,通过 Biotage[®] 氨基硅胶柱色谱法纯化所得油状物,使用乙酸乙酯:戊烷,0:100-100:0 洗脱。然后使相关级分从乙酸乙酯中重结晶而得到标题化合物,为固体,产率为 36%。

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.13 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.60 (m, 1H)

MS ES+ m/z 410 [MH]⁺

实施例 70

6-[2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]-N-甲基烟酰胺



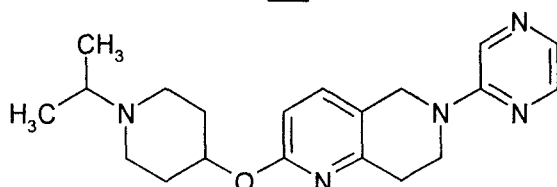
使用与实施例 69 类似的方法由制备 35 和 39 的产物制备标题化合物，为白色固体，产率为 47%。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.47 (m, 2H) 2.77 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.89 (d, 1H) 7.50 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.61 (m, 1H)

MS ES+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

实施例 71

2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-6-吡嗪-2-基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



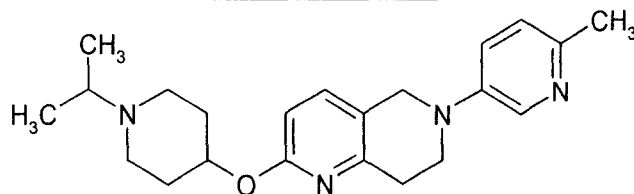
使用与实施例 33 类似的方法由制备 39 的产物和 2-氯吡嗪制备标题化合物，为黄色油状物，产率为 32%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90-1.18 (m, 6H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.96-2.18 (m, 2H), 2.32-2.56 (m, 2H), 2.67-2.98 (m, 5H), 3.80-3.91 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.73-7.87 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H), 8.20 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 354 $[\text{MH}]^+$

实施例 72

2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-6-(6-甲基吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶



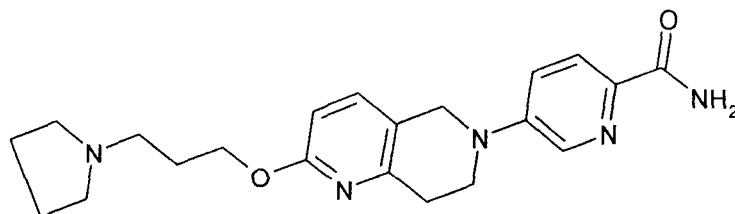
使用与实施例 33 类似的方法由制备 39 的产物和 5-氯-2-甲基吡啶制备标题化合物。通过硅胶柱色谱法进一步纯化粗化合物，使用乙酸乙酯:戊烷:二乙胺, 65:30:5 洗脱而得到标题化合物，为黄色油状物，产率为 16%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.94-1.08 (m, 6H), 1.63-1.86 (m, 2H), 1.89-2.08 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 5H) 2.64-2.80 (s, 3H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.35-3.63 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.79-5.12 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.95 (d, 1H) 7.14 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 8.11 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 367 [MH]⁺

实施例 73

5-[2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]吡啶-2-甲酰胺



将在 N,N-二甲基甲酰胺 (25 μ l) 中的草酰氯 (10mL) 加入到实施例 62 的产物 (260mg, 0.34mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中并且将该混合物在室温下搅拌 2 小时。然后在减压下蒸发该反应混合物并且使残余物与甲苯 (10mL) 一起共沸。然后将残余物重新溶于二氯甲烷并且加入氨在二氯甲烷中的饱和溶液 (20mL)。将该溶液在室温下搅拌 2 小时。然后再用二氯甲烷 (50mL) 稀释该反应混合物并且用水 (20mL) 洗涤。分离水相并且用二氯甲烷 (20mL) 和乙酸乙酯 (2x20mL) 提取。用硫酸镁干燥合并的有机提取物并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，用乙酸乙酯:甲醇:0.88 氨 100:0:0-90:10:1 洗脱而得到粗产物，为棕色固体。将该固体与乙酸乙酯一起研磨并且通过 Biotage[®] 氨基硅胶柱色谱法进一步纯化，使用戊烷:乙酸乙酯, 100:0-0:100 洗

脱而得到标题化合物，为无色固体，产率为 3%，4mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.83 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.60-2.72 (brm, 6H), 2.99 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.36 (m, 1H)

MS APCI+ m/z 382 [MH]⁺

下列制备解释说明了用于制备上述实施例中的某些中间体的合成。

制备 1: 丙炔酰胺

将丙炔酸甲酯 (12.6g, 150mmol) 滴加到冷却至 -78°C 的浓氢氧化铵溶液 (42mL) 中并且将该混合物搅拌 1 小时。然后在 1 小时期限内将该反应混合物温至 25°C 并且在减压下蒸发所得黄色溶液而得到标题化合物，为淡黄色固体，10.5g。

制备 2: 6-苄基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2(1H)-酮

将 1-苄基-4-哌啶酮 (15g, 79.3mmol) 和吡咯烷 (7.5mL, 90mmol) 溶于甲苯 (90mL) 并且在回流下将该溶液加热 5 小时，同时在迪安和斯达克条件下除去水。然后将该溶液冷却至室温并且加入制备 1 的产物 (10.5g, 150mmol)。使用迪安和斯达克条件在回流状态下再将该混合物重新加热回流 8 小时。然后将该反应混合物冷却至室温并且与甲苯 (150mL) 一起研磨至得到橙色固体。过滤出固体并且在减压下浓缩滤液而得到红色油状残余物。将该残余物溶于二氯甲烷 (400mL)，用饱和碳酸氢钠溶液 (2x300mL) 洗涤，用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 97: 3: 0.2 - 93: 7: 0.7 洗脱，随后与乙醚一起研磨而得到标题产物，产率为 30%，5.57g。

制备 3: 6-苄基-2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

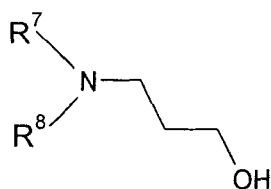
将制备 2 的产物 (15.1g, 63mmol)、磷酰氯 (150mL) 和五氯化磷 (13.2g, 63mmol) 的混合物在回流状态下加热 3 小时。然后将该混合物谨慎倾入冰水。使用饱和碳酸氢钠溶液中和含水混合物并且用乙酸乙酯提取。用硫酸钠干燥有机相并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 95: 5: 0.5 洗脱而得到标题产物, 为固体, 产率为 36%, 6g。

制备 4: 3-吡咯烷-1-基丙-1-醇

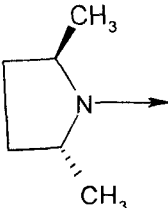
将 3-溴丙-1-醇 (27.3mL, 302mmol) 加入到吡咯烷 (47.2g, 655mmol) 在甲苯 (1000mL) 中的溶液中并且将该混合物在室温下搅拌 48 小时。然后过滤该反应混合物并且在减压下蒸发滤液。蒸馏残余物并且得到标题产物, 在 100°C/7mmHg 下为无色液体 (23.1g, 59%)。

制备 5-9

使用与制备 4 类似的方法, 由 3-溴丙-1-醇和合适的环胺制备如下所示的下列通式的化合物。



序号	NR ⁷ R ⁸	产率	序号	NR ⁷ R ⁸	产率
5		52%	8		39%
6		10%	9		42%

7		23%					
---	---	-----	--	--	--	--	--

制备 8 和 9: 可以通过如 *Acta. Pharm. Suecica* 15, 255-263; 1978 中所述使用 +/- 酒石酸拆分获得 2-甲基吡咯烷的纯对映体。

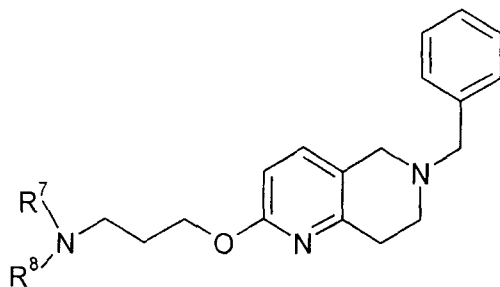
制备 5-9: 通过硅胶柱色谱法纯化化合物, 使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 90: 10: 1 洗脱。

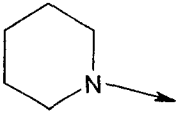
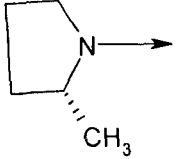
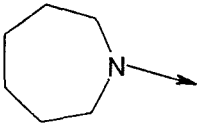
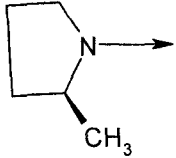
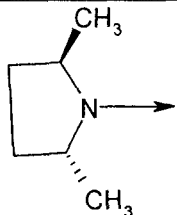
制备 10: 6-苄基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5, 6, 7, 8-四氢-1, 6-萘啶

将制备 4 的产物 (1.79g, 13.9mmol) 溶于四氢呋喃 (100mL) 并且在冰浴中冷却该溶液。滴加叔丁醇钾在四氢呋喃中的 1M 溶液 (23.2mL, 23.2mmol) 并且将该溶液在 0°C 下搅拌 10 分钟。加入制备 3 的产物 (3g, 11.6mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液并且在回流状态下将该混合物加热 18 小时。然后将该反应混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯 (150mL) 和盐水 (150mL) 稀释。分离各层并且使用乙酸乙酯 (2x150mL) 再提取水层。合并有机层, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到橙色固体。通过硅胶柱色谱法纯化固体, 使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 100: 0: 0 - 95: 5: 1 洗脱而得到标题化合物, 为无色固体, 产率为 70%, 2.67g。

制备 11 - 15

使用与制备 10 类似的方法, 由制备 3 的产物和合适的醇制备如下所示的下列通式的化合物。



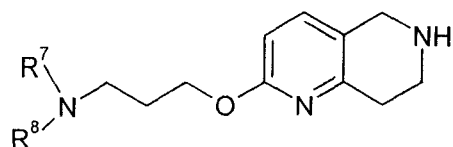
序号	NR ⁷ R ⁸	产率	序号	NR ⁷ R ⁸	产率
11		98%	14		50%
12		62%	15		21%
13		79%			

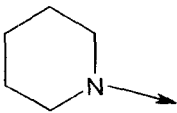
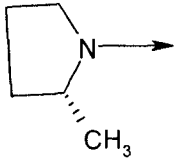
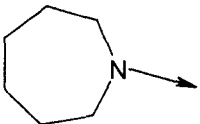
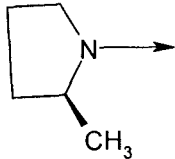
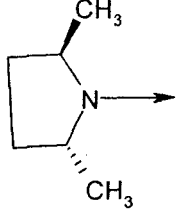
制备 16: 2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

向制备 10 的产物 (4.55g, 13.0mmol) 在甲醇 (250mL) 中的冰冷溶液中分批加入甲酸铵 (4.08g, 64.8mmol) 和 10% w/w Pd/C (2.5g)。将该混合物在回流状态下加热 35 分钟。然后冷却该反应混合物, 用二氯甲烷 (100mL) 稀释并且通过 Arbocel® 过滤, 通过二氯甲烷 (200mL) 洗涤。在真空中浓缩滤液并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 99: 1: 1 - 80: 20: 1 洗脱而得到标题产物, 为白色固体, 产率为 42%, 1.43g

制备 17 - 21

使用与制备 16 类似的方法, 通过使合适的四氢-1,6-萘啶脱-苄基化制备如下所示的下列通式的化合物。



序号	NR ⁷ R ⁸	产率	序号	NR ⁷ R ⁸	产率
17		45%	20		94%
18		68%	21		14%
19		78%			

制备 22: N-(4-碘吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙酰胺

将 2,2-二甲基-N-吡啶-3-基丙酰胺 [(1g, 5.61mmol), J. Org. Chem, 48(20), 3401; 1998] 在四氢呋喃 (10mL) 和乙醚 (30mL) 中的溶液冷却至 -78°C 并且滴加 TMEDA (2.1mL, 14mmol) 和正丁基锂 (在己烷中, 1.6M, 8.8mL, 14mmol)。将该混合物搅拌 15 分钟且然后温至 -10°C 并且再搅拌 2 小时。将该反应混合物再次冷却至 -78°C 并且滴加碘 (3.56g, 14mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。将所得淤浆在 -78°C 下搅拌 2 小时。将该混合物温至 0°C 并且用饱和硫代硫酸钠水溶液 (50mL) 猝灭。分离各相并且用二氯甲烷 (2x30mL) 提取水相。用硫酸镁干燥合并的有机相并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用戊烷: 乙酸乙酯, 50:50 洗脱而得到标题化合物, 为黄色固体, 产率为 38%, 655mg。

制备 23: 4-碘吡啶-3-胺

将制备 22 的产物 (4.69g, 15.4mmol) 和稀硫酸 (24%, 120mL) 在回流状态下加热 1 小时。然后冷却该混合物, 用固体碳酸氢钠碱化至 pH8 并且用二氯甲烷 (3x200mL) 提取。用硫酸镁干燥合并的有机溶液并且在

真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇, 100:0 - 90:10 洗脱而得到标题化合物，为棕色固体，产率为 90%，3.04g。

制备 24: 3-(3-氨基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯

将制备 23 的产物 (1.1g, 5mmol)、丙烯酸乙酯 (0.65mL, 6mmol)、乙酸钡 (112mg, 0.5mmol)、三-(0-甲苯基)膦 (3.04mg, 1mmol)、三乙胺 (0.84mL, 6mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 混合一起并且在 80°C 下加热 3 小时。然后将该反应混合物冷却至 25°C 并且使其分配在乙酸乙酯 (20mL) 与水 (20mL) 之间。分离各相并且用乙酸乙酯 (20mL) 提取水相。用盐水洗涤合并的有机溶液，用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇, 100:0 - 95:5 洗脱而得到标题产物，为深棕色油状物，产率为 67%，648mg。

制备 25: 1,7-萘啶-2(1H)-酮

将制备 24 的产物 (1.32g, 6.89mmol) 和乙醇钠 (21%乙醇溶液, 10.3mL, 27.56mmol) 在乙醇 (30mL) 中的溶液在 90°C 下加热 1 小时。然后将该反应混合物冷却至室温并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇, 100:0 - 90:10 洗脱而得到标题化合物，为白色固体，产率为 63%，635mg。

制备 26: 7-苄基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2(1H)-酮

将制备 25 的产物 (423mg, 2.89mmol) 在乙醇 (10mL) 中的混悬液在 70°C 下加热 5 分钟，然后缓慢加入苄基溴 (0.34mL, 2.89mmol) 并且将该混合物在回流状态下加热 3 小时。将该混合物冷却至 0°C 并且加入硼氢化钠 (0.55g, 14.5mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟且然后温至室温。谨慎加入 6M 盐酸 (2mL) 并且在室温下持续搅拌 90 分钟。使用 2M 氢氧化钠 (10mL) 将所得混合物碱化至 pH 10 并且分配在乙酸乙酯 (20mL) 与水 (10mL) 之间。分离各层并且用二氯甲烷/甲醇混合物

(95:5, 2x 20mL)提取水层。合并有机相，用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到标题化合物，为白色固体，产率为90%，626mg

制备 27: 7-苄基-2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶

向制备 26 的产物(620mg, 2.22mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中加入制备 4 的产物(344mg, 2.64mmol)、三-正丁磷(0.66mL, 2.64mmol)和 1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)(458mg, 2.24mmol)并且将该反应混合物在 85°C 下搅拌 18 小时。然后在减压下蒸发溶剂并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨, 90:10:0.5 洗脱。将粗产物溶于二氯甲烷(20mL)，用 2M 氢氧化钠洗涤，用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到标题化合物，产率为 33%，255mg。

制备 28: 2-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶

使用与制备 16 类似的方法，由制备 27 的产物制备标题化合物，为无色油状物，产率为 70%。

制备 29: 2-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶

将氢化钠(60%在矿物油中的分散液, 0.93g, 23mmol)加入到 2,6-二溴吡啶(5g, 21mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中并且将该混合物搅拌 10 分钟。然后加入 2,2,2-三氟乙醇(2.53g, 25.2mmol)并且将该混合物在 60°C 下加热 90 分钟。然后使该反应混合物分配在水与乙酸乙酯之间并且分离各层。再用水洗涤有机层，用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到液体残余物。通过硅胶柱色谱法纯化液体，使用石油醚(60-80):二氯甲烷, 99:1 洗脱而得到标题化合物，为白色固体，产率为 80%，4.3g。

制备 30: 4-乙基-3-氟吡啶

将正丁基锂(1.6M/四氢呋喃, 62.4ml, 100mmol)滴加到冷却至 -78°C 的二异丙胺(10g, 100mmol)在四氢呋喃(110mL)中的溶液中。滴

加 3-氟吡啶 (10g, 100mmol) 并且将该反应混合物搅拌 1 小时, 同时将温度维持在低于 -60°C 。然后滴加乙基碘 (31.2g, 200mmol) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。用水缓慢稀释该反应混合物, 在减压下蒸发溶剂并且使残余物分配在乙酸乙酯与水之间。分离有机层, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到粗残余物。蒸馏残余物并且在 $152-156^{\circ}\text{C}$ 的温度过程中获得标题产物, 产率为 35%, 4.46g。

制备 31: 2-氯-4-乙基-5-氟吡啶

将制备 30 的产物 (7.4g, 50mmol)、过氧化氢水溶液 (15%, 15mL) 和乙酸 (25mL) 混合在一起并且在 60°C 下加热 24 小时。然后在真空中浓缩该反应混合物并且与水 (2x50mL) 一起共沸。将残余物溶于二氯甲烷 (50mL) 并且加入固体碳酸钠, 直到发生中和为止。将所得混合物在室温下搅拌 18 小时且然后用硫酸镁干燥, 过滤并且在真空中浓缩而得到黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化油状物, 使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 93: 7: 1 洗脱而得到中间体吡啶氧化物。然后将该中间体与磷酸氯 (40mL) 混合并且在 120°C 下加热 30 分钟。在减压下蒸发溶剂并且将残余物溶于二氯甲烷并且倾倒在冰与 0.88 氨的混合物中。分离各层并且用硫酸镁干燥有机层且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用己烷: 乙醚, 95: 5 洗脱而得到标题化合物, 为澄清油状物, 产率为 28%, 2.31g。

制备 32: 2-溴-4-丙氧基吡啶

向钠 (480mg, 21mmol) 溶于 1-丙醇 (45mL) 的溶液中加入 2-溴-4-硝基吡啶 [(3.2g, 19.2mmol), *J. Med. Chem.* 46 (7), 1273-1276; 2003] 并且将该混合物在 95°C 下加热 2 小时。然后在减压下蒸发溶剂并且将残余物悬浮于氯仿中并且过滤。用水洗涤滤液, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩而得到油状残余物。蒸馏残余物并且在 $145-150^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内获得标题产物, 为固体, 产率为 58%, 2.67g。

制备 33: 6-溴-N,N-二甲基吡啶-2-磺酰胺

将 2,6-二溴吡啶 (12g, 50mmol) 溶于乙醚 (150mL) 并且将该溶液冷却至 -70°C 。缓慢加入正-丁基锂 (1.6M/己烷, 35mL, 55mmol) 并且将该溶液搅拌 15 分钟。然后使二氧化硫气体通过该混合物, 直到产生淡黄色沉淀为止。然后将该反应混合物温至室温并且在减压下蒸发溶剂。将所得残余物与石油醚一起研磨而得到中间体。然后将该盐悬浮于二氯甲烷中, 冷却至 -70°C 并且缓慢加入磺酰氯 (75mL, 93mmol)。将该反应混合物搅拌 75 分钟且然后加入二甲胺, 直到获得碱性 pH。用水洗涤该混合物并且用硫酸镁干燥有机溶液且在真空中浓缩。将残余物与二氯甲烷和石油醚一起研磨而得到标题化合物, 为白色固体, 产率为 38%, 5.1g。

制备 34: 5-溴-吡啶-2-甲酸叔丁酯

将对-甲苯磺酰氯 (262mg, 1.38mmol) 加入到 5-溴-2-羧基吡啶 (118mg, 0.58mmol) 和吡啶 (0.3mL, 0.39mmol) 在叔丁醇 (1mL) 中的溶液中并且将该混合物在 40°C 下搅拌 10 分钟和并且在室温下搅拌 2 小时。然后加入饱和碳酸氢钠溶液 (4mL) 并且将该混合物搅拌 5 分钟。接下来加入乙醚并且将两相混合物再搅拌 10 分钟。然后分离有机层, 用硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用戊烷: 乙酸乙酯, 100: 0 - 80: 20 洗脱而得到标题化合物, 为无色固体, 产率为 73%, 110mg。

制备 35: 6-溴-N-甲基-烟酰胺

将 N,N'-羰基二咪唑 (480mg, 2.96mmol) 加入到 6-溴烟酸 (480mg, 2.96mmol) 在二甲亚砜 (2mL) 中的溶液中并且将该混合物搅拌 24 小时。然后加入甲基胺 (在 THF 中 2M, 6mL, 12mmol) 并且将该混合物再搅拌 18 小时。在减压下蒸发该反应混合物并且用水 (25mL) 稀释残余物且用二氯甲烷 (3x10mL) 提取。用硫酸钠干燥合并的有机提取物并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 使用乙酸乙酯洗脱而得到标

题化合物，为无色固体，产率为 59%，300mg。

制备 36: 6-溴-N,N-二甲基-烟酰胺

将 N,N'-羰基二咪唑 (1g, 6.17mmol) 加入到 6-溴烟酸 (1g, 4.95mmol) 在二甲亚砜 (4.16mL) 中的溶液中并且将该混合物搅拌 24 小时。然后加入二甲胺 (在水中 40%, 8.3mL, 37mmol) 并且将该混合物再搅拌 18 小时。然后用二氯甲烷 (20mL) 稀释该反应混合物并且用水 (10mL) 洗涤。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，使用乙酸乙酯洗脱而得到标题化合物，为无色固体，产率为 46%，520mg。

制备 37: 1-异丙基-哌啶-4-醇

将 4-羟基哌啶 (10g, 0.10mol)、丙酮 (21.8mL, 0.30mol)、乙酸 (5.7mL, 0.10mol) 和四氢呋喃 (150mL) 的混合物在冰浴中搅拌 15 分钟。然后逐步加入三乙酰氧基硼氢化钠 (31.3g, 0.15mol) 并且将该混合物再搅拌 10 分钟。然后温热该反应混合物并且在室温下搅拌 10 分钟并且在 40°C 下搅拌 2.5 小时。在减压下蒸发溶剂并且将残余物溶于水 (50mL)。用 0.88 氨将该水溶液碱化至 pH9 并且将该溶液搅拌 30 分钟。然后用乙醚 (2x200mL) 提取该反应混合物并且用硫酸钠干燥合并的提取物且在真空中浓缩而得到黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化油状物，使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨, 96: 4: 1 - 90: 10: 1 洗脱而得到标题产物，为黄色油状物，产率定量，14.6g。

制备 38: 6-苄基-2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

将叔丁醇钾 (2.37g, 21mmol) 加入到制备 37 的产物 (3g, 21mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液中并且将该溶液在室温下搅拌 15 分钟。加入制备 3 的产物 (1.8g, 6.9mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液并且将该混合物在回流状态下加热 18 小时。然后将该反应混合物冷却至室温并且在减压下蒸发。使残余物分配在二氯甲烷 (150mL) 与水 (30mL) 之间。

分离各层并且用二氯甲烷(150mL)再提取水层。合并有机层,用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩而得到黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化固体,使用二氯甲烷:甲醇: 0.88 氨, 96:4:1 - 95:5:1 洗脱而得到标题化合物,产率为 80%, 2.02g。

制备 39: 2-[(1-异丙基哌啶-4-基)氧基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

将氢氧化钡(II) (50mg)加入到制备 38 的产物(500mg, 1.37mmol)和 2M 盐酸 (1.37mL)在乙醇(8mL)中的溶液中并且将该混合物在 50°C 下和 50psi 氨中搅拌 2 小时。然后将该混合物通过 Arbocel®过滤,通过使用乙醇洗涤并且在减压下蒸发滤液。将残余物溶于二氯甲烷并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且在真空中浓缩而得到标题产物,为无色油状物,产率为 21%, 1.43g。

与 HEK-293S 细胞中表达的 hERG 产物结合的 [3H]-多非利特的放射性配体结合试验

表达 hERG 的 HEK-293S 细胞获自 Wisconsin 大学并且按照标准方案制备膜。在由 Tris-HCl 50 mM; KCl 10mM; MgCl₂ 1mM pH 7.4 与 NaOH 组成的试验缓冲液中稀释膜,并且在 4°C 下使其与 120mg/ml Ysi 聚赖氨酸闪烁亲近珠按照 16ug 蛋白质与 1mg 珠的比例预偶联 2 小时。通过离心从未偶联的蛋白质中分离偶联的珠并且重新悬浮于冷试验缓冲液中而得到 6.25 mgs/ml 的操作溶液。将 20 μl 测试化合物加入到 96-孔微量滴定板,按照顺序 1/2 log 稀释的最终最高试验浓度为 10μM (1/3.162),从而生成在 10 个点的 IC₅₀ 曲线。将 20 μl ³H-UK068798 (多非利特, Amersham; 特异性活性 78-83 Ci/mmole)放入 96 孔中的每个孔中至最终试验浓度为 ~5nM。向其中加入 160 μl 珠/膜混合物。在室温下将试验平板振摇 1 小时并且在室温下再保温 30 分钟以使珠沉降。然后在 Packard TopCount NXT 上读取平板。使用在孔中 1%DMSO 载体定义的 0%和 10 μM UK-068798 定义的 100%计算 ³H-UK068798 的取代百分比。使用 4 参数 logistical fit 拟合剂量响应曲线并且使用

Cheng-Prusoff 方程式衍生 K_i 值 (Cheng, Y. C. & Prusoff, W. H. (1973). *Biochem. Pharmacol.*, 22, 3099-3108)。

基于 H₃ 细胞的功能试验

使用通过 β -内酰胺酶报道基因活性测定 cAMP 的基于细胞的功能试验评价化合物。从表达 CRE β -内酰胺酶报道基因的 HEK-293 细胞产生稳定细胞系并且使用人组胺 H₃ 受体 cDNA 转染。以 500,000 个细胞/ml 的密度接种细胞并且在聚 D 赖氨酸包被的 384 孔平板 (BD Biosciences) 中使其在补充了 1% 透析的 FBS (Sigma)、2mM 谷氨酰胺 (Sigma)、1mM 丙酮酸钠 (Sigma)、0.1mM 非必需氨基酸 (Invitrogen) 和 25mM HEPES (Sigma) 的 MEM (Invitrogen) 中生长过夜。H₃ 受体激动剂 imetit (Tocris) 以剂量依赖性方式抑制 10 μ M 弗司扣林 (Calbiochem) 在用 β -内酰胺酶裂解 CCF4-AM 染料 (Invitrogen) 4.5 小时后测定的刺激的 cAMP 合成。为了测定 IC₅₀, 在 PBS (Sigma) 和 DMSO (Sigma) 中将测试化合物制备成剂量响应为 5x10⁻¹⁰ - 5x10⁻⁵M, 其中在试验中的 DMSO 终浓度为 0.5%。在 +/- 化合物下将细胞保温 15 分钟并且如上所述测定其在有 1nM imetit 存在下使 10 μ M 弗司扣林-刺激的 cAMP 合成的能力。基于实验测定的 350pM 的 imetit EC₅₀ (在等式中表示为 K_d) 和 imetit 浓度 [L] 为 1nM, 根据 Cheng-Prusoff 方程式作为拮抗剂测试的化合物的 IC₅₀ 计算功能 K_i 值, 其中 $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / K_d))$ 。

在上述 H₃ 试验中测试了实施例的化合物并且发现它们在基于 H₃ 细胞的功能试验中具有低于 1000 nM 的 K_i 值。最优选的实施例在基于 H₃ 细胞的功能试验中具有低于 30 nM 的 K_i 值且在多非利特结合试验中具有大于 4500 nM 的 K_i 值。下面给出了所述优选化合物中的某些的数据作为几个实例:

实施例 序号	K_i (基于 H3 细胞的试验 -nM)	K_i (多非利特 结合试验-nM)	实施例 序号	K_i (基于 H3 细胞的试验 -nM)	K_i (多非利特 结合试验-nM)
22	9.16	51750	64	4.67	55492
23	10.28	11500	65	16.28	46057
24	8.21	35650	67	19.65	100000
25	5.56	55900	68	8.28	100000
26	5.24	9885	70	6.32	94353
29	19.79	64400	71	13.73	22885
44	18.14	85800	72	4.86	13700
48	14.54	100000			