

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 2 月 1 日 (01.02.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/019297 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 455/06 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/5365* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *A61K 31/542* (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/094946

(22) 国际申请日: 2017 年 7 月 28 日 (28.07.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610626628.1 2016年7月29日 (29.07.2016) CN
201610671491.1 2016年8月16日 (16.08.2016) CN

(71) 申请人: 银杏树药业 (苏州) 有限公司
(GINKGO PHARMA CO.,LTD.) [CN/CN]; 中国江

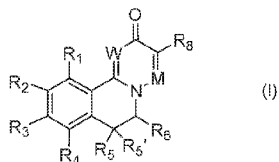
苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 陈力(CHEN, Li); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。 翟培彬(ZHAI, Peibin); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。 邵庆(SHAO, Qing); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。 武进(WU, Jin); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。 江涛(JIANG, Tao); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。 李晓闻(LI, Xiaowen); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街218号C11楼3楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD.); 中国江苏省苏州市干将西路93号, Jiangsu 215002 (CN)。

(54) Title: ISOQUINOLINONE COMPOUND AND USE THEREOF IN PREPARATION OF ANTIVIRAL DRUGS

(54) 发明名称: 异喹啉酮类化合物及其制备抗病毒药物的应用



(57) Abstract: Disclosed is an isoquinolinone compound as shown in formula (I) or a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt, solvate or crystal thereof, and a preparation thereof and a use thereof in the preparation of drugs for treating or preventing viral infectious diseases caused by the hepatitis B virus (HBV) and other viruses, in particular, a use thereof in drugs for HBV Surface antigen inhibitors and HBV DNA production inhibitors. The compound has a significant activity for inhibiting the hepatitis B surface antigen and hepatitis B DNA, and it is possible to significantly improve the probability of curing hepatitis B by administration of same in combination with nucleoside drugs or other drugs in the future, and same has good clinical application prospects.

(57) 摘要: 公开了一种式(I)所示的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶及其制备和其制备治疗或预防乙肝病毒(HBV)等病毒感染性疾病的药物的用途,特别是作为乙肝表面抗原抑制剂(HBV Surface antigen inhibitors)和乙肝DNA抑制剂(HBV DNA production inhibitors)药物的应用。所述化合物具有显著的抑制乙肝表面抗原和乙肝DNA的活性,将来和核苷类药物或其他药物联合用药,有可能显著提高治愈乙肝的几率,有较好的临床应用前景。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

说明书

异喹啉酮类化合物及作为抗病毒药物的应用

技术领域

本发明属于医药化学领域，具体涉及一类新型异喹啉酮类化合物或其立体异构体，含有前述异喹啉酮类化合物或其立体异构体的药物组合物以及它们作为抗病毒药物的用途，特别是作为乙肝表面抗原抑制剂（HBV Surface antigen inhibitors）和乙肝 DNA 抑制剂（HBV DNA production inhibitors）的药物用于治疗 and/或预防感染乙肝病毒的用途，特别是指这类化合物和 TLR7 抑制剂以及核苷类药物可以作为治愈乙肝的药物组合物的用途。

背景技术

慢性乙型肝炎在全球大约有 3.5 亿感染，在 2011 年有 78 万人因为乙型肝炎死亡，其中中国的乙肝患者占全球乙肝患者总数的约三分之一。中国目前每年用于乙肝治疗的费用超过 1000 亿，是全球最大的乙肝药物市场。尽管乙肝疫苗已经广泛应用，中国的乙肝病人仍以每年平均 250 万人左右的速度迅速增长，美国的乙肝病人也以 15.4% 的速度快速增长。乙肝病毒的携带者大约有 25% 的病人转变为慢性乙肝，10-30% 的慢性乙肝发展为肝硬化或肝癌。慢性乙肝是导致肝硬化的主要因素之一。

目前 FDA 批准的治疗乙肝的药物有 7 个，他们分别是干扰素- α ，聚乙二醇化干扰素- α ，拉米夫定，恩替卡韦，替比夫定，阿德福韦酯和替诺福韦酯。TAF（tenofovir alafenamide fumarate，替诺福韦艾拉酚富马酸）已经完成三期临床，等待 FDA 批准。所有的这些药物都不能有效的治愈乙肝，需要长期服药。干扰素类药物通过刺激人体的免疫系统抑制病毒的 DNA 和 RNA，使用干扰素耐药性较少，有一定的乙肝表面抗原消失和血清转换，缺点是应答率低，需要注射和严重的副作用。拉米夫定和替比夫定容易产生耐药性，不能长期服用。例如服用拉米夫定在第一年有 20% 的病人产生耐药性，第二年有 70% 的病人产生耐药性。阿德福韦酯由于耐受性和不良反应逐渐退出一线药物。目前 WHO 推荐治疗乙肝的一线药物为替诺福韦酯（TDF）和恩替卡韦。特别是替诺福韦酯在连续服用 5 年没有发现耐药性，并且病毒清除率达 95%-100%，副作用小。所有这些核苷类药物都是通过抑制病毒 DNA 的合成来降低乙肝病毒，对于病毒的 RNA 没有作用。核苷类药物也不能治愈乙肝，只能压制乙肝病毒的复制。因此需要同时抑制病毒 DNA 和 RNA 的全新作用机理的药物治愈乙肝。最新开发的核心蛋白抑制剂可以同时抑制病毒的 DNA 和 RNA，单独用药可以达到和恩替卡韦相似的治疗效果。其中 NVR-3-778 是一种有效的衣壳抑制剂，但是没有乙肝表面抗原（HBsAg）消失的数据。从现有的数据分析，衣壳抑制剂也不能治愈乙肝，因为这类化合物不能有效的作用于乙肝的 cccDNA，也没有数据支持衣壳抑制剂可以缩短 cccDNA 的半衰期，二期临床研究的衣壳抑制剂需要和核苷类药物或干扰素合用。

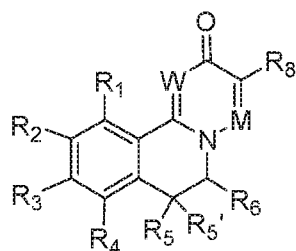
以治愈乙肝为目的的新药设计，新设计化合物的机理要求和干扰素一样，需要重新激活人体自身的免疫系统，依靠自身的免疫系统识别和清除感染的肝细胞，从而彻底治愈乙肝。慢性乙肝病人的肝细胞分泌的乙肝表面抗原和其他病毒抗原，通过信号转导系统，干扰免疫系统，阻断免疫细胞对病毒的识别和进一步限制其发挥抗病毒功能。另外持续和过多的乙肝表面抗原可以使免疫系统钝化，T-细胞缺失和进行功能损伤。乙肝表面抗原还可以直接压制免疫细胞对病毒的清除功能。基于以上的原因，开发针对抑制乙肝表面抗原分泌的药物可以有效的恢复免疫细胞的功能，减轻免疫系统的压力，使免疫系统识别并清除感染的肝细胞，达到直接治愈乙肝的目的。另外，乙肝表面抗原减少也是慢性乙肝好转的生物指标，乙肝表面抗原消失和血清转换表明乙肝已经功能性治愈。目前核苷类药物不能减少乙肝表面抗原，必需设计新的作用机理的药物，和强效的核苷类药物联用，同时有效的清除乙肝表面抗原和血液中的病毒 DNA，激活并恢复自身的免疫功能，从而最终可能治愈乙肝。

发明内容

本发明的目的在于提供新型的异喹啉酮类化合物，该类化合物有极强的抑制乙肝 DNA 的活性，并具有强效的抑制乙肝表面抗原的活性。此外，该类化合物的结构将阻断 P450 氧化的途径，提高化合物的生物利用度，降低化合物的毒性。这些高活性的化合物将和核苷类化合物以及 TLR7 激动剂联合用药，在临床上可能显著提高乙肝的治疗效果和治愈率。

为实现上述目的，本发明采用如下技术方案：

一种式（I）所示的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，



(I)

其中:

(1) R_1 选自 H、氘、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、羧基、酯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-8} 杂环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基;

(2) R_2 选自卤素、 C_{1-3} 烷氧基、氘代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{4-8} 环杂烷基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基氧基、卤代 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基或 R_2 和 R_3 以碳原子连接形成环;

(3) R_3 为(a)具有环结构和/或不饱和键的 C_{4-12} 烃基, 该 C_{4-12} 烃基的氢原子未被取代, 或为选自氘、卤素、氰基、羟基、巯基中的一个或多个取代基取代, 且该 C_{4-12} 烃基未被杂原子间断, 或被 O, S, NH, C=O, C=S, O=S=O 中的一个或多个所间断, 所述杂原子选自氧、硫或氮; 或者, (b) R_2 和 R_3 以碳原子连接形成环;

(4) R_4 选自氢、氘、卤素、氰基、酯基或 C_{1-3} 烷基;

(5) R_5 , R_5' 独立的选自氢、氘、卤素、甲基、甲氧基或 R_5 , R_5' 形成碳环或杂环; 或 R_5 , R_6 形成碳环或杂环;

(6) M 为 CH 或 N;

(7) R_6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、芳基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基;

(8) W 为 N 或 CR_7 , 其中 R_7 选自氢、氘、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、酯基、羧基或氰基;

(9) R_8 选自羧基、酯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基炔基或 C_{3-6} 环烷基炔基, 其中所述酯基的烷基部分选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基炔基、 C_{1-6} 烷基炔基、苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)O-$ C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $-OC(O)O-$ C_{1-3} 烷基。

根据本发明, 所述被 O, S, NH, C=O, C=S, O=S=O 中的一个或多个所间断的烃基是指烃基的相邻接的二个碳原子或该烃基与其所连接的碳原子之间被这些原子或基团所间断, 在满足有机化合物的成键规则的前提下, 对于间断的位置没有特别限制, 被多个原子间断时, 这些间隔原子或基团可以是相邻位置或间隔开的, 当间隔原子或基团为多个时, 它们可以是多个相同的原子或基团, 也可以是不同的原子或基团, 当间隔原子为多个不同的原子或基团且它们处于相邻位置时, 可形成新的间隔基团, 例如 COO (酯基)、酰胺基 (CONH)、 SO_2NH (磺酰胺基) 等。例如, 被 O, S, NH, C=O, C=S, O=S=O 中的一个所间断的丙基可以是例如 $OCH_2CH_2CH_3$; $CH_2OCH_2CH_3$; $CH_2SCH_2CH_3$; $CH_2NHCH_2CH_3$; $CH_2COCH_2CH_3$; $CH_2COCH_2CH_3$; $CH_2SO_2CH_2CH_3$; 例如被 O, S, NH, C=O, C=S, O=S=O 中的二个所间断的丙基可以是例如 $CH_2COOCH_2CH_3$, $CH_2COCH_2OCH_3$, $CH_2CONHCH_2CH_3$, $CH_2C=OCHNHCH_3$, $CH_2SO_2NHCH_2CH_3$ 等。

进一步地, 所述(a)中, 所述环结构优选为 3~8 元环, 更优选为 3~6 元环; 所述不饱和键可以为双键或三键。

优选地, 所述(a)中, 所述的环结构为饱和环。

优选地, 所述(a)中, 所述环结构、不饱和键的个数分别为 1~2 个。

优选地, 所述(a)具有一个 3~8 元饱和碳环或 3~8 元饱和杂环、至少一个杂原子或至少一个双键或三键。

进一步优选地, 所述(a)中, 所述环结构、不饱和键以及杂原子中的至少二者同时存在。

根据本发明的一个具体且优选方面, 所述(a)为满足如下任意一项所述条件的基团:

a1) 同时具有所述的环结构和碳碳不饱和键, 且环结构和碳碳不饱和键分别有且只有一个;

a2) 同时具有所述的环结构和 1~3 个杂原子, 且所述杂原子中至少一个为氧, 且该氧原子通过单键与式 (I) 中苯环连接;

a3) 同时具有不饱和键和 1~3 个杂原子, 其中不饱和键为碳碳双键, 碳碳三键或者碳氧双键。优选地, 不饱和键为碳碳双键, 碳碳三键时, 它们的一端通过单键与式 (I) 中苯环连接。

根据本发明的一个具体方面, R_3 为 C_{5-11} 双环烷基; C_{3-6} 环烷基炔基; C_{3-6} 环烷基烯基; C_{1-3} 烷氧 C_{1-6} 烷基炔基; C_{1-3} 烷氧 C_{1-6} 烷基烯基; C_{4-8} 环杂烷基; 或者,

R_3 为 R_A-O- , 其中 R_A 选自 C_{3-8} 环烷基; C_{5-11} 双环烷基; 氈代 C_{1-6} 烷基; C_{4-8} 环杂烷基; C_{1-6} 烷基羰基 C_{1-6} 烷基; 氈代 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; C_{1-3} 烷氧基 C_{3-8} 环烷基; C_{1-3} 烷氧基 C_{3-8} 杂环烷基 C_{1-6} 烷基; C_{3-8} 杂环烷基; C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中烷基被 C_{3-8} 环烷烃或 C_{4-8} 杂环烷烃取代, 杂环烷烃的杂原子选自氧、硫或氮; 当 R_A 选自 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基时, R_5 、 R_5' 独立选自氈、氟、氯、羟基、氰基, 且 W 为 N 或 CR_7 , 其中 R_7 选自氈、氟、氯、羟基、氰基。

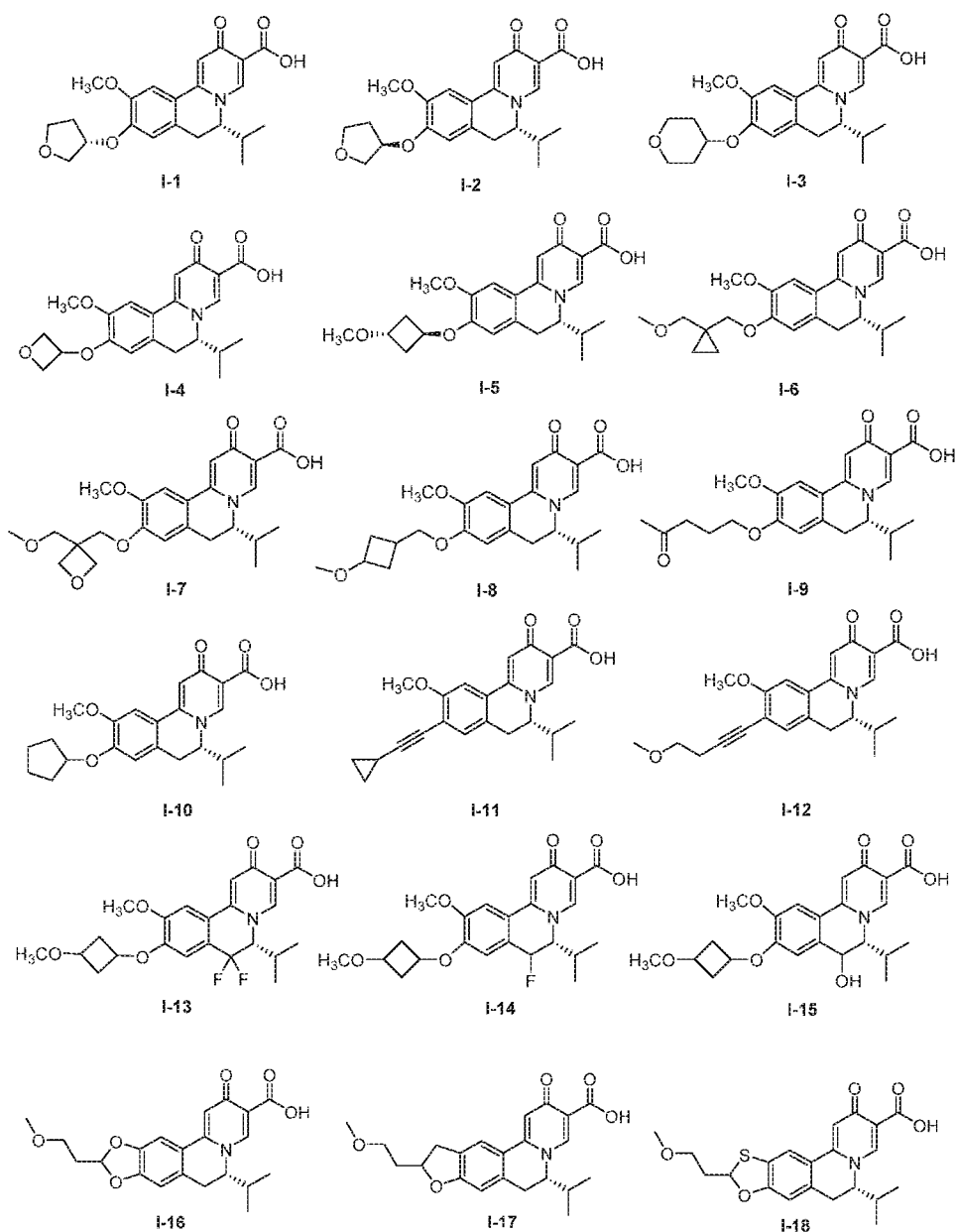
根据本发明的一个优选方面, 所述 R_3 选自 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{3-8} 杂环烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-9} 烯基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-9} 炔基、 C_{3-8} 环烷基 C_{2-9} 烯基、 C_{3-8} 环烷基 C_{2-9} 炔基。

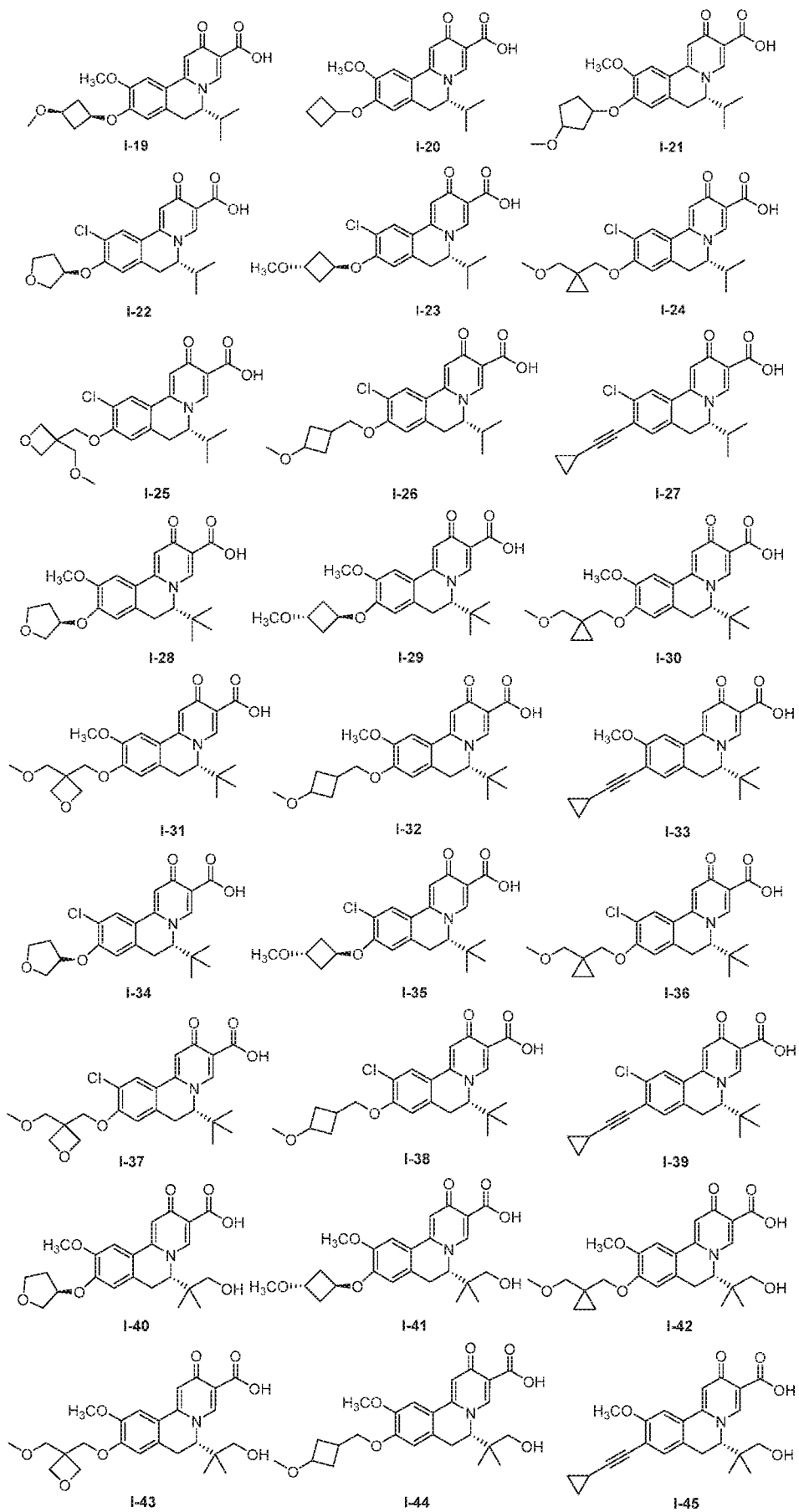
根据本发明, 所述 R_2 优选为选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素、 C_{3-6} 环烷基、苄基。

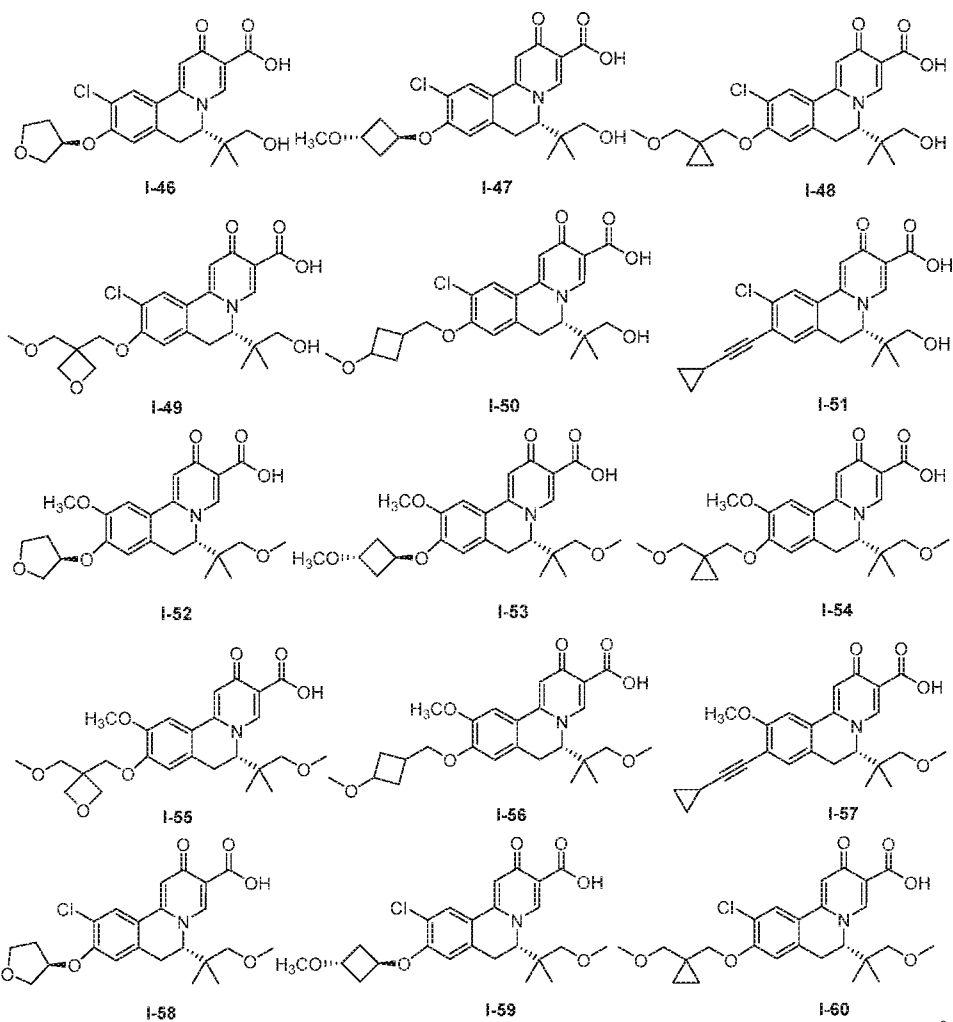
根据本发明的一个具体方面, R_6 选自甲基、乙基、异丙基、丁基、异丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基异丙基、甲氧基丁基、甲氧基异丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基异丙基、乙氧基丁基、乙氧基异丁基、羟基甲基、羟基乙基、羟基异丙基、羟基丁基、羟基异丁基。

根据本发明, 除去活泼氢之外, 其余所有的氢原子都可以分别独立地被氈取代。

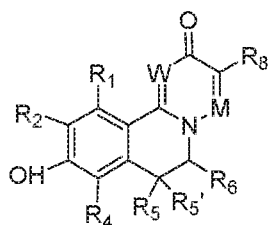
根据本发明, 典型的异喹啉酮类化合物如下列化合物:





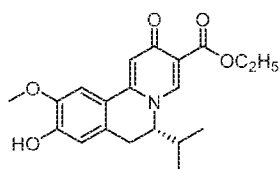


本发明还提供一种制备本发明所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶的中间体，该中间体如下式 (II) 所示：



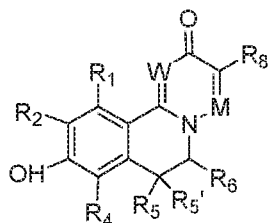
(II) ，式 (II) 中，所述 R₁、R₂、R₄、R₅、R_{5'}、R₆、R₈、W 和 N 的定义同前。

根据本发明的一个具体优选方面，式 (II) 所示的中间体为化合物 10 或其异构体或消旋体



10

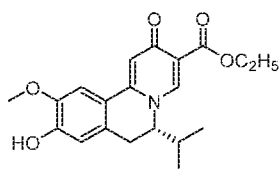
本发明还进一步提供一种本发明所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶（以下统称本发明化合物）的制备方法，其采用如下式 (II) 所示的中间体：



(II) , 式 (II) 中, 所述 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_8 、 W 和 N 的定义同前。

进一步地, 所述方法包括使式 (II) 所示的中间体与 R_AOH 、 R_AOMs 或 R_ABr 反应, 其中, 当反应物为 R_AOH , 所述反应采用 Mitsunobu 反应, 在脱水剂为三苯基磷和/或偶氮二甲酸二乙酯存在下进行; 当反应物为 R_AOMs 或 R_ABr , 所述反应为 SN_2 反应, 在碱为碳酸钾和/或碳酸铯以及催化量 KI 存在下进行。

根据本发明的一个具体方面, 式 (II) 所示的中间体为化合物 10 或其异构体或消旋体



10

本发明还提供一种药物组合物, 其含有本发明所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶, 以及药学上可接受的载体或赋形剂。

优选地, 所述药物组合物为抗病毒药物组合物, 其中还包含一种或多种治疗剂, 所述治疗剂选自以下组成的群: 核苷类药物、利巴韦林、干扰素、HBV 衣壳抑制剂(capsid inhibitor)、cccDNA 形成抑制剂、cccDNA 表观遗传修饰剂或乙肝 RNAi 药物、TLR7 激动剂。

本发明还涉及本发明所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶或其与一种或多种选自核苷类药物、利巴韦林、干扰素、HBV 衣壳抑制剂(capsid inhibitor)、cccDNA 形成抑制剂、cccDNA 表观遗传修饰剂或乙肝 RNAi 药物、TLR7 激动剂的治疗剂的组合在制备预防和/或治疗病毒感染疾病药物, 和/或乙肝表面抗原抑制剂(HBV Surface antigen inhibitors)和乙肝 DNA 抑制剂(HBV DNA production inhibitors)药物中的应用, 所述病毒感染包括 HBV 或 HDV 的感染。

本发明同时还提供所述药物组合物在制备用于治疗或预防乙肝和乙肝病毒感染药物中的应用以及采用所述药物组合物预防或减缓乙肝和乙肝病毒感染患者疾病的方法。

根据本发明的药物组合物, 其中本发明所述化合物优选以治疗有效量存在。

上述药物组合物中药学上可接受的载体, 如药学上可接受的稀释剂、赋型剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、润滑剂、香味剂、甜味剂等。

以本发明化合物为活性成分制备的药物可以是片剂、粉剂、胶囊、粒剂、口服液以及注射制剂等多种形式。药物组合物的剂型优选为片剂、胶囊或针剂。

上述各种剂型的药物均可以按药学领域的常规方法制备。

本发明还提供本发明化合物在制备预防或治疗病毒感染疾病中的用途, 优选其中病毒感染疾病为 HBV 病毒感染。

本发明的药物组合物组成可以由下配比构成:

本发明化合物	5-95%
乳糖	1-60%
淀粉	0-20%
微晶纤维素有	1-40%
羧甲淀粉钠	1-5%
聚乙二醇(PEG6000)	0-10%
硬脂酸镁	1-5%

由于以上技术方案的实施,本发明与现有技术相比存在如下优势:

本发明提供了新型的异喹啉酮类化合物,该类化合物有极强的抑制乙肝 DNA 的活性,EC₅₀ 可低于 5 纳摩尔,并具有强效的抑制乙肝表面抗原的活性,EC₅₀ 在 10 纳摩尔左右。此外,该类化合物具有优异的药代动力学特性。进一步地,本发明化合物将阻断 P450 氧化的途径,提高化合物的生物利用度,降低化合物的毒性。这些高活性的化合物将和核苷类化合物以及 TLR7 激动剂联合用药,在临床上可能显著提高乙肝的治疗效果和治愈率。

术语定义

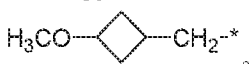
除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。所有立体异构体均属于本发明的范围。本发明的化合物可以为单独立体异构体或其它异构体的混合例如外消旋体,或者所有其它立体异构体的混合。

术语“盐”是指本发明所述的化合物与酸形成的药学上可接受的盐,所述的酸可以是有机酸或无机酸,具体可选自:磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、醋酸、乳酸、硝酸、磺酸、对甲苯磺酸、苹果酸、甲磺酸或其类似物。

术语“溶剂化物”是指通过与溶剂分子配位形成固态或液态的配合物的本发明化合物的形式。水合物是溶剂化物的特殊形式,其中与水发生配位。在本发明范围内,溶剂化物优选是水合物。

术语“结晶”是指本发明所述的化合物形成的各种固体形态,包括晶型、无定形。

术语“烷基”是指直链、支链或环状的饱和或不饱和主要由碳和氢构成的取代基。优选 1-20 个碳原子,更优选 1-12 个碳原子。术语“烷基”是指直链、支链或环状的饱和烷基。烷基具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环己基、正己基、异己基、2,2-甲基丁基和 2,3-二甲基丁基、16-烷基、18-烷基。术语“C₁₋₂₀ 烷基”是指含有 1-20 个碳原子的直链、支链或环状的饱和烷基。烷基包括取代的和没有取代的烷基。当烷基被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上取代,取代基可以是单取代或多取代。取代基独立的选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、氘、卤素、硫醇、羟基、硝基、羧基、酯基、氰基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、氧代,在命名时取代基通常置于烷基之前,例如 C₁₋₃ 烷氧基 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆ 烷基指 C₁₋₆ 烷基,其被 C₃₋₈ 环烷基取代,而该 C₃₋₈ 环烷基又为 C₁₋₃ 烷氧基取代,举例:甲氧基环丁基甲基的结构式为:



术语“烯基”和“炔基”分别是指直链、支链或环状的含有双键和三键的不饱和烷基,优选 2-20 个碳原子,更优选 2-12 个碳原子。烯基、炔基包括取代的和没有取代的烯基、炔基。当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上取代,取代基可以是单取代或多取代。取代基独立的选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、氘、卤素、硫醇、羟基、硝基、羧基、酯基、氰基、环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、氧代,在命名时取代基通常置于烯基、炔基之前。

术语“环烷基”指饱和和/或部分不饱和单环或多环烷基。单环可包括 3-10 个碳原子。单环环烷基的非限制实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基包括无取代基和含有取代基。取代基选自一个或多个取代基团,包括但不限于以下基团,独立的选自烷基、环烷基、烷氧基、卤素、羧基、酯基、氨基、酰胺基、羟基、氰基、硝基、芳基、杂芳基。

术语“芳基”指 6-10 元全碳单环或多环的芳香基团,包括苯基,萘基,联苯基等。芳基可以是取代的和未取代的。取代基独立的选自烷基、环烷基(环丙烷基、环丁烷基和环戊烷基等)、烯基、炔基、叠氮、氨基、氘、烷氧基、烷硫基、烷基氨基,卤素、硫醇、羟基,硝基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、烷基硅基等。

术语“杂芳基”指包含 1-10 个杂原子的杂芳香体系的基团。杂原子包括氧,硫,氮,磷等。其中单杂环基包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、1,2,3-三氮唑、1,2,4-三氮唑、1,2,3-噻二唑、噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、四氢呋喃、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、异噻唑啉等。稠杂环基包括但不限于喹啉、异喹啉、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、嘌呤、吡嗪、茚、色烯酮、茚酮、喹啉、3,4-二氢萘酮、二苯并呋喃、氢化二苯并呋喃、苯并噻唑基等。杂芳基可以是取代的和未取代的。取代基独立的选自取代基独立的选自烷基、环烷基(环丙烷基、环丁烷基和环戊烷基等)、烯基、炔基、叠氮、氨基、氘、烷

氧基、烷硫基、烷基氨基，卤素、硫醇、羟基，硝基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、烷基硅基等。

术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘，优选为氟、氯、溴。

术语“氘”是氢的同位素，原子质量是后者的 2 倍，与碳的结合更强。氘化“和”氘“表示氢在指定位置被替换为氘。一个“氘化的取代基”是取代基，其中至少一个氢被以指定的百分比富集的氘取代。

术语“卤代烷基”是指至少被一个卤素原子取代的烷基。

术语“杂环基”是指至少含有一个杂原子的环状基团，其中杂原子为 氮、氧、硫、硫等。杂环基包括单杂环基和多杂环基。

具体实施方式

以下实施例可以使本专业技术人员更全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。所有化合物的结构均经 ^1H NMR 或 MS 所确定。

实施例中用到的化合物名称缩写如下：

DCM：二氯甲烷

EtOAc：乙酸乙酯

THF：四氢呋喃

DME：乙二醇二甲醚

Dioxane：1,4-二氧六环

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：三(二亚苄基丙酮)二钯

Xantphos：4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

$t\text{BuONa}$ ：叔丁醇钠

POCl_3 ：三氯氧磷

NH_4OAc ：醋酸铵

NaBH_3CN ：氰基硼氢化钠

p-chloranil：四氯苯醌

MsCl ：甲基磺酰氯

Et_3N ：三乙胺

BnBr ：苄溴

DIBAL-H：二异丁基氢化铝

PPh_3 ：三苯基膦

DEAD：偶氮二甲酸二乙酯

$\text{PhN}(\text{OTf})_2$ ：N-苯基双(三氟甲烷磺酸亚胺)

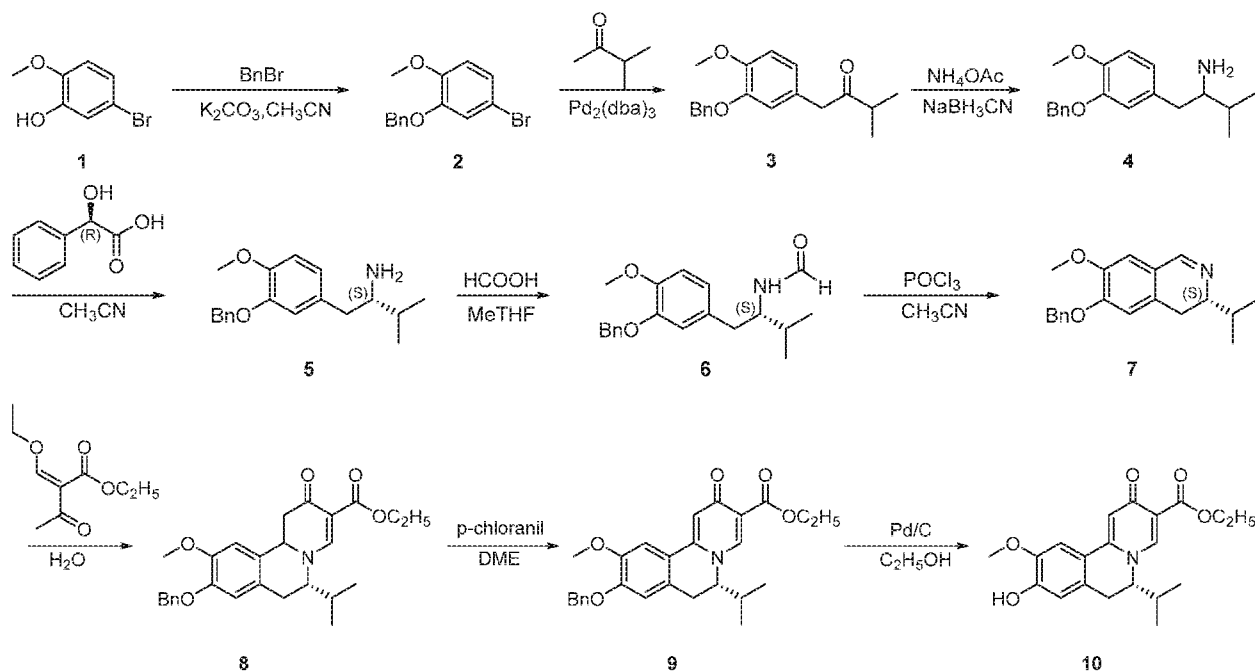
$\text{B}(\text{OMe})_3$ ：硼酸三甲酯

$n\text{BuLi}$ ：正丁基锂

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ：[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

下面结合具体实施例，对本发明做进一步的说明：

化合物 10 的制备：



化合物2的制备：在氮气保护下，化合物1 (350 g, 1.72 mol)，苄溴(352 g, 2.06 mol)和碳酸钾(368 g, 2.66 mol)的混合物在乙腈(4.5 L)和丙酮(4.3 L)的混合溶剂中回流18小时。反应液冷却，过滤，滤液浓缩后残余物加入乙酸乙酯稀释，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析纯化得到化合物2(437g, 86.4%)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.33-7.48 (m, 5 H), 7.04-7.08 (m, 2 H), 7.77 (s, 1H), 5.12 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H)。

化合物3的制备：化合物2(330 g, 1.12 mol)溶于四氢呋喃(2.8 L)，然后加入3-甲基-2-丁酮(145 g, 1.69 mol)，Pd₂(dba)₃ (三(二亚苄基丙酮)二钯, 10 g, 11.2 mmol)，Xantphos(4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽, 19 g, 33.6 mmol)和叔丁醇钠 (162 g, 1.69 mol)。反应体系用氮气置换三次，然后在氮气保护下于 55 °C 反应 6 小时。旋干，剩余物中加入水(800mL)和乙酸乙酯(1000mL)并搅拌 30 分钟。静置分层，水相用乙酸乙酯(500 mL×2)萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干后柱层析纯化得到化合物3 (187g, 55.6%)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.46-7.28 (m, 5 H), 6.88-6.76 (m, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 2.68-2.63 (m, 1 H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)。

化合物4的制备：往甲醇(1.4 L)中加入化合物3(180 g, 0.6 mol)和醋酸铵(465 g, 6.0 mol)并用冰水浴冷却，然后往里面分批加入氨基硼氢化钠(30 g, 0.48 mol)，于室温下搅拌 10 分钟，然后 50 °C 搅拌 21 小时。冷却后加入水(490mL)和 10N 氢氧化钠溶液(120mL, 1.2 mol)，室温下搅拌 1 小时。然后用二氯甲烷(500 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋干得到化合物4 (176g, 97.4%)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.46-7.28 (m, 5 H), 6.86-6.76 (m, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.76-2.72 (m, 2 H), 2.37-2.29 (m, 1 H), 1.63-1.54 (m, 3 H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)。

化合物5的制备：化合物4(3.0 g, 10 mmol)在乙腈(84 mL)中搅拌 30 分钟，然后加入 R-扁桃酸 (0.84 g, 5.5 mmol)并在 55 °C 搅拌过夜。冷至室温，过滤，固体用乙腈(16 mL)洗涤后干燥，得 1.6g。重新加到水(8 mL)中，加入 1M 碳酸钾水溶液 (4.2 mL, 4.2 mmol)，在室温下搅拌 2 小时至澄清。往体系中加入二氯甲烷 (15 mL) 和食盐固体 (0.4 g)，分出有机相，饱和食盐水洗，干燥，旋干后得到化合物5(0.80 g, 26.6%, 98% ee)。

化合物6的制备：甲酸 (86.2 g, 1.87 mol)加入到化合物5(75 g, 0.25mol)的甲基四氢呋喃(670 mL)溶液中，回流 12 小时。冷却后浓缩，剩余物溶于乙酸乙酯，然后用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，旋干得到化合物6粗品(70 g)，直接进行下一步反应。

化合物7的制备：化合物6 (70g, 0.21mol)溶于乙腈(622 mL)中，加入三氯氧磷(41 g, 0.27 mol)，然后在 90 °C 搅拌 2 小时。反应结束后冷却，在冰水浴下加入水淬灭反应，浓缩，加入 1N 氢氧化钠调节至 pH=10，然后用二氯

甲烷萃取(200 mL×3),有机相合并,饱和食盐水洗涤,干燥浓缩后经柱层析纯化得到化合物 7(57 g, 86.1%)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.39 (s, 1 H), 7.47- 7.34 (m, 5 H), 6.92 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.42- 3.39 (m, 1 H), 2.67- 2.63 (m, 2 H), 2.11- 2.09 (m, 1 H), 1.11- 1.01 (m, 6H); ESI-MS *m/z* 310.2 (M+H)⁺。

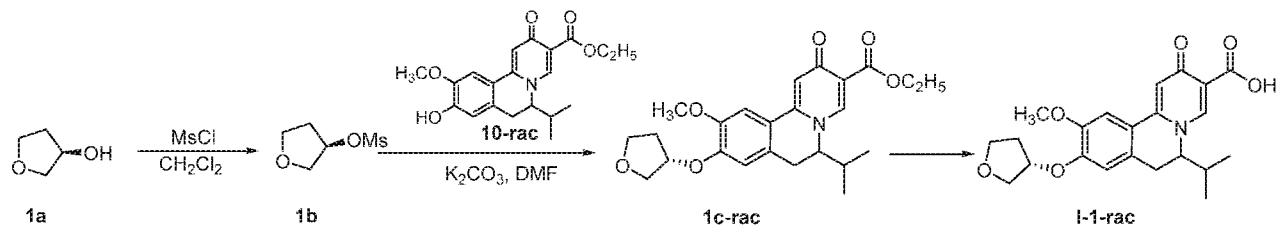
化合物 8 的制备: 化合物 7(12.5 g, 40.5 mmol), 2-乙氧基甲基乙酰乙酸乙酯(22.7 g, 0.12 mol)加入到水(118 mL)中, 于 85°C 搅拌 29 小时。反应结束后, 冷至室温, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 干燥, 浓缩得到 24.5g 粗产物。

化合物 9 的制备: 化合物 8(50g, 0.11 mol)和四氯苯醌 (27.6 g, 0.11 mol)加入到乙二醇二甲醚(470 mL)中, 于 70 °C 搅拌 3 小时。反应结束后过滤, 滤液浓缩, 然后倒入水中, 二氯甲烷萃取(200 mL×3)。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥浓缩后粗产品经柱层析纯化得到化合物 9 (23.1 g, 46.2%)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.17 (s, 1 H), 7.46- 7.34 (m, 5 H), 7.20 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.72- 2.69 (m, 1 H), 3.29- 3.23 (m, 1 H), 2.98- 2.93 (m, 1 H), 1.80- 1.72 (m, 1 H), 1.41 (m, 3 H), 0.89- 0.78 (m, 6 H)。

化合物 10 的制备: Pd/C (6 g)加入到化合物 9 (23.0 g, 51.4 mmol)的乙醇溶液(250 mL)中, 反应在氢气下搅拌 15 小时。过滤, 滤液旋干, 然后用二氯甲烷重结晶得到化合物 10 (10.0 g, 54.0%)。¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.85- 3.81 (m, 1 H), 3.33- 3.26 (m, 1 H), 3.04- 2.97 (m, 1 H), 1.84- 1.76 (m, 1 H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.94- 0.92 (m, 3 H), 0.84- 0.82 (m, 3 H); ESI-MS *m/z* 358.1 (M+H)⁺。

用同样的方法, 消旋的化合物 7-rac 和 10-rac 可以用未拆分的原料制得。

实施例 1. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-9-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-α]异喹啉-3-羧酸 (I-1-rac)



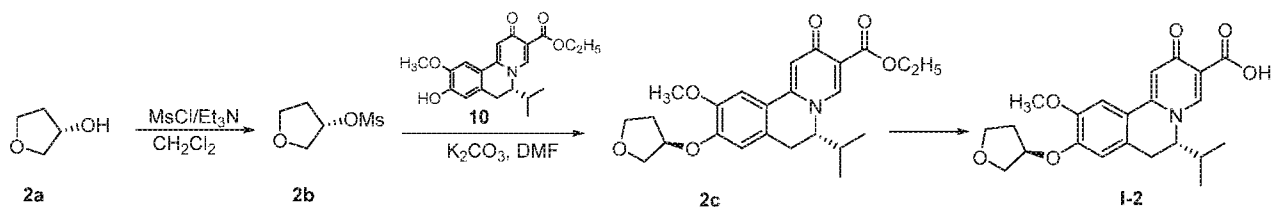
化合物 1b 的制备: 化合物 1a (0.20 g, 2.27 mmol)溶于 6mL 二氯甲烷, 并在冰水浴中冷却, 加入三乙胺(1 mL, 7.19mmol), 缓慢加入甲磺酰氯(0.39 g, 3.42 mmol), 混合物于室温搅拌 3 小时, 旋干, 粗品溶于乙酸乙酯(60 mL), 水洗, 饱和碳酸钠洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 得粗产品 0.36 g。

化合物 1c-rac 的制备: 化合物 10-rac (100 mg, 0.28 mmol), 化合物 1b (93 mg, 0.56 mmol)和碳酸钾(116 mg, 0.84 mmol)加入 5mL N,N-二甲基甲酰胺中, 然后于 90°C 搅拌 18 小时。反应结束后倒入水中, 乙酸乙酯(40 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 得到粗品 0.128 g。

化合物 I-1-rac 的制备: 往化合物 1c-rac (0.128 g, 0.30 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入 1N 的氢氧化钠水溶液 (1.8 mL, 1.80 mmol), 于室温反应 18 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品用乙酸乙酯与甲基叔丁基醚重结晶得到化合物 I-1-rac (34 mg, 28.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ: 8.44 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 0.94-0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84-0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 400.2 (M+H)⁺。

实施例 2. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-α]异喹啉-3-

羧酸 (I-2)

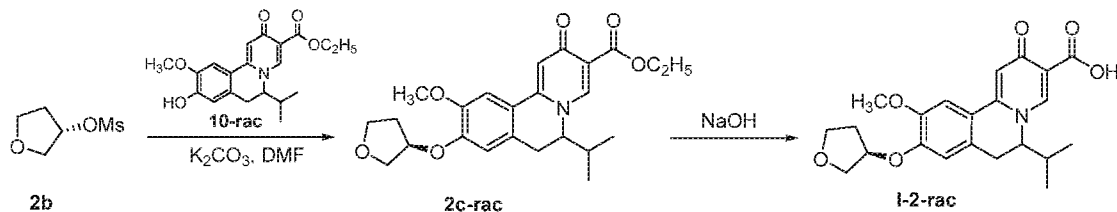


化合物 2b 的制备: 化合物 2a (0.20 g, 2.27 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三乙胺(1 mL, 7.19 mmol), 缓慢加入甲磺酰氯(0.39 g, 3.41 mmol), 混合物于室温搅拌 3 小时, 旋干, 粗品溶于乙酸乙酯(50 mL), 然后依次用水, 饱和碳酸钠溶液和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到化合物 2b 粗品 (0.36 g)。

化合物 2c 的制备: 化合物 10 (0.16 g, 0.45 mmol), 化合物 2b (0.149 g, 0.90 mmol) 溶于 3 mL N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾(0.186 g, 1.34 mmol), 在 90℃ 反应 18 小时。反应结束后倒入水中, 乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 合并乙酸乙酯层, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 得到化合物 2c 粗品 (0.287 g)。

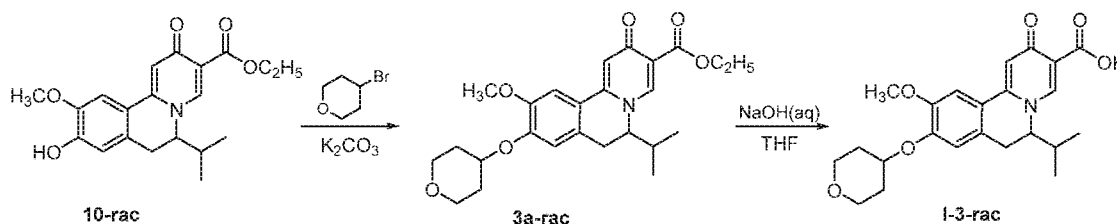
化合物 I-2 的制备: 化合物 2c (0.287 g, 0.67 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入 1N 氢氧化钠水溶液(4.0 mL, 4.0 mmol), 于室温反应 18 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品用乙酸乙酯与甲基叔丁基醚重结晶得到化合物 I-2 (0.113 g, 63.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.40 (m, 2H), 3.36 (dd, *J*₁ = 16.4 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 400.2 (M+H)⁺。

实施例 3. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-9-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸 (I-2-rac)



按照实施例 2 的方法, 得到 I-2-rac, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.40 (m, 2H), 3.36 (dd, *J*₁ = 16.4 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 400.2 (M+H)⁺。

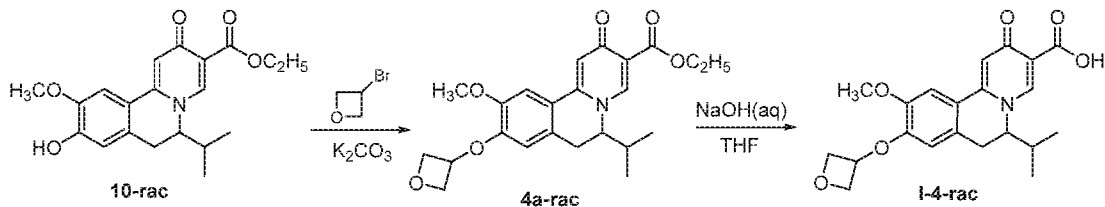
实施例 4. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-9-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸 (I-3-rac)



化合物 3a-rac 的制备: 化合物 10-rac (100 mg, 0.28 mmol) 和 4-溴四氢吡喃(94 mg, 0.56 mmol) 溶于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾(78 mg, 0.56 mmol), 然后在 90℃ 反应 40 小时。反应结束后倒入水中, 乙酸乙酯萃取 (40 mL×3), 合并乙酸乙酯层, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 粗产品经制备板纯化得化合物 3a-rac (65 mg, 56.1%)。

化合物 I-3-rac 的制备: 化合物 3a-rac (65 mg, 0.15 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入 1N 氢氧化钠水溶液(1.0 mL, 1.0 mmol), 于室温反应 18 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品经制备板纯化得化合物 I-3-rac (2 mg, 3.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 15.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.03-4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 4H), 0.94-0.93 (d, *J* = 6.4Hz, 3H), 0.84-0.82 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 414.2 (M+H)⁺。

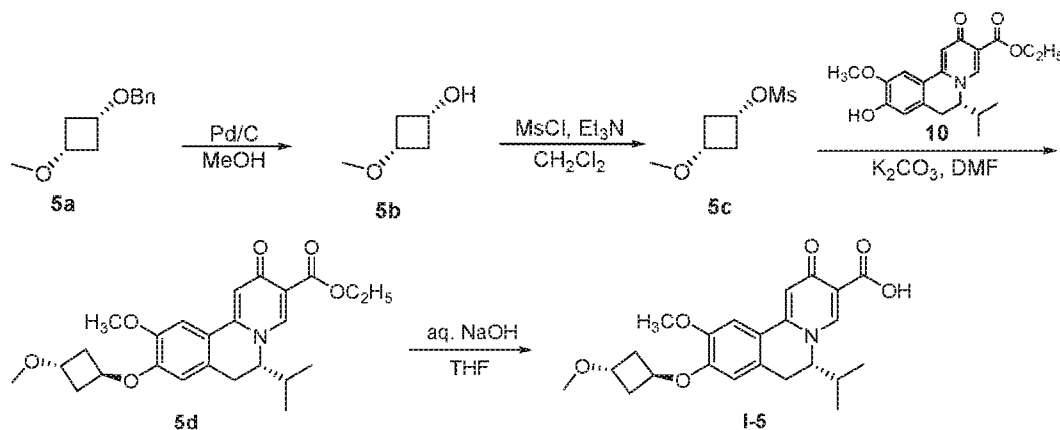
实施例 5. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-9-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-4-rac)



化合物 4a-rac 的制备: 化合物 10-rac (100 mg, 0.28 mmol) 和 3-溴氧杂环丁烷(75 mg, 0.56 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入碳酸钾(78 mg, 0.56 mmol), 在 90 °C 搅拌 40 小时。反应结束后倒入水中, 乙酸乙酯萃取 (40 mL×3), 合并乙酸乙酯层, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品经制备板分离得到化合物 4a-rac (51 mg, 42.9%)。

化合物 I-4-rac 的制备: 化合物 4a-rac (50 mg, 0.12 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL), 加入 1N 氢氧化钠水溶液(1.0 mL, 1.0 mmol), 于室温反应 18 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品经制备板纯化得化合物 I-4-rac (7 mg, 15.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 15.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.94 (s, 5H), 3.30 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ESI-MS *m/z* 386.2 (M+H)⁺。

实施例 6. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-((1R, 3S)-3-甲氧基环丁氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-5)



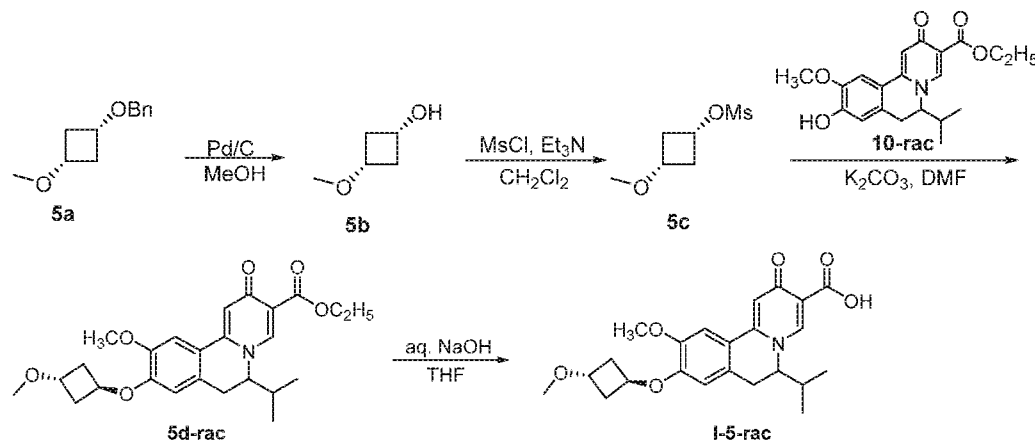
化合物 5b 的制备: 化合物 5a (0.70 g, 3.64 mmol) 溶于 100mL 甲醇, 加入 Pd/C (0.12 g) 和 1 滴浓盐酸, 氢气置换 3 次, 室温加氢 18 小时, 过滤, 滤液旋干得到化合物 5b 粗品 0.43 g。

化合物 5c 的制备: 化合物 5b (0.43 g, 4.22 mmol) 溶于 8 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(1.5 mL, 8.63 mmol), 缓慢加入甲磺酰氯(0.72 g, 6.32 mmol), 混合物于室温搅拌 3 小时, 旋干, 粗品溶于乙酸乙酯(50 mL), 然后依次用水, 饱和碳酸钠溶液和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到化合物 5c 粗品 0.70 g。

化合物 5d 的制备: 化合物 10 (0.160 g, 0.45 mmol) 和化合物 5c (0.161 g, 0.90 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入碳酸钾(0.185 g, 1.34 mmol), 在 90 °C 搅拌 18 小时, 倒入水中, 乙酸乙酯萃取(30 mL×4), 合并乙酸乙酯层, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到油状物 0.21 g, 为化合物 5d。

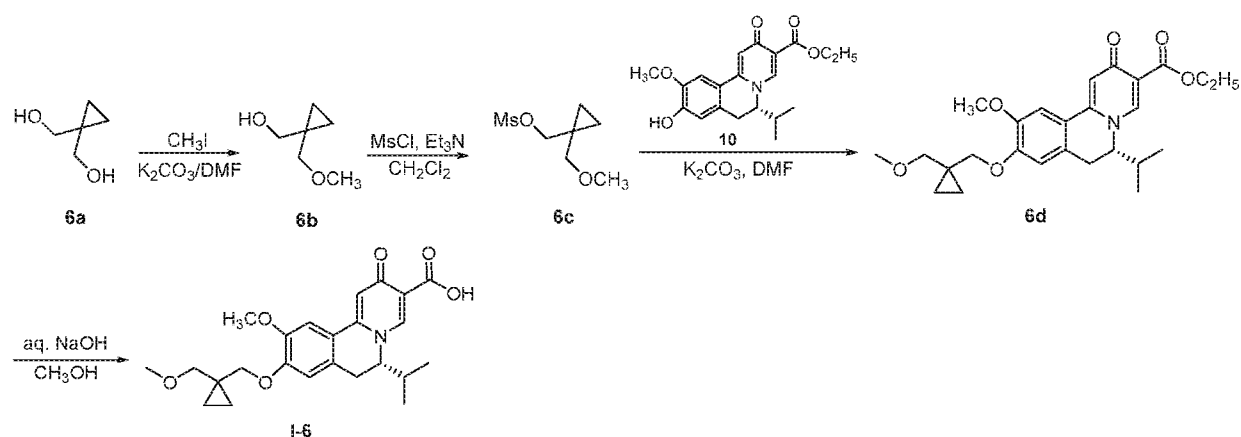
化合物 I-5 的制备: 化合物 5d (0.210 g, 0.48 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL), 加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.85 mL, 2.85 mmol), 室温反应 18 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品经制备板纯化得化合物 I-5 (64 mg, 32.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 414.2 (M+H)⁺。

实施例 7. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-9-((1R, 3S)-3-甲氧基环丁氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3-羧酸(I-5-rac)



按照实施例 6 的方法, 得到化合物 I-5-rac, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 414.2 (M+H)⁺。

实施例 8 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3-羧酸 (I-6)



化合物 6b 的制备: 化合物 6a (0.50 g, 4.9 mmol), 碳酸钾 (1.02 g, 7.4 mmol), 碘甲烷 (1.04 g, 7.4 mmol) 和 4-氟苯硼酸 (69 mg, 0.49 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中室温搅拌 16 小时。往反应液中加入 30 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)。有机相合并, 用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 旋干后得到 200 mg 化合物 6b 的粗品。直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.54 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 5.2Hz, 1H), 0.50-0.55 (m, 4H)。

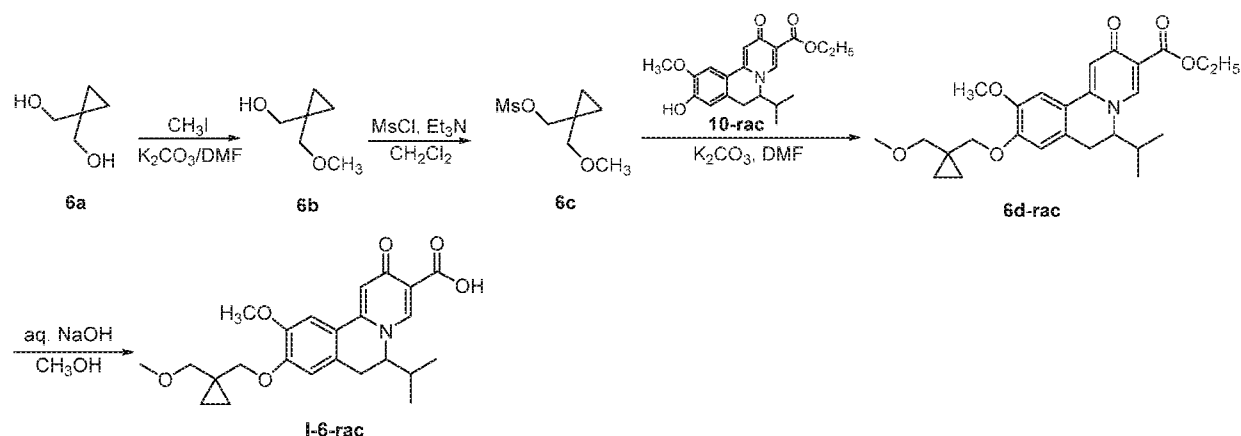
化合物 6c 的制备: 化合物 6b (0.20 g, 1.72 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷并用冰水浴冷却。然后依次加入三乙胺 (0.35

g, 3.44 mmol)和甲基磺酰氯(0.30 g, 2.59 mmol)。在室温下反应 2 小时后, 加入二氯甲烷(20 mL)稀释, 并用 1N 稀盐酸(10 mL)洗涤。水相用二氯甲烷 (20 mL×2)萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥之后旋干得到 0.30g 黄色油状物, 为化合物 6c。

化合物 6d 的制备: 化合物 10 (0.15 g, 0.42 mmol), 化合物 6c (0.30 g, 1.54 mmol)和无水碳酸钾(0.12 g, 0.84 mmol)在 5mL N,N-二甲基甲酰胺中于 90℃搅拌 16 小时。反应结束后冷至室温, 加入 30 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩得到 0.18g 化合物 6d 的粗品, 直接用于下一步反应。

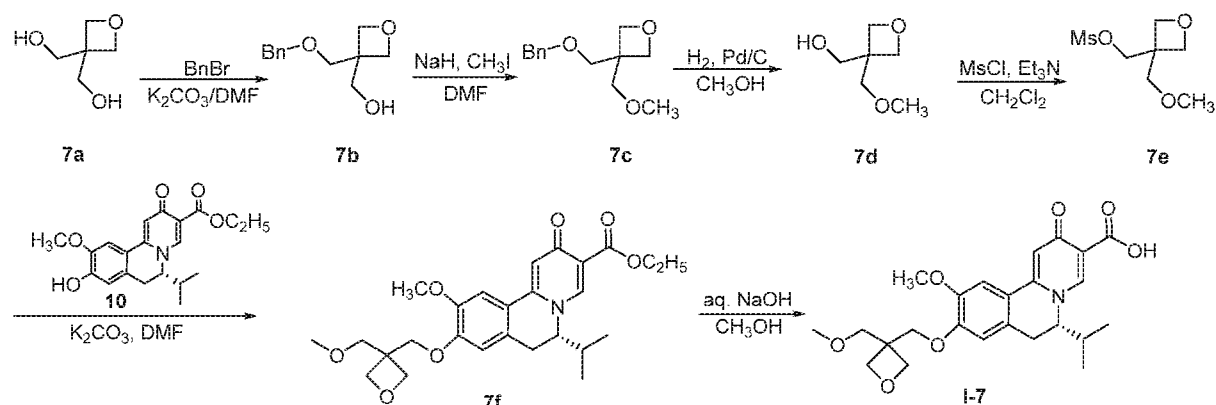
化合物 I-6 的制备: 往化合物 6d (0.18 g, 0.40 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(1.6 mL, 1.60 mmol), 于 50℃反应 1.5 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品经制备板纯化得产物化合物 I-6 (26 mg, 15.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76(s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.67 (m, 2H), 0.64 (m, 2H); ESI-MS *m/z* 428.2 (M+H)⁺。

实施例 9. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-9-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸(I-6-rac)



按照实施例 8 的方法, 得到化合物 I-6-rac, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76(s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.67 (m, 2H), 0.64 (m, 2H); ESI-MS *m/z* 428.2 (M+H)⁺。

实施例 10. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-((3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸 (I-7)



化合物 7b 的制备: 化合物 7a (0.27 g, 2.3 mmol), 无水碳酸钾 (0.48 g, 3.5 mmol), 苄溴 (0.59 g, 3.5 mmol)和

4-氟苯硼酸 (32 mg, 0.23 mmol) 在 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中室温搅拌两天。往反应液中加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相合并, 用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥后旋干。粗品用柱层析分离得到 0.28 g 油状产物, 即为化合物 7b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.31-7.36 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 6.0Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 4.4Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.34 (t, *J* = 5.2Hz, 1H)。

化合物 7c 的制备: 化合物 7b (0.28 g, 1.35 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 并用冰水浴冷却。往此溶液中加入 NaH (65 mg, 2.7 mmol) 并在冰水浴中搅拌 40 分钟。然后加入碘甲烷(0.48 g, 3.38 mmol) 并在冰水浴中搅拌 5 小时。往反应液中加入 30 mL 水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥之后旋干。粗品用柱层析分离得到无色油状物化合物 7c (0.18g, 60.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.36 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.38 (s, 3H)。

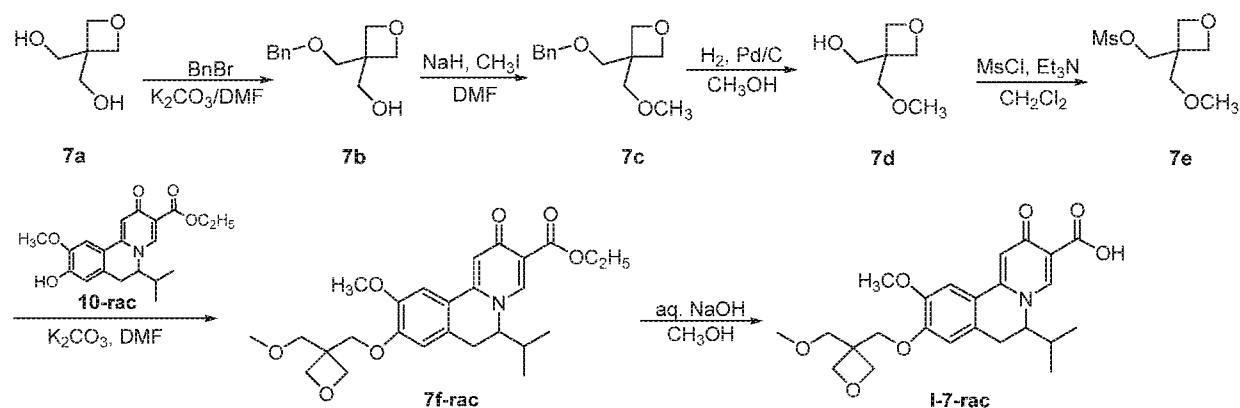
化合物 7d 的制备: 化合物 7c (0.18 g, 0.81 mmol) 溶于 10 mL 甲醇, 加入 Pd/C (18 mg)。反应在氢气气氛中反应 16 小时。然后加入 1 滴浓盐酸, 继续在氢气气氛中反应 4 小时。过滤, 滤液旋干, 并用柱层析分离得到无色液体, 即为化合物 7d (0.11g, 100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.49 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 6.0Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

化合物 7e 的制备: 化合物 7d (0.11g, 0.83 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷并用冰水浴冷却。然后依次加入三乙胺(0.168 g, 1.66 mmol) 和甲基磺酰氯(0.143g, 1.25 mmol)。在室温下反应 2 小时后, 加入 10 mL 二氯甲烷稀释, 并用 1N 稀盐酸洗涤。水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥之后旋干得到 0.13 g 黄色油状物, 即为化合物 7e。

化合物 7f 的制备: 化合物 10 (0.15 g, 0.42 mmol), 化合物 7e (0.13 g, 0.63 mmol) 和无水碳酸钾(0.12 g, 0.84 mmol) 在 5 mL DMF 中于 90 °C 搅拌 16 小时。反应结束后冷至室温, 加入 30 mL 水稀释, 并用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩。粗产品经薄层层析分离后得到白色固体, 为化合物 7f (0.16 g, 76.2%)。

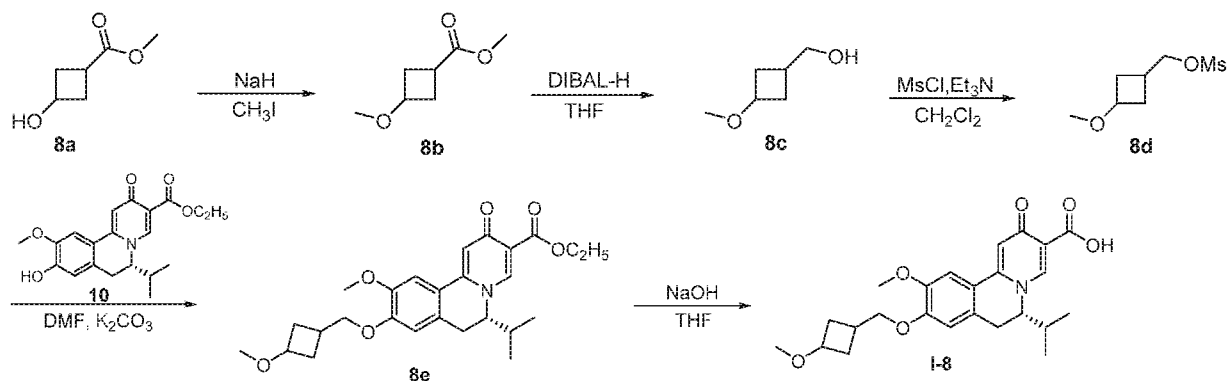
化合物 I-7 的制备: 往化合物 7f (0.16 g, 0.32 mmol) 的甲醇(10 mL) 溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(1.3 mL, 1.30 mmol), 于 50 °C 反应 2 小时。反应结束后加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到白色固体化合物 I-7 (94 mg, 66.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.56-4.63 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 444.2 (M+H)⁺。

实施例 11. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-9-((3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-α]异喹啉-3-羧酸 (I-7-rac)



按照实施例 10 的方法, 得到 I-7-rac。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.56-4.63 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 444.2 (M+H)⁺。

实施例 12. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-((3-甲氧基环丁基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(I-8)



化合物 8b 的制备：将化合物 8a (5.0 g, 38 mmol) 溶于 50mL 四氢呋喃中，冰浴条件下分批次加入氯化钠 (1.84 g, 76 mmol)，加毕继续搅拌反应 30 分钟，缓慢滴加碘甲烷 (2.87 mL, 46 mmol)。滴毕室温搅拌反应 3 小时，TLC 监测原料反应完毕。将反应液倒入饱和氯化铵溶液中淬灭，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)。合并有机相，无水硫酸钠干燥，硅胶柱层析(乙酸乙酯：石油醚=1:5) 得化合物 8b (1.90 g, 34.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.81-3.73 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H)。

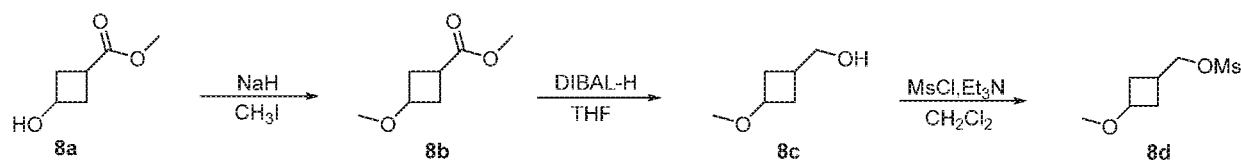
化合物 8c 的制备：将化合物 8b (1.90 g, 13 mmol) 溶于 20mL 无水四氢呋喃中，冰浴条件下，氮气置换气 3 次，缓慢滴加 1.5M DIBAL-H 的四氢呋喃溶液 (26.4 mL, 39 mmol)。滴毕继续搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕，加入 2N 盐酸 (20 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩蒸干硅胶柱层析(乙酸乙酯：石油醚=1:3)得化合物 8c (1.00 g, 66.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.80-3.73 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H)。

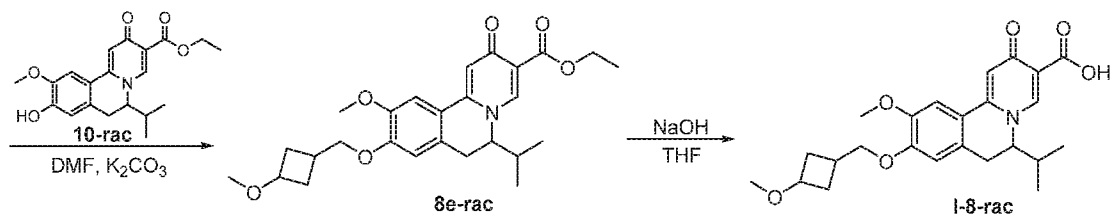
化合物 8d 的制备：将化合物 8c (1.00 g, 8.61 mmol) 溶于 15mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(2.61 g, 25.83 mmol)，冰浴条件下缓慢滴加甲磺酰氯 (1.48 g, 12.92 mmol)，滴毕，搅拌 2 小时，TLC 监测反应完毕，加入 50mL 饱和碳酸氢钠溶液，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩蒸干备用。

化合物 8e 的制备：将化合物 10 (0.46 g, 1.29 mmol)，化合物 8d (0.50 g, 2.58 mmol) 和碳酸钾(0.53 g, 3.87 mmol) 加入 10mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺中，加热至 90℃ 反应 5 小时。TLC 监测反应完毕，将反应液倒入水中，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩蒸干得化合物 8e 粗品 0.50 g。

化合物 I-8 的制备：将化合物 8e (0.50 g, 1.10 mmol) 溶于 15mL 四氢呋喃中，加入 1N 氢氧化钠水溶液 (6.6 mL, 6.60 mmol)，在 35 °C 条件下反应 3 小时，TLC 监测反应完毕。用 1N 盐酸调至 pH=1-2，有固体析出，过滤，用乙醚和乙醇重结晶得化合物 I-8 产品 (270 mg, 57.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.36-3.31 (dd, *J*₁ = 6 Hz, *J*₂ = 16.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 428.2 (M+H)⁺。

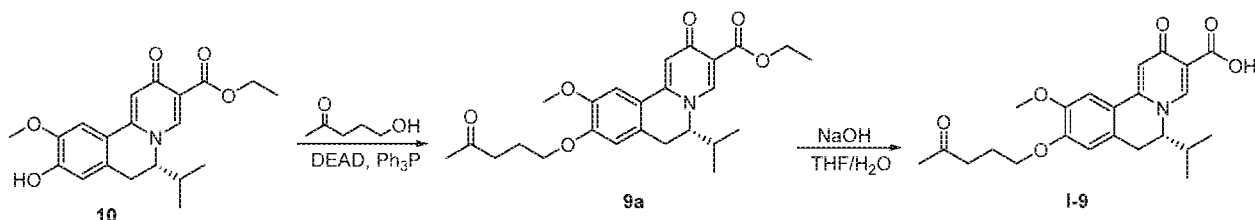
实施例 13. 制备 6-异丙基-10-甲氧基-9-((3-甲氧基环丁基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-8-rac)





按照实施例 12 的方法, 得到化合物 1-8-rac。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.36-3.31 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ESI-MS m/z 428.2 ($M+H$) $^+$ 。

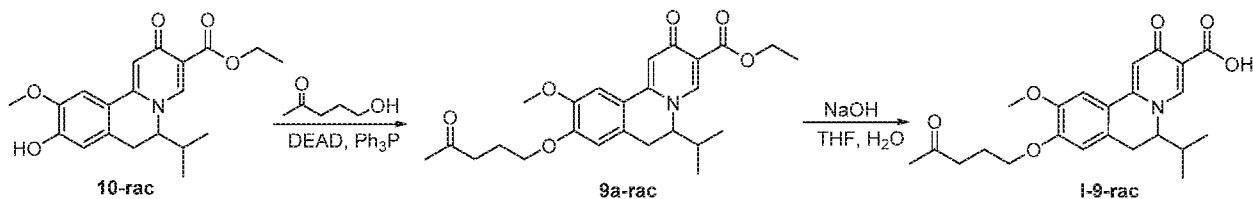
实施例 14. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-9-((4-氧代戊基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (1-9)



化合物 9a 的制备: 将化合物 10 (0.36 g, 1.0 mmol) 溶于 10mL 四氢呋喃中, 加入 5-羟基-2-戊酮 (0.20 g, 2.0 mmol) 和三苯基膦 (0.53 g, 2.0 mmol)。氮气置换 4 次, 置于冰水浴中搅拌 30 分钟, 将偶氮二甲酸二乙酯 (0.35 g, 2.0 mmol) 滴入上述体系中, 室温搅拌 16 小时。加入硅胶拌样, 柱层析纯化得产物 (0.25 g, 57.0%)。

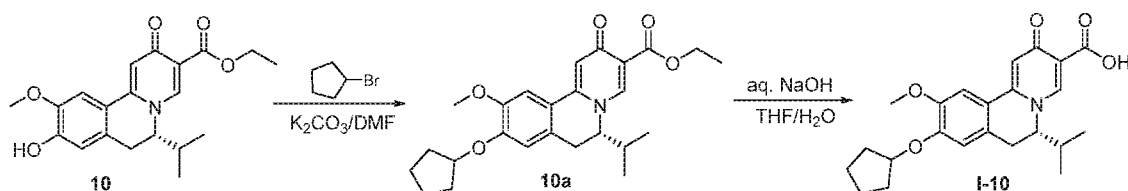
化合物 1-9 的制备: 将化合物 9a (0.25 g, 0.57 mmol) 溶于 10mL 四氢呋喃和 5mL 水中, 加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.3 mL, 2.3 mmol), 在 35 $^{\circ}C$ 条件下反应 3 小时, TLC 监测反应完毕。用 1N 盐酸调至 pH=1-2, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得粗品 300 mg。将该粗品溶于 2mL 乙醇中, 加热回流 20 分钟后冷却至室温, 加入 30mL 乙醚, 搅拌 30 分钟。产品抽滤烘干, 即得化合物 1-9 (130 mg, 55.1%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 16.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ESI-MS m/z 414.2 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 15. 制备-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-9-((4-氧代戊基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (1-9-rac)



按照实施例 14 的方法, 得到化合物 1-9-rac。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 16.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ESI-MS m/z 414.2 ($M+H$) $^+$ 。

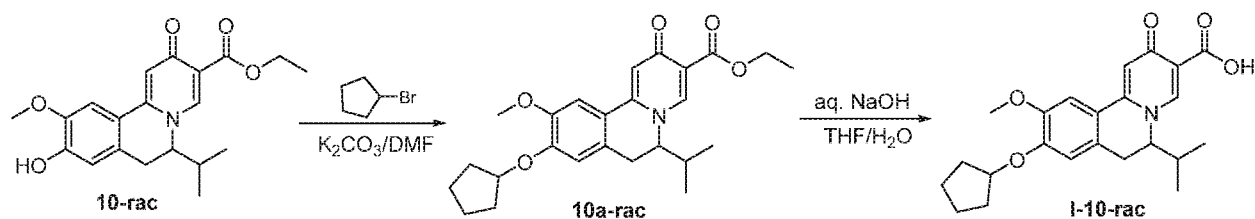
实施例 16. 制备(S)-9-(环戊氧基)-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (1-10)



化合物 10a 的制备: 将化合物 10 (180 mg, 0.50 mmol) 溶于 20mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入溴代环戊烷(100 mg, 1.5 mmol)和碳酸钾(138 mg, 1.0 mmol)。在 85℃ 条件下反应 3 小时, 冷却至室温, 加入 60mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 浓缩得化合物 10a 粗品 300mg, 直接用于下一步反应。

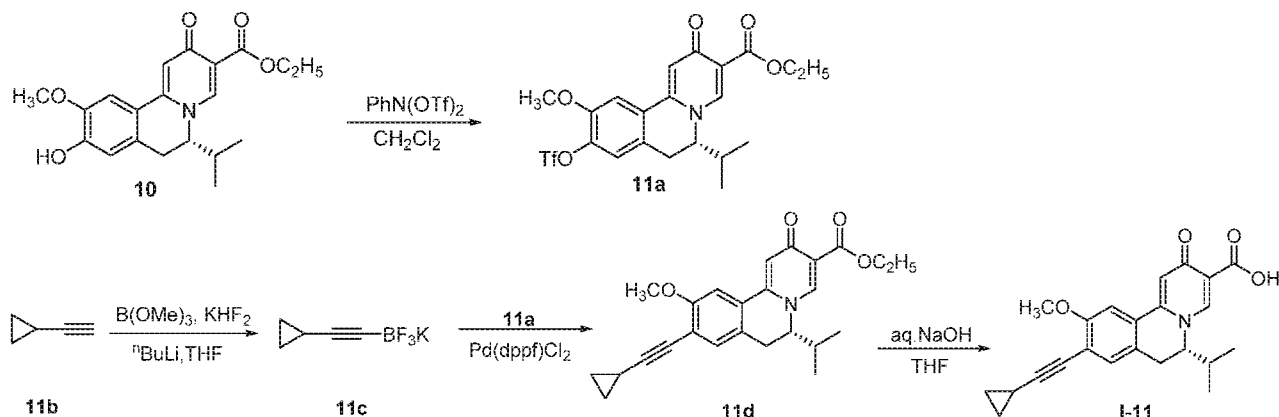
化合物 I-10 的制备: 将化合物 10a (300 mg, 0.71 mmol) 溶于 10mL 四氢呋喃和 5mL 水中, 加入 1N 氢氧化钠水溶液(2.8 mL, 2.8 mmol), 室温搅拌 16 小时, TLC 监测反应完毕。用 1N 盐酸调至 pH=1-2, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得粗品 300 mg。将该粗品溶于 2mL 乙醇中, 加热回流 20 分钟后冷却至室温, 加入 30mL 乙醚, 搅拌 30 分钟。抽滤, 烘干得化合物 I-10 (110 mg, 39.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.03-3.07 (d, *J* = 16Hz, 1H), 1.81-2.00 (m, 6H), 1.61-1.67 (m, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 398.2 (M+H)⁺。

实施例 17. 制备 9-(环戊氧基)-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-10-rac)



按照实施例 16 的方法, 得到 I-10-rac。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.03-3.07 (d, *J* = 16Hz, 1H), 1.81-2.00 (m, 6H), 1.61-1.67 (m, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 398.2 (M+H)⁺。

实施例 18. 制备(S)-9-(环丙基乙炔基)-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-11)



化合物 11a 的制备: 化合物 10 (0.50 g, 1.40 mmol) 溶于 10mL 二氯甲烷, 加入三乙胺 (0.42 g, 4.2 mmol), 滴加 N-苯基双(三氟甲磺酸亚胺) (0.75 g, 2.1 mmol) 的二氯甲烷溶液(6 mL), 约 3 分钟滴完, 在 0℃ 搅拌 30 分钟后回到室温, 在室温下搅拌 2 小时, 真空浓缩, 粗品经过柱层析纯化得到化合物 11a (0.60 g, 87.6%)。

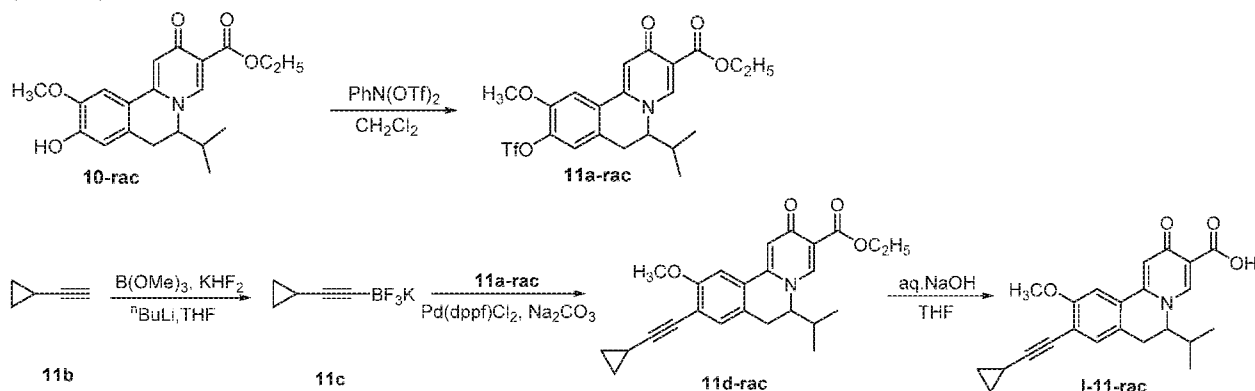
化合物 11c 的制备: 化合物 11b (1.32 g, 20 mmol) 溶于 40mL 无水四氢呋喃中, 氮气置换 3 次, 冷却至 -78℃, 搅拌 1 小时, 加入硼酸三甲酯(4.67 g, 45 mmol), 在 -78℃ 搅拌 1 小时后回到 -20℃, 在 -20℃ 搅拌 1 小时, 加入饱和氟氢化钾饱和溶液(14.06 g, 0.18 mol), 剧烈搅拌 1 小时, 回到室温搅拌 1 小时后, 溶剂在减压条件除去, 得到白色固体, 真空干燥, 产品溶于 40mL 热丙酮, 过滤, 滤液旋干, 固体溶于 5mL 丙酮, 加热至回流, 加入 50mL 乙醚, 冷却至 0℃, 过滤, 滤饼真空干燥得到化合物 11c (1.72 g, 50%)。

化合物 11d 的制备: 将化合物 11a (0.25 g, 0.51 mmol), 化合物 11c (0.12 g, 0.66 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.051

mmol)和碳酸钠 (0.11g, 1.02 mmol) 加入到 12mL 甲基叔丁基醚和 3mL 水的混合溶剂中, 氮气置换 3 次, 加热至 100 °C 反应 3 小时, TLC 显示反应完全, 反应液直接柱层析得到化合物 11d (98 mg, 47.1%)。

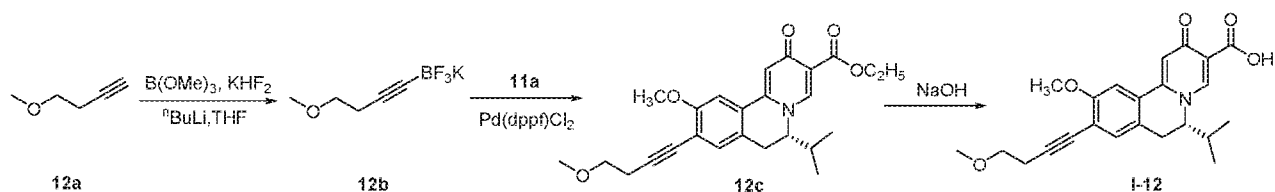
化合物 I-11 的制备: 化合物 11d (98 mg, 0.24 mmol)溶于 3mL 四氢呋喃, 加入 1N 氢氧化钠水溶液(1.3 mL, 1.3 mmol), 室温反应 18 小时。加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 然后二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品用乙酸乙酯与甲基叔丁基醚重结晶得到化合物 I-11 (32 mg, 35.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.96-0.78 (m, 10H); ESI-MS *m/z* 378.2 (M+H)⁺。

实施例 19. 制备 9-(环丙基乙炔基)-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-11-rac)



按照实施例 18 的方法, 得到化合物 I-11-rac。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.96-0.78 (m, 10H); ESI-MS *m/z* 378.2 (M+H)⁺。

实施例 20. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-12)



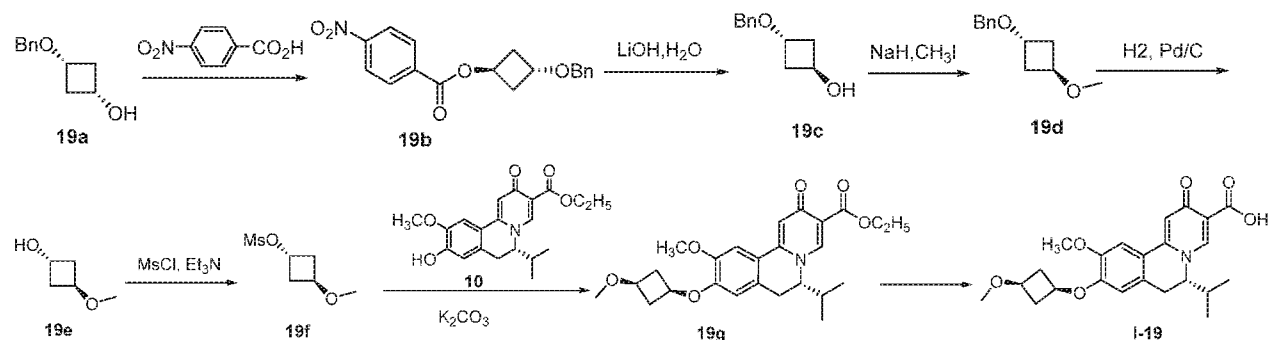
化合物 12b 的制备: 化合物 12a (1.30 g, 15.0 mmol)溶于 30mL 无水四氢呋喃中, 氮气置换 3 次, 冷却至 -78 °C, 搅拌 1 小时, 加入硼酸三甲酯(2.34 g, 22.0 mmol), 在 -78 °C 搅拌 1 小时后回到 -20 °C, 在 -20 °C 搅拌 1 小时, 加入氟氢化钾饱和溶液(7.03 g, 90.0 mmol), 剧烈搅拌 1 小时, 回到室温搅拌 1 小时后, 溶剂在减压条件去除, 得到白色固体, 真空干燥, 产品溶于 40mL 热丙酮, 过滤, 滤液旋干, 固体溶于 5mL 丙酮, 加热至回流, 加入 50mL 乙醚, 冷却至 0 °C, 过滤, 滤饼真空干燥得到固体(0.32 g, 11.2%), 即为化合物 12b。

化合物 12c 的制备: 将化合物 11a (120 mg, 0.25 mmol), 化合物 12b (71mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0.025 mmol), 碳酸钠 (78 mg, 0.74 mmol) 加入到 9mL 乙二醇二甲醚和 2mL 水中, 氮气置换 3 次, 加热至 100 °C, 反应 3 小时, TLC 显示反应完全, 反应液直接柱层析得到化合物 12c (55 mg, 52.0%)。

化合物 I-12 的制备: 往化合物 12c (55 mg, 0.13 mmol)的 THF(3 mL)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(1.28 mL, 1.28 mmol), 室温反应 18 小时。加入 1N 盐酸调节至 pH=1-2, 二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品用制备色谱纯化得到化合物 I-12 (11mg, 21.4%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.49-8.48 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.17 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.44 (s, 3H),

3.32-3.25 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ESI-MS m/z 396.2 (M+H)⁺.

实施例 21. 制备(S)-6-异丙基-10-甲氧基-9-((1*S*, 3*R*)-3-甲氧基环丁氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3-羧酸 (I-19)



化合物 19b: 化合物 19a(1.60 g, 8.99 mmol), 对硝基苯甲酸(1.50 g, 8.99 mmol) 和三苯基膦(4.24 g, 16.18 mmol)混合溶于 10mL 无水 THF, 氮气置换 3 次后, 冰水浴下滴加偶氮二甲酸二乙酯(2.35g, 13.48 mmol)到体系中, 室温搅拌 19 小时, 旋干得到粗品, 直接柱层析(PE→PE:EA=50:1)得到固体 2.43 g, 收率: 83.0%。

化合物 19c: 化合物 19b(2.43 g, 7.43 mmol)溶于 THF(3ml) 和甲醇(1ml), 加入氢氧化锂(1.873g, 44.6 mmol)的水溶液(10 mL), 室温搅拌 4 小时, 减压浓缩有机溶剂, 乙酸乙酯萃取(100ml×3), 合并乙酸乙酯层, 依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩得到粗产品 1.11 g。

化合物 19d: 化合物 19c(1.11 g, 6.21 mmol)溶于 15mL 无水 THF, 加入氢化钠 (0.30 g, 12.42 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入碘甲烷(1.15g, 8.07 mmol), 加料完毕后, 室温搅拌 2 小时, 然后加入 10mL 水淬灭, 加入乙酸乙酯萃取 (30 ml×3), 合并乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥, 滤液直接拌硅胶柱层析(PE: EA= 30:1)得到 1.10g 化合物。收率: 92.1%。

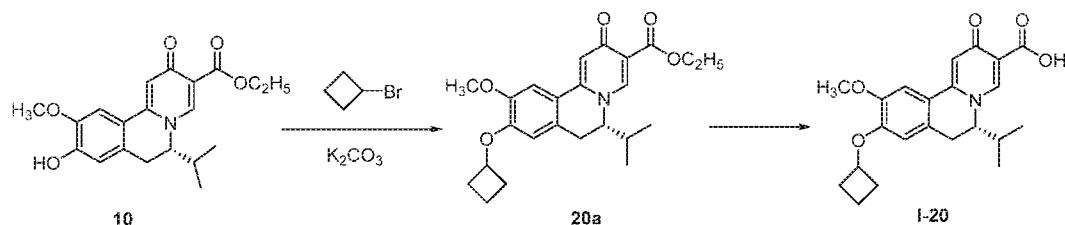
化合物 19e: 化合物 19d(1.10g, 5.72 mmol)溶于 10mL 甲醇, 加入 Pd/C (0.325 g), 加入 1 滴浓盐酸, 氢气真空置换 3 次, 室温加氢 18 小时, 过滤, 滤液真空浓缩得到产品 0.56 g。收率: 95.9%。

化合物 19f: 化合物 19e (0.560 g, 5.49 mmol)溶于 8mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(1.39 g, 13.72 mmol), 冰水浴下缓慢加入甲磺酰氯(0.94 g, 8.23 mmol), 混合物室温搅拌 2 小时, 旋干, 加入 30mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 ml×2), 有机相合并, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 滤液旋干, 得到粗产品 0.910 g。

化合物 19g: 化合物 10 (0.30 g, 0.84 mmol)和化合物 19f(0.23 g, 1.26 mmol)溶于 6mL DMF 中, 加入碳酸钾(0.35 g, 2.52 mmol), 在 90 °C 反应 18 小时。反应结束后倒入水中, 乙酸乙酯萃取(50 ml×4), 合并乙酸乙酯层, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 得到粗产品 0.42 g。

化合物 I-19: 化合物 19g (0.42 g, 0.95 mmol)溶于 5mL THF 中, 加入 10%氢氧化钠水溶液 (0.30 g, 7.50 mmol), 反应 18 小时, 用 1N 盐酸将 pH 调至 1-2, 用二氯甲烷萃取(40 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 干燥浓缩后, 粗品用乙酸乙酯与甲基叔丁基醚重结晶得到产品 0.170 g。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ESI-MS m/z 414.2 (M+H)⁺

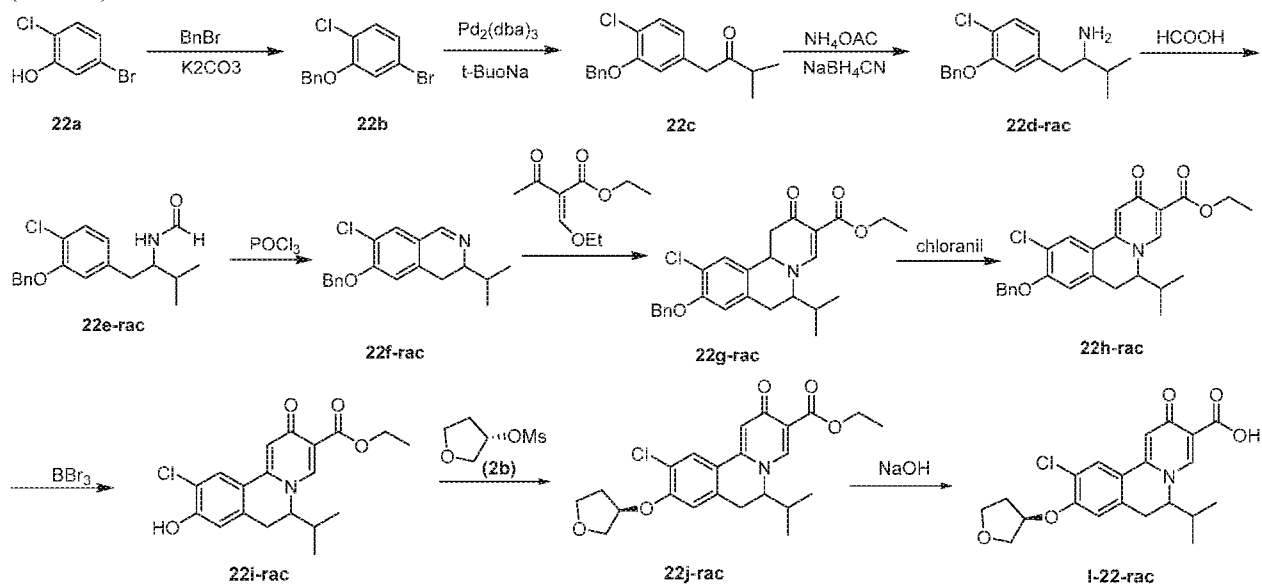
实施例 22. 制备(S)-9-环丁氧基-6-异丙基-10-甲氧基-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*a*]异喹啉-3-羧酸 (I-20)



化合物 20a: 化合物 10 (0.100 g, 0.28 mmol) 和溴代环丁烷 (0.075 g, 0.56 mmol) 溶于 DMF (4 ml), 加入碳酸钾 (0.116 g, 0.84 mmol), 在 90 °C 反应 18 小时。反应结束后倒入水中, 乙酸乙酯萃取 (50 ml×4), 合并乙酸乙酯层, 依次用水洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 得到粗产品 63mg。Yield: 54.6%。

化合物 1-20: 化合物 20a (0.063 g, 0.15 mmol) 溶于 3mL THF, 加入 10% 氢氧化钠水溶液 (0.200 g, 5 mmol), 室温反应 18 小时, 用 1N 盐酸将 pH 调至 1-2, 用二氯甲烷萃取 (40 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 干燥浓缩后, 粗品用乙酸乙酯与甲基叔丁基醚重结晶得到产品 15mg。收率: 25.5%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.50 (d, *J* = 0.8Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.41-3.26 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.37-3.20 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 384.2 (M+H)⁺

实施例 23. 制备 10-氯-6-异丙基-2-氧代-9-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-α]异喹啉-3-羧酸 (1-22-rac)



化合物 22b: 将化合物 1 (2.07g, 10 mmol) 溶于 20mL 乙腈中, 加入苄溴 (2.05g, 12 mmol) 和碳酸钾 (2.76g, 20 mmol)。于 80 °C 加热搅拌 16 小时, 反应结束后加入 50mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用 50mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 干燥后浓缩, 柱层析纯化得产物 3.00g。收率: 100%。

化合物 22c: 将化合物 22b (3.00g, 10mmol) 溶于 50mL THF 中, 加入 Pd₂(dba)₃ (185mg, 0.2mmol), Xantphos (234mg, 0.4mmol) 和叔丁醇钠 (1.55g, 16.2mmol)。氮气置换 3 次, 加入 4-甲基-2-丁酮 (1.74g, 20.2 mmol), 于 60 °C 加热搅拌 6 小时。加入硅胶拌样, 色谱柱纯化得产物 2.70g。收率: 89.4%。

化合物 22d-rac: 将化合物 22c (2.70g, 8.94 mmol) 溶于 50mL 甲醇中, 加入醋酸铵 (6.90g, 89.4 mmol) 和氰基硼氢化钠 (1.12g, 17.88 mmol), 室温搅拌 16 小时。浓缩甲醇, 加入 NaOH 水溶液 (1.40g 氢氧化钠溶于 60mL 水) 和 50mL DCM, 搅拌 20 分钟。分液, 水层用 DCM 萃取 (50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品 2.70g, 直接用于下一步反应。

化合物 22e-rac: 将化合物 22d-rac (2.70g, 8.94 mmol)溶于 30mL 二氧六环中, 加入甲酸(3.50g, 44.7 mmol), 加热回流 3 小时。冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 3.20g, 直接用于下一步反应。

化合物 22f-rac: 将化合物 22e-rac (3.20g, 8.86 mmol)溶于 50mL 乙腈中, 加入三氯氧磷(1.63g, 10.64 mmol), 室温搅拌 16 小时。将反应液缓慢倒入 50mL 水中, 浓缩乙腈, 用氨水将 pH 调至 8-9, 加入 50mL DCM, 分液, 水层用 DCM 萃取(50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 浓缩, 加入硅胶拌样, 色谱柱纯化得产物 1.80g。收率: 64.8%。

化合物 22g-rac: 将化合物 22f-rac (1.80g, 5.74 mmol)溶于 20mL 乙醇和 3mL 水中, 加入 2-乙氧亚甲基乙酰乙酸乙酯(3.20g, 17.2mmol), 于 80℃加热搅拌 4 小时。浓缩乙醇和水得粗品 3.60g, 直接用于下一步反应。

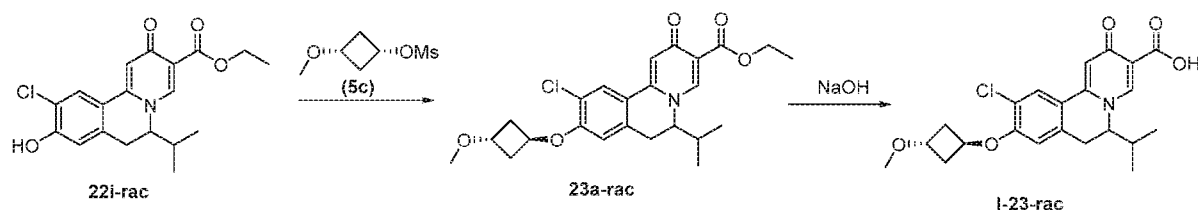
化合物 22h-rac: 将化合物 22g-rac (3.60g, 7.96 mmol)溶于 40mL 乙二醇二甲醚中, 加入四氯苯醌(1.96g, 7.96 mmol), 置于 55℃加热搅拌 3 小时。加入硅胶拌样, 色谱柱纯化得产品 2.20g。收率: 61.2%。

化合物 22i-rac: 将化合物 22h-rac (2.10g, 4.65 mmol)溶于 30mL 干燥的二氯甲烷中, 置于冰水浴中冷却, 缓慢滴加三溴化硼(2.33g, 9.29 mmol), 冷却搅拌 2 小时。将反应液缓慢倒入 50mL 冰水中, 加入 50mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取(50 mL×2), 合并有机层, 依次用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗。干燥后浓缩得粗品 900mg, 直接用于下一步反应。

化合物 22j-rac: 将化合物 22i-rac (218mg, 0.60 mmol)溶于 20mL DMF 中, 加入中间体 2b (100mg, 0.60 mmol)和碳酸钾(166mg, 1.20 mmol)。于 85℃加热搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入 60mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 干燥后浓缩得粗品 300mg, 直接用于下一步反应。

化合物 I-22-rac: 将化合物 22j-rac (200mg, 0.46 mmol)溶于 10mL 四氢呋喃和 5mL 水中, 加入氢氧化钠(74mg, 1.85 mmol), 室温搅拌 16 小时。用 1N 盐酸将 pH 调至 1 到 2, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 干燥后浓缩, 粗品经制备板纯化得产物 34mg。收率: 18.3%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74-6.76 (d, J = 6.0Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.91-4.10 (m, 4H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.11-3.15 (d, J = 15.6Hz, 1H), 2.21-2.31 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 0.94-0.95 (d, J = 6.4Hz, 3H), 0.82-0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H)。ESI-MS m/z 404.1 (M+H)⁺。

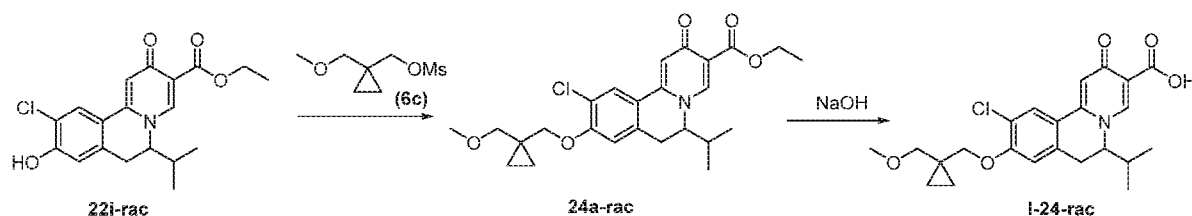
实施例 24. 制备 10-氯-6-异丙基-9-((1R, 3R)-3-甲氧基环丁氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-23-rac)



化合物 23a-rac: 将化合物 22i-rac (80mg, 0.25 mmol)溶于 5mL DMF 中, 加入中间体 5c (90mg, 0.50 mmol)和碳酸钾(166mg, 1.20 mmol)。于 85℃加热搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入 60mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 干燥后浓缩得粗品 100mg, 直接用于下一步反应。

化合物 I-23-rac: 将化合物 23a-rac (100mg, 0.22 mmol)溶于 10mL 四氢呋喃和 5mL 水中, 加入氢氧化钠(40mg, 1.00 mmol), 室温搅拌 16 小时。用 1N 盐酸将 pH 调至 1 到 2, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 干燥后浓缩, 粗品经制备板纯化得产物 17 mg。收率: 18.5%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.33 (m, 4H, overlap), 3.13 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); ESI-MS m/z 418.2 (M+H)⁺。

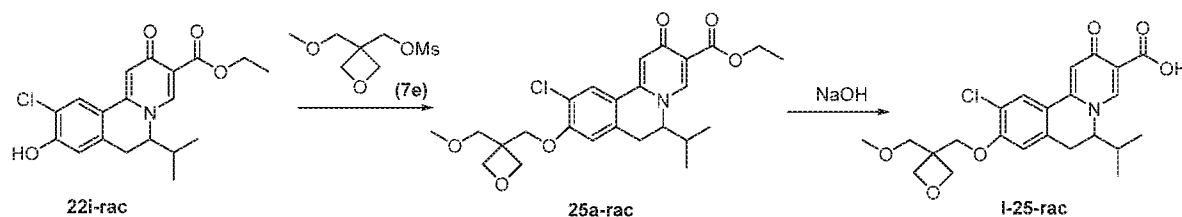
实施例 25. 制备 10-氯-6-异丙基-9-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-24-rac)



化合物 24a-rac: 将化合物 22i-rac (80mg, 0.25 mmol) 溶于 5mL DMF 中, 加入中间体 6c (90mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (138mg, 1.00 mmol)。于 85℃ 加热搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入 60mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 干燥后浓缩得粗品 110mg, 直接用于下一步反应。

化合物 I-24-rac: 将化合物 24a-rac (110mg, 0.24 mmol) 溶于 10mL 四氢呋喃和 5mL 水中, 加入氢氧化钠 (40mg, 1.00 mmol), 室温搅拌 16 小时。用 1N 盐酸将 pH 调至 1 到 2, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取 (30 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 干燥后浓缩, 粗品经制备板纯化得产物 23 mg。收率: 22.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (m, 2H), 0.66 (m, 2H); ESI-MS *m/z* 432.1 (M+H)⁺。

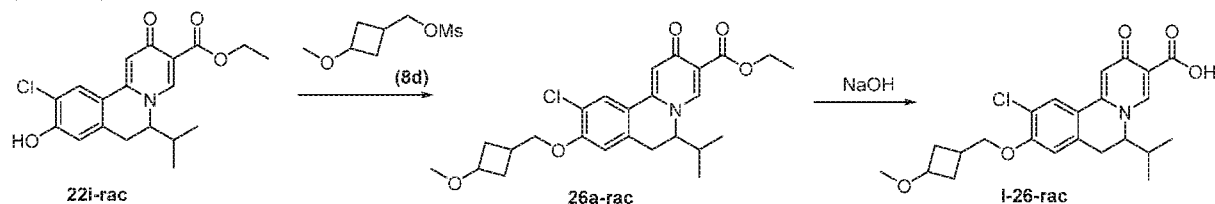
实施例 26. 制备 10-氯-6-异丙基-9-((3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-25-rac)



化合物 25a-rac: 将化合物 22i-rac (80mg, 0.25 mmol) 溶于 5mL DMF 中, 加入中间体 7e (105mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (136mg, 1.00 mmol)。于 85℃ 加热搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入 60mL 水和 50mL 乙酸乙酯, 分液, 水层用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 干燥后浓缩得粗品 105mg, 直接用于下一步反应。

化合物 I-25-rac: 将化合物 25a-rac (105mg, 0.22 mmol) 溶于 10mL 四氢呋喃和 5mL 水中, 加入氢氧化钠 (40mg, 1.00 mmol), 室温搅拌 16 小时。用 1N 盐酸将 pH 调至 1 到 2, 加入 20mL 二氯甲烷, 分液, 水层用二氯甲烷萃取 (30 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 干燥后浓缩, 粗品经制备板纯化得产物 21 mg。收率: 21.3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* 448.1 (M+H)⁺。

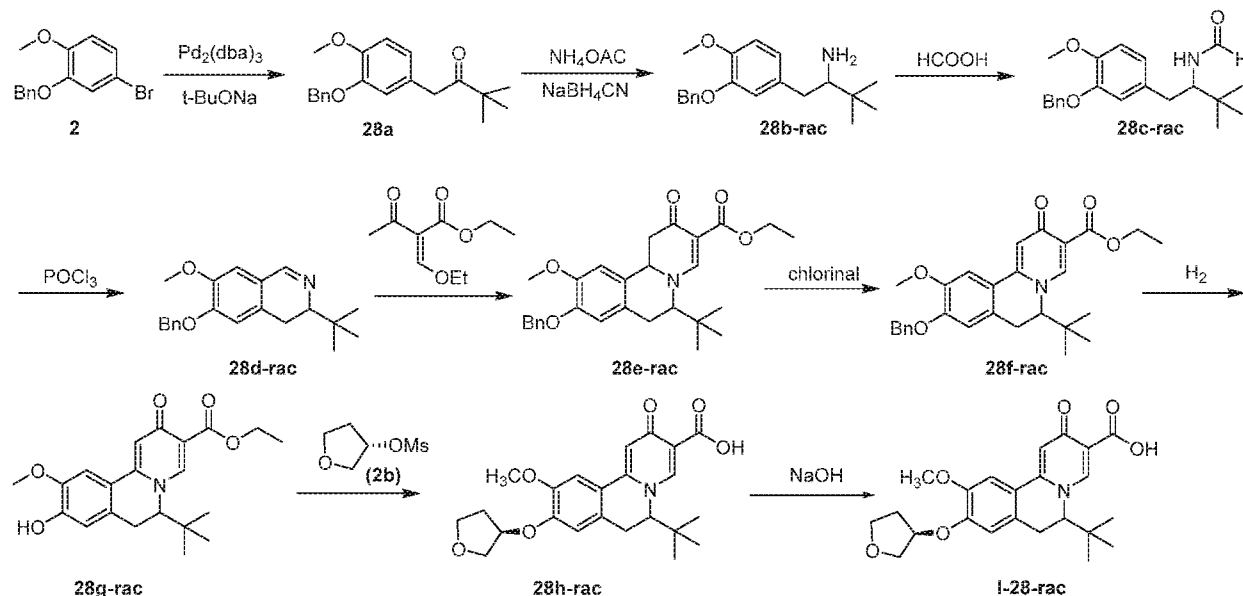
实施例 27. 制备 10-氯-6-异丙基-9-((3-甲氧基环丁基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-26-rac)



化合物 26a-rac: 将化合物 22i-rac (186mg, 0.52 mmol) 溶于 20mL DMF 中, 加入中间体 8d (100mg, 0.52 mmol) 和碳酸钾 (142mg, 1.04 mmol)。于 85℃ 加热搅拌 3 小时, 冷却至室温, 加入 60mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 干燥后浓缩得粗品 200mg, 直接用于下一步反应。

化合物 I-26-rac: 将化合物 26a-rac(200mg, 0.44 mmol)溶于 10mL THF 和 5mL 水中, 加入氢氧化钠(70mg, 1.74 mmol), 室温搅拌 16 小时。浓缩 THF, 用 1N 盐酸将 pH 调至 1 到 2, 用 DCM 萃取(30 mL×3), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 干燥后浓缩。粗产品经制备板纯化得产物 12mg。收率: 6.32%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.79(s, 1H), 4.06-4.10(m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.83-3.87(m, 1H), 3.34-3.39(m, 1H), 3.25(s, 1H), 3.10-3.14(d, *J* = 16.4Hz, 1H), 2.37-2.52(m, 3H), 1.80-1.89(m, 2H), 1.21(s, 1H), 0.94-0.95(d, *J* = 6.4Hz, 3H), 0.81-0.83(d, *J* = 6.8Hz, 3H)。ESI-MS *m/z* 432.2 (M+H)⁺。

实施例 28. 制备 6-(叔丁基)-10-甲氧基-2-氧代-9-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸 (I-28-rac)



化合物 28a: 将化合物 2(4.40g, 15 mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中, 加入 Pd₂(dba)₃(275mg, 0.3 mmol), Xantphos (347mg, 0.6 mmol)和叔丁醇钠(2.30g, 24 mmol)。氮气置换 3 次, 加入频哪酮(3.00g, 15 mmol), 于 60℃加热搅拌 6 小时。加入硅胶拌样, 柱纯化得产物 3.30 g。收率: 70.7%。

化合物 28b-rac: 将化合物 28a(3.30g, 10.6 mmol)溶于 50mL 甲醇中, 加入醋酸铵(8.14g, 0.11 mol)和氰基硼氢化钠(995mg, 15.8 mmol), 温搅拌 16 小时。浓缩甲醇, 加入 NaOH 水溶液(1.40g 氢氧化钠溶于 60mL 水)和 50mL DCM, 搅拌 20 分钟。分液, 水层用 DCM 萃取(50 mL×2), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品 3.40g, 直接用于下一步反应。

化合物 28c-rac: 将化合物 28b-rac(3.40g, 10.9 mmol)溶于 50mL 二氧六环中, 加入甲酸(2.51g, 54.5 mmol), 加热回流 3 小时。冷却至室温, 加入 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 3.40g, 直接用于下一步反应。

化合物 28d-rac: 将化合物 28c-rac (3.40g, 10 mmol)溶于 50mL 乙腈中, 加入三氯氧磷(1.85g, 12 mmol), 室温搅拌 16 小时。将反应液缓慢倒入 50mL 水中, 浓缩乙腈, 用氨水将 pH 调至 8-9, 然后用 DCM 萃取(50 mL×3), 合并有机层, 用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 3.20g, 直接用于下一步反应。

化合物 28e-rac: 将化合物 28d-rac(3.20g, 9.9 mmol)溶于 40mL 乙醇和 5mL 水中, 加入 2-乙氧亚甲基乙酰乙酸乙酯(5.50g, 29.7 mmol), 于 80℃加热搅拌 4 小时。浓缩乙醇和水得粗品 6.40g, 直接用于下一步反应。

化合物 28f-rac: 将化合物 28e-rac(6.40g, 13.8 mmol)溶于 40mL 乙二醇二甲醚中, 加入四氯苯醌(3.40g, 13.8 mmol), 于 55℃加热搅拌 3 小时。加入硅胶拌样, 柱层析纯化得产品 3.20g。收率: 50.2%。

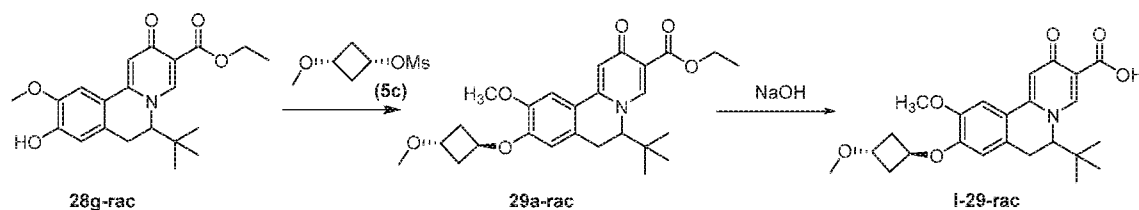
化合物 28g-rac: 将化合物 28f-rac(3.2g, 6.9 mmol)溶于 50mL 甲醇中, 加入 200mg Pd/C。氮气置换 4 次, 室温搅

拌 16 小时。垫硅藻土抽滤，浓缩得粗产品 2.40g。

化合物 28h-rac: 将化合物 28g-rac(223mg, 0.60 mmol)溶于 20mL DMF 中，加入中间体 2b (100mg, 0.60 mmol) 和碳酸钾(166mg, 1.20 mmol)。于 85℃加热搅拌 3 小时，冷却至室温，加入 60mL 水和 50mL 乙酸乙酯，分液，水层用 50mL 乙酸乙酯萃取，合并有机层，用饱和氯化钠洗一次，浓缩得粗品 300mg，直接用于下一步反应。

化合物 I-28-rac: 将化合物 28h-rac (300mg, 0.68 mmol)溶于 10mL THF 和 5mL 水中，加入氢氧化钠(109mg, 2.72 mmol)，室温搅拌 16 小时。用 1N 盐酸将 pH 调至 1 到 2，用 DCM 萃取(30 mL×3)，合并有机层，用饱和氯化钠洗一次，干燥后浓缩，粗产品经制备板纯化得产物 100mg。收率: 35.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.65-6.66 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.01-4.06 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.14-3.18 (d, *J* = 16.8Hz, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 0.81 (s, 9H). ESI-MS *m/z* 414.2 (M+H)⁺.

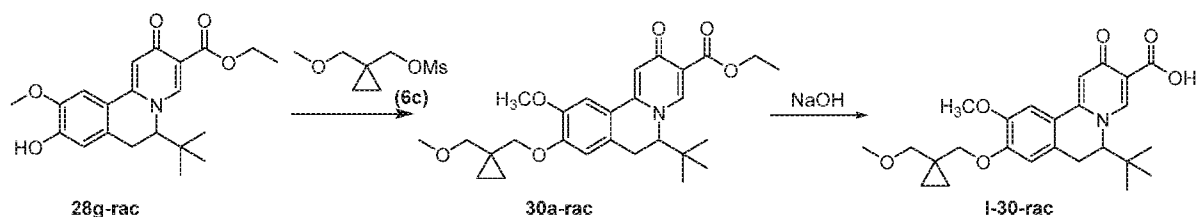
实施例 29. 制备 6-(叔丁基)-10-甲氧基-9-((1R, 3R)-3-甲氧基环丁氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸 (I-29-rac)



化合物 29a-rac: 将化合物 28g-rac (65 mg, 0.18 mmol)，化合物 5c (47 mg, 0.26 mmol)和碳酸钾(50 mg, 0.36 mmol)加入到 5 mL DMF 中，置换氮气 3 次，于 90 °C 加热搅拌反应 3 小时。反应完毕后加水稀释，用乙酸乙酯萃取 (20mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品 75mg。

化合物 I-29-rac: 将化合物 29a-rac (75mg, 0.16 mmol)溶于 4 mL 四氢呋喃中，加入氢氧化钠 45 mg 和水 1 mL，于 50 °C 搅拌反应 3 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右，二氯甲烷萃取(20mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩后薄层层析得产品 10 mg。收率: 14.6%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.45(s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 3H), 0.82 (s, 9H); ESI-MS *m/z* 428.2 (M+H)⁺

实施例 30. 制备 6-(叔丁基)-10-甲氧基-9-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-*α*]异喹啉-3-羧酸 (I-30-rac)

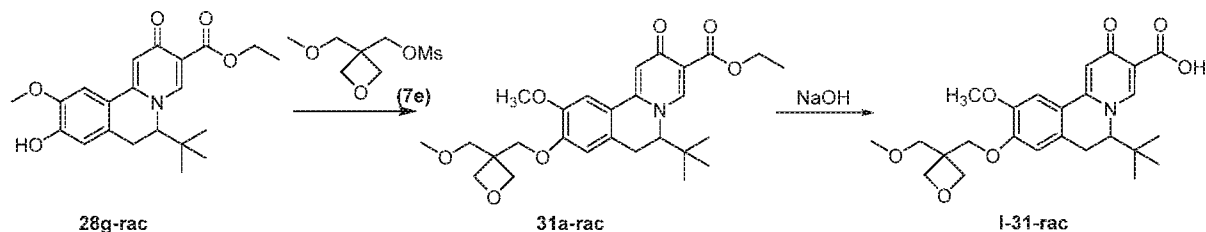


化合物 30a-rac: 将化合物 28g-rac (85 mg, 0.23 mmol)，化合物 6c (89 mg, 0.46 mmol)和碳酸钾(63 mg, 0.46 mmol)加入到 5 mL DMF 中，置换氮气 3 次，于 90 °C 加热搅拌反应 3 小时。反应完毕后加水稀释，用乙酸乙酯萃取 (20mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品 97mg。

化合物 I-30-rac: 将化合物 29a-rac (97mg, 0.21mmol)溶于 4 mL 四氢呋喃中，加入氢氧化钠 45 mg 和水 1 mL，于 50 °C 搅拌反应 3 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右，二氯甲烷萃取(20mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩后薄层层析得产品 26 mg。收率: 28.1%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.45(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.69-0.65 (m, 4H); ESI-MS *m/z* 442.2 (M+H)⁺。

实施例 31. 制备 6-(叔丁基)-10-甲氧基-9-((3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并

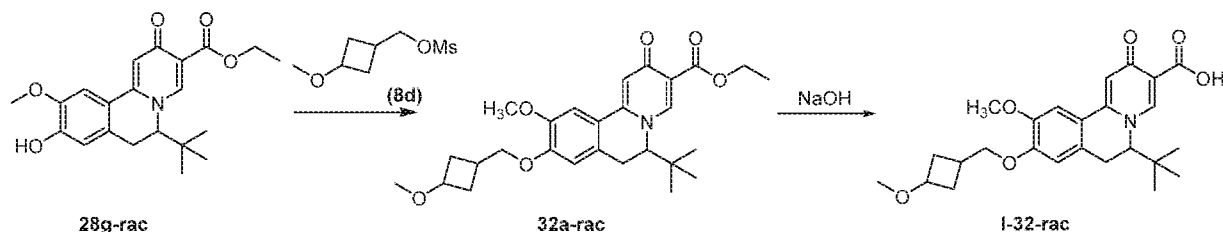
[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-31-rac)



化合物 31a-rac: 将化合物 28g-rac (65 mg, 0.18 mmol), 化合物 7e (55 mg, 0.26 mmol) 和碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol) 加入到 5 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 3 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 87mg。

化合物 I-31-rac: 将化合物 31a-rac (87mg, 0.18 mmol) 溶于 4 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 45 mg 和水 1 mL, 于 50 °C 搅拌反应 3 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 10 mg。收率: 12.1%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.46(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.79(s, 1H), 4.61 (m, 4H), 4.27 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 0.83 (s, 9H); ESI-MS *m/z* 458.2 (M+H)⁺。

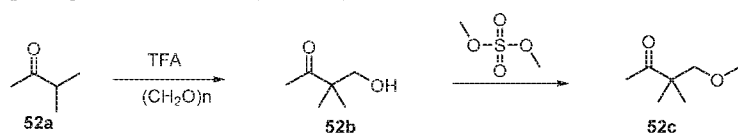
实施例 32. 制备 6-(叔丁基)-10-甲氧基-9-((3-甲氧基环丁基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-32-rac)

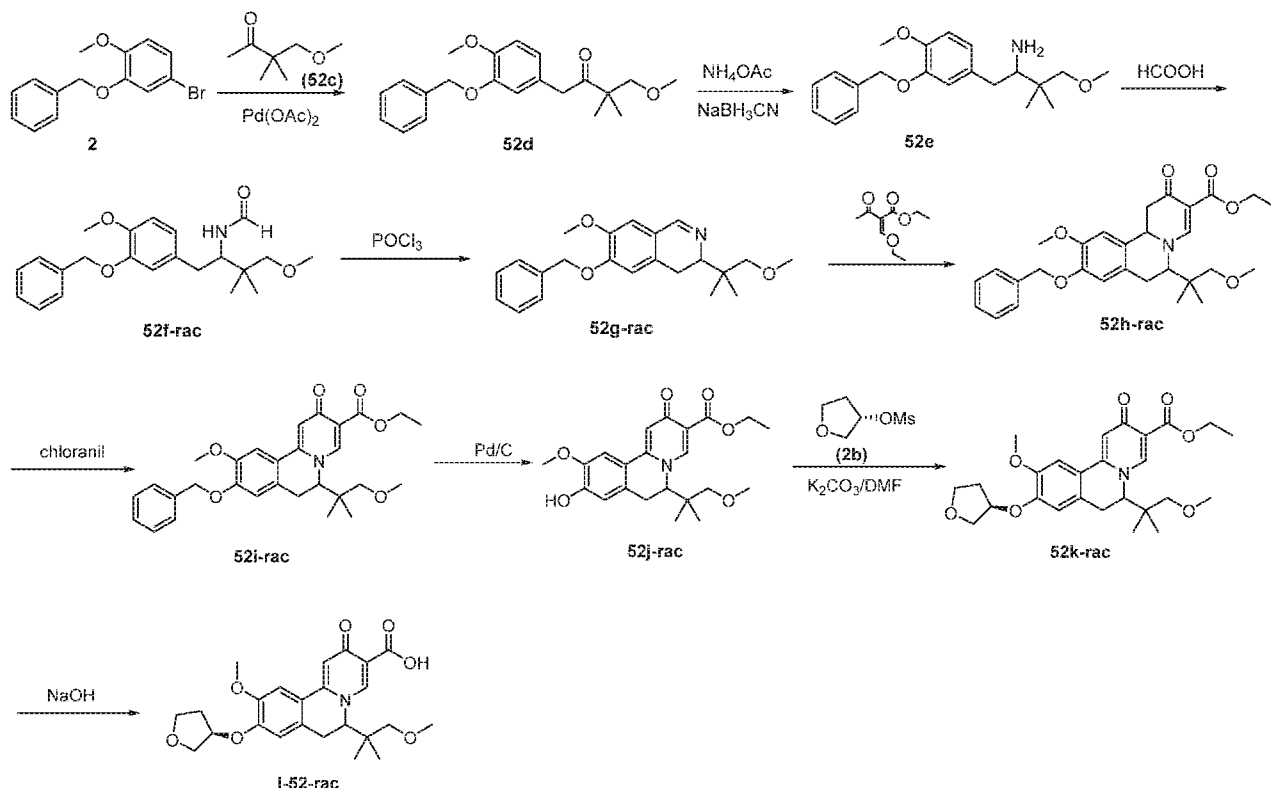


化合物 32a-rac: 将化合物 28g-rac (191mg, 0.52 mmol), 化合物 8d (100 mg, 0.52 mmol) 和碳酸钾 (142 mg, 1.03 mmol) 加入到 10 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 5 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得粗产品 200mg。

化合物 I-32-rac: 将化合物 32a-rac (200mg, 0.43 mmol) 溶于 10mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 102 mg 和水 5 mL, 于 35 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 70 mg。收率: 36.8%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.03-4.08 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.15-3.19 (d, *J* = 15.2Hz, 1H), 2.22-2.55 (m, 3H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.82 (s, 9H). ESI-MS *m/z* 442.2 (M+H)⁺。

实施例 33. 制备 10-甲氧基-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-2-氧代-9-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-52-rac)





化合物 52b: 将化合物 52a (10.0 g, 0.12 mol) 溶于 18 mL 三氟乙酸中, 加入 3.48g 多聚甲醛, 80 °C 条件下搅拌反应 7 小时, 冷却后加入 500 mL 饱和碳酸氢钠水溶液搅拌反应 6 小时。然后二氯甲烷萃取(100 mL×5), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩并样, 硅胶柱层析(PE: EA = 5:1)得产品 5.0 g。收率: 35.8%。

化合物 52c: 往化合物 52b(5.0 g, 0.043 mol)中加入硫酸二甲酯 5.5 mL, 然后加入 20N 氢氧化钠水溶液 3 mL, 40 °C 搅拌反应 16 小时。TLC 监测原料反应完毕, 用乙醚萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩蒸干得 1.00g 粗产品。

化合物 52d: 将化合物 2(1.00 g, 3.41 mmol), 化合物 52c(0.89 g, 6.82 mmol), 醋酸钯(12 mg, 1.5 % mol), Xphos(2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯, 49 mg, 3 % mol)和 1M LiHMDS(10.2 mL, 10.2 mmol) 溶于 10 mL 二氧六环中, 氮气保护下置换气 3 次, 70 °C 条件下加热反应 3 小时, 反应完毕后旋干反应溶剂, 硅胶柱层析 PE:EA = 5:1 得产品 0.62 g。收率: 53.4%。

化合物 52e: 将化合物 52d(0.62 g, 1.82 mmol)溶于 5 mL 甲醇中, 加入醋酸铵(1.40 g, 18.2 mmol)搅拌反应 30 分钟, 加入氰基硼氢化钠(0.23 g, 3.64 mmol), 于 60 °C 搅拌反应 16 小时。反应完毕后加入 2N 氢氧化钠溶液 50 mL, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩蒸干得 0.63g 粗产品。

化合物 52f-rac: 将化合物 52e(0.63 g, 1.84 mmol)溶于 5 mL 二氧六环中, 加入 1.0 mL 甲酸, 0.5 mL 原甲酸三乙酯, 加热回流搅拌反应 48 小时。反应结束后旋干反应溶剂, 二氯甲烷萃取(20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩蒸干得 0.60g 粗产品。

化合物 52g-rac: 将化合物 52f-rac(0.60 g, 1.62 mmol)溶于 5 mL 乙腈中, 冰浴条件下缓慢滴加三氯氧磷(0.30 mL, 3.24 mmol), 滴毕油浴 60 °C 反应 1 小时。反应完毕后旋干反应溶剂, 二氯甲烷萃取(20mL×3), 有机相合并, 饱和碳酸氢钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 0.58g 粗产品。

化合物 52h-rac: 将化合物 52g-rac(0.58 g, 1.64 mmol)和 2-乙氧亚甲基乙酰乙酸乙酯(0.92 g, 4.92 mmol)溶于 6 mL 乙醇中, 加入 2 mL 水, 加热回流搅拌反应 48 小时, 反应完毕后旋干反应溶剂得 1.17g 粗产品。

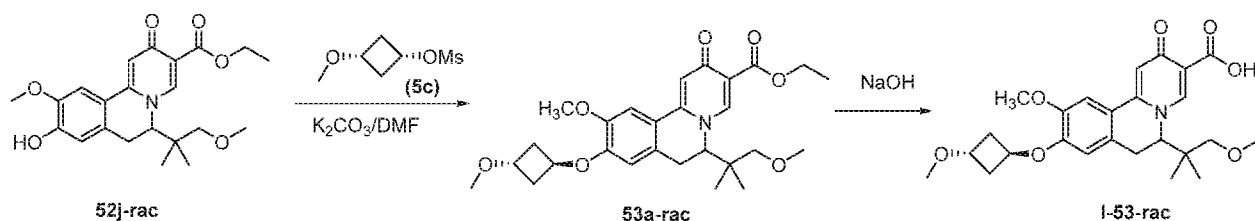
化合物 52i-rac: 将化合物 52h-rac (1.17 g, 2.36 mmol) 和四氯苯醌 (0.35 g, 1.42 mmol) 溶于 15 mL 乙二醇二甲醚中, 加热回流搅拌反应 3 小时, 反应完毕后旋干反应溶剂, 硅胶柱层析得产品 475 mg。收率: 40.9%。

化合物 52j-rac: 将化合物 52i-rac (475 mg, 0.97 mmol) 溶于 15 mL 甲醇中, 加入钯碳 50 mg, 氢气保护下置换气 3 次。室温过夜搅拌反应, TLC 监测反应完毕, 抽滤, 滤液蒸干得产品 300 mg。收率: 77.3%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 8.35 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 7.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.37 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.38-1.24 (m, 3H), 0.95 (d, 3H, J = 4 Hz), 0.39 (d, 3H, J = 6.8 Hz)。

化合物 52k-rac: 将化合物 52j-rac (100 mg, 0.25 mmol), 化合物 2b (83 mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol) 加入到 5 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 5 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 薄层层析得产品 75 mg。收率: 40.0%。

化合物 I-52-rac: 将化合物 52k-rac (75 mg, 0.1 mmol) 溶于 3 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 32 mg 和水 1 mL, 于 35 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 30 mg。收率: 67.5%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 8.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.24-2.23 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.42 (s, 3H)。ESI-MS m/z 444.2 (M+H)⁺。

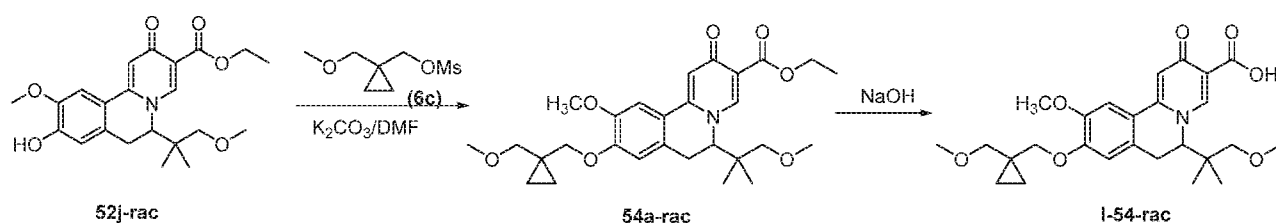
实施例 34. 制备 10-甲氧基-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-9-((1R, 3R)-3-甲氧基环丁氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-53-rac)



化合物 53a-rac: 将化合物 52j-rac (100 mg, 0.25 mmol), 化合物 5c (90 mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol) 加入到 5 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 5 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品 120 mg。

化合物 I-53-rac: 将化合物 53a-rac (120 mg, 0.25 mmol) 溶于 3 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 32 mg 和水 1 mL, 于 35 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 20 mg。收率: 17.5%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 8.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.41 (s, 3H)。ESI-MS m/z 458.2 (M+H)⁺。

实施例 35. 制备 10-甲氧基-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-9-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-54-rac)

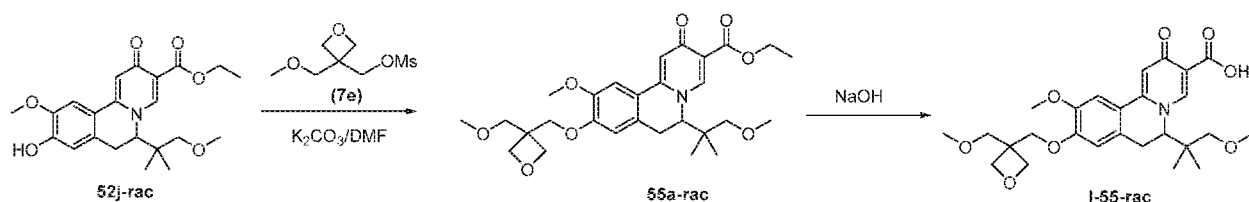


化合物 54a-rac: 将化合物 52j-rac (100 mg, 0.25 mmol), 化合物 6c (97 mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol)

加入到 5 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 5 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品 110mg。

化合物 I-54-rac: 将化合物 54a-rac (110 mg, 0.22mmol) 溶于 3 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 40 mg 和水 1 mL, 于 35 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 27 mg。收率: 26.1%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.57 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 3.07 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.71-0.63 (m, 4H), 0.43 (s, 3H); ESI-MS *m/z* 472.2 (M+H)⁺

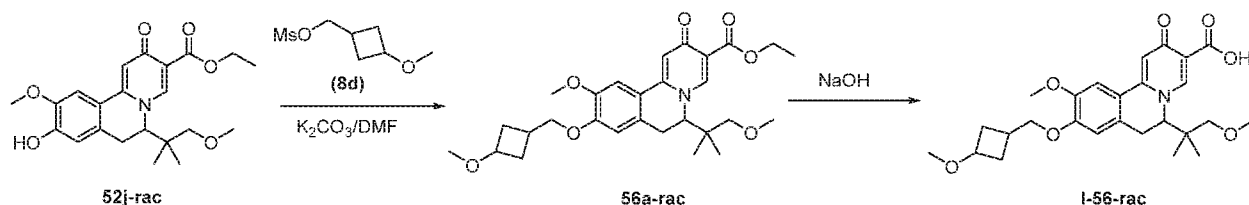
实施例 36. 制备 10-甲氧基-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-9-((3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-55-rac)



化合物 55a-rac: 将化合物 67j-rac (54 mg, 0.13 mmol), 化合物 7e (56 mg, 0.26 mmol) 和碳酸钾 (56 mg, 0.39 mmol) 加入到 5 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 5 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 100mg。

化合物 I-55-rac: 将化合物 55a-rac (100mg, 0.19mmol) 溶于 4 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 46 mg 和水 1 mL, 于 35 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 10 mg。收率: 10.8%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.64-4.51 (m, 5H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.39 (d, 7H, *J* = 18.8 Hz), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.43 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 488.2 (M+H)⁺

实施例 37. 制备 10-甲氧基-6-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-9-((3-甲氧基环丁基)甲氧基)-2-氧代-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 (I-56-rac)



化合物 56a-rac: 将化合物 52j-rac (100 mg, 0.25 mmol), 化合物 8d (96 mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol) 加入到 5 mL DMF 中, 置换氮气 3 次, 于 90 °C 加热搅拌反应 5 小时。反应完毕后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 60mg。收率: 40.0%。

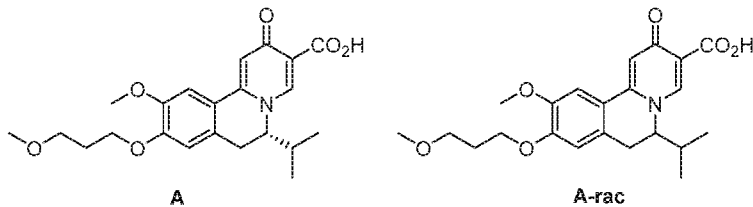
化合物 I-56-rac: 将化合物 56a-rac (60mg, 0.1 mmol) 溶于 4 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化钠 25 mg 和水 1 mL, 于 35 °C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后用 1N 盐酸调 pH 至 2-3 左右, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层层析得产品 40 mg。收率: 84.7%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.57 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.42 (s, 3H); ESI-MS *m/z* 472.2 (M+H)⁺

实施例 38. 体外生物活性研究

待测化合物:

本发明的化合物: 化合物 I-2、化合物 I-5、化合物 I-6、化合物 I-7、化合物 I-8、化合物 I-9、化合物 I-10、化合物 I-11、化合物 I-12、化合物 I-19、化合物 I-20、化合物 I-1-rac、化合物 I-2-rac、化合物 I-3-rac、化合物 I-4-rac、化合物 I-5-rac、化合物 I-6-rac、化合物 I-7-rac、化合物 I-8-rac、化合物 I-9-rac、化合物 I-10-rac、化合物 I-11-rac、化合物 I-22-rac、化合物 I-23-rac、化合物 I-24-rac、化合物 I-25-rac、化合物 I-26-rac、化合物 I-28-rac、化合物 I-29-rac、化合物 I-30-rac、化合物 I-31-rac、化合物 I-32-rac、化合物 I-52-rac、化合物 I-53-rac、化合物 I-54-rac、化合物 I-55-rac、化合物 I-56-rac;

对照化合物: A、A-rac (结构式如下所示):



试验方法: 在 96 孔板内, 将 HepG2.2.15 细胞系按照 1.5×10^4 个细胞/孔铺板。第二天加入化合物处理细胞, 待测化合物 3 倍稀释, 8 个浓度点, 平行测定 2 复孔。培养液中 DMSO 的终浓度为 0.5%。第五天更换新的含化合物的培养液, 第八天收集上清, 用 ELISA 法检测细胞上清中 HBsAg。相对空白对照计算抑制百分率。结果参见表 1。

表 1. 化合物对于 HBsAg 的抑制活性

化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)
I-2	1.82	I-1-rac	5.74	I-22-rac	5.46	I-53-rac	6.65
I-5	1.61	I-2-rac	3.26	I-23-rac	6.83	I-54-rac	5.34
I-6	3.15	I-3-rac	7.04	I-24-rac	5.78	I-55-rac	7.23
I-7	3.82	I-4-rac	3.62	I-25-rac	6.97	I-56-rac	5.95
I-8	1.54	I-5-rac	3.56	I-26-rac	7.56	A	4.06
I-9	3.26	I-6-rac	4.12	I-28-rac	5.78	A-rac	8.21
I-10	3.01	I-7-rac	4.68	I-29-rac	6.45		
I-11	2.57	I-8-rac	5.59	I-30-rac	6.74		
I-12	3.83	I-9-rac	3.71	I-31-rac	5.98		
I-19	2.89	I-10-rac	3.78	I-32-rac	7.31		
I-20	2.56	I-11-rac	2.61	I-52-rac	7.57		

结论: 大多数合成的化合物具有优秀的抑制 HBsAg 的活性, 活性低于 10nM。

实施例 39. 大鼠 PK 研究

静脉注射给药制剂配制: 准确称量样品 2~3 mg, 加入适量 N,N-二甲基乙酰胺(DMA), 涡旋振荡使固体物质完全溶解; 再加入适量体积的 30% solutol HS-15 水溶液, 涡旋振荡后再加入 saline, 使得 DMA: 30% solutol HS-15: saline = 20:20:60 (v/v/v), 涡旋振荡使液体混合均匀, 并过滤, 得浓度为 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的给药制剂。

口服给药制剂配制: 准确称量样品 10 mg, 加入适量体积的 0.5% CMC-Na 水溶液, 涡旋振荡后超声至混合均匀, 得浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的给药制剂。

给药制剂均于给药当天新鲜配制, 并进行留样, 对留样进行给药制剂实际浓度的测定。

A 组 S-D 大鼠分别单次静脉注射 (IV) 给予 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的给药制剂; B 组 S-D 大鼠单次灌胃 (PO) 给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的给药制剂。分别于给药前及给药后 5 分钟 (仅静脉注射组)、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时、12 小时和 24 小时, 由颈静脉采血 0.15 mL, 置于 EDTA-K2 抗凝血管中。所有全血样品离心 (5500 转/分) 10 分钟后分离血浆, 保存在 $-30 \sim -10^\circ \text{C}$ 的冰箱中。利用 LC-MS/MS 分析方法, 测定 S-D 大鼠血浆中待测化合物的浓度。采用 Pharsight Phoenix 7.0 中的非房室模型计算相应的药代动力学参数。结果参见表 2a 和 2b。

表 2a. 测试化合物的 PK 参数 (静脉注射)

PK (IV)	化合物								
	I-2	I-5	I-6	I-7	I-8	I-9	I-10	I-11	A
$T_{1/2}$ (h)	1.8	0.98	0.71	0.67	0.89	0.29	0.88	0.58	0.94
AUC_{0-t} ($ng \cdot h \cdot mL^{-1}$)	1797	2937	1016	1179	2147	504	1487	946	1607
CL ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	18.6	11.3	33.6	28.8	15.7	65.9	22.7	35.9	20.8
Vd_{ss} ($L \cdot kg^{-1}$)	1.51	0.858	1.74	1.39	1.05	0.942	1.41	1.37	1.17

表 2b 测试化合物的 PK 参数 (灌胃)

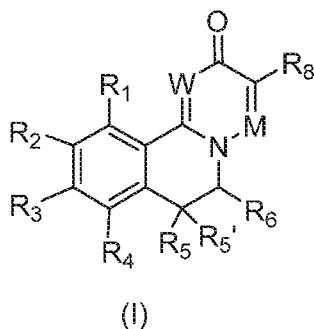
PK (PO)	化合物								
	I-2	I-5	I-6	I-7	I-8	I-9	I-10	I-11	A
$T_{1/2}$ (h)	1.6	1.7	1.9	1.4	1.3	1.8	1.3	3.2	1.5
T_{max} (h)	1.2	0.5	0.58	1	0.92	0.33	1	1.8	2.2
C_{max} ($ng \cdot mL^{-1}$)	437	1343	1493	103	739	79.9	265	119	475
AUC_{0-t} ($ng \cdot h \cdot mL^{-1}$)	1687	5500	2310	470	3027	105	869	461	1763
F (%)	18.9	37.7	45.8	8.1	27.1	4.3	11.7	11.5	21.5

结论: 综合静脉注射和灌胃给药的 PK 数据, 本发明化合物 (尤其是 I-2, I-5, I-6, I-8) 具有良好的 PK 特性, 显示很好的开发前景。可能是由于在化学结构上侧链的环化改善了化合物的内在代谢稳定性。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

权 利 要 求 书

1、一种式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，



其中：

(1) R_1 选自 H、氘、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、羧基、酯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-8} 杂环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基；

(2) R_2 选自卤素、 C_{1-3} 烷氧基、氘代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{4-8} 环杂烷基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基氧基、卤代 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基或 R_2 和 R_3 以碳原子连接形成环；

(3) R_3 为(a)具有环结构和/或不饱和键的 C_{4-12} 烃基，该 C_{4-12} 烃基的氢原子未被取代，或为选自氘、卤素、氰基、羟基、巯基中的一个或多个取代基取代，且该 C_{4-12} 烃基未被杂原子间断，或被 O, S, NH, C=O, C=S, O=S=O 中的一个或多个所间断，所述杂原子选自氧、硫或氮；或者，(b) R_2 和 R_3 以碳原子连接形成环；

(4) R_4 选自氢、氘、卤素、氰基、酯基或 C_{1-3} 烷基；

(5) R_5 , R_5' 独立的选自氢、氘、卤素、甲基、甲氧基或 R_5 , R_5' 形成碳环或杂环；或 R_5 , R_6 形成碳环或杂环；

(6) M 为 CH 或 N；

(7) R_6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、芳基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基；

(8) W 为 N 或 CR_7 ，其中 R_7 选自氢、氘、羟基、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、酯基、羧基或氰基；

(9) R_8 选自羧基、酯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基炔基或 C_{3-6} 环烷基炔基，其中所述酯基的烷基部分选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基炔基、 C_{1-6} 烷基炔基、苄基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)O-$ C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $OC(O)O-$ C_{1-3} 烷基。

2、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述(a)中，所述环结构为 3~8 元环；所述不饱和键为双键或三键。

3、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述(a)中，所述的环结构为饱和环。

4、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述(a)中，所述环结构、不饱和键的个数分别为 1~2 个。

5、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述(a)具有一个 3~8 元饱和碳环或 3~8 元饱和杂环、至少一个杂原子或至少一个双键或三键。

6、根据权利要求 1 至 5 中任一项权利要求所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述(a)中，所述环结构、不饱和键以及杂原子中的至少二者同时存在。

7、根据权利要求 6 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述(a)为满足如下任意一项所述条件的基团：

a1) 同时具有所述的环结构和碳碳不饱和键，且环结构和碳碳不饱和键分别有且只有一个；

a2) 同时具有所述的环结构和 1~3 个杂原子，且所述杂原子中至少一个为氧，且该氧原子通过单键与式 (I) 中

苯环连接；

a3) 同时具有不饱和键和 1~3 个杂原子，其中不饱和键为碳碳双键，碳碳三键或者碳氧双键，当不饱和键为碳碳双键或碳碳三键时，它们的一端优选通过单键与式 (I) 中苯环连接。

8、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于， R_3 为 C_{5-11} 双环烷基； C_{3-6} 环烷基炔基； C_{3-6} 环烷基烯基； C_{1-3} 烷氧 C_{1-6} 烷基炔基； C_{1-3} 烷氧 C_{1-6} 烷基烯基； C_{4-8} 环杂烷基；或者，

R_3 为 R_A-O- ，其中 R_A 选自 C_{3-8} 环烷基； C_{5-11} 双环烷基；氘代 C_{1-6} 烷基； C_{4-8} 环杂烷基； C_{1-6} 烷基羰基 C_{1-6} 烷基；氘代 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基； C_{1-3} 烷氧基 C_{3-8} 环烷基； C_{1-3} 烷氧基 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基； C_{3-8} 杂环烷基； C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，其中烷基被 C_{3-8} 环烷烃或 C_{4-8} 杂环烷烃取代，杂环烷烃的杂原子选自氧、硫或氮；当 R_A 选自 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基时， R_5 、 R_5' 独立选自氘、氟、氯、羟基、氰基，且 W 为 N 或 CR_7 ，其中 R_7 选自氘、氟、氯、羟基、氰基。

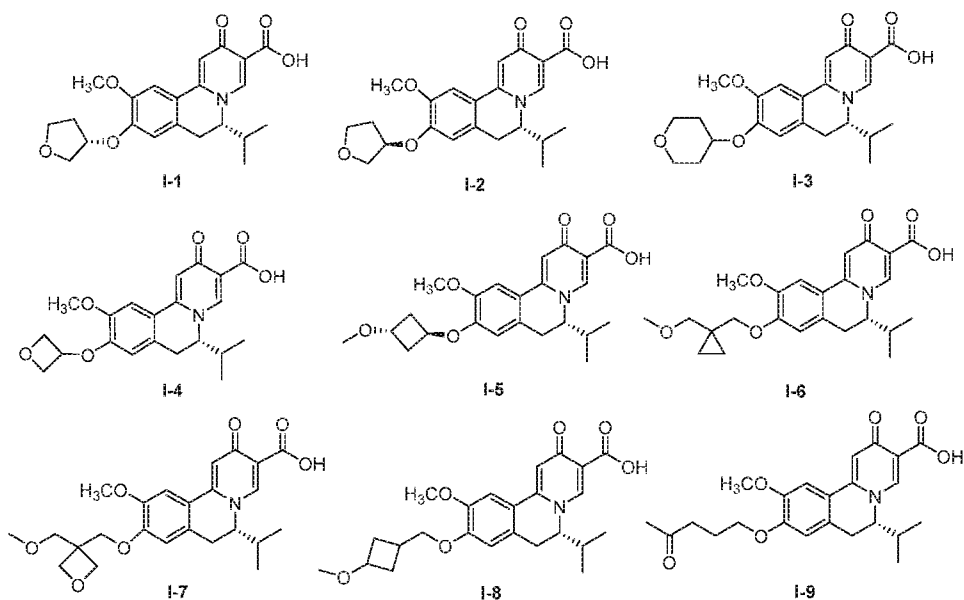
9、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述 R_3 选自 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{3-8} 杂环烷氧基、 C_{1-3} 烷氧 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{1-3} 烷氧 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{1-3} 烷氧 C_{2-9} 烯基、 C_{1-3} 烷氧 C_{2-9} 炔基、 C_{3-8} 环烷基 C_{2-9} 烯基、 C_{3-8} 环烷基 C_{2-9} 炔基。

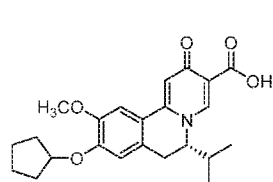
10、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述 R_2 选自 C_{1-3} 烷氧基、卤素、 C_{3-6} 环烷基、苄基。

11、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于， R_6 选自甲基、乙基、异丙基、丁基、异丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基异丙基、甲氧基丁基、甲氧基异丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基异丙基、乙氧基丁基、乙氧基异丁基、羟基甲基、羟基乙基、羟基异丙基、羟基丁基、羟基异丁基。

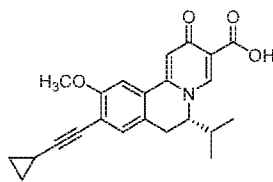
12、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，除去活泼氢之外，其余所有的氢原子都可以分别独立地被氘取代。

13、根据权利要求 1 所述的异喹啉酮类化合物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，其特征在于，所述的异喹啉酮类化合物选自如下化合物：

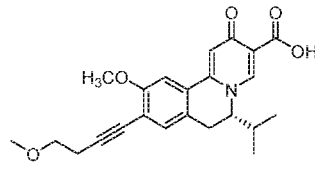




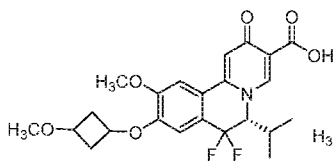
I-10



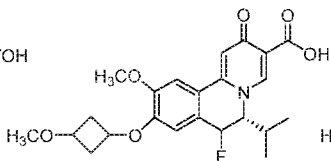
I-11



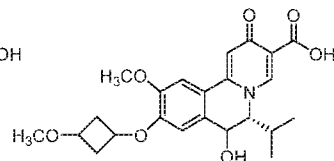
I-12



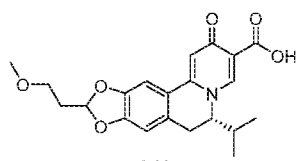
I-13



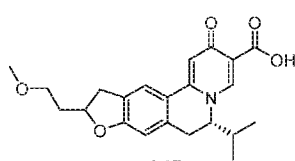
I-14



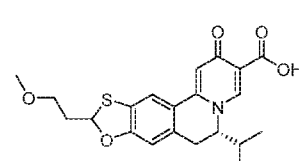
I-15



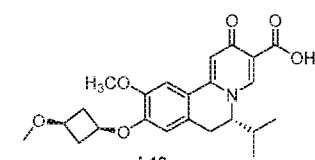
I-16



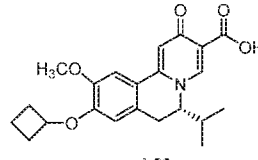
I-17



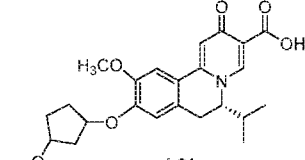
I-18



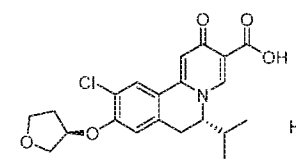
I-19



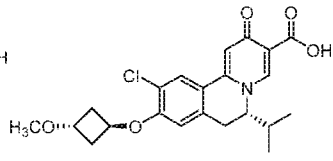
I-20



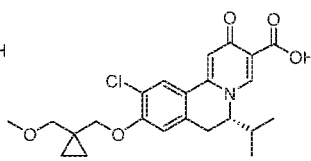
I-21



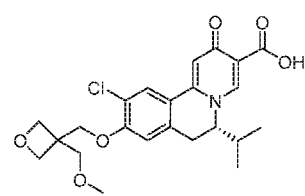
I-22



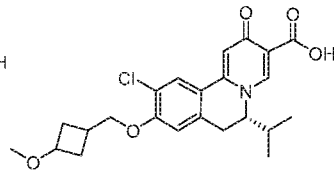
I-23



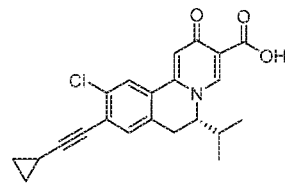
I-24



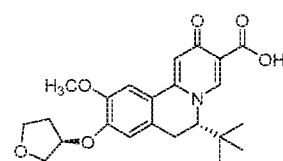
I-25



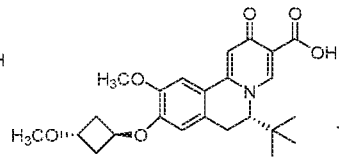
I-26



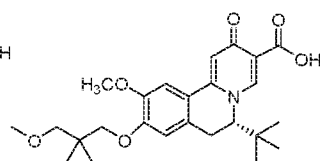
I-27



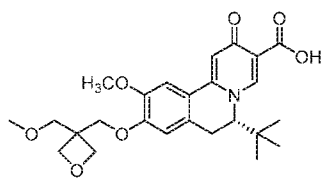
I-28



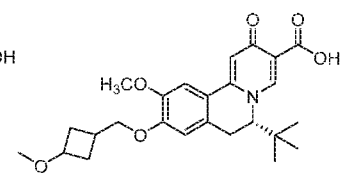
I-29



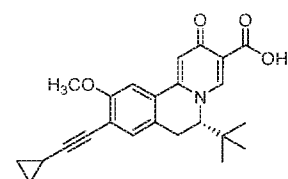
I-30



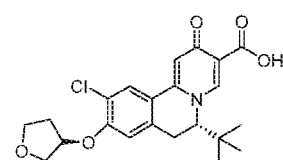
I-31



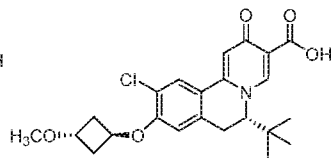
I-32



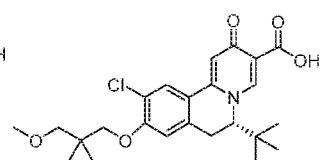
I-33



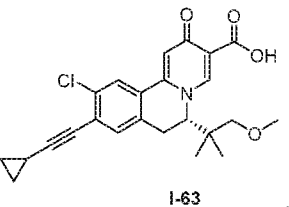
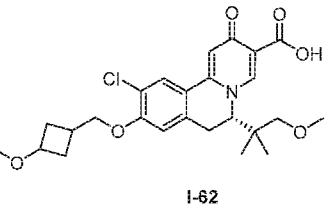
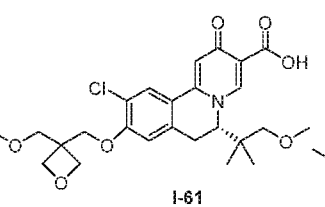
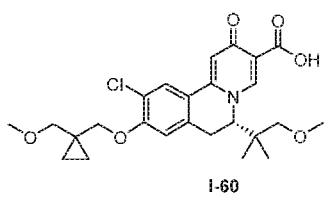
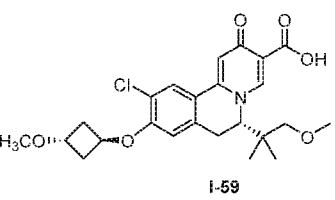
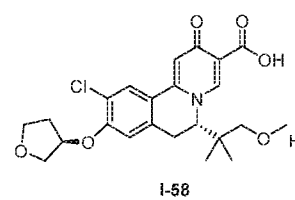
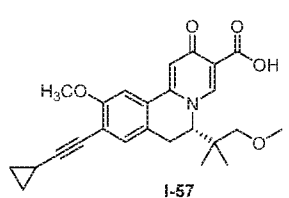
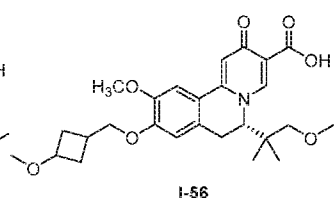
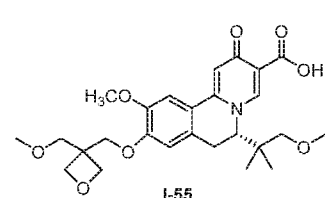
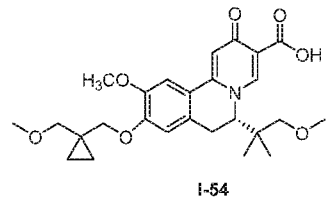
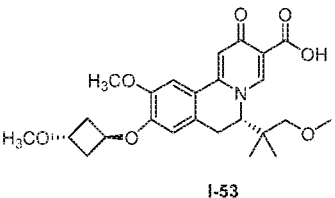
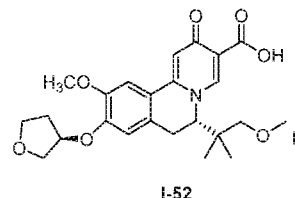
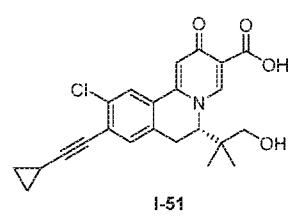
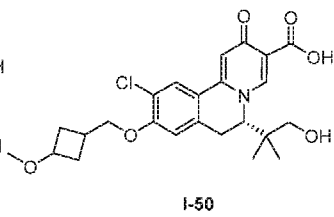
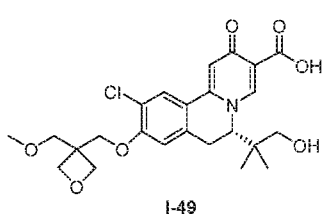
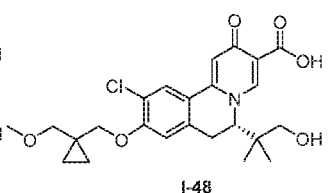
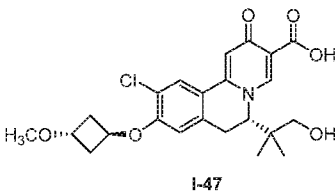
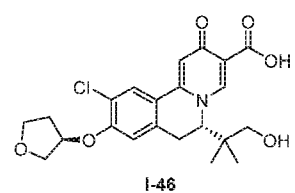
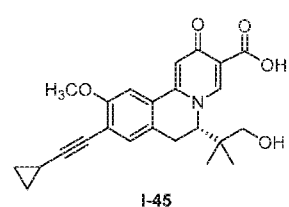
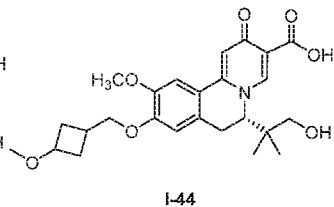
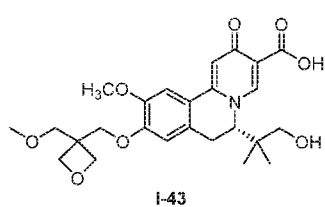
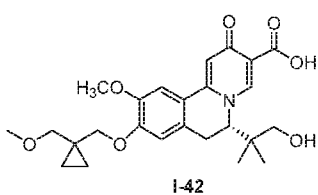
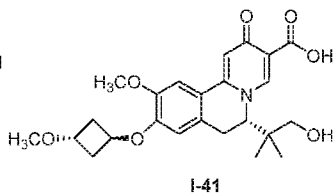
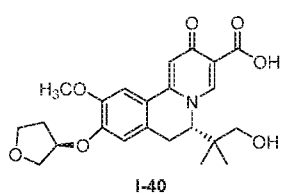
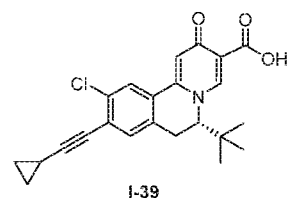
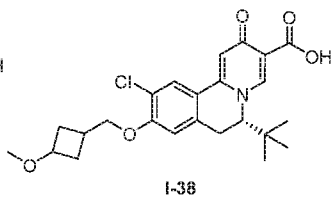
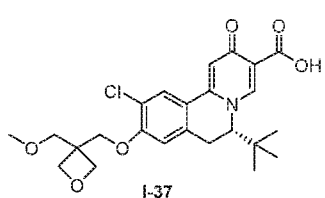
I-34



I-35



I-36

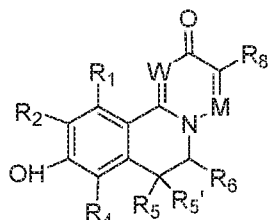


14、一种药物组合物，其特征在于：含有如权利要求 1 至 13 中任一项权利要求所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，以及药学上可接受的载体或赋形剂，药物组合物的剂型优选为片剂、胶囊或针剂。

15、根据权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物为抗病毒药物组合物，其中还包含一种或多种治疗剂，所述治疗剂治选自以下组成的群：核苷类药物、利巴韦林、干扰素、HBV 衣壳抑制剂(capsid inhibitor)、cccDNA 形成抑制剂、cccDNA 表观遗传修饰剂或乙肝 RNAi 药物、TLR7 激动剂。

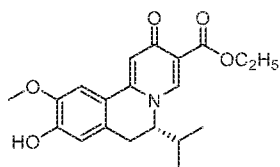
16、如权利要求1至13中任一项权利要求所述的式(I)所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶或其与一种或多种选自核苷类药物、利巴韦林、干扰素、HBV衣壳抑制剂(capsid inhibitor)、cccDNA形成抑制剂、cccDNA表观遗传修饰剂或乙肝RNAi药物、TLR7激动剂的治疗剂的组合在制备预防和/或治疗病毒感染疾病药物，和/或乙肝表面抗原抑制剂(HBV Surface antigeninhibitors)和乙肝DNA抑制剂(HBV DNA production inhibitors)药物中的应用，所述病毒感染包括HBV或HDV的感染。

17、一种制备权利要求 1 至 13 中任一项权利要求所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶的中间体，其特征在于：所述中间体如下式 (II) 所示：



(II) ，式 (II) 中，所述 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_8 、 W 和 N 的定义同前述权利要求。

18、根据权利要求 17 所述的中间体，其特征在于：式 (II) 所示的中间体为化合物 10 或其异构体或消旋体



10

19.一种制备权利要求 1 至 13 中任一项权利要求所述的式 (I) 所示的异喹啉酮类化合物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶的制备方法，其特征在于：所述方法包括采取如权利要求 17 或 18 所述的式 (II) 所示的中间体，并使式 (II) 所示的中间体与 R_AOH 、 R_AOMs 或 R_ABr 反应，其中，当反应物为 R_AOH ，所述反应采用 Mitsunobu 反应，在脱水剂为三苯基磷和/或偶氮二甲酸二异丙酯存在下进行；当反应物为 R_AOMs 或 R_ABr ，所述反应为 SN_2 反应，在碱为碳酸钾和/或碳酸铯以及催化量 KI 存在下进行。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/094946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 455/06 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 491/048 (2006.01) i; C07D 491/056 (2006.01) i; C07D 498/04 (2006.01) i; C07D 513/04 (2006.01) i; A61K 31/5365 (2006.01) i; A61K 31/542 (2006.01) i; A61K 31/4375 (2006.01) i; A61P 31/20 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 455/-, C07D 471/-, C07D 491/-, C07D 498/-, C07D 513/-, A61K 31/-, A61P 31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN): isoquinolinone, HBV, hepatitis B virus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015113990 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.), 06 August 2015 (06.08.2015), abstract, claims 1 and 25, and description, embodiments	1-19
X	WO 2016071215 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.), 12 May 2016 (12.05.2016), claims 1 and 23, description, page 1, paragraph 1, and embodiments	1-19
PX	WO 2017017042 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.), 02 February 2017 (02.02.2017), claims 1 and 19, description, page 1, paragraph 1, and embodiments	1-19
PX	CN 106810548 A (SHANGHAI ARK BIOSCIENCES CO., LTD.), 09 June 2017 (09.06.2017), abstract, claims 1 and 23-25, and description, embodiments	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 September 2017 (12.09.2017)	Date of mailing of the international search report 27 September 2017 (27.09.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Guangyu Telephone No.: (86-10) 82246709

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/094946

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015113990 A1	06 August 2015	US 2016207914 A9	21 July 2016
		CR 20160241 A	15 July 2016
		CN 105899508 A	24 August 2016
		US 2015210682 A1	30 July 2015
		HK 1223931 A1	11 August 2017
		CN 105899508 B	04 July 2017
		US 9458153 B2	04 October 2016
		AU 2015212903 A1	19 May 2016
		EP 3099685 A1	07 December 2016
		CA 2931329 A1	06 August 2015
		TW 201540715 A	01 November 2015
		MX 2016009828 A	31 October 2016
		JP 2017504633 A	09 February 2017
		US 2016296515 A1	13 October 2016
		IL 245436 D0	30 June 2016
		TW 1582094 B	11 May 2017
		PE 06862016 A1	23 July 2016
		EA 201691261 A1	30 November 2016
		SG 11201605970Q A	30 August 2016
		PH 12016501254 A1	15 August 2016
WO 2016071215 A1	12 May 2016	TW 201619158 A	01 June 2016
		US 2016122344 A1	05 May 2016
		US 9637485 B2	02 May 2017
WO 2017017042 A1	02 February 2017	None	
CN 106810548 A	09 June 2017	None	

A. 主题的分类 C07D 455/06(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 491/048(2006.01)i; C07D 491/056(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/5365(2006.01)i; A61K 31/542(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 455/-, C07D 471/-, C07D 491/-, C07D 498/-, C07D 513/-, A61K 31/-, A61P 31/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN): 异喹啉酮, 乙肝病毒, isoquinolinone, HBV, hepa- titis B virus		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2015113990 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG等) 2015年 8月 6日 (2015 - 08 - 06) 摘要, 权利要求1、25, 说明书实施例	1-19
X	WO 2016071215 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG等) 2016年 5月 12日 (2016 - 05 - 12) 权利要求1、23, 说明书第1页第1段、实施例	1-19
PX	WO 2017017042 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG等) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 权利要求1、19, 说明书第1页第1段、实施例	1-19
PX	CN 106810548 A (上海爱科百发生物医药技术有限公司) 2017年 6月 9日 (2017 - 06 - 09) 摘要, 权利要求1、23-25, 说明书实施例	1-19
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2017年 9月 12日		国际检索报告邮寄日期 2017年 9月 27日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 刘广宇 电话号码 (86-10)82246709

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/094946

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2015113990	A1	2015年 8月 6日	US	2016207914	A9	2016年 7月 21日
				CR	20160241	A	2016年 7月 15日
				CN	105899508	A	2016年 8月 24日
				US	2015210682	A1	2015年 7月 30日
				HK	1223931	A1	2017年 8月 11日
				CN	105899508	B	2017年 7月 4日
				US	9458153	B2	2016年 10月 4日
				AU	2015212903	A1	2016年 5月 19日
				EP	3099685	A1	2016年 12月 7日
				CA	2931329	A1	2015年 8月 6日
				TW	201540715	A	2015年 11月 1日
				MX	2016009828	A	2016年 10月 31日
				JP	2017504633	A	2017年 2月 9日
				US	2016296515	A1	2016年 10月 13日
				IL	245436	D0	2016年 6月 30日
				TW	1582094	B	2017年 5月 11日
				PE	06862016	A1	2016年 7月 23日
				EA	201691261	A1	2016年 11月 30日
				SG	11201605970Q	A	2016年 8月 30日
				PH	12016501254	A1	2016年 8月 15日
WO	2016071215	A1	2016年 5月 12日	TW	201619158	A	2016年 6月 1日
				US	2016122344	A1	2016年 5月 5日
				US	9637485	B2	2017年 5月 2日
WO	2017017042	A1	2017年 2月 2日	无			
CN	106810548	A	2017年 6月 9日	无			