



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115697969 A

(43) 申请公布日 2023. 02. 03

(21) 申请号 202180039844.5

(22) 申请日 2021.04.02

(30) 优先权数据

63/004683 2020.04.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/025623 2021.04.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/203028 EN 2021.10.07

(71) 申请人 弗特克斯药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·吉鲁 M·P·克拉克

M·A·布罗德尼 P·琼斯

M·P·丹尼诺 W·顾 Q·唐

S·D·斯托 T·J·森特

Z·加勒-戴 D·M·鲍彻

L·T·D·范宁 A·B·霍尔

D·J·赫利 M·A·小约翰逊

J·P·麦克斯韦 R·J·斯威特

T·L·塔普利 S·A·汤姆森

V·达马涅兹 K·M·科特雷尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 李进 初明明

(51) Int.Cl.

C07D 215/20 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

C07D 215/24 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

权利要求书42页 说明书287页

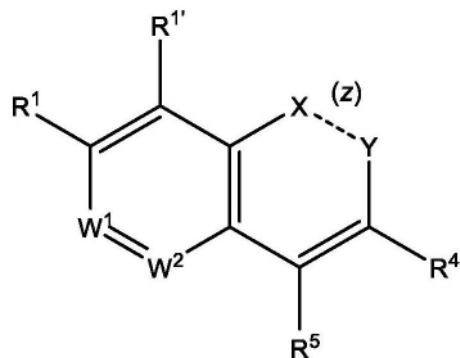
(54) 发明名称

作为用于治疗 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD) 的 α -1 抗胰蛋白酶调节剂的 7-或 8-羟基-异喹啉和 7-或 8-羟基-喹啉衍生物

(57) 摘要

本文公开了作为用于治疗 α -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD) 的 α -1 抗胰蛋白酶调节剂的 7-或 8-羟基-异喹啉和 7-或 8-羟基-喹啉衍生物。

1. 一种式I化合物：



I

式I化合物的氘化衍生物,和/或前述任一者的药学上可接受的盐;其中:

R^1 和 $R^{1'}$ 选自氢、卤素、-OH、-O(苄基)和-NH₂,其中 R^1 和 $R^{1'}$ 为-OH、-O(苄基),或NH₂,而另一者为氢或卤素;

W^1 和 W^2 各自为- CR^x ;其中 R^x 为氢或卤素;

X选自-C=O、- CR^2 、N和-NR³;

Y选自-C=O、- CR^2 、N和-NR³,其中

如果X为-C=O,则Y为-NR³,

如果X为- CR^2 ,则Y为N,

如果X为N,则Y为- CR^2 ,并且

如果X为-NR³,则Y为-C=O;

(z)为双键,除非X或Y为C=O,当X或Y为C=O时,则(z)为单键;

R^2 选自-CN、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NHCH₂R⁷,

OCH₂R⁷、-OR⁷、-NHR⁷、-NHCH₂R⁷、C₆或C₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈杂烷基以及3至10元杂环基,

其中 R^2 的烷基、杂烷基、烯基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、-C(=O)OH和C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、3至10元杂环基以及5至10元杂芳基(任选地进一步被卤素、-OH、-OCH₃、C(=O)OH取代)和/或C₃-C₆环烷基取代(任选地进一步被卤素、-OH、OCH₃和/或-C(=O)OH取代),并且

其中 R^2 的杂烷基包含1至3个选自N、O和S的杂原子;

R^3 选自氢、C₆或C₁₀芳基、C₁-C₈烷基和C₃-C₈环烷基;

其中 R^3 任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CH₂OH、-C(=O)OH、NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地被=O、CH₂OH和/或-C(=O)OH取代)以及3至6元杂环基(任选地被=O、-CH₂OH和/或-C(=O)OH取代),并且

其中 R^3 的杂环基含有1至3个氮原子;并且

其中 R^3 任选与C₃-C₆环烷基稠合;

R^4 选自卤素、-NR^yR^y、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆杂烷基、3至6元杂环基以及5或6元杂芳基,

其中 R^4 的杂烷基、杂环基或杂芳基包含1至3个选自N、O和S的原子;

其中 R^4 的烷基、烯基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1至3个选自以下

的基团取代:卤素、=O、-OH、-OCH₃、-CH₃和-C(=O)OH;并且

其中R^y独立地选自氢和C₁-C₃烷基;

其中R^y的C₁-C₃烷基任选地被卤素、=O、OH、-OCH₃、-CH₃和-C(=O)OH取代;

R⁵选自卤素、氢、C₁-C₆烷基、C₆或C₁₀芳基、-O(苯基)、5或6元杂芳基、C₃-C₆碳环基以及3至6元杂环基,其中所述杂环基或杂芳基含有1至3个氮并且其中R⁵任选地被(R⁶)_n取代,其中n为1、2或3;

条件是R⁵不是咪唑基;

R⁶各自独立地选自卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃烷氧基以及C₁-C₃卤代烷氧基;

R⁷选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₂-C₈杂烷基、3至8元杂环基以及5至8元杂芳基,

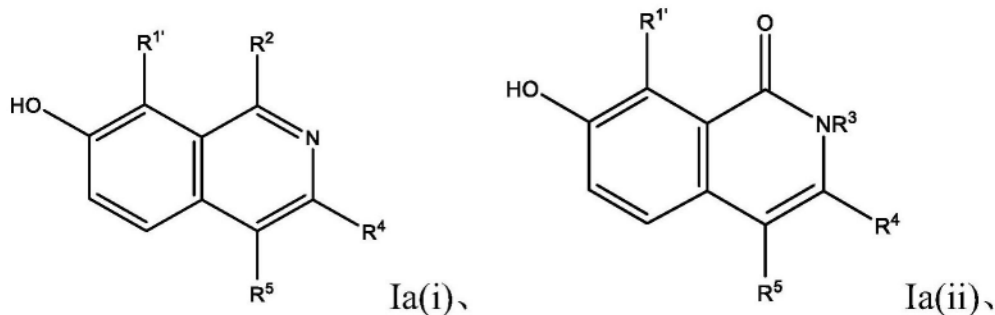
其中R⁷任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、=O、-OH、-OCH₃、-CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)NR⁸、-CN、-NH₂、C₁-C₆烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和

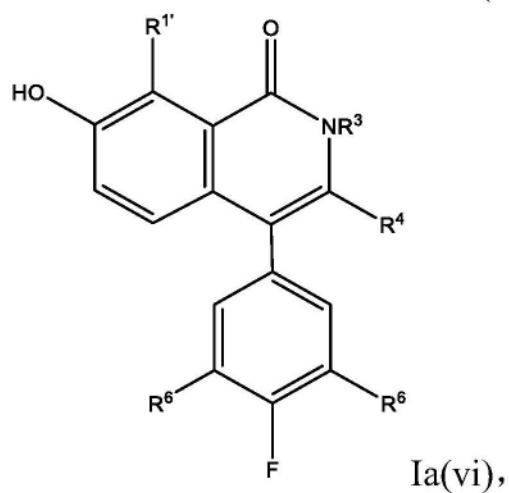
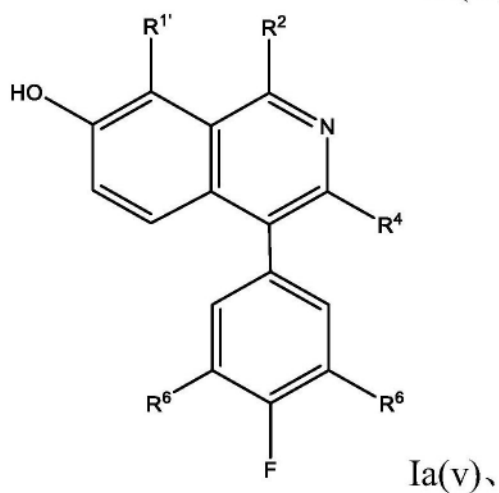
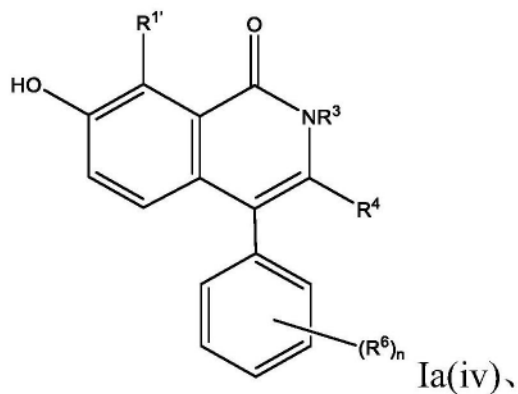
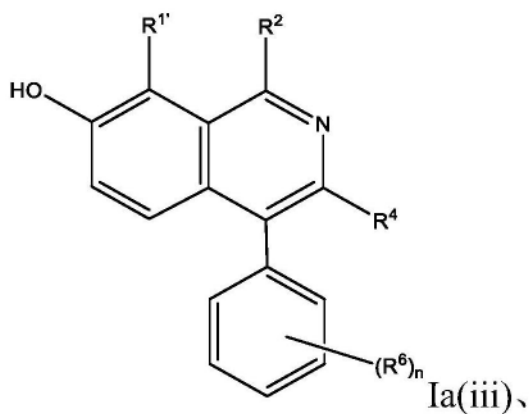
NH₂)、C₃-C₆环烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)、C₆或C₁₀芳基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)、C₂-C₆杂烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)以及3至6元杂环基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、=O、OH、CN、COOH和NH₂)、5或6元杂芳基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-COOH和-NH₂),并且

其中R⁷的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个选自N、O和S的原子;并且

R⁸选自C₁-C₆烷基、C₆或C₁₀芳基,并且其中R⁸任选地被卤素和/或-OH取代。

2. 根据权利要求1所述的式I化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其选自式Ia(i)、Ia(ii)、Ia(iii)、Ia(iv)、Ia(v)和Ia(vi)的化合物:

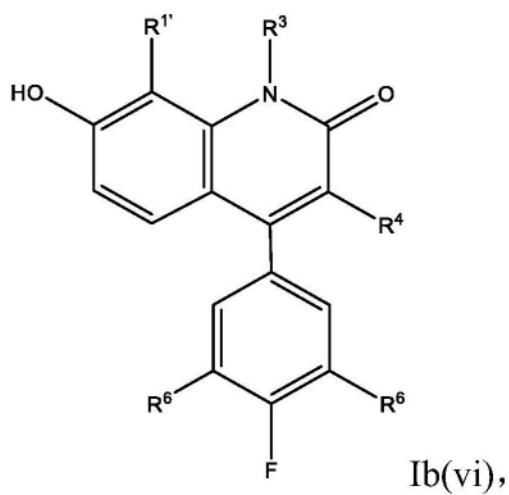
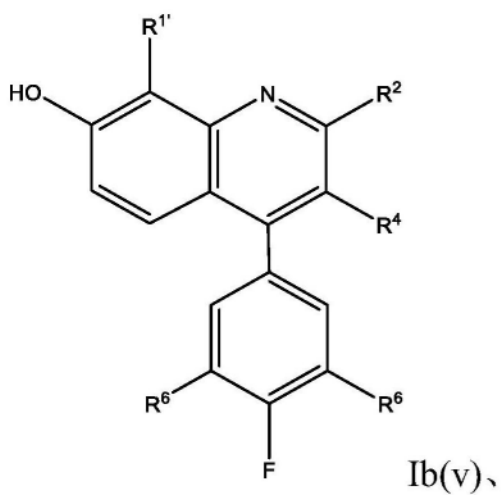
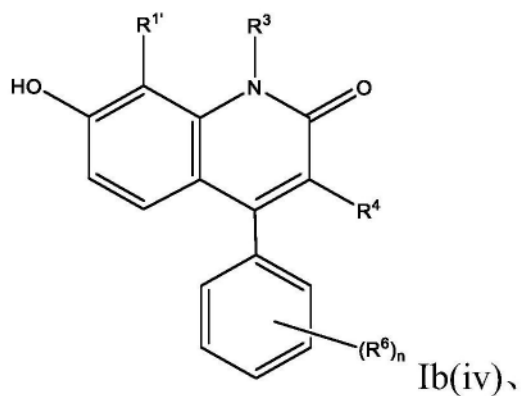
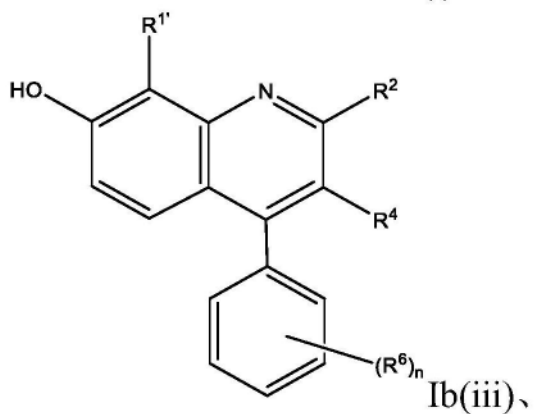
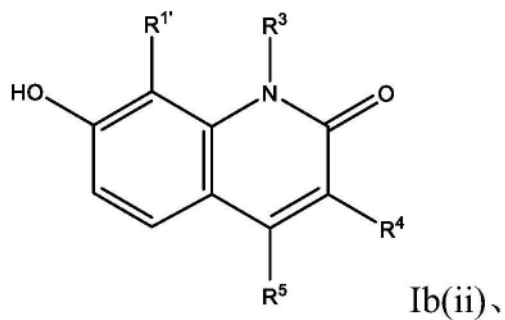
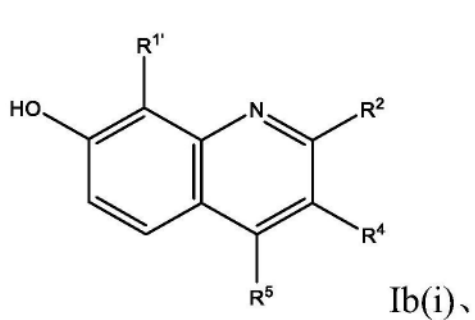




式Ia(i)、Ia(ii)、Ia(iii)、Ia(iv)、Ia(v)和Ia(vi)的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

其中 $R^{1'}$ 选自氢和卤素，并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如权利要求1中所定义。

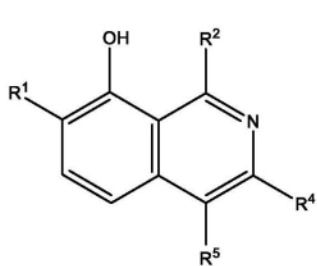
3. 根据权利要求1所述的式I化合物，其选自式Ib(i)、Ib(ii)、Ib(iii)、Ib(iv)、Ib(v)和Ib(vi)的化合物：



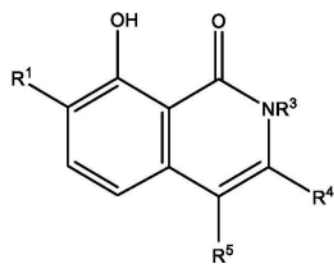
式Ib(i)、Ib(ii)、Ib(iii)、Ib(iv)、Ib(v)和Ib(vi)的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

其中 R^1 选自氢和卤素，并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如权利要求1中所定义。

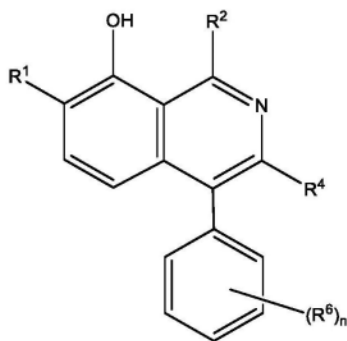
4. 根据权利要求1所述的式1化合物，其选自式Ic(i)、Ic(ii)、Ic(iii)、Ic(iv)、Ic(v)和Ic(vi)的化合物：



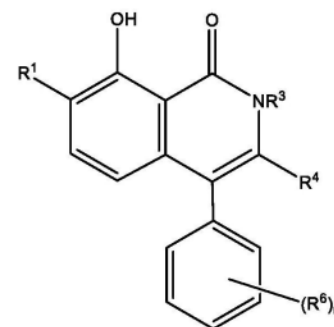
Ic(i) 、



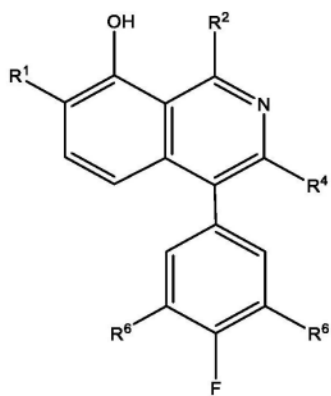
Ic(ii) 、



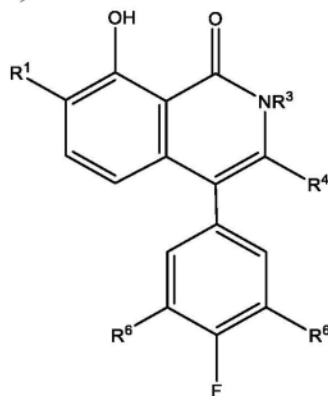
Ic(iii) 、



Ic(iv) 、



Ic(v)、

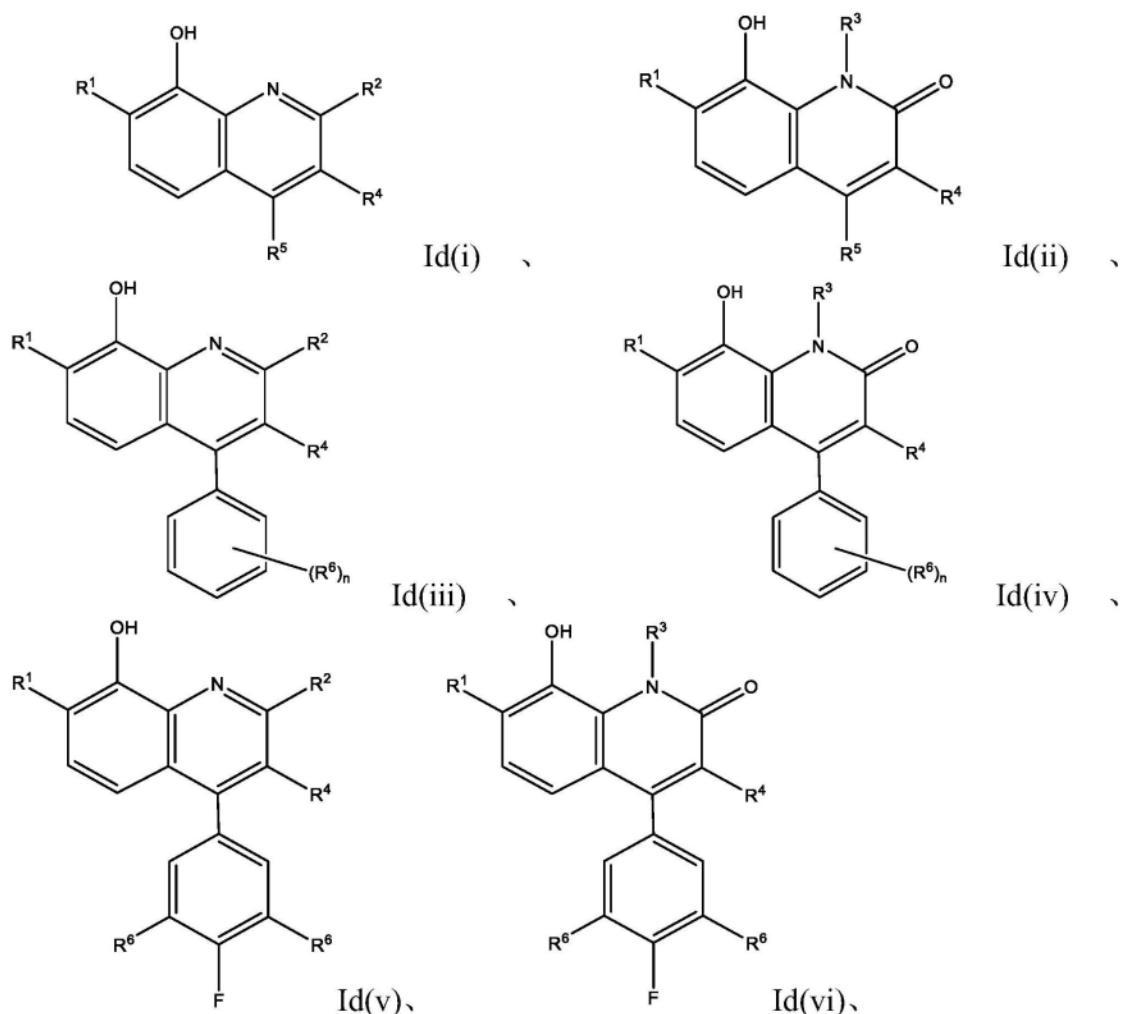


Ic(vi),

式Ic(i)、Ic(ii)、Ic(iii)、Ic(iv)、Ic(v)和Ic(vi)的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,

其中R¹选自氢和卤素,并且R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和n如权利要求1中所定义。

5. 根据权利要求1所述的式I化合物,其选自式Id(i)、Id(ii)、Id(iii)、Id(iv)、Id(v)和Id(vi)的化合物:



式Id(i)、Id(ii)、Id(iii)、Id(iv)、Id(v)和Id(vi)的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

其中R¹选自氢和卤素，并且R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和n如权利要求1中所定义。

6. 根据权利要求1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-OH。

7. 根据权利要求1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-OH。

8. 根据权利要求1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-NH₂。

9. 根据权利要求1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-NH₂。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中

R³选自：苯基和C₃-C₈环烷基

-其中R³任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：=O、OH、-CH₂OH、-C(=O)OH、-NH₂、C₃-C₆环烷基（任选地进一步被取代被1至2个独立地选自以下的基团取代：=O、-CH₂OH和-C(=O)OH）以及3至6元杂环基（任选地进一步被取代1至3个独立地选自以下的基团取代：=O、CH₂OH和-C(=O)OH）；

其中所述3至6元杂环基含有1至2个氮原子；并且

其中R³任选与C₃-C₆环烷基稠合。

11. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R³选自：C₁-C₆烷基，其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：=O、-OH、-CH₂OH、-C(=O)

OH、-NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地进一步被取代被1至2个独立地选自以下的基团取代:=O、-CH₂OH和

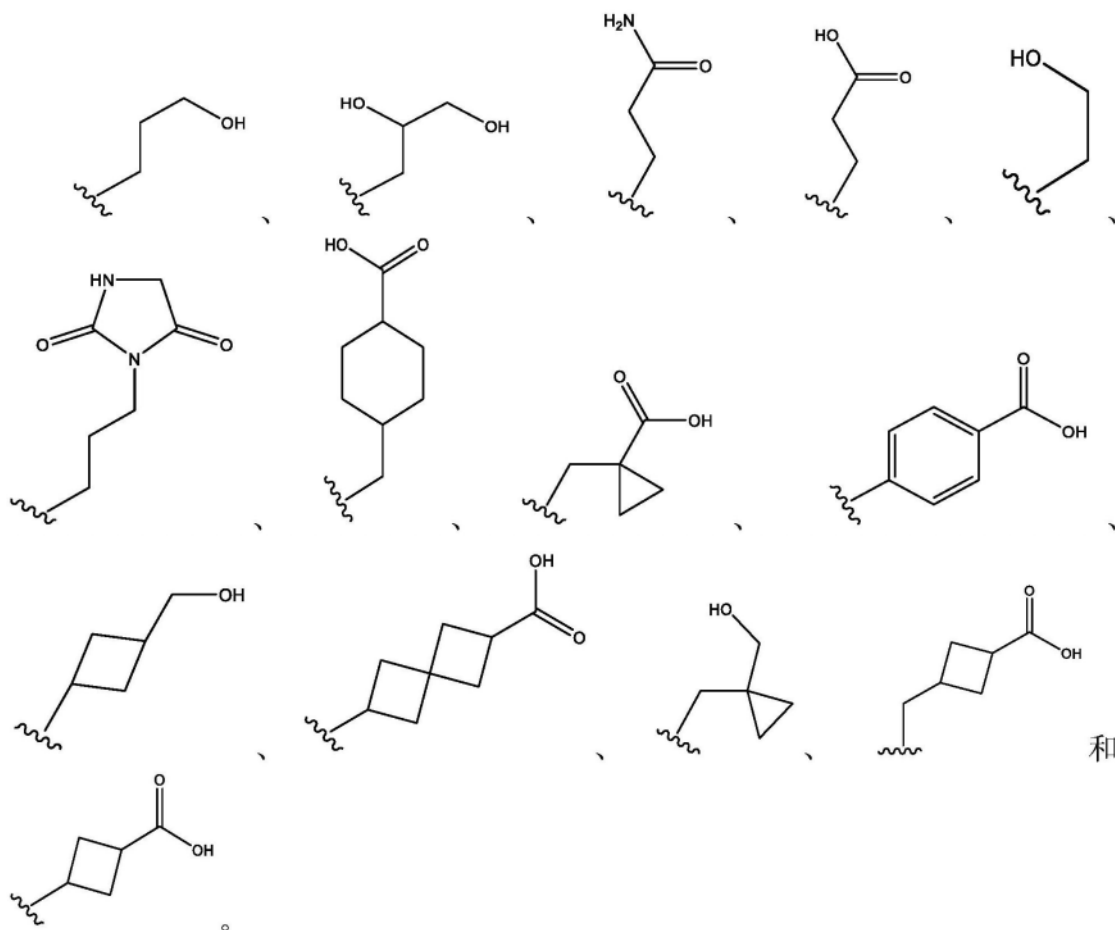
C(=O)OH)以及3至6元杂环基(任选地进一步被取代1至3个独立地选自以下的基团取代:=O、-CH₂OH和-C(=O)OH),

其中所述3至6元杂环基含有1至2个氮原子;并且

其中R³任选与C₃-C₆环烷基稠合。

12. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R³选自C₄环和C₈螺环烷基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:=O、-OH、-CH₂OH、-C(=O)OH和-NH₂。

13. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R³选自:



14. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R³为氢。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R⁴选自卤素、-NR^yR^y、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆杂环基以及5或6元杂芳基,

其中R⁴的杂环基或杂芳基含有1至2个选自N、O和S的原子;

其中R⁴任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、-OH、-OCH₃和-CH₃;

其中R^y独立地选自氢和C₁-C₃烷基;并且

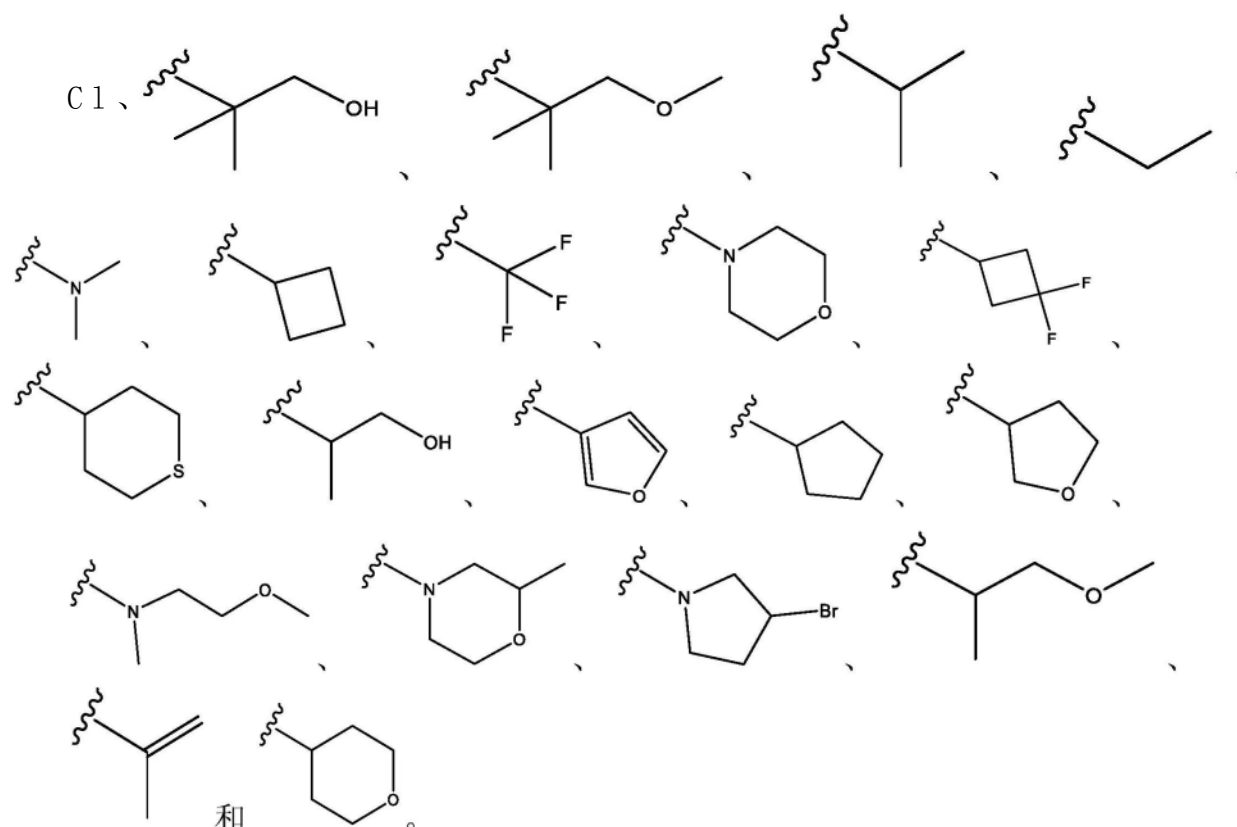
其中R^y的C₁-C₃烷基任选地被-OCH₃取代。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自卤素、 $-NR^yR^y$ 、 C_1-C_6 烷基(任选地被取代1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 和 $-CH_3$)、5或6元杂环基(任选地被取代1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 和 $-CH_3$)和5元杂芳基,

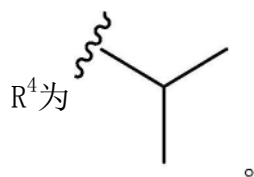
其中所述杂环基含有1至2个选自N、O和S的原子;并且

其中 R^y 为任选地被 $-OCH_3$ 取代的 C_1-C_2 烷基。

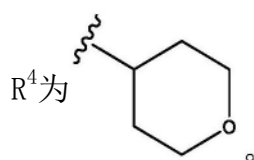
17. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^4 选自:



18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中



19. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中



20. 根据权利要求1-19所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^5 选自 C_6 或 C_{10} 芳基、 $-O$ (苯基)、5或6元杂芳基、 C_3-C_6 碳环基以及3至6元杂环基。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^5 选自苯基、5或6元杂芳基、 C_3-C_6 碳环基以及3至6元杂环基,

R^2 选自 $-\text{NHCH}_2R^7$ 。

28. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2R^7$ 和 $-\text{OCH}_2R^7$ 。

29. 根据权利要求24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自 C_1 - C_8 烷基和 C_3 - C_8 环烷基, 它们各自任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$,

$\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OH}$ 。

30. 根据权利要求24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自 C_2 - C_8 杂烷基和3至8元杂环基,

其中所述杂烷基或杂环基含有1至3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子; 并且

其中所述杂烷基或杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OH}$ 。

31. 根据权利要求24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自芳基和3至8元杂芳基,

其中所述杂烷基或杂环基含有1至3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子; 并且

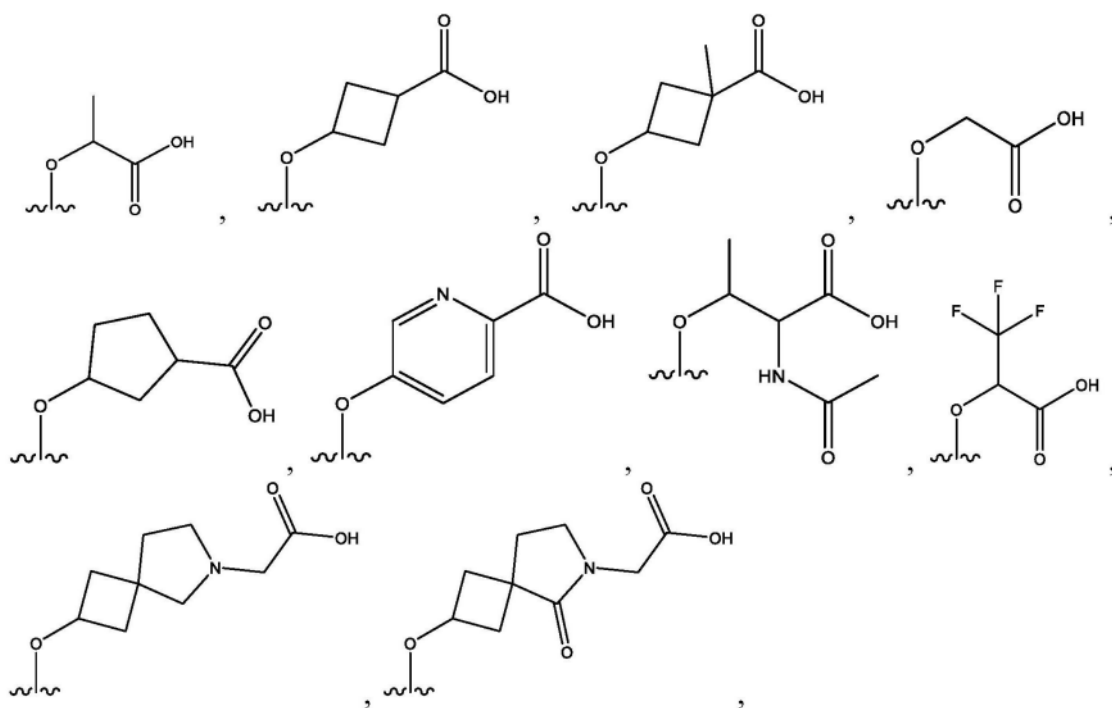
其中所述杂烷基或杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OH}$ 。

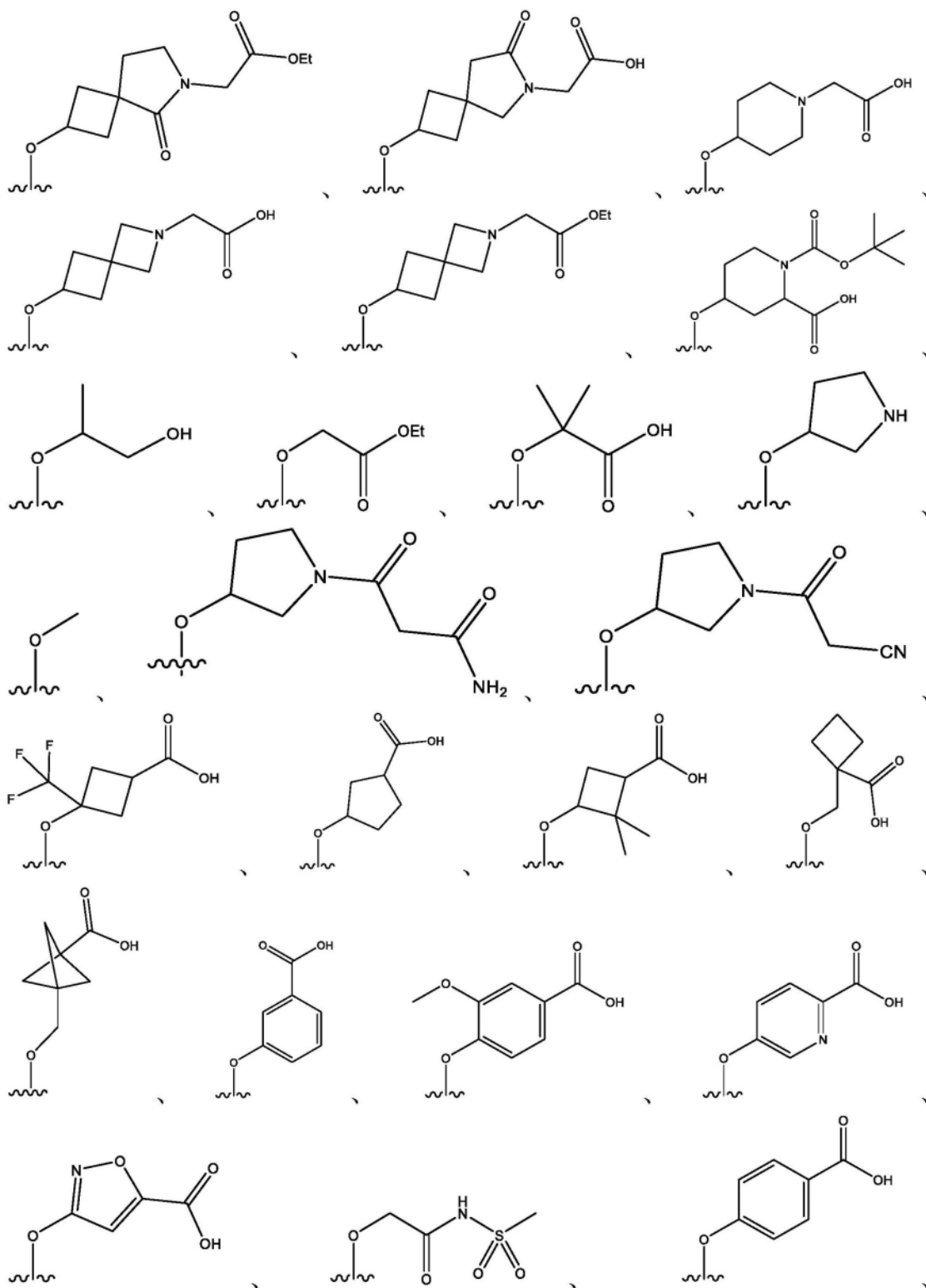
32. 根据权利要求24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_2 - C_8 杂烷基、3至8元杂环基、苯基和5至8元杂芳基,

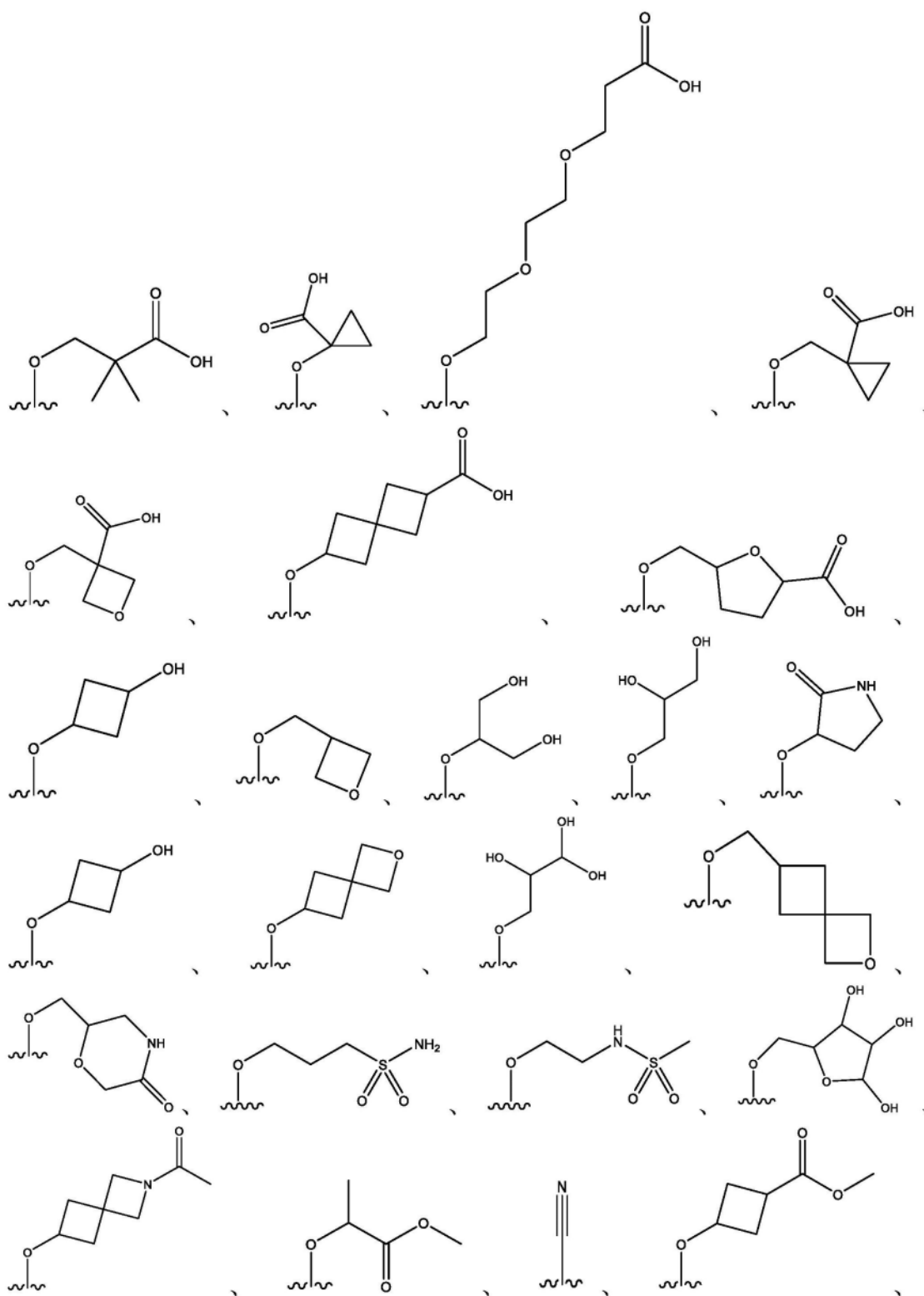
其中 R^7 任选地被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、苯基、5至8元杂芳基、 C_1 - C_6 烷基 (任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=\text{O}$ 、 OH 、 CN 、 COOH 和 NH_2)、 C_3 - C_6 环烷基 (任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 和 NH_2)、 C_2 - C_6 杂烷基 (任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 和 $-\text{NH}_2$) 以及3至6元杂环基 (任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 和 $-\text{NH}_2$); 并且

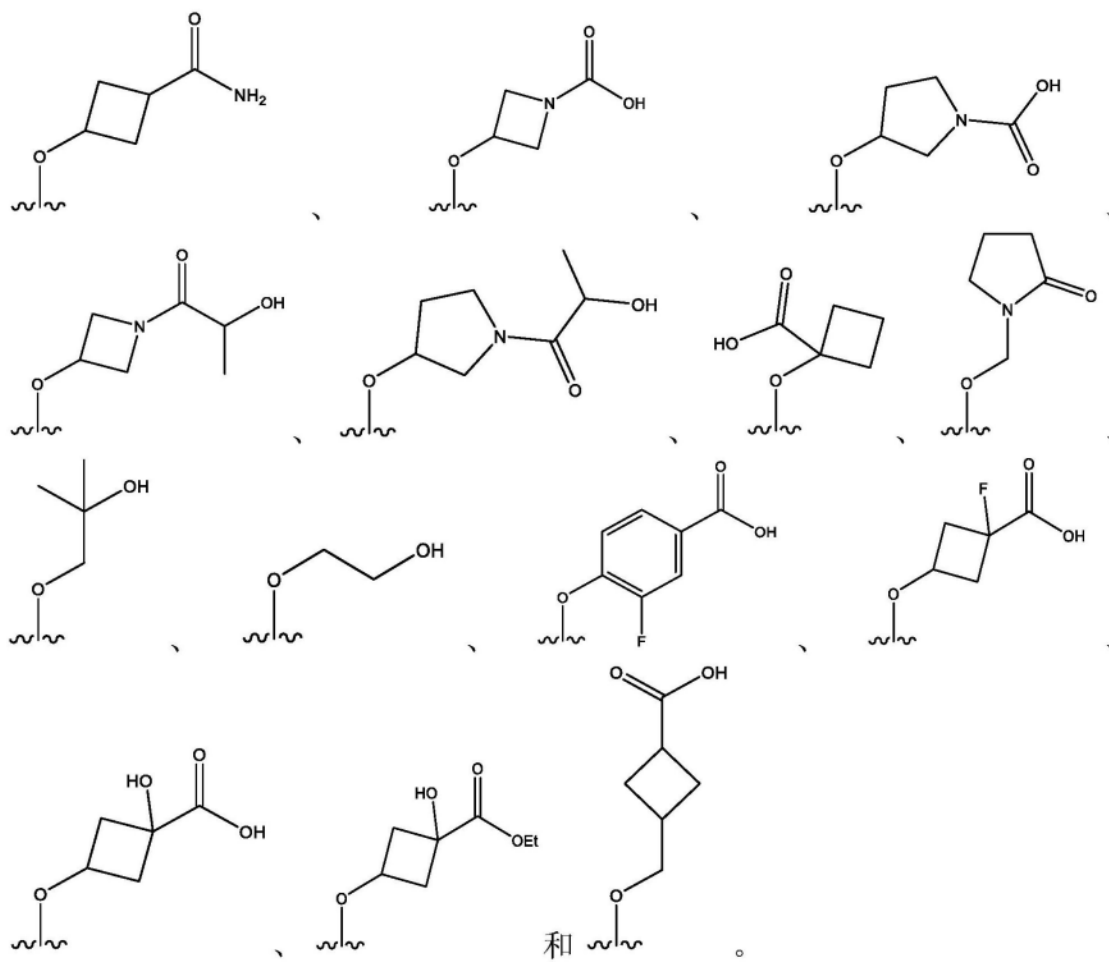
其中 R^7 的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个独立选自 N 、 O 和 S 的原子。

33. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自

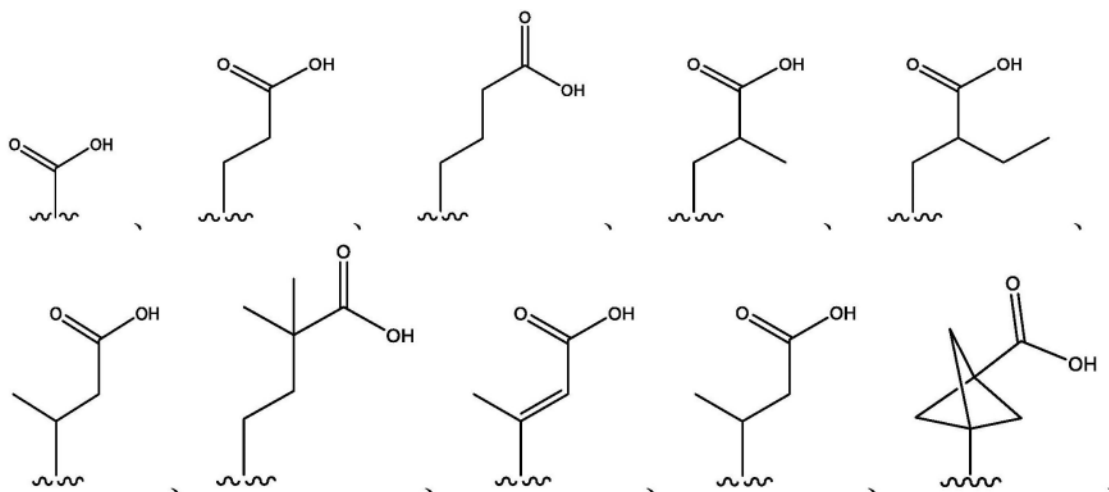


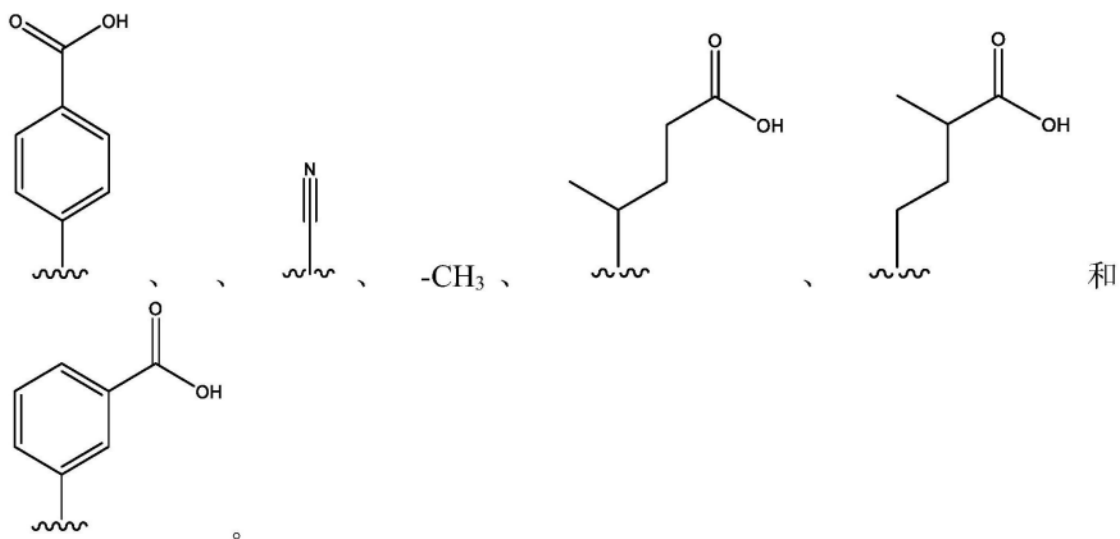




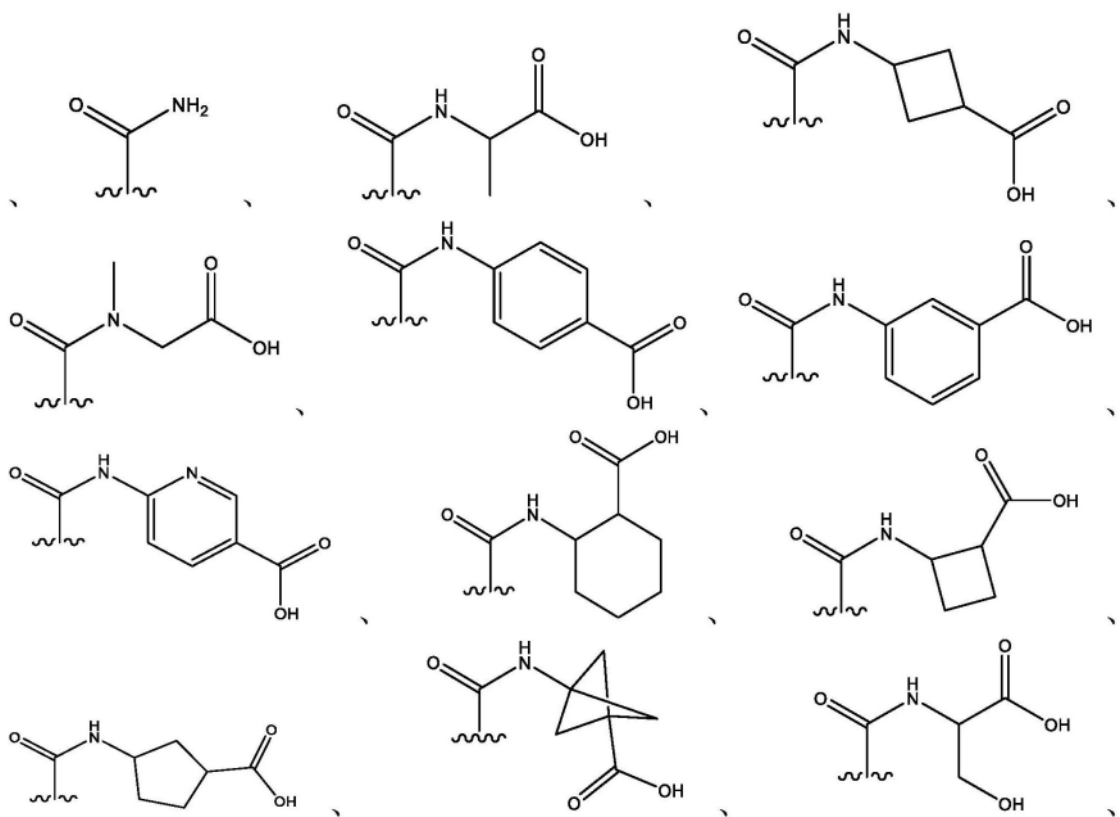


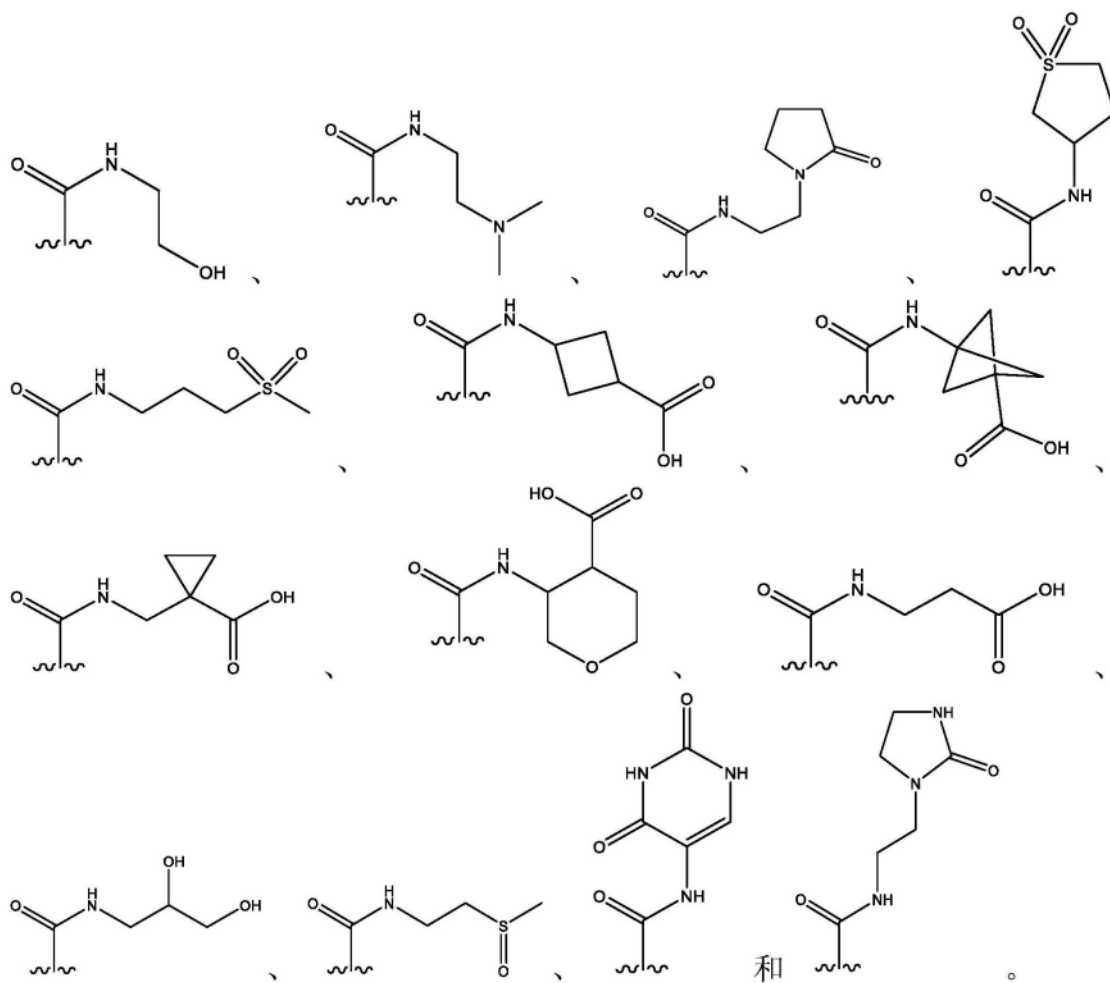
34. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中R²选自



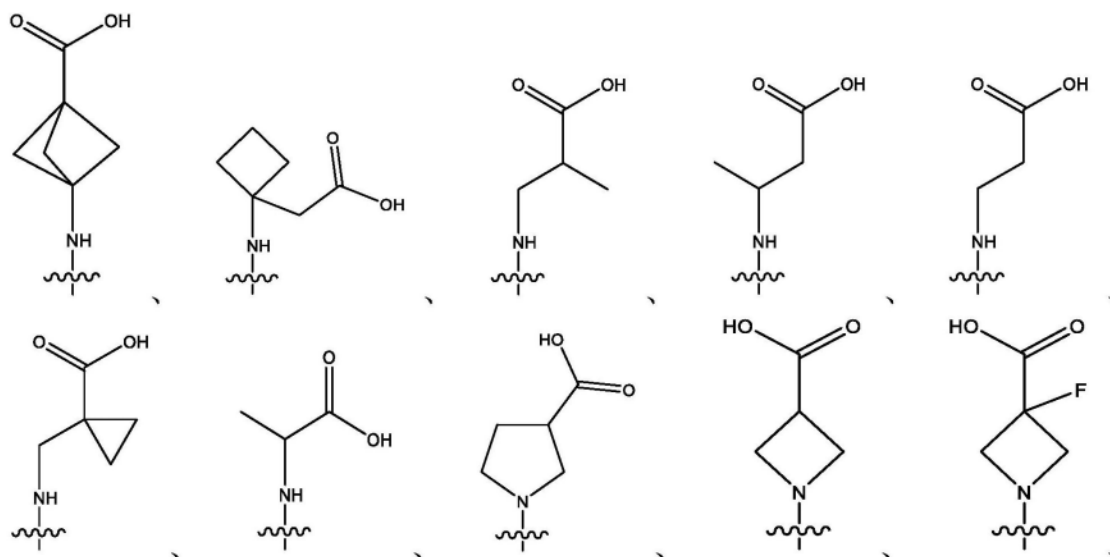


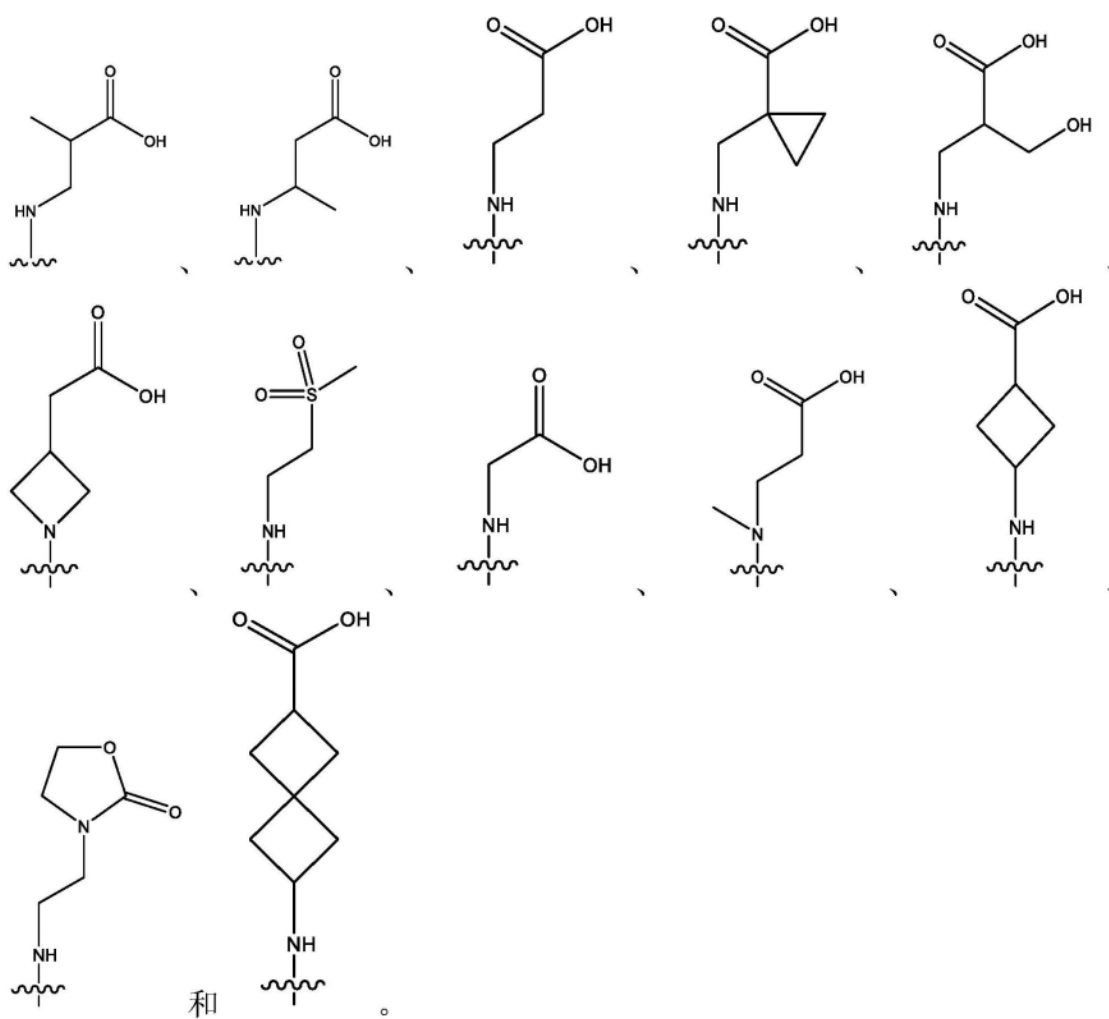
35. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^2 选自



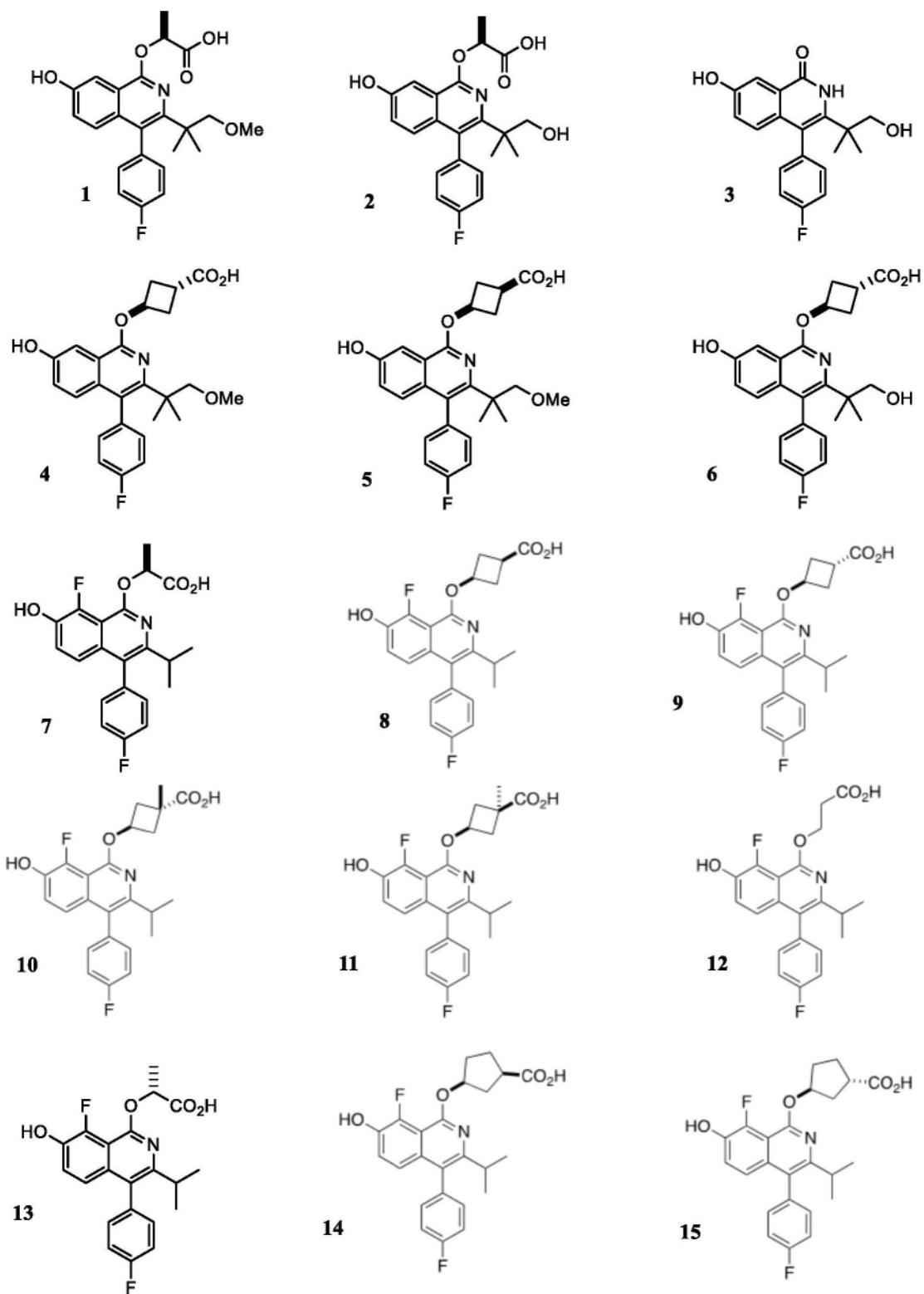


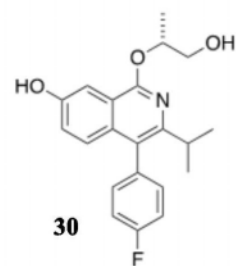
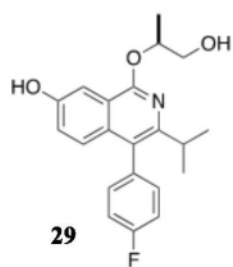
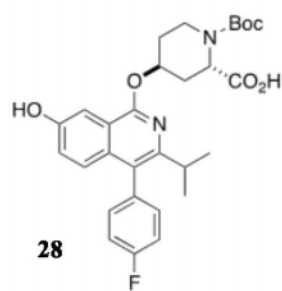
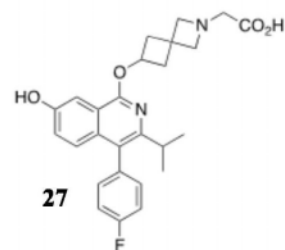
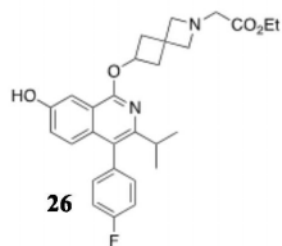
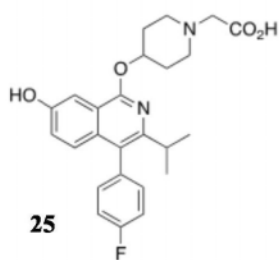
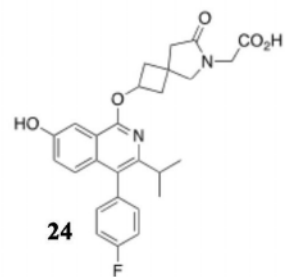
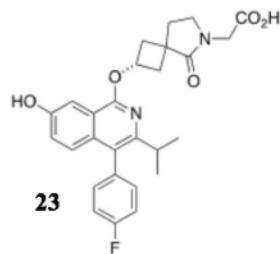
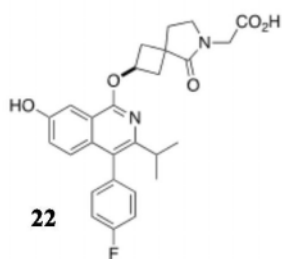
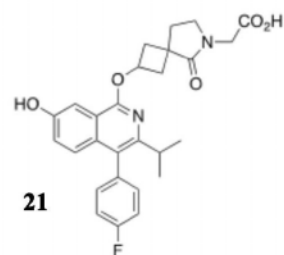
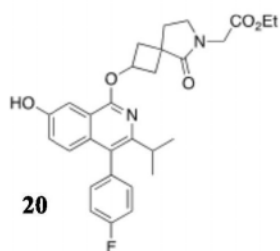
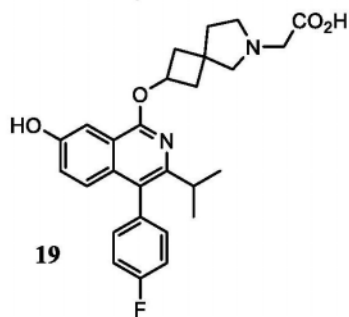
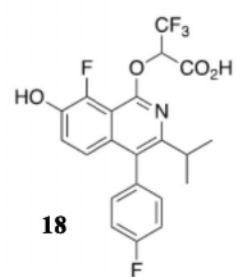
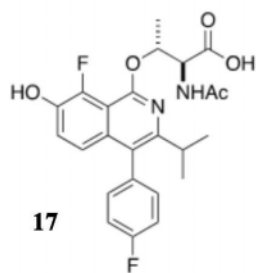
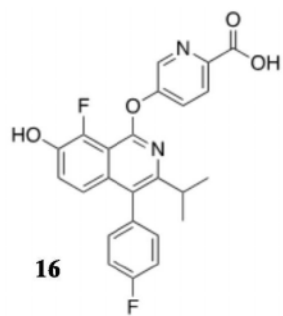
36. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其中 R^2 选自

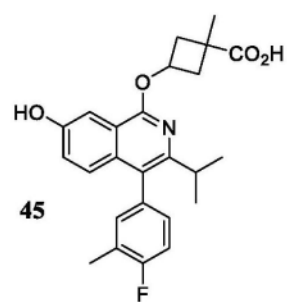
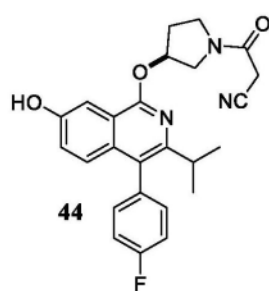
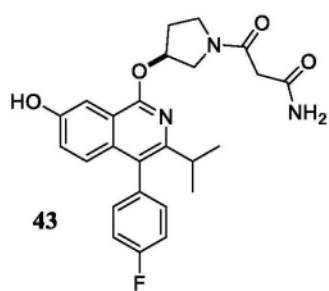
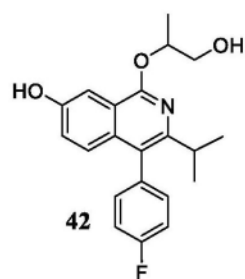
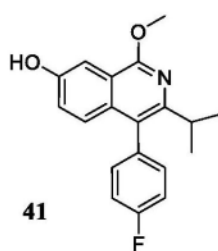
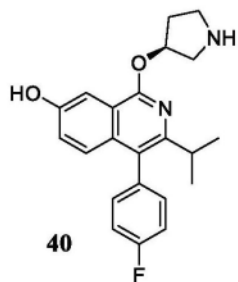
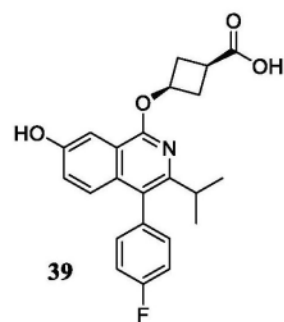
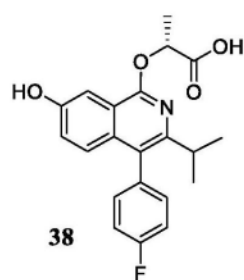
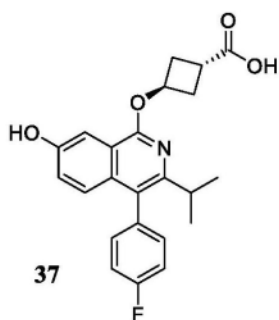
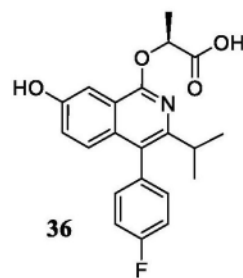
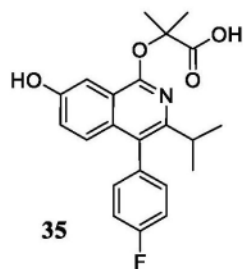
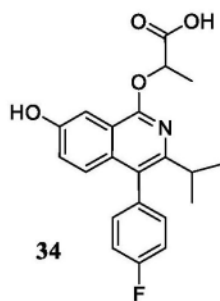
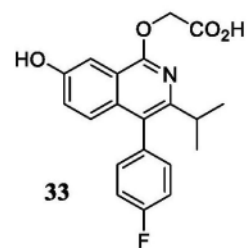
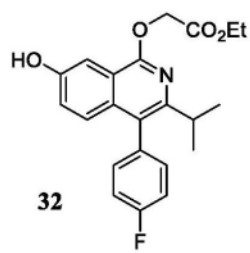
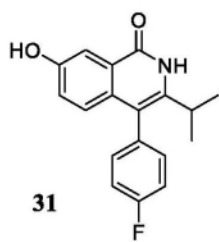


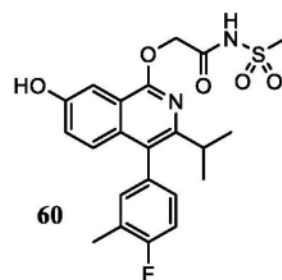
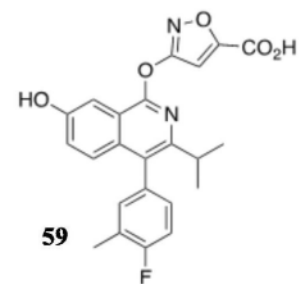
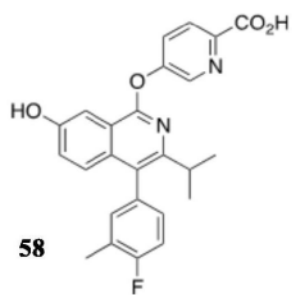
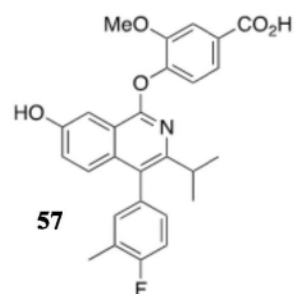
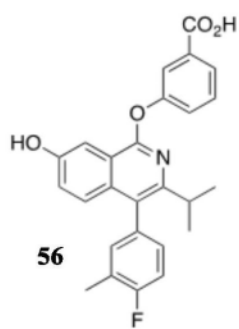
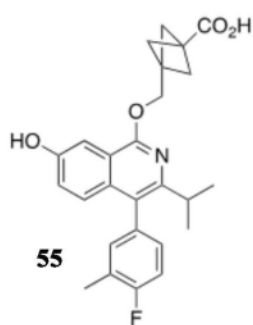
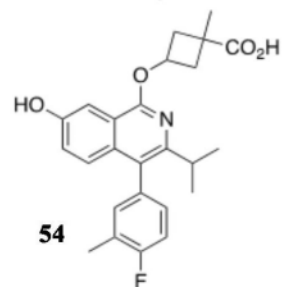
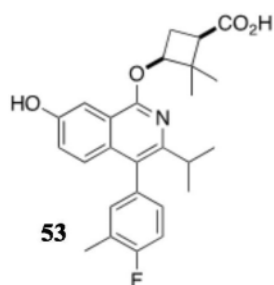
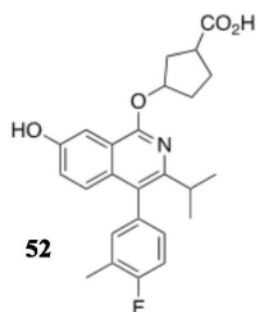
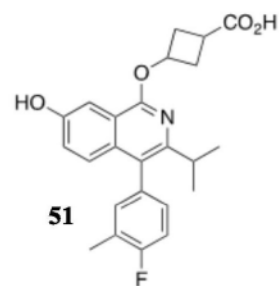
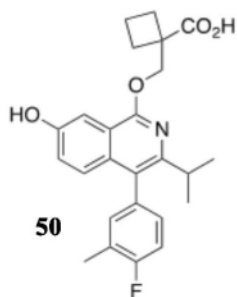
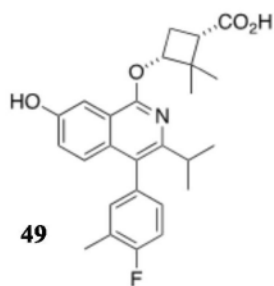
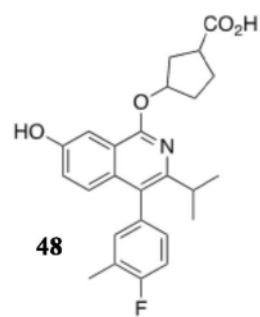
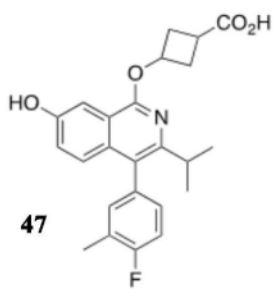
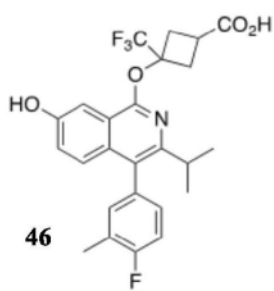


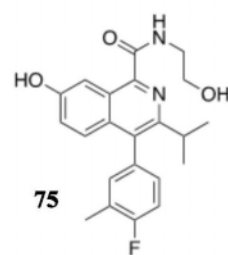
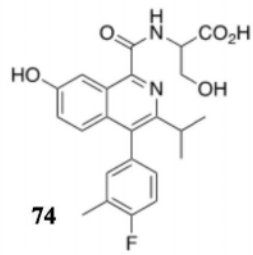
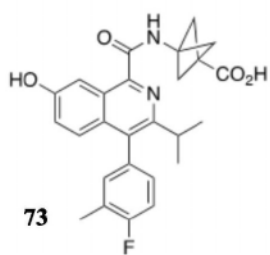
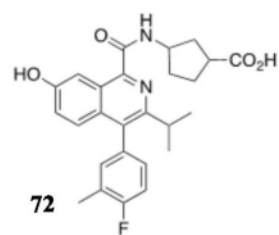
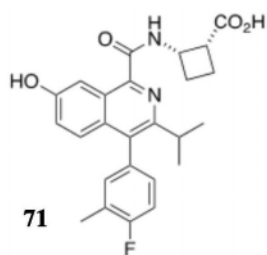
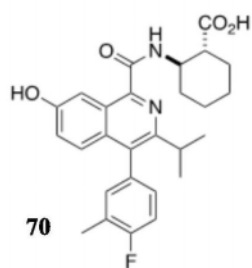
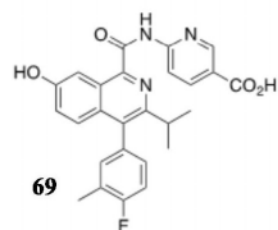
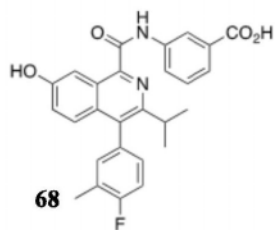
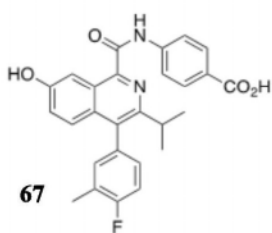
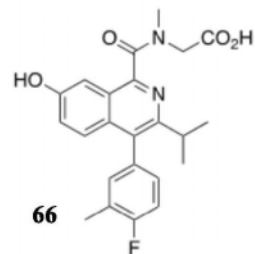
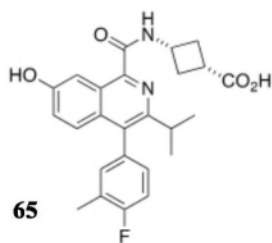
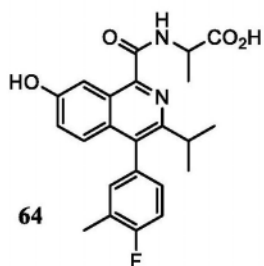
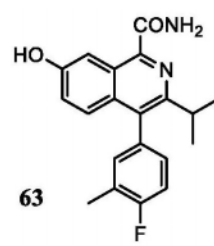
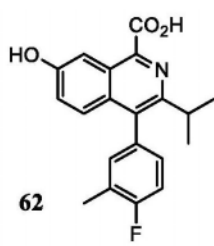
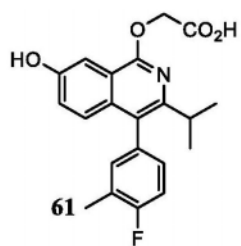
37. 一种化合物,其选自:

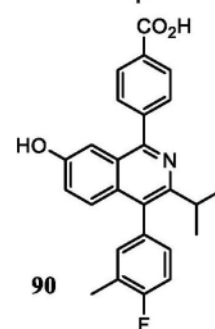
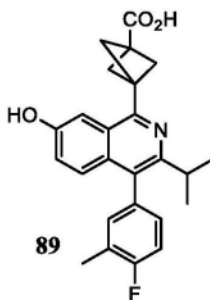
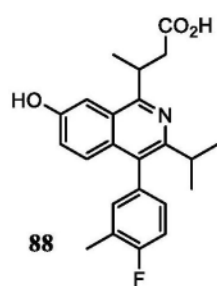
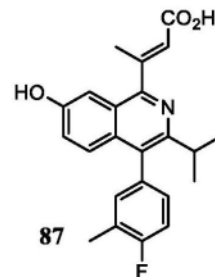
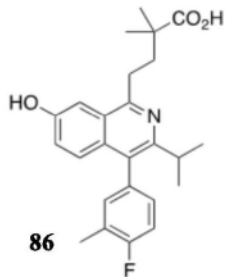
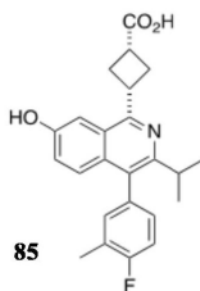
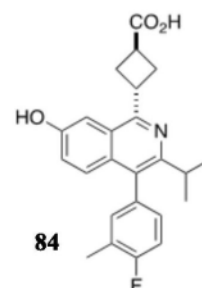
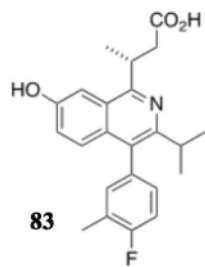
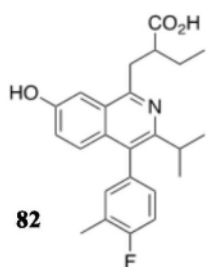
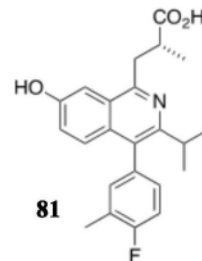
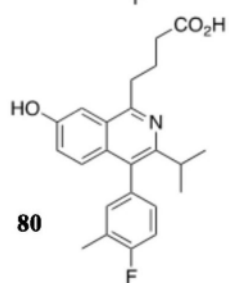
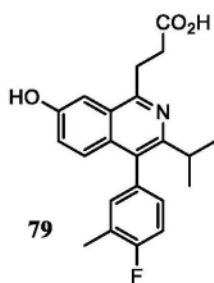
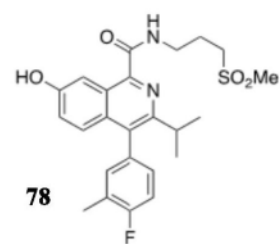
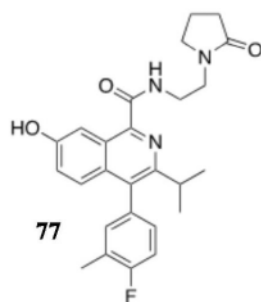
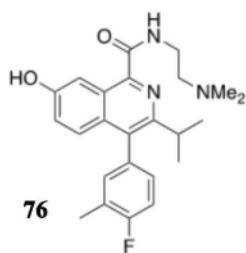


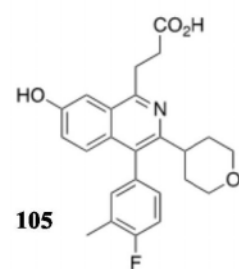
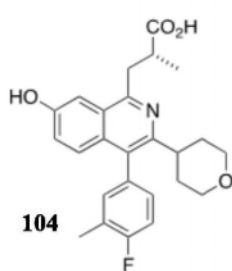
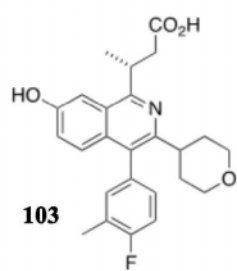
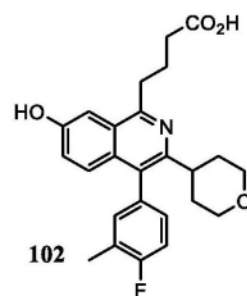
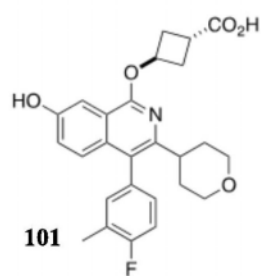
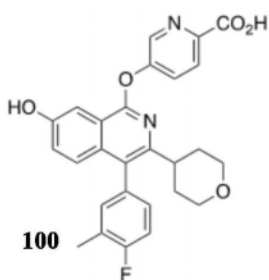
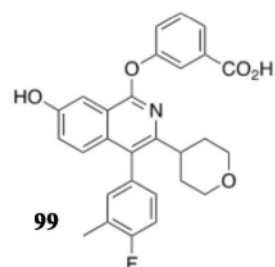
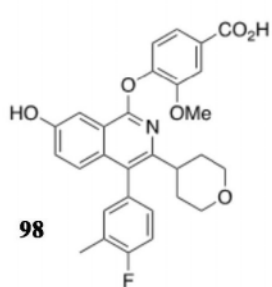
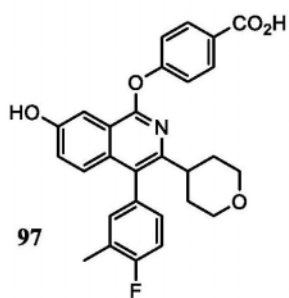
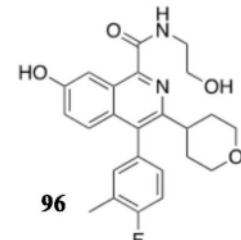
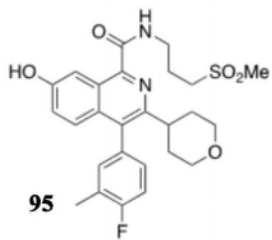
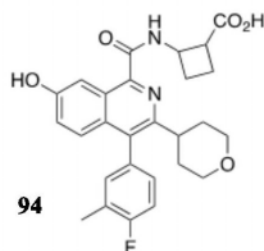
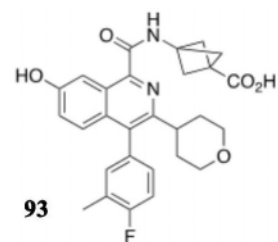
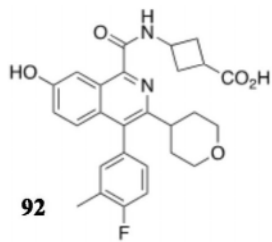
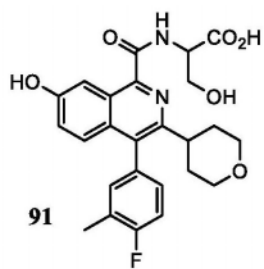


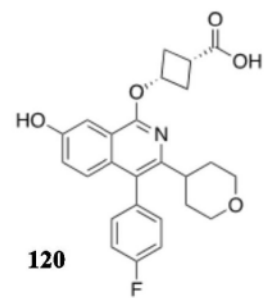
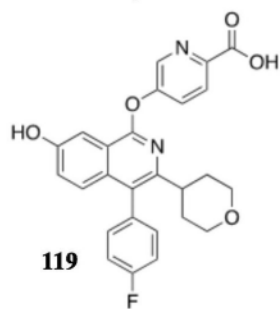
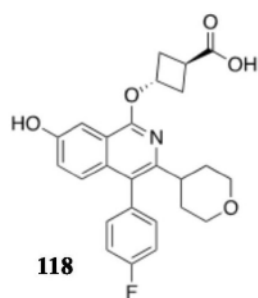
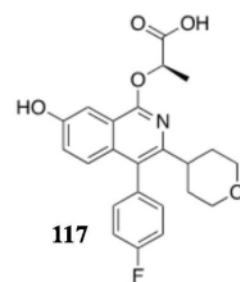
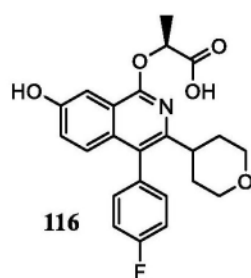
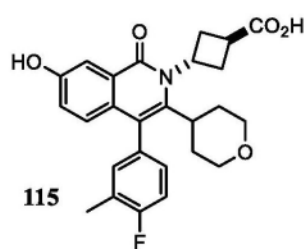
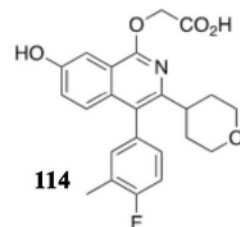
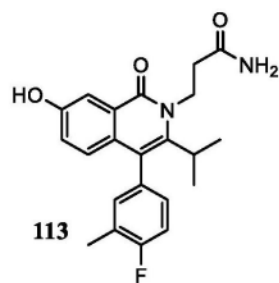
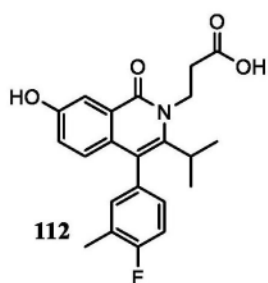
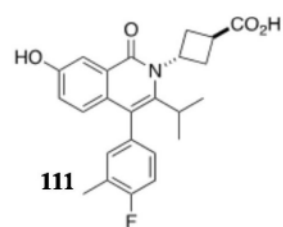
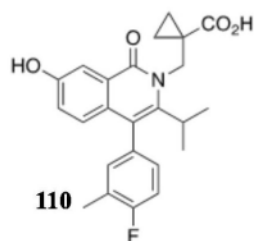
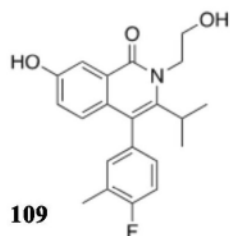
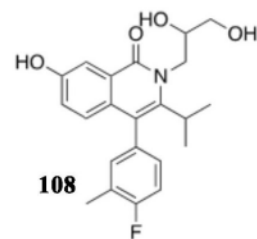
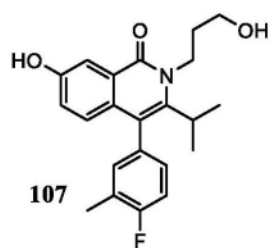
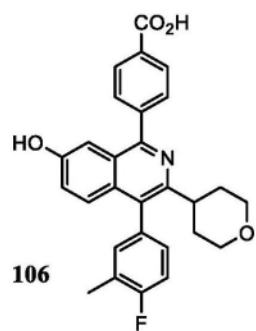


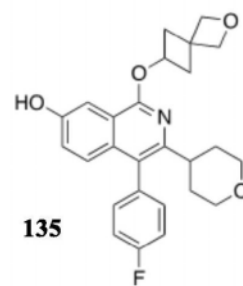
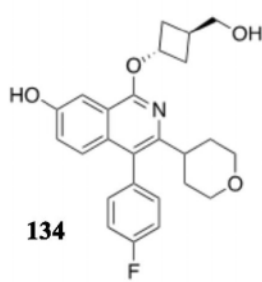
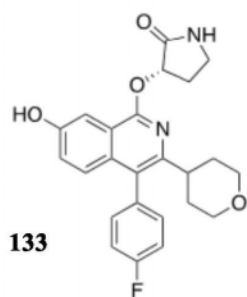
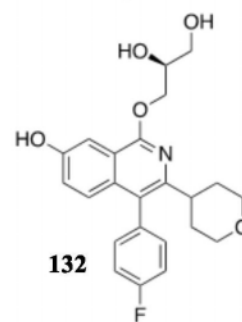
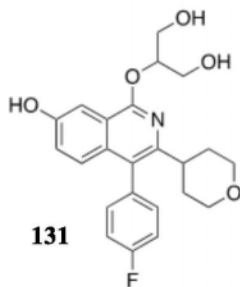
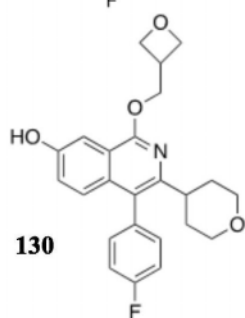
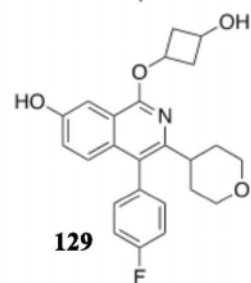
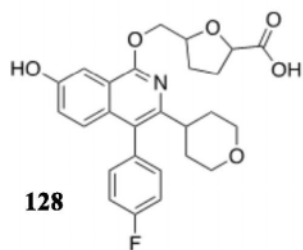
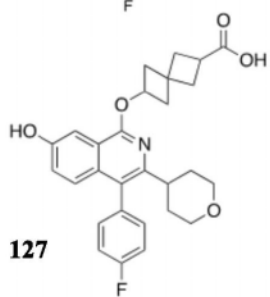
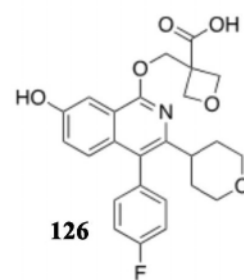
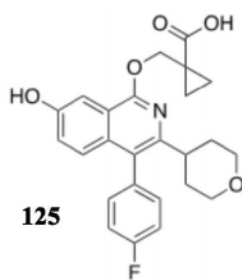
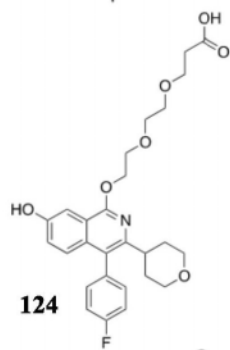
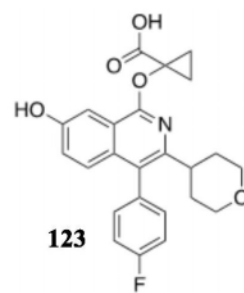
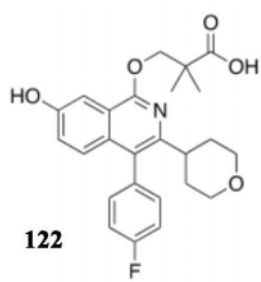
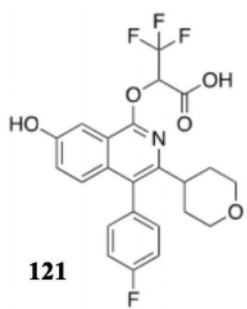


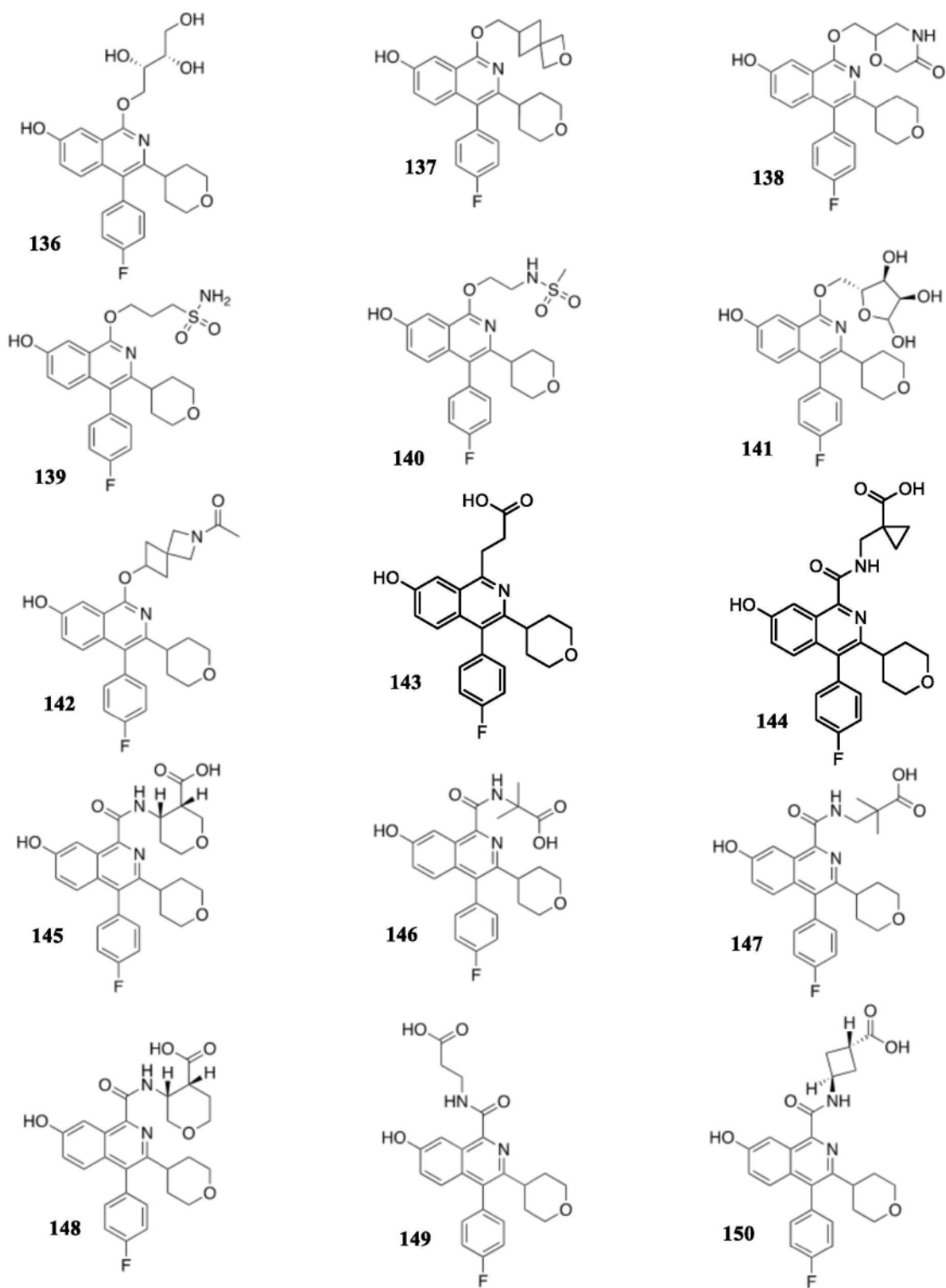


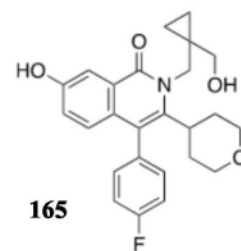
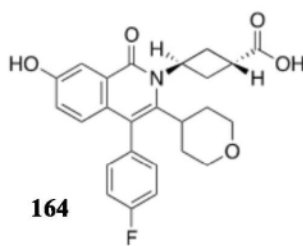
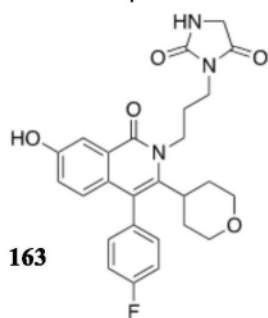
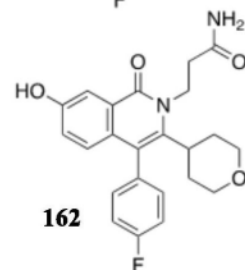
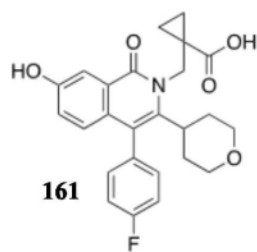
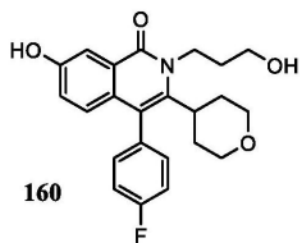
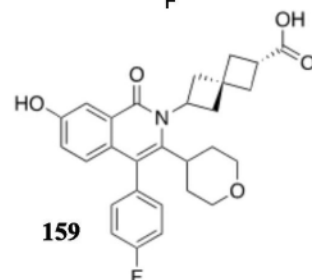
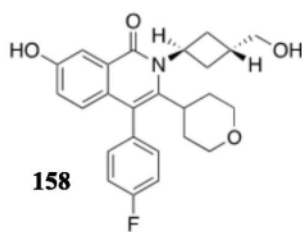
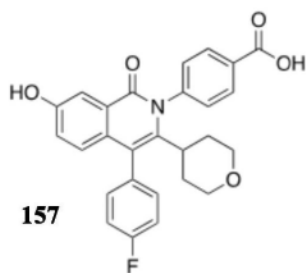
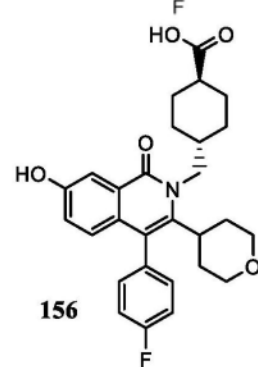
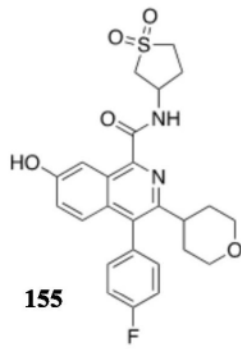
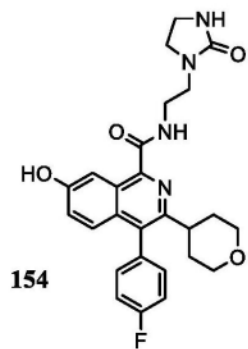
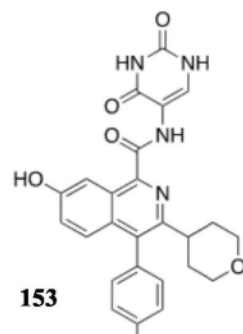
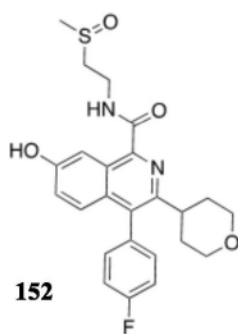
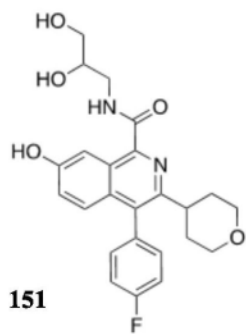


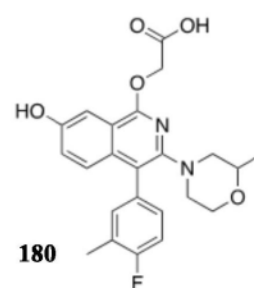
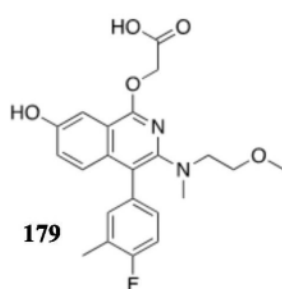
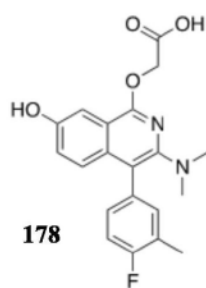
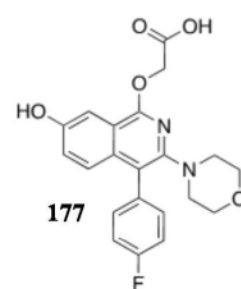
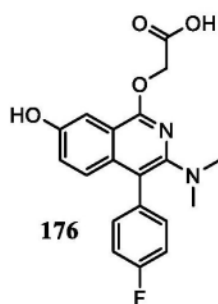
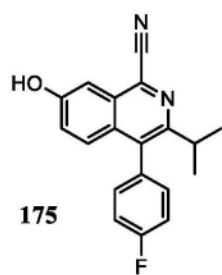
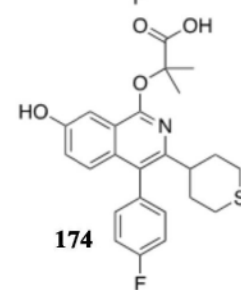
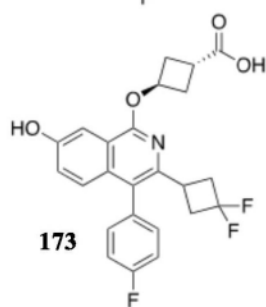
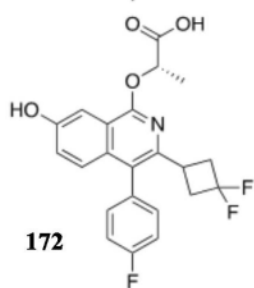
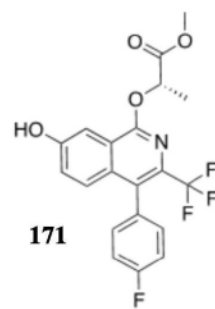
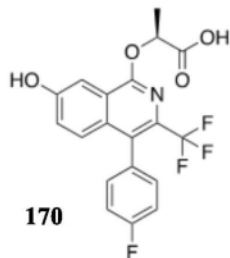
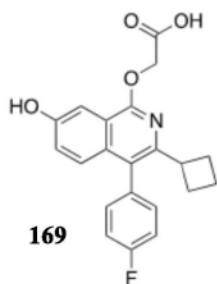
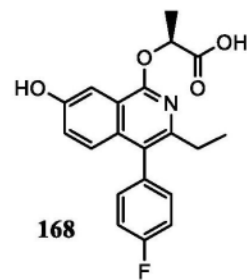
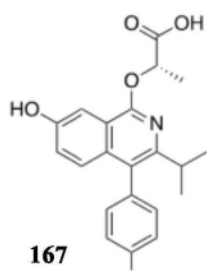
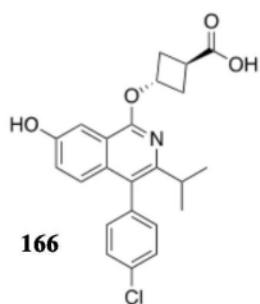


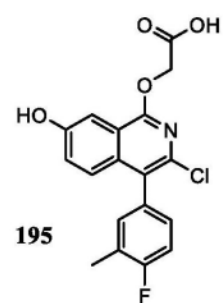
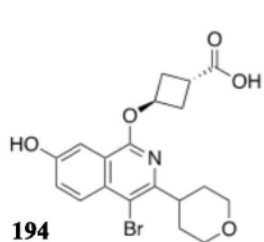
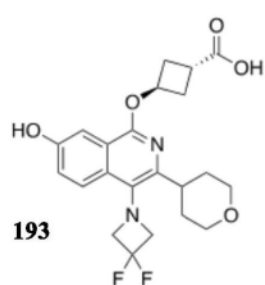
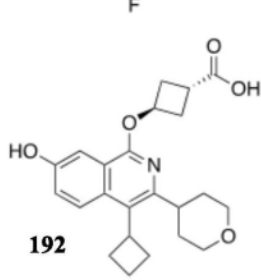
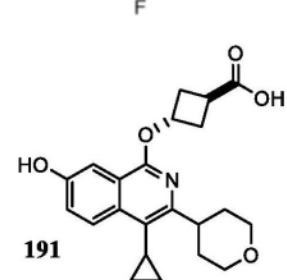
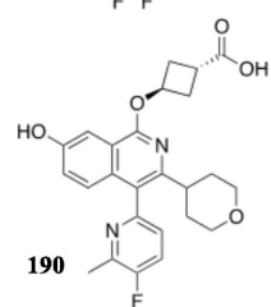
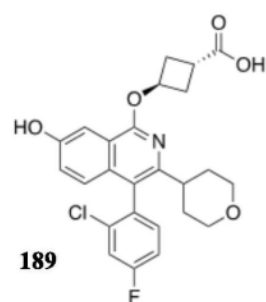
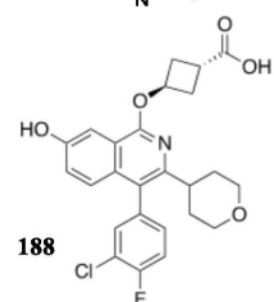
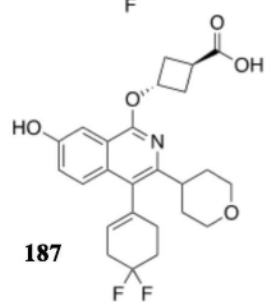
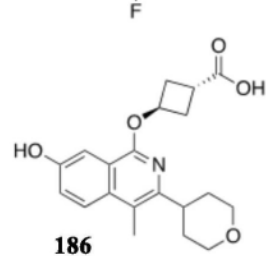
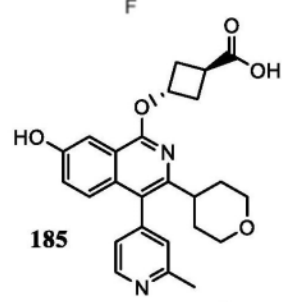
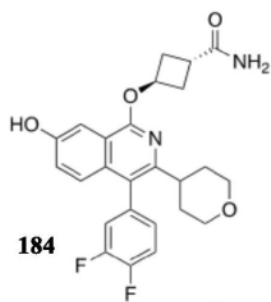
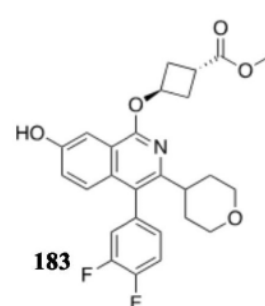
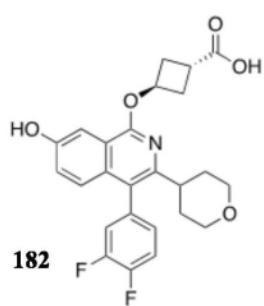
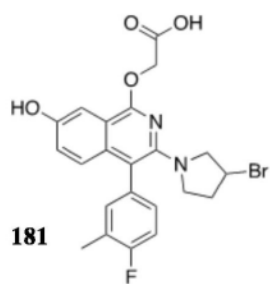


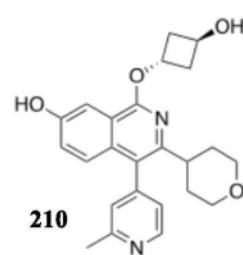
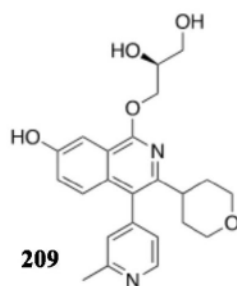
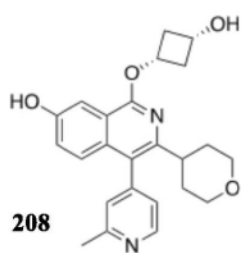
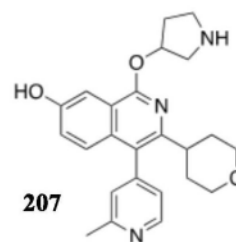
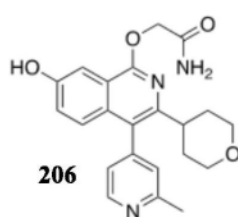
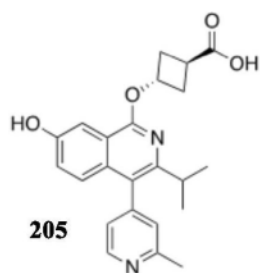
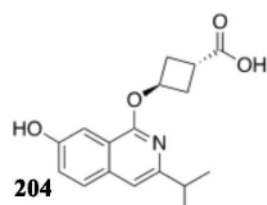
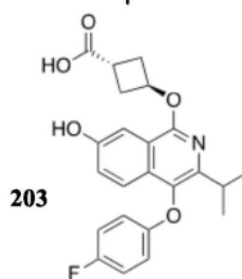
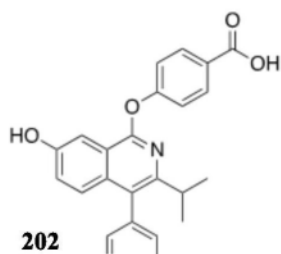
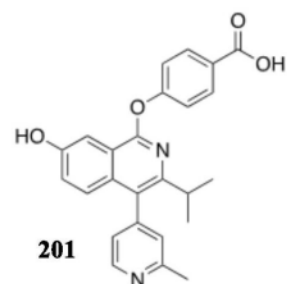
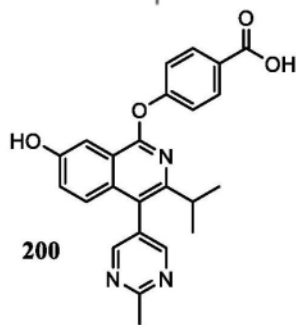
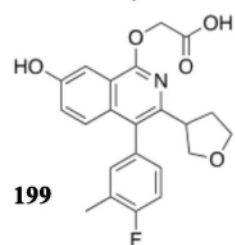
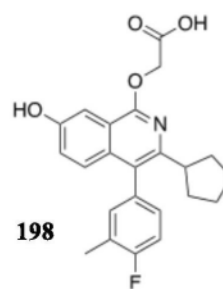
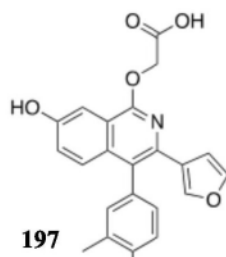
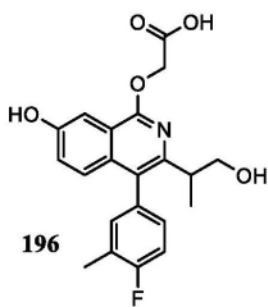


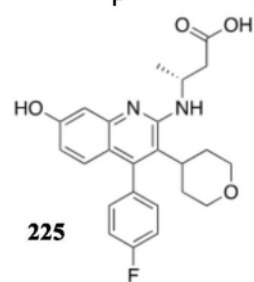
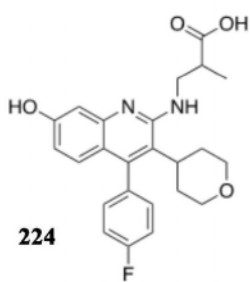
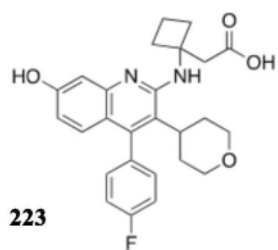
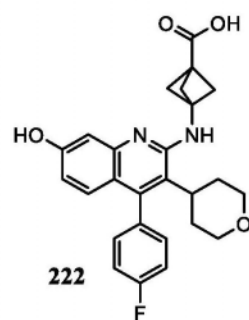
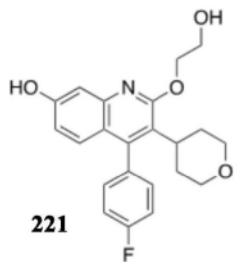
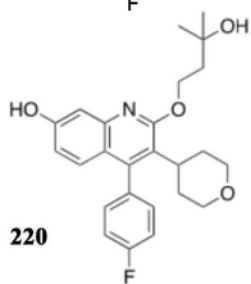
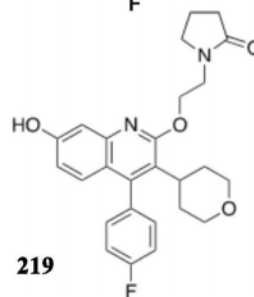
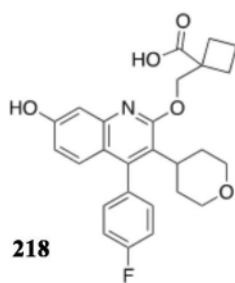
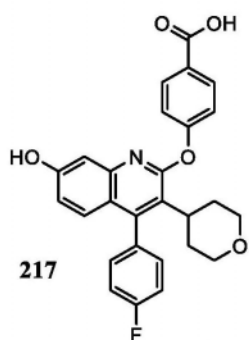
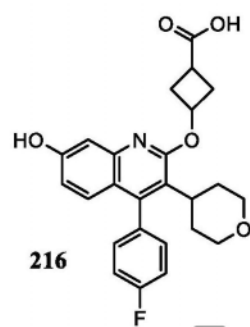
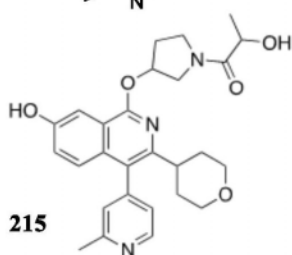
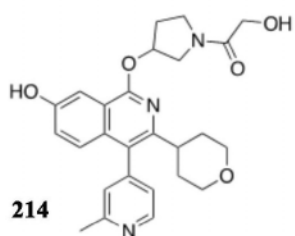
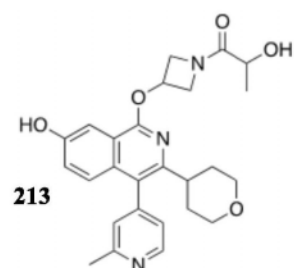
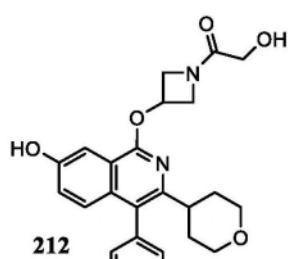
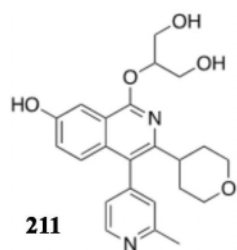


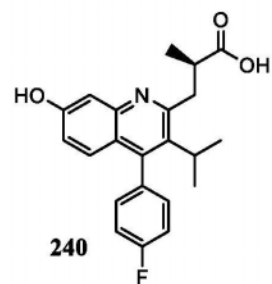
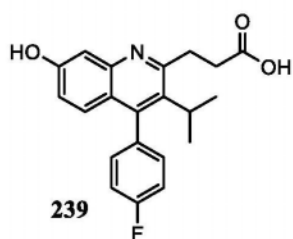
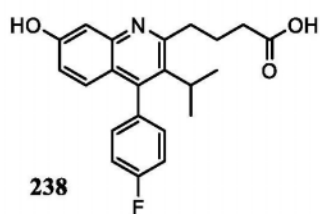
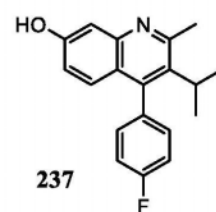
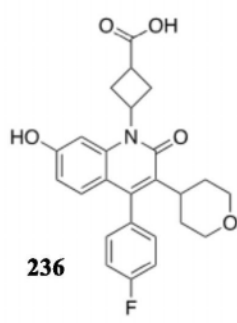
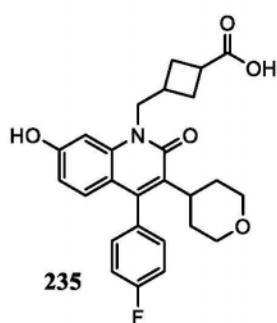
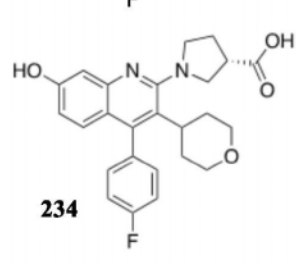
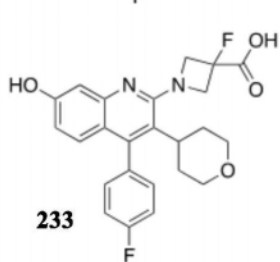
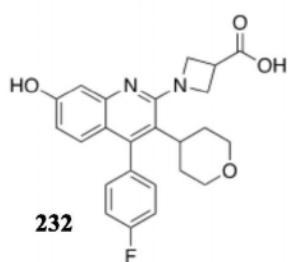
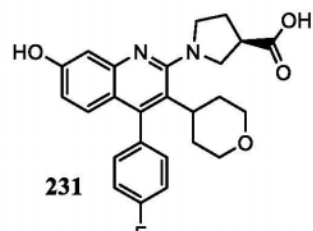
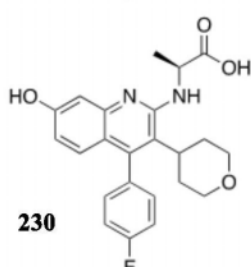
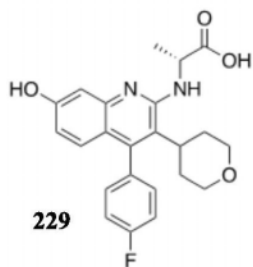
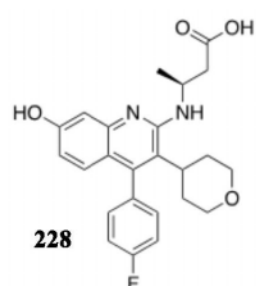
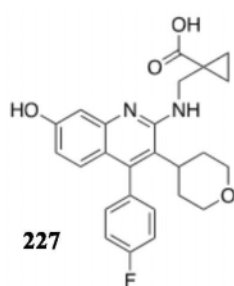
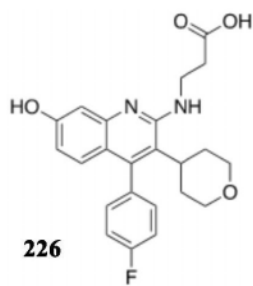


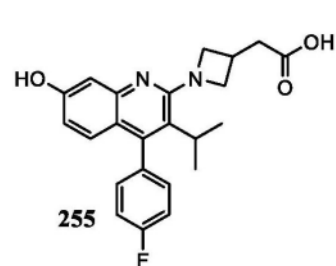
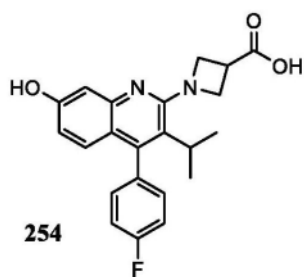
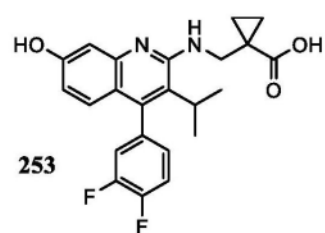
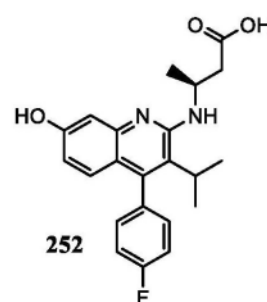
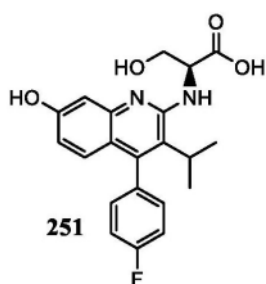
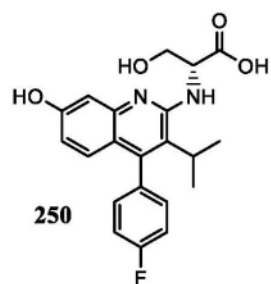
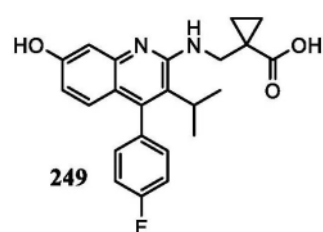
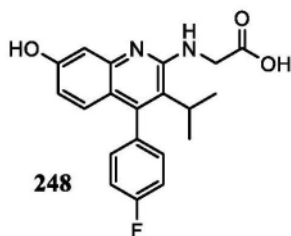
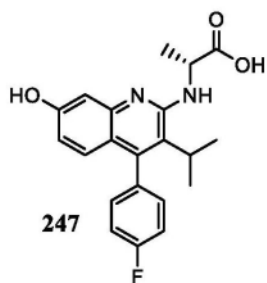
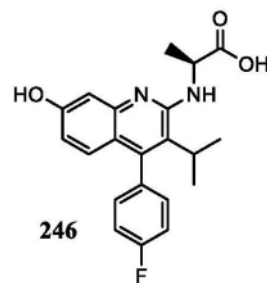
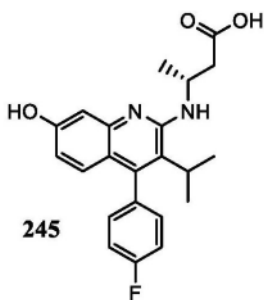
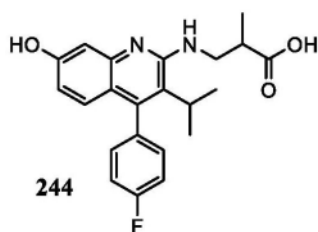
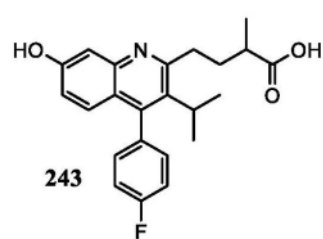
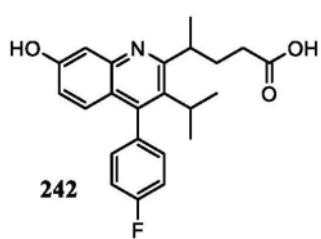
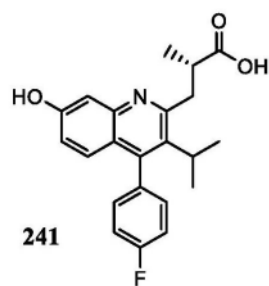


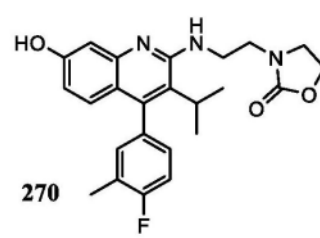
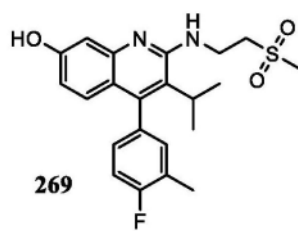
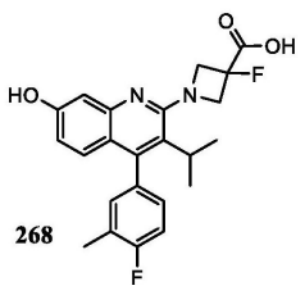
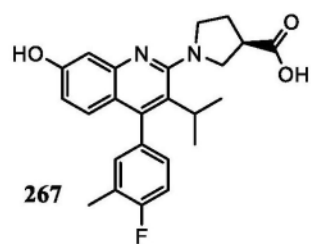
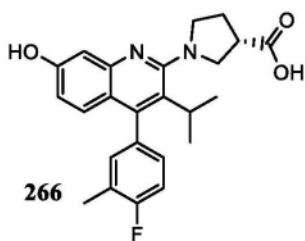
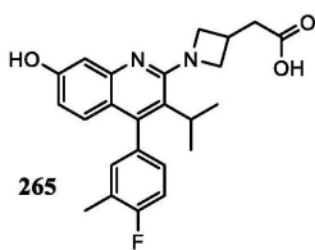
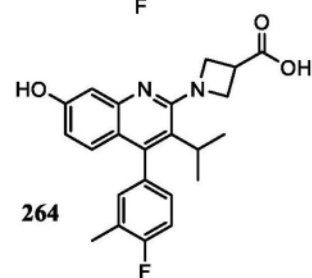
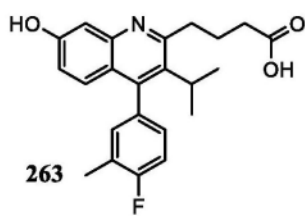
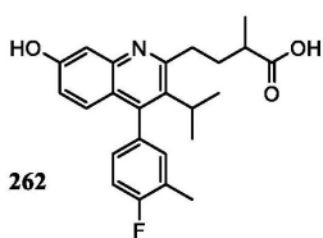
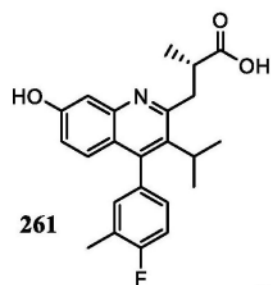
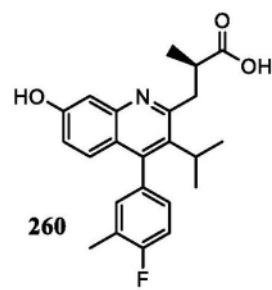
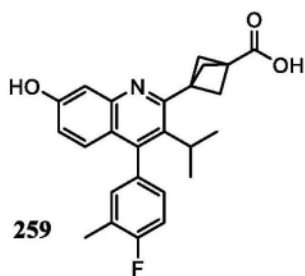
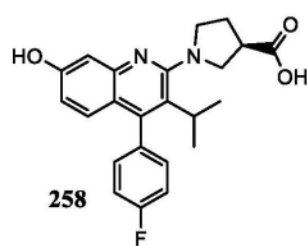
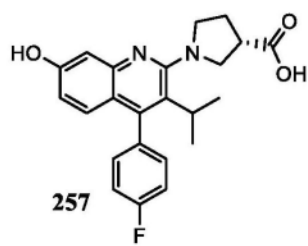
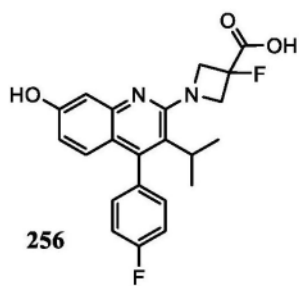


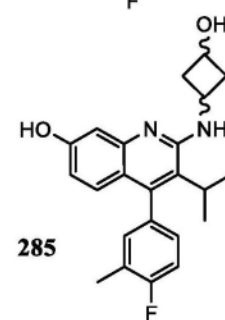
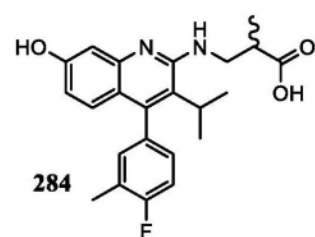
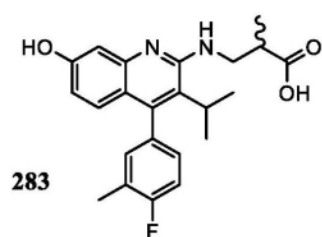
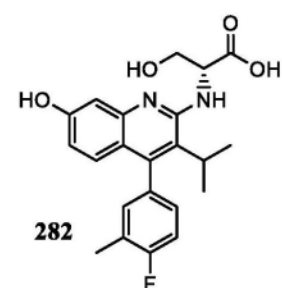
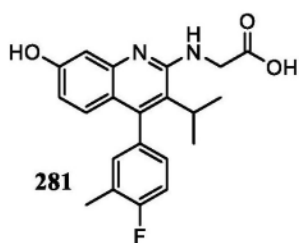
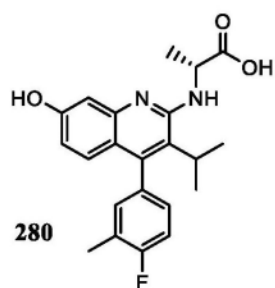
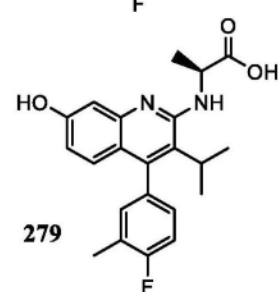
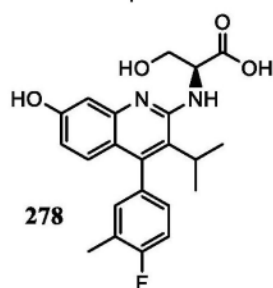
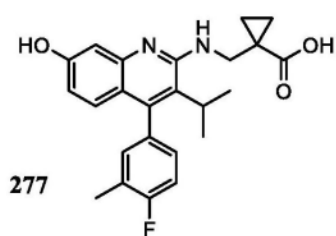
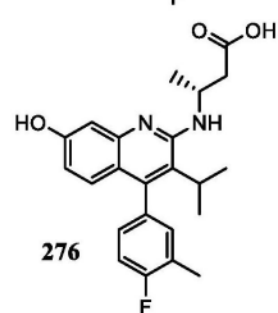
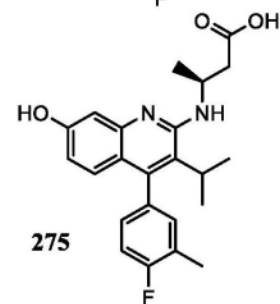
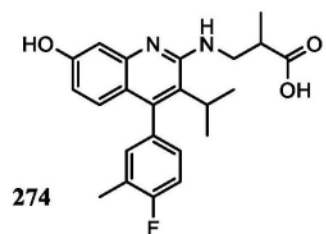
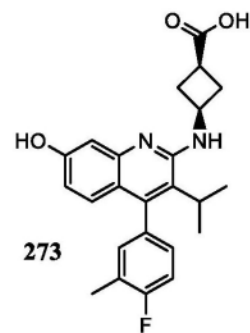
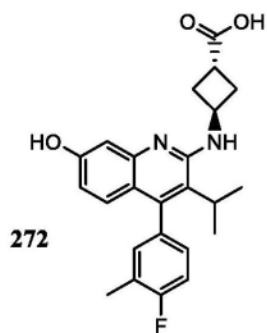
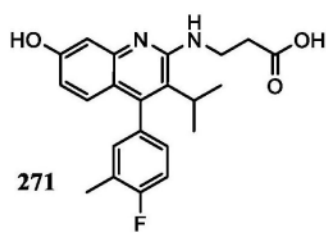


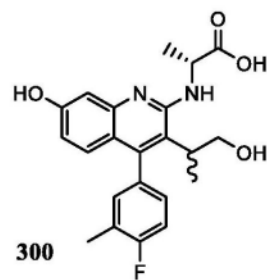
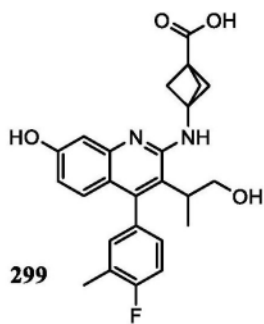
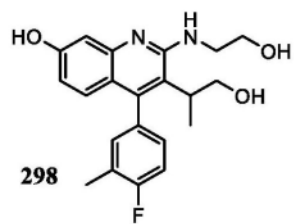
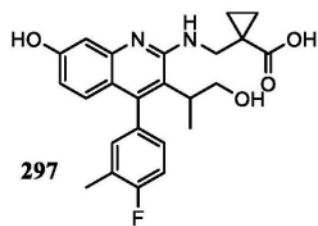
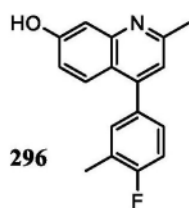
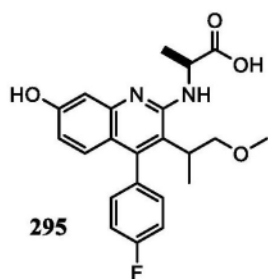
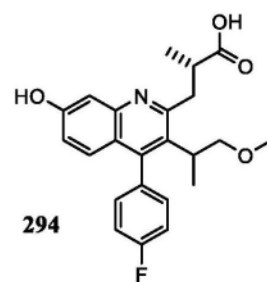
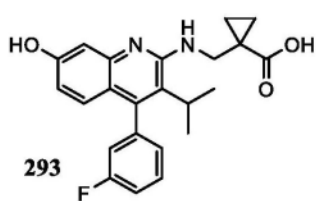
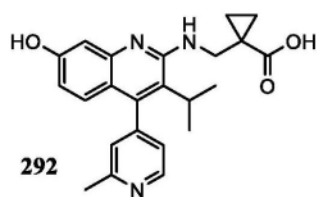
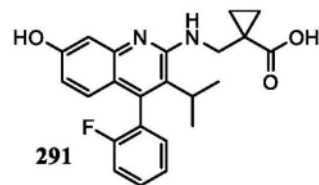
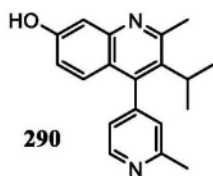
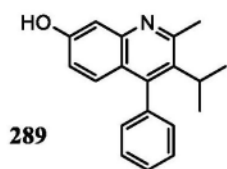
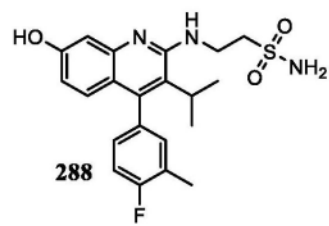
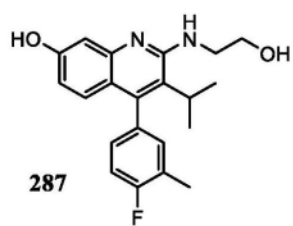
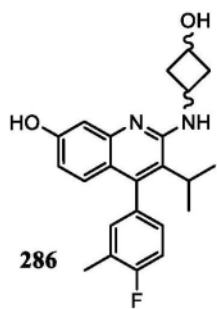


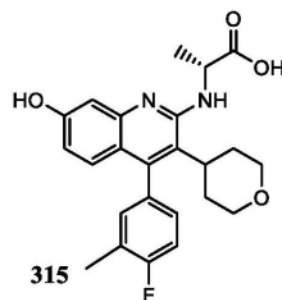
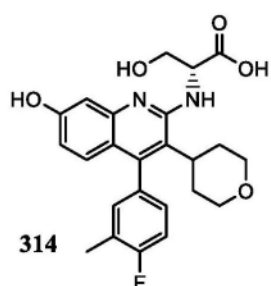
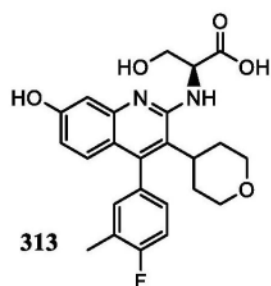
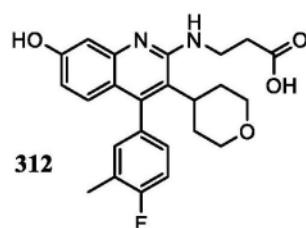
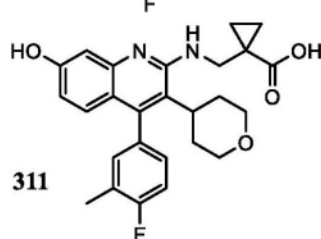
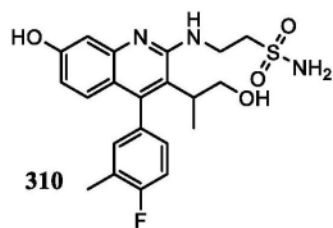
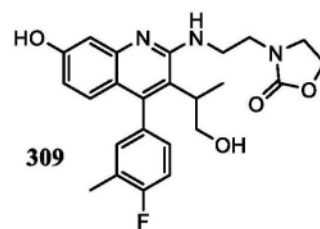
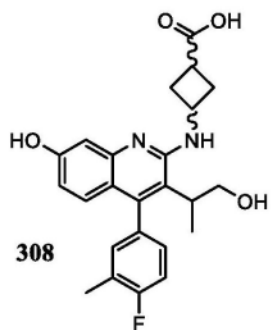
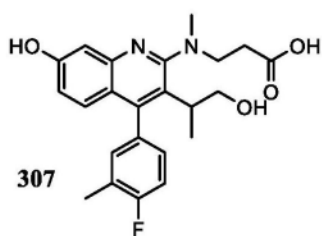
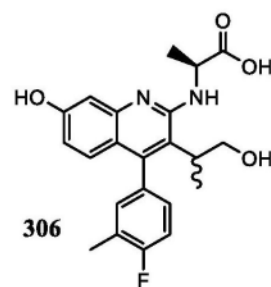
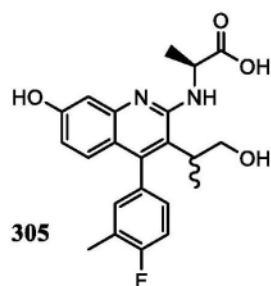
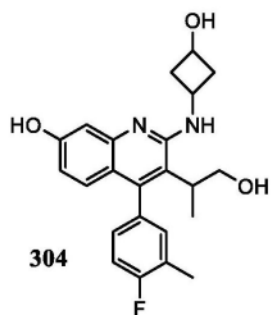
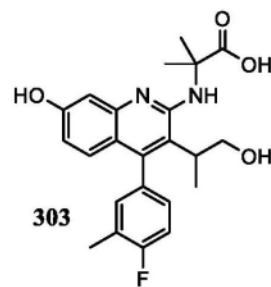
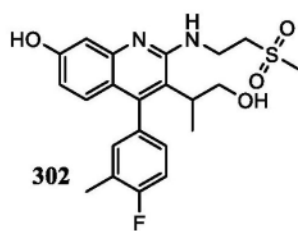
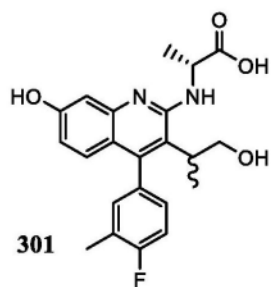


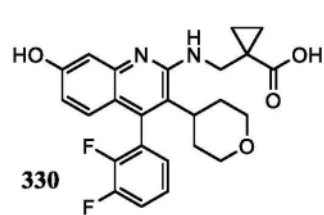
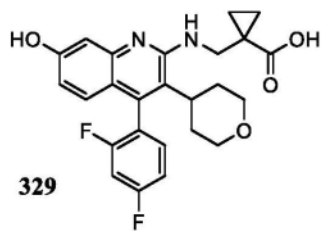
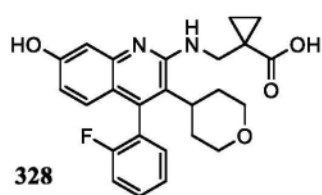
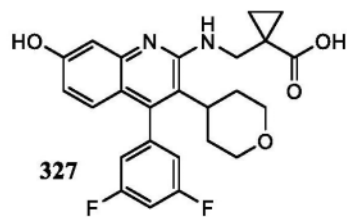
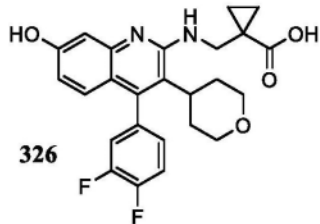
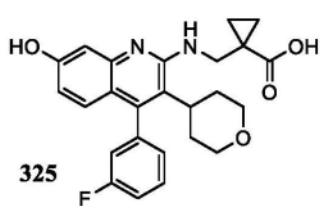
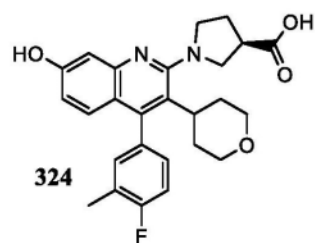
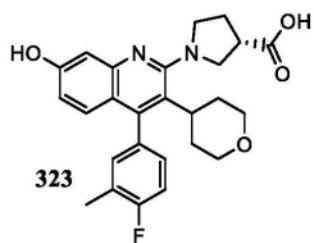
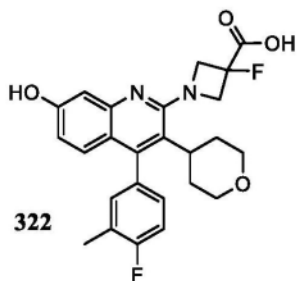
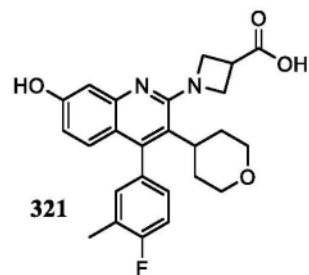
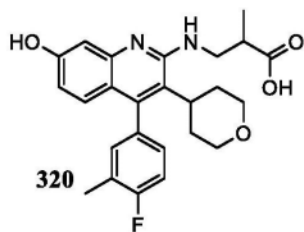
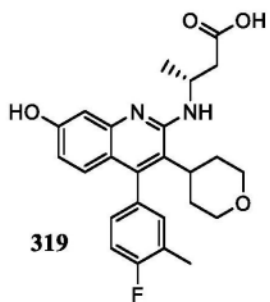
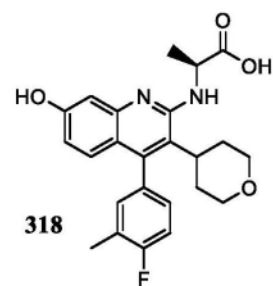
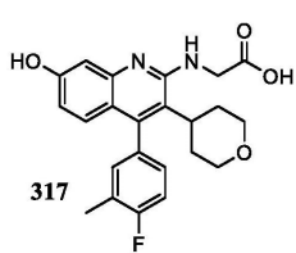
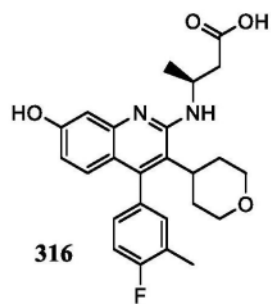


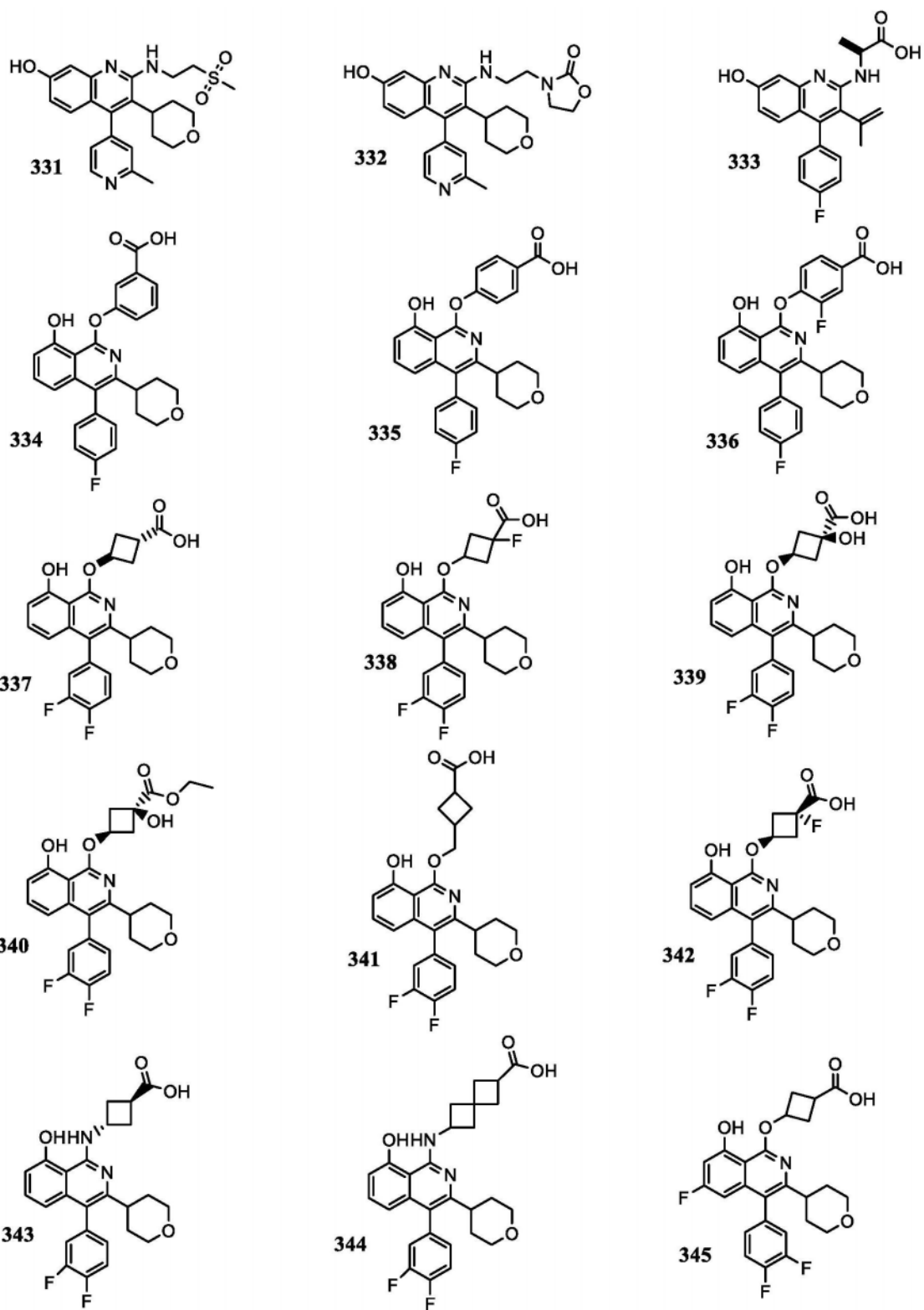


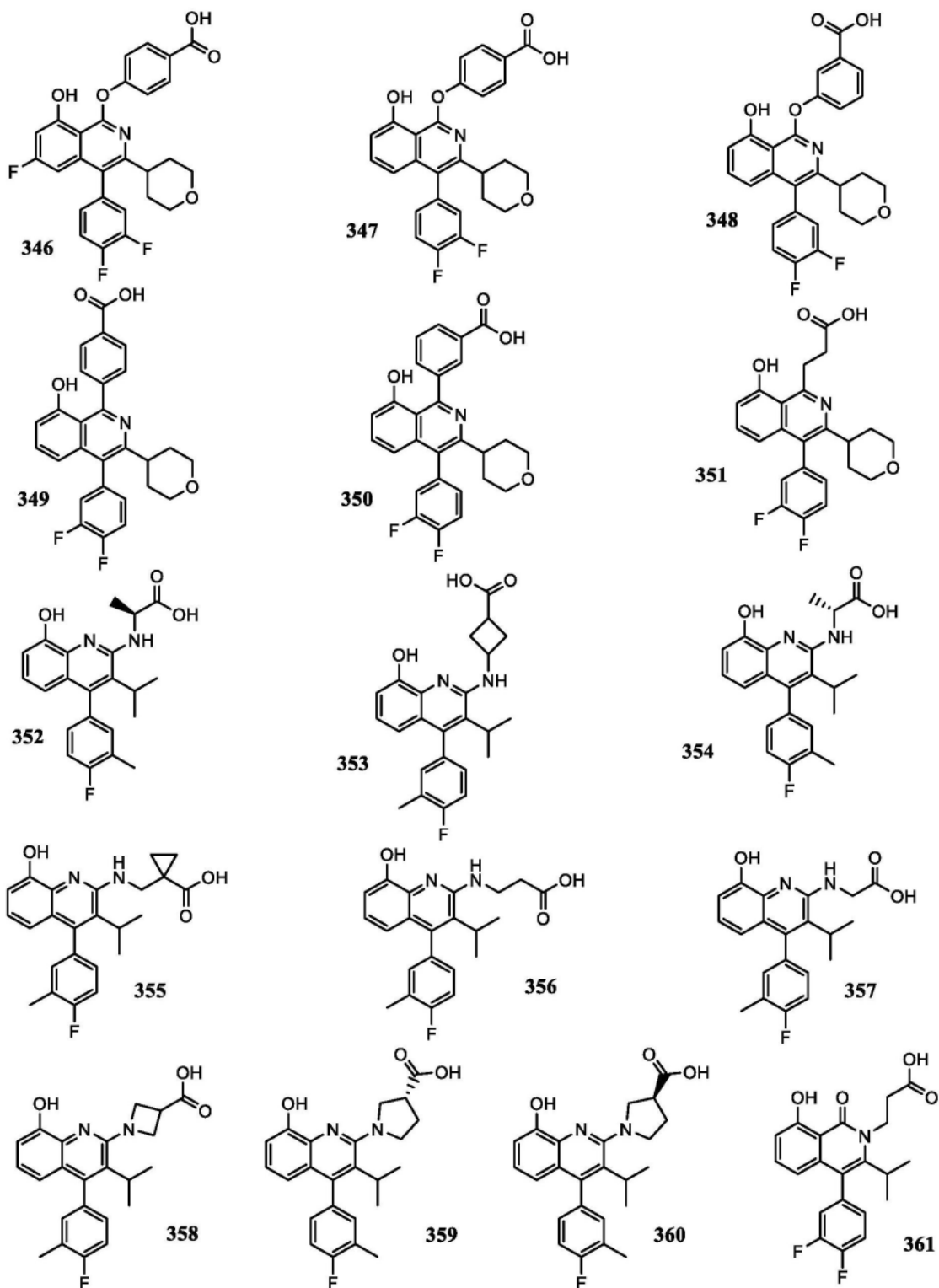












其氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

38. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1-37中任一项所述的化合物、其氙化衍生物和/或前述任一者的药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

39. 一种治疗 α -1抗胰蛋白酶缺乏症的方法, 其包括向有需要的患者施用至少一种选自权利要求1-37中任一项所述的化合物、氙化衍生物和药学上可接受的盐的化合物或根据权利要求38所述的药物组合物。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述患者在 α -1抗胰蛋白酶中具有Z突变。
41. 根据权利要求39所述的方法,其中所述患者在 α -1抗胰蛋白酶中具有SZ突变。
42. 根据权利要求40所述的方法,其中所述患者对于 α -1抗胰蛋白酶的Z突变是纯合的。
43. 一种调节 α -1抗胰蛋白酶活性的方法,其包括使所述 α -1-抗胰蛋白酶与至少一种选自权利要求1-37中任一项所述的化合物、氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物或权利要求38所述的药物组合物接触。

作为用于治疗 α -1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的 α -1抗胰蛋白酶 调节剂的7-或8-羟基-异喹啉和7-或8-羟基-喹啉衍生物

[0001] 本申请要求2020年4月3日提交的美国临时申请号63/004,683的优先权益,所述申请的内容以引用方式整体并入本文。

[0002] 本公开提供了能够调节 α -1抗胰蛋白酶(AAT)活性的化合物和通过施用一种或多种此类化合物来治疗 α -1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)的方法。

[0003] AATD是特征在于AAT的低循环水平的遗传疾病。虽然存在AATD治疗方法,但目前还没有治愈方法。AAT主要在肝细胞中产生并分泌到血液中,但它也由其他细胞类型产生,包括肺上皮细胞和某些白细胞。AAT抑制炎症细胞分泌的若干种丝氨酸蛋白酶(最显著的是中性粒细胞弹性蛋白酶[NE]、蛋白酶3和组织蛋白酶G),从而保护器官诸如肺免受蛋白酶诱导的损伤,特别是在炎症期间。

[0004] 最常见的与AATD相关的突变包括编码AAT蛋白的SERPINA1基因中的谷氨酸被赖氨酸取代(E342K)。这种突变被称为Z突变或Z等位基因,导致翻译的蛋白质错误折叠,因此不会分泌到血液中,并且可以在生成细胞内聚合。因此,对于Z等位基因(PiZZ)纯合的个体中的循环AAT水平显著降低;仅大约15%的突变体Z-AAT蛋白正确折叠并由细胞分泌。Z突变的另一个后果是分泌的Z-AAT与野生型蛋白相比具有降低的活性,为正常抗蛋白酶活性的40%至80%(美国胸科协会/欧洲呼吸协会,Am J Respir Crit Care Med.2003;168(7):818-900;和Ogushi等人J Clin Invest.1987;80(5):1366-74)。

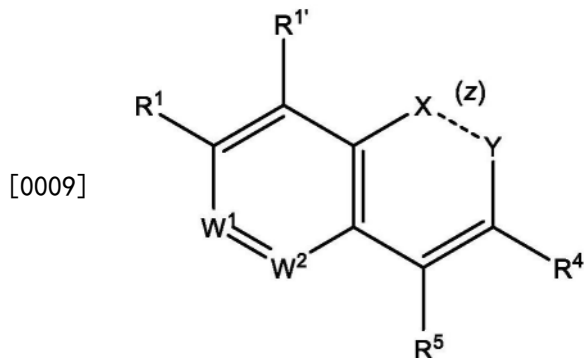
[0005] 肝细胞内聚合的Z-AAT蛋白的积聚导致功能获得性细胞毒性,这可导致12%患者在以后的生活中发生肝硬化或肝癌以及新生儿肝病。这种积聚可能会自发消退,但对少数儿童来说是致命的。循环AAT的缺乏导致蛋白酶活性不受调节,随着时间的推移降解肺组织,从而导致一种慢性阻塞性肺病(COPD)的形式,即肺气肿。这种影响在PiZZ个体中是严重的,并且通常在中年表现出来,从而导致生活质量下降和寿命缩短(平均68岁)(Tanash等人Int J Chron Obstruct Pulm Dis.2016;11:1663-9)。所述影响在吸烟的PiZZ个体身上更明显,导致寿命进一步缩短(58岁)。(Piitulainen和Tanash,COPD 2015;12(1):36-41)。PiZZ个体占患有临床相关AATD肺病的患者的大多数。因此,需要用于AATD的额外有效治疗。

[0006] 较温和形式的AATD与SZ基因型有关,其中Z等位基因与S等位基因结合。S等位基因与循环AAT水平的降低有关,但不会引起肝细胞的细胞毒性。结果是临床上显著的肺病,而不是肝病。(Fregonese和Stolk,Orphanet J Rare Dis.2008;33:16)。与ZZ基因型一样,SZ基因型受试者的循环AAT缺乏导致蛋白酶活性不受调节,随着时间的推移降解肺组织,并可导致肺气肿,特别是在吸烟者中。

[0007] 对于患有或表现出发展明显肺部或肝脏疾病的迹象的AAT缺陷个体,目前的护理标准是强化疗法或蛋白质替代疗法。强化疗法包括施用从汇集的供体血浆中纯化的人AAT蛋白浓缩物,以增强缺失的AAT。尽管已显示输注血浆蛋白能提高存活率或减慢肺气肿进展速度,但在具有挑战性的状况下,例如在活动性肺部感染期间,强化疗法通常是不够的。类似地,尽管蛋白质替代疗法在减慢疾病进展方面显示出前景,但强化疗法并不能恢复患者AAT的正常生理调节,并且其疗效难以证明。此外,强化疗法需要每周进行治疗随访,并且强

化疗法不能解决由Z等位基因的毒性功能获得性驱动的肝脏疾病。因此,持续需要新的且更有效的AATD治疗。

[0008] 本公开的一个方面提供了可用于治疗AATD的式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药理学上可接受的盐。例如,式I化合物、其互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物或前述任一者的药理学上可接受的盐可以描绘为:



[0010] 式I

[0011] 其中:

[0012] R^1 和 $R^{1'}$ 选自氢、卤素、-OH和-NH₂,其中 R^1 和 $R^{1'}$ 中的一者为-OH或NH₂,而另一者为氢或卤素;

[0013] W^1 和 W^2 各自为- CR^x ;其中 R^x 为氢或卤素;

[0014] X选自-C=O、- CR^2 、N和-NR³;

[0015] Y选自-C=O、- CR^2 、N和-NR³,其中

[0016] 如果X为-C=O,则Y为-NR³,

[0017] 如果X为- CR^2 ,则Y为N,

[0018] 如果X为N,则Y为- CR^2 ,并且

[0019] 如果X为-NR³,则Y为-C=O;

[0020] (z)为双键,除非X或Y为C=O,当X或Y为C=O时,则(z)为单键;

[0021] R^2 选自-CN、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NHCH₂R⁷,

[0022] OCH₂R⁷、-OR⁷、-NHR⁷、-NHCH₂R⁷、C₆或C₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈杂烷基以及3至10元杂环基,

[0023] 其中 R^2 的烷基、杂烷基、烯基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、-C(=O)OH和C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、3至10元杂环基以及5至10元杂芳基(任选地进一步被卤素、-OH、-OCH₃、-C(=O)OH取代)和/或C₃-C₆环烷基(任选地进一步被卤素、-OH、OCH₃和/或-C(=O)OH取代),并且

[0024] 其中 R^2 的杂烷基包含1至3个选自N、O和S的杂原子;

[0025] R^3 选自氢、C₆或C₁₀芳基、C₁-C₈烷基和C₃-C₈环烷基;

[0026] 其中 R^3 任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、CH₂OH、-C(=O)OH、NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地被=O、-CH₂OH和/或-C(=O)OH取代)以及3至6元杂环基(任选地被=O、-CH₂OH和/或-C(=O)OH取代),并且

[0027] 其中R³的杂环基含有1至3个氮原子;并且

[0028] 其中R³任选与C₃-C₆环烷基稠合;

[0029] R⁴选自卤素、-NR^yR^y、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆杂烷基、3至6元杂环基以及5或6元杂芳基,

[0030] 其中R⁴的杂烷基、杂环基或杂芳基包含1至3个选自N、O和S的原子;

[0031] 其中R⁴的烷基、烯基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、=O、-OH、-OCH₃、-CH₃和-C(=O)OH;并且

[0032] 其中R^y独立地选自氢和C₁-C₃烷基;

[0033] 其中R^y的C₁-C₃烷基任选地被卤素、=O、OH、-OCH₃、-CH₃和-C(=O)OH取代;

[0034] R⁵选自卤素、氢、C₁-C₆烷基、C₆或C₁₀芳基、-O(苯基)、5或6元杂芳基、C₃-C₆碳环基以及3至6元杂环基,其中所述杂环基或杂芳基含有1至3个氮并且其中R⁵任选地被(R⁶)_n取代,其中n为1、2或3;

[0035] 条件是R⁵不是咪唑基;

[0036] R⁶各自独立地选自卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃烷氧基以及C₁-C₃卤代烷氧基;

[0037] R⁷选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₂-C₈杂烷基、3至8元杂环基以及5至8元杂芳基,

[0038] 其中R⁷任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、=O、-OH、-OCH₃、-CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)NR⁸、-CN、-NH₂、C₁-C₆烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)、C₃-C₆环烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)、C₆或C₁₀芳基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)、C₂-C₆杂烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-C(=O)OH和-NH₂)以及3至6元杂环基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、=O、OH、CN、COOH和NH₂)、5或6元杂芳基(任选地被1至3个选自以下的基团取代:=O、-OH、-CN、-COOH和-NH₂),并且

[0039] 其中R⁷的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个选自N、O和S的原子;并且

[0040] R⁸选自C₁-C₆烷基、C₆或C₁₀芳基,并且其中R⁸任选地被卤素和/或-OH取代。

[0041] 式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物是AAT活性的调节剂。在一些实施方案中,当在AAT函数分析中测试时,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时,具有2.0μM或更小的EC₅₀。在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时,具有小于0.5μM的EC₅₀。

[0042] 在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氘化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氘化衍生物的药学上可接受的盐当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时,具有5.0μM或更小的IC₅₀。在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib

(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氙化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氙化衍生物的药学上可接受的盐当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时,具有小于 $2.0\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。

[0043] 在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氙化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氙化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有 $2.0\mu\text{M}$ 或更小的 EC_{50} ,并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有 $5.0\mu\text{M}$ 或更小的 IC_{50} 。在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氙化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氙化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有小于 $0.5\mu\text{M}$ 的 EC_{50} 并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有小于 $5.0\mu\text{M}$ 或更小的 IC_{50} 。在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氙化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氙化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有小于 $2.0\mu\text{M}$ 或更小的 EC_{50} 并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有小于 $2.0\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。在一些实施方案中,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氙化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氙化衍生物的药学上可接受的盐当在AAT功能测定中测试时具有小于 $0.5\mu\text{M}$ 的 EC_{50} 并且当在Z-AAT弹性蛋白酶活性测定中测试时具有小于 $2.0\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。

[0044] 在一些实施方案中,提供了用于治疗AATD的式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些互变异构体和化合物的氙化衍生物,以及这些化合物、互变异构体或氙化衍生物的药学上可接受的盐。

[0045] 在本公开的一个方面,用于治疗AATD的式I化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在本公开的一些实施方案中,用于治疗AATD的化合物选自化合物1-361、化合物1-361的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0046] 在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含至少一种选自式Ia(i)、Ia(ii)、Ia(iii)、Ia(iv)、Ia(v)和Ia(vi) (“式Ia(i)-Ia(vi)”)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含至少一种选自式Ib(i)、Ib(ii)、Ib(iii)、Ib(iv)、Ib(v)和Ib(vi) (“式Ib(i)-Ib(vi)”)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含至少一种选自式Ic(i)、Ic(ii)、Ic(iii)、Ic(iv)、Ic(v)和Ic(vi) (“式Ic(i)-Ic(vi)”)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氙化衍生物和互变异构体、以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含至少一种选自式Id(i)、Id(ii)、Id(iii)、Id(iv)、Id(v)和Id(vi) (“式Id(i)-Id(vi)”)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化

合物。在一些实施方案中,药物组合物可以包含选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。这些组合物可还包含至少一种额外活性药物成分和/或至少一种载体。

[0047] 本公开的另一方面提供了治疗AATD的方法,包括向有需要的受试者施用至少一种选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,或者包含至少一种此类化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中,所述方法包括施用选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。

[0048] 在一些实施方案中,所述治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物以同一药物组合物或者单独组合物的形式向有需要的受试者施用。在一些实施方案中,所述方法包括将选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种额外活性剂以同一药物组合物或者单独组合物的形式施用。在一些实施方案中,需要治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施方案中,需要治疗的受试者携带SZ突变。

[0049] 在一些实施方案中,所述治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物以同一药物组合物或者单独组合物的形式向有需要的受试者施用,其中所述额外活性剂是来自健康人供体血浆的 α -1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。在一些实施方案中,所述方法包括将选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种额外活性剂以同一药物组合物或者单独组合物的形式施用,其中所述额外活性剂是来自健康人供体血浆的 α -1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。

[0050] 在一些实施方案中,所述治疗方法包括将至少一种额外活性剂与至少一种选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物以同一药物组合物或者单独组合物的形式向有需要的受试者施用,其中所述额外活性剂是重组AAT。在一些实施方案中,所述方法包括将选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种额外活性剂以同一药物组合物或者单独组合物的形式施用,其中所述额外活性剂是重组AAT。

[0051] 还提供了调节AAT的方法,其包括向有需要的受试者施用至少一种选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,或包含至少一种化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。

在一些实施方案中,调节AAT的方法包括施用至少一种选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,或包含至少一种此类化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0052] 还提供了用于疗法的式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了用于疗法的选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。

[0053] 还提供了用于疗法的药物组合物,其包含式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物,以及这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了用于疗法的药物组合物,其包含选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。

[0054] I. 定义

[0055] 如本文所用,术语“AAT”意指 α -1抗胰蛋白酶或其突变,包括但不限于AAT基因突变,诸如Z突变。如本文所用,“Z-AAT”意指具有Z突变的AAT突变体。

[0056] 如本文所用,“突变”可以是指SERPINA1基因(编码AAT的基因)中的突变或基因序列改变对AAT蛋白的影响。“SERPINA1基因突变”是指SERPINA1基因的突变,并且“AAT蛋白突变”是指产生AAT蛋白的氨基酸序列的变化的突变。基因缺陷或突变或基因中的核苷酸的变化通常产生从此基因翻译的AAT蛋白的突变。

[0057] 如本文所用,对于特定基因突变为“纯合”的患者在每个等位基因上具有相同的突变。

[0058] 如本文所用,具有PiZZ基因型的患者是AAT蛋白中对于Z突变为纯合的患者。

[0059] 如本文所用,术语“AATD”意指 α -1抗胰蛋白酶缺乏症,这是特征在于低AAT循环水平的遗传病症。

[0060] 术语“化合物”,当指本公开的化合物时,是指具有相同化学结构的分子的集合,除非另外指明为立体异构体的集合(例如,外消旋体的集合、顺式/反式立体异构体的集合或(E)和(Z)立体异构体的集合),除了在分子的组成原子之间可能存在同位素差异。因此,本领域技术人员应清楚,由含有指示的氘原子的特定化学结构表示的化合物还将含有少量在该结构中的一个或多个指定氘位置处具有氢原子的同位素体。本公开的化合物中此类同位素体的相对量将取决于许多因素,包括用于制备化合物的试剂的同位素纯度和用于制备化合物的各种合成步骤中同位素的并入效率。然而,如上文所阐述,全部此类同位素体的相对量将小于化合物的49.9%。在其他实施方案中,此类同位素体全部的相对量将为化合物的小于47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5%。

[0061] 本公开的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代。应当理解,短语“任选被取代”与短语“取代或未取代的”可互换使用。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,都是指用特定取代基的基团置换给定结构中的氢基团。除非另外指示,否则“任选地被

取代”的基团可在该基团的每个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被选自指定基团的多于一个取代基取代时,在每个位置处的取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基的组合。

[0062] 术语“同位素体”是指化学结构仅在其同位素组成上不同于本公开的特定化合物的物质。另外,除非另有说明,否则本文描绘的结构还意指包括仅在存在一个或多个同位素富集的原子的情况下不同的化合物。例如,除了用氘或氚替换氢或用¹³C或¹⁴C替换碳之外,具有本发明结构的化合物都在本公开的范围之内。

[0063] 除非另有说明,否则本文绘示的结构还意在包括结构的所有异构形式,例如外消旋混合物、顺式/反式异构体、几何(或构象)异构体,如(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的几何和构象混合物在本公开的范围之内。除非另有说明,否则本公开的化合物的所有互变异构形式都在本公开的范围之内。

[0064] 如本文所用,术语“互变异构体”是指一种化合物的两种或多种异构体中的一种,它们一起以平衡状态存在,并且容易通过原子或基团在分子内迁移而互换。

[0065] “立体异构体”指对映异构体和非对映异构体两者。

[0066] 如本文所使用,“氘化衍生物”是指具有与参考化合物相同的化学结构但一个或多个氢原子被氘原子(“D”)置换的化合物。将认识到,根据合成中使用的化学材料的来源,在合成的化合物中存在天然同位素丰度的一些变化。尽管有这种变化,但天然丰富的稳定氢同位素的浓度与本文所述的氘化衍生物的稳定同位素取代度相比是很小的且无关紧要的。因此,除非另有说明,否则当提及本公开的化合物的“氘化衍生物”时,至少一个氢被远高于其天然同位素丰度(通常为约0.015%)的氘取代。在一些实施方案中,本公开的氘化衍生物对于每个氘原子具有至少3500(在每个指定氘处52.5%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入、至少6466.7(97%氘掺入或至少6600(99%氘掺入)的同位素富集因子。

[0067] 如本文所使用,术语“同位素富集因子”意指指定同位素之同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0068] 如本文所用,术语“烷基”意指直链(即直链或无支链)或支链、取代或未取代的烃链,其是完全饱和的或可含有一个或多个饱和单元,但不是完全芳族的。除非另有说明,否则烷基含有1-12个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基含有1-10个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,烷基含有1-8个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,烷基含有1-6个烷基碳原子,在其他实施方案中,烷基含有1-4个烷基碳原子,并且在其他实施方案中,烷基含有1-3个烷基碳原子和1-2个烷基碳原子。

[0069] 如本文所用,术语“杂烷基”是指其中一个或两个碳原子独立地被氧、硫、氮、磷或硅中的一个或多个取代的脂族基团。杂烷基可以是取代的或未取代的、支链的或无支链的。

[0070] 如本文所用,术语“烯基”意指含有一个或多个碳碳双键的直链(即直链或无支链)、支链、取代或未取代的烃链。

[0071] 术语“环烷基”、“环状烷基”、“碳环基”和“碳环”是指稠合、螺环或桥接的单环C₃₋₉烃或稠合、螺环或桥接的双环或三环C₈₋₁₄烃,其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单

元,但不是完全芳族的,其中所述双环系统中的任何单个环具有3-9个成员。通常,环烷基是完全饱和的,而碳环基可以含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的。在一些实施方案中,环烷基或碳环基团含有3至12个碳原子。在一些实施方案中,环烷基或碳环基团含有3至8个碳原子。在一些实施方案中,环烷基或碳环基团含有3至6个碳原子。

[0072] 如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”或“杂环(heterocyclic)”是指稠合、螺环或桥接的非芳族的单环、双环或三环系统,其中一个或多个环成员是杂原子。在一些实施方案中,“杂环(heterocycle)”、“杂环基”或“杂环(heterocyclic)”基团具有3至14个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮、磷或硅的杂原子,并且系统中的每个环含有3至9个环成员。在一些实施方案中,杂环基含有3至12个环成员原子。在一些实施方案中,杂环基含有3至8个环成员原子。在一些实施方案中,杂环基含有3至6个环成员原子。

[0073] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或NR⁺(如N-取代的吡咯烷基中))。

[0074] 如本文所用,术语“烷氧基”是指如前定义的烷基,其中烷基的一个碳分别被氧(“烷氧基”)原子置换,条件是氧原子连接在两个碳原子之间。“环状烷氧基”是指含有至少一个烷氧基但不是芳族的单环、稠合、螺环、双环、桥接双环、三环或桥接三环烃。环状烷氧基的非限制性实例包括四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基和氧杂环庚烷基。

[0075] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”意指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”或意指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤素选自F、Cl和Br。卤代烷基的实例包括-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CF₂-和全卤代烷基,诸如-CF₂CF₃。

[0076] 如本文所用,“=O”是指氧代基团。

[0077] 如本文所用,“氰基”或“腈”基团是指-C≡N。

[0078] 如本文所用,“羟基”是指-OH。

[0079] 如本文所用,“芳香基团”或“芳香环”是指含有共轭平面环系统的化学基团,所述系统具有由[4n+2]p轨道电子组成的离域π电子轨道,其中n是0至6的整数。芳基的非限制性实例包括芳基和杂芳基。

[0080] 术语“芳基”是指具有总共5至14个环成员的单环、双环和三环系统,其中所述系统中至少一个环是芳族的,并且其中所述系统中每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中,芳基含有6或10个碳原子。芳基的非限制性实例是苯环。

[0081] 术语“杂芳基”是指具有总共5至10个环成员的单环、双环和三环系统,其中所述系统中至少一个环是芳族的,所述系统中至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中所述系统中每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中,杂芳基含有6或10个环原子。

[0082] 含氮基团如胺基的有用保护基的实例包括例如氨基甲酸叔丁酯(Boc)、苄基(Bn)、四氢吡喃基(THP)、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸苄酯(Cbz)、乙酰胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、亚苄基胺和对甲苯磺酰胺。添加(通常称为“保护”的过程)和除去(通常称为“去保护”的过程)此类胺保护基团的方法为本领域熟知的,并且可以在例如P.J.Kocienski,Protecting Groups,Thieme,1994中获得,其以引用的方式整体并入本文,

并且在Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版 (John Wiley & Sons, New York, 1999) 中获得。

[0083] 可用于本公开的合适溶剂的实例包括但不限于水、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、二氯甲烷或“甲叉二氯” (CH_2Cl_2)、甲苯、乙腈 (MeCN)、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、乙酸甲酯 (MeOAc)、乙酸乙酯 (EtOAc)、庚烷、乙酸异丙酯 (IPAc)、乙酸叔丁酯 (t-BuOAc)、异丙醇 (IPA)、四氢呋喃 (THF)、2-甲基四氢呋喃 (2-Me THF)、甲基乙基酮 (MEK)、叔丁醇、乙醚 (Et_2O)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、1,4-二噁烷和N-甲基吡咯烷酮 (NMP)。

[0084] 可用于本公开的合适碱的实例包括但不限于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、叔丁醇钾 (KOtBu)、碳酸钾 (K_2CO_3)、N-甲基吗啉 (NMM)、三乙胺 (Et_3N ; TEA)、二异丙基乙胺 ($i\text{-Pr}_2\text{EtN}$; DIPEA)、吡啶、氢氧化钾 (KOH)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化锂 (LiOH) 和甲醇钠 (NaOMe ; NaOCH_3)。

[0085] 本公开包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。化合物的盐在酸与化合物的碱性基团如氨基官能团,或碱与化合物的酸性基团如羧基官能团之间形成。

[0086] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和其他哺乳动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的益处/风险比相称的组分。“药学上可接受的盐”意指在施用于接受者时能够直接或间接提供本公开的化合物的任何无毒盐。合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中所公开的那些盐。

[0087] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸,例如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关无机酸和有机酸。因此,此类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其他盐。在一些实施方案中,药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸诸如盐酸和氢溴酸形成的那些盐,以及与有机酸诸如马来酸形成的那些盐。

[0088] 衍生自适宜的碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开还设想本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括铵、季铵以及使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其他合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡萄糖胺盐。

[0089] 术语“患者”和“受试者”可互换使用并且指包括人的动物。

[0090] 术语“有效剂量”、“有效量”、“治疗有效剂量”和“治疗有效量”在本文中可互换使用,并且是指产生施用化合物所期望的效果(例如,改善AATD或AATD症状、减轻AATD或AATD症状的严重性和/或降低AATD或AATD症状的发作率或发病率)的化合物的量。有效剂量的确切量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见例如Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*)。

[0091] 如本文所用,术语“治疗(treatment)”及其同源词(例如“治疗(treat/treating)”)是指改善受试者的AATD或其症状、延迟受试者的AATD或其症状的发作、或减轻受试者的AATD或其症状的严重性。如本文所用,“治疗”及其同源词包括但不限于:改善肝脏和/或脾脏功能、减轻黄疸、改善肺功能、减轻肺部疾病和/或肺部恶化(例如肺气肿)、减轻皮肤疾病(例如坏死性脂膜炎)、增加儿童生长、改善食欲和减轻疲劳。可以根据本领域已知或随后开发的方法和技术容易地评估这些症状中任一者的改善或其严重程度减轻。

[0092] 当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,术语“约”和“大约”包括本领域的普通技术人员认为可提供与自指定剂量、量或重量百分比所获得的药理学作用等效的药理学作用的指定剂量、量或重量百分比的值、或该剂量、量或重量百分比的范围。通常,术语“约”是指给定值的高达10%、高达5%或高达2%的变化。

[0093] 可以每日一次、每日两次或每日三次施用式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物或互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐中的任何一种或多种,以用于治疗AATD。在一些实施方案中,任何一种或多种化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天施用一次至少一种选自式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物或互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,每天施用一次选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物或互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,至少一种选自式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物每天施用两次。在一些实施方案中,选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物或互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物每天施用两次。在一些实施方案中,至少一种选自式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物每天施用三次。在一些实施方案中,选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物或互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物每天施用三次。

[0094] 式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物或互变异构体、以及前述任一者的药学上可接受的盐中的任何一种或多种可以与AAT强化疗法或AAT替代疗法组合施用,以用于治疗AATD。在一些实施方案中,任何一种或多种化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0095] 如本文所用,“AAT强化疗法”是指使用来自健康人供体血浆的 α -1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)来增强(增加)在血液中循环的 α -1抗胰蛋白酶水平。“AAT替代疗法”是指施用重组AAT。

[0096] 在一些实施方案中,10mg至1,500mg、100mg至1,800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2,000mg、400mg至2,500mg或400mg至600mg的式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物或互变异构体的氙化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次地施用。在一些实施方案中,10mg至1,500mg、100mg至1,800mg、100mg至500mg、200mg至600mg、200mg至800mg、400mg至2,000mg或400mg至600mg的选自化合物1-361的化合物每天一次、每天两次或每天三次地施用。

[0097] 本领域普通技术人员将认识到,当公开化合物的量时,化合物的药学上可接受的盐形式的相关量是等效于所述化合物的游离碱浓度的量。应注意,所公开的化合物、互变异构体、氙化衍生物和药学上可接受的盐的量是基于参考化合物的游离碱形式。例如,“10mg至少一种选自式I化合物及其药学上可接受的盐的化合物”包括10mg式I化合物和相当于10mg式I化合物的式I化合物的药学上可接受的盐的浓度。

[0098] 如本文所用,术语“环境条件”意指室温、露天条件和不受控制的湿度条件。

[0099] 应当理解,本文提及的使用一种或多种化合物(例如式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氙化衍生物以及这些化合物的药学上可接受的盐)的治疗方法(例如治疗AATD的方法)也应解释为对以下的提及:

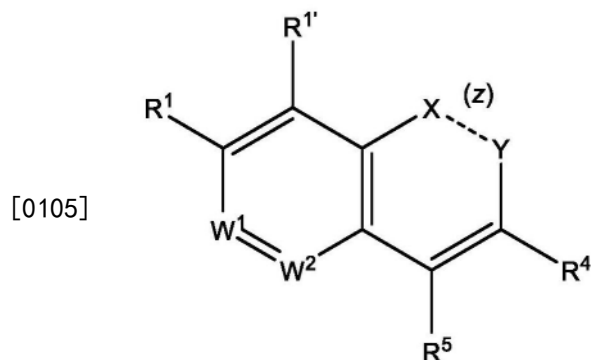
[0100] -一种或多种化合物(例如,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氙化衍生物以及这些化合物的药学上可接受的盐),用于治疗例如AATD的方法中;和/或

[0101] -一种或多种化合物(例如,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)和Id(i)-Id(vi)的化合物),以及这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氙化衍生物以及这些化合物的药学上可接受的盐)在制造用于治疗例如AATD的药物中的用途。

[0102] 示例实施方案:

[0103] 在没有限制的情况下,本公开的一些实施方案包括:

[0104] 1.一种式I化合物:



I

[0106] 式I化合物的氙化衍生物,和/或前述任一者的药学上可接受的盐;其中:

- [0107] R^1 和 $R^{1'}$ 选自氢、卤素、-OH、-O(苄基)和-NH₂,其中 R^1 和 $R^{1'}$ 为-OH、-O(苄基),或NH₂,而另一者为氢或卤素;
- [0108] W^1 和 W^2 各自为- CR^x ;其中 R^x 为氢或卤素;
- [0109] X选自-C=O、- CR^2 、N和-N R^3 ;
- [0110] Y选自-C=O、- CR^2 、N和-N R^3 ,其中
- [0111] 如果X为-C=O,则Y为-N R^3 ,
- [0112] 如果X为- CR^2 ,则Y为N,
- [0113] 如果X为N,则Y为- CR^2 ,并且
- [0114] 如果X为-N R^3 ,则Y为-C=O;
- [0115] (z)为双键,除非X或Y为C=O,当X或Y为C=O时,则(z)为单键;
- [0116] R^2 选自-CN、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NHCH₂R⁷,
- [0117] OCH₂R⁷、-OR⁷、-NHR⁷、-NHCH₂R⁷、C₆或C₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈杂烷基以及3至10元杂环基,
- [0118] 其中 R^2 的烷基、杂烷基、烯基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、-C(=O)OH和C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、3至10元杂环基以及5至10元杂芳基(任选地进一步被卤素、-OH、-OCH₃、C(=O)OH取代)和/或C₃-C₆环烷基取代(任选地进一步被卤素、-OH、OCH₃和/或-C(=O)OH取代),并且
- [0119] 其中 R^2 的杂烷基包含1至3个选自N、O和S的杂原子;
- [0120] R^3 选自氢、C₆或C₁₀芳基、C₁-C₈烷基和C₃-C₈环烷基;
- [0121] 其中 R^3 任选地被1至3个选自以下的基团取代: =O、-OH、-CH₂OH、-C(=O)OH、NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地被=O、CH₂OH和/或-C(=O)OH取代)以及3至6元杂环基(任选地被=O、-CH₂OH和/或-C(=O)OH取代),并且
- [0122] 其中 R^3 的杂环基含有1至3个氮原子;并且
- [0123] 其中 R^3 任选与C₃-C₆环烷基稠合;
- [0124] R^4 选自卤素、-NR^yR^y、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆杂烷基、3至6元杂环基以及5或6元杂芳基,
- [0125] 其中 R^4 的杂烷基、杂环基或杂芳基包含1至3个选自N、O和S的原子;
- [0126] 其中 R^4 的烷基、烯基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、=O、-OH、-OCH₃、-CH₃和-C(=O)OH;并且
- [0127] 其中 R^y 独立地选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0128] 其中 R^y 的C₁-C₃烷基任选地被卤素、=O、OH、-OCH₃、-CH₃和-C(=O)OH取代;
- [0129] R^5 选自卤素、氢、C₁-C₆烷基、C₆或C₁₀芳基、-O(苄基)、5或6元杂芳基、C₃-C₆碳环基以及3至6元杂环基,其中所述杂环基或杂芳基含有1至3个氮并且其中 R^5 任选地被(R^6)_n取代,其中n为1、2或3;
- [0130] 条件是 R^5 不是咪唑基;
- [0131] R^6 各自独立地选自卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃烷氧基以及C₁-C₃卤代烷氧基;
- [0132] R^7 选自C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₂-C₈杂烷基、3至8元杂环基以及5至8元杂芳基,

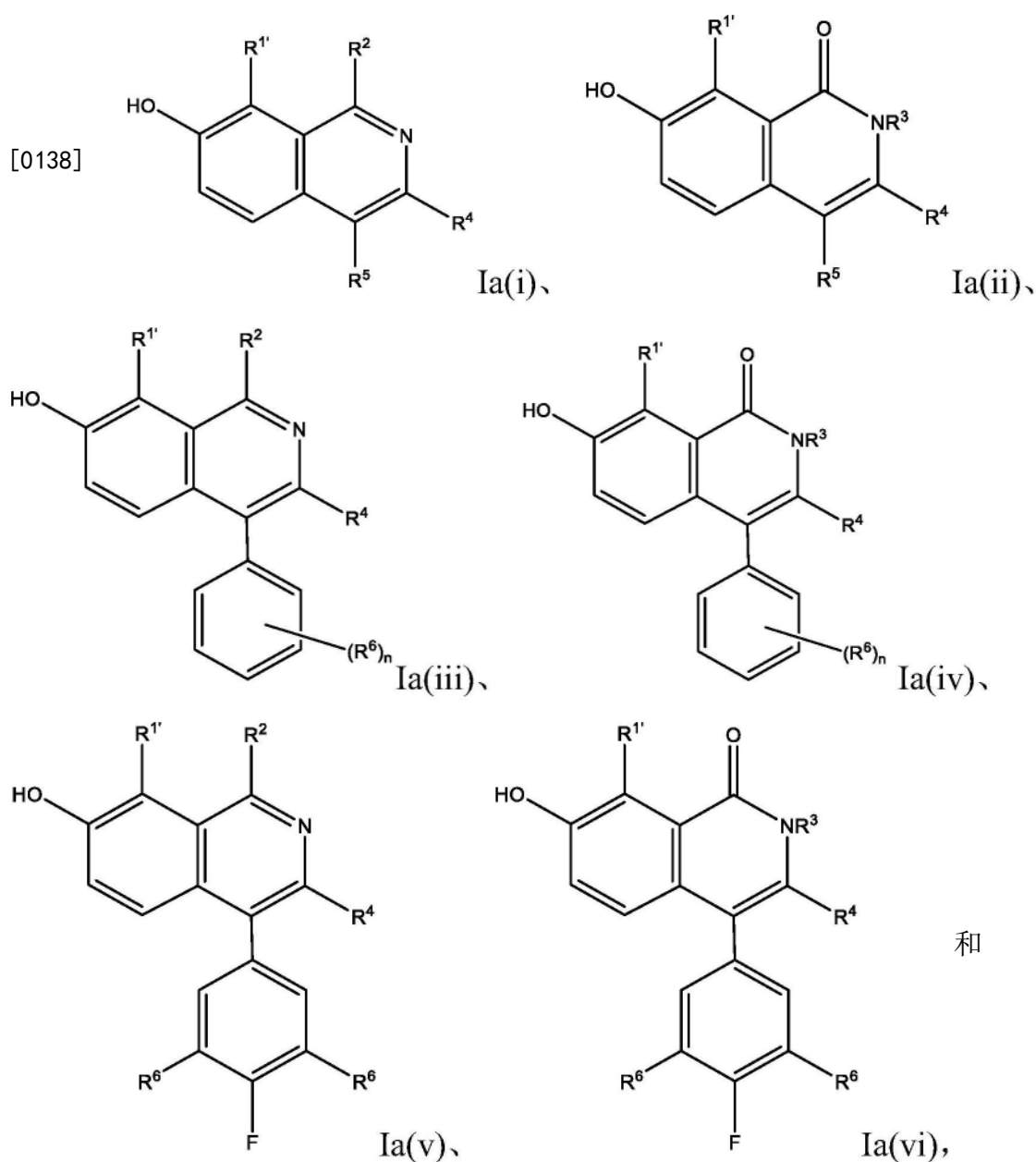
[0133] 其中 R^7 任选地被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和

[0134] NH_2)、 C_3-C_6 环烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NH_2$)、 C_6 或 C_{10} 芳基(任选地被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NH_2$)、 C_2-C_6 杂烷基(任选地被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NH_2$)以及3至6元杂环基(任选地被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和 NH_2)、5或6元杂芳基(任选地被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和 $-NH_2$), 并且

[0135] 其中 R^7 的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个选自N、O和S的原子; 并且

[0136] R^8 选自 C_1-C_6 烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基, 并且其中 R^8 任选地被卤素和/或 $-OH$ 取代。

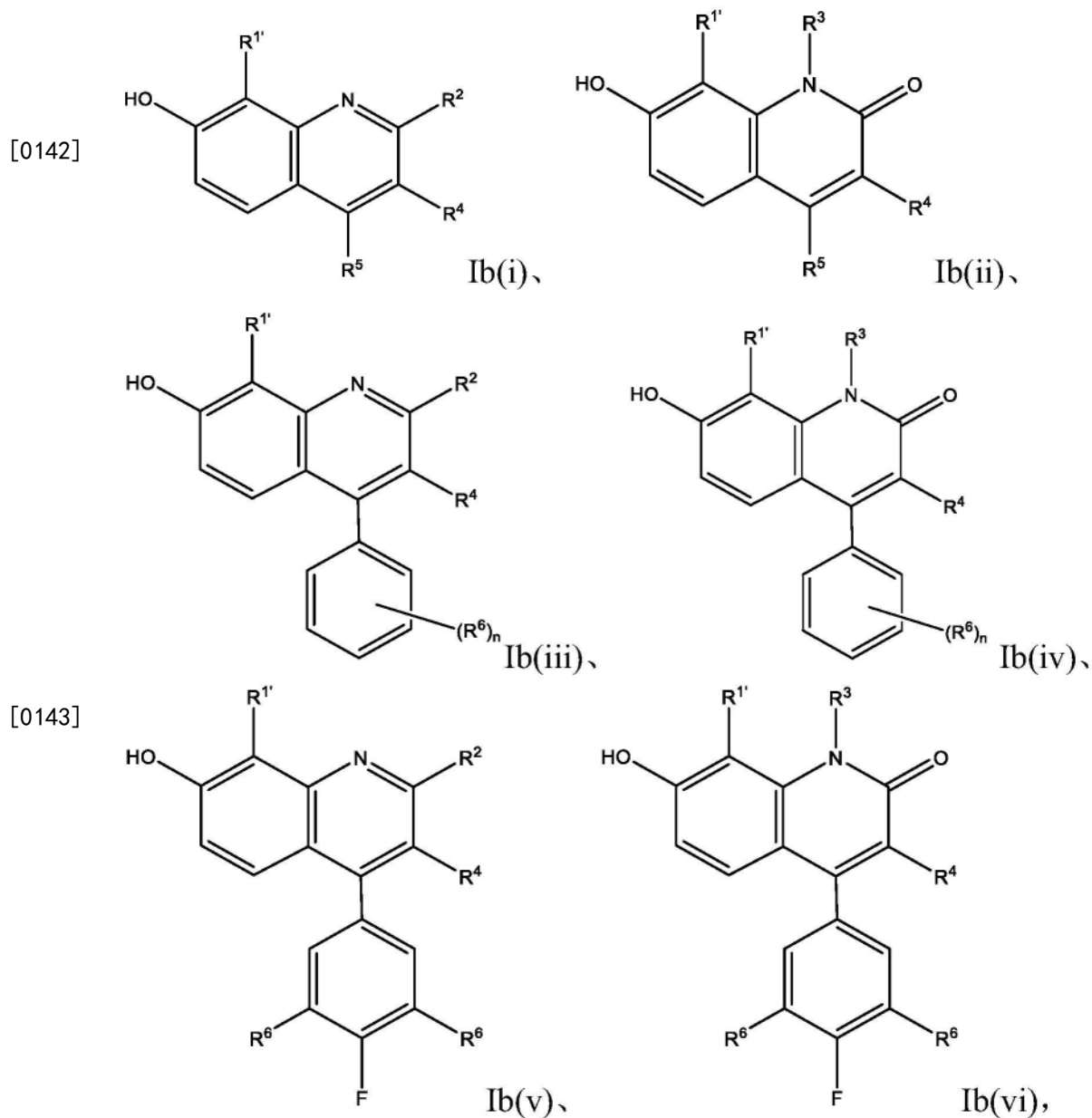
[0137] 2. 根据实施方案1所述的式I化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其选自式Ia(i)、Ia(ii)、Ia(iii)、Ia(iv)、Ia(v)和Ia(vi)的化合物:



[0139] 式Ia (i)、Ia (ii)、Ia (iii)、Ia (iv)、Ia (v) 和Ia (vi) 的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,

[0140] 其中 $R^{1'}$ 选自氢和卤素, 并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如实施方案1中所定义。

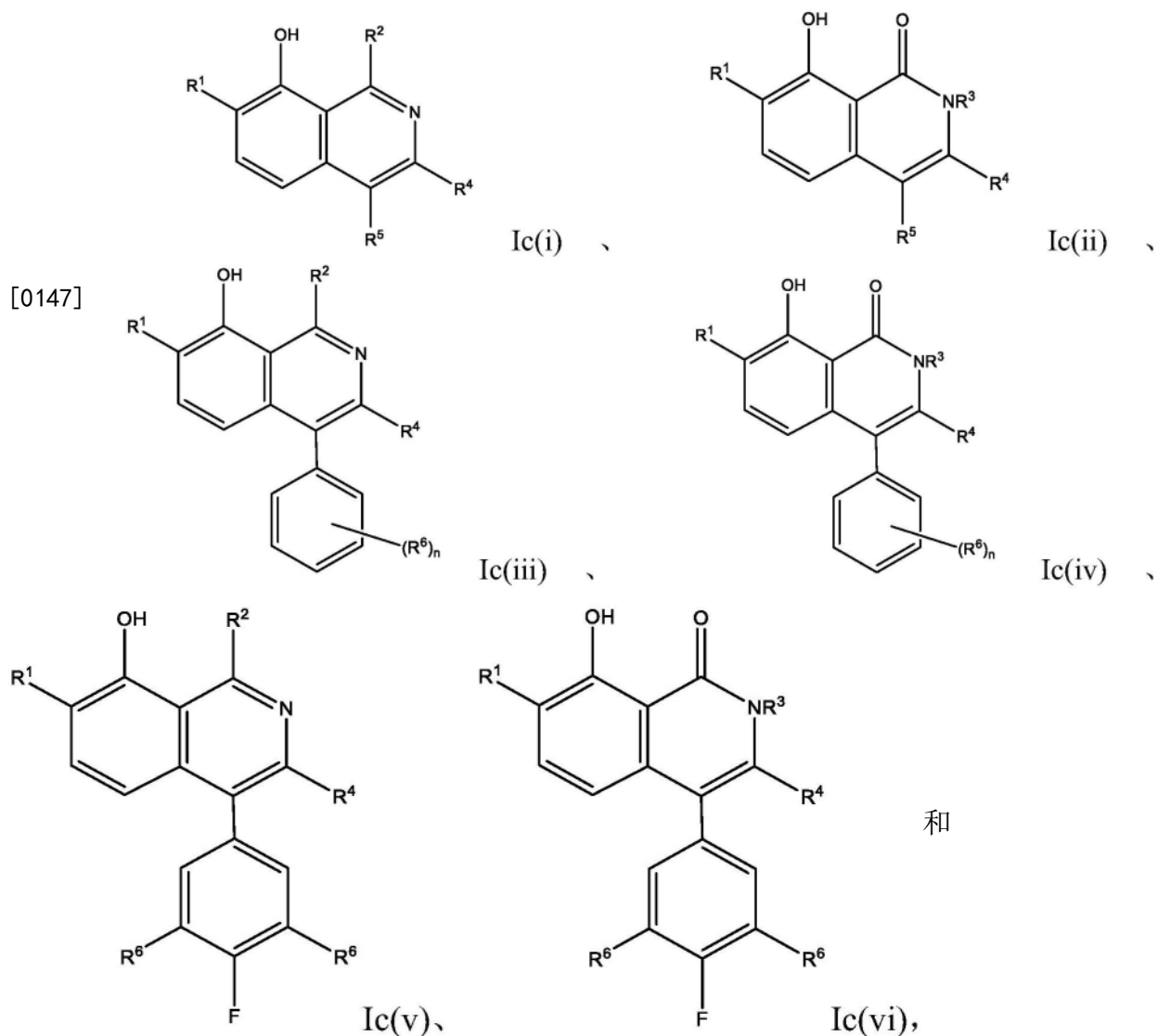
[0141] 3. 根据实施方案1所述的式I化合物, 其选自式Ib (i)、Ib (ii)、Ib (iii)、Ib (iv)、Ib (v) 和Ib (vi) 的化合物:



[0144] 式Ib (i)、Ib (ii)、Ib (iii)、Ib (iv)、Ib (v) 和Ib (vi) 的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,

[0145] 其中 $R^{1'}$ 选自氢和卤素, 并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如实施方案1中所定义。

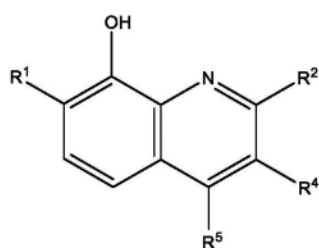
[0146] 4. 根据实施方案1所述的式I化合物, 其选自式Ic (i)、Ic (ii)、Ic (iii)、Ic (iv)、Ic (v) 和Ic (vi) 的化合物:



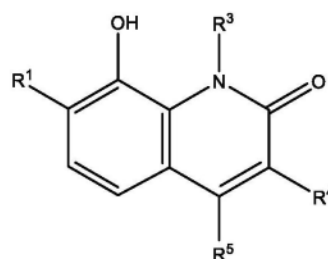
[0148] 式Ic(i)、Ic(ii)、Ic(iii)、Ic(iv)、Ic(v)和Ic(vi)的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

[0149] 其中 R^1 选自氢和卤素，并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如实施方案1中所定义。

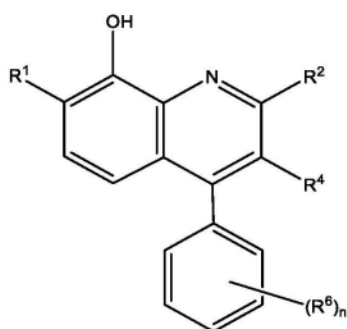
[0150] 5. 根据实施方案1所述的式I化合物，其选自式Id(i)、Id(ii)、Id(iii)、Id(iv)、Id(v)和Id(vi)的化合物：



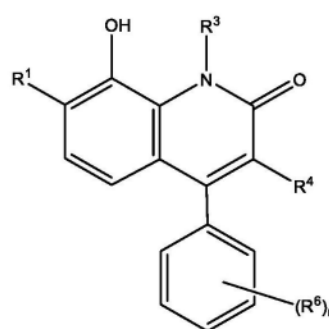
Id(i) 、



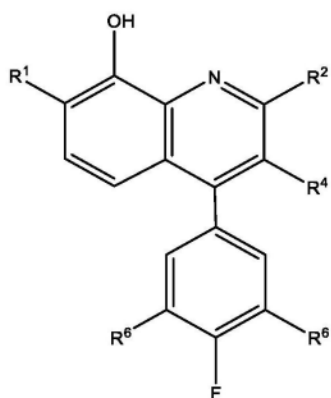
Id(ii) 、



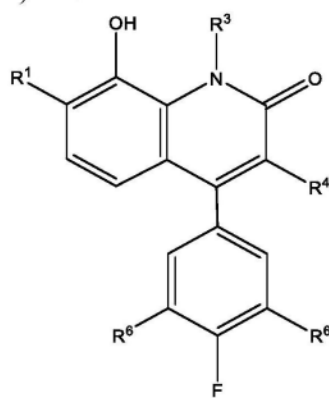
Id(iii) 、



Id(iv) 、



Id(v)、



Id(vi)、

[0152] 式Id(i)、Id(ii)、Id(iii)、Id(iv)、Id(v)和Id(vi)的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

[0153] 其中R¹选自氢和卤素，并且R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和n如实施方案1中所定义。

[0154] 6. 根据实施方案1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-OH。

[0155] 7. 根据实施方案1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-OH。

[0156] 8. 根据实施方案1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-NH₂。

[0157] 9. 根据实施方案1所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R¹为-NH₂。

[0158] 10. 根据实施方案1-9中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中

[0159] R³选自：苯基和C₃-C₈环烷基

[0160] -其中R³任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：=O、OH、-CH₂OH、-C(=O)OH、-NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地进一步被取代被1至2个独立地选自以下的基团取代：=O、-CH₂OH和-C(=O)OH)以及3至6元杂环基(任选地进一步被取代1至3个独立地选自以下的基团取代：=O、CH₂OH和-C(=O)OH)；

[0161] 其中所述3至6元杂环基含有1至2个氮原子；并且

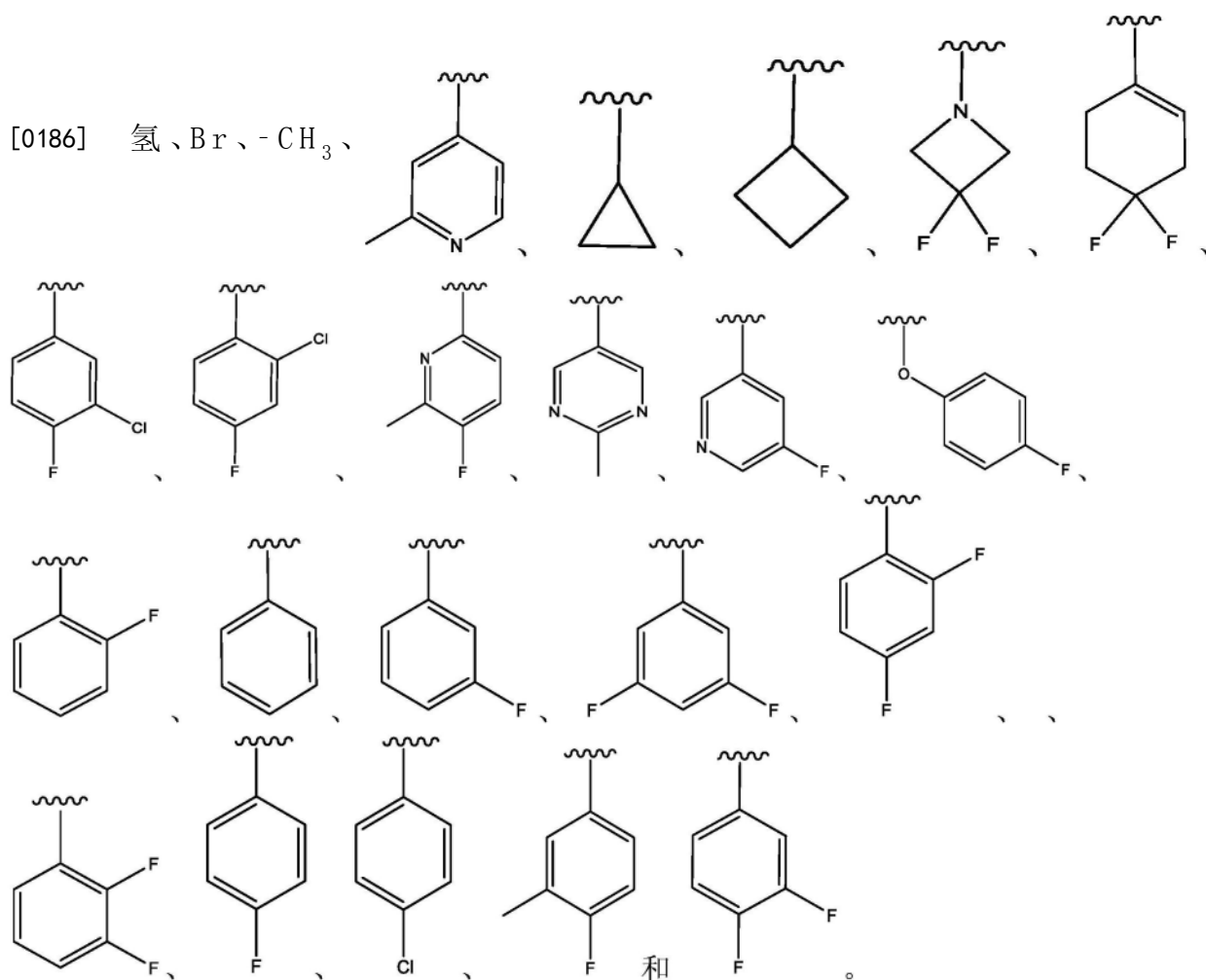
[0162] 其中R³任选与C₃-C₆环烷基稠合。

其中 R^5 选自苯基、5或6元杂芳基、 C_3 - C_6 碳环基以及3至6元杂环基，

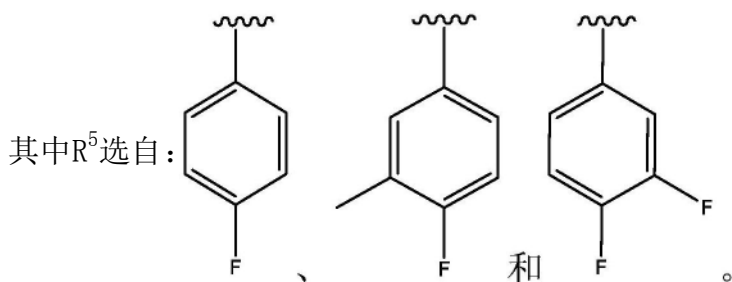
[0184] 其中 R^5 任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：卤素和 $-CH_3$ 。

[0185] 22. 根据实施方案1-21中任一项所述的化合物、氙化衍生物或药学上可接受的盐，其中 R^5 选自：

[0186] 氢、Br、 $-CH_3$ 、



[0187] 23. 根据实施方案1-22中任一项所述的化合物、氙化衍生物或药学上可接受的盐，



[0188] 24. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氙化衍生物或药学上可接受的盐，其中 R^2 选自 $-OR_7$ 。

[0189] 25. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氙化衍生物或药学上可接受的盐，其中 R^2 选自 $-NHR_7$ 。

[0190] 26. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氙化衍生物或药学上可接受的盐，其中 R^2 选自 $-C(=O)NHR_7$ 。

[0191] 27. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自 $-NHCH_2R^7$ 。

[0192] 28. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2R^7$ 和 $-OCH_2R^7$ 。

[0193] 29. 根据实施方案24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自 C_1-C_8 烷基和 C_3-C_8 环烷基, 它们各自任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$,

[0194] $C(=O)OH$ 、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 和 $-OH$ 。

[0195] 30. 根据实施方案24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自 C_2-C_8 杂烷基和3至8元杂环基,

[0196] 其中所述杂烷基或杂环基含有1至3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子; 并且

[0197] 其中所述杂烷基或杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 和 $-OH$ 。

[0198] 31. 根据实施方案24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自芳基和3至8元杂芳基,

[0199] 其中所述杂烷基或杂环基含有1至3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子; 并且

[0200] 其中所述杂烷基或杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 和 $-OH$ 。

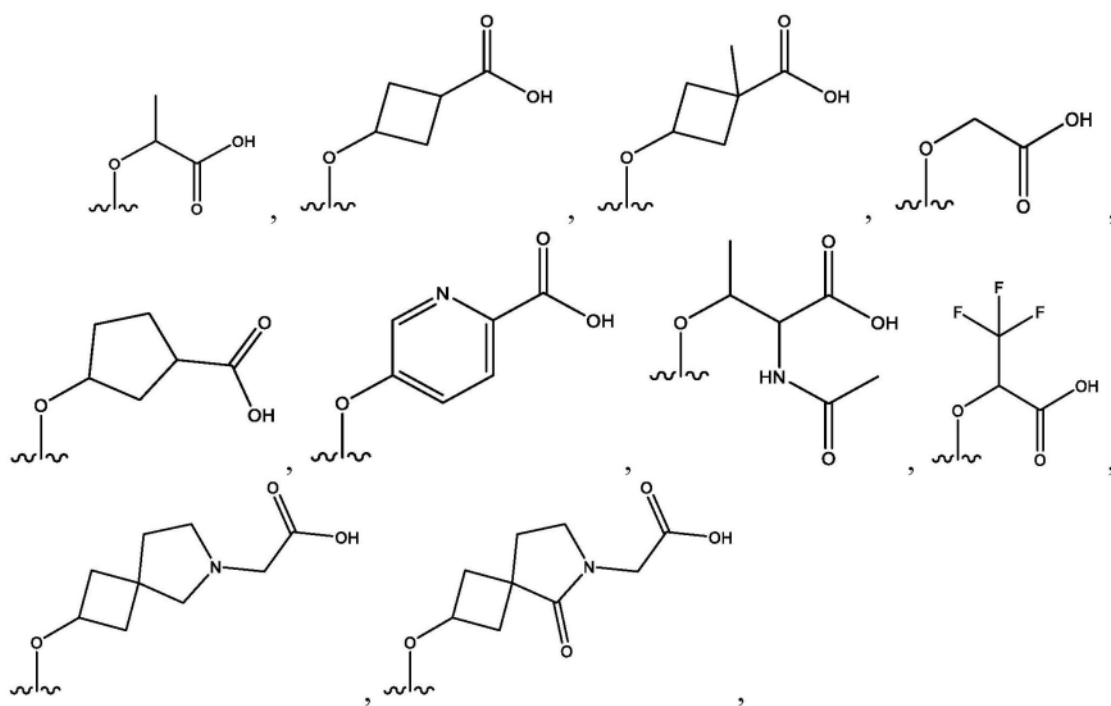
[0201] 32. 根据实施方案24-28中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^7 选自 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_2-C_8 杂烷基、3至8元杂环基、苯基和5至8元杂芳基,

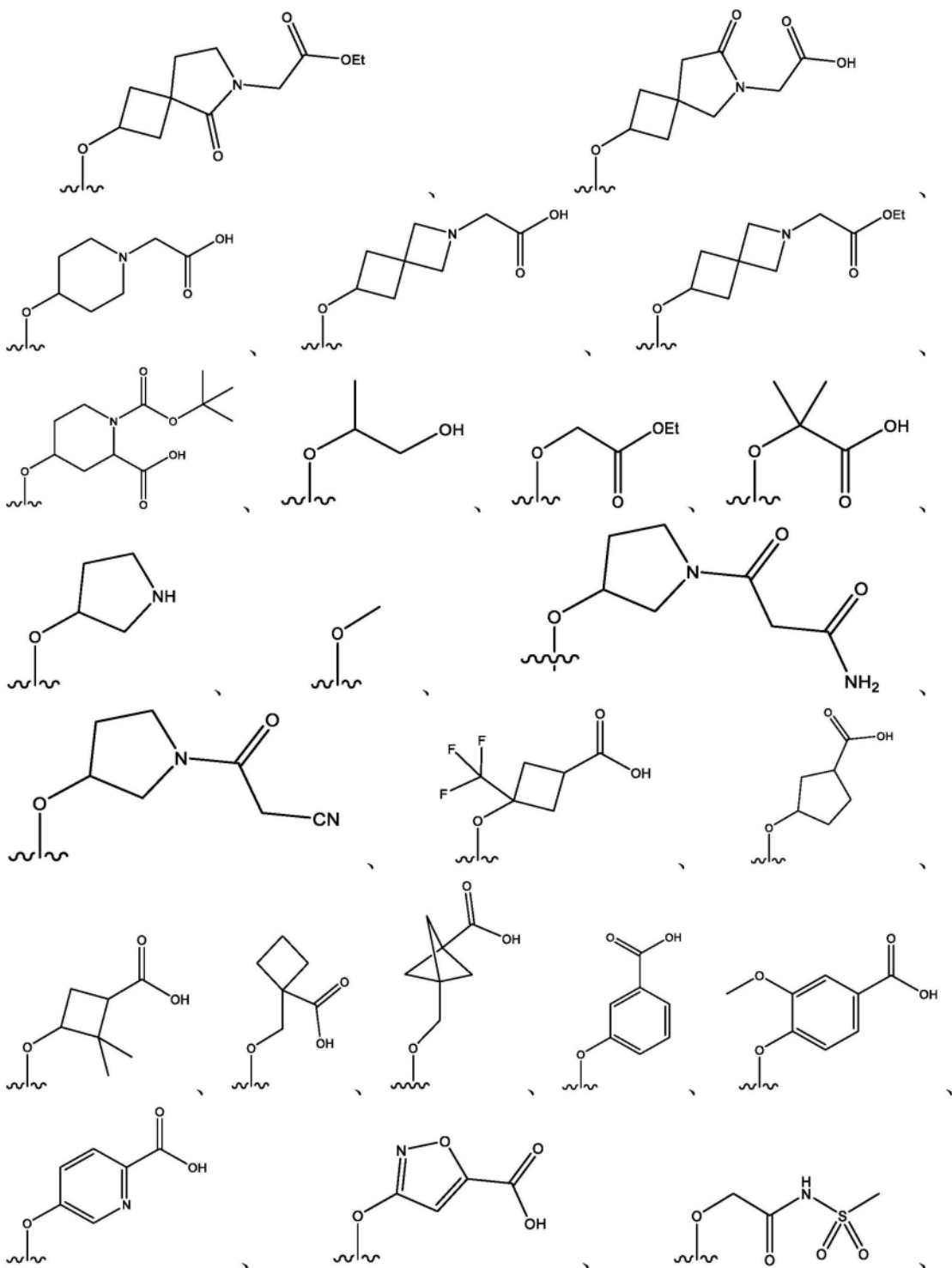
[0202] 其中 R^7 任选地被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、 $=O$ 、 $-C(=O)OH$ 、苯基、5至8元杂芳基、 C_1-C_6 烷基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 OH 、 CN 、 $COOH$ 和 NH_2)、 C_3-C_6 环烷基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和 NH_2)、 C_2-C_6 杂烷基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和 $-NH_2$)以及3至6元杂环基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和 $-NH_2$); 并且

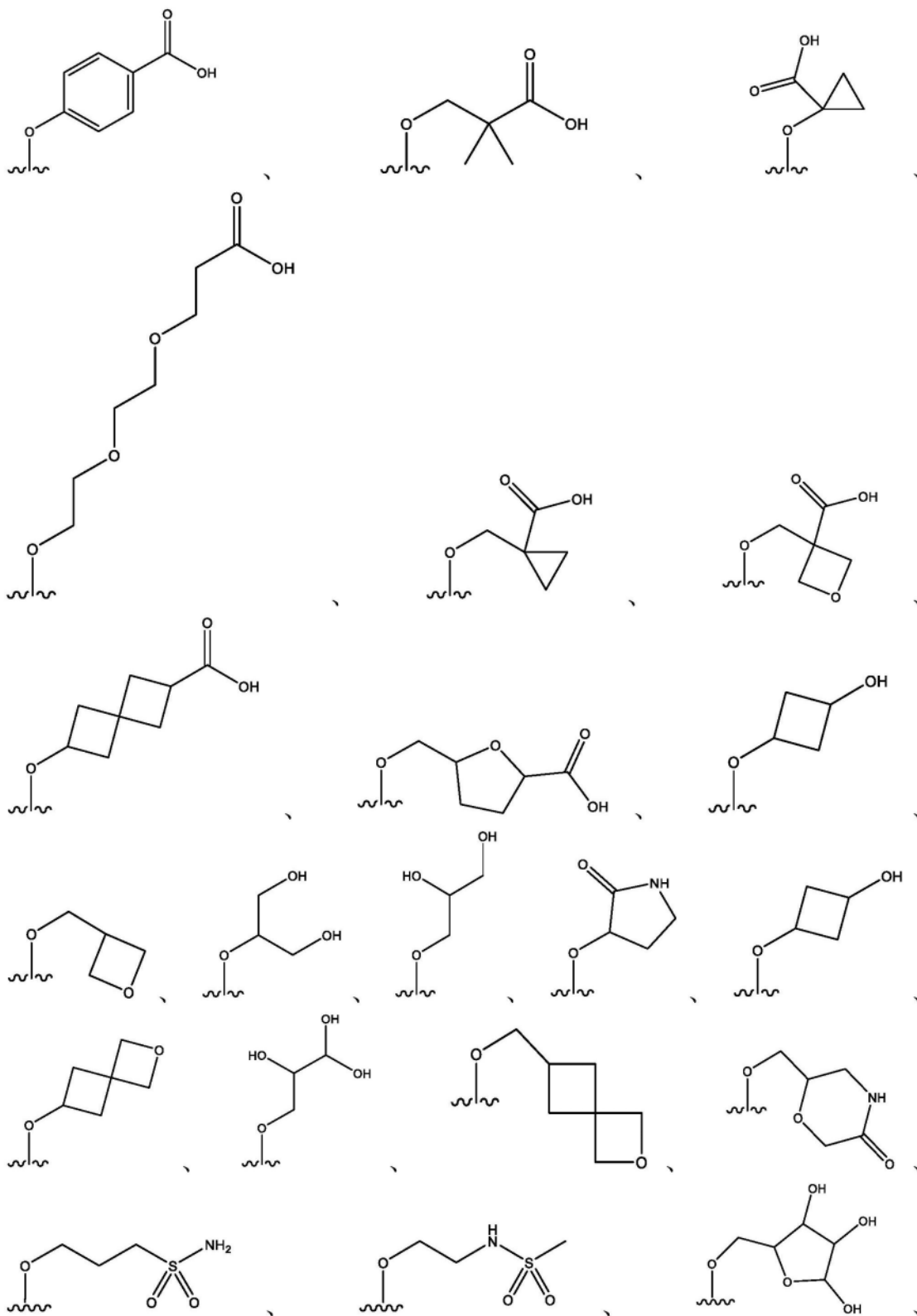
[0203] 其中 R^7 的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个独立选自 N 、 O 和 S 的原子。

[0204] 33. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自

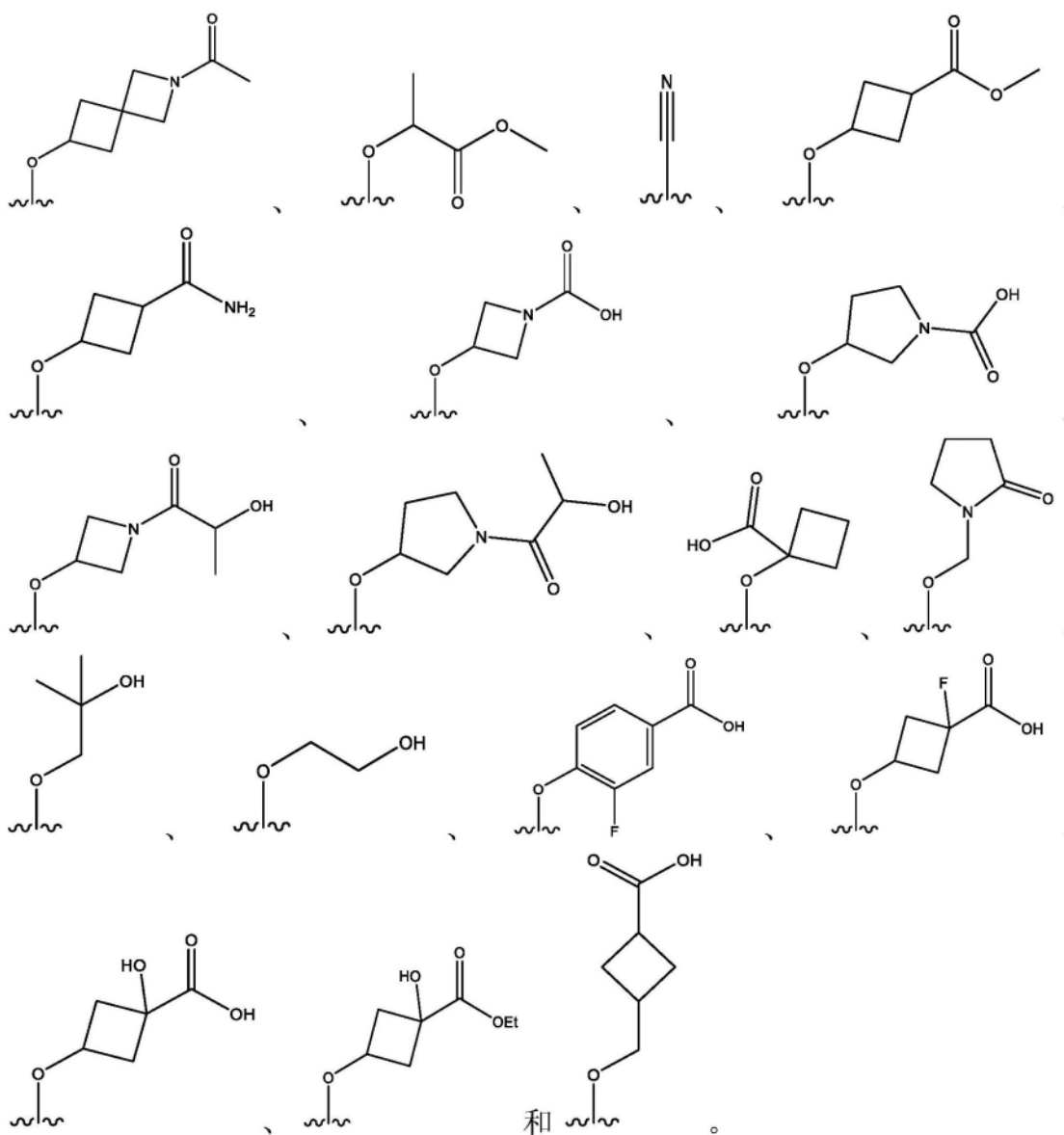
[0205]



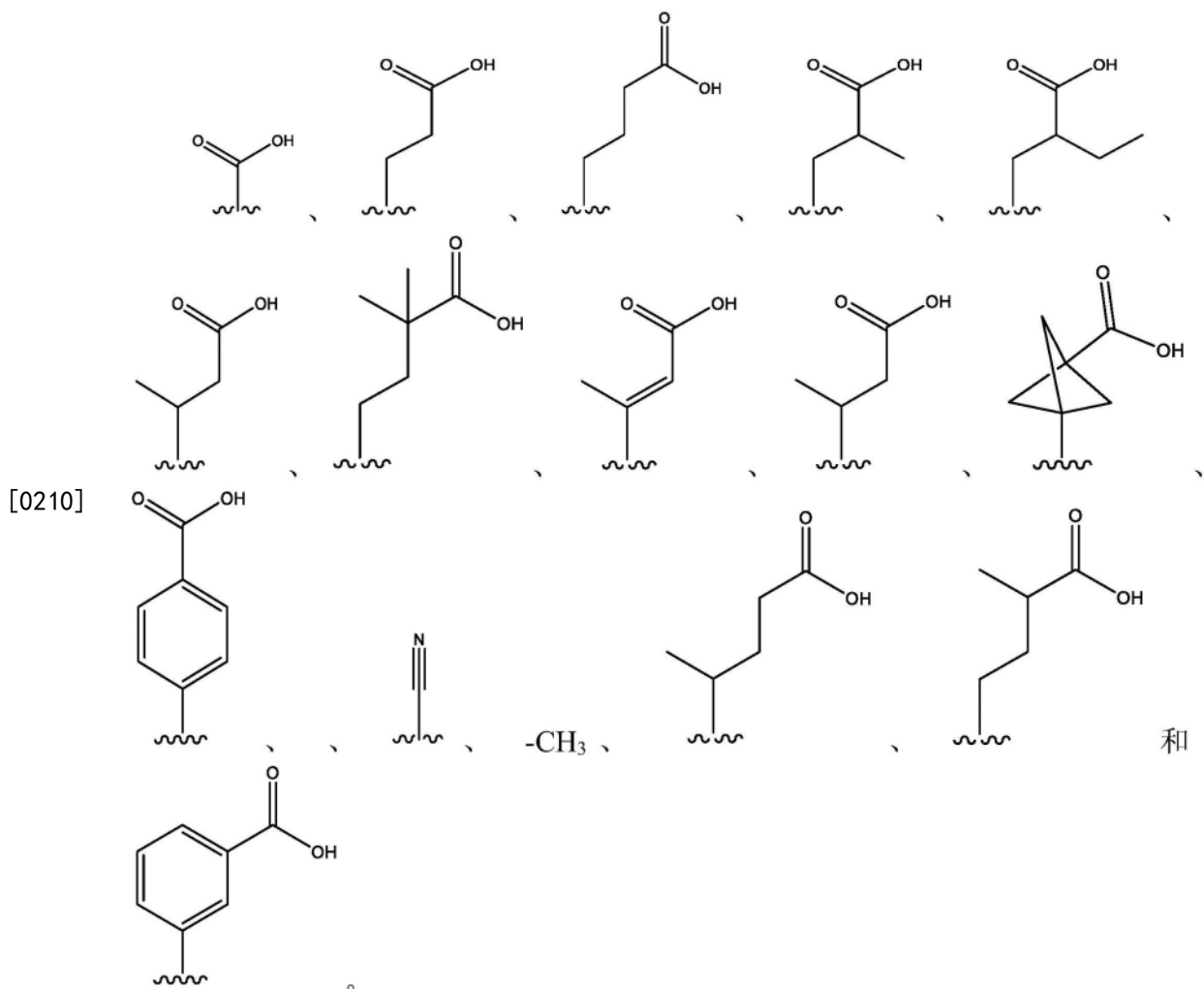




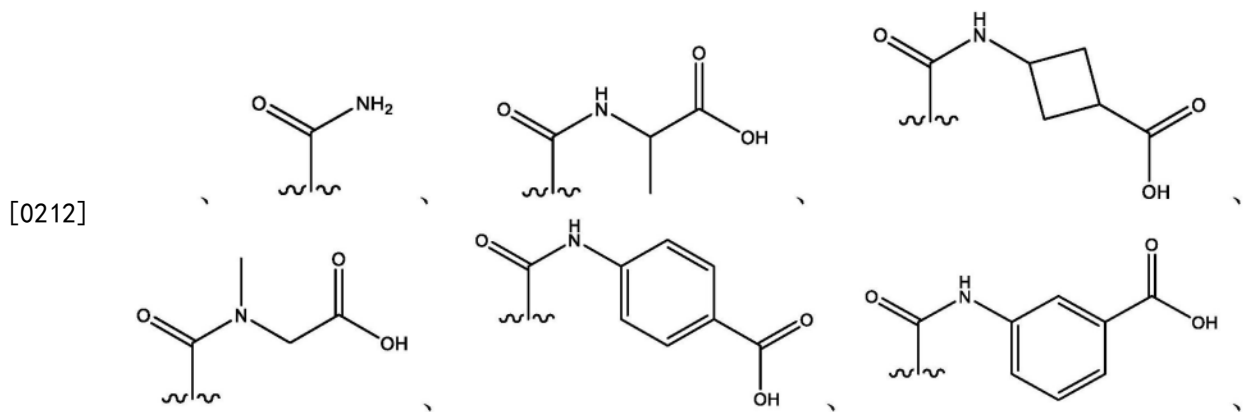
[0208]

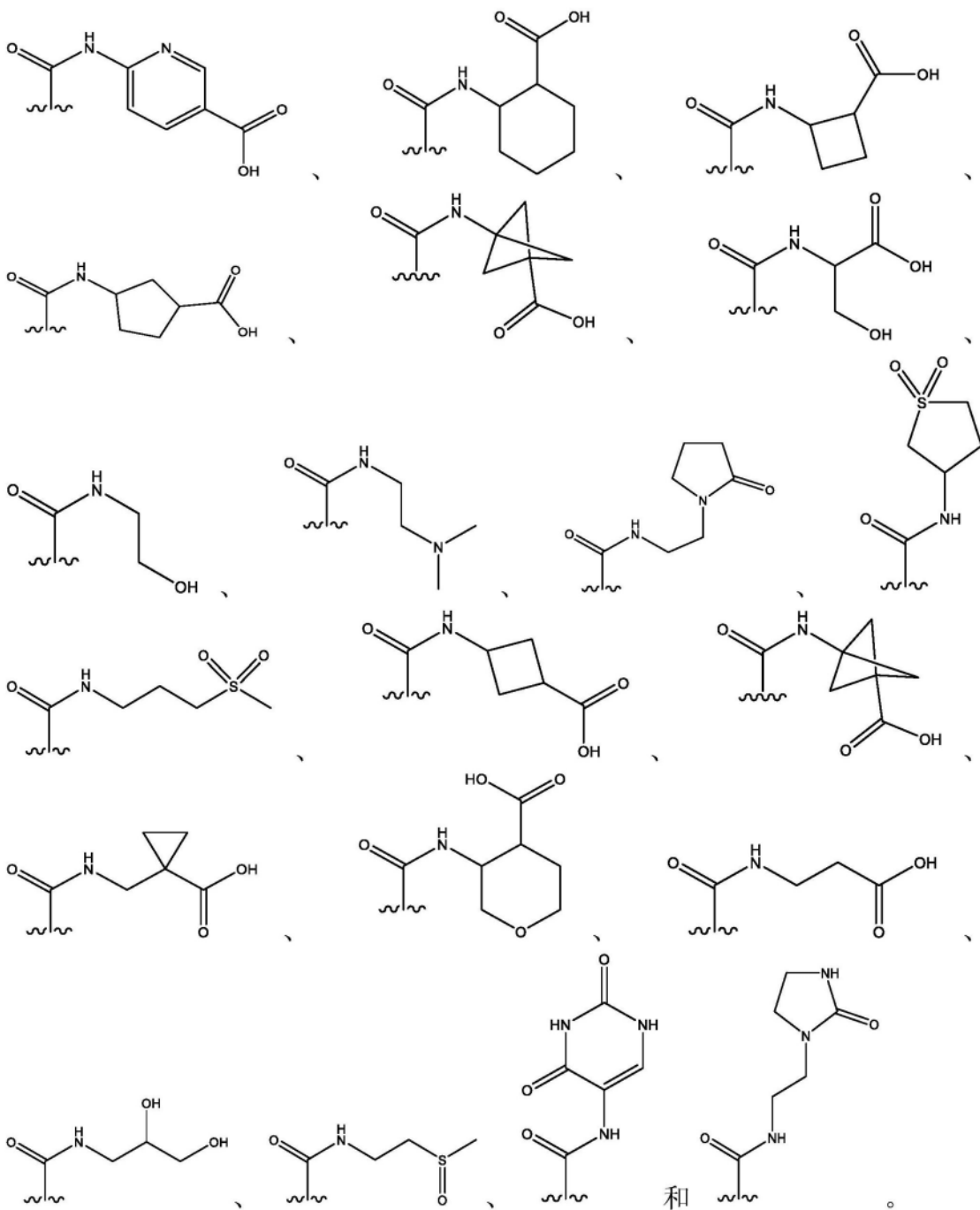


[0209] 34. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R²选自

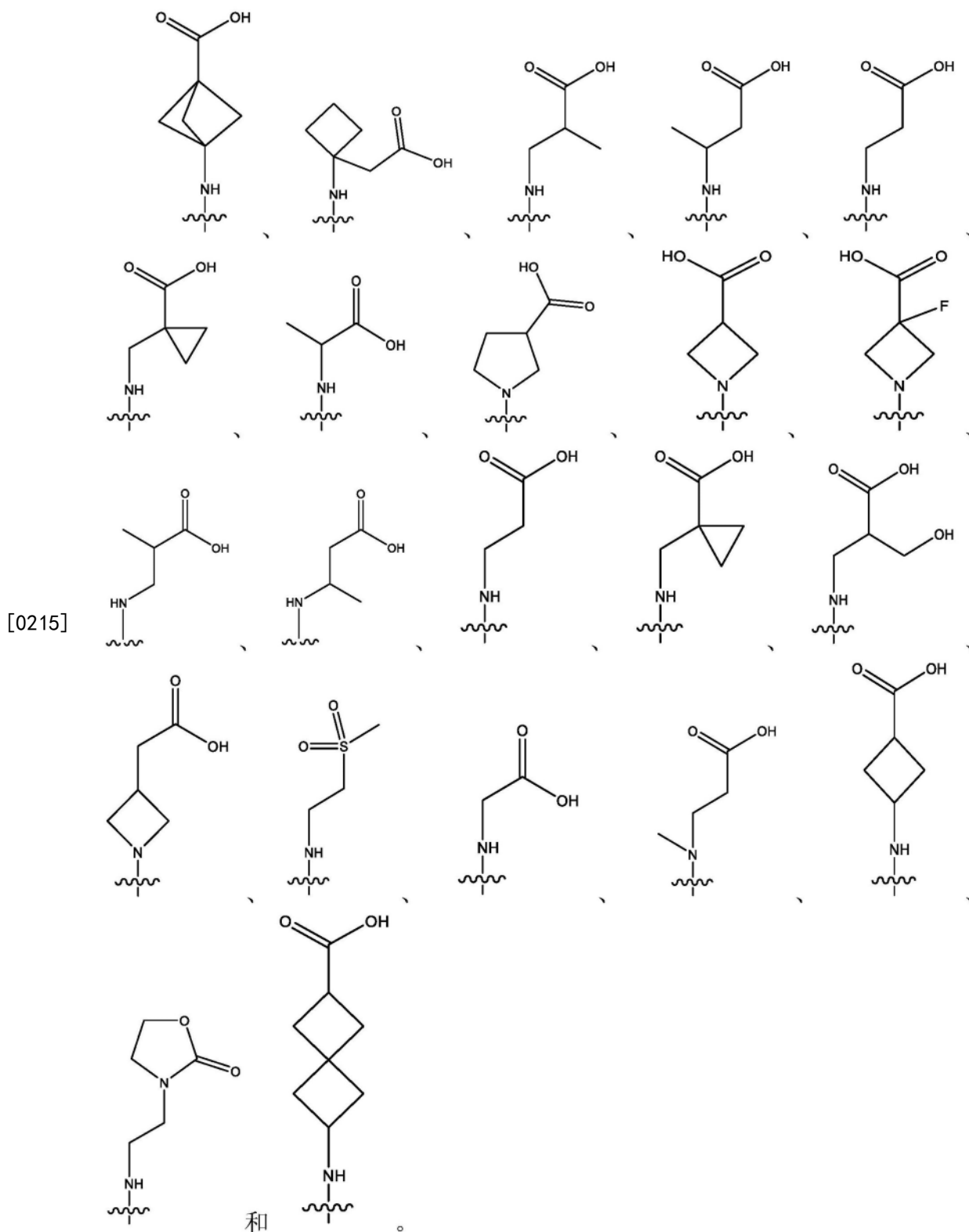


[0211] 35. 根据实施方案1-23中任一项所述的化合物、氘化衍生物或药学上可接受的盐，其中R²选自





69



[0216] 37. 一种化合物, 其选自化合物1-361、其氘化衍生物和前述任一者的药学上可接受的盐。

[0217] 38. 一种药物组合物, 其包含根据实施方案1-37中任一项所述的化合物、其氘化衍生物和/或前述任一者的药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

[0218] 39. 一种治疗 α -1抗胰蛋白酶缺乏症的方法,其包括向有需要的患者施用至少一种选自实施方案1-37中任一项所述的化合物、氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物或根

据实施方案38所述的药物组合物。

[0219] 40. 根据实施方案39所述的方法, 其中所述患者在 α -1抗胰蛋白酶中具有Z突变。

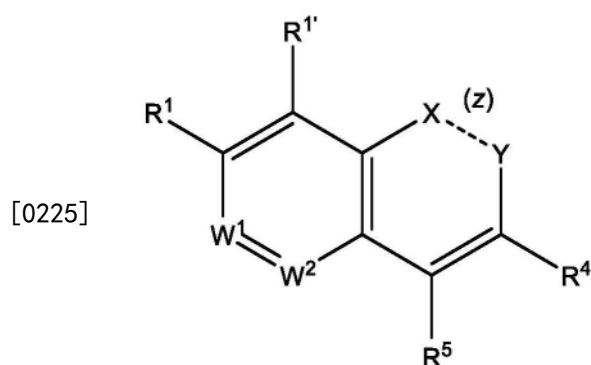
[0220] 41. 根据实施方案39所述的方法, 其中所述患者在 α -1抗胰蛋白酶中具有SZ突变。

[0221] 42. 根据实施方案40所述的方法, 其中所述患者对于在 α -1抗胰蛋白酶中的Z突变是纯合的。

[0222] 43. 一种调节 α -1抗胰蛋白酶活性的方法, 其包括使所述 α -1-抗胰蛋白酶与至少一种选自实施方案1-37中任一项所述的化合物、氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物或实施方案38所述的药物组合物接触。

[0223] II. 化合物和组合物

[0224] 在一些实施方案中, 本公开的化合物是I化合物:



I

[0226] 式I化合物的氘化衍生物和/或前述任一者的药学上可接受的盐, 其中:

[0227] R^1 和 $R^{1'}$ 选自氢、卤素、-OH和-NH₂, 其中 R^1 和 $R^{1'}$ 中的一者为-OH或NH₂, 而另一者为氢或卤素;

[0228] W^1 和 W^2 各自为- CR^x ; 其中 R^x 为氢或卤素;

[0229] X选自-C=O、- CR^2 、N和-NR³;

[0230] Y选自-C=O、- CR^2 、N和-NR³, 其中

[0231] 如果X为-C=O, 则Y为-NR³,

[0232] 如果X为- CR^2 , 则Y为N,

[0233] 如果X为N, 则Y为- CR^2 , 并且

[0234] 如果X为-NR³, 则Y为-C=O;

[0235] (z) 为双键, 除非X或Y为C=O, 当X或Y为C=O时, 则(z) 为单键;

[0236] R^2 选自-CN、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NHCH₂R⁷,

[0237] OCH₂R⁷、-OR⁷、-NHR⁷、-NHCH₂R⁷、C₆或C₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈杂烷基以及3至10元杂环基,

[0238] 其中 R^2 的烷基、杂烷基、烯基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代: 卤素、-C(=O)OH和C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆或C₁₀芳基、3至10元杂环基以及5至10元杂芳基(任选地进一步被卤素、-OH、-OCH₃、C(=O)OH取代)和/或C₃-C₆环烷基取代(任选地进一步被卤素、-OH、OCH₃和/或-C(=O)OH取代), 并且

[0239] 其中 R^2 的杂烷基包含1至3个选自N、O和S的杂原子;

[0240] R^3 选自氢、C₆或C₁₀芳基、C₁-C₈烷基和C₃-C₈环烷基;

[0241] 其中 R^3 任选地被1至3个选自以下的基团取代： $=O$ 、 $-OH$ 、 CH_2OH 、 $-C(=O)OH$ 、 NH_2 、 C_3-C_6 环烷基（任选地被 $=O$ 、 CH_2OH 和/或 $-C(=O)OH$ 取代）以及3至6元杂环基（任选地被 $=O$ 、 CH_2OH 和/或 $-C(=O)OH$ 取代），并且

[0242] 其中 R^3 的杂环基含有1至3个氮原子；并且

[0243] 其中 R^3 任选与 C_3-C_6 环烷基稠合；

[0244] R^4 选自卤素、 $-NR^yR^y$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 杂烷基、3至6元杂环基以及5或6元杂芳基，

[0245] 其中 R^4 的杂烷基、杂环基或杂芳基包含1至3个选自N、O和S的原子；

[0246] 其中 R^4 的烷基、烯基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 和 $-C(=O)OH$ ；并且

[0247] 其中 R^y 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基；

[0248] 其中 R^y 的 C_1-C_3 烷基任选地被卤素、 $=O$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 和 $-C(=O)OH$ 取代；

[0249] R^5 选自卤素、氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $-O$ （苯基）、5或6元杂芳基、 C_3-C_6 碳环基以及3至6元杂环基，其中所述杂环基或杂芳基含有1至3个氮并且其中 R^5 任选地被 $(R^6)_n$ 取代，其中n为1、2或3；

[0250] 条件是 R^5 不是咪唑基；

[0251] R^6 各自独立地选自卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基以及 C_1-C_3 卤代烷氧基；

[0252] R^7 选自 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_2-C_8 杂烷基、3至8元杂环基以及5至8元杂芳基，

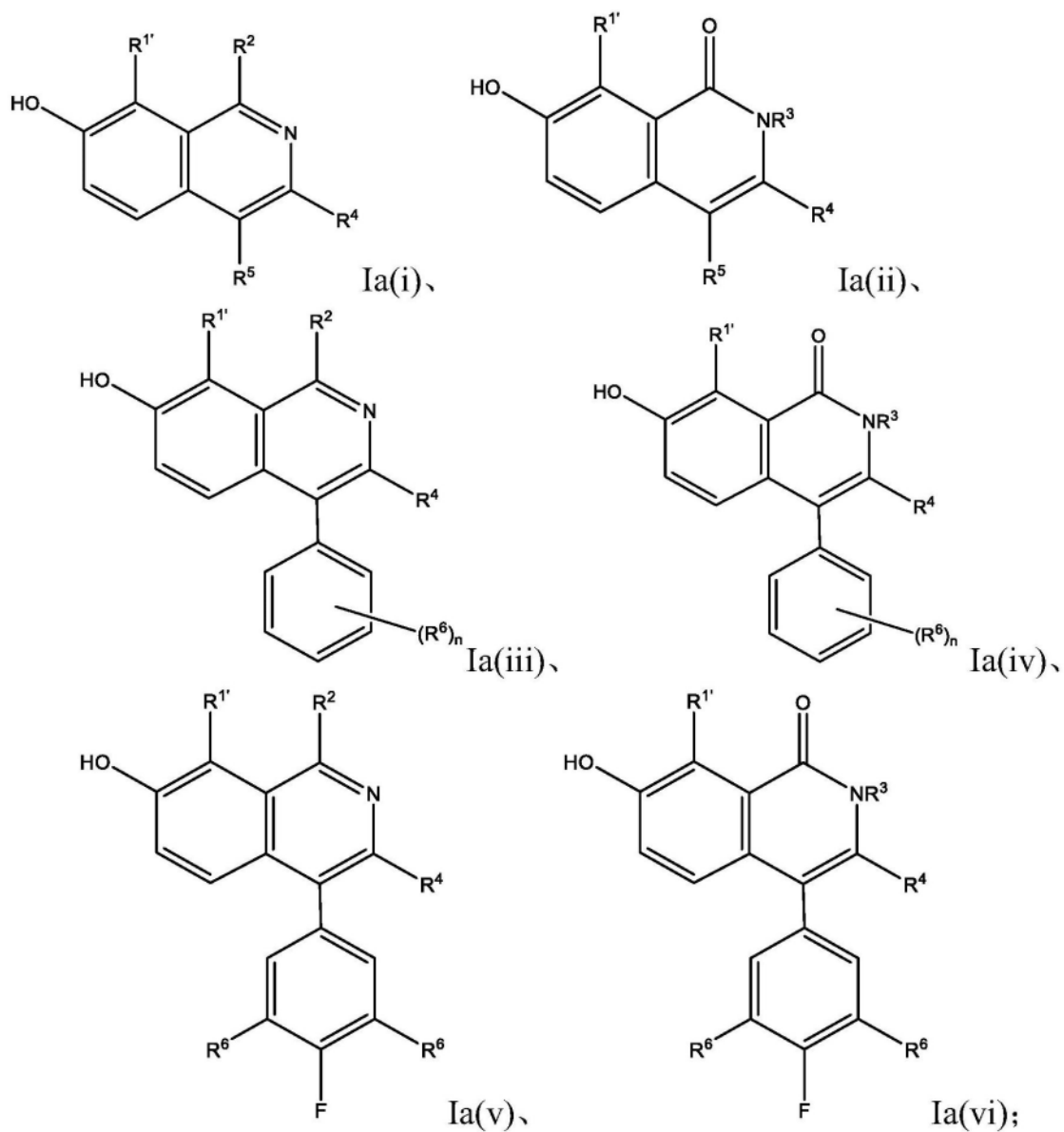
[0253] 其中 R^7 任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基（任选地被1至3个选自以下的基团取代： $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和

[0254] NH_2 ）、 C_3-C_6 环烷基（任选地被1至3个选自以下的基团取代： $=O$ 、 OH 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NH_2$ ）、 C_6 或 C_{10} 芳基（任选地被1至3个选自以下的基团取代： $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NH_2$ ）、 C_2-C_6 杂烷基（任选地被1至3个选自以下的基团取代： $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NH_2$ ）以及3至6元杂环基（任选地被1至3个选自以下的基团取代：卤素、 $=O$ 、 OH 、 CN 、 $COOH$ 和 NH_2 ）、5或6元杂芳基（任选地被1至3个选自以下的基团取代： $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 和 $-NH_2$ ），并且

[0255] 其中 R^7 的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个选自N、O和S的原子；并且

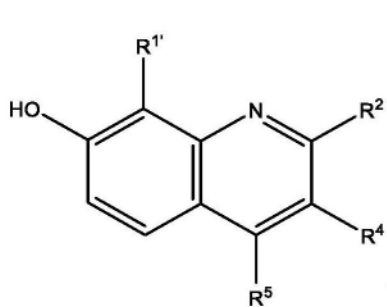
[0256] R^8 选自 C_1-C_6 烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基，并且其中 R^8 任选地被卤素和/或 $-OH$ 取代。

[0257] 在一些实施方案中，本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式 Ia (i)、式 Ia (ii)、式 Ia (iii)、式 Ia (iv)、式 Ia (v) 或式 Ia (vi) 表示：

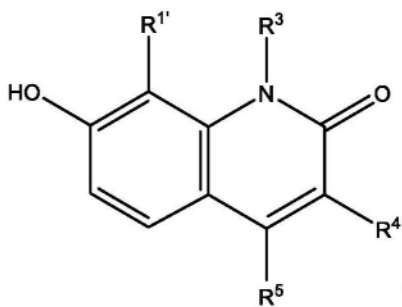


[0258] 其中 $R^{1'}$ 选自氢和卤素,并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如针对式I所定义。

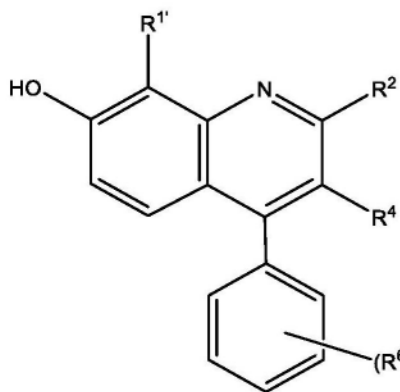
[0259] 在一些实施方案中,本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式Ib(i)、式Ib(ii)、式Ib(iii)、式Ib(iv)、式Ib(v)或式Ib(vi)表示:



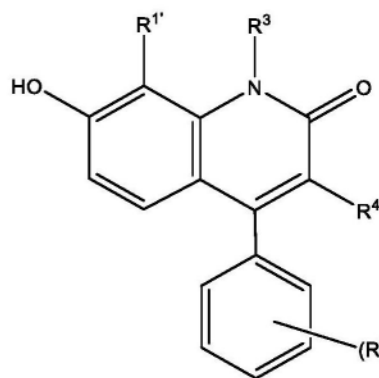
Ib(i)、



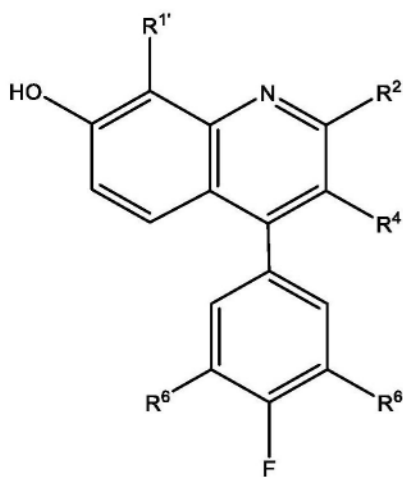
Ib(ii)、



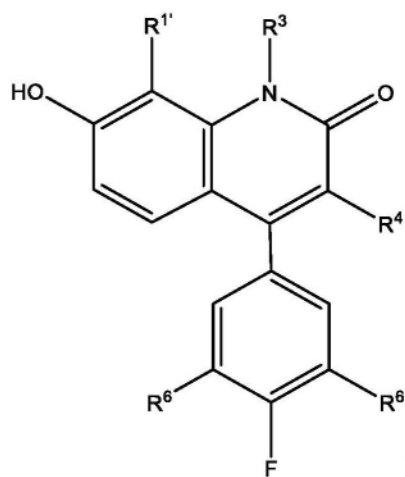
Ib(iii)、



Ib(iv)、



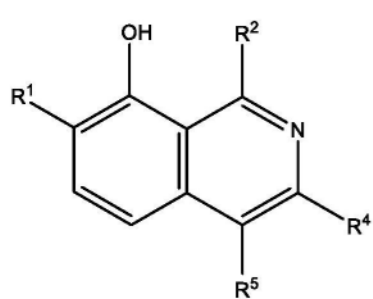
Ib(v)、



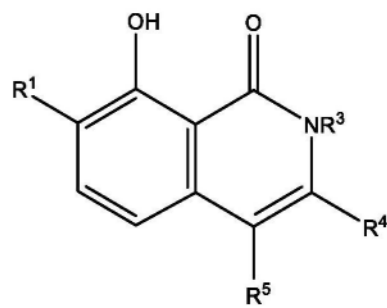
Ib(vi);

[0261] 其中 $R^{1'}$ 选自氢和卤素,并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如针对式I所定义。

[0262] 在一些实施方案中,本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药理学上可接受的盐由式Ic(i)、式Ic(ii)、式Ic(iii)、式Ic(iv)、式Ic(v)或式Ic(vi)表示:

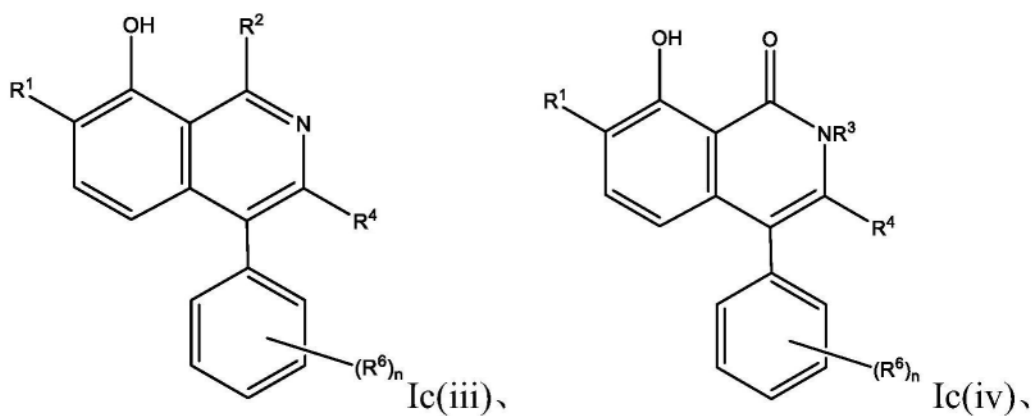


Ic(i)、

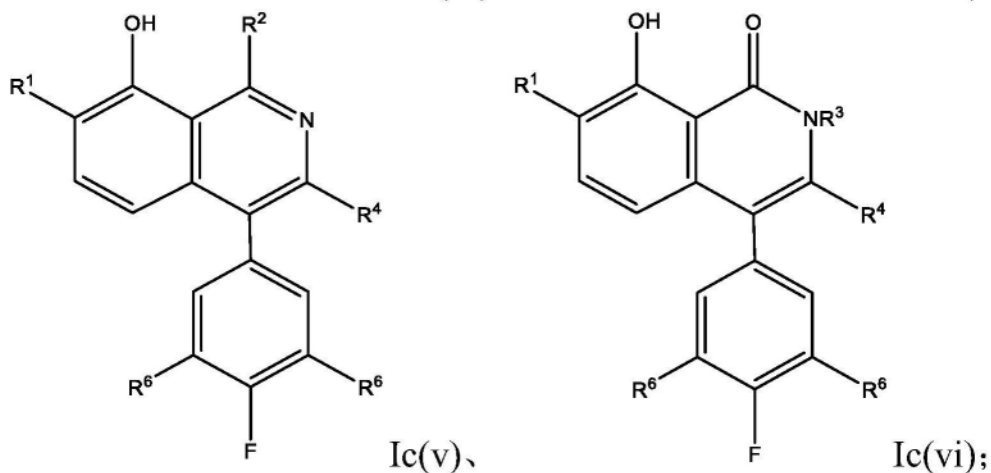


Ic(ii)、

[0263]

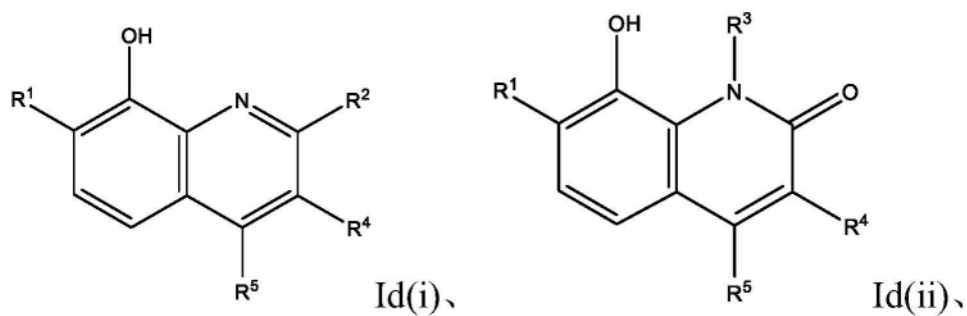


[0264]

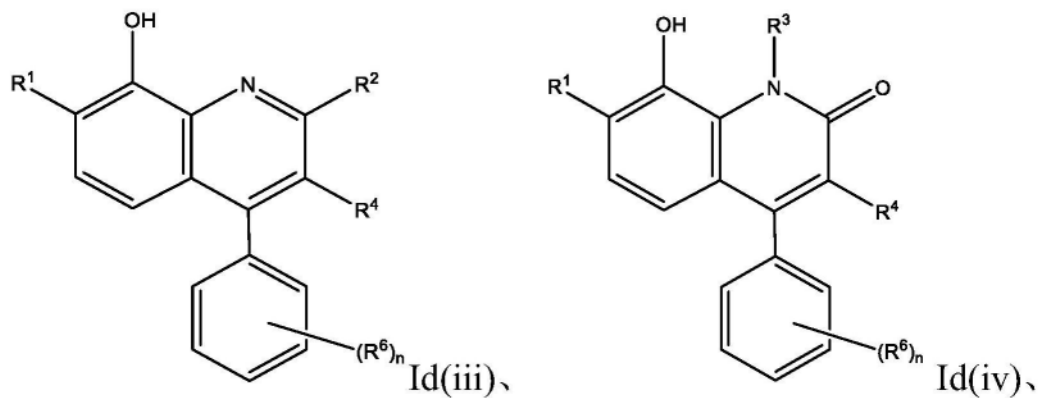


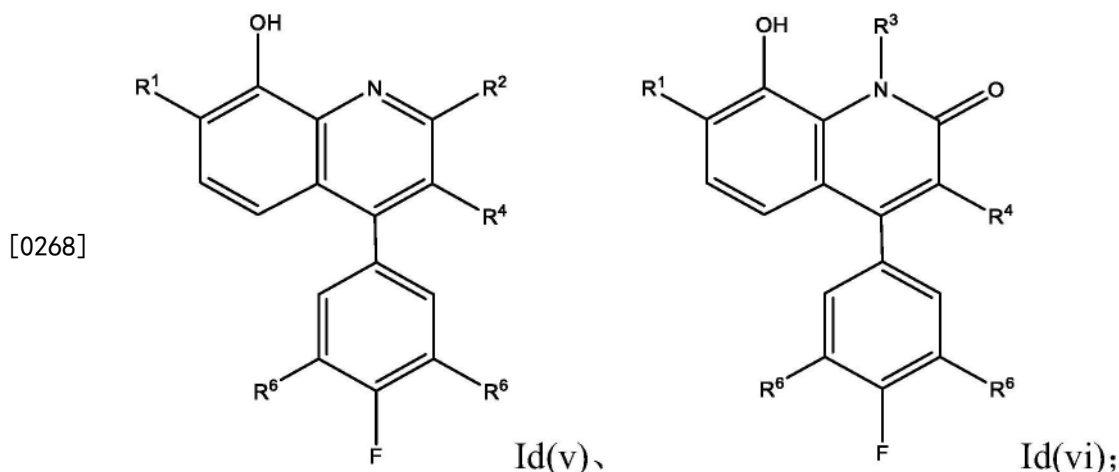
[0265] 其中 R^1 选自氢和卤素,并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如针对式I所定义。

[0266] 在一些实施方案中,本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐由式Id(i)、式Id(ii)、式Id(iii)、式Id(iv)、式Id(v)或式Id(vi)表示:



[0267]





[0269] 其中 R^1 选自氢和卤素,并且 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如针对式I所定义。

[0270] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^1 为-OH;并且所有其他变量如针对式I所定义。

[0271] 或者,在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^1 为-NH₂;并且所有其他变量如针对式I所定义。

[0272] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^1 为-NH₂;并且所有其他未具体定义的变量如针对式I所定义。

[0273] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^3 选自:苯基和C₃-C₈环烷基,

[0274] -其中 R^3 任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代: =O、OH、-CH₂OH、-C(=O)OH、-NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地进一步被取代被1至2个独立地选自以下的基团取代: =O、-CH₂OH和-C(=O)OH)以及3至6元杂环基(任选地进一步被取代1至3个独立地选自以下的基团取代: =O、CH₂OH和-C(=O)OH),

[0275] -其中所述3至6元杂环基含有1至2个氮原子;并且

[0276] 其中 R^3 任选与C₃-C₆环烷基稠合;

[0277] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0278] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^3 选自:C₁-C₆烷基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代: =O、OH、CH₂OH、-C(=O)OH、-NH₂、C₃-C₆环烷基(任选地进一步被取代被1至2个独立地选自以下的基团取代: =O、-CH₂OH和-C(=O)OH)以及3至6元杂环基(任选地进一步被取代1至3个独立地选自以下的基团取代: =O、-CH₂OH和-C(=O)OH),

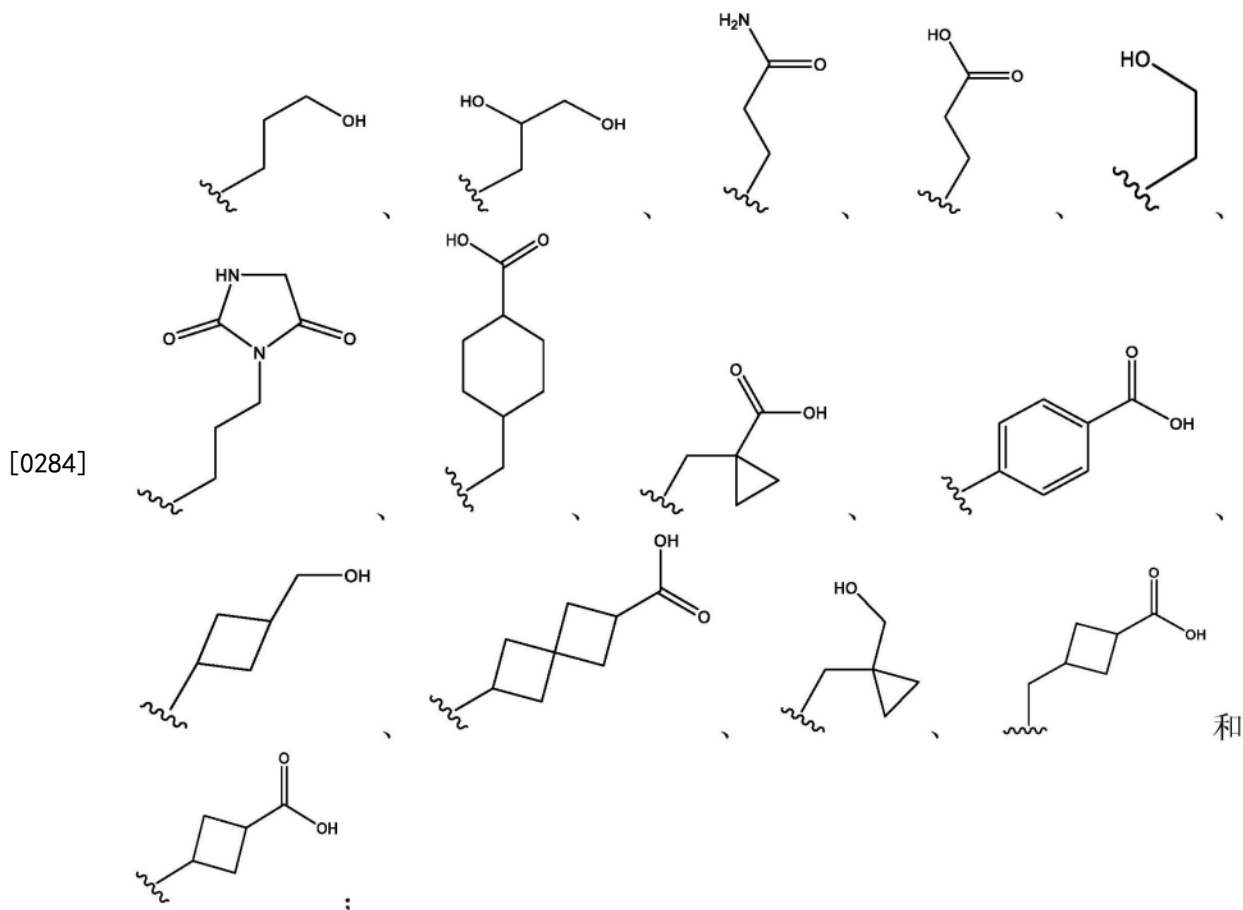
[0279] -其中所述3至6元杂环基含有1至2个氮原子;并且

[0280] 其中 R^3 任选与C₃-C₆环烷基稠合;

[0281] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0282] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^3 选自C₈螺环烷基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代: =O、-OH、-CH₂OH、C(=O)OH和-NH₂;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0283] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,其中 R^3 选自:



[0285] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0286] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^3 为氢;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0287] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^4 选自卤素、 $-NR^yR^y$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环基以及5或6元杂芳基,

[0288] 其中R⁴的杂环基或杂芳基含有1至2个选自N、O和S的原子;

[0289] -其中R⁴任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、-OH、-OCH₃和-CH₃;

[0290] -其中R^y独立地选自氢和C₁-C₃烷基;并且

[0291] -其中R^y的C₁-C₃烷基任选地被取代-OCH₃;

[0292] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

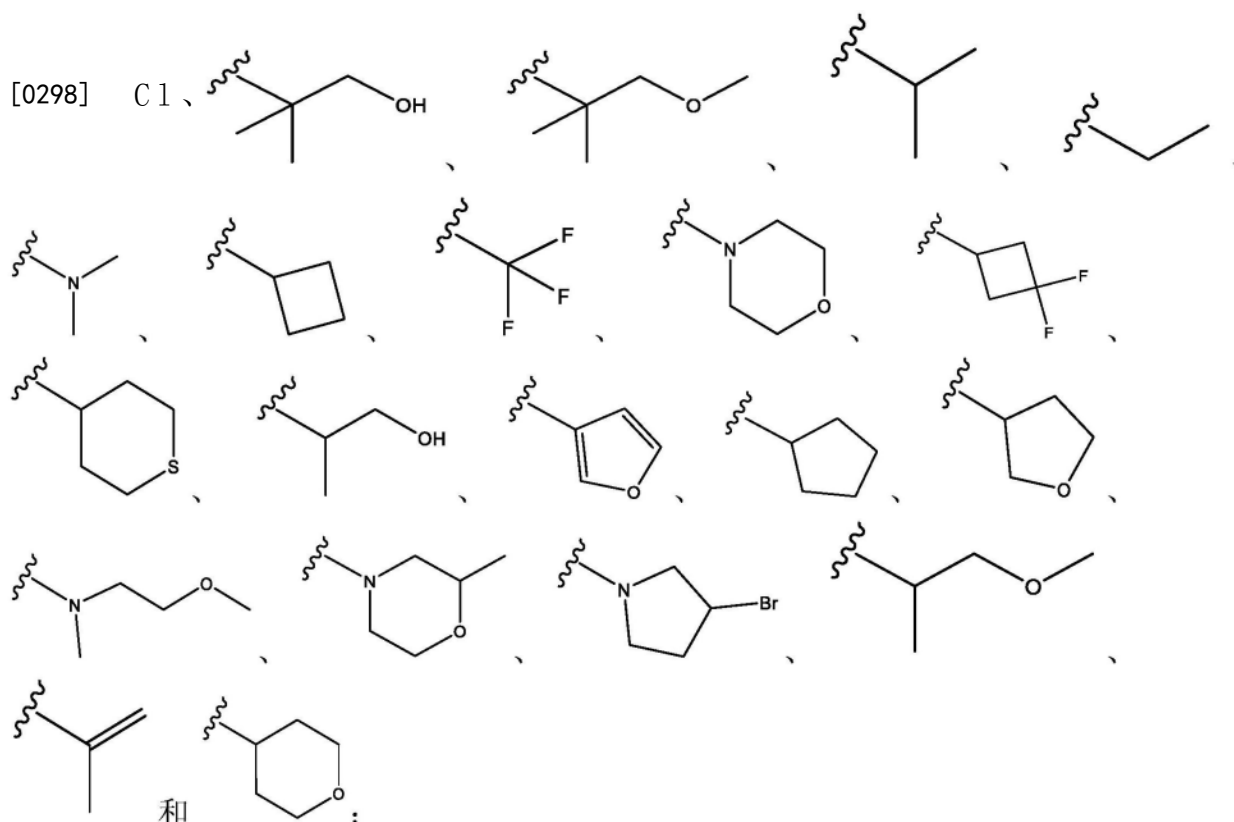
[0293] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^4 选自卤素、 NR^yR^y 、 C_1 - C_6 烷基(任选地被取代1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OH、-OCH₃,和-CH₃)、5或6元杂环基(任选地被取代1至3个独立地选自以下的基团取代:卤素、-OH、-OCH₃和-CH₃)和5元杂芳基;

[0294] -其中所述杂环基含有1至2个选自N、O和S的原子;并且

[0295] -其中R^y为任选地被-OCH₃取代的C₁-C₂烷基;

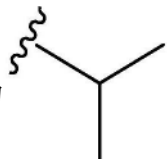
[0296] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0297] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R⁴选自:

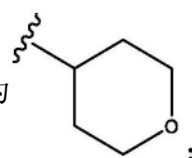


[0299] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0300] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受

的盐中, R^4 为  并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0301] 或者,在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上

可接受的盐中, R^4 为  并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项

所定义。

[0302] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^5 选自 C_6 或 C_{10} 芳基、-O(苯基)、5或6元杂芳基、 C_3 - C_6 碳环基以及3至6元杂环基;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0303] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^5 选自苯基、5或6元杂芳基、 C_3 - C_6 碳环基和 C_3 - C_6 杂环基;其中 R^5 任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:卤素和 $-CH_3$;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0304] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^5 选自:

项所定义。

[0313] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^2 选自 NHCH_2R^7 ;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0314] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^2 选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2R^7$ 和 $-\text{OCH}_2R^7$;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0315] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^7 选自 C_1 - C_8 烷基和 C_3 - C_8 环烷基,它们各自任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OH}$;并且并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0316] 或者,在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^7 选自芳基和3至8元杂芳基,

[0317] 其中所述杂烷基或杂环基含有1至3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子,并且

[0318] 其中所述杂烷基或杂环基任选地被1至3个选自以下的基团取代: Br 、 Cl 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OH}$;

[0319] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0320] 或者,在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^7 选自

[0321] C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_2 - C_8 杂烷基、3至8元杂环基、苯基和5至8元杂芳基,

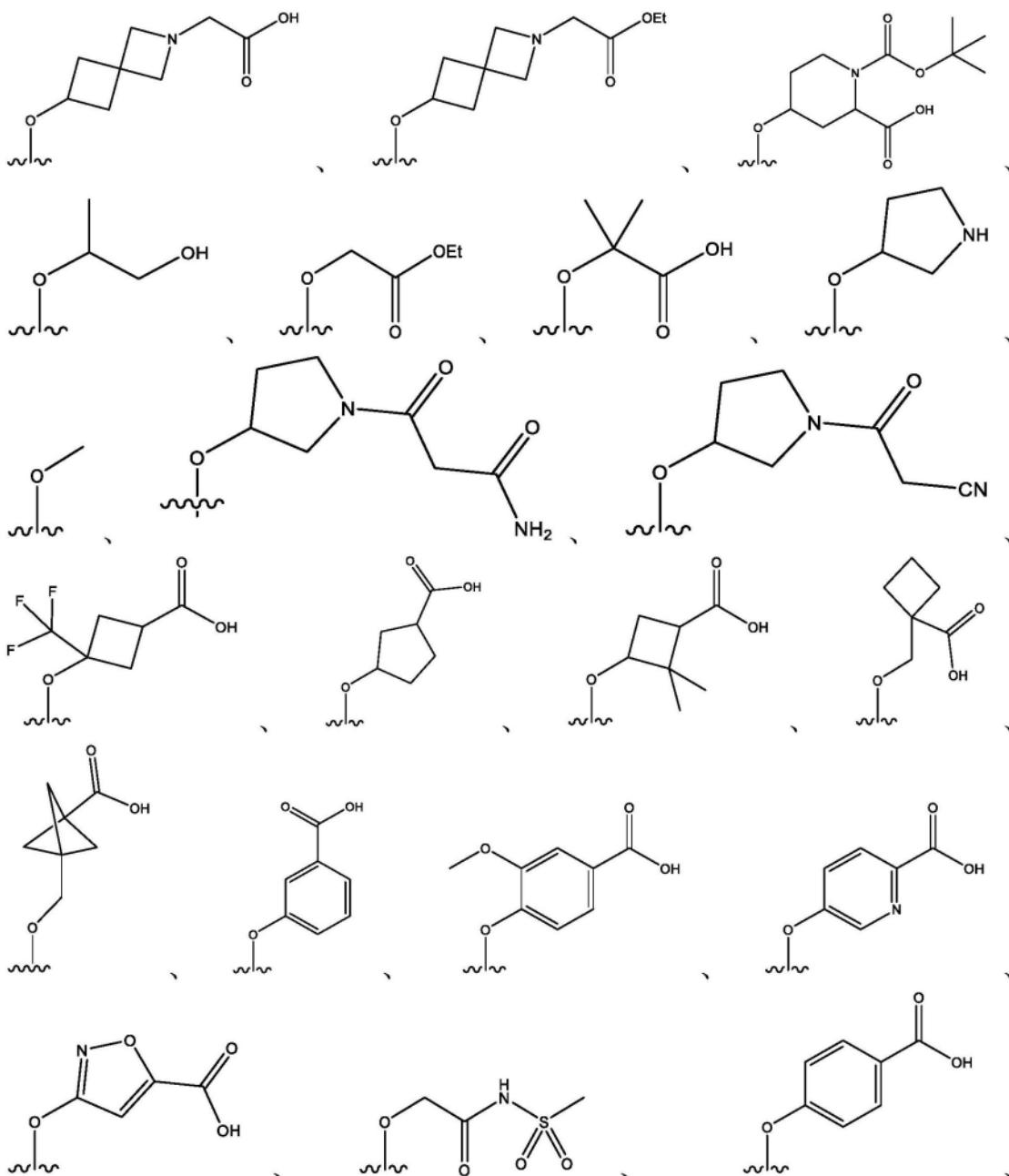
[0322] -其中 R^7 任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、苯基、5至8元杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=\text{O}$ 、 OH 、 CN 、 COOH 和 NH_2)、 C_3 - C_6 环烷基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$,

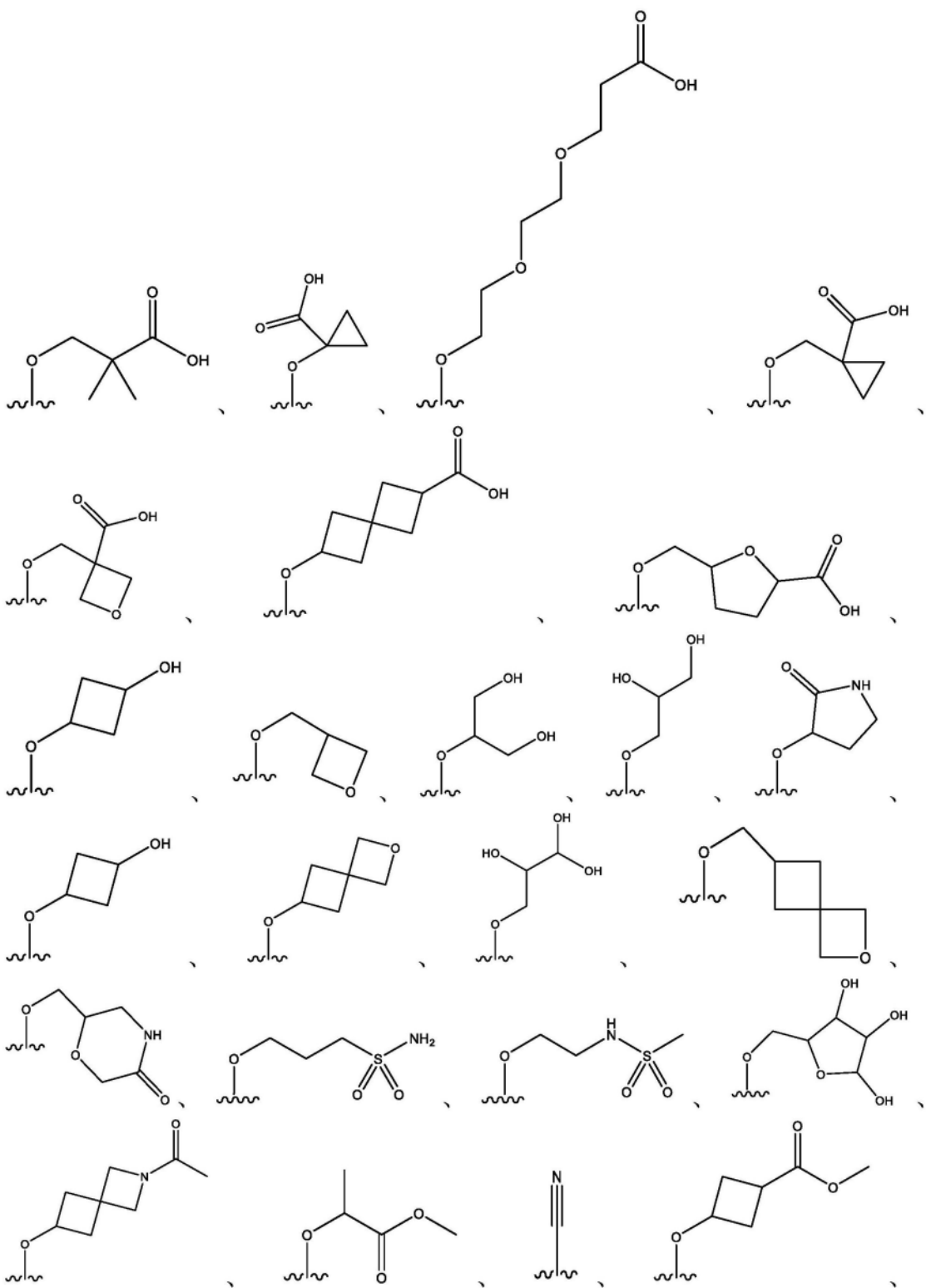
[0323] COOH 和 $-\text{NH}_2$)、 C_2 - C_6 杂烷基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代:卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 和 $-\text{NH}_2$)以及3至6元杂环基(任选地进一步被1至3个选自以下的基团取代: $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 和 $-\text{NH}_2$),

[0324] 其中 R^7 的杂烷基、杂环基或杂芳基含有1至3个独立选自 N 、 O 和 S 的原子,

[0325] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

[0326] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^2 选自:

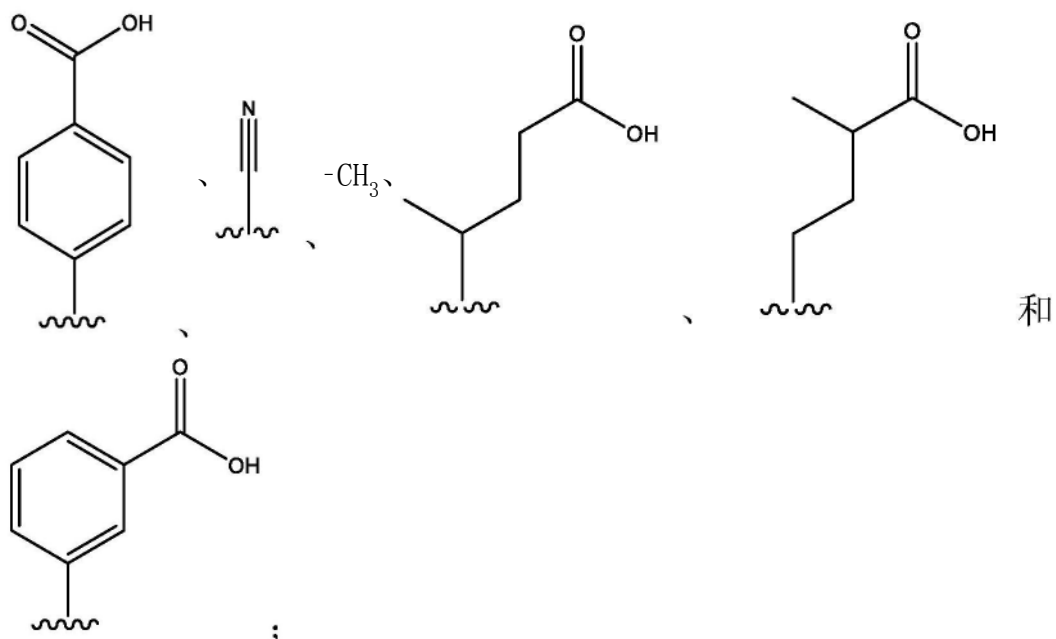






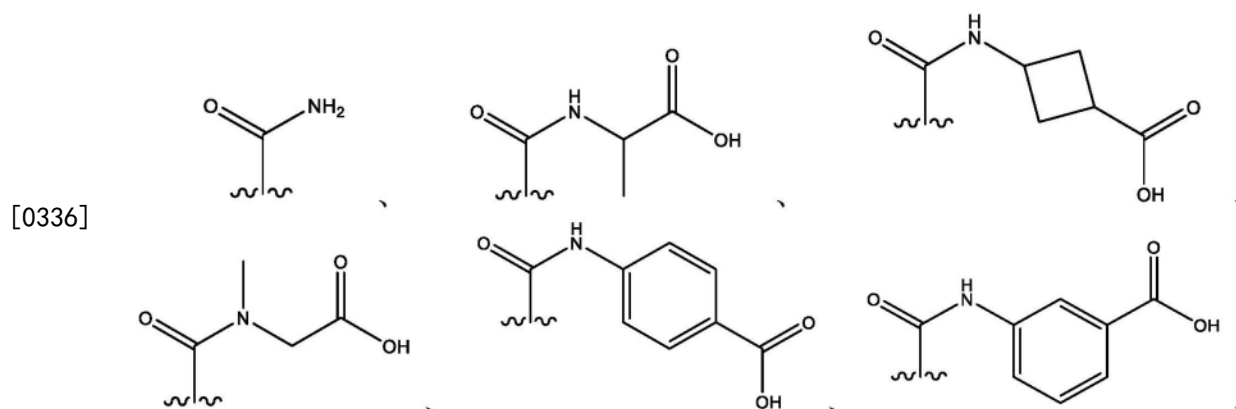
[0332] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,其中R²选自:

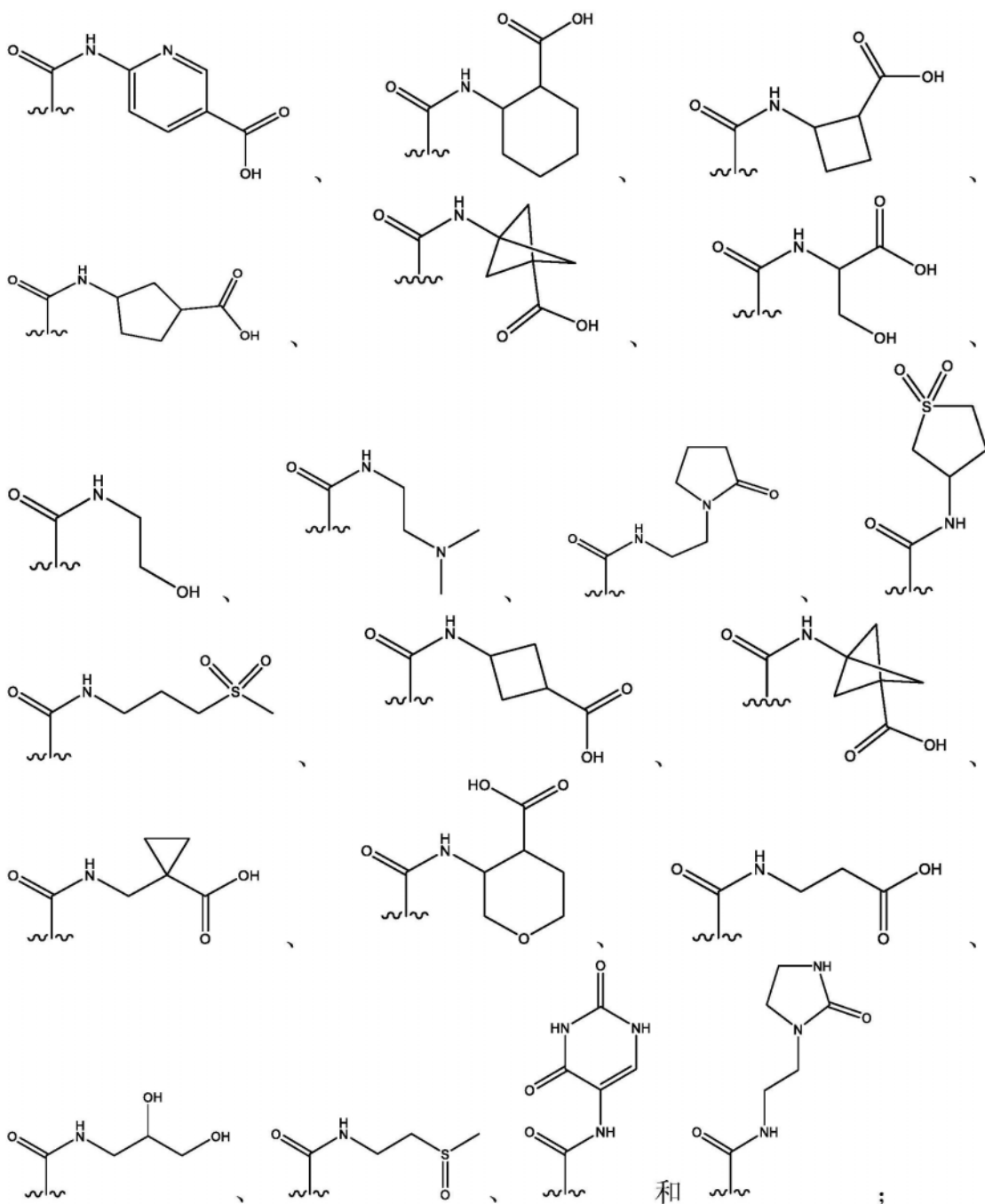




[0334] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

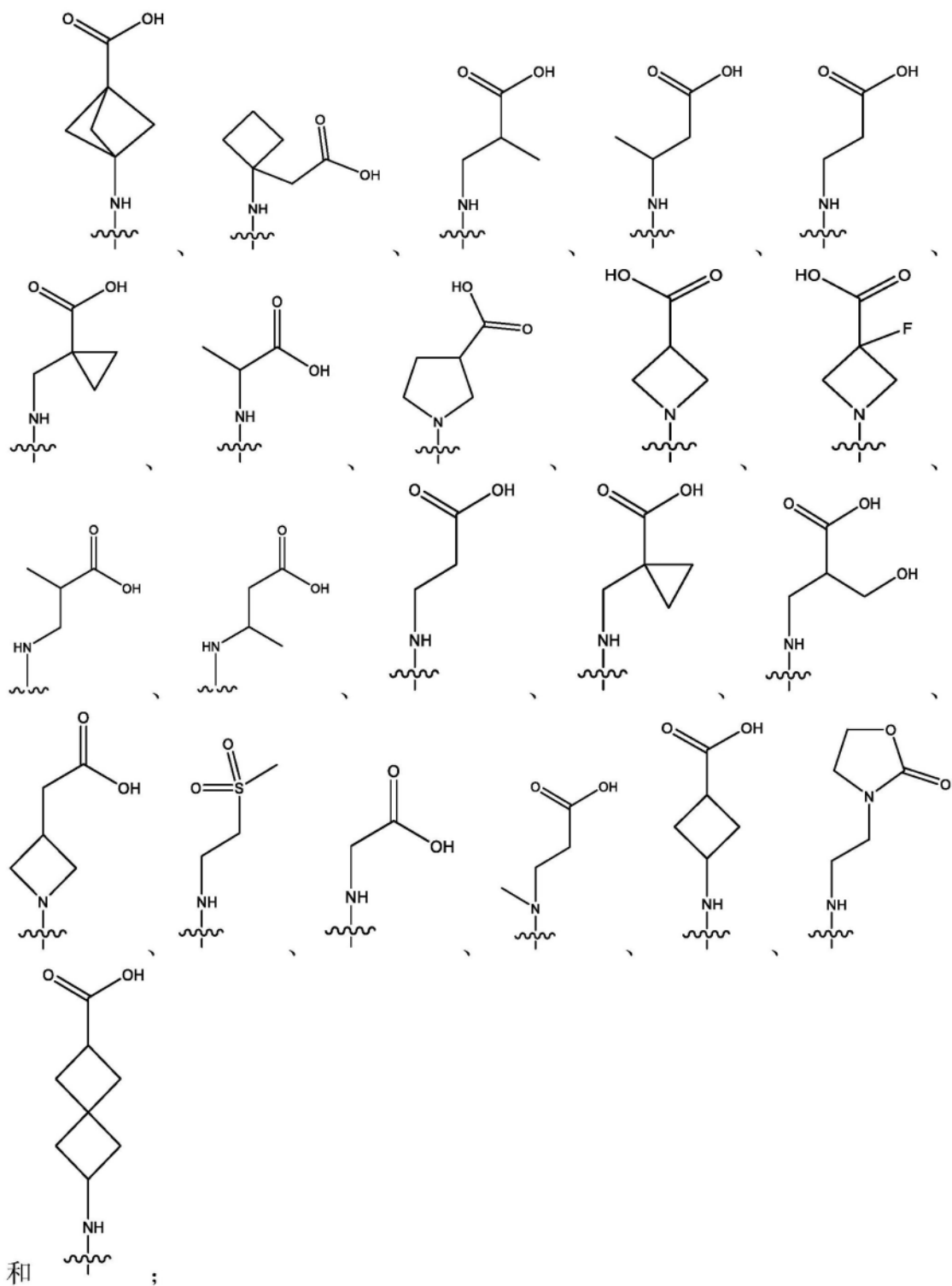
[0335] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中, R^2 选自:





[0339] 在一些实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐中,R²选自:

[0340]

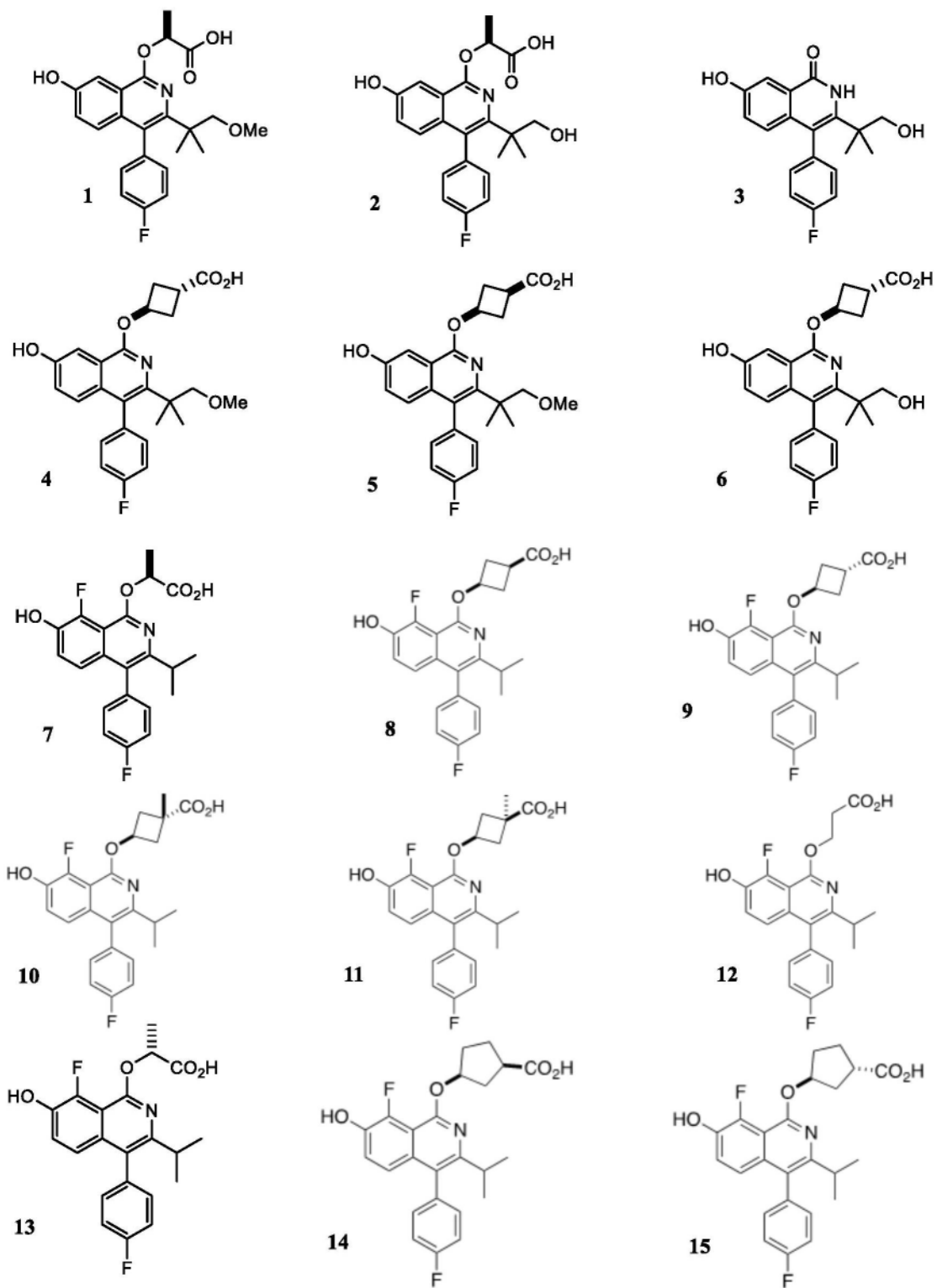


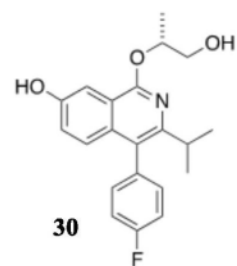
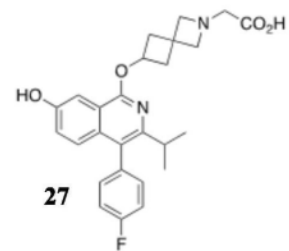
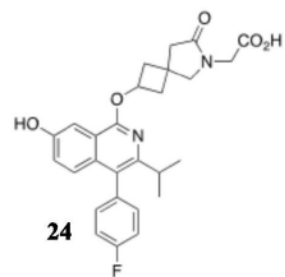
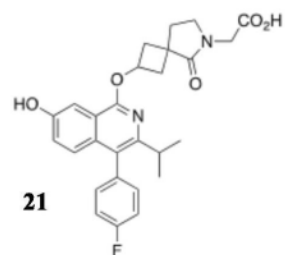
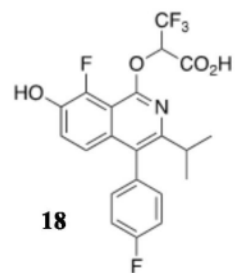
[0341] 并且所有其他变量如针对前述实施方案中的任一项所定义。

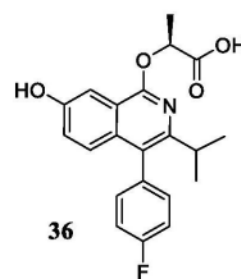
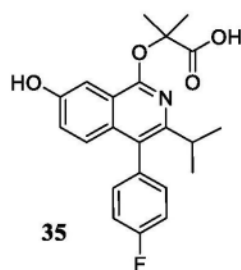
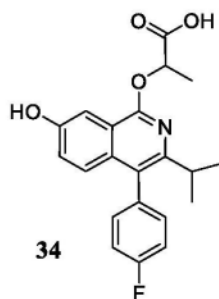
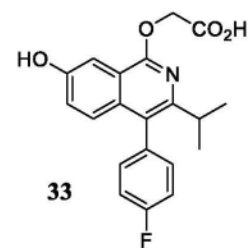
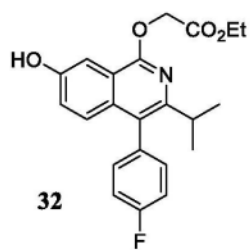
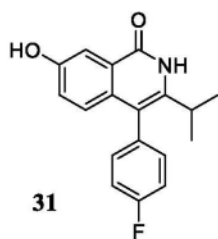
[0342] 在一些实施方案中,本发明的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐选自化合物1-361(如表A所示)、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0343] 表A. 化合物1-361

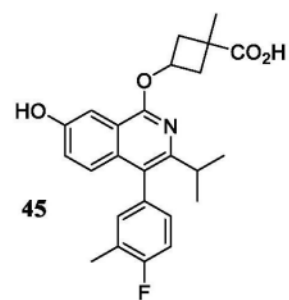
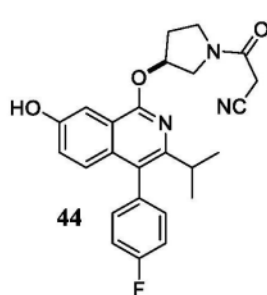
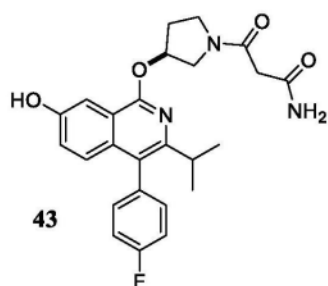
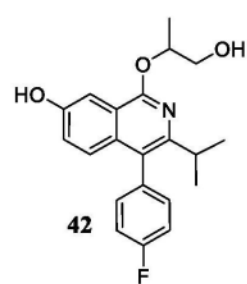
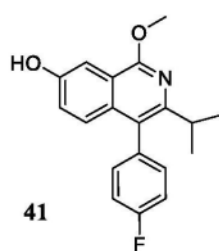
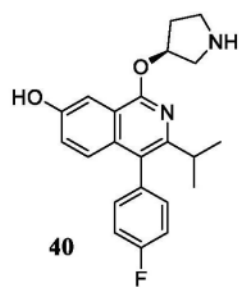
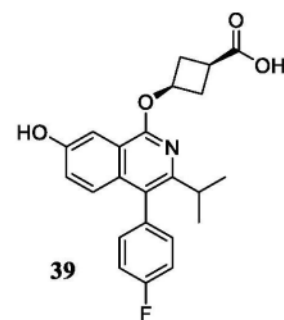
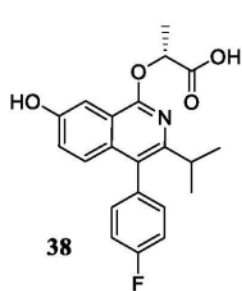
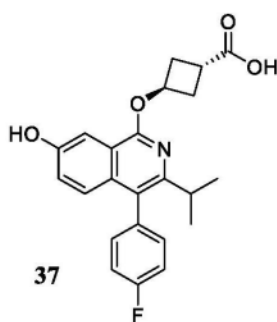
[0344]



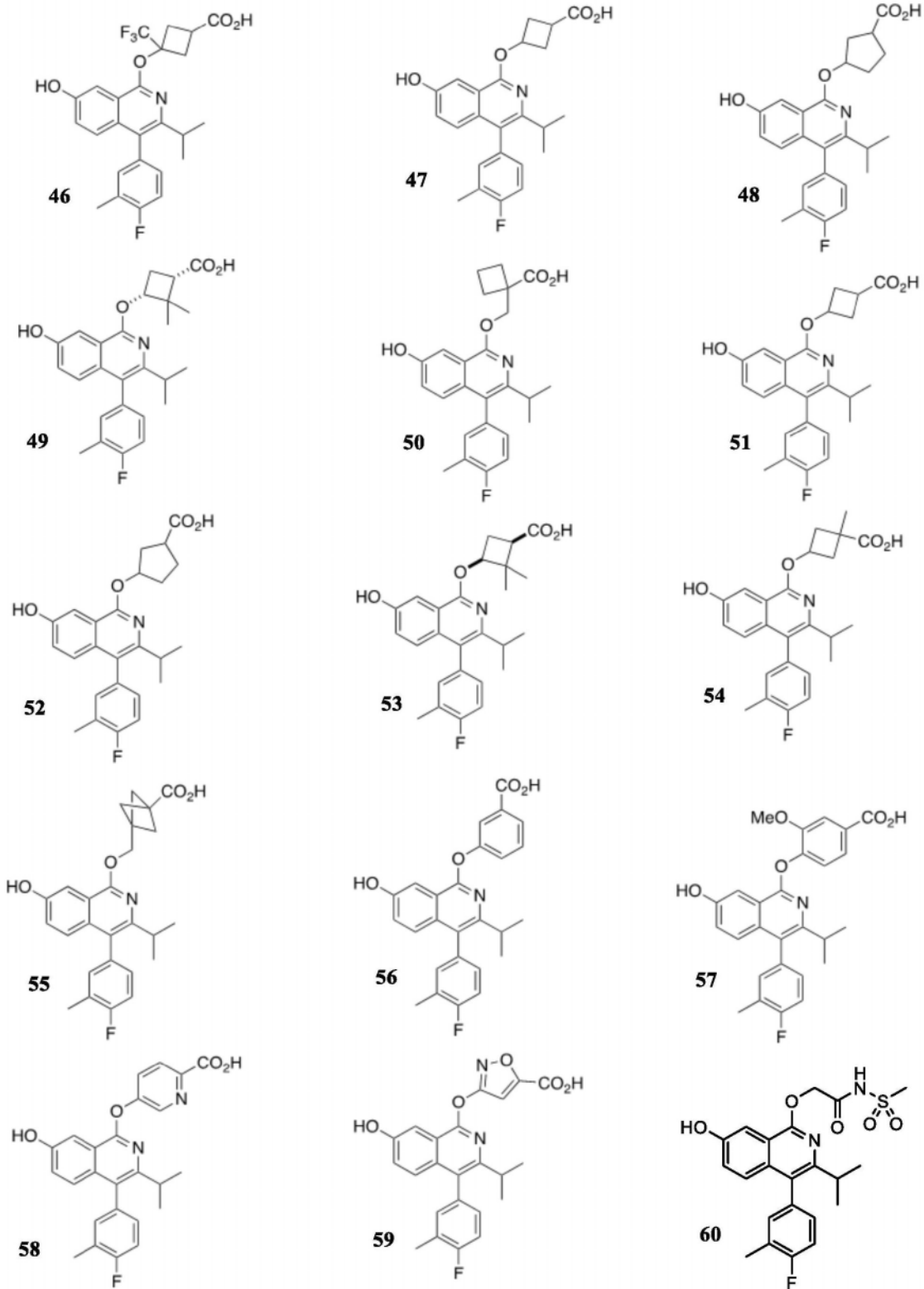


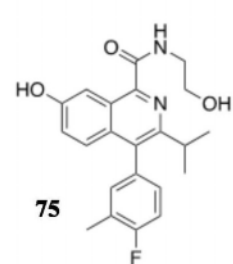
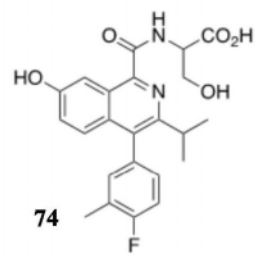
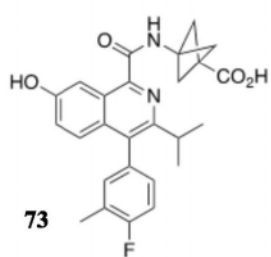
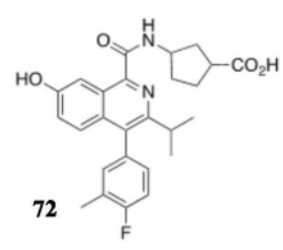
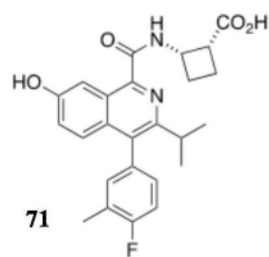
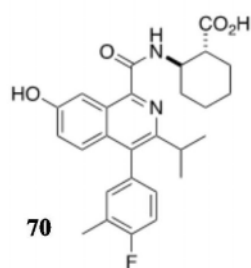
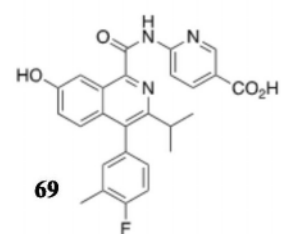
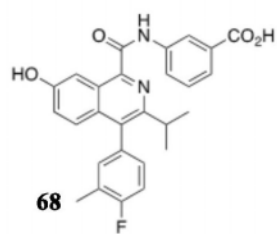
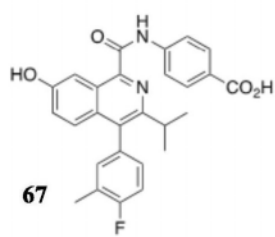
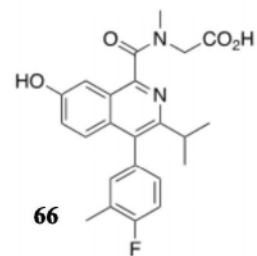
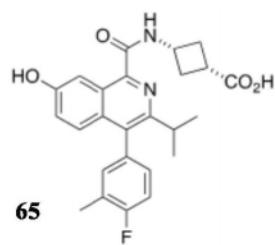
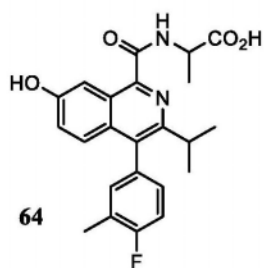
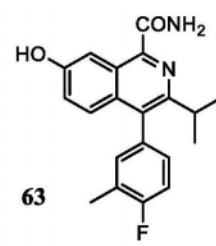
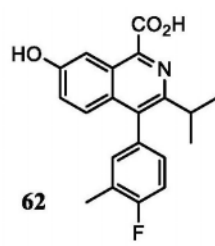
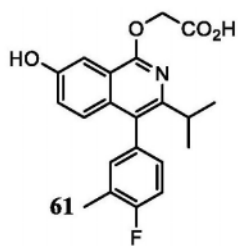


[0346]

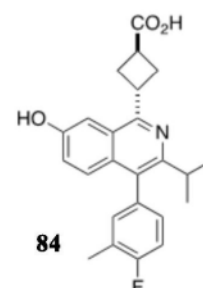
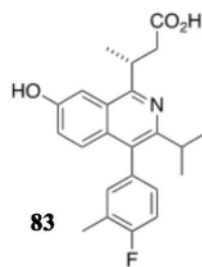
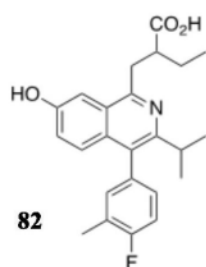
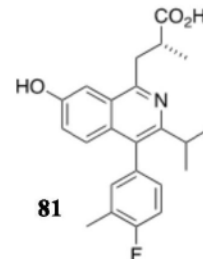
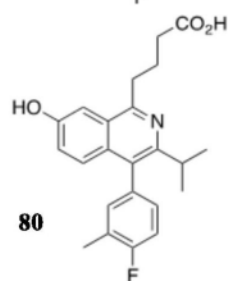
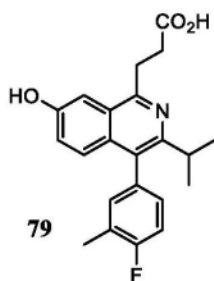
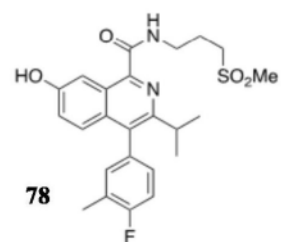
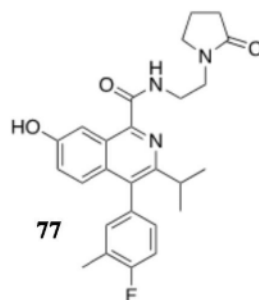
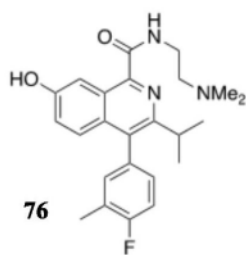


[0347]

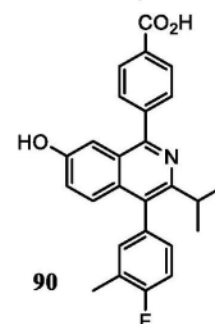
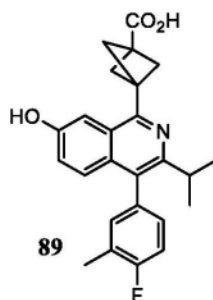
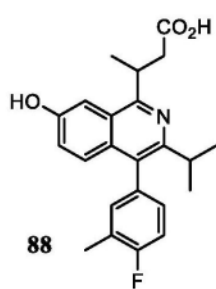
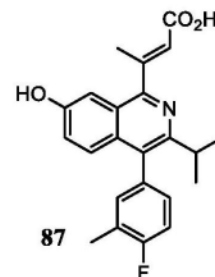
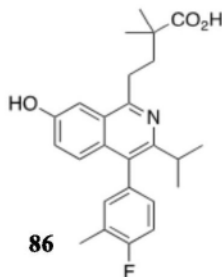
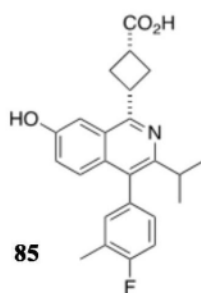




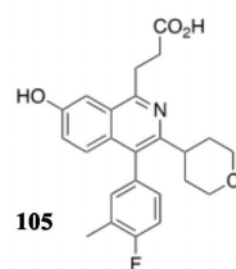
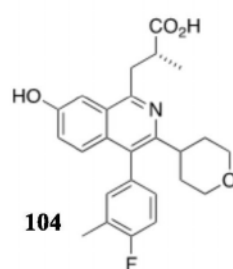
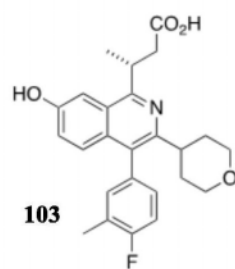
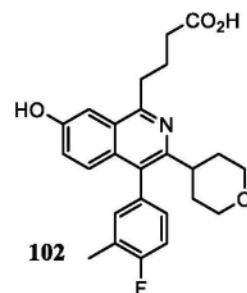
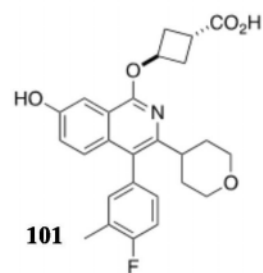
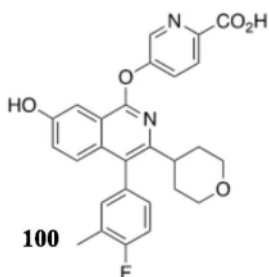
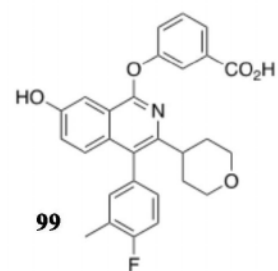
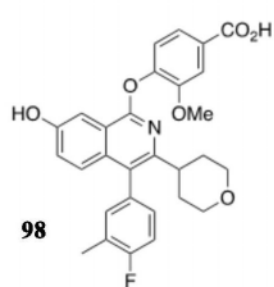
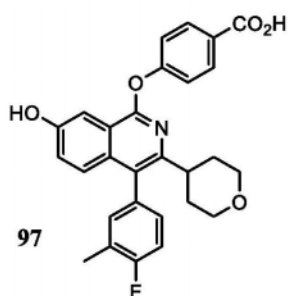
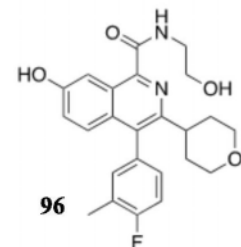
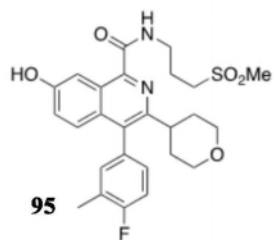
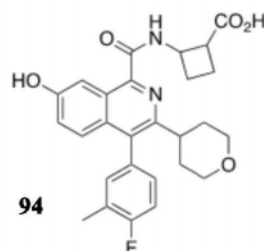
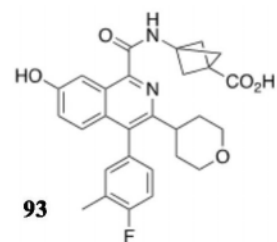
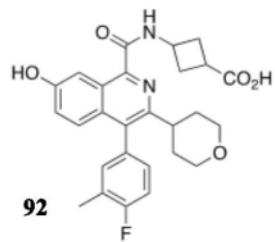
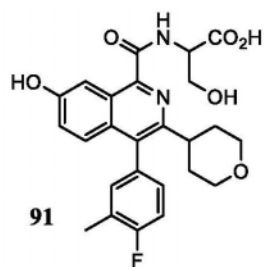
[0348]

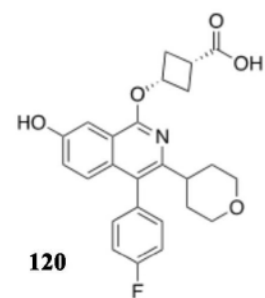
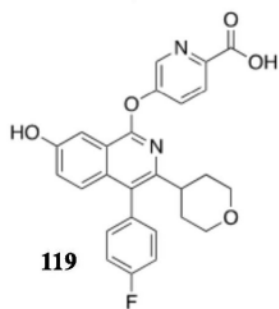
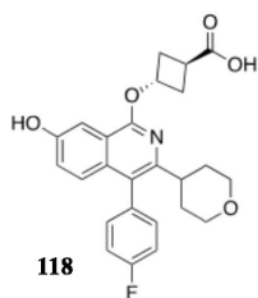
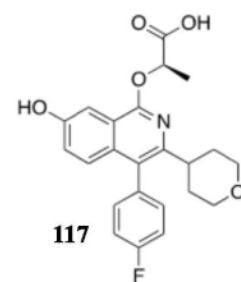
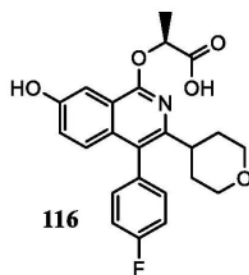
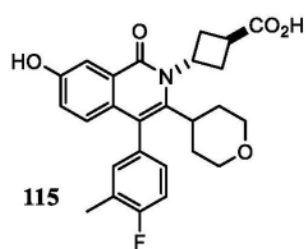
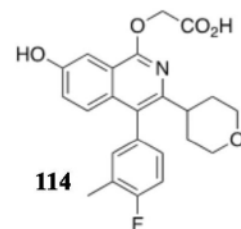
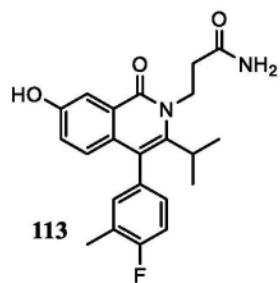
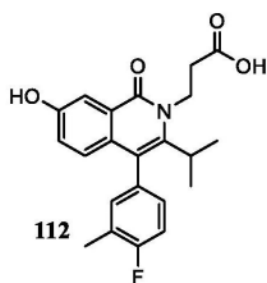
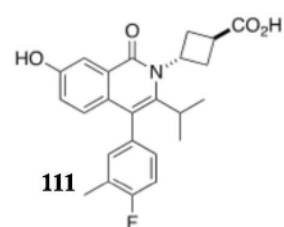
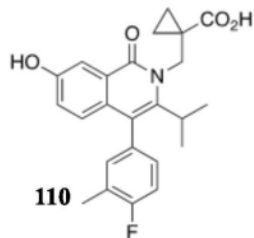
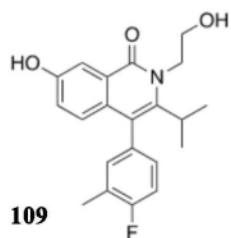
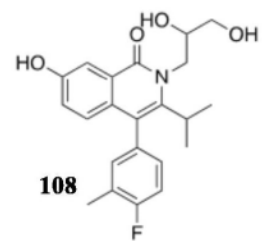
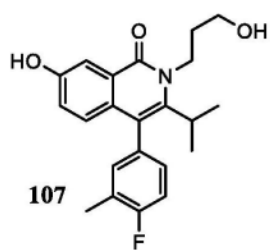
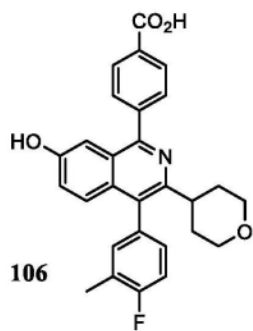


[0349]

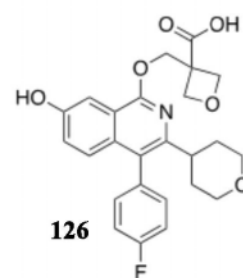
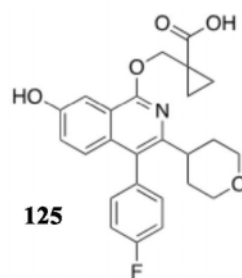
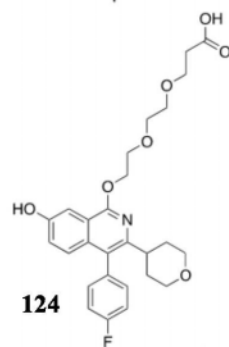
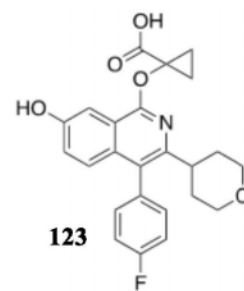
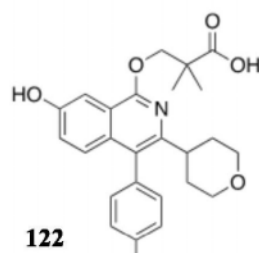
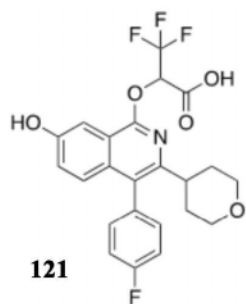


[0350]

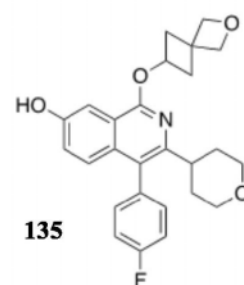
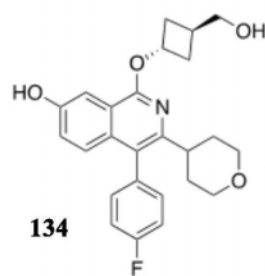
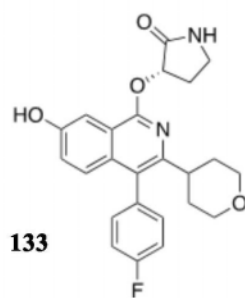
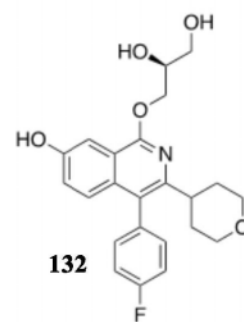
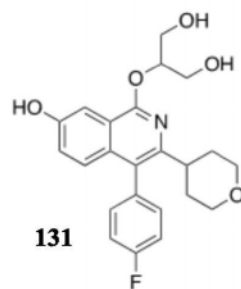
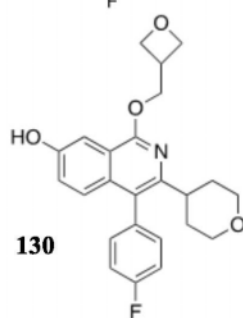
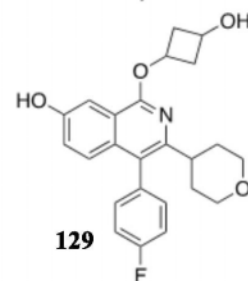
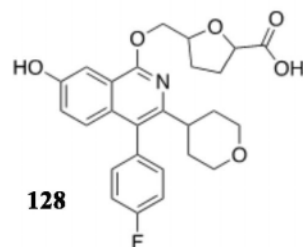
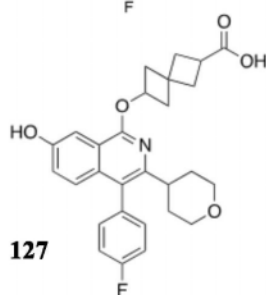




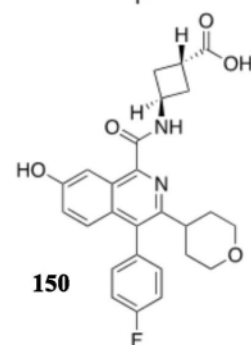
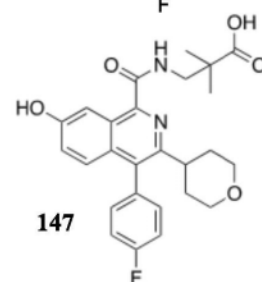
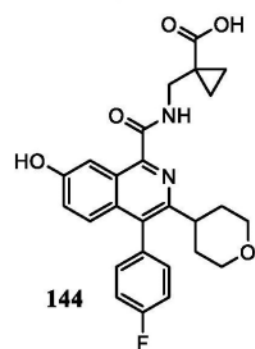
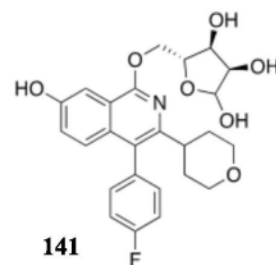
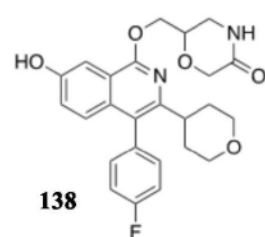
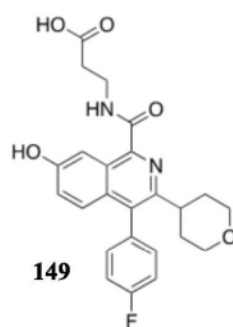
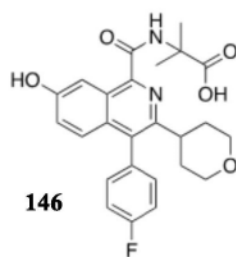
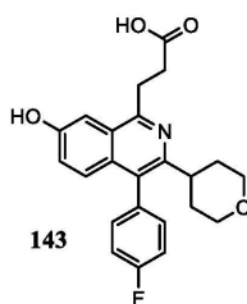
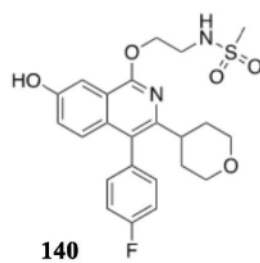
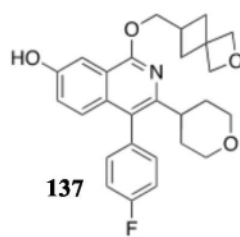
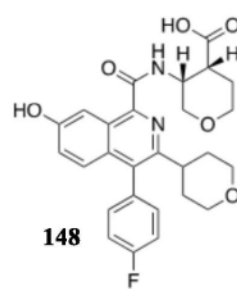
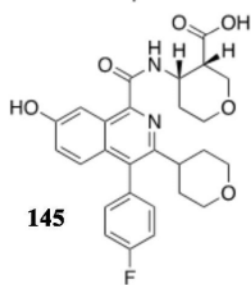
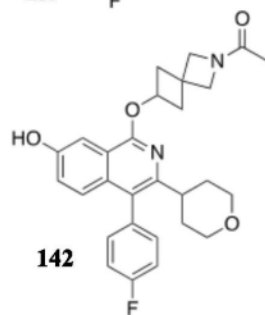
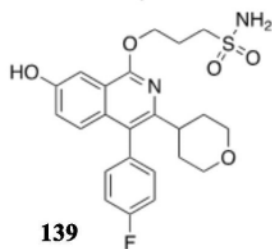
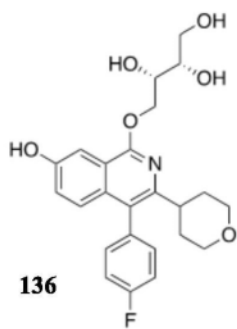
[0351]

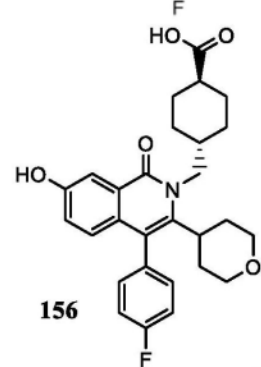
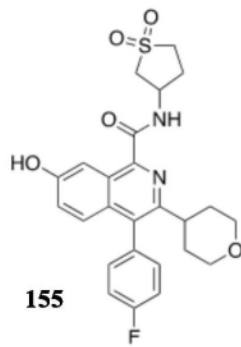
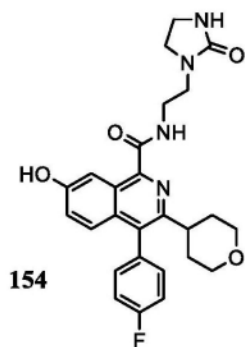
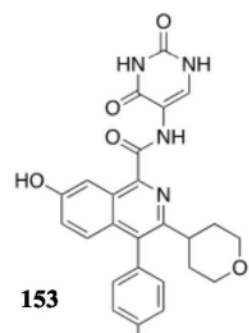
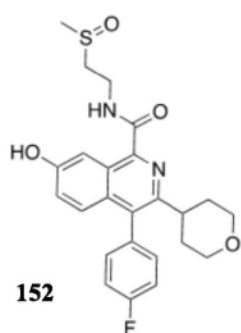
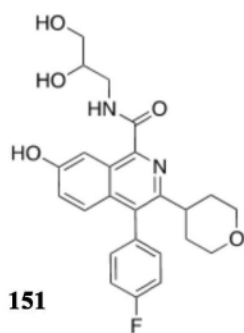


[0352]

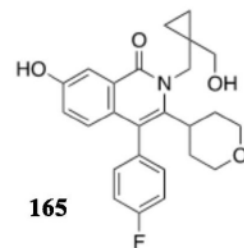
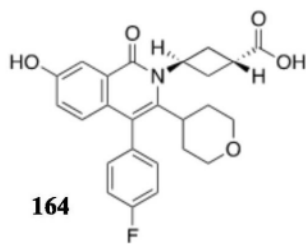
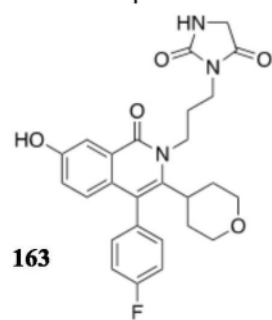
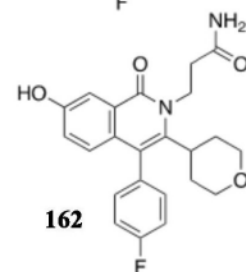
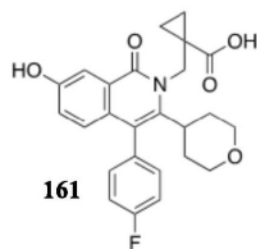
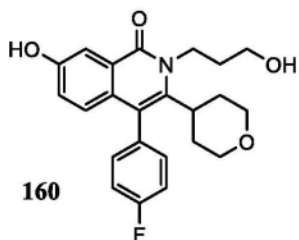
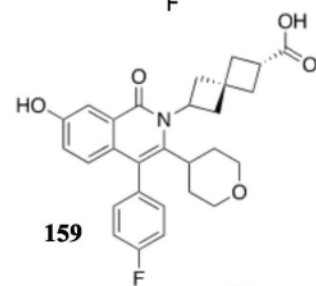
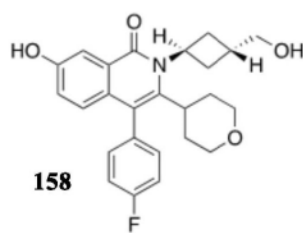
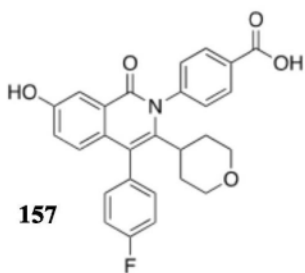


[0353]

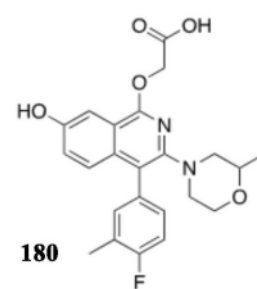
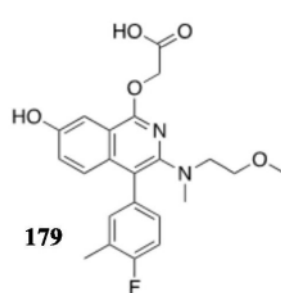
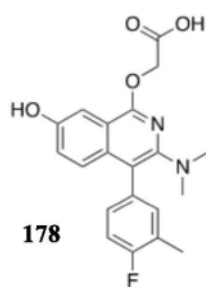
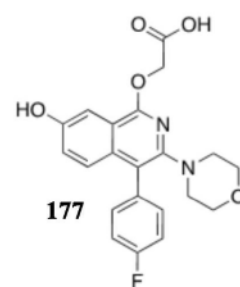
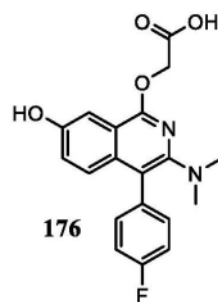
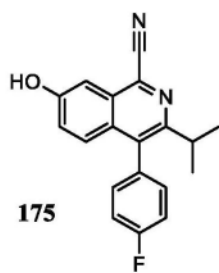
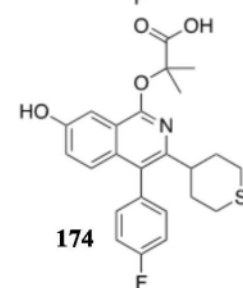
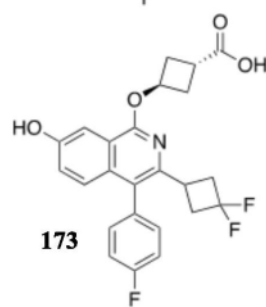
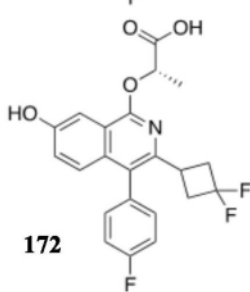
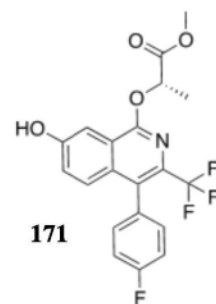
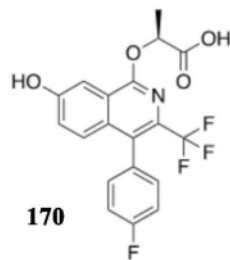
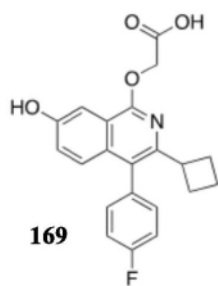
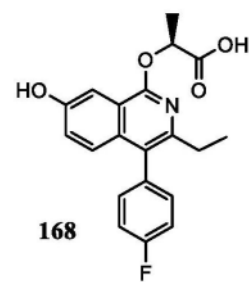
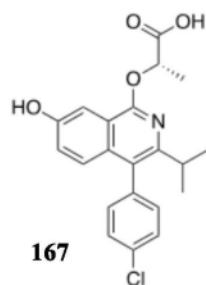
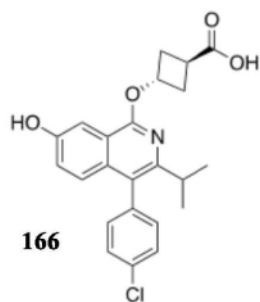


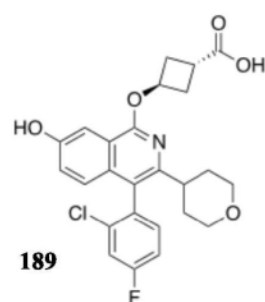
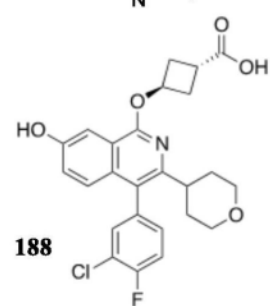
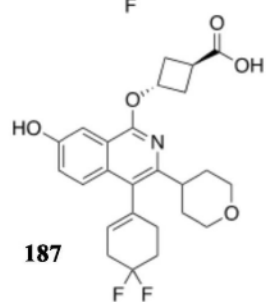
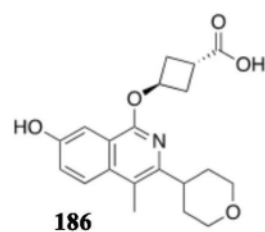
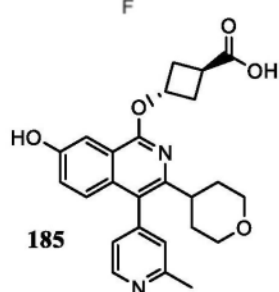
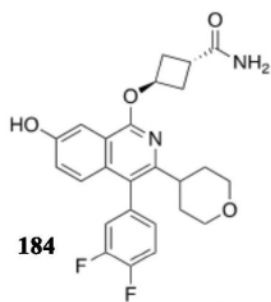
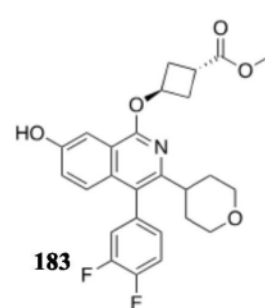
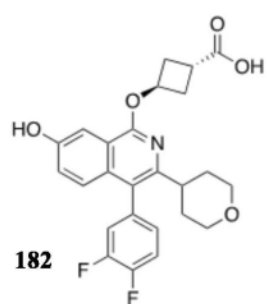
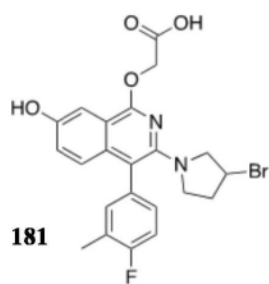


[0354]

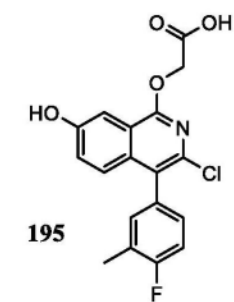
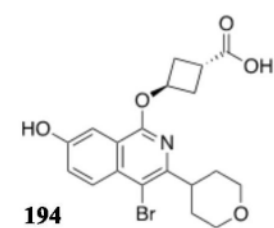
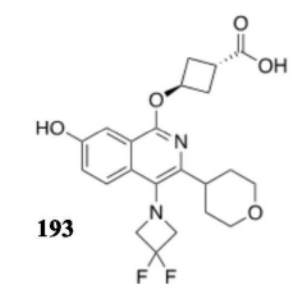
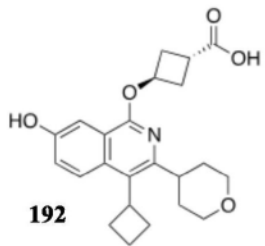
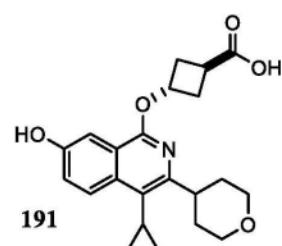
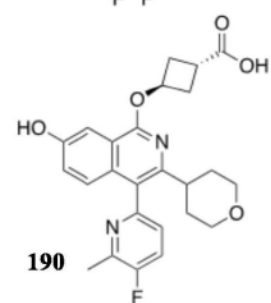


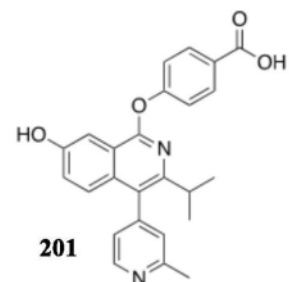
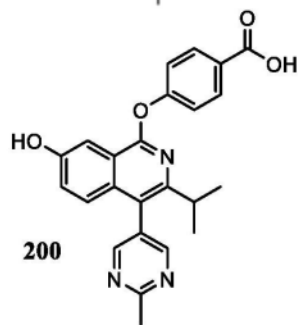
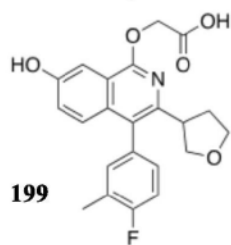
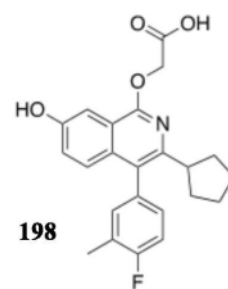
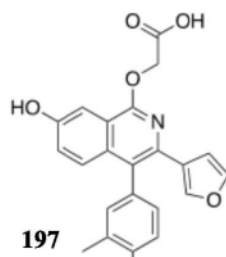
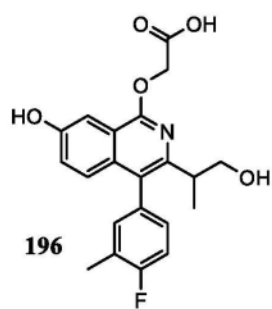
[0355]



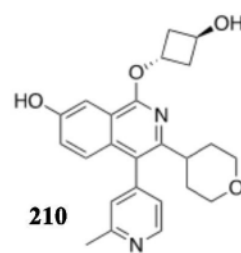
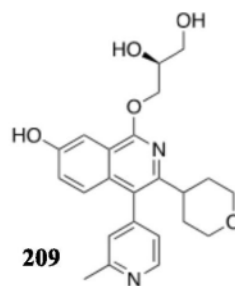
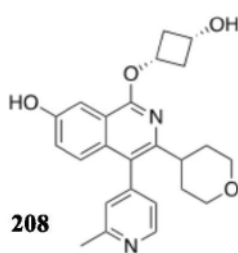
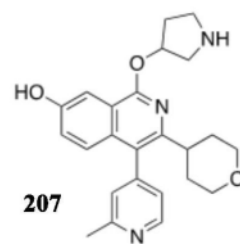
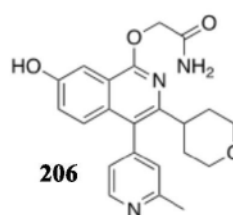
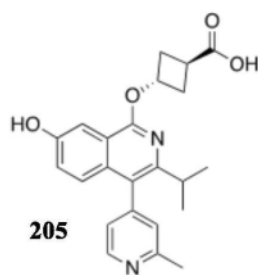
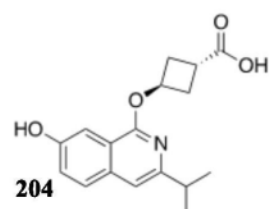
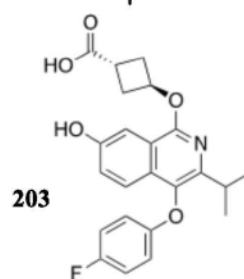
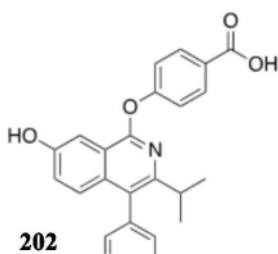


[0356]

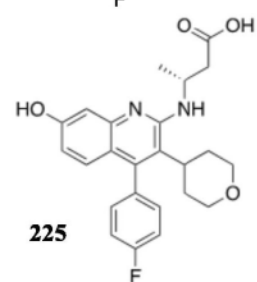
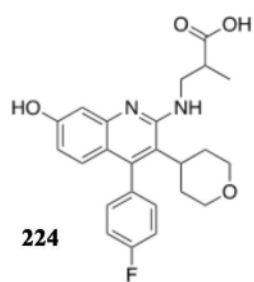
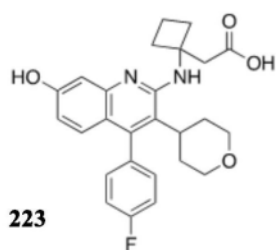
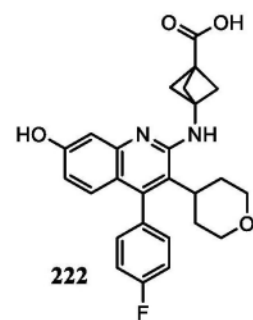
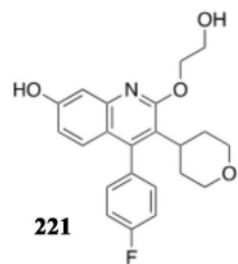
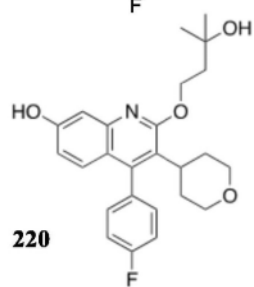
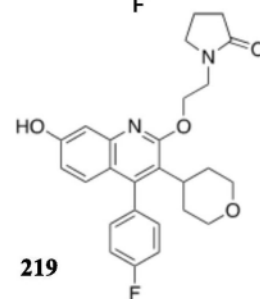
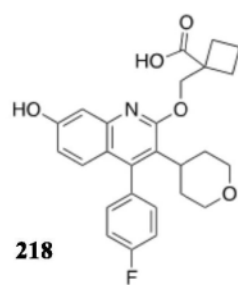
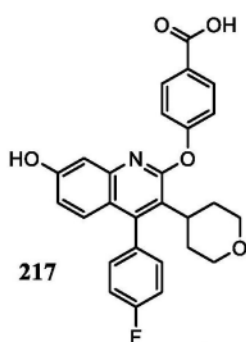
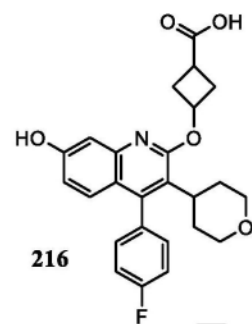
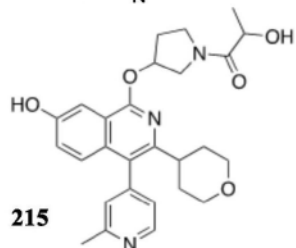
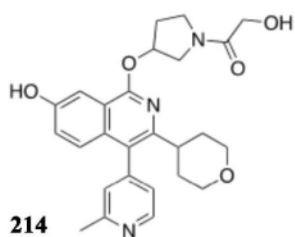
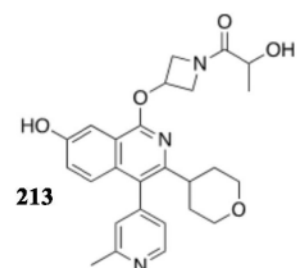
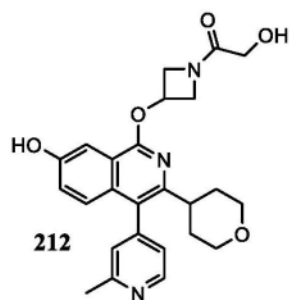
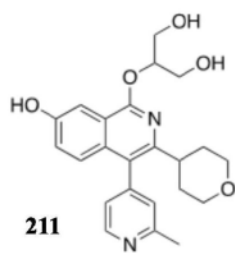




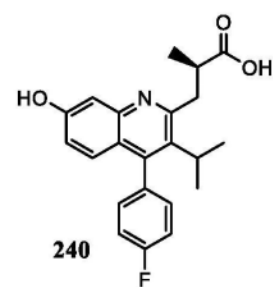
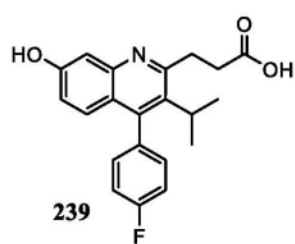
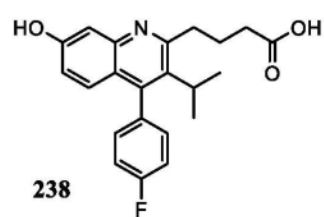
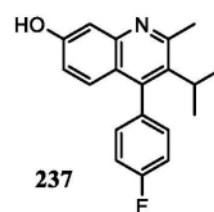
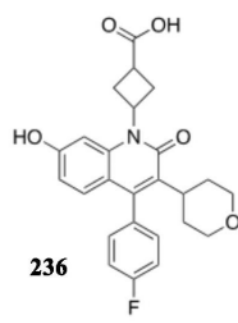
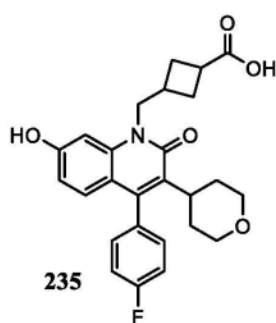
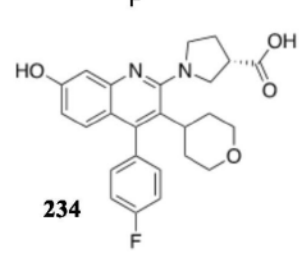
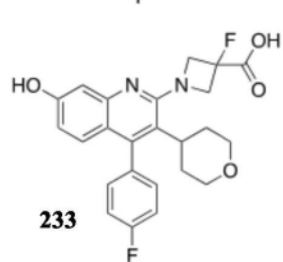
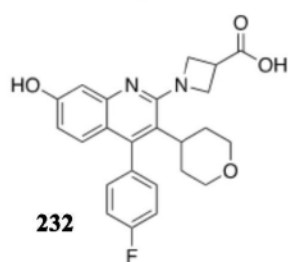
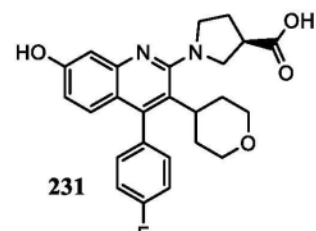
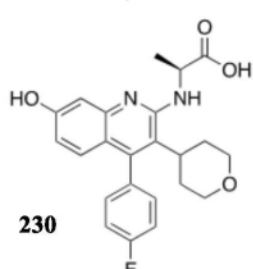
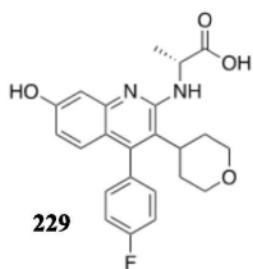
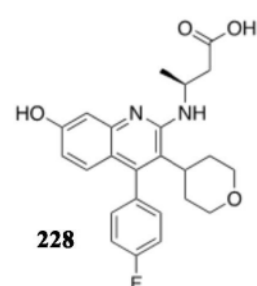
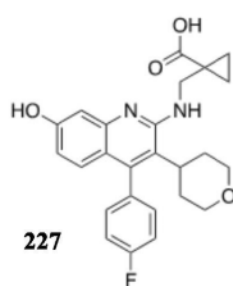
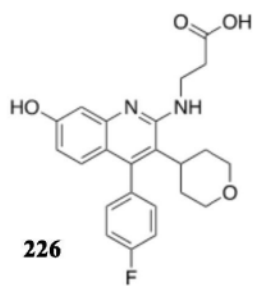
[0357]



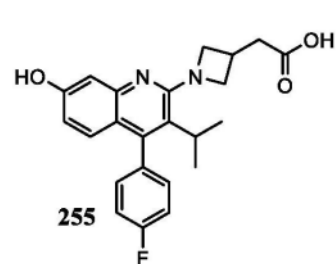
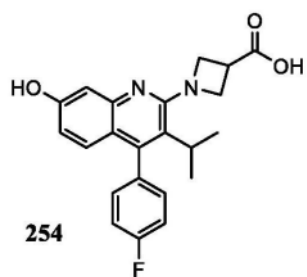
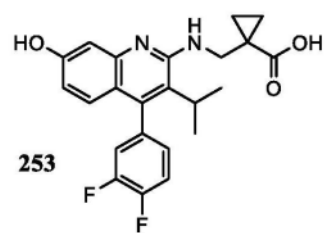
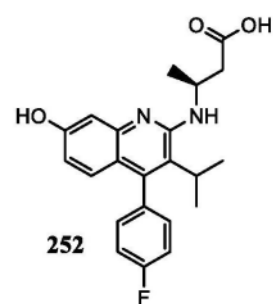
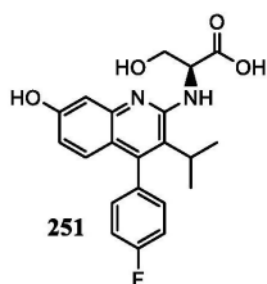
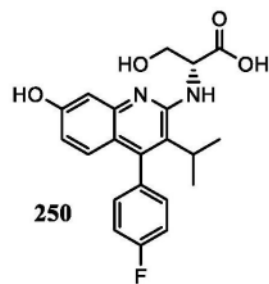
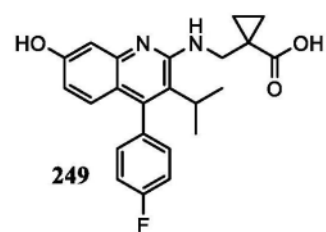
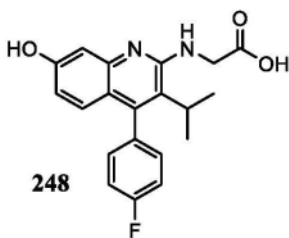
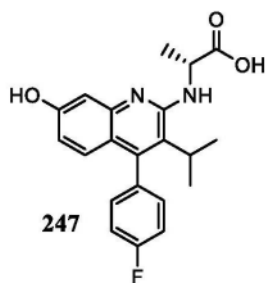
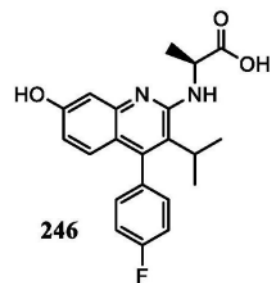
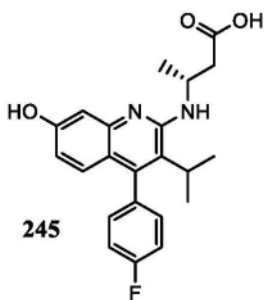
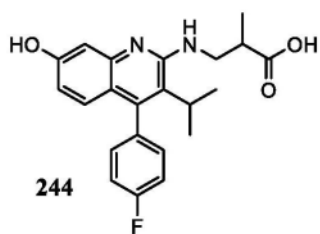
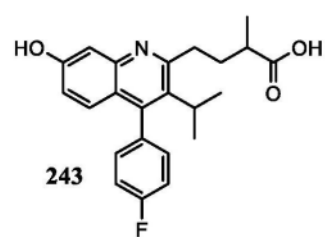
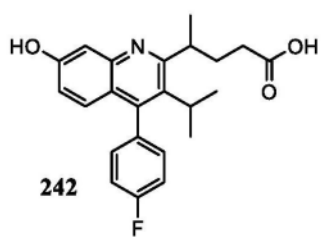
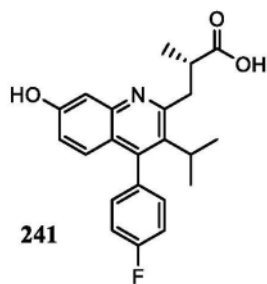
[0358]

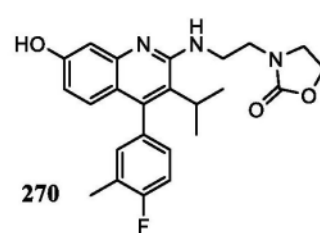
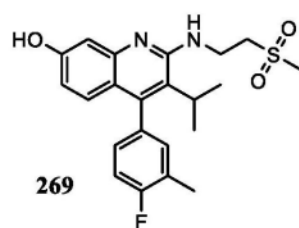
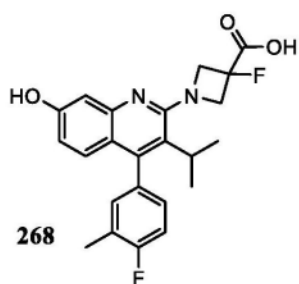
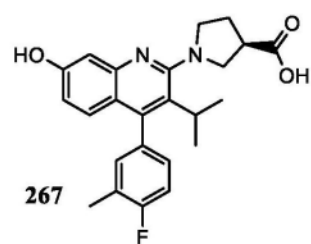
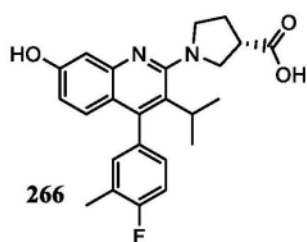
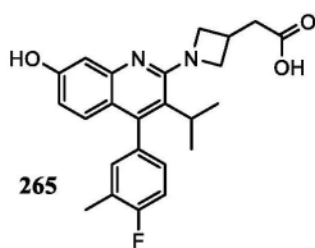
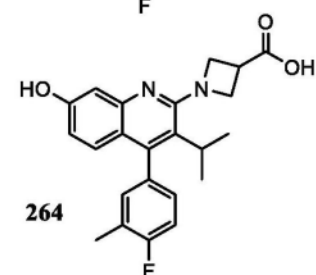
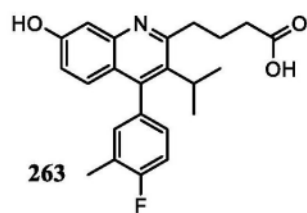
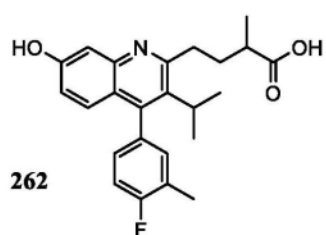
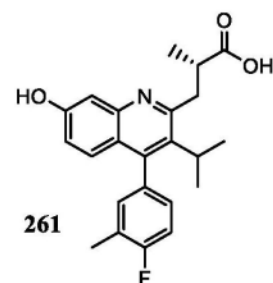
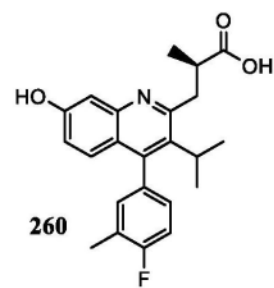
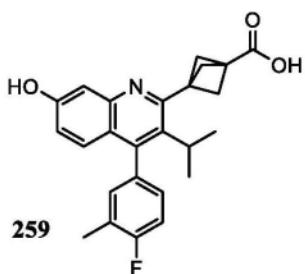
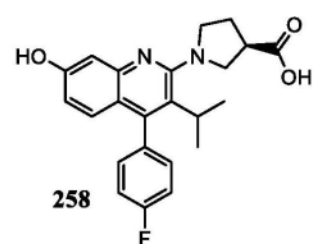
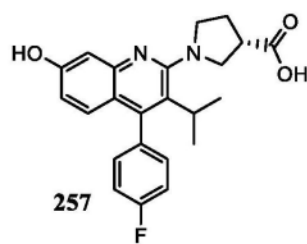
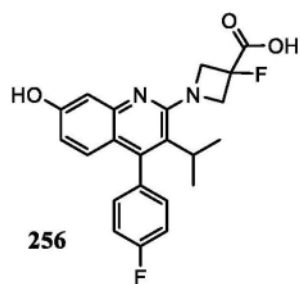


[0359]

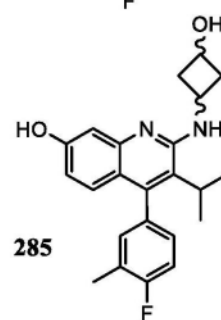
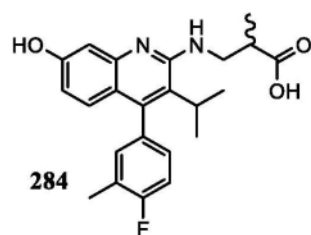
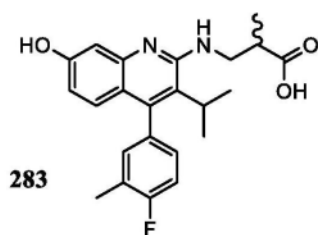
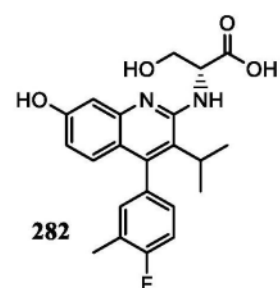
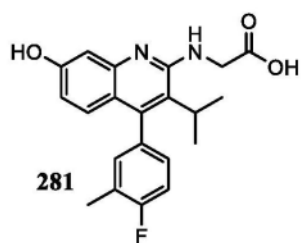
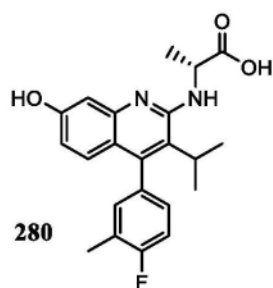
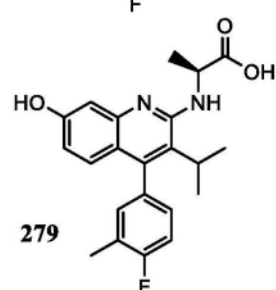
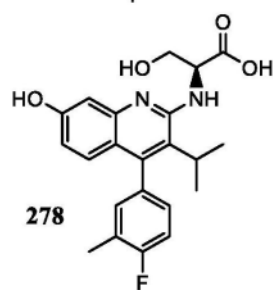
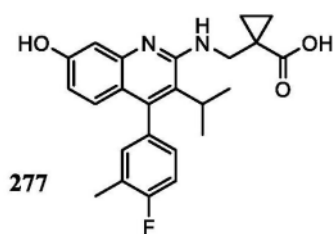
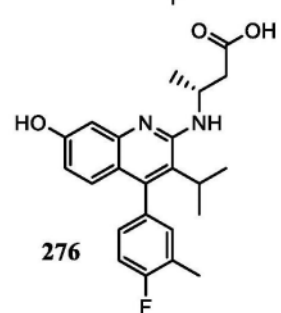
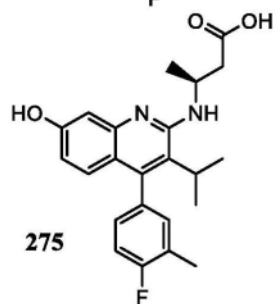
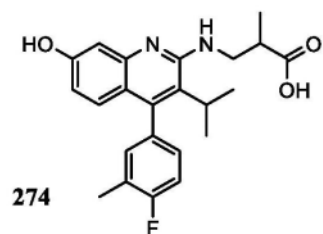
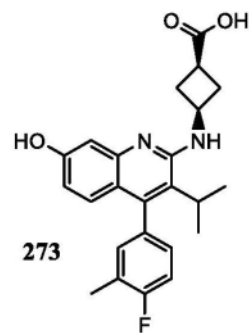
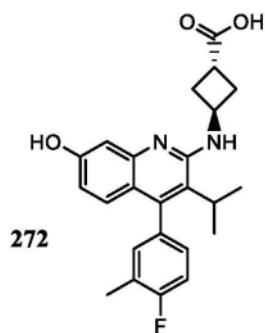
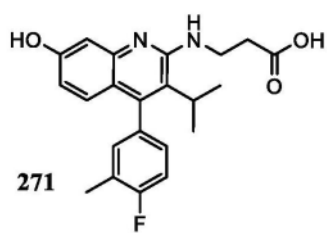


[0360]

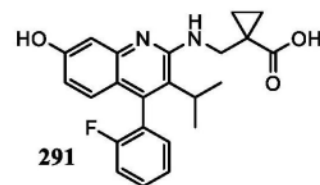
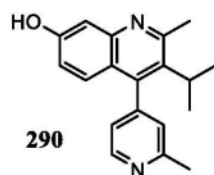
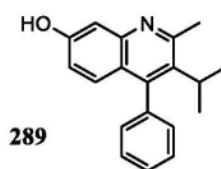
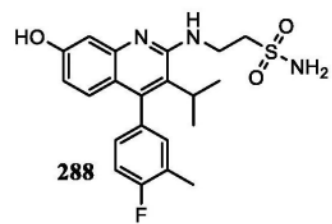
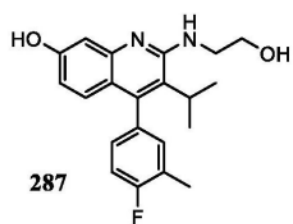
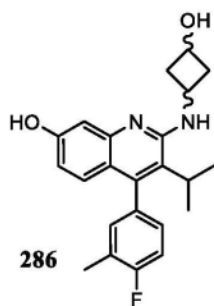




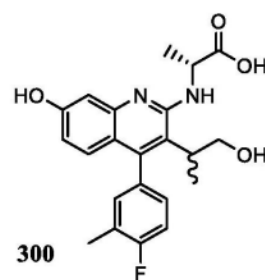
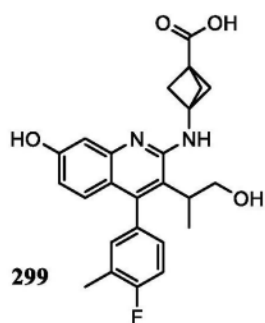
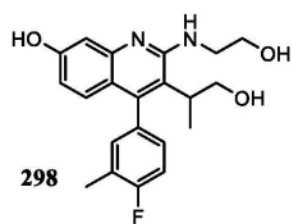
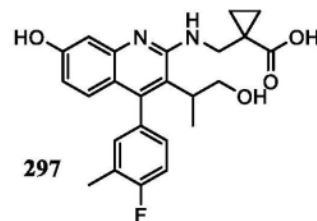
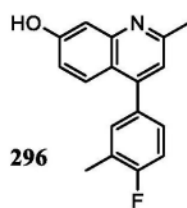
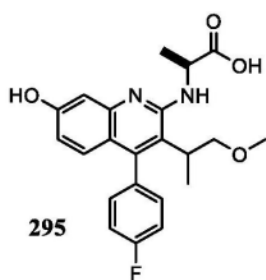
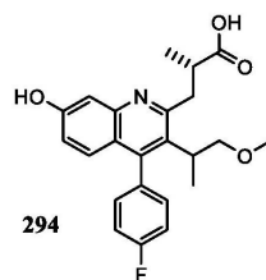
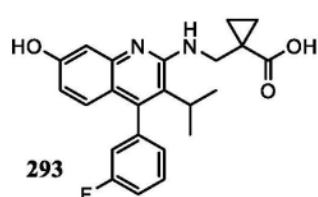
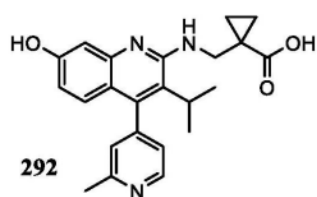
[0361]



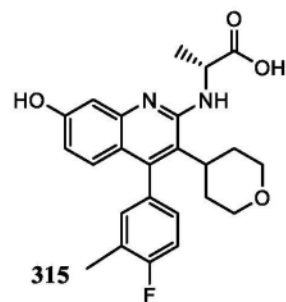
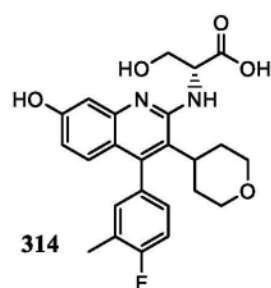
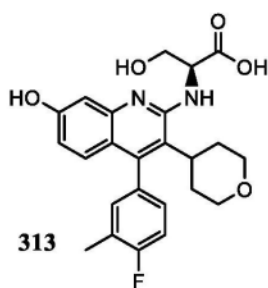
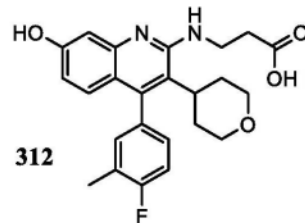
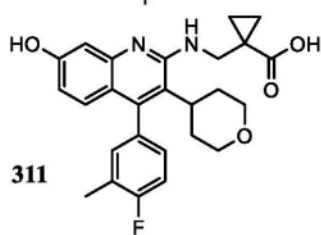
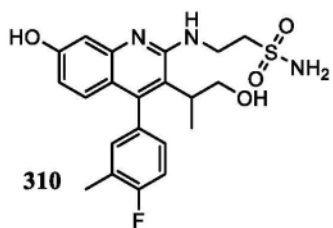
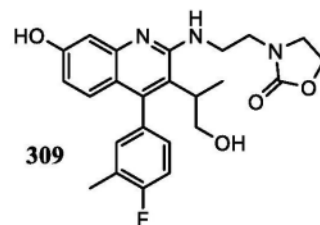
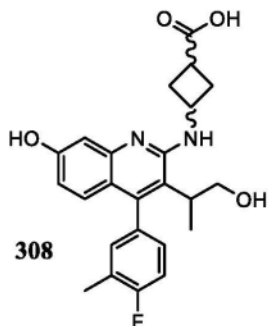
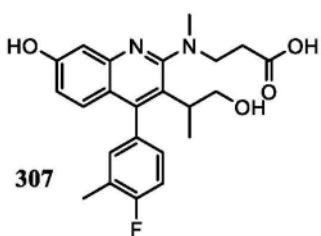
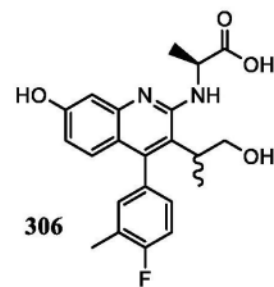
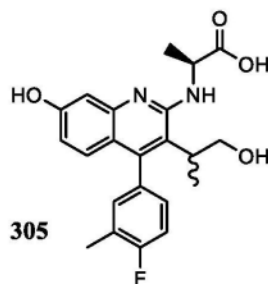
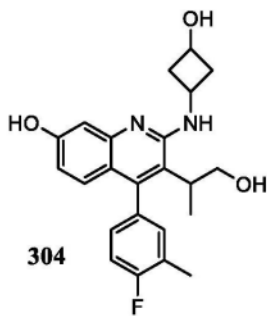
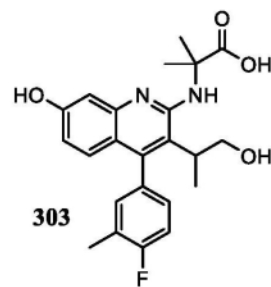
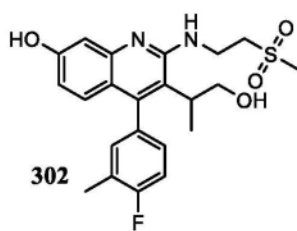
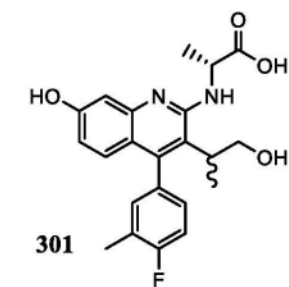
[0362]



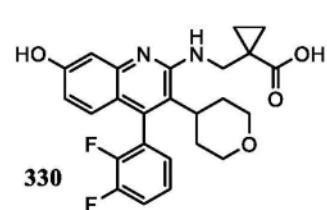
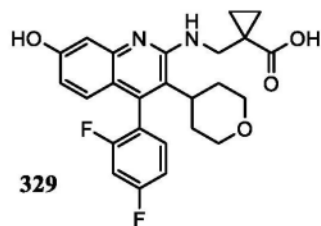
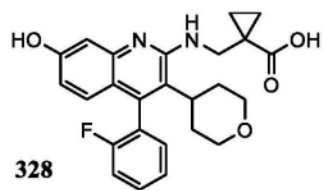
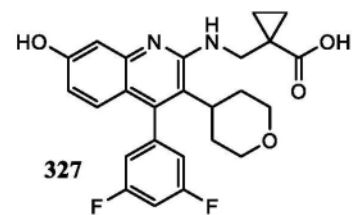
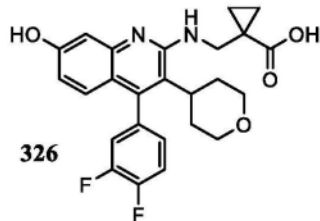
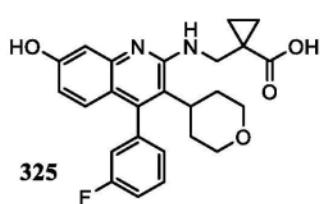
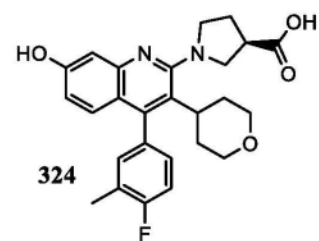
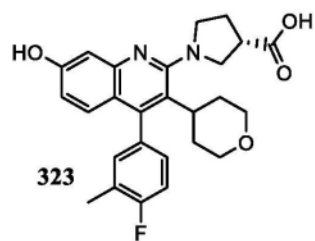
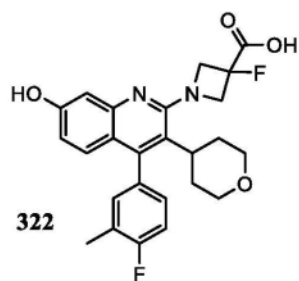
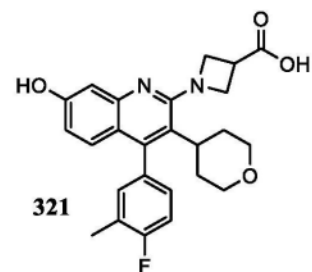
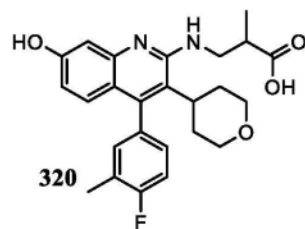
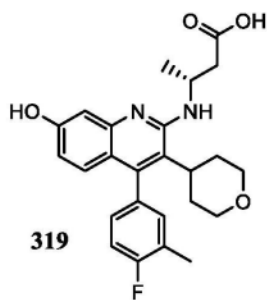
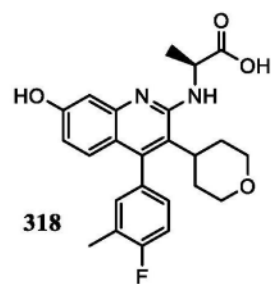
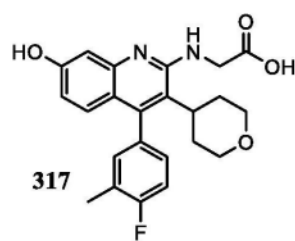
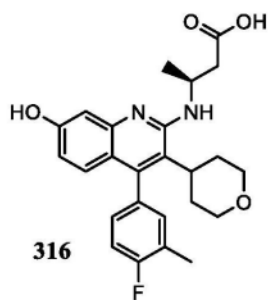
[0363]

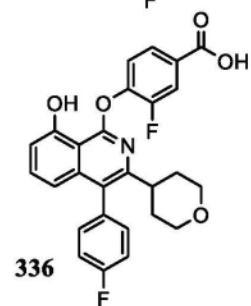
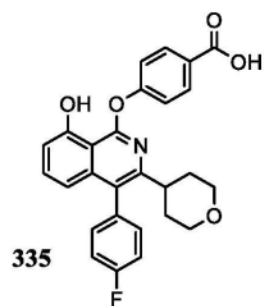
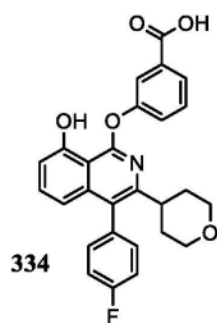
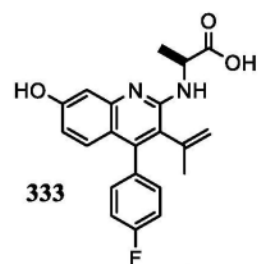
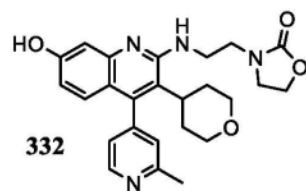
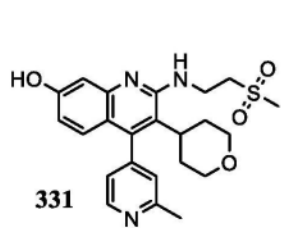


[0364]

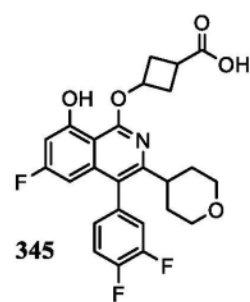
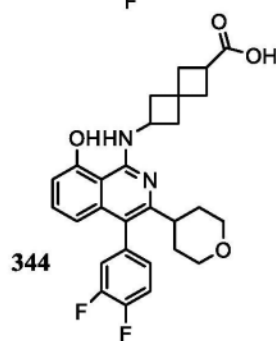
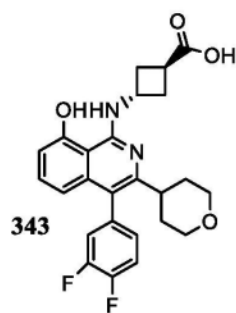
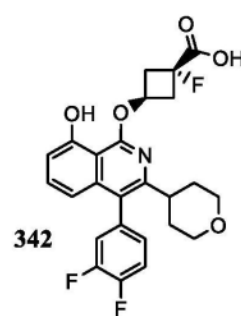
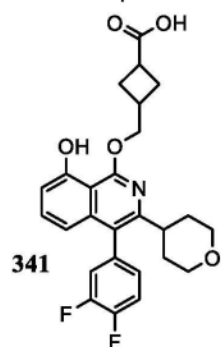
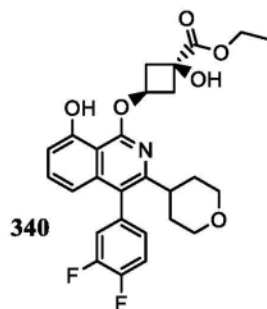
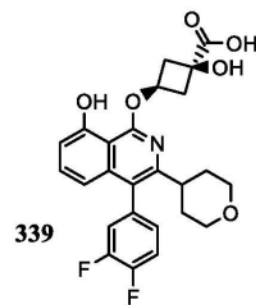
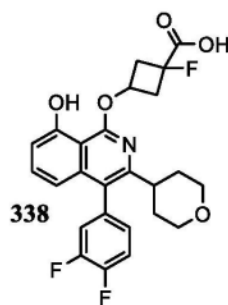
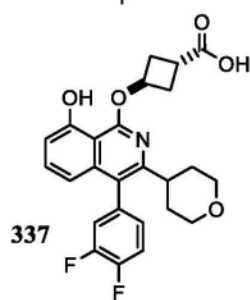


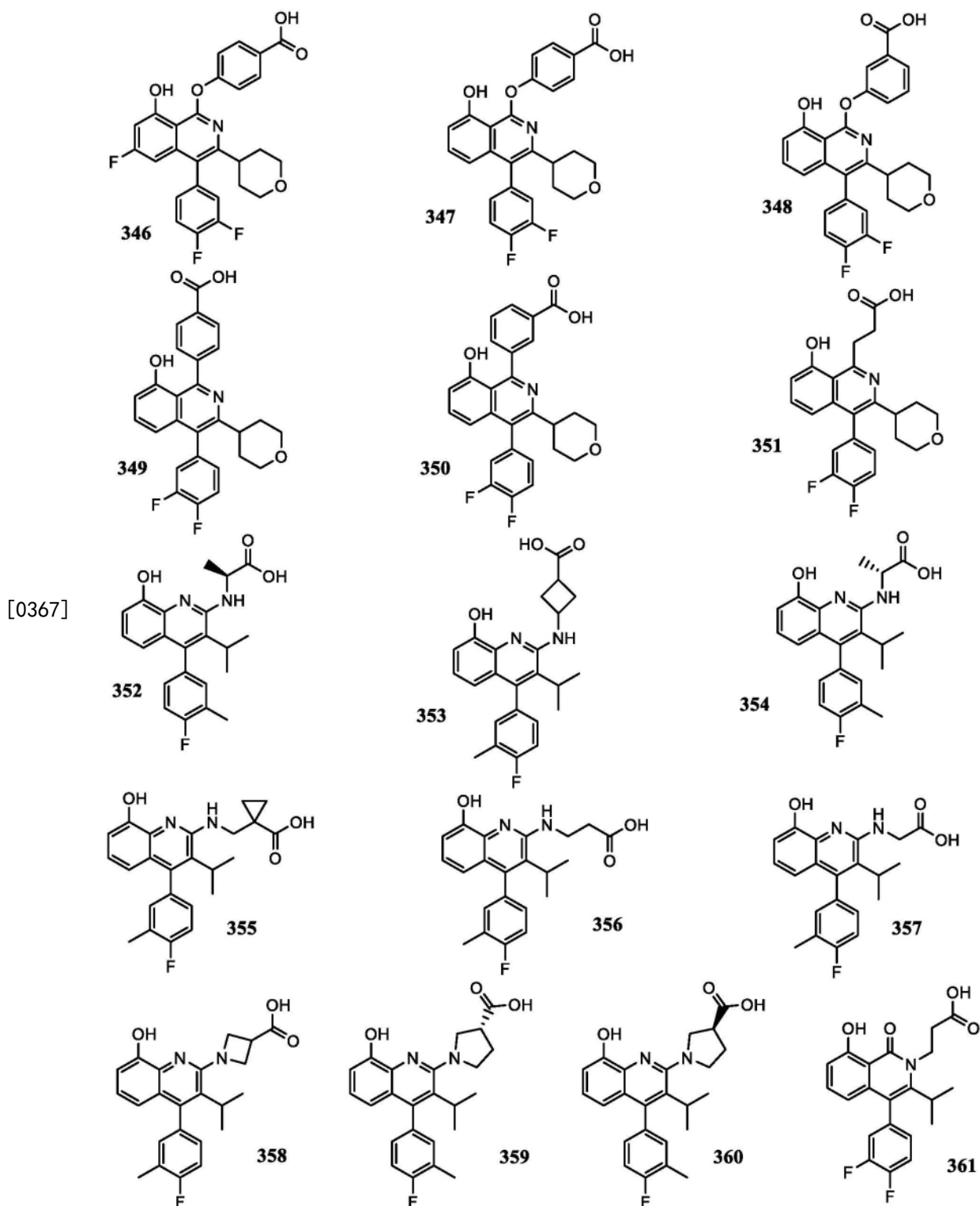
[0365]





[0366]





[0368] 本公开的一些实施方案包括化合物1-361的衍生物或式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物或其互变异构体。在一些实施方案中,衍生物是硅衍生物,其中选自化合物1-361或式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物中的至少一个碳原子已被硅取代。在一些实施方案中,衍生物是硼衍生物,其中选自化合物1-361或式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)、Id(i) - Id(vi)的化合物或其互变异构体的化合物中的至少一个碳原子已被硼取代。在其他实施方案中,所述衍生物是磷酸酯衍生物,其中选自化合物1-361或式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib

(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物或其互变异构体的化合物中的至少一个碳原子被磷取代。由于硅、硼和磷的一般特性与碳的一般性特性相似,因此用硅、硼或磷置换碳可产生具有与含碳的原始化合物相似的生物活性的化合物。

[0369] 在一些实施方案中,所述衍生物是硅衍生物,其中选自化合物1-361或式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)及其互变异构体的化合物中的一个碳原子被硅取代。在其他实施方案中,两个碳原子被硅置换。被硅置换的碳可以是芳香族碳。在一些实施方案中,叔丁基部分的季碳原子可以被硅置换。在一些实施方案中,本公开的硅衍生物可以包含一个或多个被氘置换的氢原子。例如,叔丁基部分的一个或多个氢(其中碳已被硅置换)可以被氘置换。在其他实施方案中,选自化合物1-361或式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物及其互变异构体的化合物的硅衍生物可以具有并入到杂环中的硅。

[0370] 本公开的另一方面提供了药物组合物,其包含选自根据式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)中任一者的化合物、化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,将包含至少一种选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)和化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物的药物组合物向有需要的患者施用。

[0371] 药物组合物可以还包含至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施方案中,至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂、润滑剂。

[0372] 还应当理解,本公开的药物组合物可以用于组合疗法中;也就是说,本文所述的药物组合物可以还包含至少一种其他活性剂。或者,包含至少一种式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的药物组合物可以作为单独的组合物在包含至少一种额外活性剂的组合物同时、之前或之后施用。在一些实施方案中,包含至少一种选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物的药物组合物可以作为单独的组合物在包含至少一种额外活性剂的组合物同时、之前或之后施用。

[0373] 在一些实施方案中,将式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐与至少一种额外活性剂组合,以同时、分别或依次用于治疗AATD。在一些实施方案中,当同时使用时,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐和至少一种额外活性剂处于单独的药物组合物中。在一些实施方案中,当同时使用时,式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐和至少一种额外活性剂一起处于同一药物

组合物中。在一些实施方案中,所述化合物是选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。

[0374] 在一些实施方案中,提供了用于治疗AATD的方法中的式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)或Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的脒化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中所述方法包括共同施用所述化合物和额外活性剂。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在同一药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在单独的药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂同时共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂依次共同施用。在一些实施方案中,化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0375] 在一些实施方案中,提供了式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)或Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物、以及前述任一者的药学上可接受的盐和额外活性剂的组合,以用于治疗AATD的方法中。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在同一药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在单独的药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂同时共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂依次共同施用。在一些实施方案中,化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0376] 在一些实施方案中,提供了用于治疗AATD的方法中的额外活性剂,其中所述方法包括共同施用所述额外活性剂和式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)或Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在同一药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂在单独的药物组合物中共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂同时共同施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂依次共同施用。在一些实施方案中,化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0377] 在一些实施方案中,提供了用于治疗AATD的方法中的式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)或Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的脒化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中所述化合物被制备用于与额外活性剂组合施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于在同一药物组合物中施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于同时施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于连续共同施用。在一些实施方案中,化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0378] 在一些实施方案中,提供了式I、Ia(i) - Ia(vi)、Ib(i) - Ib(vi)、Ic(i) - Ic(vi)或Id(i) - Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的脒化衍生物、以及前述任一者的药学上可接受的盐和额外活性剂的组合,以用于治疗AATD的方法中。在

一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于在同一药物组合物中施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于同时施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于连续共同施用。在一些实施方案中,化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0379] 在一些实施方案中,提供了用于治疗AATD的方法中的额外活性剂,其中所述额外活性剂被制备用于与式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐组合施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于在同一药物组合物中施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于同时施用。在一些实施方案中,化合物和额外活性剂被制备用于连续共同施用。在一些实施方案中,化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0380] 在一些实施方案中,所述额外活性剂选自来自健康人供体的血浆的 α -1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)和重组AAT组成的组。在一些实施方案中,额外活性剂是来自健康人供体血浆的 α -1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。在一些实施方案中,额外活性剂是来自健康人供体血浆的 α -1抗胰蛋白酶蛋白(AAT)。

[0381] 如上所述,本文公开的药物组合物可以任选地还包含至少一种药学上可接受的载体。至少一种药学上可接受的载体可选自佐剂和媒介物。如本文所使用,至少一种药学上可接受的载体包括适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其他液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005,D.B.Troy编辑,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑,1988-1999,Marcel Dekker,New York公开用于配制药物组合物的各种载体和用于制备其的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不相容,诸如通过产生任何不合需要的生物作用或另外以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用,否则预期其使用在本公开的范围。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水盐和电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(诸如可可脂和栓剂蜡)、油类(诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类(诸如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(诸如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒相容润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0382] 在本公开的另一方面,本文所述的化合物和药物组合物用于治疗AATD。在一些实施方案中,需要用本公开的化合物和组合物治疗的受试者携带ZZ突变。在一些实施方案中,需要用本公开的化合物和组合物治疗的受试者携带SZ突变。

[0383] 在一些实施方案中,本公开的方法包括向有需要的患者施用选自式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物中的任一种、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。在一些实施方案中,式(I)化合物选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述有需要的患者在 α -1抗胰蛋白酶基因中具有Z突变。在一些实施方案中,所述有需要的患者对于在 α -1抗胰蛋白酶基因中的Z突变是纯合的。

[0384] 本公开的另一方面提供了调节 α -1抗胰蛋白酶活性的方法,其包括将所述 α -1抗胰蛋白酶与至少一种式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)或Id(i)-Id(vi)的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐接触的步骤。在一些实施方案中,调节 α -1抗胰蛋白酶活性的方法包括将所述 α -1抗胰蛋白酶与至少一种选自化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物接触的步骤。

[0385] 在一些实施方案中,调节 α -1抗胰蛋白酶活性的方法在体内进行。在一些实施方案中,调节 α -1抗胰蛋白酶活性的方法离体进行,并且所述 α -1-抗胰蛋白酶来自从人类受试者获得的生物样品。在一些实施方案中,调节AAT的方法在体外进行,并且所述 α -1-抗胰蛋白酶来自从人类受试者获得的生物样品。在一些实施方案中,生物样品是血液样品。在一些实施方案中,生物样品是取自肝活检物的样品。

[0386] III. 化合物的制备

[0387] 本文公开的所有属、亚属和特定化合物式都被认为是本公开的一部分。

[0388] A. 式I化合物

[0389] 本公开的化合物可以根据标准化学实践或如本文所述来制备。在下面的合成方案中以及在制备式I、Ia(i)-Ia(vi)、Ib(i)-Ib(vi)、Ic(i)-Ic(vi)、Id(i)-Id(vi)的化合物、化合物1-361、这些化合物的互变异构体、这些化合物的氘化衍生物和互变异构体以及前述任一者的药学上可接受的盐的描述中,使用了下面的缩写:

[0390] 缩写

[0391] BrettPhos Pd G4=二环己基-[3,6-二甲氧基-2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]磷烷;甲磺酸;N-甲基-2-苯基苯胺;钯

[0392] DIPEA=N,N-二异丙基乙胺或N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺

[0393] DMA=二甲基乙酰胺

[0394] DMAP=二甲基氨基吡啶

[0395] DME=二甲氧基乙烷

[0396] DMF=二甲基甲酰胺

[0397] DMSO=二甲基亚砷

[0398] EtOH=乙醇

[0399] EtOAc=乙酸乙酯

[0400] HATU=[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-铵(六氟化磷离子)

[0401] MeOH=甲醇

[0402] MP-TMT清除剂树脂=大孔聚苯乙烯结合的三巯基三嗪,树脂结合的2,4,6-三巯基三嗪(TMT)等效物。

[0403] MTBE=甲基叔丁基醚

[0404] NMM=N-甲基吗啉

[0405] NMP=N-甲基吡咯烷

[0406] $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ =[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0407] PdCl_2 =二氯化钯(II)

[0408] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =双(三苯基膦)二氯化钯(II)

[0409] SFC=超临界流体色谱法

[0410] SPhos Pd G3=(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0411] TBAF=四丁基氟化铵

[0412] tBuXPhos Pd G1=氯[2-(二-叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯][2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)或t-BuXPhos钯(II)氯化苯乙胺

[0413] tBuXPhos Pd G3=[(2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0414] tBuXPhos Pd G4=二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷;二氯甲烷;甲磺酸;N-甲基-2-苯基-苯胺钯(II)

[0415] TFA=三氟乙酸

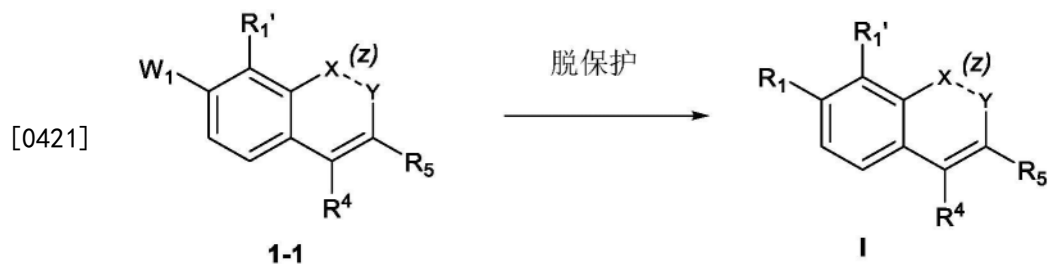
[0416] THF=四氢呋喃

[0417] XPhos Pd G1=(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II)或(XPhos)钯(II)氯化苯乙胺

[0418] 9-BBN=9-硼双环[3.3.1]壬烷

[0419] 在一些实施方案中,制备式(I)化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐的方法包括使式(I)化合物、互变异构体、氘化衍生物、或药学上可接受的盐与脱保护试剂反应,如以下方案1至15中所示(其中所有变量如上文针对式I所定义):

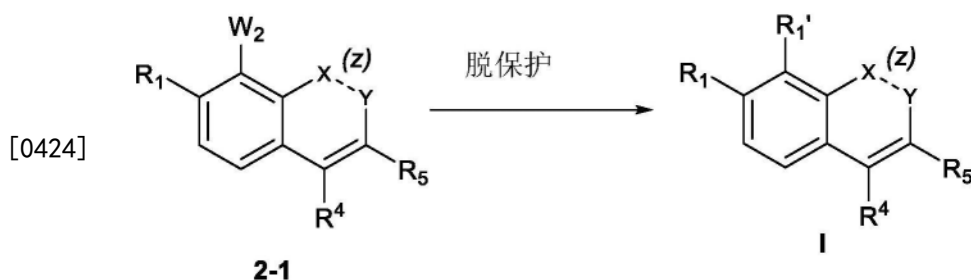
[0420] 方案1



[0422] 方案1显示了由式1-1化合物制备式I化合物的方法。 W^1 是诸如OPG的基团,其中PG是任何合适的醇保护基。例如,PG可以是苄基、MOM或甲基。在一些实施方案中,当 W^1 是OBn

时,可以通过用任何合适的试剂处理以除去苄基,由式1-1的化合物制备式I化合物。在一些实例中,可以使用钨/碳催化剂的氢解。该反应可以在氢气气氛下,在增加的压力下进行。在一些实例中,当PG是甲基或苄基时,可以通过用脱烷基化剂如 BBr_3 处理来除去保护基。反应可在溶剂如二氯甲烷中进行。在一些实施方案中,当 W_1 包含MOM保护基时,式I化合物可以通过用酸试剂如 HCl 处理式1-1化合物来制备。用于除去醇或胺保护基的任何合适的试剂可用于从式1-1的化合物制备式1的化合物。

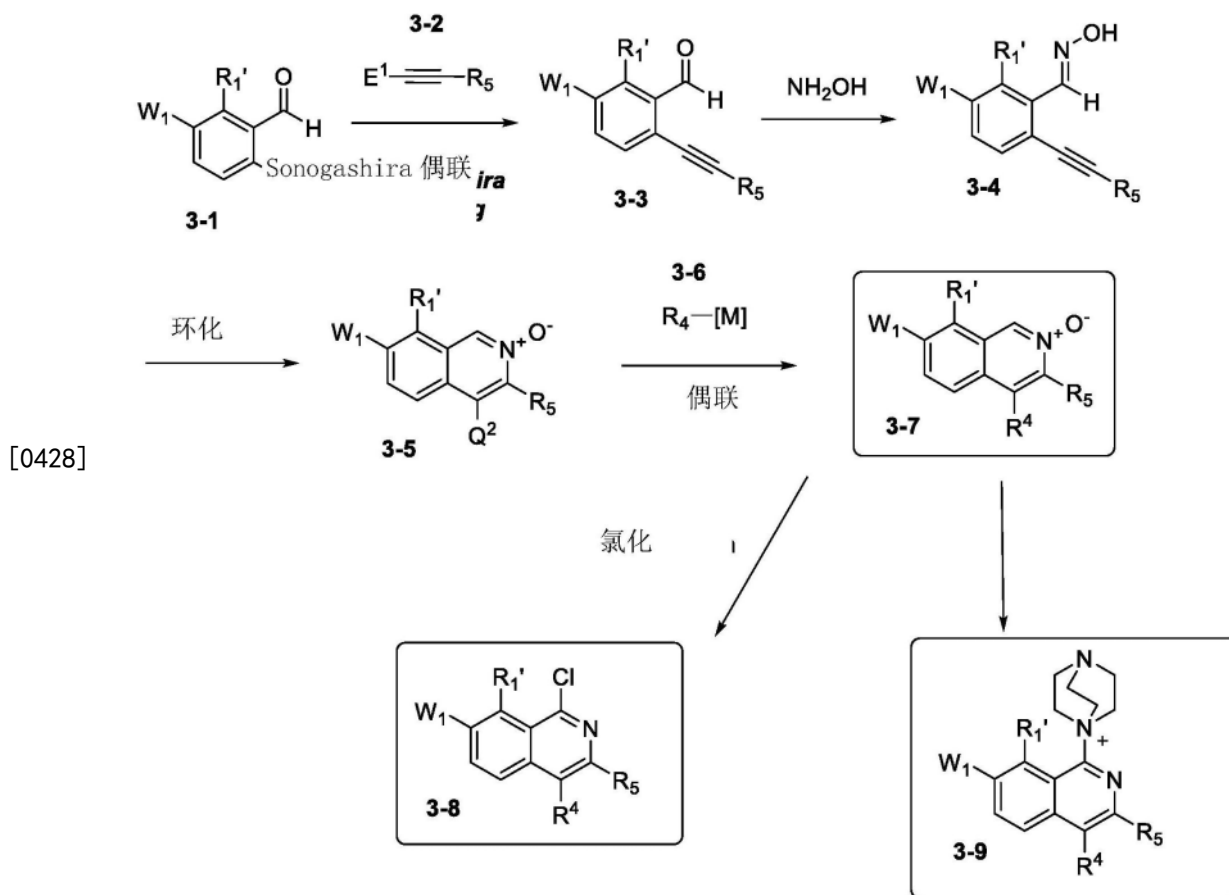
[0423] 方案2



[0425] 由式2-1化合物制备式I化合物的方法可以根据方案2所示的方案制备。 W_2 是诸如OPG或NHPG的基团,其中PG是用于保护醇或胺的任何合适的基团。例如,在一些实施方案中, W_2 可以是OBn或OMe。

[0426] 方案3至15显示了制备式1-1化合物的方法。这些方法也可用于制备式2-1的化合物。

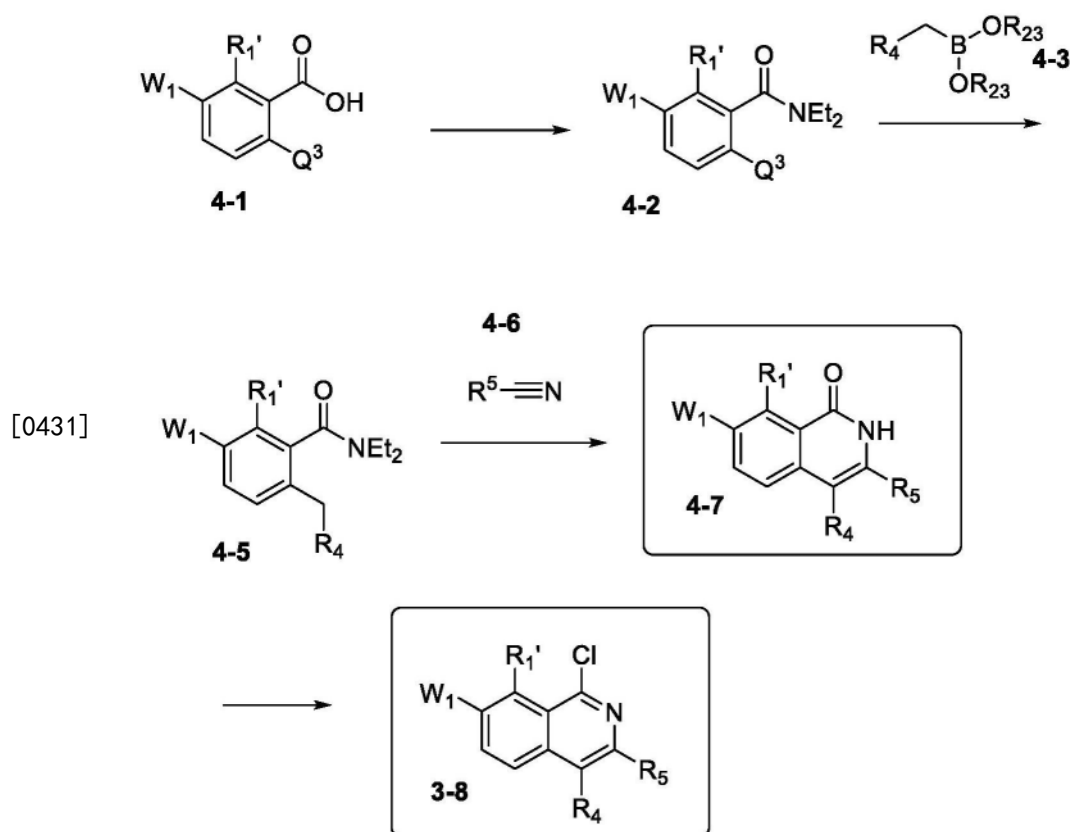
[0427] 方案3



[0429] 方案3显示了制备化合物3-8和3-9的方法,这两种化合物可用作制备式I化合物的

中间体。 Q^1 是卤素,例如Br、Cl,即 1 是H或SiMe₃。式3-3的化合物可以由式3-1的化合物通过Sonagashira与式3-2的炔烃偶联来制备。可以使用进行芳基-炔烃偶联的任何合适的条件。在一些实施方案中,可以使用诸如Pd(PPh₃)₂Cl₂的催化剂。该反应可以在碘化铜的存在下进行。该反应可以在碱如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下进行。可以使用溶剂如二噁烷。反应可在附加热(例如,90℃)的存在下进行。式3-4的化合物可以由3-3通过与试剂如盐酸羟胺反应来制备。该反应可以在溶剂如吡啶、乙腈和二氯乙烷中进行。该反应可以在升高的温度例如50℃下进行。通过用试剂如CuBr处理,可以从3-4制备式3-5的化合物。可以使用溶剂如N,N-二甲基乙酰胺。反应可在附加热(例如,60℃)的存在下进行。式3-7的化合物可以通过将有机金属试剂(如烷基锌试剂,或硼酸或硼酸酯)与芳基卤化物偶联的任何合适的方法来制备。例如,在一些实施方案中,可以使用铃木偶联条件。例如,当3-6是硼酸或硼酸酯时,可以使用催化剂如Pd(dppf)Cl₂。反应可在碱如Na₂CO₃的存在下进行。该反应可以在80℃下在溶剂如二噁烷中进行。在一些实施方案中,当3-6是烷基锌试剂时,该反应可以在Pd(PPh₃)₄存在下在THF中于80℃下进行。通过用合适的氯化试剂处理,可以从3-7制备式3-8的芳基氯。例如,在一些实施方案中,可以使用诸如POCl₃的试剂。通过在试剂如三氟乙酸酐的存在下用DABCO试剂处理,可以从式3-7的N-氧化物制备式3-9的化合物。该反应可以在室温下在溶剂如二氯甲烷中进行。

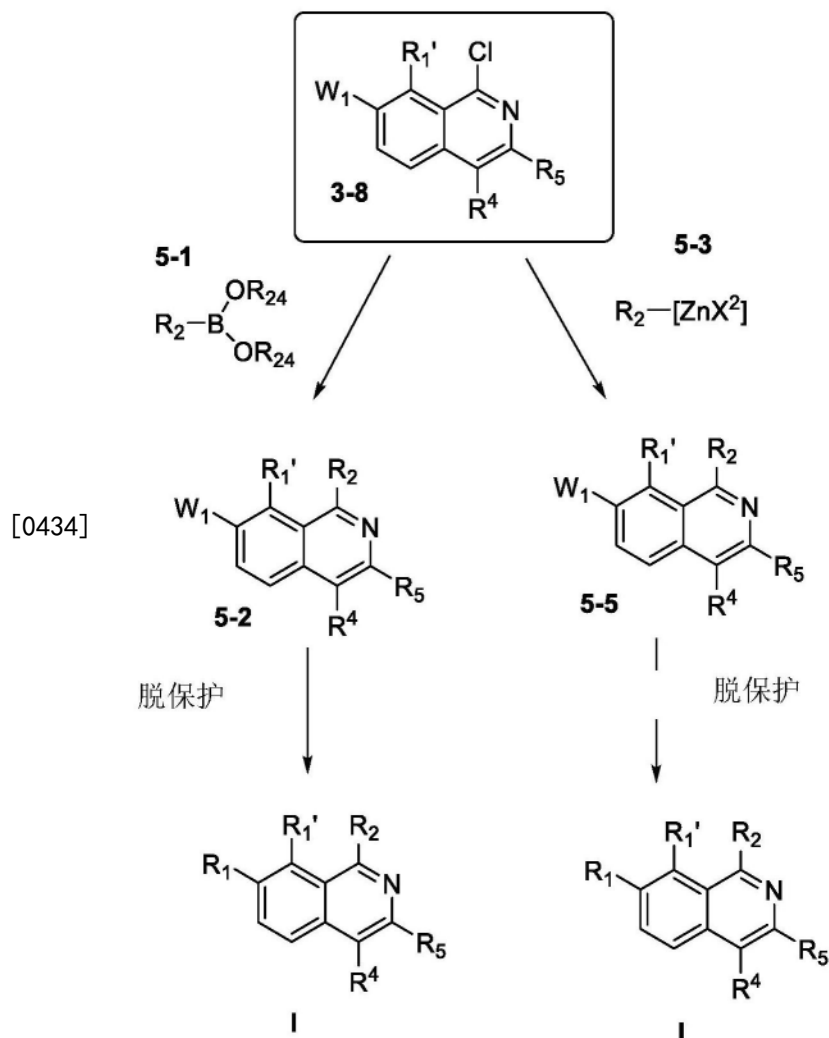
[0430] 方案4



[0432] 方案4示出了用于制备式3-8的化合物的方法。 Q^3 是任何卤素,例如Cl、Br或I。 R^{23} 是氢或任何适于形成硼酸酯的烷基。式4-3的化合物可以通过将乙胺与任何合适的形成酰胺的试剂偶联来制备。例如,可以使用HATU或T3P。使用适于铃木偶联反应的标准条件,可以由式4-2化合物制备式4-5化合物。例如,可以使用Pd(dppf)Cl₂。反应可在碱如Na₂CO₃的存在下

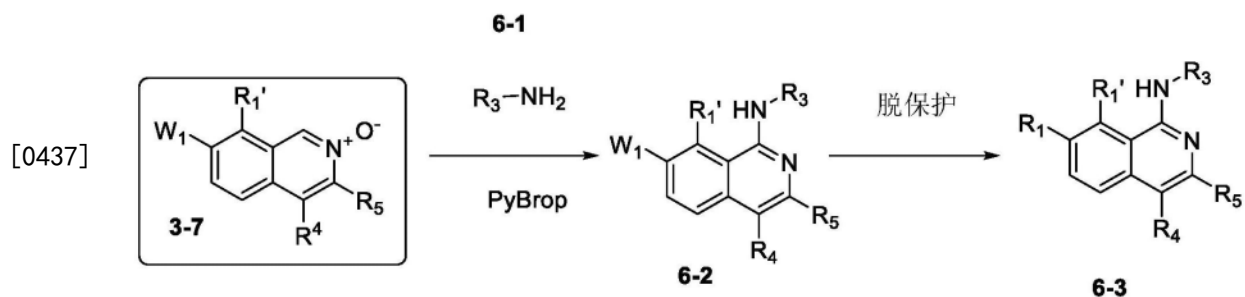
进行。可以使用溶剂如1,4-二噁烷。式4-7的化合物可以通过式4-6的腈化合物与4-5的反应来制备。该反应可以通过用碱如LDA处理式4-5的化合物来进行。该反应可以在降低的温度(例如-20℃)下在溶剂如THF中进行。方案4中还显示了由式4-7的化合物制备化合物3-8的方法。用氯化试剂如POCl₃或SOCl₂处理式4-7的化合物,得到式3-8的化合物。

[0433] 方案5



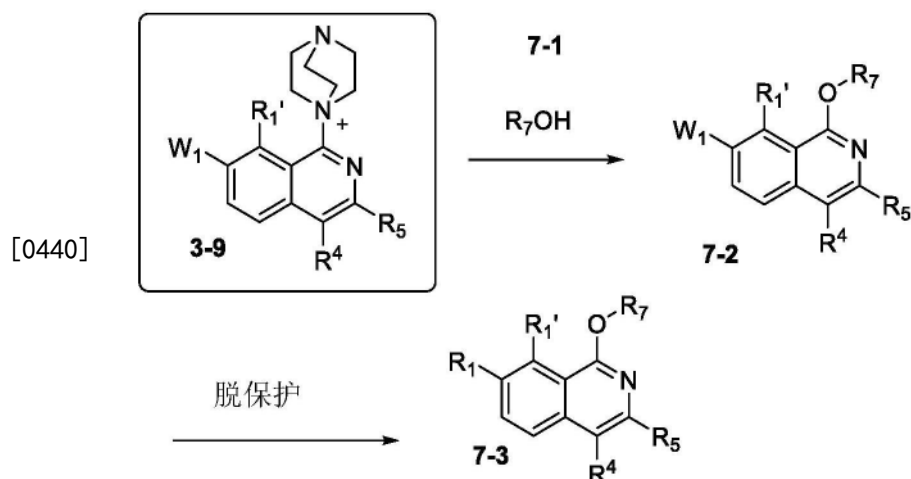
[0435] 方案5显示了由式3-8的芳基氯制备式I化合物的方法。R₂₄是氢或形成硼酸酯的任何合适的烷基。X²是卤素,例如I、Br或Cl。W₁如上所定义。所有其他变量如上文定义。式5-2的化合物可以通过式5-1的化合物与式3-8的中间体的铃木偶联来制备。可以使用进行铃木偶联反应的任何合适的条件。式5-5的化合物可以由式3-8的化合物和式5-3的有机锌试剂制备。在一些实施方案中,反应在钯催化剂如Pd(PPh₃)₄的存在下进行。该反应可以在升高的温度(例如60°)下在溶剂如THF中进行。使用醇保护基去保护的标准方法,可以从式5-2和5-5的化合物制备式I化合物。试剂可以根据所使用的确切保护基而变化。

[0436] 方案6



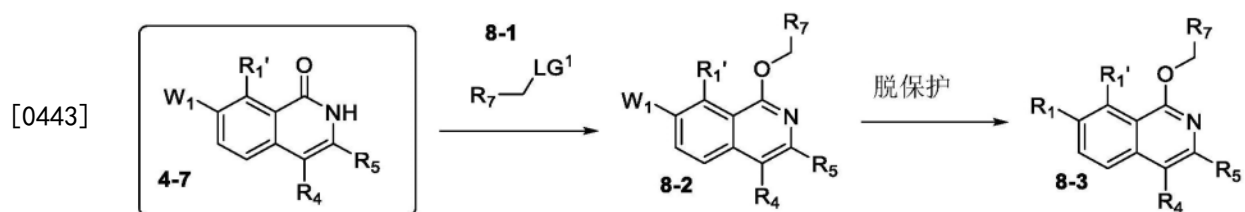
[0438] 式6-3的化合物可以由式3-7的N-氧化物和式6-1的胺通过在碱如DIPEA存在下用PyBrop处理来制备。该反应在加热(例如80°)的情况下在溶剂如1,2-二氯乙烷中进行。

[0439] 方案7



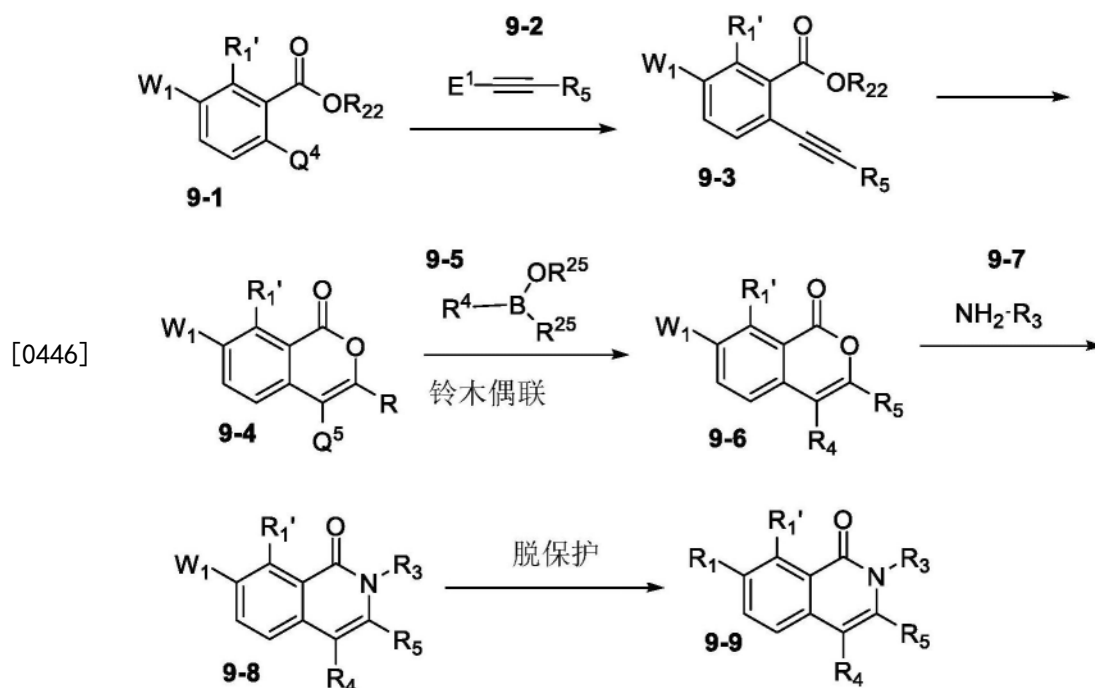
[0441] 方案7示出了用于制备式7-3的化合物的方法。在一些实施方案中,式7-2的化合物可以通过式7-1的醇与式3-9的中间体在碱如NaH的存在下反应来制备。反应可在溶剂如DMF中进行。除去醇保护基,得到式6-3的化合物。

[0442] 方案8



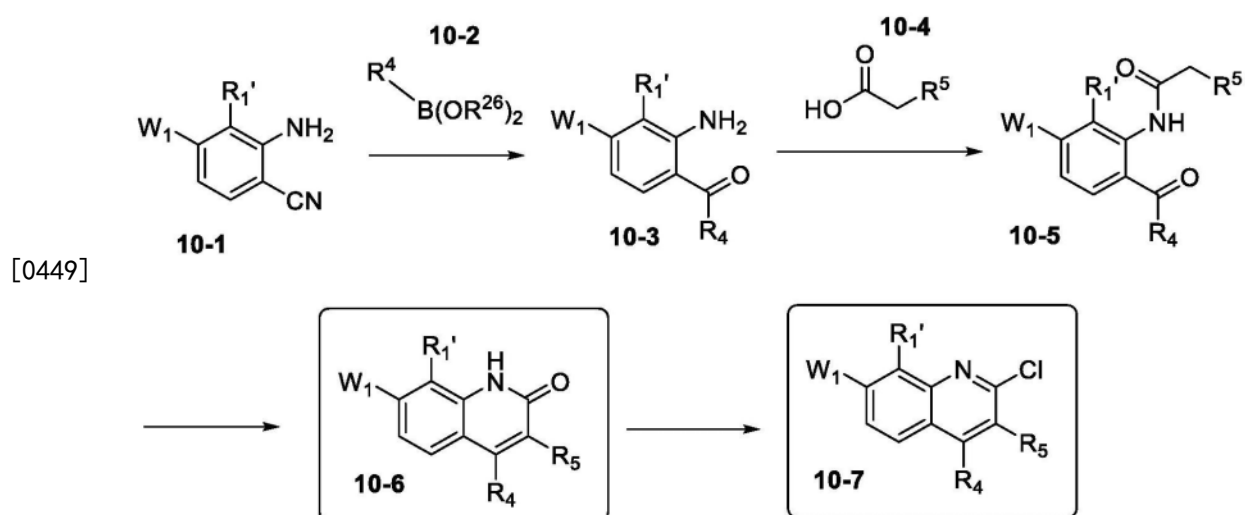
[0444] 方案8显示了从式4-7的异喹啉酮化合物制备式8-3的化合物的方法。 LG^1 是任何合适的离去基团(例如甲苯磺酸根、甲磺酸根或卤素原子)。通过用式8-1的化合物烷基化,式8-2的化合物可以由式4-7的化合物制备。在一些实施方案中,当 LG^1 是甲苯磺酸根时,反应在CsF存在下进行。该反应可以在溶剂如DMF中在50°C下进行。在一些实例中,当 LG^1 是卤素时,可以使用碱如 Cs_2CO_3 。可以使用用于异喹啉酮烷基化的任何其他合适的条件。

[0445] 方案9



[0447] 方案9示出了用于制备式9-9的化合物的方法。 Q_3 是卤素,例如Cl、I或Br。 E^1 是H或 $SiMe_3$ 。 R^{25} 是氢或提供硼酸酯的任何合适的烷基。使用进行Sonagashira偶联反应的任何合适的条件,可以从9-1制备式9-3的化合物。式9-4的化合物可以由式9-3的化合物通过任何合适的环化成炔烃的方法来制备。在一些实施方案中,在室温下用碘在二氯甲烷溶剂中处理,得到式9-4的化合物。式9-4化合物与合适的式9-5硼化试剂的铃木偶联得到式9-6化合物。可以使用催化剂如RuPhos Pd G3和碱如 K_3PO_4 。使用HATU试剂和DIPEA作为碱,在溶剂如DMF中,由9-6和式9-7的胺可以制备式9-8的化合物。使用适合于所用保护基的标准去保护方法,可以从9-8制备式9-9的化合物。例如,当使用苄基保护基时,可以使用氢化。

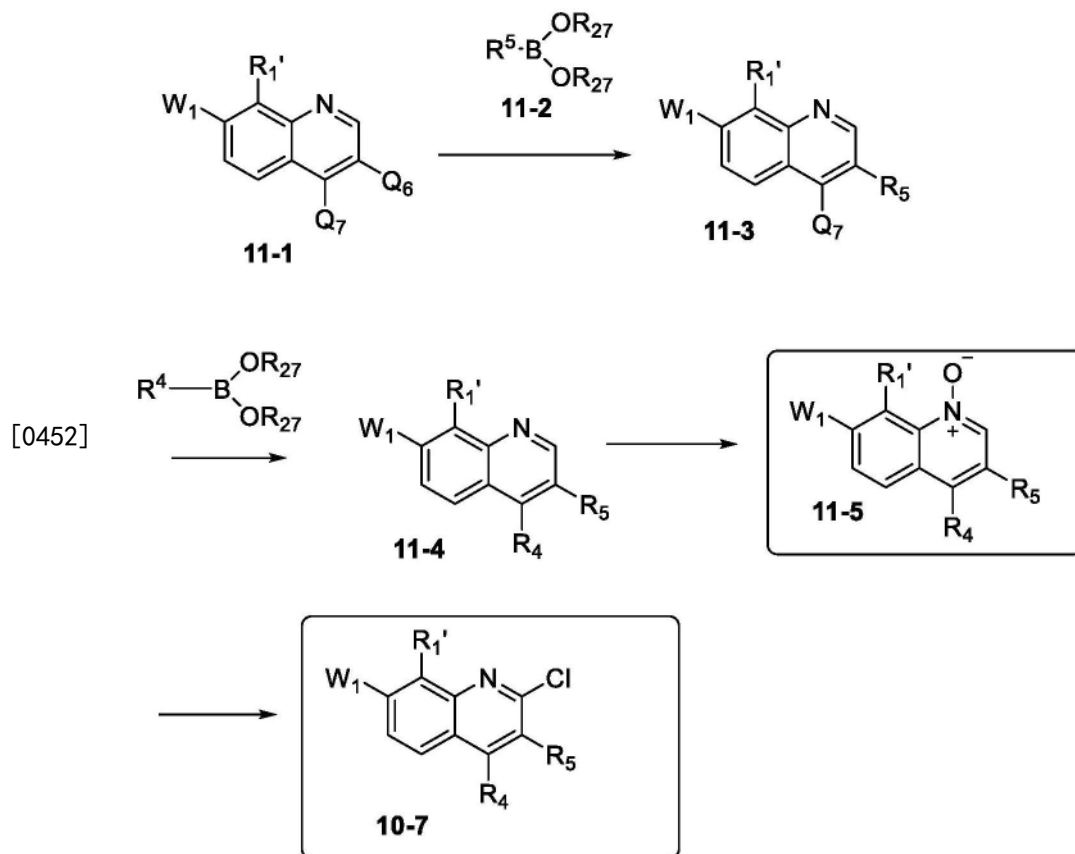
[0448] 方案10



[0450] 方案10显示了制备式10-6和10-7化合物的方法。 R^{26} 是氢或形成硼酸酯的任何合适的烷基。式10-6和10-7的化合物可用作制备式I化合物的中间体。式10-4的化合物可由10-3和合适的硼酸或硼酸酯制备。该反应可以在催化剂如 $Pd(TFA)_2$ 的存在下,在配体如5,5'-二甲基-2,2'-联吡啶和酸如甲磺酸的存在下进行。该反应可以在80℃下在溶剂如2-MeTHF中

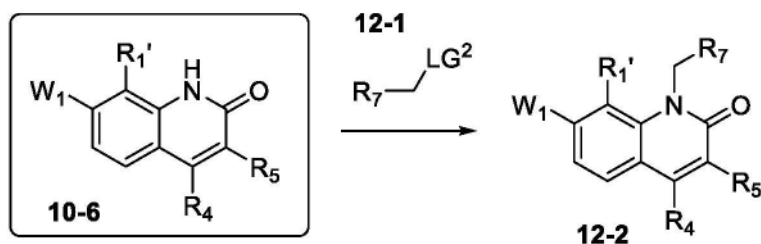
进行。式10-5的化合物可以通过化合物与式10-4的10-3胺的HATU偶联来制备。式10-6的化合物可以通过用碱如NaOtBu在溶剂如甲苯中在110℃下处理10-5来制备。式10-7的化合物可以由10-6使用任何合适的喹啉酮氯化试剂来制备。例如,可以使用诸如SOCl₂的试剂。在替代实施方案中,可以使用诸如POCl₃的试剂。

[0451] 方案11

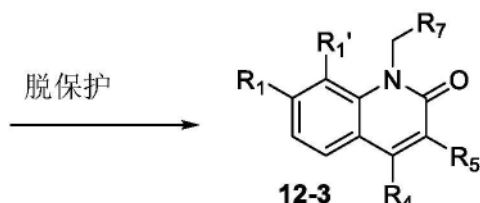


[0453] 方案11显示了制备式10-7化合物的另一种方法。Q⁶和Q⁷是卤素原子,例如Cl、Br或I。R²⁶是氢或形成硼酸酯的任何合适的烷基。硼酸或硼酸酯与式11-1的中间体之间的连续铃木偶联反应得到式11-4的化合物。式11-5的化合物可以由11-4通过用任何适于由吡啶制备N-氧化物的氧化剂氧化来制备。例如,在一些实施方案中,可以使用m-CPBA。该反应可以在室温下在溶剂如二氯甲烷中进行。使用氯化试剂如POCl₃,可以从11-5制备式10-7的化合物。

[0454] 方案12

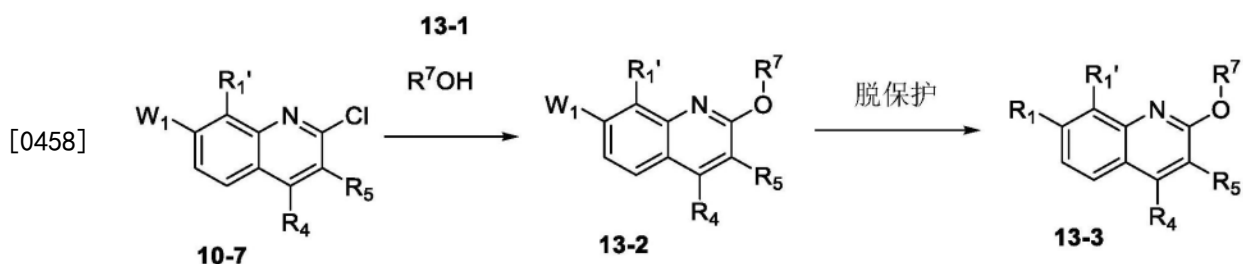


[0455]



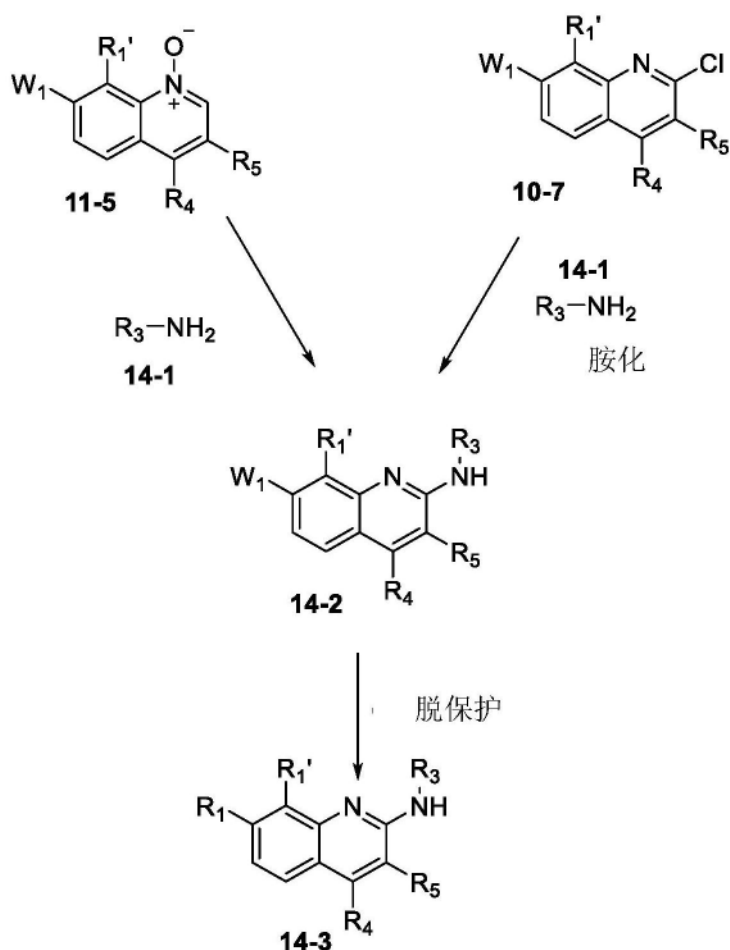
[0456] 方案12描述了由10-6和烷基化试剂如12-1制备式12-3化合物的方法。 LG^2 是卤素，例如Br、Cl或I；或甲苯磺酸根或甲磺酸根。式12-2的化合物可以由10-6通过用碱如 Cs_2CO_3 与12-1烷基化来制备。可以使用任何其他合适的烷基化方法。

[0457] 方案13



[0459] 方案13显示了由10-7制备式13-3化合物的方法。在一些实施方案中，式13-2的化合物可以由10-7和13-1在溶剂如DMF中使用碱如 Cs_2CO_3 反应制备。该反应可以在加热的情况下进行。使用适合于保护基的标准方法去保护，得到式13-3的化合物。

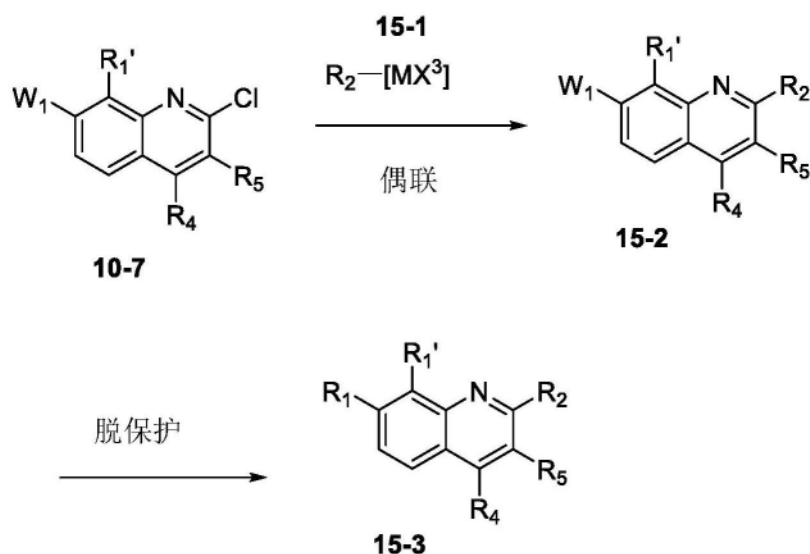
[0460] 方案14



[0461]

[0462] 方案14示出了用于制备式14-3的化合物的方法。式11-5的n-氧化物可以在PyBrop试剂和碱如DIPEA存在下用式14-1的胺处理,得到式14-2的化合物。在制备式14-2化合物的替代方法中,式11-5化合物可以用式14-1的胺和任何合适的Buchwald胺化试剂处理。例如,反应可以在催化剂如P(t-Bu)₃Pd G4和碱如K₂CO₃的存在下进行。该反应可以在存在热(例如80℃)的情况下在溶剂如二噁烷中进行。

[0463] 方案15



[0464]

[0465] 如方案15中所述,式15-3的化合物可以由式10-7的化合物制备。m是金属,例如Zn

或b。 X^3 是卤素,例如Br或I。式15-1化合物是有机金属试剂,例如烷基锌试剂或硼酸或硼酸酯。式15-2的化合物可以使用用于Negeshi偶联反应(其中 $M=Zn$)的任何合适的条件,或用于铃木偶联试剂(其中 $M=B$)的条件来制备。如果合适,如 W_1 所定义,使用除去醇保护基的标准方法去保护,得到式15-3的化合物。

实施例

[0466] 为了可以更充分地理解本文描述的公开内容,阐述了以下实施例。应理解,这些实施例仅出于示意的目的而不应解释为以任何方式限制本公开。

[0467] 实施例1.化合物的合成

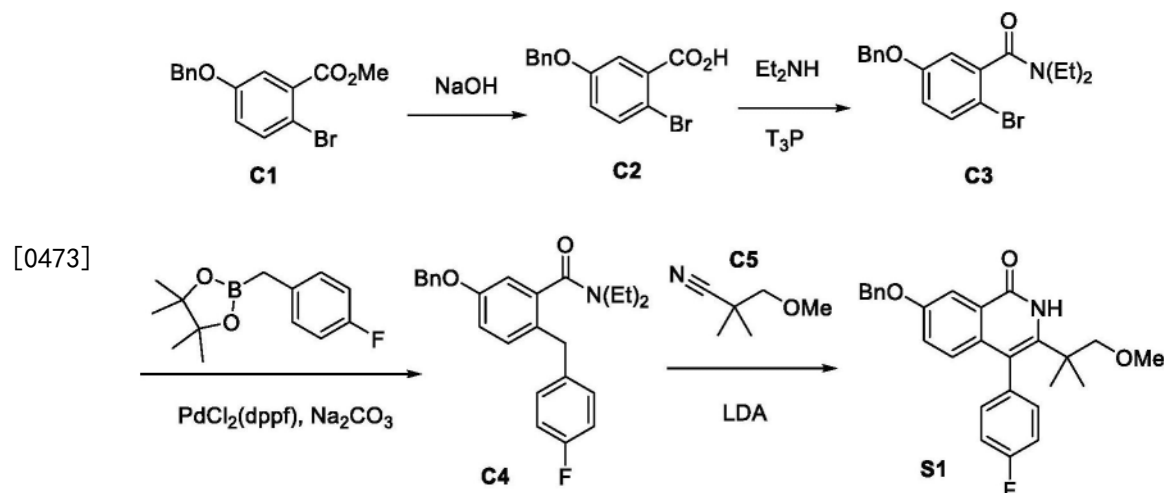
[0468] 所有具体和一般的化合物、制备那些化合物的方法和公开用于制备那些化合物的中间体都被认为是本公开的一部分。

[0469] A. 合成起始物质

[0470] S1-S36的制备描述了用于合成化合物1-361的中间体的合成路线。

[0471] 制备S1

[0472] 7-(苄氧基)-4-(4-氟苯基)-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮(S1)



[0474] 步骤1.合成5-苄氧基-2-溴-苯甲酸(C2)

[0475] 向C1(5g,15.57mmol)在MeOH(20mL)和THF(15mL)的溶液中添加NaOH水溶液(15mL的2M,30.00mmol),将所得溶液在室温下搅拌2小时。将溶液浓缩并用6M HCl(5mL)中和。用EtOAc(30mL×2)萃取水相,用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机级分。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到白色固体形式的C2(4.7g,97%)。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.64(d,J=3.1Hz,1H),7.61(d,J=8.9Hz,1H),7.49-7.35(m,6H),7.04(dd,J=8.8,3.1Hz,1H),5.12(s,2H)。LCMS m/z 306.94[M+H] $^+$

[0476] 步骤2.合成5-苄氧基-2-溴-N,N-二乙基-苯甲酰胺(C3)

[0477] 向C2(4.7g,15.30mmol)在EtOAc(50mL)的溶液中添加二乙胺(5mL,48.33mmol),有白色沉淀析出。向该悬浮液中添加EtOAc(25mL),随后滴加在EtOAc中的T3P(14.6g的50%w/w,22.94mmol)。溶液在几分钟内变黄,将溶液搅拌2小时。通过添加1M HCl(20mL)和水(20mL)来淬灭反应。将有机相分离并将水层用EtOAc(2×30mL)萃取。用水(2×20mL)、盐水(1×20mL)洗涤合并的有机相,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩至干燥,得到黄色油状物的C3。(5.6g,定

量。)¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.50-7.32 (m, 6H), 6.91-6.84 (m, 2H), 5.17-5.00 (m, 2H), 3.85 (dq, J=14.2, 7.1Hz, 1H), 3.32 (dq, J=14.0, 7.1Hz, 1H), 3.15 (qd, J=7.2, 3.9Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.02 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z 362.09[M+H]⁺

[0478] 步骤3. 合成5-苄氧基-N,N-二乙基-2-[(4-氟苯基)甲基]苯甲酰胺(C4)

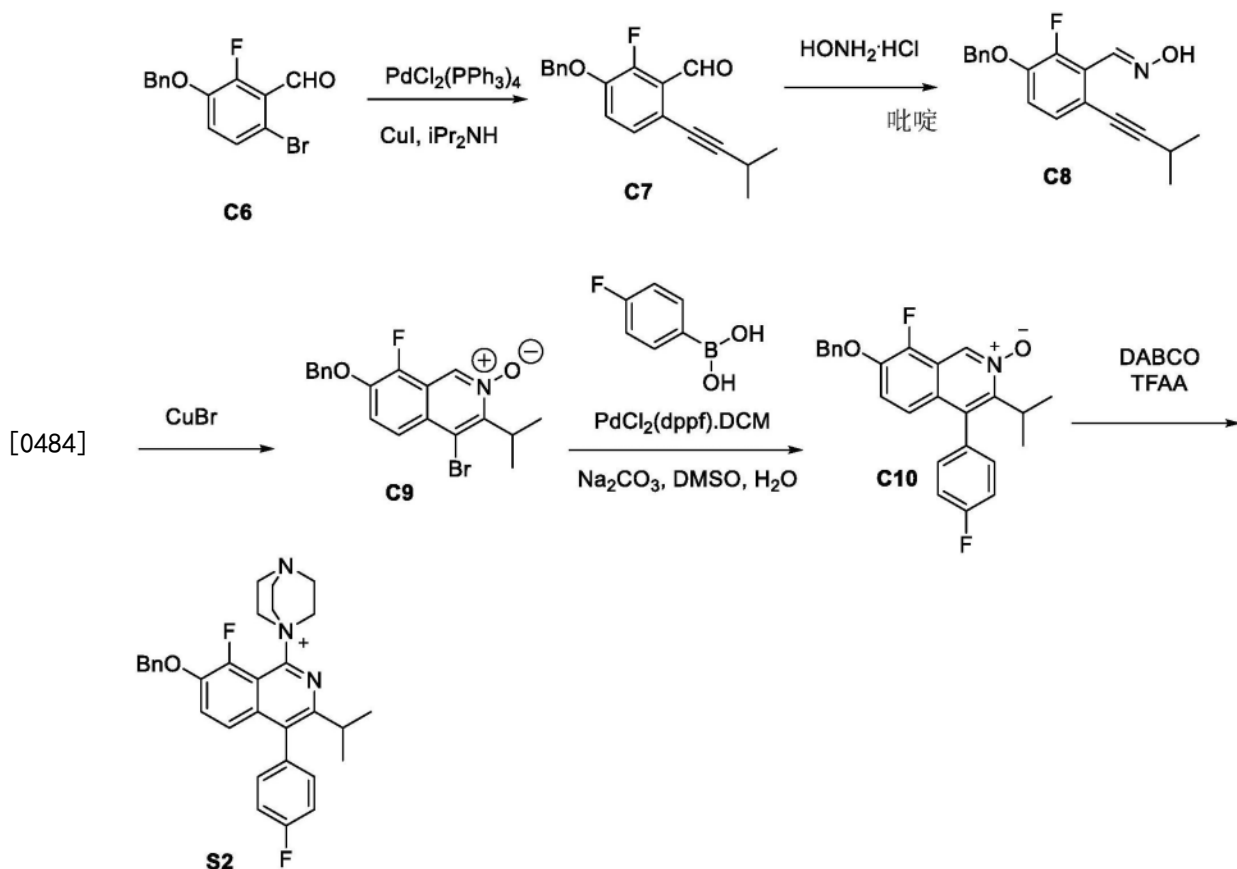
[0479] 将C3 (6g, 16.56mmol)、2-[(4-氟苯基)甲基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (5g, 21.18mmol) 和Na₂CO₃ (28mL的2M, 56.00mmol) 在二噁烷 (90mL) 和水 (30mL) 中的溶液用N₂流脱气5分钟。然后, 添加PdCl (dppf) (605mg, 0.8268mmol), 并将溶液在100℃下搅拌15小时。保持过夜。将反应混合物冷却, 添加EtOAc (50mL), 然后添加水 (20mL)。分离水层, 用EtOAc (2×25mL) 萃取。用盐水 (2×20mL) 洗涤合并的有机级分, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥。通过硅胶色谱法 (0-52% 乙酸乙酯/庚烷) 纯化, 得到C4, 为淡黄色油状物。(5.3g, 82%)¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.49-7.31 (m, 5H), 7.21-7.08 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.80 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.91 (d, J=21.7Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.92 (d, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z 392.25[M+H]⁺

[0480] 步骤4. 合成7-(苄氧基)-4-(4-氟苯基)-3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮(S1)

[0481] 在0℃下, 向C4 (210mg, 0.5364mmol) 和3-甲氧基-2,2-二甲基丙腈C5 (70mg, 0.6186mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中以滴加方式添加LDA (310μL, 2M, 0.62mmol)。将溶液经1小时缓慢温热至室温, 通过添加水 (2mL) 使反应淬灭。将混合物真空浓缩, 添加EtOAc (50mL) 和水 (10mL)。分离水层, 用EtOAc (10mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到S1, 其无需进一步纯化而使用。(230mg, 98%)¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.25 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.06-6.92 (m, 7H), 6.85-6.78 (m, 4H), 6.67 (d, J=2.7Hz, 2H), 6.62 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。LCMS m/z 432.27[M+H]⁺

[0482] 制备S2

[0483] 1-(4-氮杂-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-8-氟-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉(S2)



[0485] 步骤1.合成3-苄氧基-2-氟-6-(3-甲基丁-1-炔基)苯甲醛(C7)

[0486] 在密封管中,将C6 (3.0g, 9.7047mmol) 在甲苯 (18.0mL) 和二异丙胺 (6.0mL) 中的悬浮液用氮气鼓泡10分钟。添加双(三苯基膦) 二氯化钯 (II) (143mg, 0.2032mmol) 和CuI (81mg, 0.4253mmol) 并用N₂鼓泡通过另外2分钟。添加3-甲基丁-1-炔 (999.00mg, 1.5mL, 14.666mmol), 密封试管, 搅拌并在50℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (100mL) 稀释。将有机层用3M HCl水溶液 (2x30mL)、水 (30mL)、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 装载在硅胶上, 并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法用0%至20%乙酸乙酯的庚烷溶液洗脱进行纯化, 得到橙色油状物的C7 (2.60g, 89%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.22-1.32 (m, 6H), 2.67-2.90 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.04-7.24 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 5H), 10.50 (s, 1H)。¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -136.8 (d, J=9.2Hz, 1F)。LCMS m/z 297.2 [M+H]⁺

[0487] 步骤2,合成3-苄氧基-2-氟-6-(3-甲基丁-1-炔基)苯甲醛肟(C8)

[0488] 在室温下,向盐酸羟胺(6.17g,88.789mmol)在吡啶(70.416g,72mL,890.22mmol)的溶液中添加乙腈(80mL)。然后,在50℃下搅拌和加热该溶液,并添加C7(8.74g,29.494mmol)在1,2-二氯乙烷(55mL)中的溶液。将所得混合物在50℃下加热1小时。将溶液冷却至室温,用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释,并倾析。将有机层用3M HCl水溶液(4×50mL)、水(50mL)、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到淡黄色固体,C8(8.71g,85%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ1.28(d,J=6.8Hz,6H),2.70-2.88(m,1H),5.16(s,2H),6.92(t,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.29-7.50(m,5H),8.54(s,1H),8.73(br.s.,1H)。¹⁹F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-136.3(d,J=9.2Hz,1F)。LCMS m/z 312.2[M+H]⁺

[0489] 步骤3.合成7-苄氧基-4-溴-8-氟-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓(C9)

[0490] 将CuBr (15.7g, 70.292mmol) 添加到C8 (8.71g, 27.975mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (70mL) 中的溶液中, 并将所得混合物在60℃加热1小时。将反应混合物冷却至室温, 然后冷却至0℃, 在剧烈搅拌下, 缓慢添加氢氧化铵和水 (2:1, 75mL) 的水溶液, 并在0℃搅拌30分钟。然后, 过滤悬浮的固体, 用水洗涤, 得到棕褐色固体。用二氯甲烷通过滤纸溶解固体, 倾析, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 真空干燥。将残余物在甲基叔丁基醚 (40mL) 中研磨1小时, 过滤并用庚烷洗涤, 得到棕褐色固体的C9 (8.716g, 80%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.56 (d, J=7.0Hz, 6H), 4.11 (br.s., 1H), 5.33 (s, 2H), 7.32-7.50 (m, 6H), 7.84 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.87 (br.s., 1H)。¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -143.8 (d, J=6.1Hz, 1F)。LCMS m/z 390.1 [M+H]⁺

[0491] 步骤4. 合成7-苄氧基-8-氟-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓 (C10)

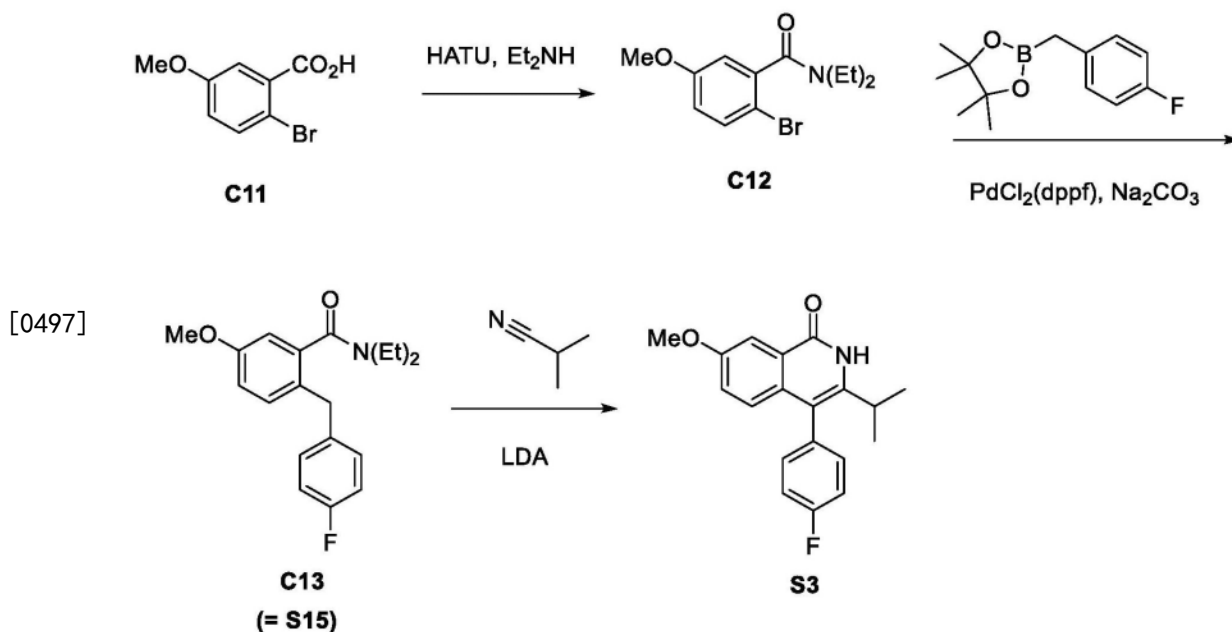
[0492] 将C9 (3.0g, 7.6875mmol)、(4-氟苯基) 硼酸 (1.62g, 11.578mmol) 和Na₂CO₃水溶液 (8.0mL的2M, 16.0mmol) 在DMSO (27mL) 中的悬浮液加热至100℃, 并用N₂喷扫10分钟。添加Pd (dppf) Cl₂·二氯甲烷 (327mg, 0.4004mmol) 并将反应喷扫2分钟。将反应在100℃搅拌过夜。约20分钟后, 由于在混合物顶部形成固体外壳和难以搅拌, 添加额外量的DMSO (9mL) 和水 (6mL)。将反应混合物冷却至室温, 添加水 (60mL), 在室温下搅拌15分钟, 过滤悬浮液并用水洗涤。然后将残余物用二氯甲烷溶解 (通过滤纸)。倾析滤液, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 装载在硅胶上, 减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至50%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到C10 (1.975g, 63%), 为淡粉色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.40 (d, J=6.8Hz, 6H), 3.21 (br.s., 1H), 5.28 (s, 2H), 6.81 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.8Hz, 4H), 7.31-7.48 (m, 5H), 8.96 (s, 1H)。¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -144.8 (d, J=6.1Hz, 1F), -113.6--112.2 (m, 1F)。LCMS m/z 406.2 [M+H]⁺

[0493] 步骤5. 合成1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-8-氟-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉 (S2)

[0494] 将C10 (1.1g, 2.710mmol) 和DABCO (1000mg, 8.915mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液冷却至0℃, 添加TFAA (1.5mL, 10.79mmol)。然后将混合物温热至室温, 再搅拌1小时, 将反应浓缩至干燥。将残余物溶于最少量的DMSO中, 并通过反相色谱法 (C18, 用含0.1% TFA改性剂的10%-100%乙腈水溶液洗脱) 纯化, 得到S2双三氟乙酸盐, 为白色固体 (1.85g, 68%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (t, J=8.9Hz, 1H), 7.61-7.24 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 4.34 (t, J=7.3Hz, 6H), 3.63 (t, J=7.3Hz, 6H), 2.99 (p, J=6.8Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS m/z 500.38 [M+H]⁺

[0495] 制备S3

[0496] 4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮 (S3)



[0498] 步骤1. 合成2-溴-N,N-二乙基-5-甲氧基-苯甲酰胺 (C12)

[0499] 在室温下, 向C11 (5g, 21.64mmol) 和N,N-二乙胺 (7mL, 67.67mmol) 的二氯甲烷 (75mL) 溶液中添加HATU (10g, 26.30mmol)。搅拌24小时后, 通过添加水使反应淬灭, 并将有机层在1M HCl (30mL)、水和饱和NaHCO₃水溶液中洗涤。然后真空浓缩有机层, 得到淡棕色液体, 将其通过硅胶色谱法用0%至50%乙酸乙酯/庚烷纯化, 得到C12, 为无色油状物 (5.63g, 91%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.47-7.35 (m, 1H), 6.76 (dd, J=6.3, 3.1Hz, 2H), 3.76 (d, J=3.4Hz, 4H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.14 (qt, J=7.4, 3.4Hz, 2H), 1.25 (td, J=7.1, 3.0Hz, 4H), 1.06 (td, J=7.2, 3.0Hz, 3H)。LCMS m/z 286.14 [M+H]⁺

[0500] 步骤2. 合成N,N-二乙基-2-[(4-氟苯基)甲基]-5-甲氧基-苯甲酰胺 (C13)

[0501] 将C12 (2g, 6.989mmol)、2-[(4-氟苯基)甲基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.5g, 10.59mmol) 和Na₂CO₃ (12mL的2M, 24.00mmol) 在二噁烷 (36mL) 和水 (12mL) 中的溶液用N₂脱气5分钟。然后, 添加PdCl₂(dppf) (255mg, 0.3485mmol), 将溶液加热至80℃保持3小时, 之后将温度升至100℃, 将溶液再搅拌3小时。LCMS显示完成。将反应混合物冷却至室温, 添加EtOAc (50mL) 和水 (20mL)。分离水层, 用EtOAc (2×25mL) 萃取。将合并的有机级分用盐水 (2×20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩至干, 得到深色残余物, 将其通过硅胶色谱法用0%至40%乙酸乙酯/庚烷纯化, 得到C13, 为淡黄色油状物 (2g, 90%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.20-7.06 (m, 3H), 6.94 (t, J=8.7Hz, 2H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.74-3.23 (m, 2H), 3.08-2.65 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z 316.26 [M+H]⁺

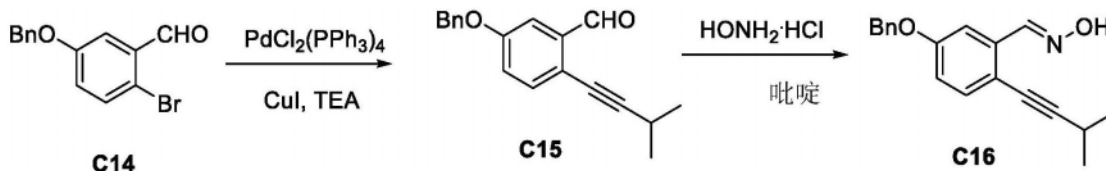
[0502] 步骤3. 合成4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮 (S3)

[0503] 在0℃下, 向C13 (1g, 3.171mmol) 的THF (15mL) 溶液中添加LDA (2.0mL的2M, 4.0mmol)。无色溶液变成紫色, 并在0℃下再搅拌1小时, 此时滴加异丁腈 (570μL), 使反应温热至室温, 并再搅拌12小时。将反应溶液浓缩至干燥, 并添加饱和NH₄Cl (10mL) 和EtOAc (50mL)。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩得到残余物, 将其通过硅胶色谱法用0%至50%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到S3, 淡黄色油状物 (428mg, 43%)。¹H NMR

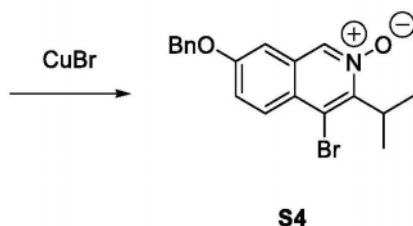
(400MHz, 氯仿-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.87 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 5H), 6.97 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.86 (p, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 6H)。LCMS m/z 312.21 $[M+H]^+$

[0504] 制备S4

[0505] 7-苄氧基-4-溴-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓(S4)



[0506]



[0507] 步骤1.合成5-苄氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯甲醛(C15)

[0508] 在装有回流冷凝器的三颈烧瓶中,用 N_2 喷扫C14 (1.99g, 6.8352mmol) 在二噁烷 (10.5mL) 和TEA (7.5mL) 中的溶液15分钟。在 N_2 下添加双(三苯基膦)二氯化钯(II) (95mg, 0.135mmol) 和CuI (56mg, 0.294mmol), 将反应进一步鼓泡2分钟,并添加3-甲基丁-1-炔 (531.47g, 0.84mL, 7.4122mmol)。反应从黄色变成深棕色。将反应在60℃搅拌过夜,冷却至室温,用EtOAc (30mL) 稀释,用1M HCl (2x30mL)、水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法在用庚烷/EtOAc (95:5) 洗脱的硅胶短柱上进行纯化,得到C15 (1.88g, 99%), 为深棕色油状物。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.84 (dt, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.16 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.28-7.62 (m, 7H), 10.50 (s, 1H)。LCMS m/z 279.2 $[M+H]^+$

[0509] 步骤2.合成5-苄氧基-2-(3-甲基丁-1-炔基)苯甲醛肟(C16)

[0510] 在室温下,向盐酸羟胺 (834mg, 12.002mmol) 在吡啶 (9.2308g, 9.4mL, 116.70mmol) 的溶液中添加乙腈 (11mL)。在50℃下搅拌该溶液,并添加C15 (1.155g, 3.8798mmol) 在1,2-二氯乙烷 (7mL) 中的溶液。将所得混合物在50℃下搅拌45分钟。将悬浮液冷却至室温,用EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 稀释,并倾析。用3M HCl 水溶液 (2x20mL)、水 (20mL)、盐水 (15mL) 洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所得产物仍含有吡啶。将残余物溶解在EtOAc (30mL) 中,用3M HCl (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物在庚烷中研磨,过滤并减压干燥,得到呈米色固体的C16 (844mg, 74%)。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.28 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.82 (dquin, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.95 (dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.31-7.48 (m, 7H), 7.58 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H)。LCMS m/z 294.2 $[M+H]^+$

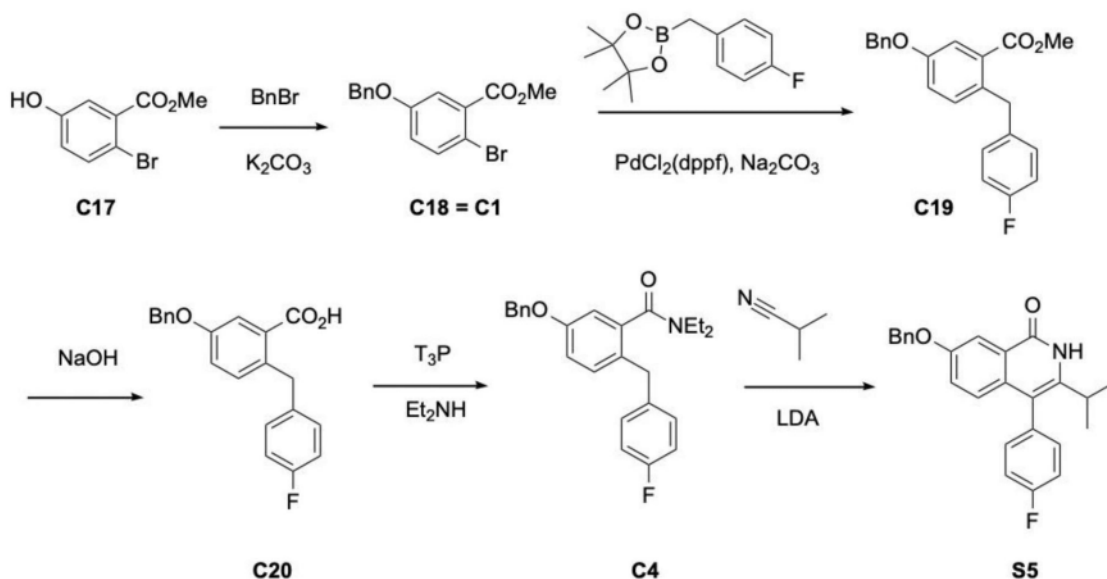
[0511] 步骤3.合成7-苄氧基-4-溴-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓(S4)

[0512] 将CuBr (10.599g, 47.454mmol) 添加到C16 (5.6g, 19.089mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (95mL) 的溶液中,并将所得混合物在60℃加热45分钟。将反应混合物冷却至室温,然后冷

却至0℃,在剧烈搅拌下,缓慢添加氢氧化铵和水的水溶液(2:1,42mL),并在0℃搅拌30分钟。然后,过滤悬浮的固体,用水洗涤,得到棕褐色固体。用二氯甲烷通过滤纸溶解固体。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机滤液,经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,真空干燥。将残余物在甲基叔丁基醚(20mL)中研磨,过滤并用庚烷洗涤,减压干燥,得到呈灰白色粉末的S4(4.735g,67%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ1.55(s,3H),1.58(s,3H),4.13(br.s.,1H),5.19(s,2H),6.97(d,J=2.3Hz,1H),7.30-7.55(m,6H),8.06(d,J=9.4Hz,1H),8.61(br.s.,1H)。LCMS m/z 372.1[M+H]⁺

[0513] 制备S5

[0514] 7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2H-异喹啉-1-酮(S5)



[0516] 步骤1.合成5-苄氧基-2-溴-苯甲酸甲酯(C18)

[0517] 向冷却至0℃的C17(25.8g,111.67mmol)的无水DMF(180mL)溶液中添加K₂CO₃(33.4g,241.67mmol),然后添加苄基溴(21.570g,15mL,126.12mmol)。混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌5小时。添加MTBE(1.25L),将有机相用5%NaHCO₃水溶液(5x250mL)、水(5x250mL)和盐水(1x250mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压除去溶剂。将残余物在庚烷(1x125mL)中研磨,过滤并干燥,得到C18(34.2g,95%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.53(d,J=8.7Hz,1H),7.45-7.29(m,6H),6.95(dd,J=8.7,3.0Hz,1H),5.06(s,2H),3.93(s,3H)。LCMS m/z 321.0[M+H]⁺

[0518] 步骤2.合成5-苄氧基-2-[(4-氟苯基)甲基]苯甲酸甲酯(C19)

[0519] 将C18(10.0g,31.137mmol)、2-[(4-氟苯基)甲基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(10.0g,42.357mmol)、Na₂CO₃(60.0mL的2M,120.00mmol)在二噁烷(180mL)和水(60mL)的混合物中的溶液在100℃下加热,并用氮气鼓泡20分钟。然后,添加PdCl₂(dppf)。二氯甲烷(1.28g,1.5674mmol),并通入氮气鼓泡5分钟。将反应混合物在100℃下加热2.25小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(300mL)和水(200mL)稀释,并倾析。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,装载到硅胶上,减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用5%至20%EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到C19(9.68g,82%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ3.82(s,3H),4.27(s,2H),5.08(s,2H),6.88-7.01(m,2H),7.02-7.17(m,4H),7.30-7.49(m,5H),7.54(d,J=2.6Hz,1H)。¹⁹F NMR(282MHz,氯仿-d) δ-118.0--117.6(m,

1F)。LCMS m/z 351.1 $[M+H]^+$

[0520] 步骤3.合成5-苄氧基-2-[(4-氟苯基)甲基]苯甲酸(C20)

[0521] 将磨碎的NaOH(4.44g,111.01mmol)添加到C19(9.68g,27.627mmol)在THF(35mL)、MeOH(35mL)和水(35mL)的混合物中的混合物中。剧烈搅拌反应混合物,并在50℃加热2.25小时。减压浓缩反应混合物,除去大部分THF和MeOH,然后添加水(50mL)。添加1M HCl(100mL)酸化至pH±1-2,并用EtOAc(350mL+150mL)萃取。用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到C20(9.03g,89%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.67(d,J=2.1Hz,1H),7.52-7.30(m,5H),7.17-7.05(m,4H),7.01-6.88(m,2H),5.10(s,2H),4.34(s,2H)。¹⁹F NMR(282MHz,氯仿-d) δ-117.5--117.9(m,1F)。LCMS m/z 359.1 $[M+H]^+$

[0522] 步骤4.合成5-苄氧基-N,N-二乙基-2-[(4-氟苯基)甲基]苯甲酰胺(C4)

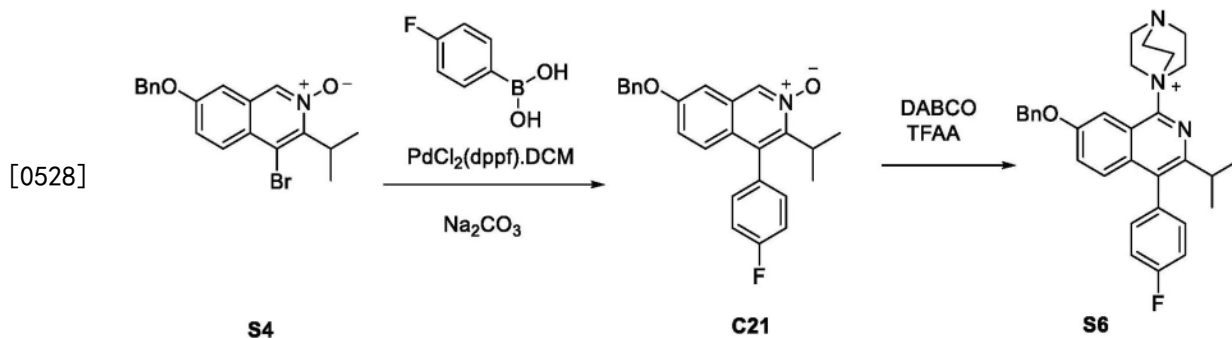
[0523] 向C20(9.0g,26.757mmol)在二氯甲烷(85mL)的悬浮液中添加三乙胺(10.890g,15mL,107.62mmol)和N-乙基乙胺(2.9694g,4.2mL,40.601mmol)。将反应混合物置于冷水浴中,在5分钟内缓慢添加T3P(50%重量,在EtOAc中)(19.0mL,32.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc(200mL)和饱和Na₂CO₃(75mL)稀释反应混合物。倾析各层,将有机层用水:盐水(1:1)、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至40%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化。将该油与THF(3×20mL)共蒸发,并在真空下干燥,得到呈淡黄色油状物的C4(9.77g,88%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.48-7.29(m,5H),7.20-7.04(m,3H),7.00-6.87(m,3H),6.78(d,J=2.6Hz,1H),5.17-4.94(m,2H),4.04-3.80(m,2H),3.71-3.51(m,1H),3.43-3.18(m,1H),3.04-2.59(m,2H),1.17(t,J=7.0Hz,3H),0.89(t,J=7.0Hz,3H)。LCMS m/z 392.3 $[M+H]^+$

[0524] 步骤5.合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2H-异喹啉-1-酮(S5)

[0525] 在-20℃下,向C4(100mg,0.2401mmol)在THF(1mL)的溶液中滴加LDA的THF/己烷溶液(0.19mL的1.5M,0.2850mmol),并将所得混合物在-20℃下搅拌2小时。然后,缓慢添加2-甲基丙腈(34.650mg,45μL,0.5014mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和氯化铵水溶液(5mL)和水(5mL),用EtOAc(30mL)萃取,倾析。用盐水洗涤有机层,减压浓缩,得到米色固体。将残余物在乙腈(约5mL)中研磨,过滤并真空干燥,得到S5(44mg,47%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.14(s,1H),7.75(d,J=2.6Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.44-7.25(m,8H),6.83(d,J=8.8Hz,1H),5.22(s,2H),2.69-2.56(m,1H),1.16(d,J=7.0Hz,6H)。¹⁹F NMR(282MHz,DMSO-d₆) δ-114.75--115.06(m,1F)。LCMS m/z 388.2 $[M+H]^+$

[0526] 制备S6

[0527] 1-(4-氮杂-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉(S6)



[0529] 步骤1.合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓(C21)

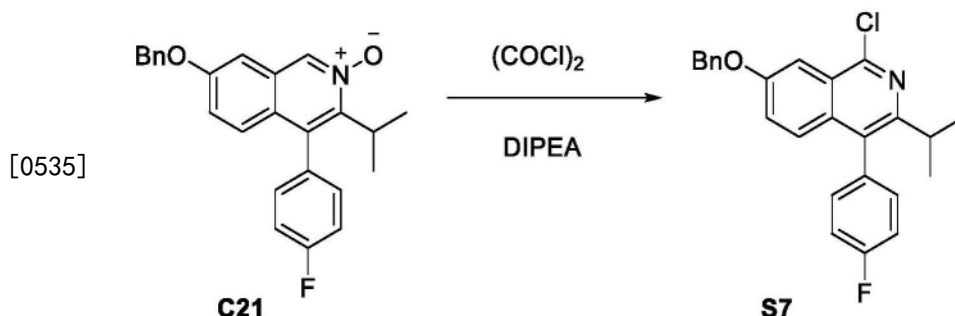
[0530] 将S4 (5g, 13.432mmol) 和(4-氟苯基)硼酸(2.82g, 20.154mmol)、 Na_2CO_3 水溶液(13.5mL的2M, 27.000mmol)在DMSO(45mL)中的水溶液加热至100℃,用 N_2 喷扫15分钟。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ·二氯甲烷(565mg, 0.6919mmol)并将反应鼓泡2分钟。将反应在100℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,冷却至0℃,添加水(90mL),在0℃下搅拌20分钟,过滤悬浮液并用水洗涤。然后将残余物用二氯甲烷溶解(通过滤纸)。将滤液倾析,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,加载在硅胶上并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%-60%EtOAc/二氯甲烷洗脱进行纯化,得到C21(4.49g, 86%),为棕褐色固体。 ^1H NMR(300MHz, 氯仿-d): δ 8.71(s, 1H), 7.50-7.34(m, 5H), 7.24(d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 7.15-6.99(m, 3H), 5.18(s, 2H), 3.21(br. s., 1H), 1.41(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。 ^{19}F NMR(282MHz, 氯仿-d) δ -113.06--113.52(m, 1F) LCMS m/z 388.2[M+H] $^+$

[0531] 步骤2.合成1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉(S6)

[0532] 在0℃下,向C21(2000mg, 5.147mmol)和DABCO(2500mg, 22.29mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加TFAA(2000 μL , 14.39mmol)。使混合物温热至室温并搅拌1小时,真空浓缩,并将残余物通过色谱法(C18, 10%-100%MeCN:水, 0.1%TFA改性剂)纯化,得到S6双三氟乙酸盐(3.43g, 83%),为灰白色固体。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=9.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.50-7.31(m, 8H), 5.51(s, 2H), 4.15(t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 3.36(t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 2.97-2.82(m, 2H), 1.20(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 482.37[M+H] $^+$

[0533] 制备S7

[0534] 7-苄氧基-1-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉(S7)



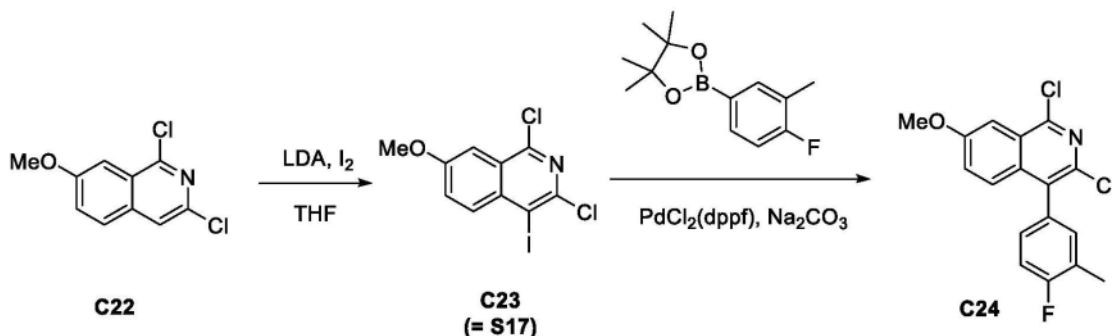
[0536] 步骤1.合成7-苄氧基-1-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉(S7)

[0537] 在-78℃下,将草酰氯(1mL的2M, 2.000mmol)添加到C21(410mg, 1.058mmol)和DIEA(400 μL , 2.296mmol)在无水二氯甲烷(5mL)的溶液中。将反应在2小时内温热至0℃,然后通

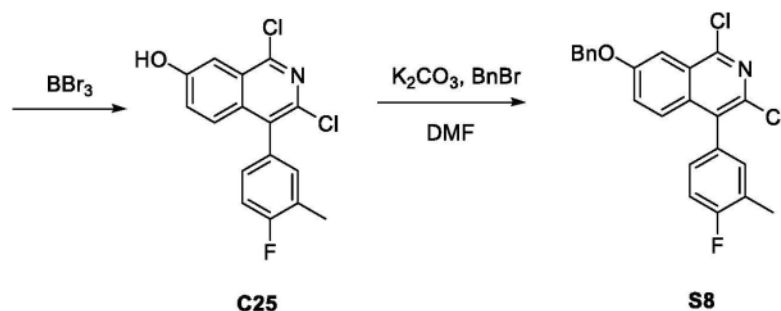
过添加甲醇 (~0.5mL) 淬灭。混合物在真空中浓缩, 残余物用甲醇研磨, 过滤 (用冷甲醇洗涤) 并在真空下干燥, 得到S7 (395mg, 92%), 为无色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 2.93 (七重峰, $J=6.7$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。LCMS m/z 0.99 [M+H]⁺

[0538] 制备S8

[0539] 7-苄氧基-1,3-二氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)异喹啉 (S8)



[0540]



[0541] 步骤1. 合成1,3-二氯-4-碘-7-甲氧基-异喹啉 (C23)

[0542] 在室温下, 向C22 (1g, 4.385mmol) 在THF (50mL) 的溶液中添加LDA (2.6mL的2M, 5.2mmol), 并将溶液搅拌30分钟, 此时最初浑浊的溶液变得澄清。然后分批添加I₂ (2.3g, 9.062mmol), 并将溶液搅拌15小时。添加水 (20mL), 水层用EtOAc (2×50mL) 萃取。用1M Na₂S₂O₃溶液和盐水洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 然后过滤并浓缩, 得到呈黄色固体的C23 (1.38g, 84%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.05 (dd, $J=9.2, 0.5$ Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)。LCMS m/z 354.37 [M+H]⁺

[0543] 步骤2. 合成1,3-二氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-甲氧基-异喹啉 (C24)

[0544] 向C23 (1.38g, 3.675mmol) 在1,4-二噁烷 (40mL) 的溶液中添加 (4-氟-3-甲基-苯基) 硼酸 (720mg, 4.677mmol) 和Na₂CO₃ (6mL的2M, 12.00mmol) 的水 (10mL) 溶液, 然后将溶液通过用N₂鼓泡10分钟来脱气, 添加PdCl₂(dppf)·二氯甲烷 (318mg, 0.3894mmol) 并用N₂鼓泡另外5分钟。将溶液加热至60℃保持15小时。一次添加EtOAc (100mL), 将溶液用水、NaHSO₃水溶液和盐水洗涤。在经MgSO₄干燥并过滤后, 将溶液浓缩至干燥, 将残余物通过MPLC (40g柱, 用0-30% EtOAc/己烷洗脱) 纯化: 得到C24所需产物, 为白色固体。 (1.25g, 97%) ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=9.3, 0.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=9.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.38 (d, $J=1.9$ Hz, 3H)。LCMS m/z 336.1 [M+H]⁺

[0545] 步骤3. 合成1,3-二氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)异喹啉-7-醇 (C25)

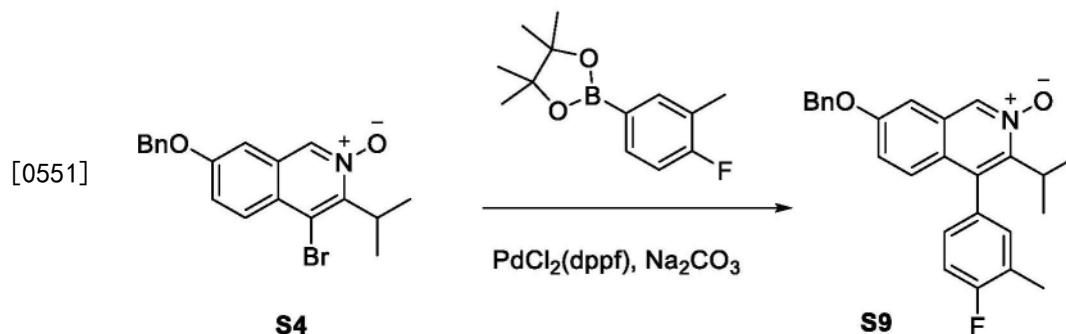
[0546] 在0℃下,向C24(1.9g,5.531mmol)在二氯甲烷(30mL)的溶液中滴加BBr₃(11.5mL的1M,11.50mmol)。然后将溶液缓慢温热至室温,并搅拌1小时。然后将溶液在冰浴中冷却至0℃,添加冰以终止反应。将溶液浓缩,并将残余物用MeOH/二氯甲烷溶液装载到柱上。MPLC:12g柱,用0-5%MeOH的二氯甲烷溶液洗脱,得到C25(1.75g,96%) LCMS m/z 322.16[M+H]⁺

[0547] 步骤4.合成7-苄氧基-1,3-二氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)异喹啉(S8)

[0548] 向C25(1.75g,5.315mmol)和K₂CO₃(1.5g,10.85mmol)的DMF(20mL)溶液中添加BnBr(700μL,5.885mmol),将溶液在室温下搅拌15小时。然后添加额外的BnBr(700μL,5.885mmol)和K₂CO₃(1.5g,10.85mmol),并将溶液搅拌24小时。然后添加饱和NH₄Cl溶液,将水相用EtOAc萃取。蒸发有机相后,将残余物通过MPLC:12g柱纯化,用0-20%EtOAc/己烷洗脱,得到两种白色固体形式的产物S8(1.02g,46%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.56(d,J=2.3Hz,1H),7.40(d,J=7.5Hz,2H),7.37-7.23(m,5H),7.14-6.98(m,3H),5.15(s,2H),2.26(d,J=1.9Hz,3H) LCMS m/z 412.24[M+H]⁺

[0549] 制备S9

[0550] 7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓(S9)

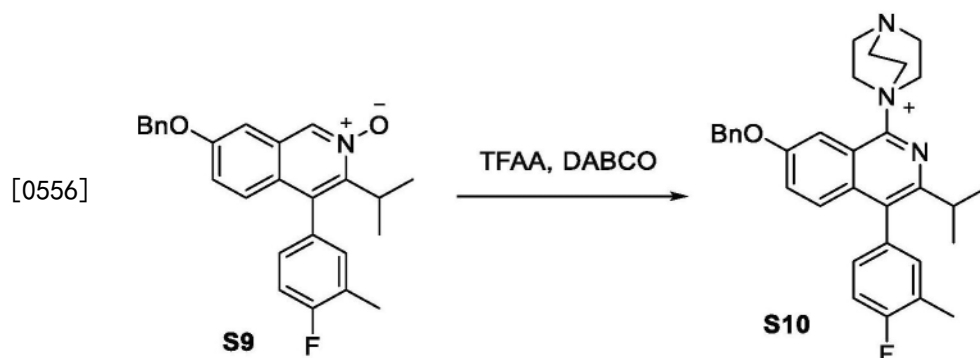


[0552] 步骤1.合成7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-2-氧桥-异喹啉-2-鎓(S9)

[0553] 将S4(14.635g,39.314mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(8.960g,58.202mmol)和水溶液Na₂CO₃(40mL的2M,80.000mmol)在DMSO(130mL)中的悬浮液加热至100℃,并用氮气喷扫15分钟。添加PdCl₂(dppf)·二氯甲烷(1.652g,2.0229mmol)并将反应用N₂喷扫2分钟。将反应在100℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,冷却至0℃,添加水(200mL),在0℃搅拌20分钟,过滤悬浮液并用水洗涤。然后将残余物用二氯甲烷溶解(通过滤纸)。倾析滤液,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱法在装载有二氯甲烷的ISCO CombiFlash Companion(300g SiO₂,二氯甲烷/EtOAc 100:0至30:70)上纯化。将混合的级分合并,并通过快速色谱法在装载有二氯甲烷的ISCO CombiFlash Companion(120g SiO₂,二氯甲烷/EtOAc 100:0至30:70)上纯化。将含有纯净产物的所有级分合并,通过旋转蒸发除去溶剂。将产物减压干燥,得到呈棕褐色粉末形式的S9(14.2g,90%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d):δ8.70(s,1H),7.50-7.32(m,5H),7.21-6.98(m,6H),5.17(s,2H),3.21(br.s.,1H),2.37(d,J=1.8Hz,3H),1.41(d,J=5.9Hz,6H)。¹⁹F NMR(282MHz,氯仿-d):δ-117.7(s,1F)。LCMS m/z 402.2[M+H]⁺

[0554] 制备S10

[0555] 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-异喹啉(S10)

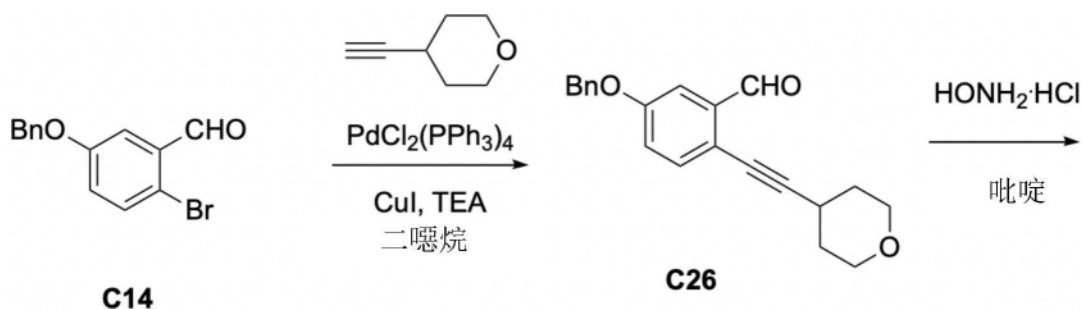


[0557] 步骤1. 合成1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-异喹啉(S10)

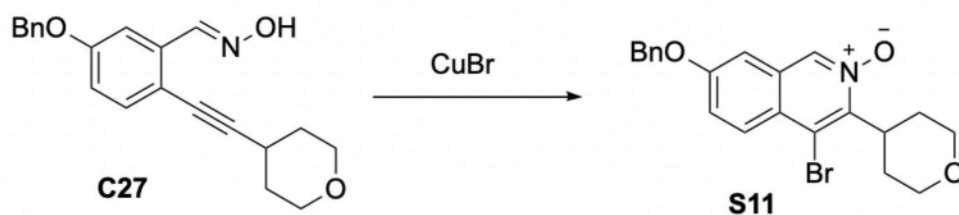
[0558] 在0℃下,向S9(2g,4.872mmol)和DABCO(2.73g,24.34mmol)的二氯甲烷(45mL)溶液中添加TFAA(2.0mL,14.39mmol)。将反应搅拌1小时,并浓缩得到粗残余物,将其通过反相色谱法(ISC0,50g C18柱,0-95%MeCN/H₂O梯度,含TFA改性剂)纯化,得到所需产物S10(为白色固体(单三氟乙酸盐)(2.4g,80%)。LCMS m/z 496.38[M+H]⁺

[0559] 制备S11

[0560] 7-苄氧基-4-溴-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓(S11)



[0561]



[0562] 步骤1. 合成5-苄氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯甲醛(C26)

[0563] 在密封管中,C14(5.693g,19.554mmol)在二噁烷(20mL)和三乙胺(20mL)中的溶液通过鼓泡N₂15分钟脱气。在N₂下添加在二噁烷(10mL)中的4-乙炔基四氢吡喃(3.765g,74.9%w/w,25.600mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(271mg,0.3850mmol)和CuI(139mg,0.7299mmol),并将反应进一步插入2分钟。反应从黄色变成深棕色。密封小瓶,将反应在50℃搅拌2小时,冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,用1M HCl(2x50mL)、水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物在MeCN中研磨,过滤,用最少量的ACN洗涤,并减压干燥,得到C26(4.598g,73%),为灰白色固体。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ1.71-1.86(m,2H),1.88-2.01(m,2H),2.92(tt,J=8.6,4.3Hz,1H),3.58(ddd,J=11.4,8.5,

2.9Hz, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.17 (dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 7.31-7.51 (m, 7H), 10.50 (s, 1H)。LCMS m/z 321.1 [M+H]⁺

[0564] 步骤2. 合成5-苄氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯甲醛肟 (C27)

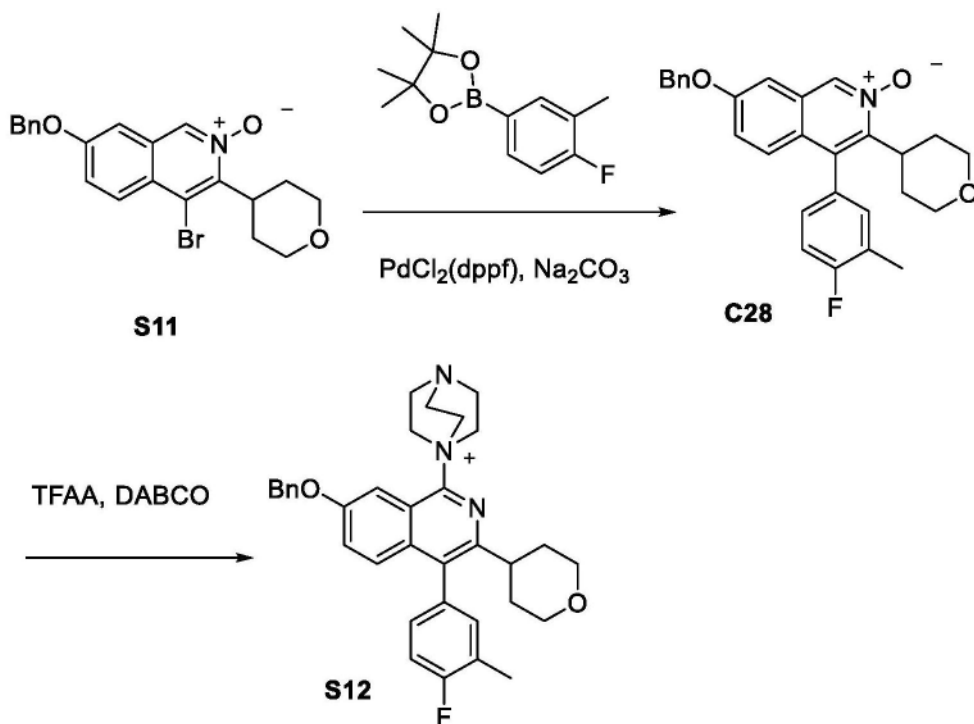
[0565] 向盐酸羟胺 (12.637g, 181.85mmol) 溶液中添加乙腈 (210mL)。将反应温热至50℃, 并添加C26 (19.135g, 59.726mmol) 在DCE (125mL) 中的溶液。将反应在50℃搅拌2小时, 冷却至室温, 用EtOAc (300mL) 稀释。将有机层用1M HCl水溶液 (5x150mL)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物在乙腈中研磨, 过滤并减压干燥, 得到C27 (18.463g, 92%), 为浅橙色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.70-1.86 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.89 (tt, J=8.6, 4.2Hz, 1H), 3.58 (ddd, J=11.6, 8.7, 2.9Hz, 2H), 3.97 (ddd, J=11.7, 5.4, 3.8Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.95 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。LCMS m/z 336.2 [M+H]⁺

[0566] 步骤3. 合成7-苄氧基-4-溴-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (S11)

[0567] 将CuBr (20.78g, 93.036mmol) 添加到C27 (12.45g, 37.120mmol) 在N,N-二甲基乙酰胺 (100mL) 的溶液中, 并将所得混合物在60℃加热1小时。将反应混合物冷却至室温, 然后冷却至0℃, 在剧烈搅拌下, 缓慢添加氢氧化铵和水的水溶液 (2:1, 75mL), 并在0℃搅拌45分钟。然后, 过滤悬浮的固体, 用水洗涤, 得到棕褐色固体。用二氯甲烷将固体通过滤纸溶解, 倾析, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物在甲基叔丁基醚中研磨, 过滤并用庚烷洗涤, 然后在乙腈 (50mL) 中研磨成S11 (11.129g, 72%), 为米色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.54 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.86-3.32 (m, 2H), 3.59 (t, J=11.7Hz, 2H), 3.87-4.24 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.97 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.30-7.60 (m, 6H), 8.08 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.64 (br.s., 1H)。LCMS m/z 414.1 [M+H]⁺

[0568] 制备S12

[0569] 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉 (S12)



[0570]

[0571] 步骤1.合成7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓(C28)

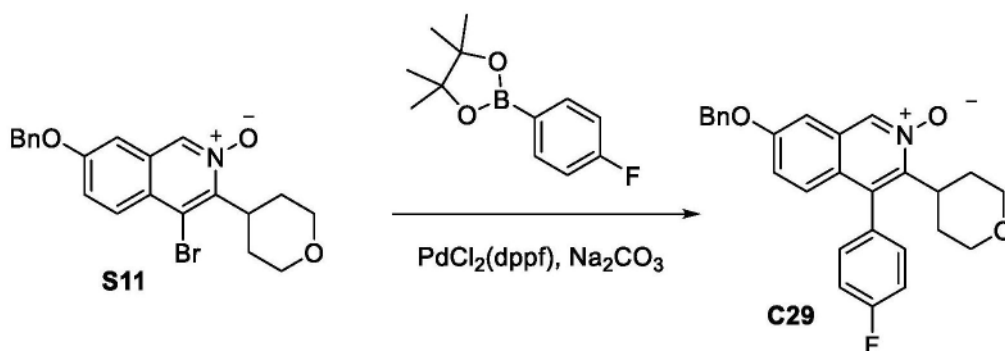
[0572] 将S11 (7.66g, 18.489mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(4.26g, 27.672mmol)和 Na_2CO_3 (19mL的2M的水溶液, 38.000mmol)在DMSO (80mL)中的溶液加热至100℃并用 N_2 喷扫15分钟。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ·二氯甲烷(789mg, 0.9662mmol)并将反应喷扫2分钟。将反应在100℃下搅拌4小时,冷却至室温,用EtOAc (300mL)稀释,用pH7 0.1M磷酸钾缓冲液(2x150mL)洗涤。沉淀出固体并将其滤出,溶解在二氯甲烷中,用Celite®过滤,用二氯甲烷洗涤并减压浓缩,得到呈棕褐色固体形式的C28 (2.314g, 28%)。将有机层进一步用水(3×100mL)、盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱法在装载有二氯甲烷的ISCO CombiFlash Companion (220g SiO_2 , 二氯甲烷/MeOH 100:0至95:5)上纯化。将含有产物的级分合并并在ACN (约250mL)中重结晶,过滤并减压干燥,得到呈棕褐色晶体的C28 (3.7g, 45%)。将两个批次合并以产生C28 (6.014g, 71%),为灰色固体。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.41 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 2.38 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 3H), 2.51-2.96 (m, 2H), 3.28 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 3H), 3.97 (dd, $J=11.0, 3.4\text{Hz}$, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.93-7.22 (m, 6H), 7.31-7.52 (m, 5H), 8.73 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -117.1 (s, 1F)。LCMS m/z 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0573] 步骤2.合成1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S12)

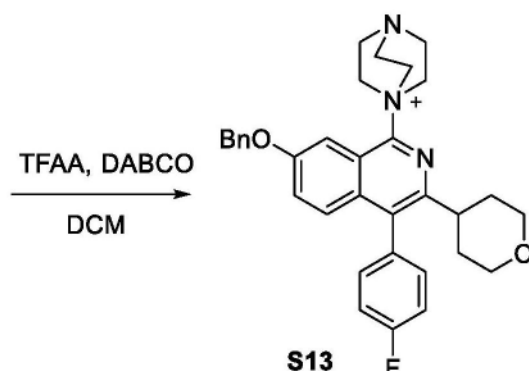
[0574] 在0℃下,向C28 (1.4g, 3.068mmol)和DABCO (1.72g, 15.33mmol)在二氯甲烷 (30.7mL)的溶液中添加TFAA (1.27mL, 9.137mmol),将反应再搅拌1小时,然后将其温热至室温,再搅拌3小时。然后,将反应混合物真空浓缩,将粗残余物通过ISCO反相快速色谱法(5%-95% MeCN的 H_2O 溶液,含0.1% TFA改性剂,150克C18柱)纯化,得到S12 (单三氟乙酸盐),为白色粉末(1.52g, 71%) LCMS m/z 538.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0575] 制备S13

[0576] 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S13)



[0577]



[0578] 步骤1.合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓(C29)

[0579] 将S11 (2g, 4.8275mmol)、(4-氟苯基)硼酸(1.02g, 7.2899mmol)和 Na_2CO_3 (4.80mL)的2M的水溶液, 9.6000mmol)在DMSO (20mL)中的悬浮液加热至100℃并用 N_2 喷扫15分钟。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ·二氯甲烷(204mg, 0.2498mmol)并将反应喷扫2分钟。将反应在100℃下搅拌3小时,冷却至室温,用EtOAc (150mL)稀释,用pH 7的0.1M磷酸钾缓冲液(2×75mL)、水(3×75mL)、盐水(75mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残留物溶解在二氯甲烷中,在硅藻土垫上过滤。将滤液减压浓缩,残余物在乙腈(30mL)中研磨,得到C29 (1.196g, 56%),为灰色固体。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.41 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 2.36-2.92 (m, 2H), 3.16-3.38 (m, 3H), 3.96 (dd, $J=11.3, 3.7\text{Hz}$, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.98-7.09 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.31-7.57 (m, 4H), 8.75 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -112.8--112.4 (m, 1F)。LCMS m/z 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0580] 步骤2.合成1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S13)

[0581] 在0℃下,向C29 (2.955g, 6.550mmol)和DABCO (3.67g, 32.72mmol)在二氯甲烷(70mL)的溶液中添加TFAA (4.13g, 19.66mmol)。然后将反应在0℃下搅拌1小时,然后将其温热至室温,并继续搅拌另外3小时。将反应混合物在真空中浓缩以提供所需的S13 (三-三氟乙酸盐) (10.5g, 93%) LCMS m/z 525.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

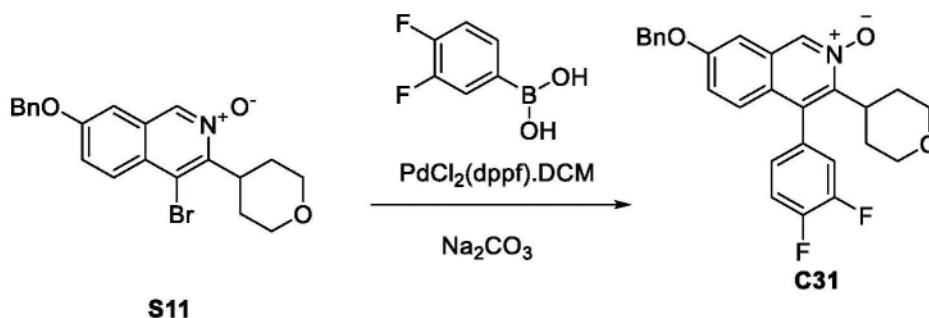
[0582] 制备S14

[0583] 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-异喹啉(S14)

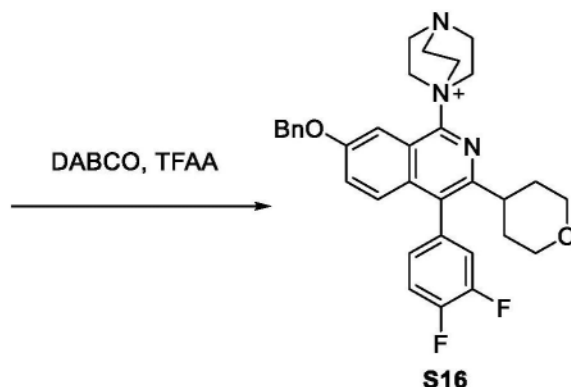


[0593] 制备S16

[0594] 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S16)



[0595]



[0596] 步骤1.合成7-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓(C31)

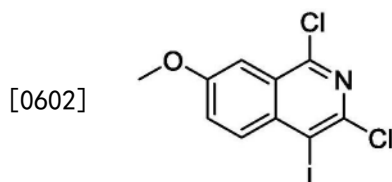
[0597] 将S11(320mg,0.7692mmol), (3,4-二氟苯基)硼酸(180mg,1.140mmol)和 Na_2CO_3 (1.0mL的2M,2.0mmol)在DMSO(5mL)中的水溶液用 N_2 喷扫5分钟。添加Pd(dppf)C12.二氯甲烷(50mg,0.0612mmol)并用 N_2 喷扫反应另外5分钟。将所得混合物加热至 100°C 并搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,添加水(50mL),在室温下搅拌30分钟,过滤悬浮液并用水洗涤。然后用二氯甲烷溶解残余物。倾析滤液,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩,得到C31(379mg,82%)。LCMS m/z 448.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0598] 步骤2.合成1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S16)

[0599] 将C31(379mg,0.6298mmol)和DABCO(300mg,2.674mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液冷却至 0°C ,向其中添加TFAA(300 μL ,2.158mmol)。将所得混合物温热至室温,再搅拌1小时,然后浓缩至干燥。将残余物溶于最少量的DMSO中,并通过反相色谱法(C18,用含0.1% TFA改性剂的10%至100% CH_3CN 水溶液洗脱)纯化,得到S16双三氟乙酸盐(440mg,90%)。LCMS m/z 542.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0600] 制备S17

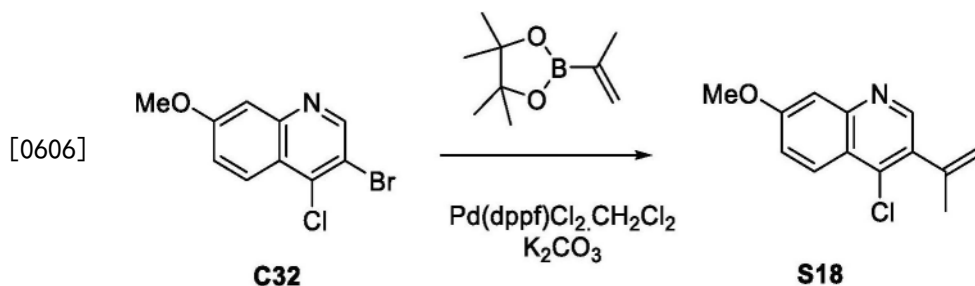
[0601] 1,3-二氯-4-碘-7-甲氧基-异喹啉(S17)



[0603] 如在S8的制备中针对C23所述来制备化合物S17 (相当于C23)。

[0604] 制备S18

[0605] 4-氯-3-异丙烯基-7-甲氧基-喹啉 (S18)

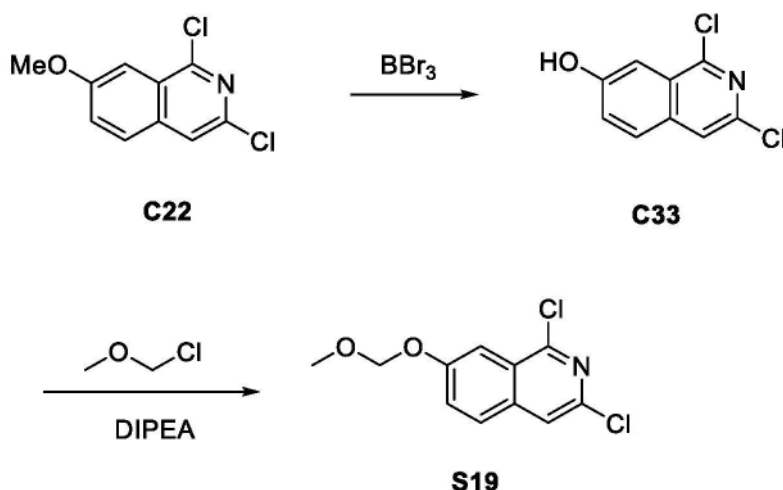


[0607] 合成4-氯-3-异丙烯基-7-甲氧基-喹啉 (S18)

[0608] 将C32 (2.97g, 10.90mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.0mL, 10.64mmol)、K₂CO₃ (6.34g, 45.87mmol) 在1,4-二噁烷 (35mL) 和水 (3mL) 中的悬浮液用N₂喷扫2分钟。Pd(dppf)Cl₂。添加二氯甲烷 (431mg, 0.5278mmol), 将反应加热至70℃并搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释并用二氯甲烷萃取。有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至40% EtOAc/庚烷洗脱进行纯化, 得到S18 (1.78g, 63%), 为无色油状物。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.09 (dd, J=9.3, 0.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 5.35 (p, J=1.6Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 2.13 (dd, J=1.6, 0.9Hz, 3H)。LCMS m/z 233.72 [M+H]⁺

[0609] 制备S19

[0610] 1,3-二氯-7-(甲氧基甲氧基)异喹啉 (S19)



[0611]

[0612] 步骤1. 合成1,3-二氯异喹啉-7-醇 (C33)

[0613] 在0℃下, 将BBr₃的溶液 (150mL的1M的二氯甲烷溶液, 150.0mmol) 滴加到C22 (10g, 43.85mmol) 的溶液中。使所得混合物温热至室温并搅拌18小时。反应完成后, 将混合物冷却至0℃, 用冰淬灭, 并浓缩除去二氯甲烷。添加水, 将混合物用EtOAc (3×500mL) 萃取。用盐水

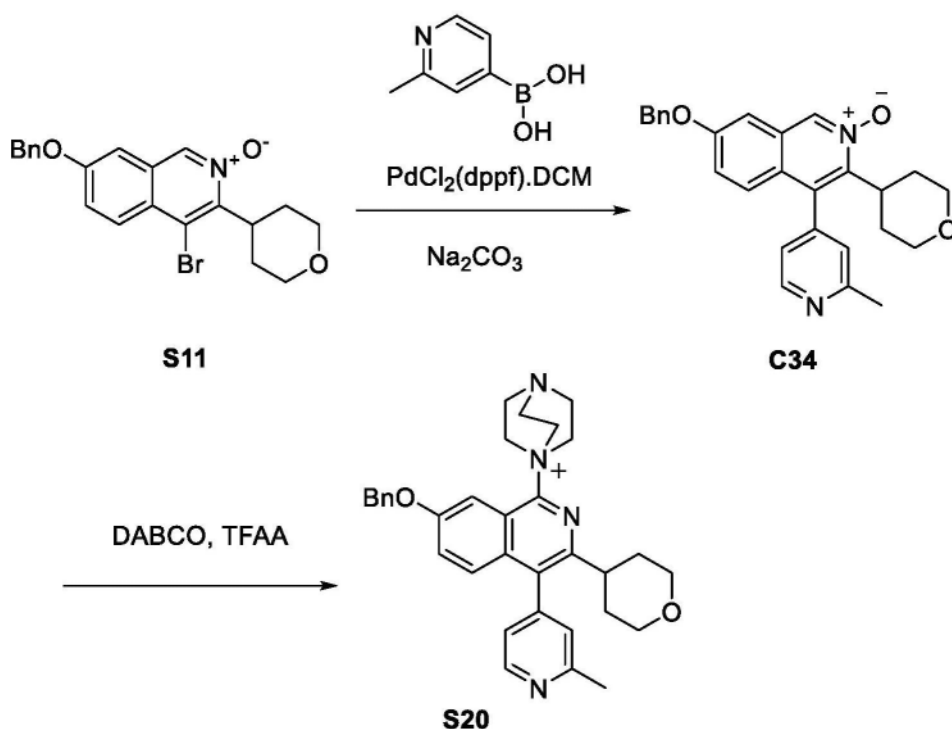
洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到C33 (9.1g, 87%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS m/z 214.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0614] 步骤2. 合成1,3-二氯-7-(甲氧基甲氧基)异喹啉(S19)

[0615] 向C33 (3.0g, 14.02mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中添加DIPEA (15mL, 86.12mmol) 和氯(甲氧基)甲烷 (8mL, 105.3mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。完全转化后,蒸发混合物并通过硅胶色谱法用0%至100% EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到S19 (2.93g, 72%)。LCMS m/z 258.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0616] 制备S20

[0617] 1-(4-氮杂-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S20)



[0619] 步骤1. 合成7-苄氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓(C34)

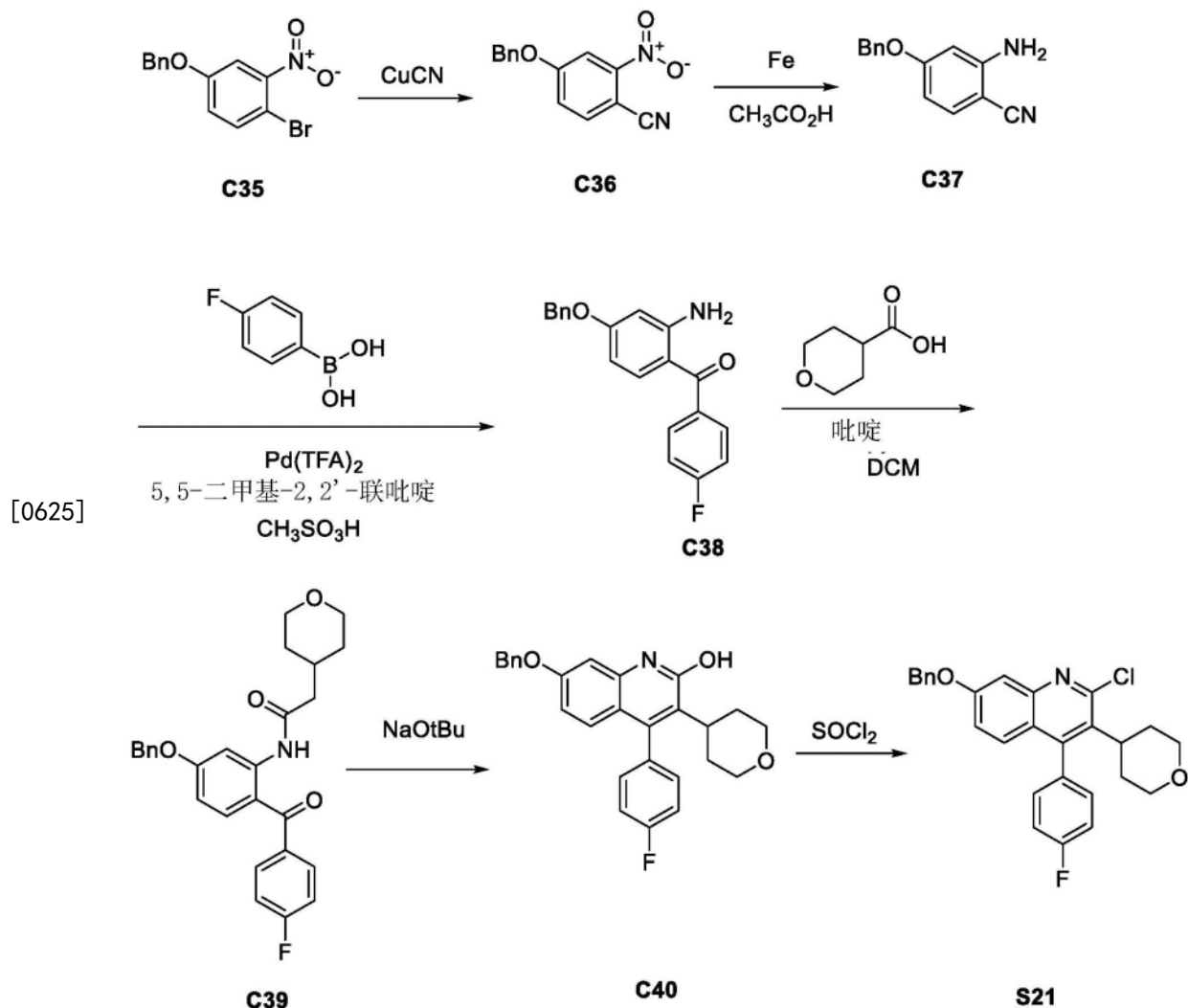
[0620] 将S11 (2.97g, 7.169mmol), (2-甲基-4-吡啶基)硼酸 (1.83g, 13.36mmol) 和 Na_2CO_3 (7mL的2M, 14.0mmol) 在DMSO (60mL) 中的水溶液用 N_2 喷扫5分钟。添加Pd(dppf)Cl₂·二氯甲烷 (400mg, 0.4898mmol), 并且用 N_2 喷扫反应另外5分钟。将所得混合物在100℃加热并搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取三次。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,并减压浓缩,得到C34 (2.6g, 85%),为棕褐色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.65 (dd, $J=5.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.33 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.92 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.82 (dd, $J=11.1, 3.7\text{Hz}$, 2H), 3.06 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 3H), 2.82-2.59 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.42-1.27 (m, 2H)。LCMS m/z 427.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0621] 步骤2. 合成1-(4-氮杂-1-氮杂双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(S20)

[0622] 将C34 (513mg, 1.203mmol) 和DABCO (500mg, 4.457mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液冷却至0℃, 向其中添加TFAA (450μL, 3.237mmol)。将所得混合物温热至室温, 再搅拌1小时, 然后浓缩至干燥。将残余物溶于最少量的DMSO中, 并通过反相色谱法 (C18, 用含0.1% TFA改性剂的10%至100%CH₃CN水溶液洗脱) 纯化, 得到S20双三氟乙酸盐 (930mg, 99%), 为灰白色固体。LCMS *m/z* 521.35 [M+H]⁺

[0623] 制备S21

[0624] 7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉 (S21)



[0626] 步骤1. 合成4-苄氧基-2-硝基-苄腈 (C36)

[0627] 将CuCN (4.6507g, 51.926mmol) 添加到C35 (8.0g, 25.963mmol) 的DMF (100mL) 的搅拌溶液中。将所得混合物在150℃加热并搅拌3小时。反应完成后, 将混合物冷却至室温。将反应混合物用水 (200mL) 稀释并用EtOAc (2x100mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈淡灰色固体的粗C36 (6g, 91%), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.1 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.44, 1H), 7.61 (dd, J=2.48, 8.68Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.04Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 5.34 (s, 2H)。

[0628] 步骤2. 合成2-氨基-4-苄氧基-苄腈 (C37)

[0629] 将C36 (3g, 11.800mmol) 在乙酸 (13mL) 中的溶液冷却至0℃, 并向其中添加铁粉

(13.179g, 236.00mmol)。使反应温热至室温并搅拌2小时。反应完成后,通过硅藻土过滤反应混合物。经 Na_2CO_3 溶液稀释残余物,并用EtOAc (3×50mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,得到呈白色固体的粗C37 (2.3g, 87%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.37-7.25 (m, 6H), 6.38 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37 (s, 2H)。

[0630] 步骤3. 合成(2-氨基-4-苄氧基-苯基)-(4-氟苯基)甲酮(C38)

[0631] 在 N_2 和室温下,向C37 (16g, 71.346mmol) 和(4-氟苯基)硼酸(19.965g, 142.69mmol) 在2-MeTHF (160mL) 和水(80mL) 的搅拌溶液中添加5,5'-二甲基-2,2'-二吡啶基(1.3145g, 7.1346mmol)、Pd(TFA) $_2$ (1.1860g, 3.5673mmol) 和甲磺酸(46.298mL, 713.46mmol)。将所得混合物在80摄氏度下加热,并搅拌30小时。反应完成后,经 Na_2CO_3 溶液淬灭反应混合物,并用EtOAc (2×200mL) 萃取。用水(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至10%EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到C38 (18.375g, 80%),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (s, 2H)。

[0632] 步骤4. 合成N-[5-苄氧基-2-(4-氟苯甲酰基)苯基]-2-四氢吡喃-4-基-乙酰胺(C39)

[0633] 将催化量的DMF添加到 SOCl_2 (4.6649g, 2.8601mL, 39.210mmol) 和2-四氢吡喃-4-基乙酸(3.3917g, 23.526mmol) 的混合物中。将所得混合物回流1小时。酰氯完全形成后,蒸发反应混合物,然后溶解于二氯甲烷(30mL) 中。在0℃下,将该悬浮液添加到C38 (6.3g, 19.605mmol) 和吡啶(7.7538g, 7.9282mL, 98.025mmol) 在二氯甲烷(147mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。用1NHC1淬灭反应,并用二氯甲烷(100mL) 萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层,并蒸发至干。将残余物通过硅胶色谱法用0%-20%EtOAc/庚烷洗脱进行纯化,得到C39 (7.4g, 84%),为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.50 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.64 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.43 (td, $J=11.8, 2.1\text{Hz}$, 2H), 2.39 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.17 (dp, $J=11.6, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.44 (dd, $J=12.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H)。LCMS m/z 448.3[M+H] $^+$

[0634] 步骤5. 合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-2-醇(C40)

[0635] 向C39 (6g, 13.408mmol) 在甲苯(125mL) 中的搅拌溶液中添加NaOtBu (3.8657g, 40.224mmol)。反应混合物回流16小时。反应完成后,蒸发反应混合物。将残余物用二氯甲烷(300mL) 稀释,用水洗涤。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用30%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到C40 (3.2g, 49%),为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 7.45-7.27 (m, 8H), 6.92 (d, $J=2.28\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8.92\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.78 (d, $J=9.64\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J=11.24\text{Hz}$, 2H), 2.50 (d, $J=21.4, 3\text{H}$) 1.22 (d, $J=8.68\text{Hz}$, 2H)。LCMS m/z 430.0[M+H] $^+$

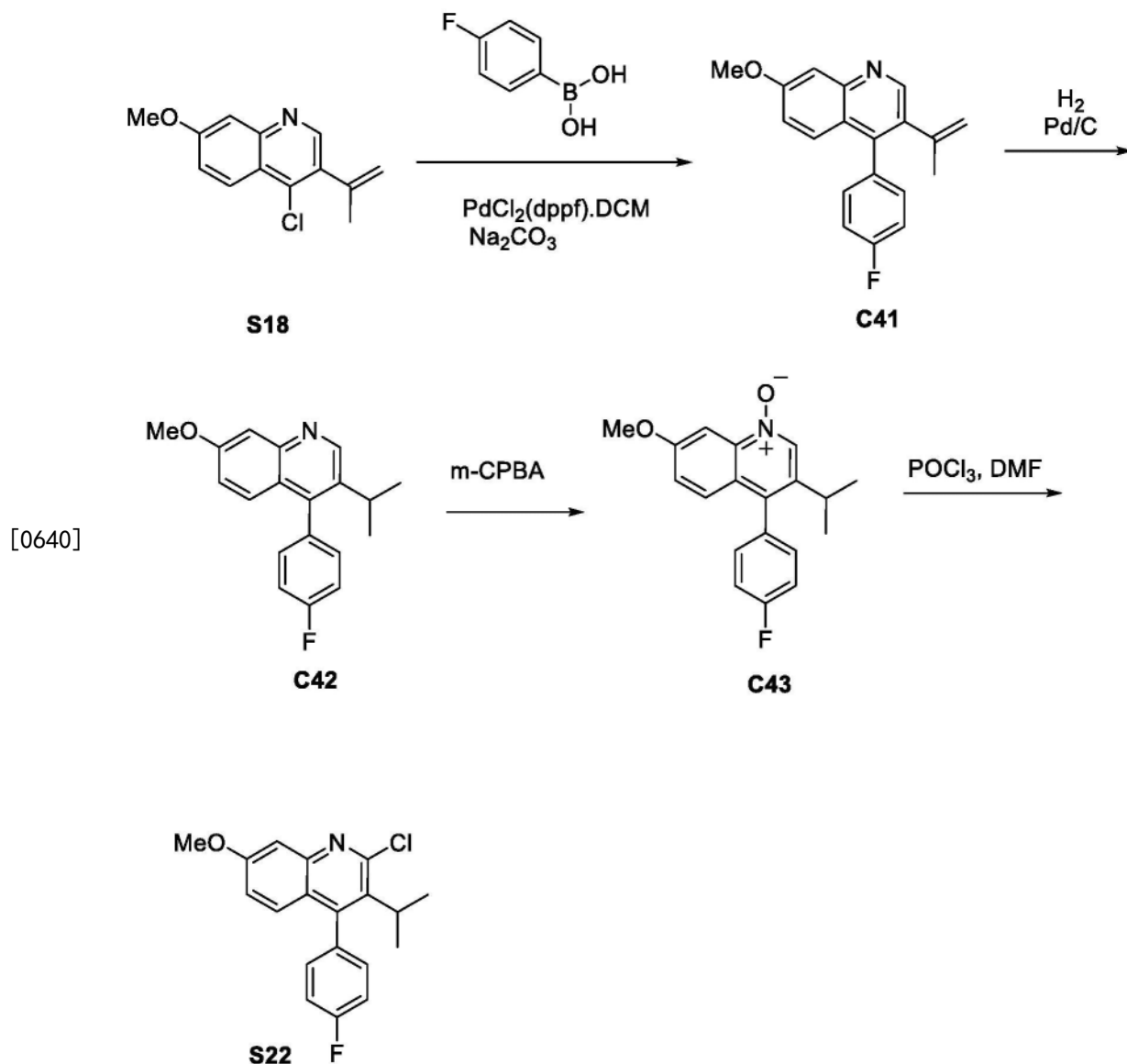
[0636] 步骤6. 合成7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉(S21)

[0637] 将C40 (300mg, 0.6985mmol) 在甲苯(1.5mL) 中的溶液冷却至0℃,向其中添加 SOCl_2 (831.01mg, 0.5095mL, 6.9850mmol),随后添加催化量的DMF。将所得混合物加热至80℃并搅拌3小时。反应完成后,蒸发反应混合物。将残余物用二氯甲烷(20mL) 稀释,用饱和 NaHCO_3 溶

液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用 20% EtOAc/己烷洗脱进行纯化, 得到 S21 (300mg, 89%), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-7.33 (m, 10H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.03 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.62 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.07 (s, 4H), 1.44 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H)。LCMS m/z 448.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0638] 制备 S22

[0639] 合成 2-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-喹啉 (S22)



[0641] 步骤1. 合成 4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-7-甲氧基-喹啉 (C41)

[0642] 将 S18 (3g, 12.581mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (2.1124g, 15.097mmol)、 K_2CO_3 (3.4775g, 25.162mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (8mL) 中的悬浮液用 N_2 喷扫 30 分钟。在 N_2 下添加 PCy_3 (352.81mg, 1.2581mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0177g, 0.8807mmol), 将反应在 100°C 加热并搅拌 18 小时。反应完成后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 用 EtOAc (80mL) 洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用 0% 至 100% EtOAc/己烷洗脱进行纯化, 得到 C41 (4g, 95%), 为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.76 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.19-7.13 (m,

2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。
LCMS m/z 294.0 [M+H]⁺

[0643] 步骤2. 合成4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-喹啉 (C42)

[0644] 在N₂下, 将Pd (50mg, 0.4698mmol) 添加S18 (1.3g, 4.432mmol) 的EtOH (20mL) 溶液中。将所得混合物在室温下在H₂气球下搅拌18小时。将反应混合物通过硅藻土短柱过滤, 并减压浓缩, 得到C42 (1.26g, 92%) LCMS m/z 295.32 [M+H]⁺

[0645] 步骤3. 合成4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-1-氧桥-喹啉-1-鎓 (C43)

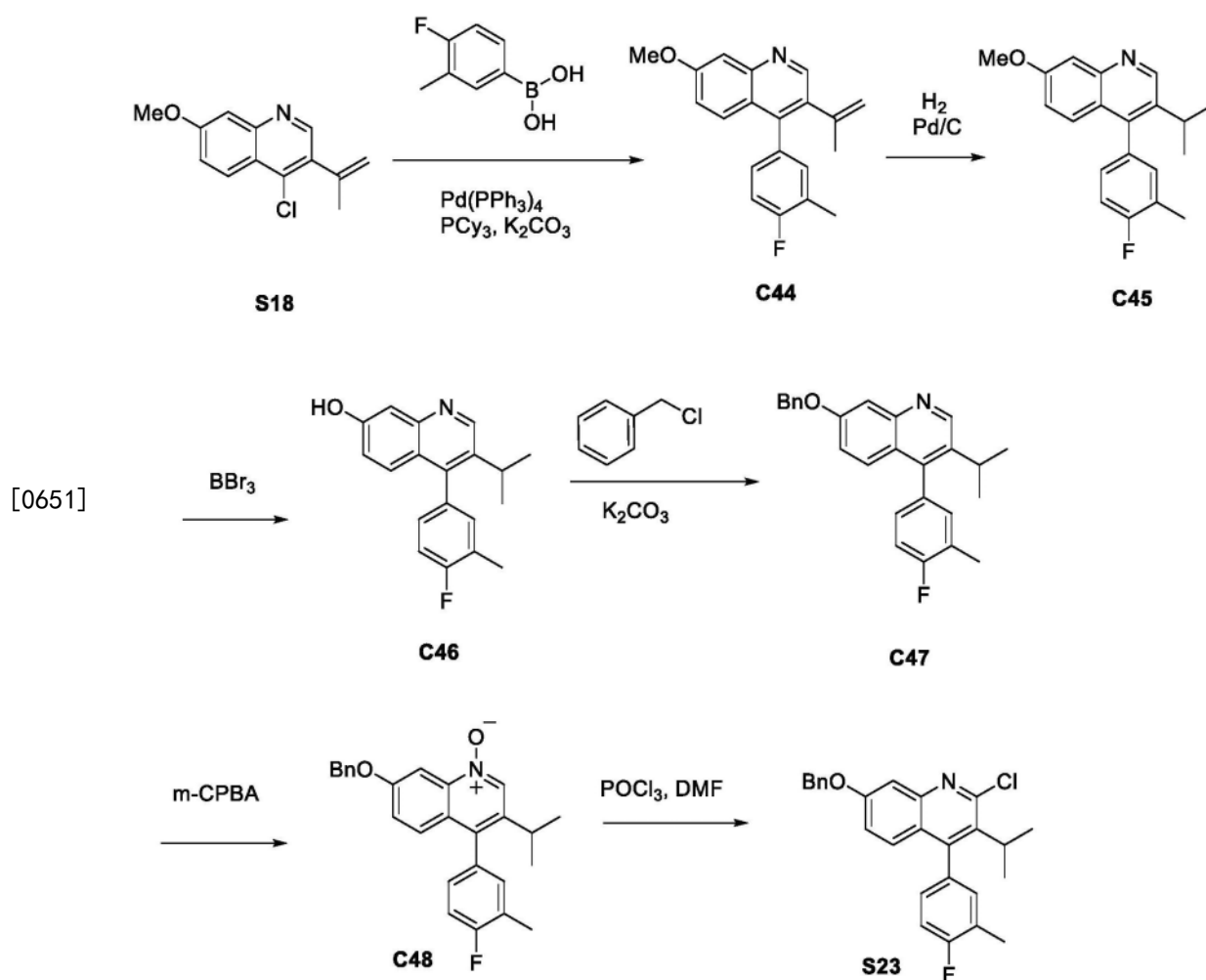
[0646] 向C42 (1.36g, 4.370mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 的溶液中添加m-CPBA (1.54g, 8.924mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 用饱和NaHCO₃溶液洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至20% MeOH/二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到C43 (1.05g, 69%) ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 5H), 7.06 (dd, J=9.2, 2.7Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.80 (七重峰, J=7.0Hz, 1H), 1.13 (d, J=7.0Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -113.33. LCMS m/z 312.49 [M+H]⁺

[0647] 步骤4. 合成2-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-喹啉 (S22)

[0648] 在0℃下, 将POCl₃ (600μL, 6.437mmol) 和DMF (150μL, 1.937mmol) 以逐滴方式连续添加到C43 (0.731g, 2.113mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 的溶液中。使所得混合物温热至室温并搅拌18小时。经Na₂CO₃的水溶液稀释反应混合物, 并用二氯甲烷萃取。经MgSO₄干燥有机层, 过滤并减压浓缩, 得到S22 (695.4mg, 85%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.28 (dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 4H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.22-2.98 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 6H)。¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -113.52. LCMS m/z 329.66 [M+H]⁺

[0649] 制备S23

[0650] 7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉 (S23)



[0652] 步骤1.合成4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙烯基-7-甲氧基-喹啉(C44)

[0653] 将S18(3.22g,13.78mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(5.3g,34.43mmol,和 Na_2CO_3 (5.9g,55.67mmol)在DMF(30mL)中的悬浮液用 N_2 喷扫2分钟。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (811mg,0.7018mmol),并将所得混合物在120℃下加热并搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用10%至90%EtOAc/己烷洗脱,得到C44(3.6g,66%)。LCMS m/z 307.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0654] 步骤2.合成4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-喹啉(C45)

[0655] 在 N_2 下,将Pd(131.57mg,1.2363mmol)添加C44(380mg,1.2363mmol)在EtOH(7mL)的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOH洗涤并减压浓缩,得到C45(380mg,99%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0656] 步骤3.合成4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉-7-醇(C46)

[0657] 在0℃下,将 BBr_3 的溶液(56.566mL 1M二氯甲烷溶液,56.566mmol)滴加到C45(2.5g,8.0808mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中。将所得混合物在60℃下加热4小时。浓缩反应混合物,用饱和盐水中中和。 NaHCO_3 溶液并用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至70%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到C46(1.8g,63%)。LCMS m/z 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0658] 步骤4. 合成7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉(C47)

[0659] 在室温下,向搅拌的C46(2g,6.7716mmol)的DMF(10mL)溶液中添加 K_2CO_3 (2.3397g, 16.929mmol),然后添加苄基氯(1.0286g,0.9351mL,8.1259mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(10mL)淬灭并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至20%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到C47(1.65g,62%),为白色固体。LCMS m/z 387.6 $[M+H]^+$

[0660] 步骤5. 合成7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-1-氧桥-喹啉-1-鎓(C48)

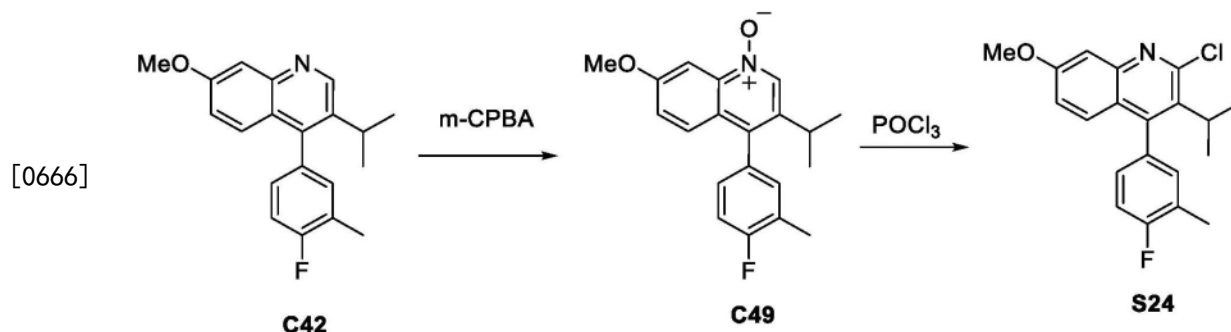
[0661] 向C47(650mg,1.6862mmol)在二氯甲烷(15mL)的溶液中添加m-CPBA(581.96mg, 3.3724mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18小时。用EtOAc稀释反应混合物,用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。然后用10%二氯甲烷的戊烷溶液研磨残余物,并浓缩,得到C48(550mg,69%),为灰白色固体。LCMS m/z 386.2 $[M+H]^+$

[0662] 步骤6. 合成7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉(S23)

[0663] 在0℃下,将 $POCl_3$ (840.25mg,0.5108mL,5.4800mmol)和DMF(100.14mg,0.1061mL, 1.3700mmol)以逐滴方式连续添加到C48(550mg,1.3700mmol)在二氯甲烷(6mL)的溶液中。使所得混合物温热至室温并在此温度下搅拌18小时。反应完成后,减压蒸发溶剂,将残余物用饱和 Na_2CO_3 溶液(10mL)洗涤并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用5%至10%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到S23(500mg,81%),为灰白色固体。LCMS m/z 420.49 $[M+H]^+$

[0664] 制备S24

[0665] 4-氯-3-异丙基-2-甲基-喹啉-7-醇(S24)



[0667] 步骤1. 合成4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-1-氧桥-喹啉-1-鎓(C49)

[0668] 向C42(85mg,0.2747mmol)在二氯甲烷(5mL)的溶液中添加m-CPBA(185mg, 0.8255mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应用饱和 $NaHCO_3$ 溶液淬灭并用二氯甲烷萃取。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至10%MeOH/二氯甲烷洗脱进行纯化,得到C49(85mg,95%)。 1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 8.61(s,1H),8.12(d, $J=2.6$ Hz,1H),7.28(d, $J=9.2$ Hz,1H),7.22-6.99(m,4H),4.02(s,3H),2.90(p, $J=6.9$ Hz,1H),2.37(d, $J=2.0$ Hz,3H),1.21(dd, $J=6.9,3.8$ Hz,6H)ppm。LCMS m/z 326.59 $[M+H]^+$

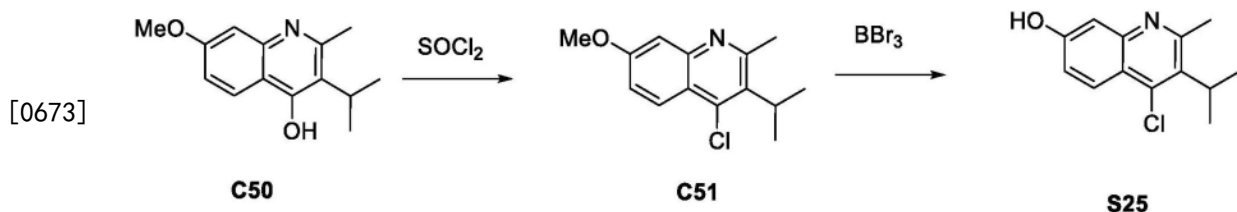
[0669] 步骤2. 合成2-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-喹啉(S24)

[0670] 将C49(80mg,0.2459mmol)和 $POCl_3$ (1120 μ L,1.287mmol)在 $CHCl_3$ (1.5mL)中的混合

物在80℃微波处理3小时。反应完成后,反应混合物用水淬灭。然后添加饱和NaHCO₃水溶液,将混合物用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到S24(70mg,83%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.40(d,J=2.4Hz,1H),7.23-6.97(m,5H),3.95(s,3H),3.22(s,1H),2.38(d,J=2.0Hz,3H),1.45-1.29(m,6H) ppm.LCMS m/z 344.55[M+H]⁺

[0671] 制备S25

[0672] 4-氯-3-异丙基-2-甲基喹啉-7-醇(S25)



[0674] 步骤1.合成4-氯-3-异丙基-7-甲氧基-2-甲基-喹啉(C51)

[0675] 将C50(1.0g,4.324mmol)和SOCl₂(10mL,137.1mmol)在DMF(500μL,6.457mmol)中的混合物在80℃微波处理2小时。反应完成后,浓缩反应混合物。将残余物用冷水和饱和NaHCO₃溶液,直到形成沉淀。将固体过滤,用水洗涤并干燥,得到C51(1.0g,93%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ8.12(d,J=9.3Hz,1H),7.32(d,J=2.6Hz,1H),7.21(dd,J=9.2,2.6Hz,1H),3.96(s,3H),2.82(s,3H),1.50(d,J=7.2Hz,6H) ppm.LCMS m/z 250.23[M+H]⁺

[0676] 步骤2.合成4-氯-3-异丙基-2-甲基-喹啉-7-醇(S25)

[0677] 在0℃和N₂下,将BBr₃的溶液(15mL的1M的二氯甲烷溶液,15.00mmol)逐滴添加到C51(900mg,3.604mmol)的无水二氯甲烷(50mL)溶液中。将所得混合物温热至室温并搅拌60小时。反应完成后,将混合物冷却至0℃,用冷水淬灭,蒸发除去二氯甲烷。添加水并将混合物用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以得到S25(650mg,75%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.51(s,1H),8.29(d,J=9.3Hz,1H),7.57-7.31(m,2H),3.69(s,1H),2.92(s,3H),1.45(d,J=7.2Hz,6H) ppm.LCMS m/z 236.19[M+H]⁺

[0678] 制备S26

[0679] 7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)喹啉(S26)



[0682] 向C52 (30g, 150.57mmol) 和梅尔德拉姆氏酸 (Meldrum's acid) (25.607g, 177.67mmol) 在EtOH (30mL) 的悬浮液中添加原甲酸三甲酯 (18.854g, 177.67mmol)。将所得混合物加热回流1小时。将反应混合物冷却至室温, 并继续搅拌2小时。过滤悬浮液, 固体残余物在无水EtOH (150mL) 中搅拌2小时。通过过滤收集固体残余物, 并在真空中干燥, 得到C53 (50g, 92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (d, J=14.4Hz, 1H), 8.61 (d, J=14.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.12 (dd, J=8.2,

2.1Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.68 (s, 6H)。LCMS m/z 354.0 $[M+H]^+$

[0683] 步骤2. 合成7-苄氧基-1H-喹啉-4-酮 (C54)

[0684] 将C53 (50g, 141.50mmol) 和联苯-联苯醚 (100mL) 的搅拌混合物在220℃加热30分钟。将反应混合物冷却至室温, 用己烷 (50mL) 稀释, 直至形成沉淀。通过过滤收集固体残余物, 并用己烷洗涤, 得到C54 (30g, 79%), 为白色固体。LCMS m/z 252.0 $[M+H]^+$

[0685] 步骤3. 合成7-苄氧基-3-溴-1H-喹啉-4-酮 (C55)

[0686] 向C54 (1g, 3.9796mmol) 在无水DMF (4mL) 的悬浮液中添加吡啶 (978mg, 1.00mL, 12.364mmol)。将混合物冷却至-16℃, 在5分钟内加入三溴化吡啶鎓 (905mg, 2.8297mmol)。搅拌1小时后, 温度从-16℃升至-8℃, 添加更多的三溴化吡啶鎓 (249mg, 0.7786mmol)。再过1小时后, 当温度从-8℃升至-6℃时, 再次添加更多的三溴化吡啶鎓 (220mg, 0.6879mmol)。将所得混合物再搅拌1小时。添加NaOAc (1.35g, 16.457mmol), 然后添加水 (40mL)。将混合物在0℃下搅拌10分钟, 然后过滤固体, 用水 (5×10 mL) 洗涤, 真空干燥, 得到C55 (1.3g, 96%), 为黄色固体。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 5.21 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.38 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 12.01-12.12 (m, 1H); LCMS m/z 330.0 $[M+H]^+$

[0687] 步骤4. 合成7-苄氧基-3-溴-4-氯-喹啉 (C56)

[0688] 向C55 (11.59g, 33.347mmol) 在SOCl₂ (97.860g, 60mL, 822.55mmol) 的悬浮液中添加DMF (28.320mg, 0.03mL, 0.3874mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌1.5小时。反应完成后, 添加甲苯 (2×75 mL) 共蒸发SOCl₂。将残余物用饱和NaHCO₃溶液 (3×150 mL) 稀释并用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取。用盐水 (2×100 mL) 洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在CH₃CN (50mL) 中研磨, 在室温下搅拌3小时。滤出残余物, 用MTBE (2×5 mL) 洗涤, 真空干燥, 得到C56 (10.91g, 91%), 为米色固体。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.33 (s, 2H), 7.31-7.46 (m, 3H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.56-7.63 (m, 1H), 8.15 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H); LCMS m/z 348.0 $[M+H]^+$

[0689] 步骤5. 合成7-苄氧基-4-氯-3-异丙烯基-喹啉 (C57)

[0690] 将C56 (6g, 15.490mmol)、三氟(异丙烯基)硼酸钾 (2.5214g, 17.039mmol)、K₂CO₃ (6.4224g, 46.470mmol) 在1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (10mL) 中的悬浮液用N₂喷扫30分钟。添加Pd(dppf)Cl₂·二氯甲烷 (1.2650g, 1.5490mmol), 并将反应在100℃加热18小时。将反应混合物冷却至室温, 通过Celite®过滤, 用EtOAc洗涤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至10%EtOAc/己烷洗脱进行纯化, 得到C57 (4.3g, 84%), 为白色固体。LCMS m/z 310.0 $[M+H]^+$

[0691] 步骤6. 合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-喹啉 (C58)

[0692] 将C57 (6g, 19.368mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (3.2520g, 23.242mmol) 和K₂CO₃ (5.3535g, 38.736mmol) 在1,4-二噁烷 (60mL) 和H₂O (10mL) 中的混合物用N₂喷扫10分钟。在N₂下依次添加d(PPh₃)₄ (1.5667g, 1.3558mmol) 和PCy₃ (543.13mg, 1.9368mmol), 并将反应在90℃下加热18小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 用EtOAc洗涤, 减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至20%EtOAc/己烷洗脱进行纯化, 得到C58 (6g, 79%), 为白色固体。LCMS m/z 370.3 $[M+H]^+$

[0693] 步骤7. 合成2-[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基]丙-1-醇 (C59)

[0694] 在0℃下,将9-BBN(54.192mL的0.5M,27.096mmol)滴加到C58(4.4g,7.7416mmol)的THF(44.000mL)溶液中。1小时后,在0℃下滴加更多的9-BBN(23.224mL的0.5M,11.612mmol)。在室温下继续再搅拌1小时,在0℃下加入另一批9-BBN(30.966mL的0.5M,15.483mmol),将所得混合物在室温下搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物冷却至0℃。以滴加方式连续添加NaOH水溶液(10.529mL的1M,10.529mmol)和H₂O₂(26.333g,23.723mL,232.25mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2小时。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(3×25mL)洗涤。将有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用60%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到C59(2.8g,90%),为粘性淡黄色胶状物。LCMS m/z 388.0[M+H]⁺

[0695] 步骤8.合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)喹啉(C60)

[0696] 在0℃下,将NaH(891.91mg,60%w/w,22.300mmol)添加到C59(1.8g,4.4600mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在此温度下搅拌30分钟,然后添加CH₃I(2.5322g,1.1106mL,17.840mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将混合物用饱和NH₄Cl溶液(10mL)稀释并用二氯甲烷(20mL)萃取。经Na₂SO₄干燥有机层,过滤,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用30%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到纯C60(1.1g,61%),为粘性黄色胶状物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.91(s,1H),7.54-7.47(m,3H),7.37(dt,J=27.9,7.4Hz,7H),7.23(dd,J=9.4,2.5Hz,1H),7.15(d,J=9.2Hz,1H),5.29(s,2H),3.54(t,J=8.5Hz,1H),3.45(dd,J=9.5,6.7Hz,1H),3.12(s,3H),1.18(d,J=6.9Hz,3H)。LCMS m/z 402.0[M+H]⁺

[0697] 步骤9.合成7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)-1-氧桥-喹啉-1-鎓(C61)

[0698] 在0℃下,向C60(1.1g,2.7399mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加m-CPBA(709.21mg,4.1098mmol),将所得混合物在室温下搅拌3小时。用二氯甲烷(10mL)稀释反应混合物,用饱和Na₂CO₃溶液(25mL)、水(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到C61(1g,83%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.71(s,1H),8.07(d,J=2.7Hz,1H),7.51(d,J=7.1Hz,2H),7.45-7.37(m,4H),7.41-7.31(m,4H),7.23(d,J=9.2Hz,1H),5.33(s,2H),3.52(dd,J=9.6,7.7Hz,1H),3.41(dd,J=9.6,6.3Hz,1H),3.13(s,3H),1.14(d,J=7.0Hz,3H)。LCMS m/z 418.0[M+H]⁺

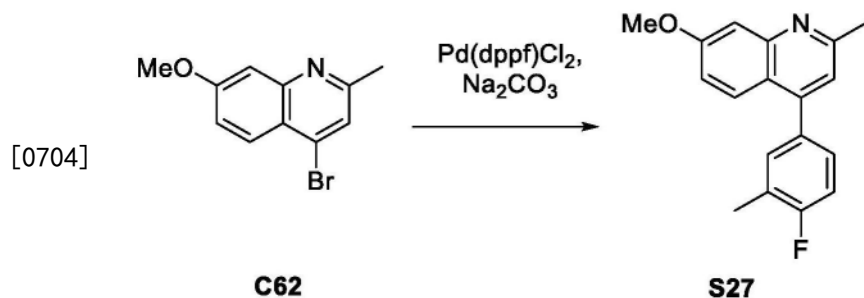
[0699] 步骤10.合成7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)喹啉(S26)

[0700] 将POCl₃(293.81mg,0.1786mL,1.9162mmol)和催化量的DMF以逐滴方式连续添加到C61(400mg,0.9581mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在80℃加热并搅拌2小时。

[0701] 反应完成后,蒸发反应混合物,用EtOAc(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃(20mL)溶液洗涤。经无水Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法用10%EtOAc/己烷洗脱进行纯化,得到S26(350mg,82%),为黄色胶状物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.53-7.30(m,10H),7.25(dd,J=9.3,2.6Hz,1H),7.03(d,J=9.3Hz,1H),5.30(s,2H),3.78(s,1H),3.51(s,1H),3.10(s,3H),1.23(s,3H)。LCMS m/z 436.0[M+H]⁺

[0702] 制备S27

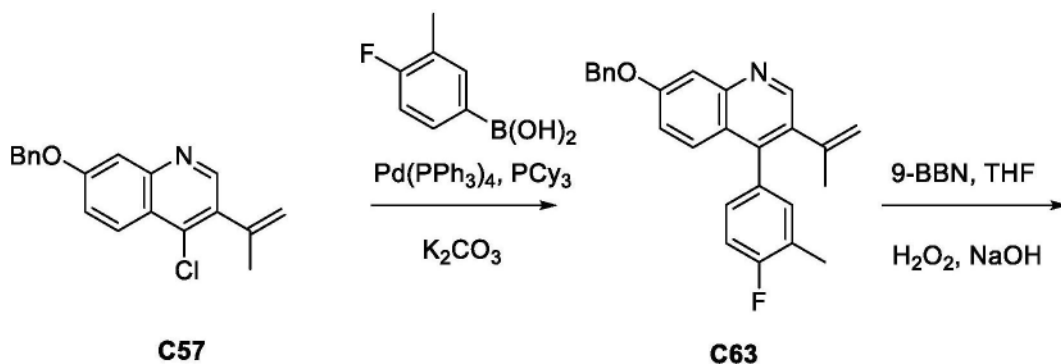
[0703] 4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-甲氧基-2-甲基-喹啉(S27)



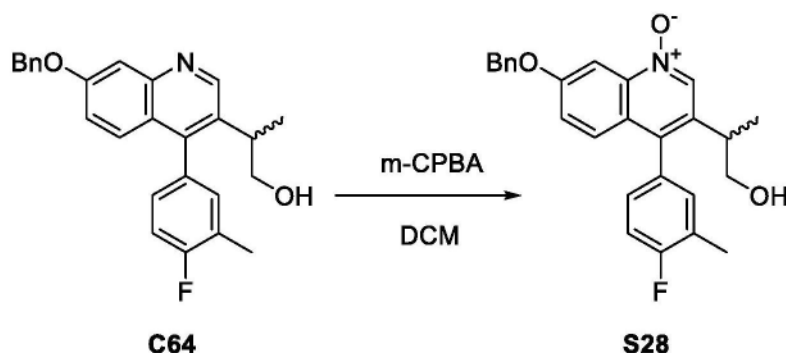
[0705] 在氮气下,向C62(150mg,0.5950mmol)和(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(140mg,0.9094mmol)在DMF(3mL)的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(25mg,0.03061mmol)。然后,添加Na₂CO₃的水溶液(600μL的2M,1.2mmol),并在微波反应器中在110℃下加热反应30分钟。用水(30mL)稀释反应混合物并过滤。通过硅胶色谱法(10-60%EtOAc/庚烷)纯化,得到S27(149mg,88%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.73(d,J=9.2Hz,1H),7.44(d,J=2.6Hz,1H),7.34-7.29(m,1H),7.28-7.24(m,1H),7.20-7.05(m,3H),3.98(s,3H),2.75(s,3H),2.39(d,J=2.0Hz,3H)。LCMS m/z 281.93[M+H]⁺

[0706] 制备S28

[0707] 2-[7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-氧桥-喹啉-1-鎓-3-基]丙-1-醇(S28)



[0708]



[0709] 步骤1.7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙烯基-喹啉(C63)

[0710] 向C57(3.5g,9.3209mmol)在1,4-二噁烷(50mL)的溶液中添加(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(1.7219g,11.185mmol)和K₂CO₃(2.5764g,18.642mmol)在水(10mL)中的溶液。将反应混合物用氮气吹扫30分钟,然后添加PCy₃(261.39mg,0.9321mmol)和Pd(PPh₃)₄(754.00mg,0.6525mmol)。将反应在100℃下加热18小时。混合物通过硅藻土短柱过滤,用

EtOAc (150mL) 洗涤并浓缩。通过硅胶色谱法 (15%EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C63 (2.9g, 68%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。LCMS m/z 384.0 [M+H]⁺

[0711] 步骤2.2-[7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-喹啉基]丙-1-醇 (C64)

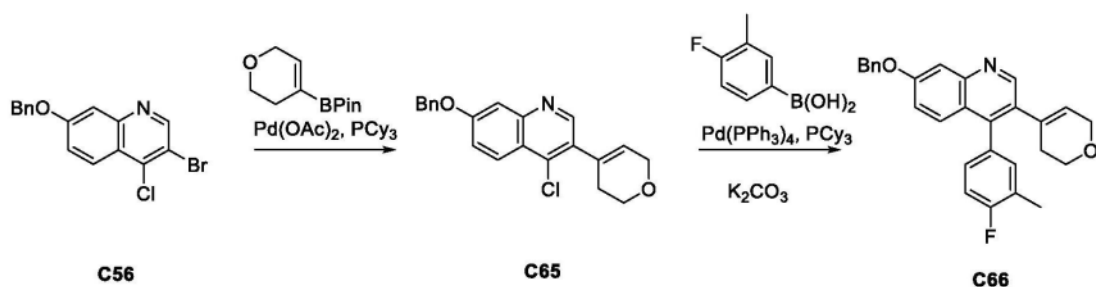
[0712] 在0℃下, 向C68 (2.9g, 6.383mmol) 在无水THF (30mL) 的溶液中滴加9-BBN (44.680mL的0.5M, 22.34mmol) 在THF中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 随后在0℃下滴加另一量的9-BBN溶液 (19.149mL的0.5M, 9.5745mmol) 在THF中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时以上, 并在0℃下添加另一份9-BBN (25.532mL的0.5M, 12.766mmol) 在THF中的溶液。将反应在室温下再搅拌18小时。将反应混合物冷却至0℃, 逐滴添加NaOH水溶液 (8.7mL的1M, 8.7000mmol), 随后逐滴添加H₂O₂ (5.8442g, 17.55mL, 51.544mmol)。将反应混合物在0℃搅拌45分钟, 温热至室温, 再搅拌1小时。混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 依次用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (60%EtOAc/己烷) 纯化, 得到C64 (4g, 94%), 为淡黄色固体。LCMS m/z 402.0 [M+H]⁺

[0713] 步骤3.2-[7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-氧桥-喹啉-1-鎓-3-基]丙-1-醇 (S28)

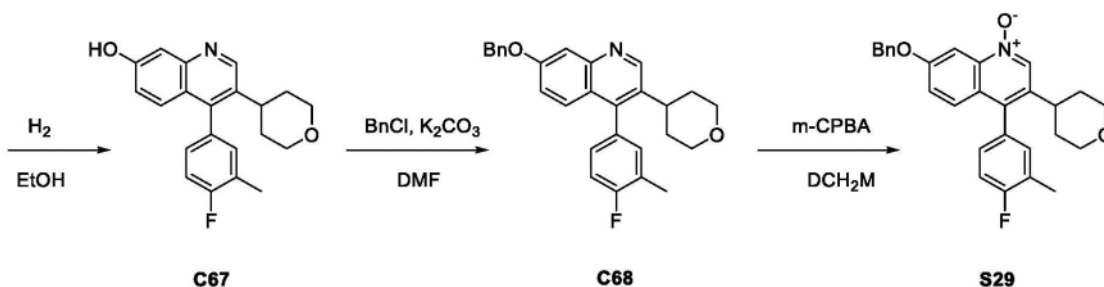
[0714] 在0℃下, 向C64 (4g, 5.9780mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 的溶液中添加m-CPBA (1.4737g, 6.5758mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。用二氯甲烷 (50mL) 稀释反应混合物, 依次经NaHCO₃饱和水溶液 (40mL)、水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤。有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到呈淡棕色固体的S28 (2.2g, 84%), 其无需进一步纯化即可进行处理。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.45-7.12 (m, 8H), 5.32 (s, 2H), 4.73-4.68 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.21-1.09 (m, 3H)。LCMS m/z 418.0 [M+H]⁺

[0715] 制备S29

[0716] 7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-1-鎓 (S29)



[0717]



[0718] 步骤1.7-苄氧基-4-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)喹啉 (C65)

[0719] 向 K_3PO_4 (9.74g, 45.886mmol) 的水 (9mL) 溶液中添加甲苯 (100mL), 将混合物用氮气脱气15分钟。然后, 依次添加C56 (8g, 22.259mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (5.5g, 26.181mmol)、 PCy_3 (1.26g, 4.4931mmol) 和 $Pd(OAc)_2$ (575mg, 2.5612mmol)。将反应在95℃下加热18小时。将混合物冷却至室温, 用EtOAc (600mL) 稀释, 依次用5% $NaHCO_3$ (150mL×3) 水溶液和盐水 (150mL×2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物与庚烷 (50mL) 和乙腈 (30mL) 一起研磨, 过滤并干燥。通过硅胶色谱法 (0-50% EtOAc/二氯甲烷) 纯化, 得到C65 (5.7g, 73%), 为米色固体。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 2.45-2.62 (m, 2H), 3.98 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J=2.6$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.85-5.94 (m, 1H), 7.29-7.58 (m, 7H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H)。LCMS m/z 352.1 $[M+H]^+$

[0720] 步骤2.7-苄氧基-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基) 喹啉 (C66)

[0721] 将C65 (2.9g, 8.2427mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基) 硼酸 (1.5227g, 9.8912mmol)、 K_2CO_3 (2.2783g, 16.485mmol)、 PCy_3 (231.16mg, 0.8243mmol) 在1,4-二噁烷 (26mL) 和水 (3.7mL) 中的悬浮液用氮气脱气10分钟。然后, 添加 $Pd(PPh_3)_4$ (666.76mg, 0.5770mmol), 并将反应混合物在100℃加热12小时。混合物通过**Celite®**短柱过滤, 用EtOAc洗涤。将溶液浓缩并通过硅胶色谱法 (20%-30% EtOAc/己烷) 纯化, 得到C66 (2.5g, 68%), 为白色固体。LCMS m/z 426.0 $[M+H]^+$

[0722] 步骤3.4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-7-醇 (C67)

[0723] 用氮气将C66 (1g, 2.3502mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液脱气5分钟, 并添加10% 钨/碳 (2g, 50% 重量/重量, 9.396mmol)。容器用氢气吹扫, 反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过**Celite®**短柱过滤, 用甲醇 (150mL) 洗涤并浓缩, 得到C67 (600mg, 72%), 为黄色固体。LCMS m/z 337.9 $[M+H]^+$

[0724] 步骤4.7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉 (C68)

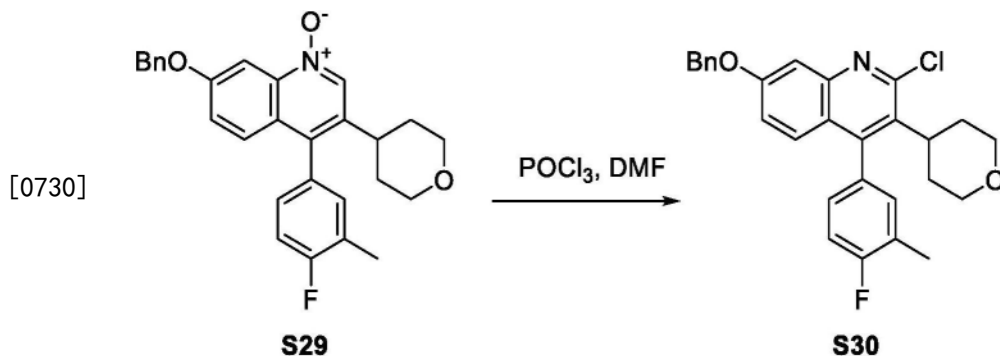
[0725] 向C67 (3.4g, 10.08mmol) 的DMF (45mL) 溶液中添加 K_2CO_3 (3.4818g, 25.193mmol)。然后, 将混合物冷却至0℃, 逐滴添加苄基氯 (1.531g, 1.39mL, 12.09mmol)。将反应在室温下搅拌12小时。在0℃下加入另外的1当量苄基氯和2.5当量 K_2CO_3 , 并将反应温热至室温再进行12小时。混合物用EtOAc (250mL) 稀释, 用冰冷的水 (30mL×4) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到C68 (2.5g, 51%), 为灰白色固体。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.92 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=5.0, 2.3$ Hz, 3H), 7.40 (dd, $J=8.2, 6.5$ Hz, 2H), 7.33 (td, $J=9.5, 8.4, 3.9$ Hz, 2H), 7.23 (dt, $J=9.3, 2.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.88 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.56 (d, $J=13.0$ Hz, 2H)。LCMS m/z 427.9 $[M+H]^+$

[0726] 步骤5.7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-1-鎓 (S29)

[0727] 在0℃下, 向C68 (2.7g, 6.315mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 的溶液中添加m-CPBA (1.35g, 7.831mmol)。将反应在室温下搅拌12小时。混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释, 经 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液 (30mL) 洗涤并浓缩。通过硅胶色谱法 (5% MeOH/二氯甲烷) 纯化, 得到S29 (2.6g, 84%), 为黄色固体。LCMS m/z 444.1 $[M+H]^+$

[0728] 制备S30

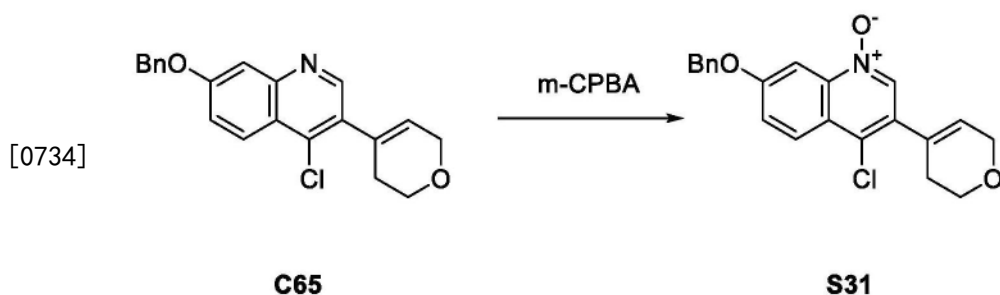
[0729] 7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉(S30)



[0731] 在冰浴中,向S29(2.7g,6.089mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中滴加 POCl_3 (3.7338g,2.27mL,24.351mmol),然后滴加DMF(472.0mg,0.5mL,6.457mmol)。将反应在室温下搅拌18小时。蒸发溶剂并添加 Na_2CO_3 的饱和水溶液(30mL)。用EtOAc(100mL $\times$ 2)萃取混合物,合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(15%EtOAc/己烷)纯化,得到S30(2.5g,89%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.50-7.30(m,8H),7.25(dd, J =9.2,2.7Hz,2H),7.06(d, J =9.2Hz,1H),5.76(s,1H),5.29(s,2H),4.03(q, J =7.0Hz,1H),3.85(d, J =10.9Hz,2H),3.07(s,4H),2.32(d, J =2.0Hz,4H),1.99(s,1H),1.44(d, J =12.6Hz,2H),1.26-1.13(m,1H)。LCMS m/z 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0732] 制备S31

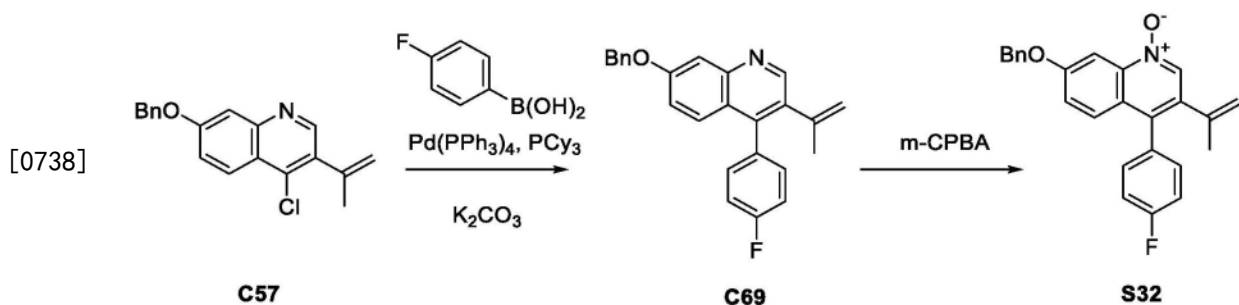
[0733] 7-苄氧基-4-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-氧桥-喹啉-1-鎓(S31)



[0735] 向C65(1g,2.8423mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中添加m-CPBA(589mg,3.410mmol),将混合物在室温下搅拌6小时。添加 Na_2CO_3 的饱和水溶液(20mL)。用二氯甲烷(30mL $\times$ 2)萃取混合物,合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用20%EtOAc/己烷洗涤粗化合物,得到呈白色固体的S31(810mg,72%)。LCMS m/z 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0736] 制备S32

[0737] 7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-1-氧桥-喹啉-1-鎓(S32)



[0739] 步骤1.7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-喹啉(C69)

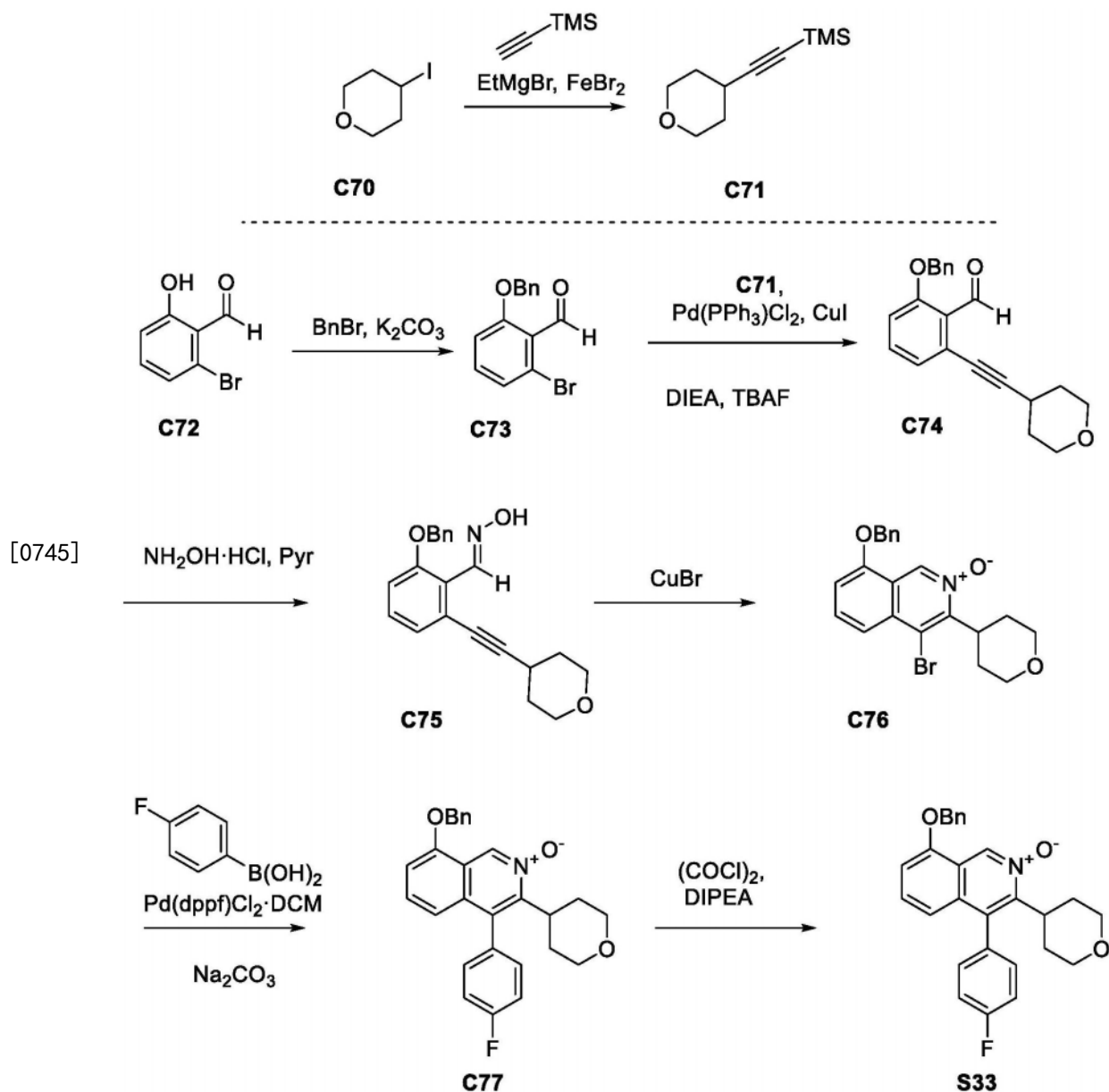
[0740] 将C57 (6.0g, 19.368mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (3.252g, 23.242mmol) 和 K_2CO_3 (5.354g, 38.736mmol) 悬浮在1,4-二噁烷 (60mL) 和水 (10mL) 中。将悬浮液脱气10分钟,并添加 $Pd(PPh_3)_4$ (1.567g, 1.3558mmol) 和 PCy_3 (543mg, 1.9368mmol)。将反应在90℃下加热18小时。混合物通过硅藻土短柱过滤,用EtOAc洗涤并浓缩。通过硅胶色谱法 (10%-20%EtOAc/己烷) 纯化,得到C69,为白色固体。LCMS m/z 370.3[M+H]⁺

[0741] 步骤2.7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-1-氧桥-喹啉-1-鎓 (S32)

[0742] 向C69 (6.0g, 16.241mmol) 在二氯甲烷 (80mL) 的溶液中添加m-CPBA (3.3631g, 19.489mmol), 并将反应在室温下搅拌6小时。浓缩该混合物,并添加 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液。将所得悬浮液搅拌15分钟,过滤固体并干燥,得到S32 (5.2g, 83%)。LCMS m/z 386.3[M+H]⁺

[0743] 制备S33

[0744] 8-苄氧基-1-氯-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉 (S33)



[0746] 步骤1.三甲基(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)硅烷 (C71)

[0747] 在冰浴中,向溴化乙基镁 (120mL 3M, 360.0mmol) 的 Et_2O 溶液和THF (200mL) 的混合

物中滴加乙炔基三甲基硅烷 (50mL, 353.8mmol)。将反应加热回流1小时。将混合物冷却至室温,依次添加NMP (300mL)、4-碘代四氢吡喃 (C70) (50克97%重量/重量, 228.7mmol) 和FeBr₂ (5g, 23.19mmol)。将混合物置于氮气下,并在30℃下搅拌4小时。将MTBE和饱和氯化铵水溶液 (1:1, 800mL) 添加到反应混合物中。用MTBE (20mLx2) 萃取混合物,合并有机相,经Na₂SO₄干燥,通过硅胶短柱过滤并用MTBE冲洗,得到呈琥珀色油状物的C71 (29.5g, 70%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ3.88 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.64 (tt, J=8.4, 4.1Hz, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 0.15 (s, 9H)。

[0748] 步骤2.2-苄氧基-6-溴-苯甲醛 (C73)

[0749] 向C72 (5.25g, 26.12mmol) 和溴甲苯 (3.2mL, 26.90mmol) 在DMF (50mL) 的溶液中添加K₂CO₃ (4.97g, 35.96mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。用EtOAc稀释反应,依次用水 (3x) 和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到C73 (7.35g, 97%),为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ10.50 (s, 1H), 7.54-7.23 (m, 7H), 7.02 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 5.21 (s, 2H)。LCMS m/z 290.8[M+H]⁺

[0750] 步骤3.2-苄氧基-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基) 苯甲醛 (C74)

[0751] 向C71 (25g, 85.87mmol) 和C73 (25g, 137.1mmol) 在1,4-二噁烷 (170mL) 的混合物中依次添加N-异丙基丙-2-胺 (75mL, 535.1mmol)、CuI (840mg, 4.411mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.5g, 3.562mmol) 和TBAF二水合物 (40g, 126.8mmol)。将反应在50℃下加热2小时。将混合物冷却至室温,倒入水 (50mL)、饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 和乙酸乙酯 (500mL) 的混合物中,搅拌10分钟。有机相依次用HCl 1M的水溶液 (100mL×2) 和盐水 (100mL) 洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (0-70% EtOAc/庚烷) 纯化,得到C74 (25g, 91%),为黄色粘性油状物。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ10.65 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.11 (dd, J=7.7, 0.9Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.97 (ddd, J=11.6, 5.9, 3.6Hz, 2H), 3.58 (ddd, J=11.5, 8.2, 3.1Hz, 2H), 2.94 (dt, J=8.3, 4.1Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.80 (dtd, J=13.5, 8.2, 3.6Hz, 2H)。LCMS m/z 321.25[M+H]⁺。

[0752] 步骤4. (1E)-2-苄氧基-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基) 苯甲醛肟 (C75)

[0753] 将盐酸羟胺 (35g, 503.7mmol) 在吡啶 (130mL, 1.607摩尔) 中的混合物在室温下搅拌30分钟,并在20分钟内添加C74 (50g, 156.1mmol) 在乙腈 (500mL) 中的溶液。将悬浮液在室温下搅拌2小时。浓缩反应,向残余物中添加二氯甲烷 (600mL) 和HCl 1M的冷水溶液 (100mL)。将混合物搅拌20分钟,分离有机层,依次用HCl 1M (100mL×2)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 的水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用MTBE (200mL) 研磨并干燥,得到呈白色固体的C75 (40g, 76%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ9.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 5H), 7.22-7.11 (m, 1H), 7.08 (dd, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.95 (ddd, J=11.6, 6.0, 3.6Hz, 2H), 3.56 (ddd, J=11.4, 8.1, 3.1Hz, 2H), 2.91 (dq, J=8.3, 4.1Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H)。LCMS m/z 336.08[M+H]⁺

[0754] 步骤5.8-苄氧基-4-溴-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (C76)

[0755] 向C75 (6.53g, 19.470mmol) 的DMA (50mL) 溶液中添加CuBr (10.86g, 48.622mmol),并将混合物在60℃加热1小时。将反应冷却至0℃,在5分钟内缓慢添加NH₄OH水溶液和水 (2:1, 50mL) 的混合物。悬浮液在室温下搅拌30分钟,过滤固体并用水洗涤。将固体溶解在二氯甲烷中,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并干燥。将残余物用MTBE (35mL) 研磨,过滤,用庚烷洗涤并

干燥,得到呈棕褐色固体的C76 (5.8g,69%)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ8.84 (s,1H),7.69-7.62 (m,2H),7.60-7.50 (m,2H),7.49-7.33 (m,3H),7.32-7.22 (m,1H),5.36 (s,2H),4.08-3.83 (m,3H),3.43 (t,J=11.2Hz,2H),3.07-2.78 (m,2H),1.43 (d,J=12.3Hz,2H)。LCMS m/z 414.1 [M+H]⁺

[0756] 步骤6.8-苄氧基-4-(4-氟苯基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (C77)

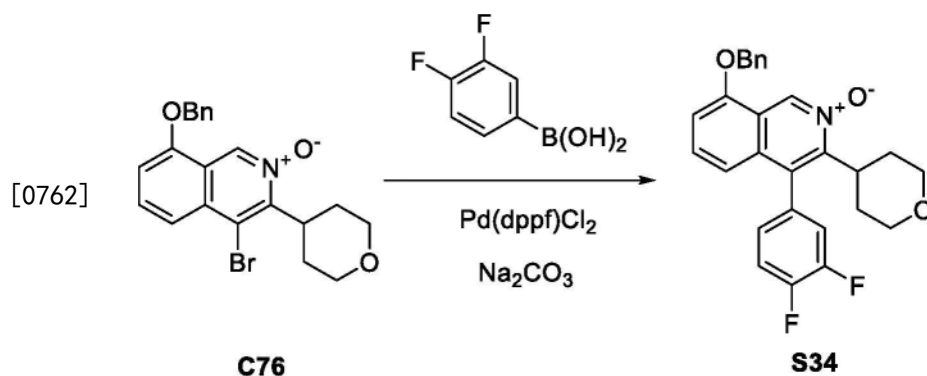
[0757] 向C76 (2.0g,4.828mmol) 和 (4-氟苯基) 硼酸 (1.008g,7.204mmol) 在DMSO (20mL) 的溶液中添加Na₂CO₃水溶液 (7.25mL的2M,14.50mmol) 并将悬浮液用氮气脱气5分钟。然后,添加Pd (dppf) Cl₂·二氯甲烷 (150mg,0.2460mmol),溶液再次用氮气脱气5分钟。将混合物加热至100℃保持3小时。向反应中添加水,将混合物用EtOAc (150mL×3) 萃取。产物在EtOAc中沉淀,过滤有机相并用冷EtOAc洗涤,得到C77 (1.552g,64%)。¹H NMR (300MHz,氯仿-d) δ9.30 (s,1H),7.52-7.37 (m,8H),7.32 (d,J=8.1Hz,1H),7.27-7.23 (m,5H),6.92 (d,J=7.6Hz,1H),6.68 (d,J=8.6Hz,1H),5.27 (s,2H),3.98 (dd,J=11.0,4.0Hz,3H),3.28 (t,J=10.8Hz,1H),1.43 (dd,J=11.4,2.6Hz,1H)。LCMS m/z 430.56 [M+H]⁺

[0758] 步骤7.8-苄氧基-1-氯-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉 (S33)

[0759] 在-78℃下,向C77 (1.2g,2.403mmol) 和DIEA (1.45mL,8.325mmol) 在二氯甲烷 (14mL) 的溶液中逐滴添加草酰氯 (2.7mL的2M,5.4mmol)。将反应搅拌4小时,并使其温热至0℃。添加MeOH (6mL),并将混合物搅拌10分钟。浓缩悬浮液,添加MeOH (5mL),混合物冷却至0℃并保持1小时。过滤固体并用冷MeOH洗涤,得到S33 (639mg,58%),为白色固体。¹H NMR (300MHz,氯仿-d) δ7.60 (d,J=7.4Hz,2H),7.48-7.32 (m,4H),7.25-7.19 (m,4H),7.00 (d,J=7.9Hz,1H),6.85 (dd,J=8.5,0.9Hz,1H),5.32 (s,2H),4.00 (dd,J=11.4,4.3Hz,2H),3.30 (t,J=12.1Hz,2H),2.80-2.65 (m,1H),2.25 (qd,J=12.5,4.4Hz,2H),1.49 (d,J=13.4Hz,2H)。LCMS m/z 448.47 [M+H]⁺

[0760] 制备S34

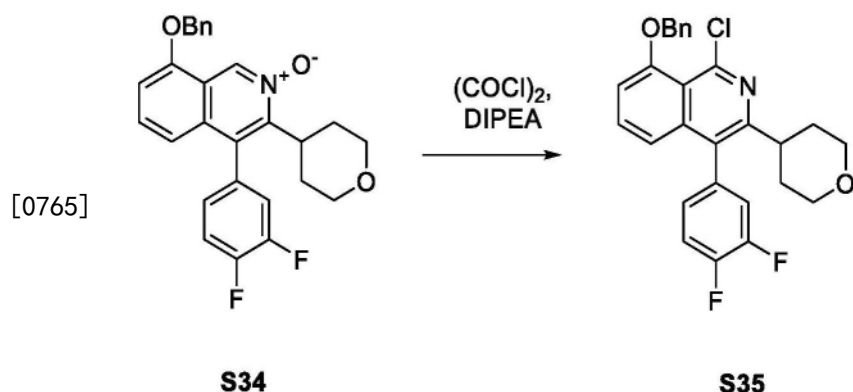
[0761] 8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (S34)



[0763] 向C76 (5.0g,11.83mmol) 和 (3,4-二氟苯基) 硼酸 (2.47g,15.64mmol) 在DMSO (62mL) 的悬浮液中添加水 (11.0mL) 和Na₂CO₃ (3.76g,35.48mmol)。将混合物用氮气脱气5分钟,并添加Pd (dppf) Cl₂ (386.4mg,0.473mmol)。悬浮液再次用氮气脱气5分钟。将反应在100℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,倒入冰冷的盐水中,用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,干燥,过滤,并浓缩。用MTBE研磨该固体并过滤,得到S34 (4.62g,78%),为棕色固体。¹H NMR (300MHz,氯仿-d) δ9.28 (d,J=0.9Hz,1H),7.50-7.27 (m,8H),7.10 (ddd,J=10.4,7.4,2.1Hz,1H),7.00 (ddd,J=8.6,4.3,1.8Hz,1H),6.91 (dd,J

=7.9, 0.7Hz, 1H), 6.64 (dt, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.29 (q, J=11.4, 10.4Hz, 3H), 2.67 (d, J=31.8Hz, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.31-1.22 (m, 1H)。LCMS m/z 448.42 [M+H]⁺

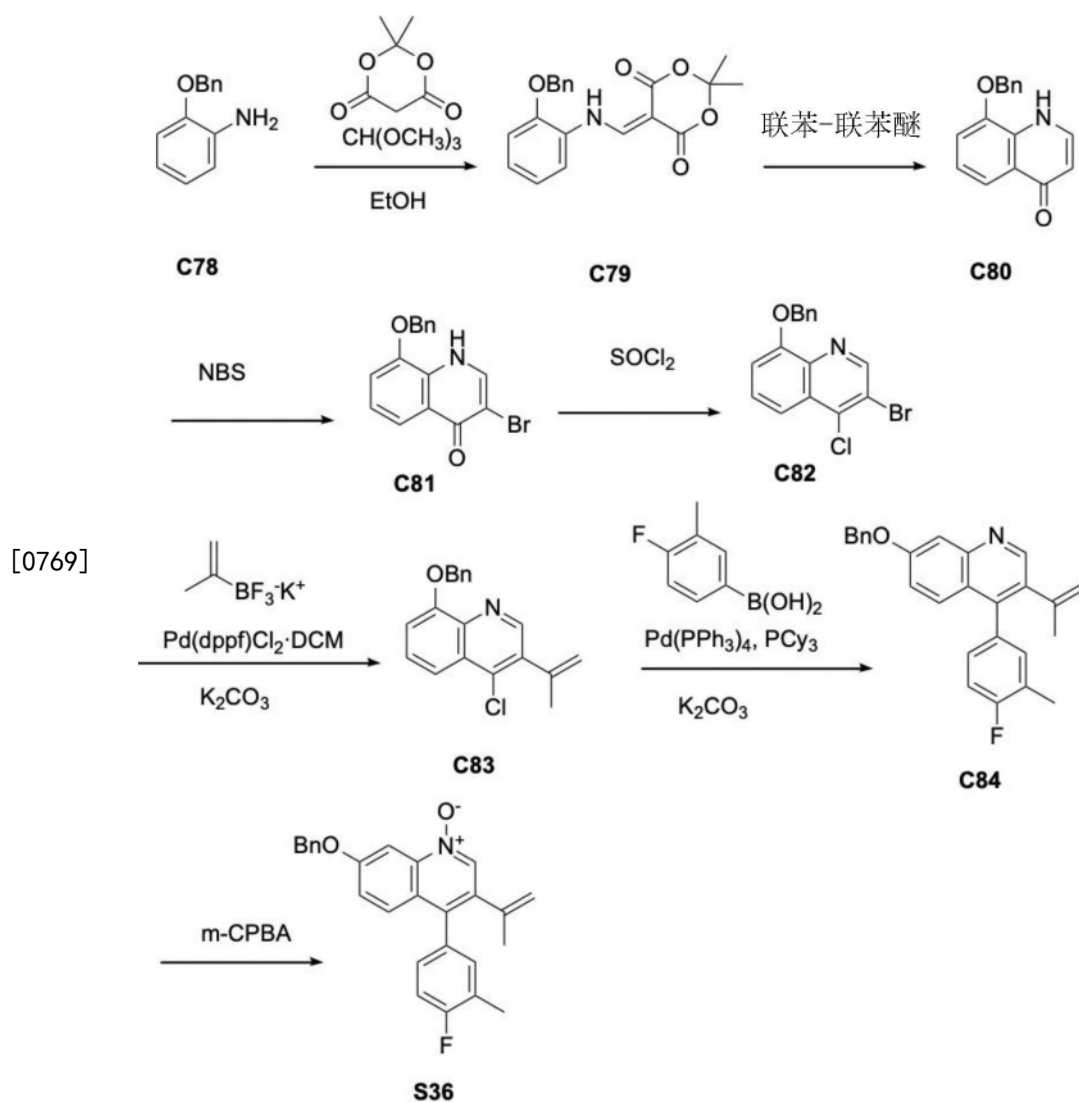
[0764] 制备S358-苄氧基-1-氯-4-(3,4-二氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉 (S35)



[0766] 在-78℃下,向S34 (599mg, 1.34mmol) 和DIPEA (725μL, 4.162mmol) 在无水二氯甲烷 (7mL) 的溶液中添加草酰氯 (1.42mL的2M, 2.84mmol)。使反应温热至0℃并保持2小时。然后, 添加MeOH (2mL) 并将混合物搅拌10分钟。将反应混合物浓缩, 添加MeOH (5mL), 过滤固体, 用冷MeOH洗涤并干燥, 得到S35 (335mg, 54%) ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.60 (ddt, J=7.5, 1.3, 0.7Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.09 (ddd, J=10.5, 7.5, 2.1Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.84 (dd, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.72 (tt, J=11.7, 3.8Hz, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 1.49 (dd, J=12.7, 3.5Hz, 2H)。LCMS m/z 466.38 [M+H]⁺

[0767] 制备S36

[0768] 8-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙烯基-1-氧桥-喹啉-1-鎓 (S36)



[0770] 步骤1.5-[(2-苄氧基苯胺基) 亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (C79)

[0771] 向C78 (25.0g, 22.9mL, 119.2mmol) 在EtOH (150mL) 的溶液中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (20.616g, 143.04mmol) 和原甲酸三甲酯 (20.492g, 21.17mL, 193.10mmol)。将反应在100℃下加热2小时。将混合物在室温下搅拌1小时, 过滤固体, 用EtOH洗涤并干燥, 得到C79 (39.0g, 88%), 为灰白色固体。LCMS m/z 354.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0772] 步骤2: 8-苄氧基-1H-喹啉-4-酮 (C80)

[0773] 将联苯-联苯醚 (150mL) 在220℃下加热10分钟, 并分批添加C79 (35.0g, 99.047mmol)。将混合物搅拌30分钟。将反应冷却至室温并搅拌20分钟。然后, 添加己烷, 过滤固体, 用己烷洗涤并干燥, 得到呈棕色固体的C80 (22g, 78%)。LCMS m/z 252.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0774] 步骤3: 8-苄氧基-3-溴-1H-喹啉-4-酮 (C81)

[0775] 在冰浴中, 向C80 (18.8g, 65.839mmol) 的DMF (150.40mL) 溶液中添加NBS (12.890g, 72.423mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。向混合物中添加冷水; 过滤固体, 用水洗涤并干燥, 得到C81 (20g, 88%), 为棕色固体。LCMS m/z 331.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0776] 步骤4: 8-苄氧基-3-溴-4-氯-喹啉 (C82)

[0777] 向C81 (20g, 60.574mmol) 的甲苯 (150mL) 溶液中添加亚硫酸氯 (72.065g, 44.212mL, 605.74mmol), 并将反应回流2小时。浓缩混合物, 添加二氯甲烷和 NaHCO_3 的水溶

液。用二氯甲烷萃取混合物,合并有机相,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(10-50%EtOAc/己烷)纯化,得到C82(19g,85%)。LCMS m/z 349.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0778] 步骤5.8-苄氧基-4-氯-3-异丙烯基-喹啉(C83)

[0779] 向C82(14g,40.158mmol)在1,4-二噁烷(120mL)和水(30mL)的溶液中添加、异丙烯基三氟硼酸钾(5.9424g,40.158mmol)和 K_2CO_3 (16.650g,120.47mmol)。将混合物在氮气和Pd(dppf) Cl_2 下脱气。添加二氯甲烷(3.3199g,4.0158mmol)。将反应在90℃下加热16小时。用EtOAc稀释反应混合物,并添加水。用二氯甲烷萃取混合物,合并有机相,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到C83(8.5g,65%),为棕色固体。LCMS m/z 310.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0780] 步骤6.8-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙烯基-喹啉(C84)

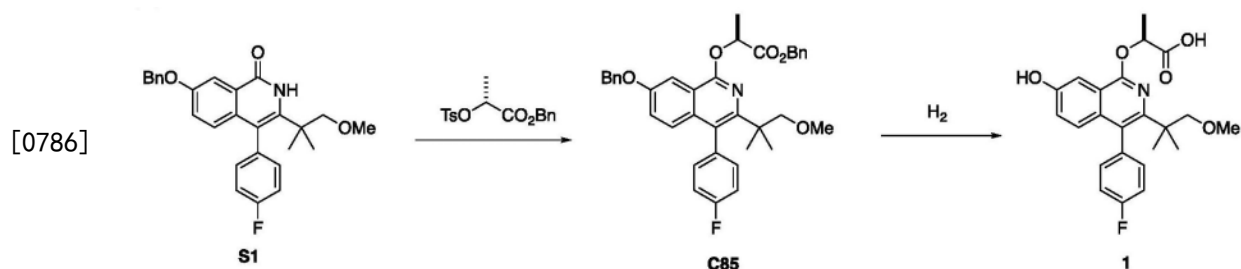
[0781] 向C83(4.35g,10.856mmol)在1,4-二噁烷(40mL)和水(8.70mL)的溶液中添加(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(2.5069g,16.284mmol)和 K_2CO_3 (4.5011g,32.568mmol)。然后,将混合物在 N_2 下脱气,并添加Pd(PPh_3) $_4$ (1.25g,1.08mmol)、 PCy_3 (304.43mg,1.0856mmol)。将反应在90℃下加热16小时。用EtOAc稀释反应混合物,并添加水。用二氯甲烷萃取混合物,合并有机相,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(10-50%EtOAc/己烷)纯化,得到C84(4.1g,90%)。LCMS m/z 384.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0782] 步骤7.8-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙烯基-1-氧桥-喹啉-1-鎓(S36)

[0783] 向C84(2.5g,6.52mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中添加m-CPBA(1.91g,11.08mmol)。混合物在室温下搅拌7小时。添加 Na_2CO_3 的饱和水溶液(10mL)。用二氯甲烷(10mL $\times$ 3)萃取混合物,合并有机相并浓缩。通过用己烷研磨进行纯化,得到S36(1.5g,51%),为淡黄色固体。LCMS m/z 400.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0784] 化合物1

[0785] (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]丙酸(1)



[0787] 步骤1.合成(2S)-2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]丙酸苄酯(C85)

[0788] 向S1(120mg,0.2746mmol)和(2R)-2-(p-甲苯磺酰氧基)丙酸苄酯(140mg,0.4187mmol)在DMF(2mL)的溶液中添加CsF(200mg,1.317mmol),并将所得溶液在50℃下搅拌15小时。将混合物用EtOAc萃取,有机层经 NaHCO_3 溶液洗涤,干燥。蒸发后,通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到无色油状物。(2S)-2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]丙酸苄酯(50.2mg,31%)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.60(d,J=2.7Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.30-7.26(m,1H),7.26-7.18(m,6H),7.18-7.12(m,2H),7.12-6.99(m,3H),6.84(d,J=9.3Hz,1H),

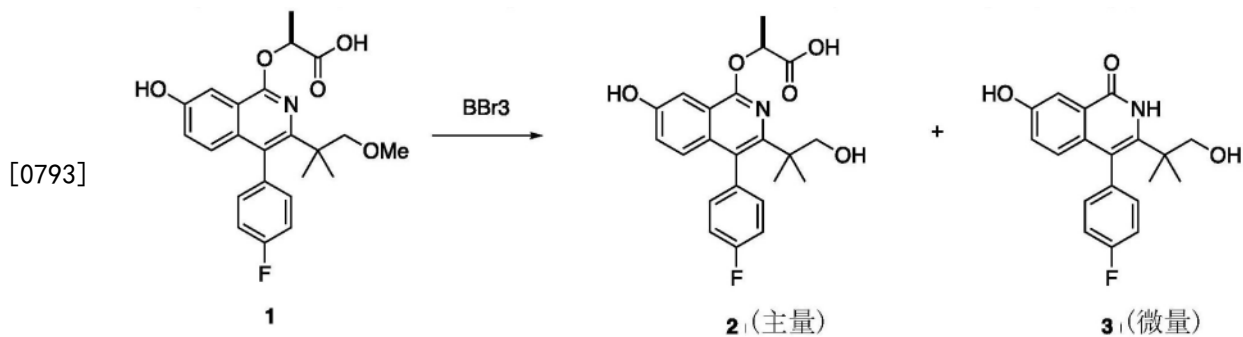
5.47 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.24-5.03 (m, 5H), 3.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 4H), 1.70 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。LCMS m/z 594.4 $[M+H]^+$

[0789] 步骤2. 合成 (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]丙酸 (1)

[0790] 向C85 (50mg, 0.084mmol) 在MeOH (2mL) 和EtOAc (1mL) 的溶液中添加Pd/C (8.9mg, 0.08363mmol) 和1atm的 H_2 气球。将反应混合物搅拌1小时, 并通过Celite®垫过滤, 浓缩澄清溶液, 得到白色固体1 (33.2mg, 95%)。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.37-6.90 (m, 6H), 6.82-6.69 (m, 1H), 6.63 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 5.28 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.48-3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.58 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 6H)。ESI-MS m/z 计算值413.16385, 实测值414.27 ($M+1$) $^+$; 保留时间: 0.49分钟

[0791] 化合物2和3

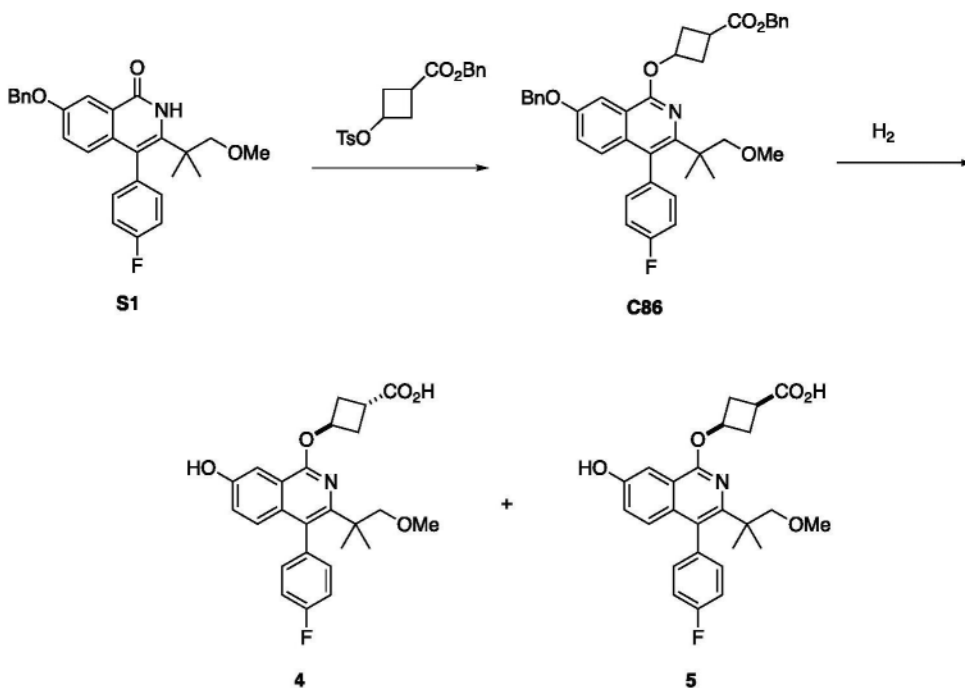
[0792] (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]丙酸 (2) 和4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮 (3)



[0794] 在0℃下, 向1 (16mg, 0.03870mmol) 在二氯甲烷 (0.5mL) 的溶液中添加 BBr_3 (80 μ L 1M, 0.08000mmol) 的二氯甲烷溶液, 并使所得溶液温热至室温。搅拌2小时后, 添加额外的 BBr_3 (80 μ L 1M, 0.08000mmol), 将反应搅拌12小时, 用冰淬灭, 用二氯甲烷 (3 $\times$ 2mL) 萃取。浓缩合并的有机相并通过HPLC: 0-70% ACN的水溶液 (FA改性剂) 纯化, 得到2 (8mg, 52%)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.97 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.69-8.52 (m, 5H), 8.42 (dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.64 (p, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 3.34 (p, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 6H)。LCMS m/z 400.36 $[M+H]^+$ 和3 (4.7mg, 34%) 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 /乙腈- d_3) δ 8.97 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.69-8.52 (m, 5H), 8.42 (dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.64 (p, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 3.34 (p, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 6H)。LCMS m/z 328.1 $[M+H]^+$

[0795] 化合物4和5

[0796] 3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸 (4) 和3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸 (5)



[0797]

[0798] 步骤1.合成3-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸苄酯(C86)

[0799] 向S1 (120mg, 0.2746mmol) 和3-(对甲苯基磺酰氧基)环丁烷羧酸苄酯(150mg, 0.4129mmol) 的DMF (2mL) 溶液中加入CsF (200mg, 1.317mmol), 并将反应混合物在50℃搅拌15小时。将混合物用EtOAc萃取, 有机层经NaHCO₃溶液洗涤, 干燥。蒸发后, 通过硅胶色谱法(梯度: 0-50% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C86, 为无色油状物。(56mg, 33%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.50 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.1, 4.1, 1.4Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 9H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.82 (dd, J=9.2, 4.0Hz, 1H), 5.57 (ttt, J=7.4, 6.4, 1.1Hz, 1H), 5.31 (tt, J=8.2, 7.0Hz, 0H), 5.14 (s, 2H), 5.09 (d, J=1.5Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.10 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.85 (dddd, J=11.5, 7.3, 4.4, 2.3Hz, 2H), 2.62-2.47 (m, 2H), 1.04 (s, 5H)。LCMS m/z 642.38[M+H]⁺

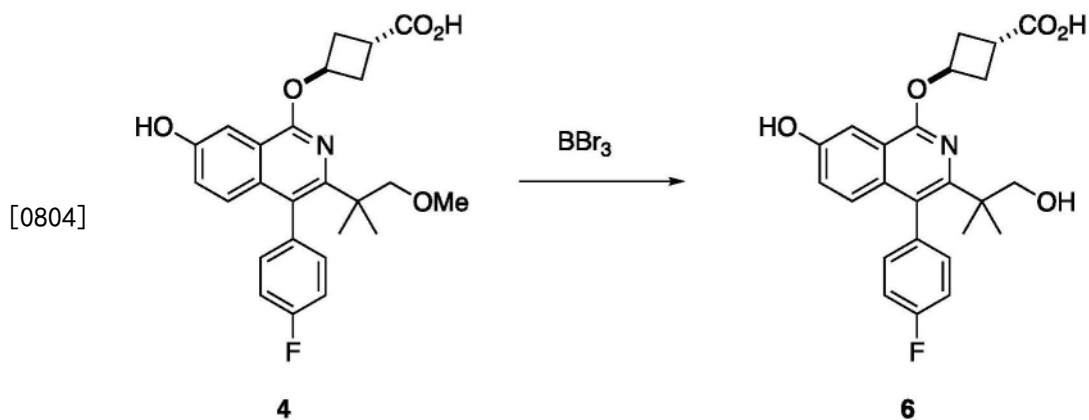
[0800] 步骤2.合成3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸(4)和3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸(5)

[0801] 向C86 (55mg, 0.08834mmol) 在MeOH (1μL) 和EtOAc (3mL) 的溶液中添加Pd/C (10mg的10%w/w, 0.009397mmol) 和1atm H₂气球 (50mg, 24.80mmol) 1小时。将反应混合物搅拌1小时, 通过Celite®垫过滤, 浓缩澄清溶液, 得到白色固体, 将其通过反相色谱法(40%-85%乙腈(0.1%TFA)) 在C18上纯化, 得到4 (36mg, 91%) ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.52 (s, 1H), 7.26 (dd, J=5.8, 2.6Hz, 2H), 7.18 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.11 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.61 (q, J=6.7Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.97 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.72 (q, J=12.2, 10.4Hz, 2H), 1.13 (s, 6H)。LCMS m/z 440.19[M+H]⁺和5 (3.3mg, 8%) ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.17 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.07 (dd, J=9.1, 2.6Hz, 1H), 6.84 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.39 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.99 (dt, J=22.8, 8.4Hz, 3H), 2.61 (t, J=9.7Hz, 2H), 1.14

(s, 6H)。LCMS m/z 440.24 $[M+H]^+$

[0802] 化合物6

[0803] 3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸(6)

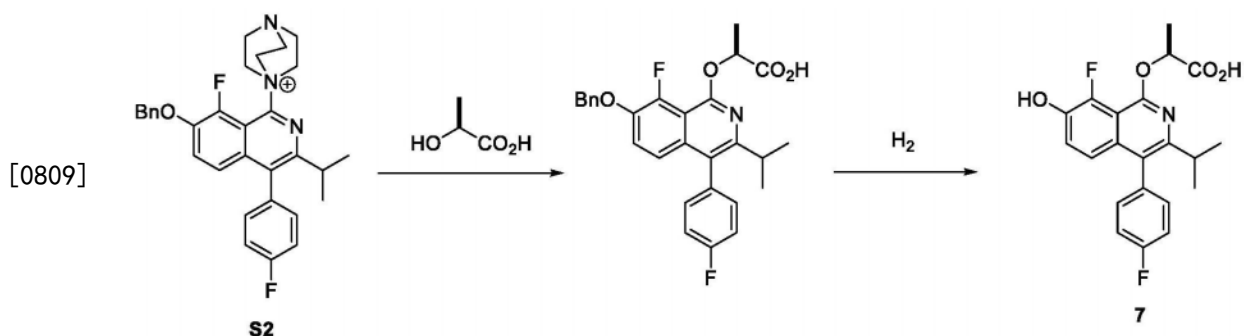


[0805] 步骤1.合成3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸(6)

[0806] 在0℃下,向4(11mg,0.02444mmol)在二氯甲烷(0.5mL)的溶液中滴加 BBr_3 (50μL的1M,0.05mmol)。将反应温热至室温,并在室温下添加额外的 BBr_3 (50μL 1M,0.05mmol),并再搅拌2小时。用冰淬灭反应,并将混合物蒸发至干燥。将残余物通过反相MPLC 0-70%ACN的水溶液(0.2%甲酸改性剂)纯化,得到6(6.5mg,63%)。 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.53-7.44(m, 1H), 7.27(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.19(t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.07(dt, $J=9.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.57(p, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.23(dq, $J=9.7, 4.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.96-2.81(m, 2H), 2.62(td, $J=12.8, 11.6, 7.7$ Hz, 2H), 1.07(s, 6H)。LCMS m/z 426.19 $[M+H]^+$

[0807] 化合物7

[0808] 合成(2S)-2-[[8-氟-4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]丙酸(7)



[0810] 步骤1:合成(2S)-2-[[8-氟-4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]丙酸(7)

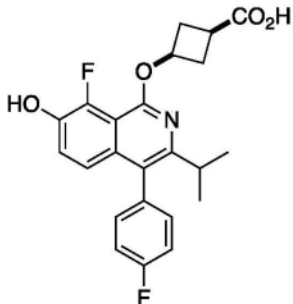
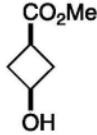
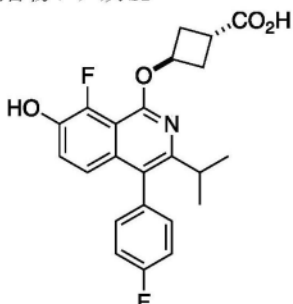
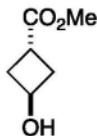
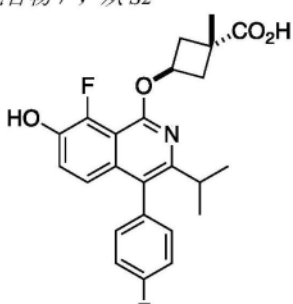
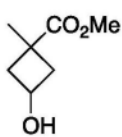
[0811] 在室温下,向S2(45mg,0.06mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入NaH(30mg,0.75mmol)。将反应在室温下搅拌15小时,并通过添加MeOH(4mL)淬灭。此时,添加Pd/C(10mg,0.0094mmol),并将 H_2 (1atm)的气球装入反应混合物中。将反应搅拌2小时,通过

Celite®垫过滤,将残余物通过反相MPLC (40g C18柱),用10%-100%ACN水溶液/0.1%FA洗脱进行纯化,得到7 (11.6mg, 44%) ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 6.83 (dd, $J=9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.35 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.76 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.71 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.14 (dd, $J=20.3, 6.7\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

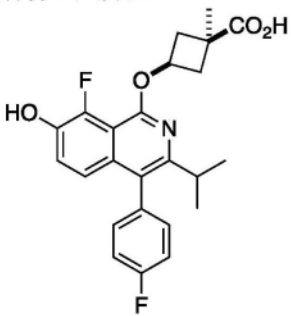
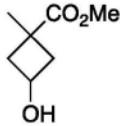
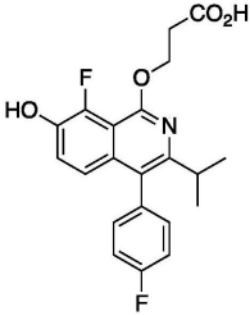
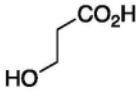
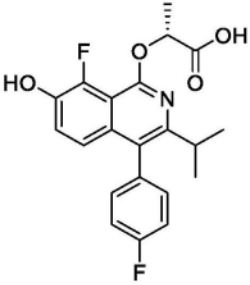
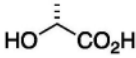
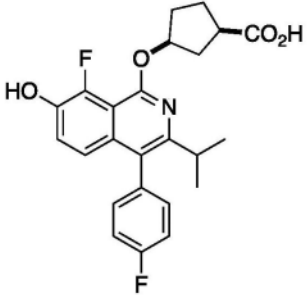
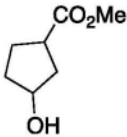
[0812] 化合物8-18

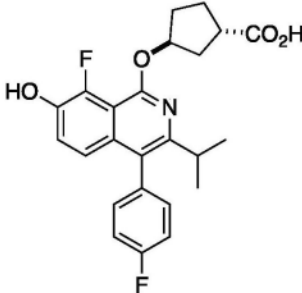
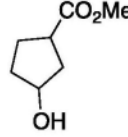
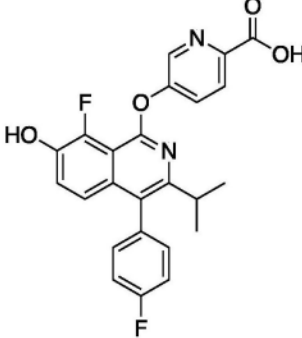
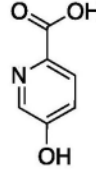
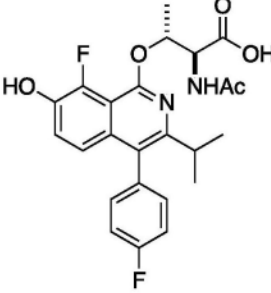
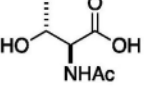
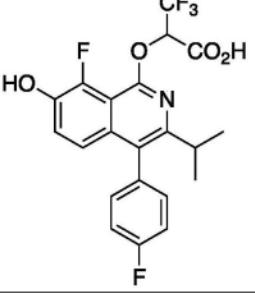
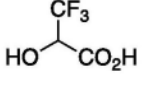
[0813] 化合物8-18 (表1) 由中间体S2根据针对7所述的方法制备。对方法的任何修改在表1和所附脚注中标识。

[0814] 表1. 化合物8-18的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
8	化合物 7 ¹ , 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.26 - 7.15 (m, 5H), 6.82 (dd, $J=9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 1.17 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H). LCMS m/z 414.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$
9	化合物 7 ¹ , 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.26 - 7.15 (m, 5H), 6.82 (dd, $J=9.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.60 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.86 (dddd, $J=11.1, 7.3, 3.6, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.78 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H). LCMS m/z 414.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$
10	化合物 7 ² , 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.26 - 7.15 (m, 5H), 6.82 (dd, $J=9.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.48 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.78 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.15 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H). LCMS m/z 428.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$

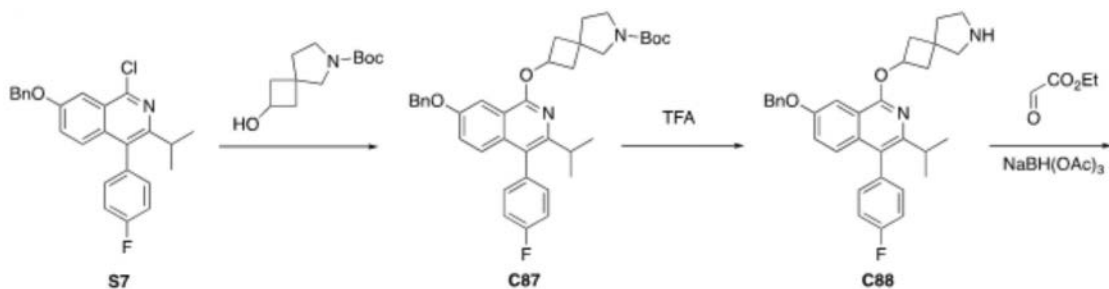
[0816]

化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
11	化合物 7 ² , 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.26 - 7.14 (m, 5H), 6.82 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 5.47 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS m/z 428.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$
12	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.27 - 7.14 (m, 5H), 6.82 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.80 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS m/z 388.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.21 (dd, J = 10.0, 7.5 Hz, 5H), 6.83 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 20.4, 6.7 Hz, 6H). LCMS m/z 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
14	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.19 - 7.02 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 4H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.18 (dt, J = 6.8, 1.5 Hz, 6H). LCMS m/z 428.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

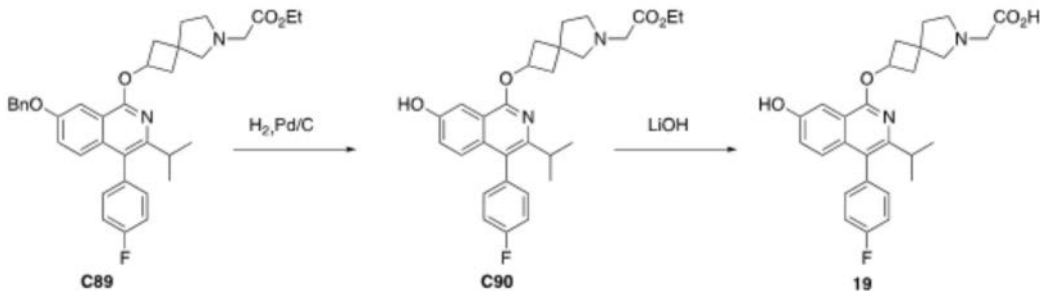
化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
15	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.27 - 7.21 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 9.1, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 5.72 - 5.64 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J = 14.8, 9.3, 6.3 Hz, 1H), 2.29 - 1.97 (m, 6H), 1.18 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 6H). LCMS m/z 428.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$
16	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.71 (dd, J = 17.0, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 17.1, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.15 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 2.78 (dq, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 6H). LCMS m/z 437.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$
17	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.21 (dd, J = 16.9, 7.6 Hz, 5H), 6.83 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 4.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.80 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.19 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 6H). LCMS m/z 459.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$
18	化合物 7, 从 S2 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.30 - 7.23 (m, 4H), 6.88 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 5.83 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (dd, J = 23.1, 6.7 Hz, 6H). LCMS m/z 442.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0818] 化合物19

[0819] 2-[2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基]乙酸(19)



[0820]



[0821] 步骤1:合成2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(C87)

[0822] 在室温下,向S7异喹啉(200mg,0.4927mmol)和2-羟基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯(672mg,2.956mmol)在无水DMF(12.00mL)的混合物中缓慢添加NaH(130mg 60%w/w,3.250mmol)。将反应混合物在85℃下在N₂下微波2小时。用水(1mL)和HCl(1M);~3mL/pH=6)淬灭反应混合物。用EtOAc萃取所需产物,用水、饱和NaCl洗涤,并经硫酸钠干燥。通过硅胶色谱法纯化得到C87(116mg,39%) LCMS m/z 597.37[M+H]⁺

[0823] 步骤2:合成1-(6-氮杂螺[3.4]辛-2-基氧基)-7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-异喹啉(C88)

[0824] 向C87(116mg,0.1944mmol)在二氯甲烷(2mL)的溶液中添加TFA(1mL,12.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,除去过量的溶剂,得到C88(三氟乙酸盐)(110mg,93%),其无需进一步纯化即可使用;LCMS m/z 497.12[M+H]⁺

[0825] 步骤3.合成2-[2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基]乙酸乙酯(C89)

[0826] 向C88(110mg,0.1801mmol)、2-氧代乙酸乙酯(220.7mg,50%w/w,1.081mmol)和乙酸(10.25μL,0.1802mmol)在二氯甲烷(4mL)的溶液中加入三乙酰氧基-氢化-硼(钠盐)(305.4mg,1.441mmol)。将所得混合物搅拌6小时。将反应应用二氯甲烷稀释,用MeOH和饱和NaHCO₃水溶液(50mL)缓慢淬灭。分离后,将有机层用水、饱和NaCl洗涤,并经硫酸钠干燥。蒸发得到C89(100mg,95%),其无需进一步纯化即可使用;LCMS m/z 583.47[M+H]⁺

[0827] 步骤4.合成2-[2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基]乙酸乙酯(C90)

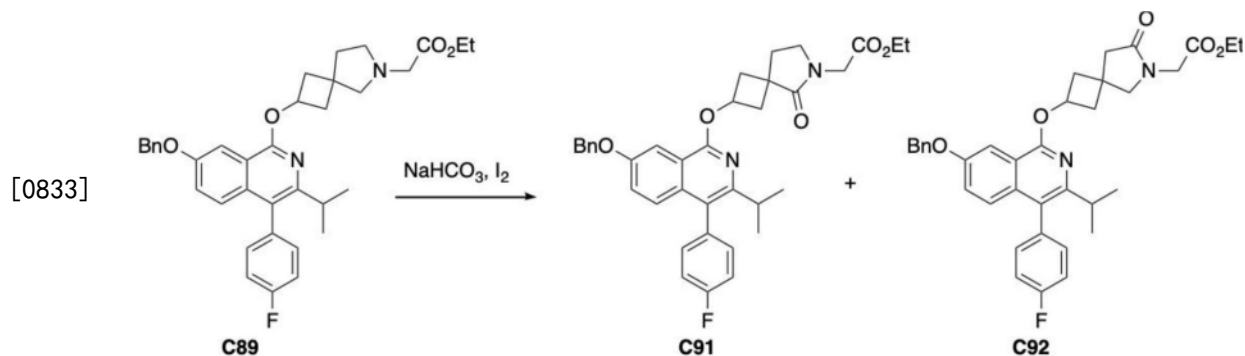
[0828] 将钯(30mg的10%重量/重量,0.02819mmol)和C89(100mg,0.1716mmol)在MeOH(20mL)和EtOAc(40mL)中的溶液在室温下在H₂(1大气压)下搅拌18小时。将混合物通过Celite®垫过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法0-10%的MeOH/二氯甲烷)纯化,得到C90(84mg,99%)。LCMS m/z 493.52[M+H]⁺。

[0829] 步骤5.合成2-[2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基]乙酸(19)

[0830] 将C90 (84mg, 0.1705mmol) 和LiOH·H₂O (63mg, 1.501mmol) 在水 (1.5mL) 和THF (1.5mL) 中的溶液在室温下搅拌3小时,之后用HCl (1N) 处理反应混合物,直到pH=7.除去过量溶剂,经HPLC纯化,得到19 (43mg, 52%) ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ7.53 (dd, J=2.5, 0.6Hz, 1H), 7.35-6.93 (m, 6H), 5.54 (p, J=6.8Hz, 1H), 4.24-4.02 (m, 2H), 4.02-3.77 (m, 2H), 3.30 (d, J=12.2Hz, 2H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.65-2.20 (m, 4H), 1.18 (d, J=6.7Hz, 6H). LCMS m/z 465.19 [M+H]⁺

[0831] 化合物20-30

[0832] 根据表2中描述的方法,由中间体C91和C92制备化合物20-30 (表2)。对方法的任何修改在表2和所附脚注中标识。

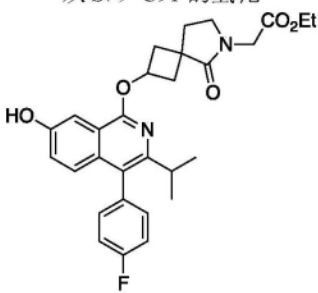
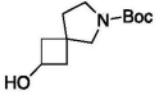
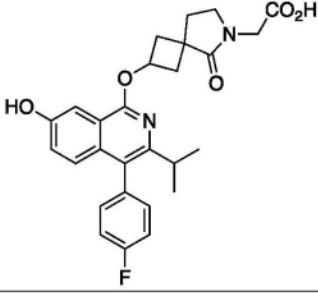
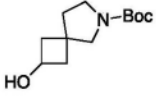
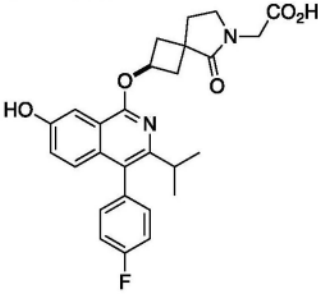
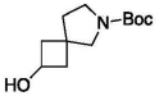
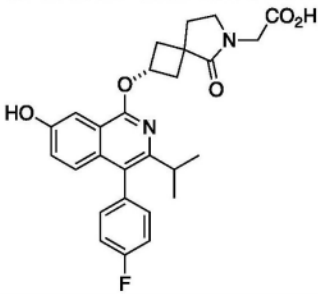
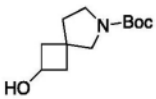


[0834] 步骤1.合成2-[2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-5-氧代-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基]乙酸乙酯 (C91) 和2-[2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]-7-氧代-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基]乙酸乙酯 (C92) .

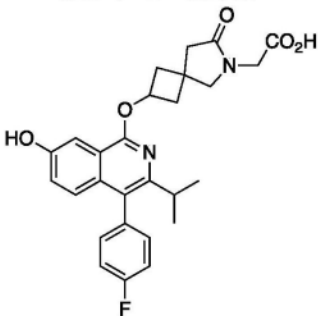
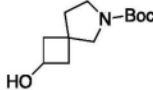
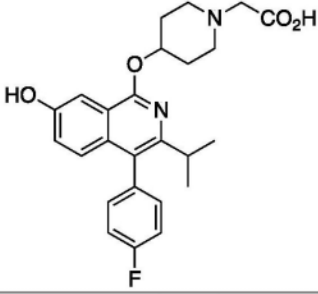
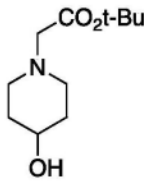
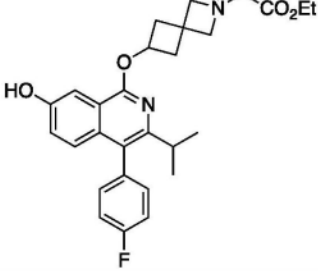
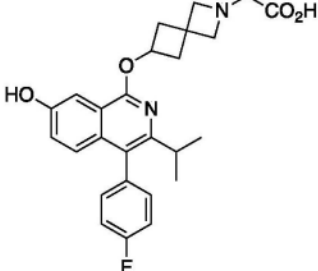
[0835] 向C89 (200mg, 0.3432mmol) 和NaHCO₃ (3.75mL的1M, 3.750mmol) 在THF (13mL) 的溶液中添加I₂ (140μL, 2.719mmol) 。将反应混合物搅拌6小时,并通过添加饱和NaHCO₃和饱和硫酸钠 (10mL) 淬灭。用EtOAc萃取水相后,经硫酸钠干燥有机相并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (0-25-50% of EtOAc/庚烷) 纯化,得到C91 (135mg, 66%) LCMS m/z 597.57 [M+H]⁺和C92 (45mg, 22%) LCMS m/z 597.57 [M+H]⁺

[0836] 表2.化合物20-30的制备方法、结构和物理化学数据

[0837]

化合物	方法/产物	醇	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
20	从 S7, C91 的氢化 		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.54 (td, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.30 - 7.02 (m, 6H), 5.69 - 5.49 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.49 (dt, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.82 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 3H), 1.31 (dt, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 3H), 1.15 (dd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 6H). LCMS m/z 507.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$
21	从 S7, C91 的氢化和水解 		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 7.16 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.48 (dt, $J = 9.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 2.93 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.09 (m, 4H), 1.16 - 1.06 (m, 6H). LCMS m/z 479.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22	由 21 制备, 通过 HPLC 纯化 		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.55 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.33 - 6.95 (m, 6H), 5.69 - 5.53 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.06 (ddd, $J = 10.4, 7.3, 2.5$ Hz, 2H), 2.81 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.34 (qd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 4H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS m/z 479.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
23	由 21 制备, 通过 HPLC 纯化 		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.54 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.35 - 6.88 (m, 6H), 5.57 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.83 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.77 - 2.49 (m, 4H), 2.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS m/z 479.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

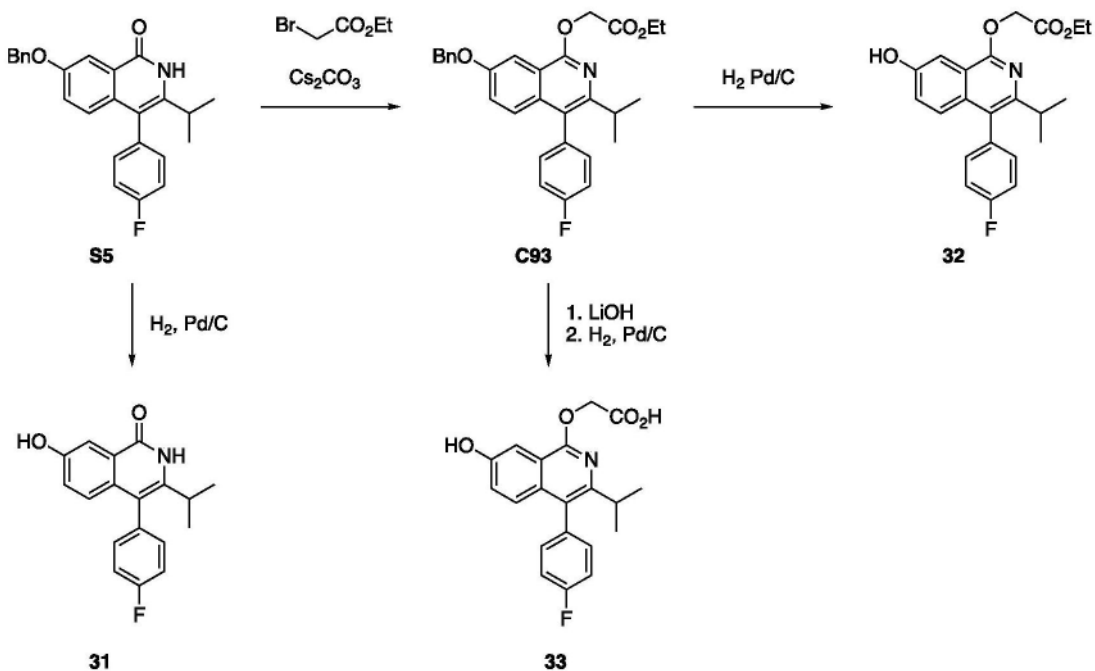
[0838]

化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
24	从 S7, C92 的水解 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.55 (ddd, $J = 5.6, 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.34 - 6.97 (m, 6H), 5.55 (dq, $J = 21.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 19.5$ Hz, 2H), 2.84 (dddd, $J = 14.8, 10.3, 8.3, 4.8$ Hz, 3H), 2.68 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 1.18 (dd, $J = 6.8, 2.6$ Hz, 6H). LCMS m/z 479.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$
25	从 S7 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.30 - 7.01 (m, 6H), 5.75 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.87 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 4H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS m/z 439.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$
26	从 S7, 与 20 相同 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 - 6.95 (m, 6H), 5.32 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 13.5, 6.4$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.95 - 2.71 (m, 3H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS m/z 479.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$
27	从 S7, 与 19 相同 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.00 (m, 6H), 5.42 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.21 - 2.79 (m, 3H), 2.76 - 2.47 (m, 2H), 1.17 (dd, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 6H). LCMS m/z 451.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0839]

化合物	方法/产物	醇	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
28	从 S7 		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.54 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.26 - 7.02 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 37.1$ Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.36 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.81 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.45 - 2.22 (m, 1H), 2.06 - 1.71 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ESI-MS m/z 计算值 524.23224, 实测值 525.45 $[\text{M}+\text{H}]$
29	从 S7 		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.59 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.49 (dq, $J = 13.2, 6.6, 5.9, 3.9$ Hz, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 2.87 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.19 (dd, $J = 7.7, 6.8$ Hz, 6H) ppm. LCMS m/z 356.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
30	从 S7 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.55 (dd, $J = 2.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 12.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.45 (pd, $J = 6.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.90 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.22 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 6H). LCMS m/z 356.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0840] 化合物31-33



[0841]

[0842] 步骤1:合成2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]乙酸乙酯(C93)

[0843] 向S5 (744mg, 1.920mmol) 的DMF (8mL) 溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.30g, 3.990mmol), 然后添加2-溴乙酸乙酯 (385 μL , 3.472mmol)。反应在90℃下保持90分钟。通过旋转蒸发除去溶剂。将所得粗物质通过硅胶色谱法 (0-60% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C93 (644mg, 69%) LCMS m/z 473.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 其直接用于下一步骤。

[0844] 步骤2:向4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-1-[(3S)-吡咯烷-3-基]氧基-异喹啉(三氟乙酸盐) (50mg, 0.1011mmol) 和2-氰基乙酸 (12mg, 0.1411mmol) 在DMF (1mL) 的溶液中添加TEA (50 μL , 0.3587mmol), 然后添加HATU (58mg, 0.1525mmol)。将反应在室温下搅拌3小时, 并通过添加水淬灭。将水相用EtOAc (3x5mL) 萃取。将合并的有机级分盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法用0-10% MeOH/二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到所需产物, 为白色固体C94 (34mg, 75%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.10 (m, 6H), 5.94 (dtt, $J=11.3, 4.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91-3.70 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.87 (h, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.27 (m, 2H), 1.17 (dt, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 448.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$

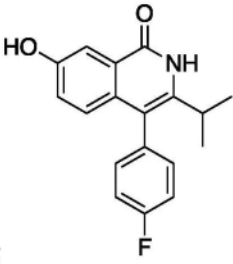
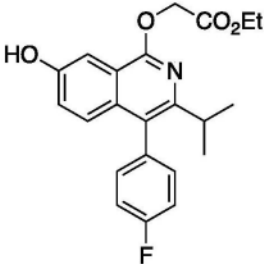
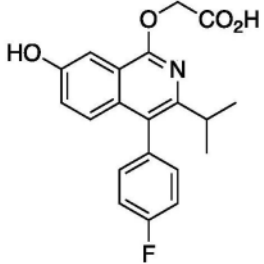
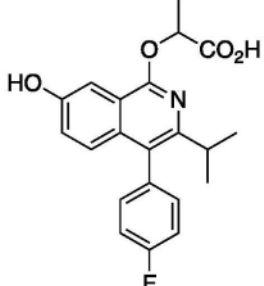
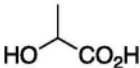
[0845] 44: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (dt, $J=4.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.06 (dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$, 2H), 5.87 (dd, $J=28.9, 24.0\text{Hz}$, 2H), 4.15-3.89 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.55-2.16 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 6H)。LCMS m/z 434.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0846] 化合物31-42

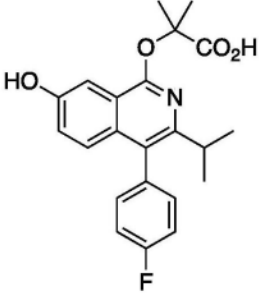
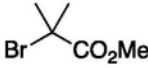
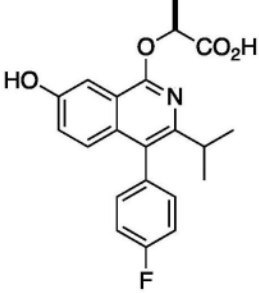
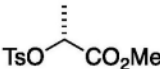
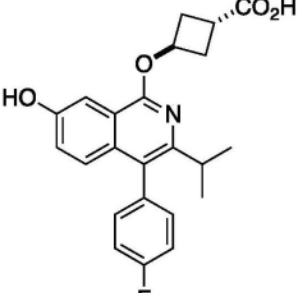
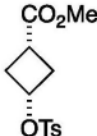
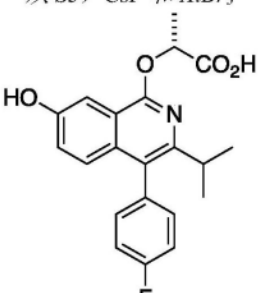
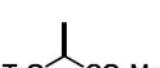
[0847] 化合物31-42 (表3) 由表3所示的中间体制备。

[0848] 表3. 化合物31-42的制备方法、结构和物理化学数据

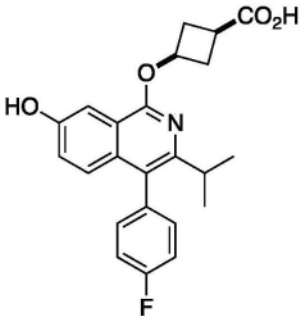
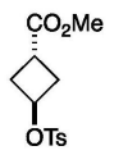
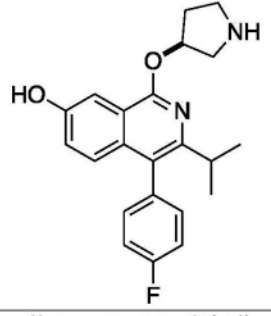
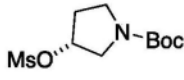
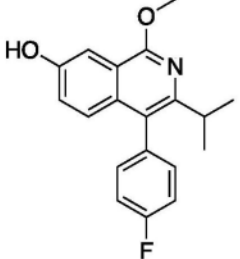
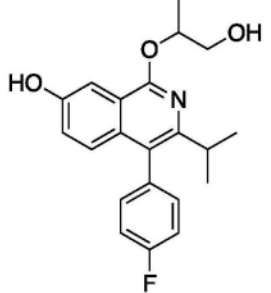
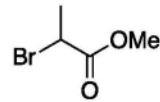
[0849]

化合物	方法/产物	中间体	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
31	S5 的氢化 	N/A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 3H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 297.11652, 实测值 298.22 (M+1) ⁺
32	从 S5, C93 的氢化 	N/A	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 383.1533, 实测值 384.27 (M+1) ⁺
33	从 S5, C93 的水解和氢化 	N/A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.73 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 355.12198, 实测值 356.22 (M+1) ⁺
34	从 S6 和氢化 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.62 (dd, <i>J</i> = 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 6H), 5.49 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (282 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ -114.78. ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 369.13763, 实测值 370.36 (M+1) ⁺

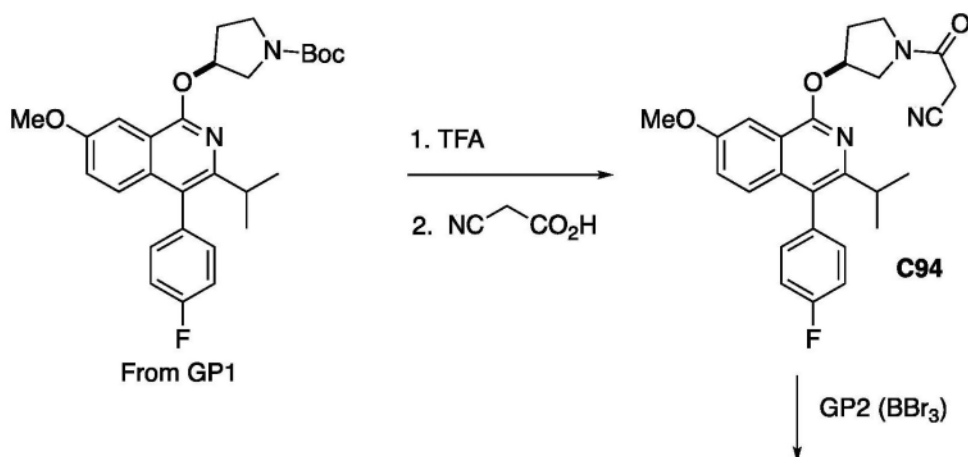
[0850]

化合物	方法/产物	中间体	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
35	从 S3, Cs_2CO_3 和 AlBr_3 		^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.50 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 6H), 2.81 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). ESI-MS m/z 计算值 383.1533, 实测值 384.29 ($\text{M}+1$) $^+$
36	从 S3, CsF 和 AlBr_3 		^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.51 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 6H), 5.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.74 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ESI-MS m/z 计算值 397.16895, 实测值 398.29 ($\text{M}+1$) $^+$
37	从 S3, CsF 和 AlBr_3 		^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 7.53 (dd, $J = 2.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.17 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz, 1H), 5.71 - 5.49 (m, 1H), 3.23 (ttd, $J = 10.1, 4.0, 1.1$ Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 9H). ESI-MS m/z 计算值 395.1533, 实测值 396.21 ($\text{M}+1$) $^+$
38	从 S3, CsF 和 AlBr_3 		^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.62 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 6H), 5.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.89 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ESI-MS m/z 计算值 369.13763, 实测值 370.15 ($\text{M}+1$) $^+$

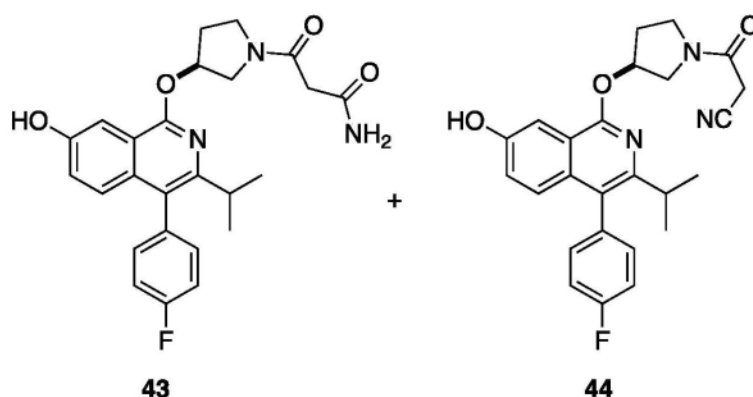
[0851]

化合物	方法/产物	中间体	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
39	从 S3, CsF 和 AlBr ₃ 		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i> ₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 6H), 5.41 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.96 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 2.83 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 395.1533, 实测值 396.21 (M+1) ⁺
40	从 S3, CsF 和 BBr ₃ 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.93 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.68 - 3.49 (m, 2H), 2.86 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.61 - 2.45 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 366.17435, 实测值 367.18 (M+1) ⁺
41	从 S5, Cs ₂ CO ₃ 和氢化 	MeI	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.86 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 311.13217, 实测值 312.61 (M+1) ⁺
42	从 S3, Cs ₂ CO ₃ , LiAlH ₄ 还原和 BBr ₃ 		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i> ₃) δ 7.51 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.16 - 6.99 (m, 6H), 5.96 (s, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.38 (qd, <i>J</i> = 6.7, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.10 (dd, <i>J</i> = 11.6, 6.8 Hz, 6H). ESI-MS <i>m/z</i> 计算值 355.1584, 实测值 355.99 (M+1) ⁺

[0852] 化合物43和44



[0853]



[0854] 两步程序:合成2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-1-异喹啉基]氧基]乙酸乙酯(C94)

[0855] 步骤1:在室温下,向(3S)-3-[[4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(146mg,0.3034mmol)在DCM(1mL)的溶液中添加TFA(250μL,3.245mmol),并将溶液搅拌1小时。蒸发粗反应混合物导致分离出白色固体ESI-MS m/z 计算值380.19,实测值381.22 ($M+1$)⁺;保留时间:0.45分钟,其直接用于下一步骤。

[0856] 步骤2:向4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-1-[(3S)-吡咯烷-3-基]氧基-异喹啉(三氟乙酸盐)(50mg,0.1011mmol)和2-氰基乙酸(12mg,0.1411mmol)在DMF(1mL)的溶液中添加TEA(50μL,0.3587mmol),然后添加HATU(58mg,0.1525mmol)。将反应在室温下搅拌3小时,并通过添加水淬灭。将水相用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机级分盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法用0-10%MeOH/二氯甲烷洗脱进行纯化,得到所需产物,为白色固体C94(34mg,75%)¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.42(d,J=2.3Hz,1H),7.24-7.10(m,6H),5.94(dtt,J=11.3,4.6,2.1Hz,1H),4.09-3.99(m,1H),3.93(s,3H),3.91-3.70(m,3H),3.53(s,1H),3.46(s,1H),2.87(h,J=6.7Hz,1H),2.67-2.27(m,2H),1.17(dt,J=6.7,1.8Hz,6H)。LCMS m/z 448.25 [$M+H$]⁺1⁺

[0857] 使用BBr₃作为路易斯酸,根据通用程序2(GP2)分离化合物43和44。

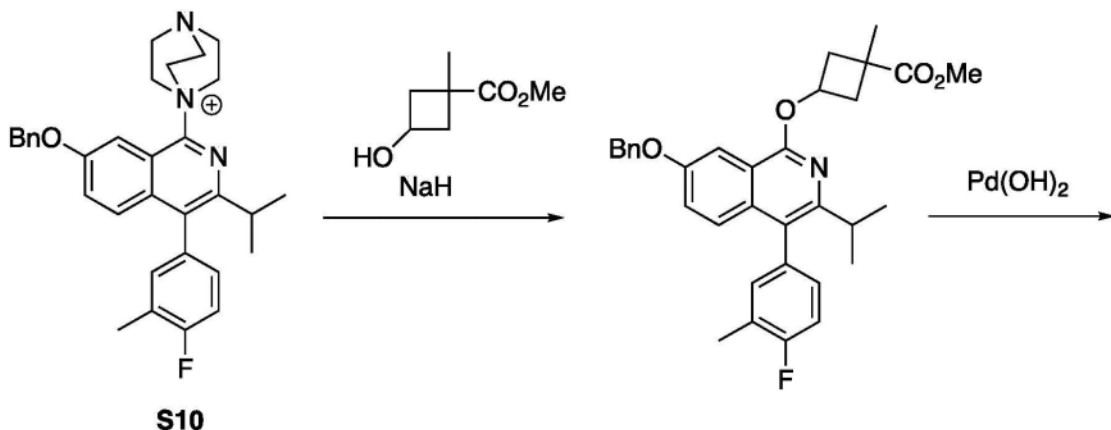
[0858] 43:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.45(d,J=3.1Hz,1H),7.26-7.01(m,6H),5.93(d,J=10.1Hz,1H),4.21-3.65(m,4H),3.44-3.22(m,2H),2.92-2.75(m,1H),2.48(d,J=14.5Hz,1H),2.34(ddt,J=35.9,9.4,4.7Hz,1H),1.17(d,J=6.7Hz,6H)。ESI-MS m/z 计算

值451.19073,实测值452.26 (M+1)⁺;保留时间:0.44分钟

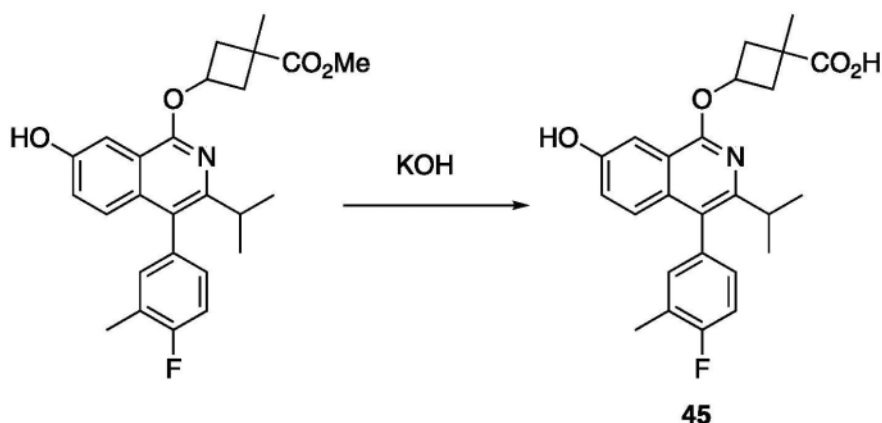
[0859] 44: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.44 (dt, J=4.6, 1.6Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.06 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 2H), 5.87 (dd, J=28.9, 24.0Hz, 2H), 4.15-3.89 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.55-2.16 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 6H)。LCMS m/z 434.3 [M+H]⁺

[0860] 化合物45

[0861] 3-((4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)氧基)-1-甲基环丁烷-1-甲酸(45)



[0862]



[0863] 步骤1.在0℃下,向S10(三氟乙酸盐)(60mg,0.098mmol)和3-羟基-1-甲基-环丁烷羧酸甲酯(35.4mg,0.245mmol)在DMF(1mL)的溶液中添加NaH(7.8mg,0.196mmol),将溶液在该温度下搅拌1小时,然后在室温下搅拌4小时。在此时间之后,LCMS显示起始物质完全消耗。该反应混合物直接进入下一步。

[0864] 步骤2.向先前的反应混合物中添加MeOH(1mL),通过Celite®短柱过滤反应混合物以除去沉淀物。向该溶液中添加二羟基钡(6.9mg,0.01mmol),并将该溶液置于Parr容器中。在氢气气氛下使容器达到25psi,并搅拌4小时,此时反应混合物通过0.2微米过滤器过滤,然后真空浓缩以除去MeOH。DMF中的粗混合物直接用于下一步。

[0865] 步骤3.室温下向先前的DMF混合物中添加KOH(98μL 10M溶液),将反应混合物搅拌6小时,然后用H₂O(3mL)稀释,并在干冰/丙酮浴中快速冷冻。通过冻干浓缩冷冻溶液,粗残余物通过Celite®垫过滤,添加DMF至终体积2mL。通过自动反相HPLC纯化(CAPER,甲酸改性剂)纯化样品,得到45。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.44 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.33-7.04 (m, 4H),

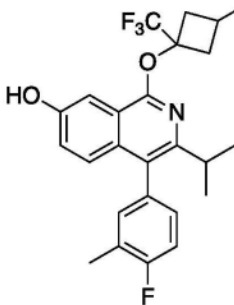
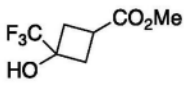
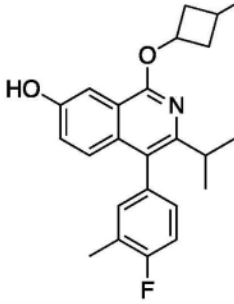
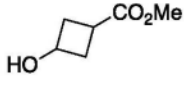
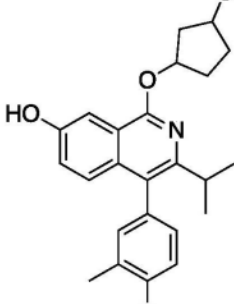
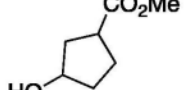
7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.38 (p, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.75 (td, $J=12.7, 12.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.20-0.89 (m, 6H)。LCMS m/z 424.24 $[M+H]^+$ 。

[0866] 化合物46-59

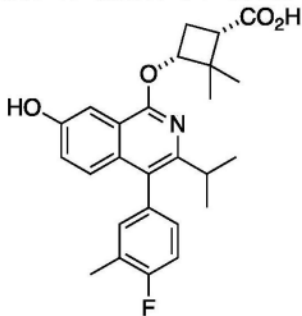
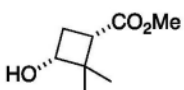
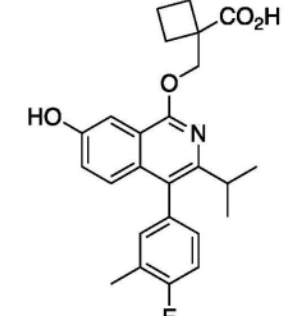
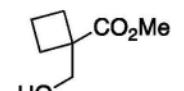
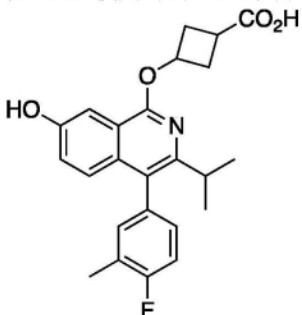
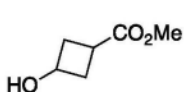
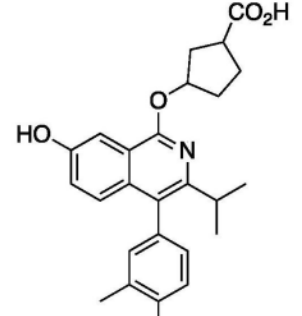
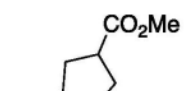
[0867] 化合物46-59 (表4) 由表4所示的中间体制备。

[0868] 表4. 化合物46-59的制备方法、结构和物理化学数据

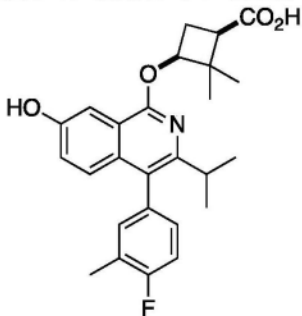
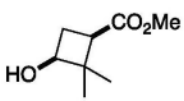
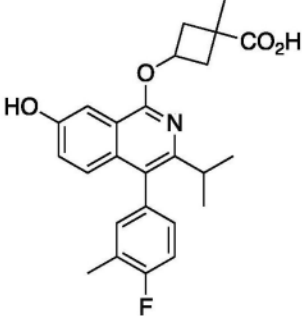
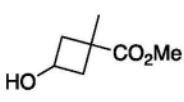
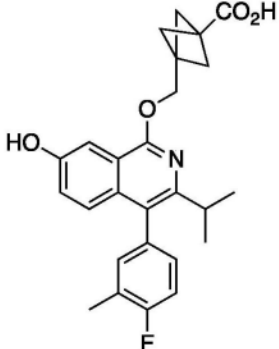
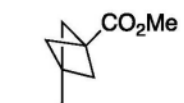
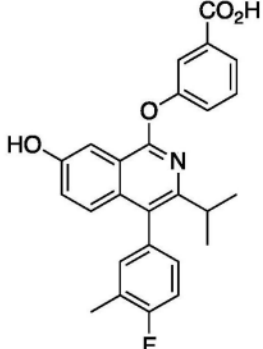
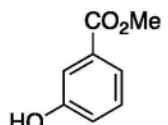
[0869]

化合物	方法/产物	醇	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
46	从 S10, 使用针对 45 的程序 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J=22.1$ Hz, 5H), 2.77 (p, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 3H), 1.09 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 6H). LCMS m/z 478.21 $[M+H]^+$
47	从 S10, 使用针对 45 的程序 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.09 (td, $J=5.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.50 (p, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.75 (qd, $J=7.9, 7.4, 4.5$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J=3.1$ Hz, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 3H), 1.11 (dd, $J=6.7, 4.4$ Hz, 6H). LCMS m/z 410.23 $[M+H]^+$
48	从 S10, 使用针对 45 的程序 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.66 (dt, $J=5.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.78 (p, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 2.16 (dtd, $J=44.1, 13.2, 12.6, 8.0$ Hz, 4H), 1.87 (tq, $J=15.0, 8.3, 7.5$ Hz, 2H), 1.14 (ddd, $J=6.4, 4.4, 1.6$ Hz, 6H). LCMS m/z 424.24 $[M+H]^+$

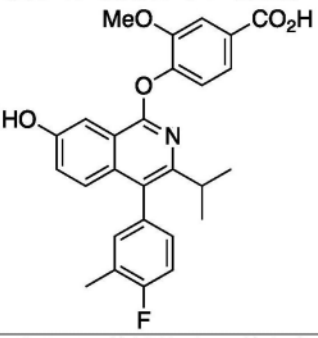
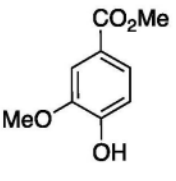
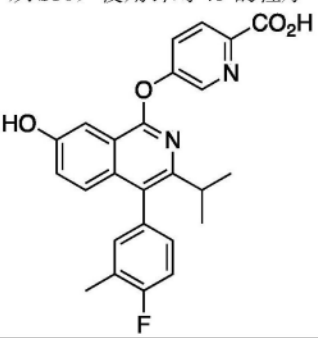
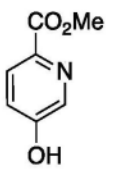
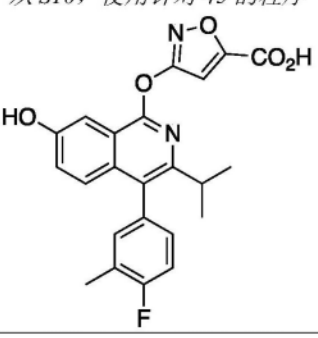
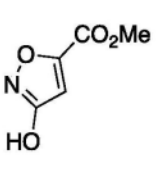
[0870]

化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
49	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (ddd, $J = 13.1, 8.2, 5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.83 – 2.67 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 6H), 1.12 (td, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 6H). LCMS m/z 438.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 9.9, 8.3$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.79 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.12 (ddt, $J = 24.3, 17.5, 8.9$ Hz, 3H), 1.93 (dt, $J = 10.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.28 – 1.05 (m, 6H). LCMS m/z 424.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$
51	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 2H), 7.10 (td, $J = 6.0, 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.30 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.90 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 3H), 2.42 – 2.19 (m, 5H), 1.13 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 6H). LCMS m/z 410.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$
52	从 S10, 使用针对 45 的程序 		LCMS m/z 424.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0871]

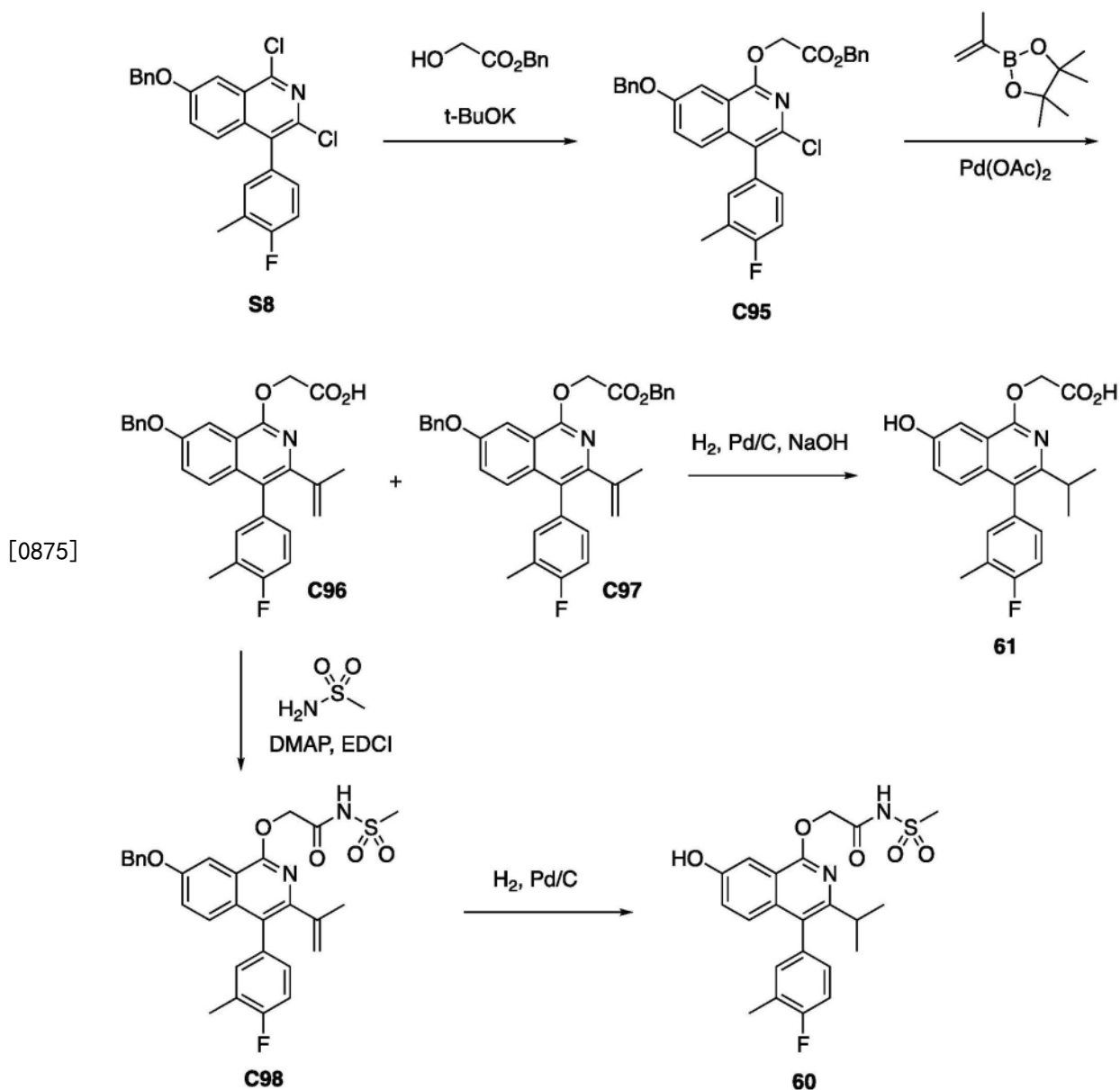
化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
53	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 4H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 2.77 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 10.3, 7.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.14 (ddd, $J = 9.9, 6.7, 4.5$ Hz, 6H), 1.05 (s, 3H). LCMS m/z 438.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 11.6, 8.3, 2.4$ Hz, 2H), 7.09 (ddd, $J = 7.8, 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.42 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.77 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.12 (dd, $J = 6.6, 4.3$ Hz, 6H). LCMS m/z 424.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 – 6.96 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H), 1.12 (dd, $J = 6.4, 3.4$ Hz, 6H). LCMS m/z 436.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$
56	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (q, $J = 3.4, 2.8$ Hz, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 2.73 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.94 (dd, $J = 6.7, 2.2$ Hz, 6H). LCMS m/z 432.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0872]

化合物	方法/产物	醇	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
57	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 0.85 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 6H). LCMS m/z 462.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$
58	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 2H), 2.75 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 3H), 0.96 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H). LCMS m/z 433.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$
59	从 S10, 使用针对 45 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 2H), 2.80 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 3H), 1.17 – 0.97 (m, 6H). LCMS m/z 422.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0873] 化合物60和61

[0874] 2-((4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)氧基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺 (60) 和 2-((4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)氧基)乙酸 (61)



[0876] 化合物60

[0877] 步骤1. 向**S8** (1.03g, 2.477mmol) 和2-羟基乙酸苄酯 (510 μL , 3.594mmol) 的THF (15.45mL) 溶液中添加KOtBu (3.6mL的1M, 3.600mmol) 的THF溶液。将溶液搅拌30分钟, 添加额外的2-羟基乙酸苄酯 (510 μL , 3.594mmol), 然后添加在THF中的KOtBu (3.6mL的1M, 3.60mmol)。将溶液再搅拌30分钟, 并用 NH_4Cl 水溶液稀释, 将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法 (40g ISCO柱) 使用0-50% EtOAc/庚烷梯度纯化, 得到**C95** (1.03g, 76%) LCMS m/z 542.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0878] 步骤2. 将**C95** (200mg, 0.3638mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (127mg, 0.7558mmol) 和 Na_2CO_3 (570 μL of 2M, 1.140mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (600 μL) 中的溶液用 N_2 鼓泡5分钟。然后, 添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mg, 0.02227mmol) 和二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷 (23mg, 0.04825mmol), 并将溶液在130 $^\circ\text{C}$ 下微波处理30分钟。添加HCl (600 μL 2M) 酸化溶液, 添加EtOAc (10mL)。用额外的EtOAc (2 $\times$ 3mL) 萃取水相后, 用盐水 (2 $\times$ 2mL) 洗涤合并的有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物由MPLC: 0-20%

MeOH/二氯甲烷纯化,得到C97 (96mg, 48%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.33 (ddt, $J=8.7, 6.4, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$, 2H), 7.03-6.89 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (p, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.66 (dt, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 2.23 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 1.81 (dd, $J=1.5, 0.9\text{Hz}$, 3H)。LCMS m/z 548.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 和C96 (94mg, 53%) LCMS m/z 458.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0879] 步骤3. 向冷却至0°C的C96 (95mg, 0.1956mmol)、甲磺酰胺 (22mg, 0.2313mmol)、DMAP (30mg, 0.2456mmol) 和TEA (55 μL , 0.3946mmol) 的无水二氯甲烷 (2mL) 溶液中添加EDCI (52mg, 0.2713mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌15小时。然后用水稀释反应混合物, 用EtOAc萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩至干燥。将残余物通过MPLC (12g柱) 用0-50% EtOAc/二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到C98 (60mg, 56%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.28 (ddt, $J=33.7, 10.5, 7.7\text{Hz}$, 6H), 7.06-6.91 (m, 3H), 6.51 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.99 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.24 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 1.85 (s, 3H)。LCMS m/z 535.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

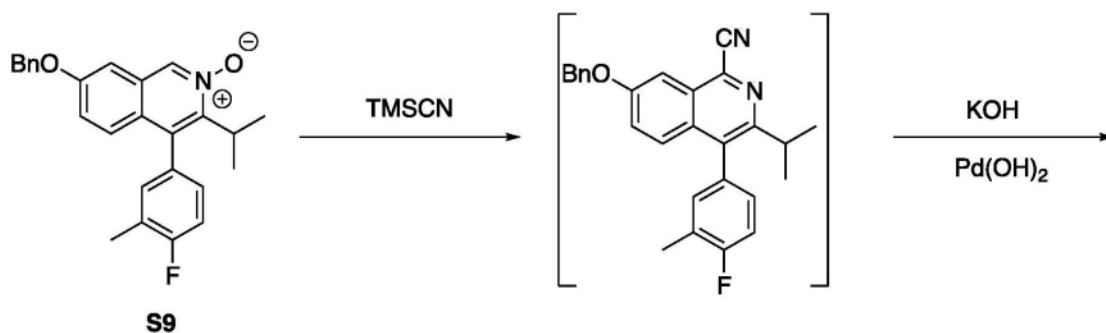
[0880] 步骤4. 向C98 (60mg, 0.1098mmol) 在MeOH (2mL) 的溶液中添加Pd/C (10mg 10%w/w, 0.00939mmol), 并将氢气球 (1atm) 装入反应瓶中, 将反应混合物搅拌24小时, 之后将溶液通过Celite®垫过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (12g ISCO柱) 使用0-50% MeOH/二氯甲烷梯度进行纯化, 得到60 (14.2mg, 28%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.53 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 7.01-6.88 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.81 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 4H), 1.20 (q, $J=6.4, 5.2\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 447.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0881] 化合物61

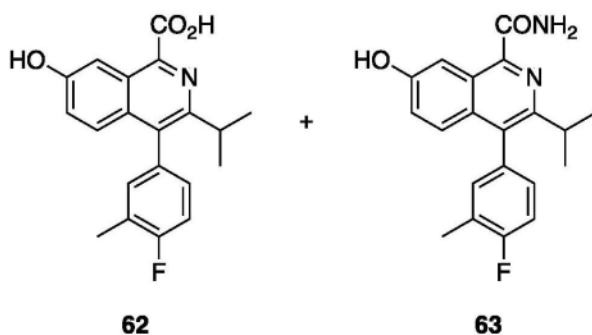
[0882] 向C97 (95mg, 0.1710mmol) 在MeOH (2mL) 和EtOAc (2mL) 的溶液中添加润湿的Pd/C (20mg 10%w/w, 0.01879mmol), 并将氢气球 (1atm) 装入反应瓶中, 将反应混合物搅拌48小时, 此时反应不完全。将溶液转移到Parr振荡器中, 将氢气压力调节到50psi, 并继续搅拌15小时。然后过滤该溶液并用MeOH (5mL) 洗涤, 然后添加NaOH (500 μL 的1M, 0.5000mmol), 并将该溶液在室温下搅拌1小时, 在50°C下搅拌30分钟。然后将该溶液中和至pH 4, 用EtOAc (2 $\times$ 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后浓缩, 得到61 (60.2mg, 95%) ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.11-6.69 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 2.78 (七重峰, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.24 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.10 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 3H)。LCMS m/z 371.68 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0883] 化合物62和63

[0884] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-甲酸 (62) 和4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-甲酰胺 (63)



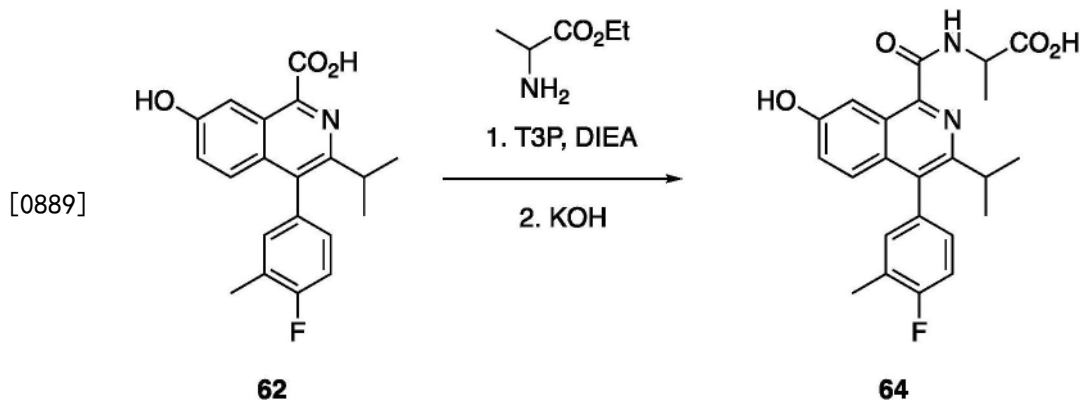
[0885]



[0886] 向TMSCN (1.25g, 12.60mmol) 和S9 (3000mg, 7.345mmol) 的THF (60mL) 溶液中添加DBU (3.3mL, 22.07mmol), 所得溶液在50℃下搅拌15小时。将溶液冷却至室温, 然后用EtOAc和碳酸氢盐溶液稀释。分离两相, 将有机相浓缩至干燥, 用MeOH研磨, 将固体溶解于乙腈中并过滤。将固体添加KOH/EtOAc (30mL) 中, 将溶液在70℃下搅拌1小时, 冷却至室温, 酸化至pH 2, 用二氯甲烷 (500mL) 萃取。有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷/MeOH/EtOAc (1:1:4, 30mL) 溶液中, 添加Pd(OH)₂ (1g, 1.424mmol)。将溶液搅拌15小时, 然后在 **Celite®** 垫上过滤。蒸发后, 将残余物通过反相快速色谱法 (ISCO, C18柱, 30g), 用CH₃CN/水 (0-100%, 0.1% TFA) 洗脱进行纯化, 得到62 (684mg, 27%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.12 (m, 6H) 和63 (2mg, 副产物) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33-7.03 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 1.19 (m, 6H)。

[0887] 化合物64

[0888] (4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-羰基) 丙氨酸 (64)



[0889]

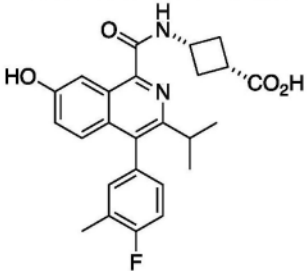
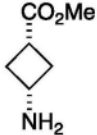
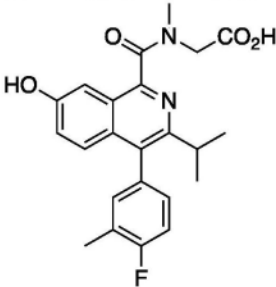
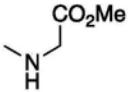
[0890] 在室温下,向62 (50mg, 0.1473mmol)、2-氨基丙酸乙酯 (HCl盐) (35mg, 0.2279mmol) 在DMF (2mL) 的溶液中添加T3P (95mg, 0.2986mmol) 和DIPEA (80μL, 0.4593mmol)。将所得溶液搅拌15小时,添加KOH (150μL 10M, 1.500mmol), 将溶液进一步搅拌15小时。然后用注射器过滤器过滤该溶液, 并进行制备型LCMS纯化 (C18 ACN/水, 含HCl改性剂), 得到64 (16.1mg, 25%)。LCMS m/z 411.39 $[M+H]^+$ 。

[0891] 化合物65-78

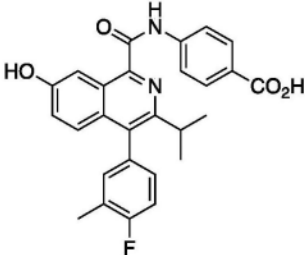
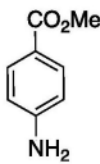
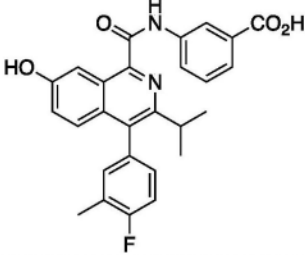
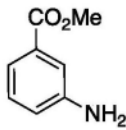
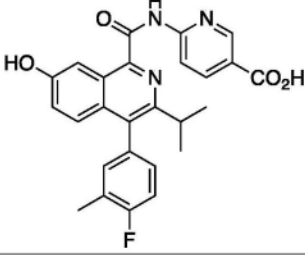
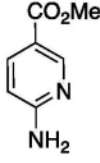
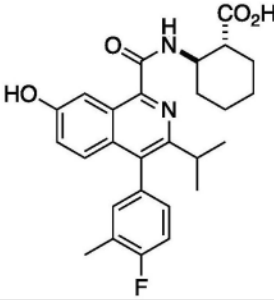
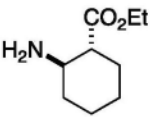
[0892] 化合物65-78 (表5) 由表5所示的中间体制备。对方法的任何修改在表5和所附脚注中标识。

[0893] 表5. 化合物65-78的制备方法、结构和物理化学数据

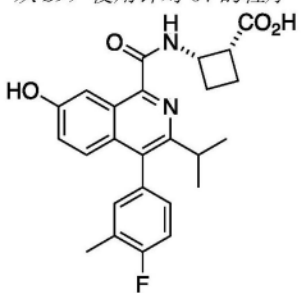
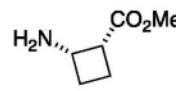
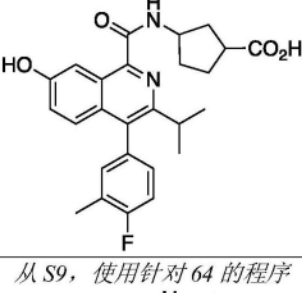
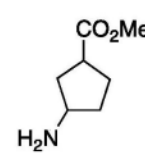
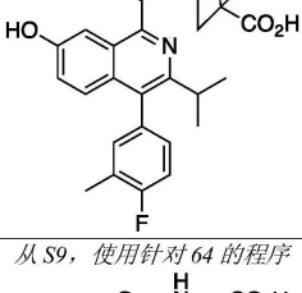
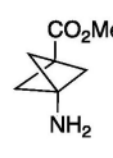
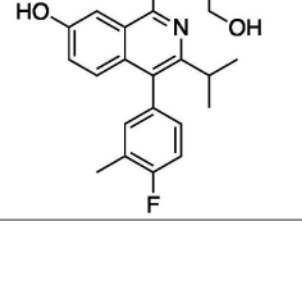
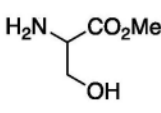
[0894]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
65	^a 从 S9, 使用针对 64 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.09 (m, 5H), 4.48 (h, J = 8.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.98 – 2.80 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 6H), 1.20 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 6H). LCMS m/z 437.18 $[M+H]^+$
66	^a 从 S9, 使用针对 64 的程序 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 6H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 2.88 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 2.38 – 2.19 (m, 4H), 1.19 – 0.98 (m, 6H). LCMS m/z 411.39 $[M+H]^+$

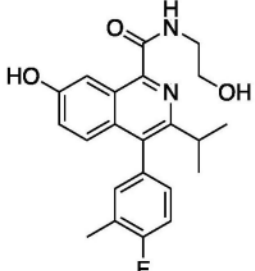
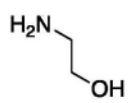
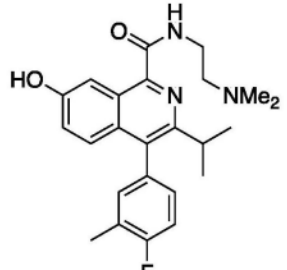
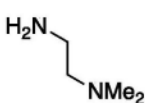
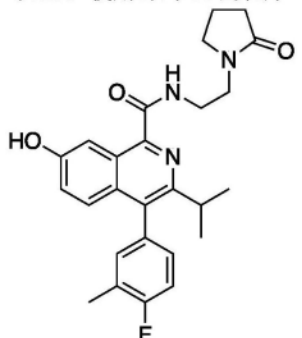
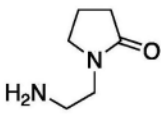
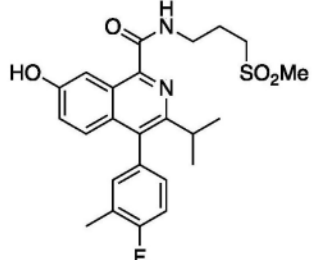
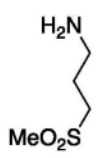
[0895]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
67	^a 从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 4H), 7.42 – 7.10 (m, 5H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 3H), 1.24 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.7 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 459.14 [M+H] ⁺
68	^a 从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.13 (m, 5H), 2.94 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 3H), 1.25 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.8 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 459.14 [M+H] ⁺
69	^a 从 S9, 使用针对 64 的程序 		LCMS <i>m/z</i> 460.18 [M+H] ⁺
70	从 S9, 使用针对 64 的程序 		LCMS <i>m/z</i> 465.24 [M+H] ⁺

[0896]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
71	从 S9, 使用针对 64 的程序 		LCMS <i>m/z</i> 437.25 [M+H] ⁺
72	从 S9, 使用针对 64 的程序 		LCMS <i>m/z</i> 451.20 [M+H] ⁺
73	从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 2.88 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 9H), 1.24 – 1.16 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 449.26 [M+H] ⁺
74	从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.57 (dt, <i>J</i> = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.03 – 3.81 (m, 2H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 3H), 1.21 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.9 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 427.18 [M+H] ⁺

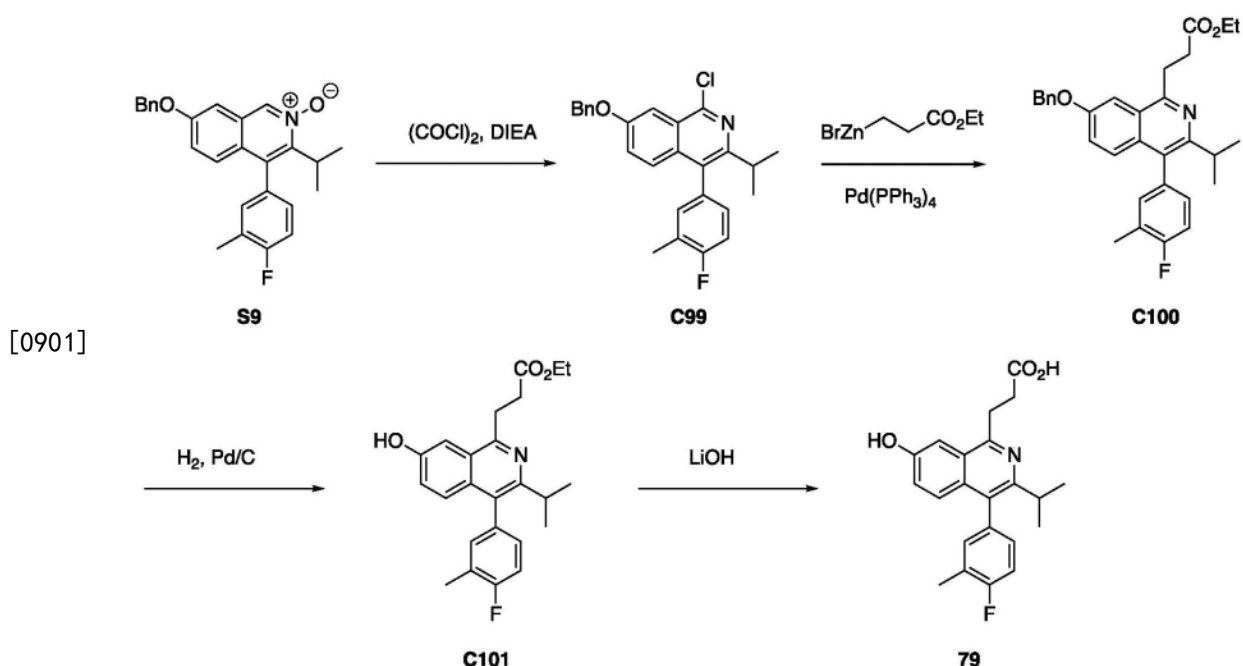
[0897]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
75	从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.6 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.76 – 3.37 (m, 4H), 2.90 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.20 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 383.38 [M+H] ⁺
76	从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.97 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.11 (m, 5H), 3.76 (m, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 7H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.22 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 383.38 [M+H] ⁺
77	从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.76 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 3.45 (m, 6H), 2.88 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 2.22 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.95 (p, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 450.39 [M+H] ⁺
78	从 S9, 使用针对 64 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.89 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 2.05 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.21 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.9 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 459.35 [M+H] ⁺

[0898] 用^aHATU代替3TP制备该化合物。

[0899] 化合物79

[0900] 3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)丙酸 (79)

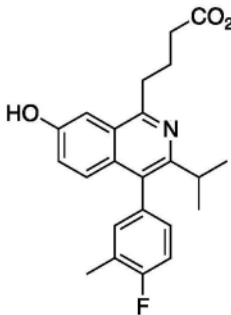
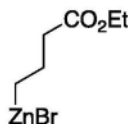
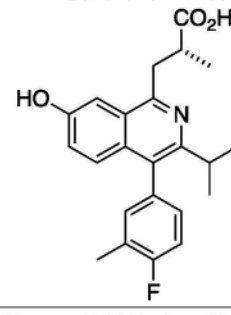
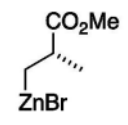
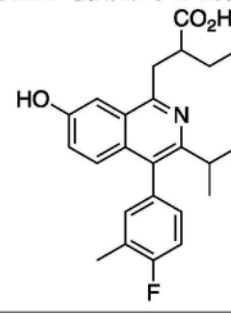
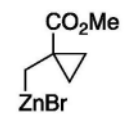


(215mg, 83%) ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.39 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=9.9, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 3.40 (dd, $J=7.3, 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.84 (dp, $J=20.0, 6.7, 6.2\text{Hz}$, 3H), 2.30 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.14 (dd, $J=6.7, 3.8\text{Hz}$, 6H) ppm. LCMS m/z 368.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0907] 化合物80-86

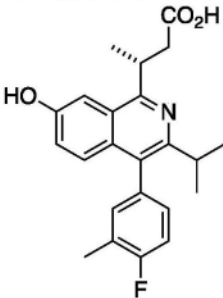
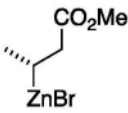
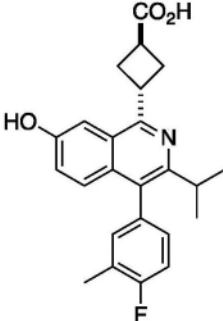
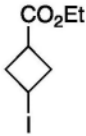
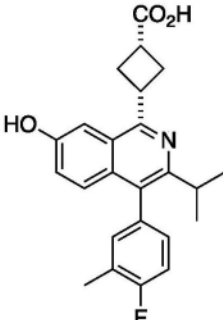
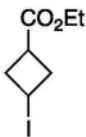
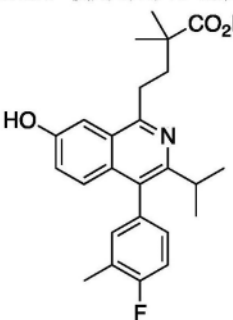
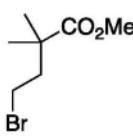
[0908] 化合物80-86 (表6) 由表6所示的中间体制备。对方法的任何修改在表6和所附脚注中标识。

[0909] 表6. 化合物80-86的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	烷基卤或锌试剂	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
80	从 S9, 使用针对 79 的程序 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.88 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 6.96 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.50 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.36 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 3H), 2.28 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 6H). LCMS m/z 382.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$
81	从 S9, 使用针对 79 的程序 		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.05 (m, 5H), 3.51 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.19 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 6H). LCMS m/z 382.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$
82	^a 从 S9, 使用针对 79 的程序 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.89 (s, 1H), 7.36 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 - 6.86 (m, 4H), 3.65 (d, $J=58.9\text{Hz}$, 2H), 3.06 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.36 (dd, $J=3.6, 1.9\text{Hz}$, 3H), 2.13 (d, $J=21.9\text{Hz}$, 2H), 1.35 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 6H), 1.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H). LCMS m/z 396.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0910]

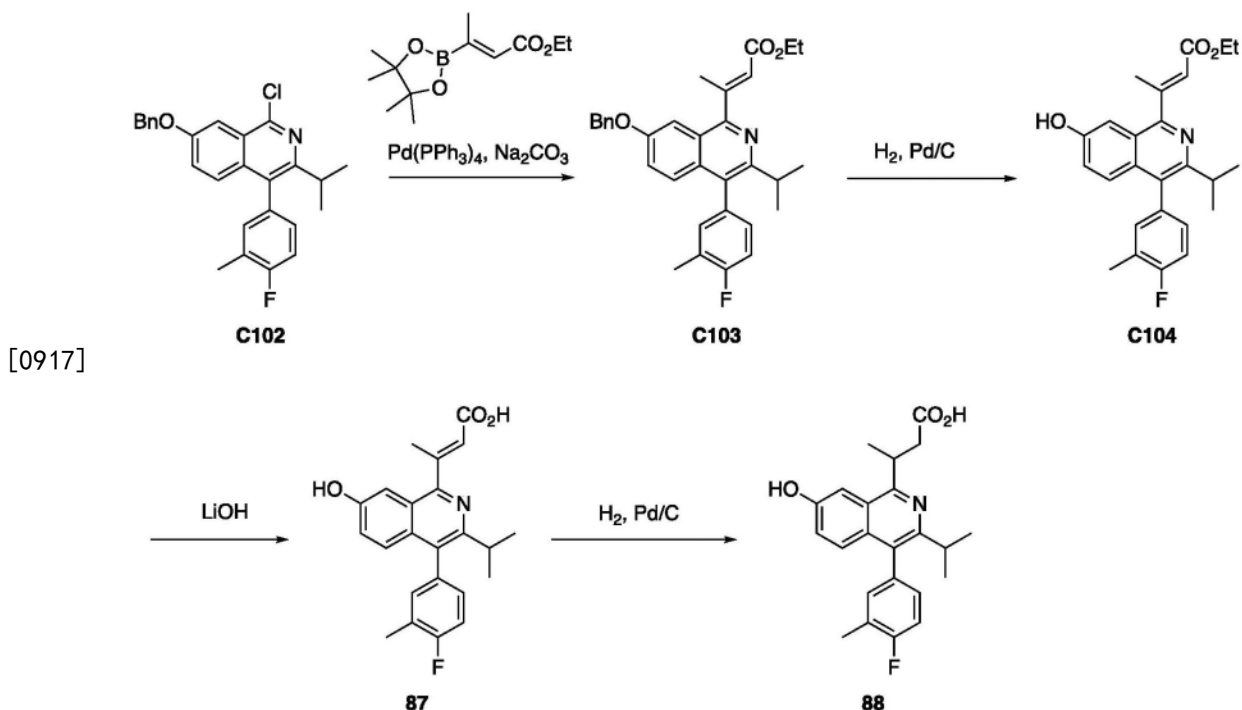
[0911]

化合物	方法/产物	烷基卤或锌试剂	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
83	从 S9, 使用针对 79 的程序 		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.52 - 6.95 (m, 6H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.41 - 0.97 (m, 9H). LCMS <i>m/z</i> 381.96 [M+H] ⁺
84	^{b,c} 从 S9, 使用针对 79 的程序 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.82 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (td, <i>J</i> = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.44 - 3.24 (m, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i> = 13.9, 6.8 Hz, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 393.93 [M+H] ⁺
85	^{b,c} 从 S9, 使用针对 79 的程序 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.46 (s, 1H), 7.24 - 6.95 (m, 5H), 4.72 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.03 (s, 5H), 2.46 - 2.23 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 394.33 [M+H] ⁺
86	^b 从 S9, 使用针对 79 的程序 		¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.53 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.27 - 6.98 (m, 5H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.96 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.22 (dd, <i>J</i> = 6.8, 3.2 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 410.04 [M+H] ⁺

[0912] ^a环丙基在氢化步骤中向乙基开放[0913] ^b Zn试剂使用ZnCu (3当量对1当量的烷基卤) 在甲苯/DMA中在85℃下在微波(0.165M)中原位生成。[0914] ^c顺式和反式异构体在Negishi偶联步骤后使用SFC分离

[0915] 化合物87和88

[0916] (E)-3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)丁-2-烯酸(87)和3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)丁酸(88)



[0917]

[0918] 步骤1. 在 N_2 气氛下, 向C102 (100mg, 0.2381mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸叔丁酯 (110mg, 0.3616mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (25mg, 0.02163mmol) 在DMF (3.5mL) 的溶液中添加 Na_2CO_3 (550 μL 的2M, 1.100mmol)。然后将反应混合物在130 $^\circ\text{C}$ 下用微波处理1小时。然后用水稀释反应, 用EtOAc萃取水相。用水、盐水洗涤有机层, 并经硫酸钠干燥。在浓缩至干燥后, 将残余物通过硅胶色谱法 (40g ISCO柱) 使用0-60% EtOAc/庚烷梯度纯化, 得到C103 (127mg, 95%) LCMS m/z 562.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0919] 步骤2. 将Pd/C (35mg的10%重量/重量, 0.03289mmol) 和C103 (100mg, 0.2010mmol) 在MeOH/EtOAc (1:1) (34mL) 中的悬浮液在 H_2 (气球, 1大气压) 下在室温下搅拌3小时。然后通过 Celite® 垫过滤悬浮液, 浓缩至干燥, 得到C104。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 7.46 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21-7.02 (m, 4H), 6.14 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.29 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.00 (h, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.75 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 3H), 2.38 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.36 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.23 (dd, $J=6.7, 3.7\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 408.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$

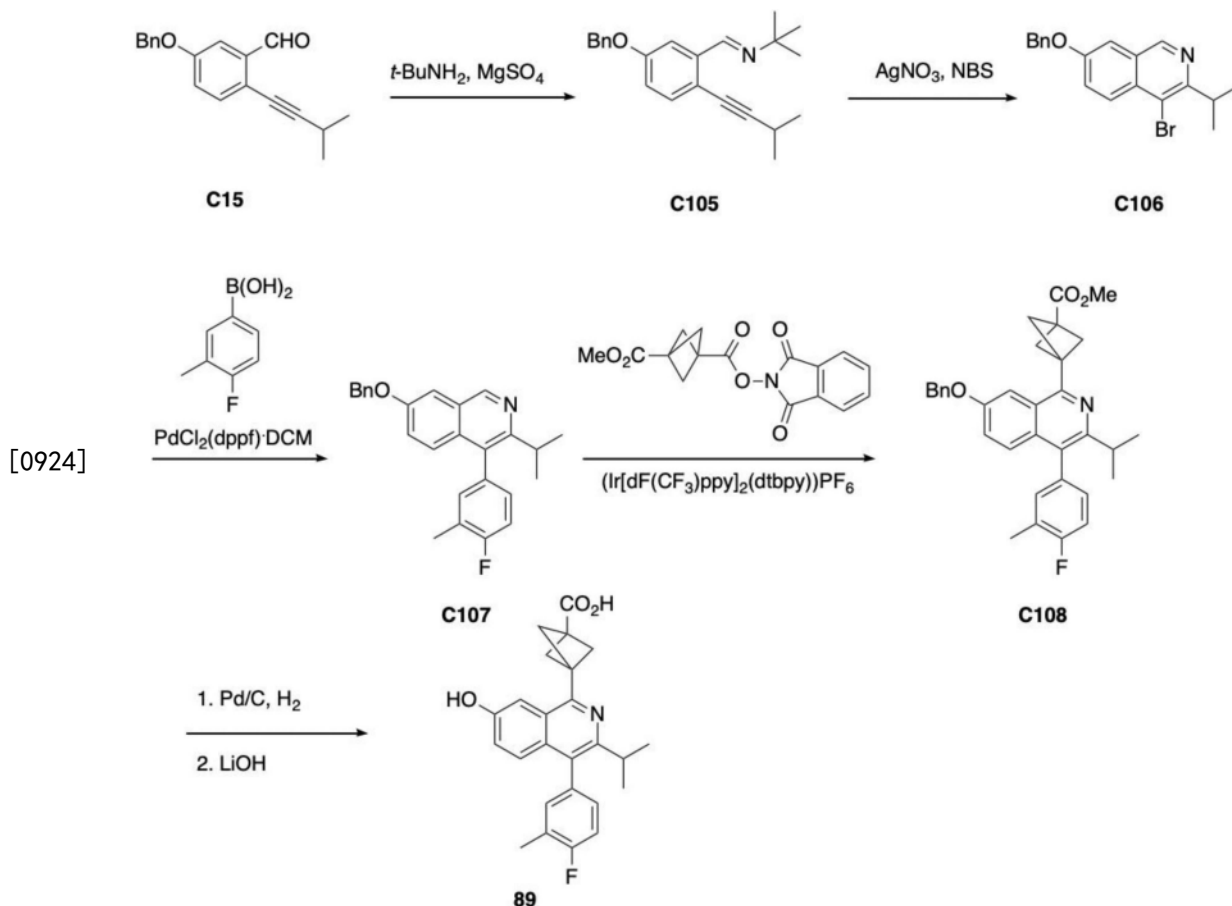
[0920] 步骤3. 将C104 (48mg, 0.1178mmol) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60mg, 1.430mmol) 在THF/水 (2:1) (3mL) 中的溶液搅拌2小时。然后用HCl (1.5mL的1M, 1.5mmol) 酸化反应混合物, 并用EtOAc萃取。将有机层用水、饱和NaCl, 经硫酸钠干燥并浓缩至干燥, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱法 (4g ISCO柱) 使用0-25% MeOH/二氯甲烷梯度进行纯化, 得到87 (45mg, 92%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d 和MeOH- d_4) δ 7.39 (s, 1H), 7.32-7.00 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 380.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0921] 步骤4. 将Pd/C (30mg的10% w/w, 0.02819mmol) 和87 (45mg, 0.1082mmol) 在MeOH/EtOAc (1:1) (16mL) 中的悬浮液在 H_2 (气球, 1大气压) 下在室温下搅拌3小时。然后将悬浮液通过 Celite® 垫过滤, 浓缩至干燥, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱法 (12g ISCO柱) 使用0-25% MeOH/二氯甲烷梯度进行纯化, 得到88 (25mg, 53%) ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.52 (t, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.26-6.90 (m, 3H), 4.16 (dt, $J=14.4, 7.4\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.26 (m,

2H), 2.98 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.30 (dq, $J=6.5, 3.3\text{Hz}$, 6H) ppm. LCMS m/z 382.05 $[M+H]^+$

[0922] 化合物89

[0923] 3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(89)



[0925] 步骤1. 将 MgSO_4 (3.123g, 25.945mmol) 添加C15 (8.9g, 27.179mmol) 和叔丁胺 (10.440g, 15mL, 142.75mmol) 的二氯甲烷 (70mL) 溶液中。4小时后, 通过 ^1H NMR监测反应, 显示完全转化。用Celite®过滤反应混合物, 用二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液, 得到橙色固体的C105 (10.38g, 97%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 1.03-1.46 (m, 15H), 2.83 (dt, $J=13.7, 6.7\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.83-7.02 (m, 1H), 7.29-7.54 (m, 6H), 7.65 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H)。

[0926] 步骤2. 将 AgNO_3 (1.063g, 6.2576mmol) 和 LiCO_3 (2.540g, 34.375mmol) 添加到C105 (10.387g, 26.476mmol) 在干燥DMA (130mL) 的溶液中。将反应在室温下搅拌2分钟, 并添加NBS (7.617g, 42.796mmol)。将反应在室温下搅拌2小时, 过滤, 固体用EtOAc (50mL) 洗涤。滤液用EtOAc (100mL) 稀释, 用10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (100mL) 洗涤。将水层用EtOAc (20mL) 萃取。用水 (4x60mL)、盐水 (60mL) 洗涤合并的有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (使用0-85% EtOAc//庚烷) 纯化, 得到C106 (7.71g, 82%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 1.36 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.84 (dquin, $J=13.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.27-7.57 (m, 7H), 8.15 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 9.04 (s, 1H)。LCMS m/z 356.1 $[M+H]^+$

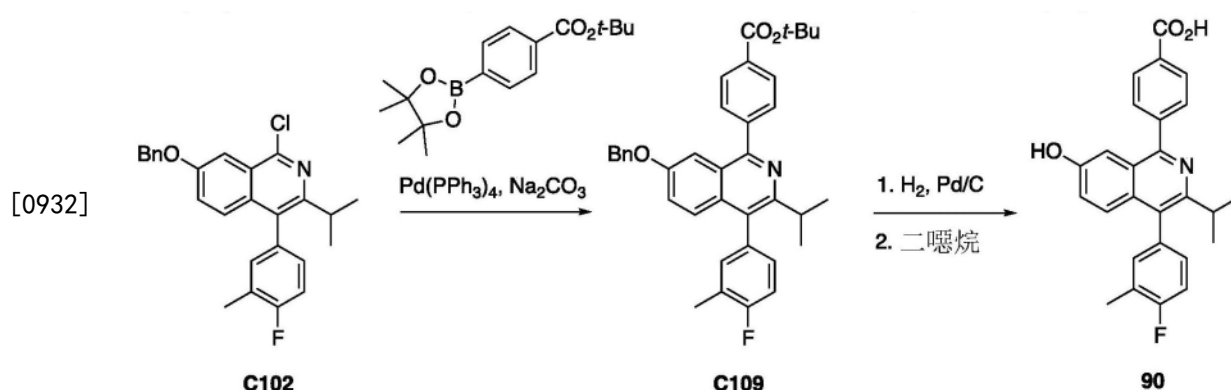
[0927] 步骤3. 将C106 (7.711g, 21.645mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸 (4.60g, 29.913mmol) 和 Na_2CO_3 (21mL的2M的水溶液, 42.000mmol) 在DMSO (77mL) 中的溶液加热至100℃并用 N_2 喷扫15分钟。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ·二氯甲烷 (1.22g, 1.4939mmol) 并将反应喷扫2分钟。将反应在100℃下搅拌4小时, 然后冷却至室温。添加pH为7的0.1M磷酸钾缓冲液 (150mL) 的水溶液, 过滤所得沉淀, 用水 ($2 \times 200\text{mL}$) 洗涤。将固体溶解在二氯甲烷 (200mL) 中, 经 Na_2SO_4 干燥, 用**Celite®**过滤, 用二氯甲烷洗涤, 减压浓缩。将粗产物通过硅胶短柱色谱法, 用庚烷 (100%) 洗脱, 然后用庚烷/EtOAc (5:1) 洗脱来进行纯化, 得到C107 (7.71g, 91%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 1.25 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.92-3.11 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.00-7.54 (m, 11H), 9.18 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -119.3 (s, 1F)。LCMS m/z 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0928] 步骤4. 向透明小瓶中加入C107 (50mg, 0.1282mmol)、03- (1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 01-甲基双环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸酯 (66mg, 0.1916mmol)、 $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (3mg, 0.00267mmol) 并将小瓶用 N_2 吹扫3次。然后, 在氩气下搅拌DMA (1.5mL) 和TFA (20 μL , 0.259mmol), 并用两个蓝色LED Kessil灯照射该混合物。2小时后, 用DIPEA (0.1mL) 淬灭反应, 用水 (10mL) 和EtOAc (10mL) 稀释。水层用EtOAc萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0-25% EtOAc:庚烷梯度) 纯化, 得到C108 (26mg, 39%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.51 (dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.18 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=9.6, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (h, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.50 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 6H), 2.26 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.11 (dd, $J=6.7, 5.1\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 510.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0929] 根据与步骤3和4相同的方式对化合物87和88进行步骤5和6, 得到89 (9mg, 43%)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.66 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.04 (ddd, $J=7.8, 5.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.90 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 1.19 (dd, $J=6.7, 3.5\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 406.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0930] 化合物90

[0931] 4- (4- (4-氟-3-甲基苯基) -7-羟基-3-异丙基异喹啉-1-基) 苯甲酸 (90)



[0933] 步骤1. 将C102 (100mg, 0.2381mmol)、4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基) 苯甲酸叔丁酯 (110mg, 0.3616mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25mg, 0.0216mmol) 和 Na_2CO_3 (550 μL 的2M, 1.100mmol) 在DMF (3.5mL) 中的溶液在130℃下用微波处理1小时。然后用水稀释反应, 用EtOAc萃取水相。用水、盐水洗涤有机层, 并经硫酸钠干燥。在浓缩至干燥后, 将残余物通过硅胶色谱法 (12g ISCO柱) 使用0-50% EtOAc/庚烷梯度纯化, 得到C109 (127mg, 95%)

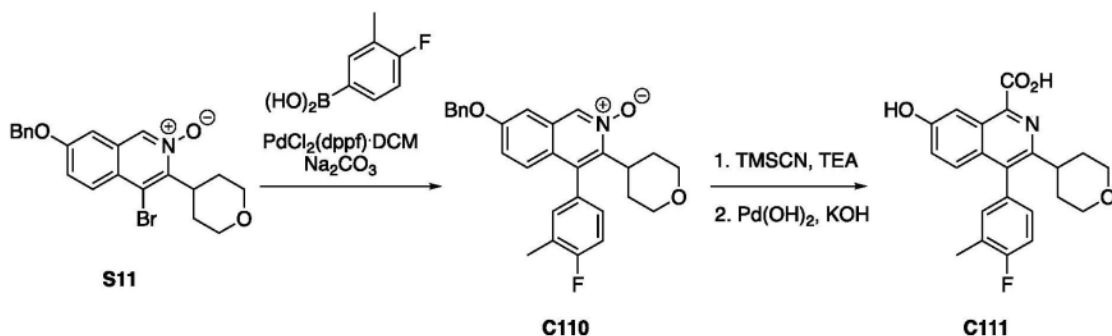
LCMS m/z 562.41 $[M+H]^+$.

[0934] 步骤2. 氢化反应 (H_2 , Pd/C) 以与化合物89相同的方式进行。

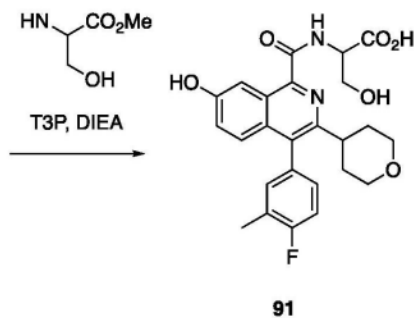
[0935] 步骤3. 向步骤2中形成的产物 (105mg, 0.2227mmol) 中添加在二噁烷中的HCl (5mL 4M, 20.0mmol)。将反应混合物在100℃下用微波处理30分钟。浓缩至干燥, 得到90 (盐酸盐) (95mg, 85%)。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.36-6.86 (m, 10H), 2.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (q, $J=6.6, 4.5$ Hz, 6H) ppm. LCMS m/z 416.38 $[M+H]^+$

[0936] 化合物91

[0937] (4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-羧基) 丝氨酸 (91)



[0938]



[0939] 步骤1. 将S11 (7.66g, 18.489mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基) 硼酸 (4.26g, 27.672mmol) 和 Na_2CO_3 (19mL的2M的水溶液, 38.000mmol) 在DMSO (80mL) 中的溶液加热至100℃并用 N_2 喷扫15分钟。添加 $PdCl_2(dppf)$ ·二氯甲烷 (789mg, 0.9662mmol), 用 N_2 喷扫反应2分钟。将反应在100℃搅拌4小时, 冷却至室温, 用EtOAc (300mL) 稀释, 用pH 7±0.1M磷酸钾缓冲液 (2x150mL) 洗涤。沉淀出固体并将其滤出, 溶解在二氯甲烷中, 用Celite®过滤, 用二氯甲烷洗涤并减压浓缩, 得到呈棕褐色固体形式的C110 (2.3g, 28%)。将有机层进一步用水 (3×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (ISCO 220g 0-5% MeOH/二氯甲烷) 纯化。将含有产物的级分合并并在ACN (约250mL) 中重结晶, 过滤并减压干燥, 得到呈棕褐色晶体的C110 (3.7g, 45%)。将两个批次合并以产生C110 (6.0g, 71%)。 1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 1.41 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.38 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 2.51-2.96 (m, 2H), 3.28 (t, $J=11.3$ Hz, 3H), 3.97 (dd, $J=11.0, 3.4$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.93-7.22 (m, 6H), 7.31-7.52 (m, 5H), 8.73 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (282MHz, 氯仿- d) δ -117.1 (s, 1F)。LCMS m/z 444.2 $[M+H]^+$.

[0940] 步骤2和3: 在 N_2 的气氛下, 向C110在ACN/THF (4:1) (125mL) (100mL) 的溶液中添加TMSCN (2.4mL, 18.00mmol) 和TEA (2.2mL, 15.78mmol)。然后将溶液加热至40℃并保持3天, 然后浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (220g ISCO柱) 使用0-60% EtOAc/庚烷梯度纯化,

得到氰基衍生物 (2.38g, 95%), 将其溶解于EtOH中, 添加Pd (OH)₂ (778.0mg, 1.108mmol), 并将溶液在H₂ (气球, 1atm) 和室温下搅拌30小时。然后将悬浮液通过 **Celite®** 垫过滤, 浓缩至干燥, 得到残余物, 用二氯甲烷/1N NaOH (1:1) (50mL) 稀释。水层用2M HCl酸化, 用EtOAc萃取, 经硫酸钠干燥。浓缩至干燥, 得到C111 (742mg, 35%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.76 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 5H), 3.87 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.45 (d, J = 12.9Hz, 2H)。

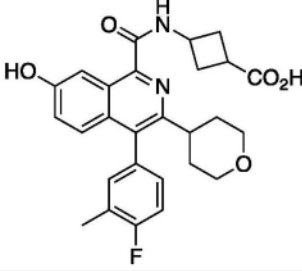
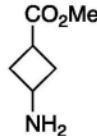
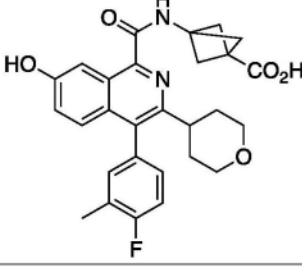
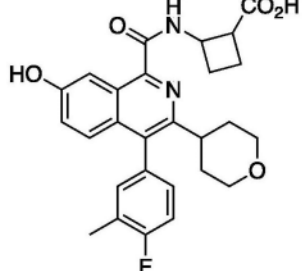
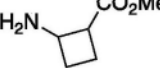
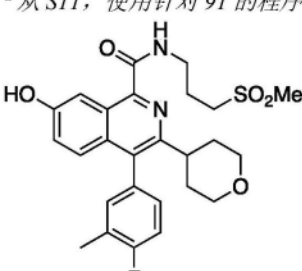
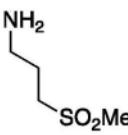
[0941] 步骤4. 在室温下, 向C111 (50mg, 0.131mmol)、2-氨基-3-羟基-丙酸甲酯 (HCl盐) (33mg, 0.196mmol) 在DMF (2mL) 的溶液中添加T3P (83mg, 0.262mmol) 和DIPEA (68μL, 0.393mmol)。将所得溶液搅拌15小时, 添加KOH (150μL 10M, 1.500mmol), 将溶液进一步搅拌15小时。然后用注射器过滤器过滤该溶液, 并进行制备型LCMS纯化 (C18 ACN/水, 含HCl改性剂), 得到91 (12.8mg, 17.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.29 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 9.1, 2.6Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 9.3, 4.6Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 7.9, 3.9Hz, 1H), 4.03-3.79 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 1H), 2.33 (d, J = 2.1Hz, 3H), 2.07 (d, J = 12.2Hz, 3H), 1.54 (d, J = 13.1Hz, 2H)。LCMS m/z 469.25 [M+H]⁺;

[0942] 化合物92-96

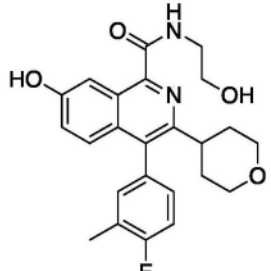
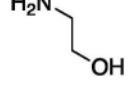
[0943] 化合物92-96 (表7) 由表7所示的中间体制备。当胺偶联配偶体不是酯时, 最后一步 (KOH水解) 不进行。对方法的任何修改在表7和所附脚注中标识。

[0944] 表7. 化合物92-96的制备方法、结构和物理化学数据

[0945]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
92	从 S11, 使用针对 91 的程序 		LCMS m/z 479.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$
93	从 S11, 使用针对 91 的程序 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.15 (dd, $J = 15.8, 7.8$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H). LCMS m/z 491.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$
94	从 S11, 使用针对 91 的程序 		LCMS m/z 479.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$
95	^a 从 S11, 使用针对 91 的程序 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.42 (dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.22 (dt, $J = 16.6, 9.8$ Hz, 4H), 3.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.75 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.11 (ddt, $J = 50.0, 14.9, 7.3$ Hz, 4H), 1.47 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H). LCMS m/z 501.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

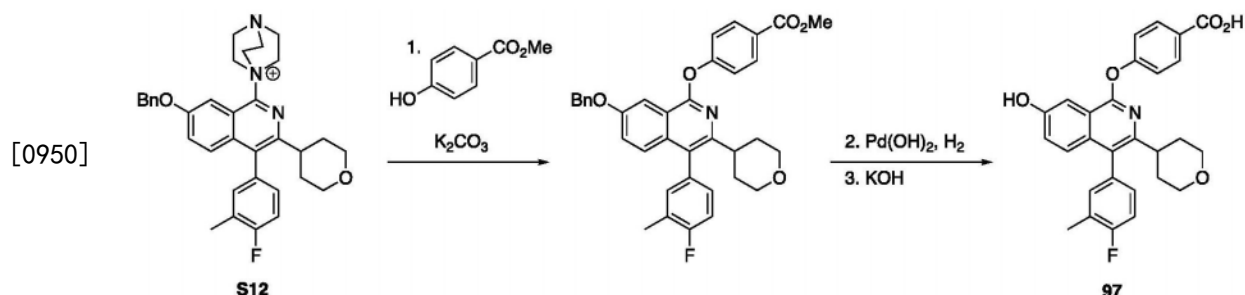
[0946]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
96	^a 从 S11, 使用针对 91 的程序 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 8.72 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.75 (td, $J = 11.6, 11.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (tt, $J = 13.4, 8.7$ Hz, 2H), 1.48 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H). LCMS m/z 425.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0947] ^a没有进行水解步骤 (KOH)

[0948] 化合物97

[0949] 4-((4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)氧基)苯甲酸(97)



[0951] 步骤1. 向S12(三氟乙酸盐)(600mg, 0.919mmol)和4-羟基苯甲酸甲酯(416mg, 2.734mmol)在DMF(3.33mL)的溶液中添加 K_2CO_3 (380mg, 2.750mmol), 并将反应在室温下搅拌16小时。在该时间后, LCMS显示出起始物质完全消耗, 反应混合物直接进入下一步骤。

[0952] 步骤2. 向DMF反应混合物中添加MeOH(3.33mL), 所得悬浮液通过 **Celite®** 垫过滤以除去过量的 K_2CO_3 。向该溶液中添加 $Pd(OH)_2$ (45mg的60%w/w, 0.1923mmol)。将 H_2 气球(1大气压)装入反应容器上, 并将反应搅拌4小时。将反应混合物通过0.2微米过滤器过滤, 然后真空浓缩以除去MeOH, 并将粗DMF反应混合物直接用于下一步骤。

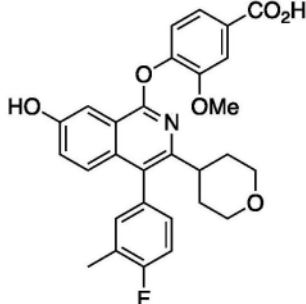
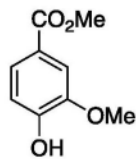
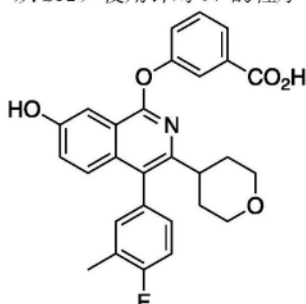
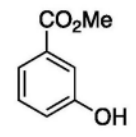
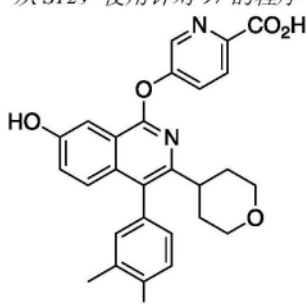
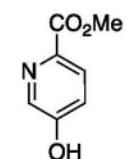
[0953] 步骤3. 在室温下, 向来自前一步骤的DMF反应混合物中添加KOH(920 μ L 10M, 9.20mmol), 将反应搅拌3小时, 用水(3mL)稀释, 并在干冰/丙酮浴中快速冷冻。通过冻干浓缩冷冻溶液, 并且将粗残余物通过ISCO反相快速色谱法(50g C18, 5-95%含0.1%甲酸改性剂的MeCN/ H_2O)纯化, 得到97(132.5mg, 30%)。 1H NMR(300MHz, 甲醇- d_4) δ 8.18-8.06(m, 2H), 7.60(dd, $J=2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.43-7.30(m, 2H), 7.23-7.11(m, 4H), 7.08(ddd, $J=7.9, 5.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.84(dd, $J=11.4, 4.0$ Hz, 2H), 3.29-3.16(m, 2H), 2.72(tt, $J=11.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.34(d, $J=1.9$ Hz, 3H), 1.99-1.75(m, 2H), 1.52-1.35(m, 2H)。LCMS m/z 474.25[M+H]⁺

[0954] 化合物99-101

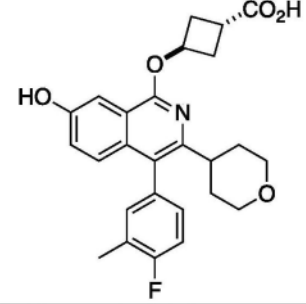
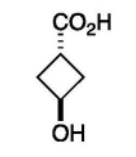
[0955] 化合物98-101(表8)由表8所示的中间体制备。对方法的任何修改在表8和所附脚注中标识。

[0956] 表8. 化合物98-101的制备方法、结构和物理化学数据

[0957]

化合物	方法/产物	醇	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
98	从 S12, 使用针对 97 的程序 		LCMS m/z 504.14 [M+H] ⁺
99	从 S12, 使用针对 97 的程序 		LCMS m/z 474.15 [M+H] ⁺
100	从 S12, 使用针对 97 的程序 		LCMS m/z 475.15 [M+H] ⁺

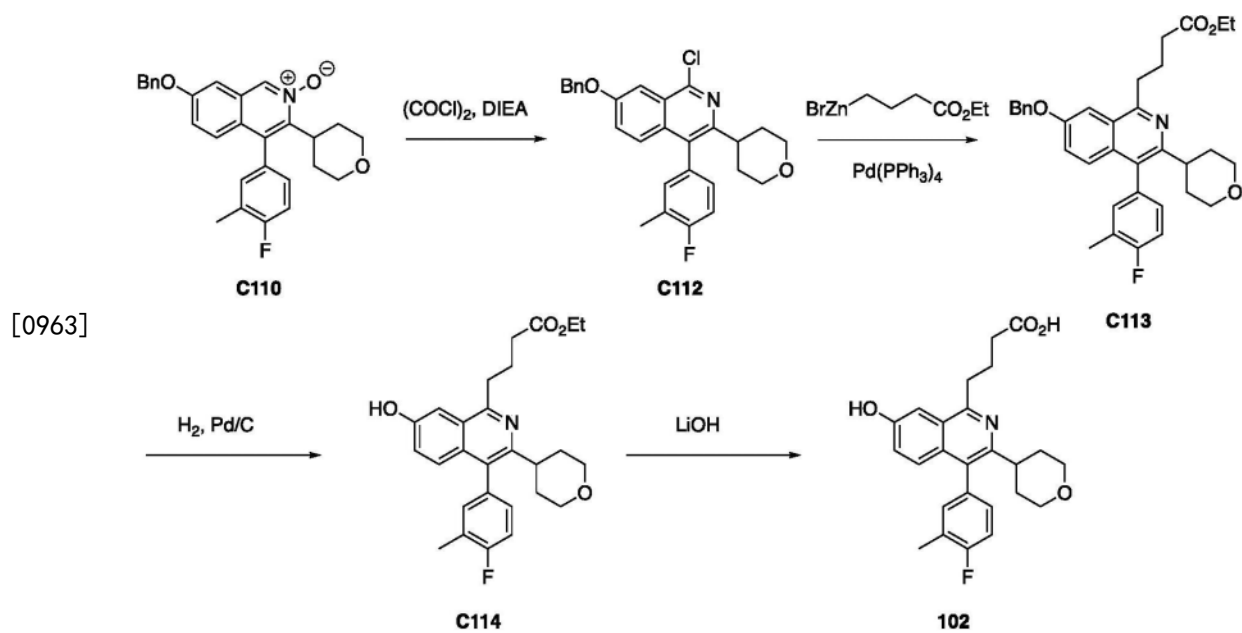
[0958]

化合物	方法/产物	醇	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
101	^{a,b} 从 S12, 使用针对 97 的程序 		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 - 6.94 (m, 4H), 5.62 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 3H), 2.93 (ddt, J = 11.8, 7.5, 4.0 Hz, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.58 (ddt, J = 12.6, 9.4, 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 18.1, 8.2 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS m/z 452.52 [M+H] ⁺

[0959] ^a对于步骤1,使用在DMSO (0.06M) 中的NaH (21当量) 代替在DMF中的K₂CO₃。[0960] ^b未进行水解步骤。

[0961] 化合物102

[0962] 4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)丁酸 (102)

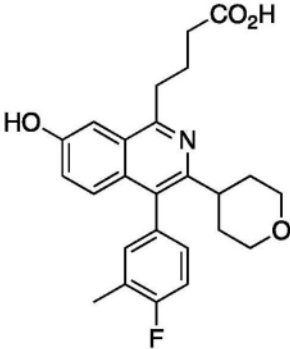
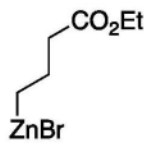
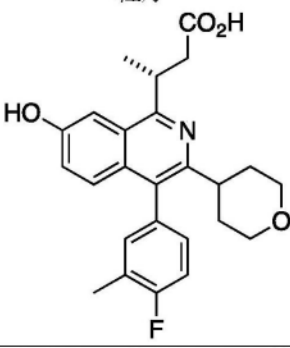
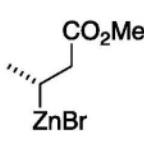
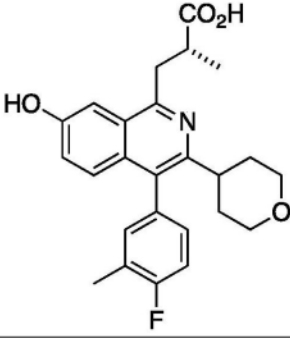
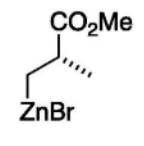
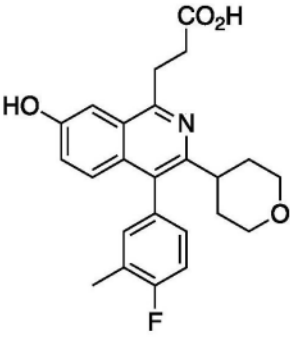


[0964] 化合物102-105

[0965] 化合物102-105 (表9) 由表9所示的中间体制备。对方法的任何修改在表9和所附脚注中标识。

[0966] 表9. 化合物102-105的制备方法、结构、物理化学数据

[0967]

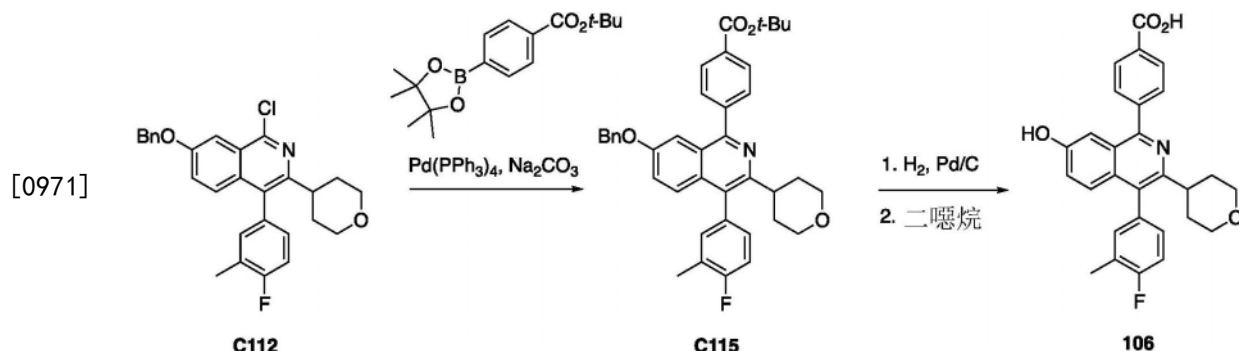
化合物	产物	锌试剂	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
102	从 C110, 使用针对 79 的程序 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.79 (s, 1H), 7.28 - 6.79 (m, 6H), 4.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.32 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 7H), 1.55 (d, J = 12.7 Hz, 2H). LCMS m/z 424.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$
103	从 C110, 使用针对 79 的程序 		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.03 (m, 4H), 3.85 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 4H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.09 (td, J = 12.3, 7.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS m/z 424.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$
104	从 C110, 使用针对 79 的程序 		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.03 (m, 5H), 3.85 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 13.4 Hz, 5H), 2.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.51 - 1.17 (m, 5H). LCMS m/z 424.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$
105		$^4\text{N/A}$	^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (ddd, J = 7.9, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (tt, J = 4.1, 2.5 Hz, 3H), 3.09 (tt, J = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.20 (dtd, J = 23.6, 11.9, 11.1, 6.8 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 2H). LCMS m/z 410.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0968] ^a从S8使用两个连续的铃木反应(分别与(E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧杂环戊硼烷反应), 然后氢化 (H_2 , Pd/C), 以制备化合物105。

[0969] 化合物106

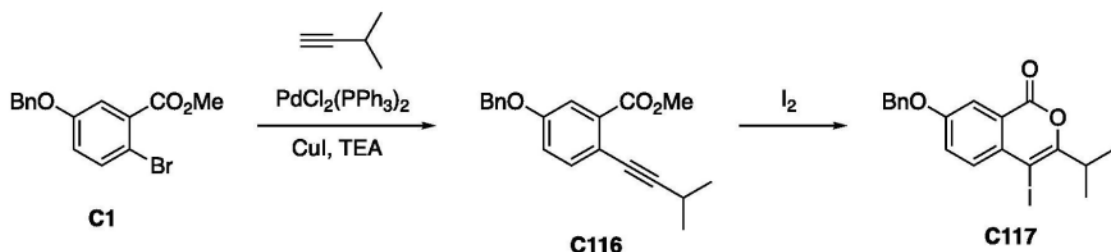
[0970] 4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)苯甲酸 (106)



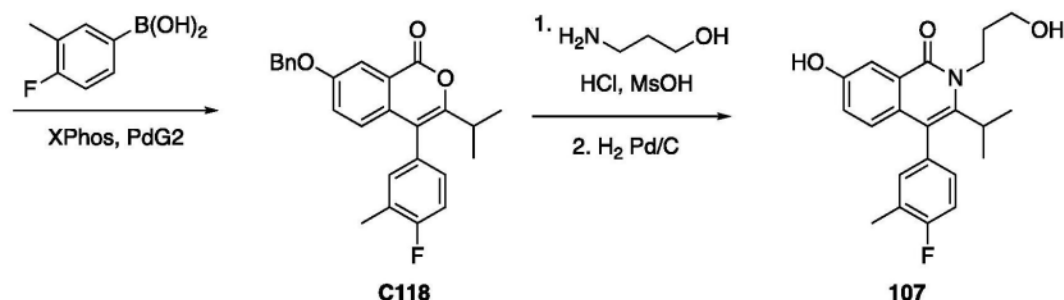
[0972] 使用与化合物90相同的程序制备化合物106。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.28-8.06 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.42-7.12 (m, 6H), 3.86 (dd, $J=11.3, 4.2$ Hz, 2H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 2.81 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J=1.8$ Hz, 3H), 2.07 (dt, $J=12.4, 5.7$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J=13.0$ Hz, 2H)。LCMS m/z 458.32 $[M+H]^+$

[0973] 化合物107

[0974] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-2-(3-羟基丙基)-3-异丙基异喹啉-1(2H)-酮 (107)



[0975]



[0976] 步骤1. 在密封管中, 将C1 (3.05g, 9.4966mmol) 在TEA (22mL) 中的悬浮液用 N_2 鼓泡10分钟。然后, 添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (657mg, 0.9334mmol) 和CuI (56mg, 0.2940mmol), 并用 N_2 鼓泡另外2分钟。添加3-甲基丁-1-炔 (1.3986g, 2.1mL, 20.532mmol), 密封试管, 搅拌并在70°C 加热15小时。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (100mL) 稀释。将有机层用3M HCl (2x60mL)、水 (60mL)、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 装载在硅胶上并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化, 得到C116 (2.7g, 92%)。 1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.83 (七重峰, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H),

5.09 (s, 2H), 7.04 (dd, $J=8.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 7.50 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H)。LCMS m/z 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0977] 步骤2. 在室温下, 在30分钟内向C116 (2g, 6.4792mmol) 的无水二氯甲烷 (40mL) 溶液中添加 I_2 (1.88g, 7.4071mmol) 的无水二氯甲烷 (50mL) 溶液。将反应混合物在室温下再搅拌20分钟, 然后添加EtOAc (300mL)。将有机相用5% NaHCO_3 水溶液和盐水 ($3 \times 100\text{mL}$, 90/10比率) 和盐水 ($2 \times 50\text{mL}$) 的混合物洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂。将残余物通过硅胶色谱法用20%-70%二氯甲烷/庚烷洗脱进行纯化, 得到C117 (2.32g, 85%), 为白色固体。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.49 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)。LCMS m/z 421.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0978] 步骤3. 在密封管中添加水 (3.75mL) 和磷酸钾 (2.69g, 12.673mmol)。混合物在室温下搅拌10分钟, 然后添加甲苯 (48mL)。将氮气鼓泡通过混合物15分钟, 并添加C117 (2.6g, 6.1869mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基) 硼酸 (1.23g, 7.9898mmol) 和XPhos Pd G2 (364.3mg, 0.4630mmol)。将管密封, 然后转移到设定为70℃的预热油浴中, 并在该温度下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温, 然后用EtOAc (350mL) 稀释。将有机相用5% NaHCO_3 水溶液 ($3 \times 75\text{mL}$) 和盐水 ($2 \times 75\text{mL}$) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法用30%-90%二氯甲烷/庚烷洗脱进行纯化, 得到C118 (2.33g, 93%), 为白色固体。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.23-7.51 (m, 8H), 7.70 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.4--118.2 (m, 1F)。

[0979] 步骤4. C118 (500mg, 1.241mmol) 和3-氨基丙-1-醇 (2000 μL , 26.18mmol) 的溶液。洗涤并在微波照射下加热至180℃达90分钟。混合物用二氯甲烷 (60mL) 和水 (30mL) 稀释, 然后添加1M HCl (~26mL) 使pH值达到~1。此时, 除去有机层, 在相分离器上过滤并浓缩。将混合物溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 添加 MsOH (20 μL , 0.3082mmol), 将混合物在室温下搅拌3.5小时。将混合物浓缩, 然后再溶于微量二氯甲烷中, 通过硅胶色谱法用0-5% MeOH/二氯甲烷溶液洗脱进行纯化, 得到7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-羟基丙基)-3-异丙基-异喹啉-1-酮 (425mg, 73%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.97 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.30 (m, 5H), 7.22-6.95 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.33 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.05 (d, $J=21.2\text{Hz}$, 2H), 1.41-1.27 (m, 3H), 1.07 (s, 3H)。LCMS m/z 460.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

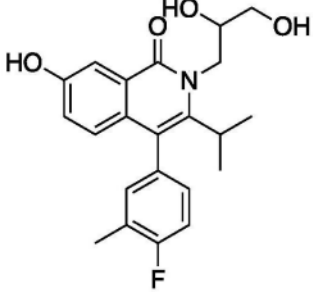
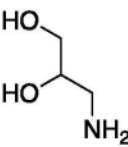
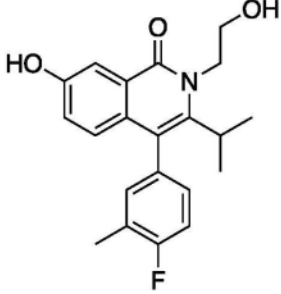
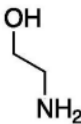
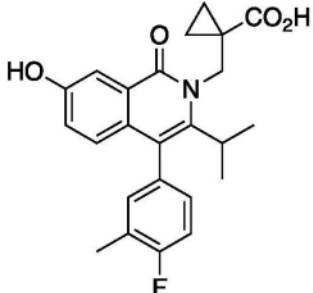
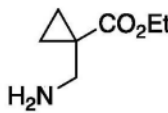
[0980] 步骤5. 向烧瓶中添加7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-(3-羟基丙基)-3-异丙基-异喹啉-1-酮 (250mg, 0.5440mmol)、Pd/C (100mg, 0.01879mmol) 和EtOAc (15mL)。用 N_2 吹扫悬浮液三次, 然后用 H_2 吹扫五次, 然后在 H_2 (60psi) 下搅拌2小时, 通过Celite®垫过滤并浓缩至干燥, 得到107 (200mg, 95%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 7.58 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=9.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=7.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dt, $J=8.4, 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.68 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.17 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.29 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 3H), 1.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 1.23 (s, 6H)。LCMS m/z 370.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

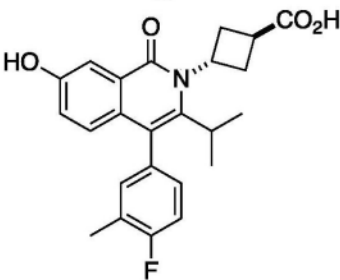
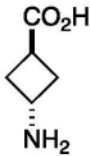
[0981] 化合物108-111

[0982] 化合物108-111 (表10) 由表10所示的中间体制备。对方法的任何修改在表10和所附脚注中标识。

[0983] 表10. 化合物108-111的制备方法、结构和物理化学数据

[0984]

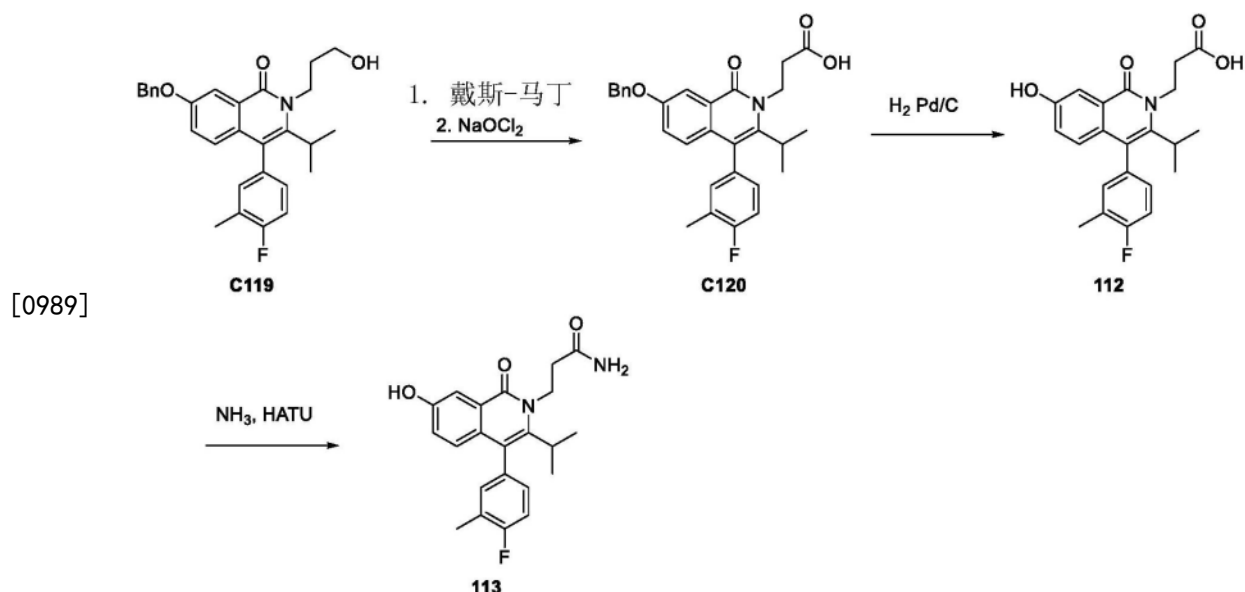
化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
108	从 C118, 使用针对 107 的程 序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.89 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 10.0, 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 6.3, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 83.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 2H), 3.44 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS m/z 386.37 [M+H] ⁺
109	从 C118, 使用针对 107 的程 序 		¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.20 - 6.97 (m, 5H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 0H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.15 (m, 6H). LCMS m/z 356.35 [M+H] ⁺
110	^a 从 C118, 使用针对 107 的程 序 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.64 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.29 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.11 - 0.93 (m, 6H). LCMS m/z 410.31 [M+H] ⁺

化合物	方法/产物	胺	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
[0985] 111	^a 从 C118, 使用针对 107 的程序 		LCMS m/z 408.69 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0986] ^a氢化步骤后进行水解反应 (LiOH 10当量, 在80℃下在MeOH中)。

[0987] 化合物112和113

[0988] 3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-异丙基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)丙酸 (112) 和3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-异丙基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)丙酰胺 (113)



[0990] 步骤1. 向C119 (来自合成107的步骤4) (20mg, 0.04352mmol) 和 NaHCO_3 (9mg, 0.1071mmol) 在二氯甲烷 (0.5mL) 的悬浮液中添加戴斯-马丁过碘烷 (19mg, 0.04480mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1小时, 再添加戴斯-马丁过碘烷 (19mg, 0.04480mmol) 并将反应搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠的1:1混合物 (5mL) 淬灭反应30分钟。用二氯甲烷萃取产物, 用盐水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到醛, 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0991] 步骤2. 向烧瓶中添加 NaClO_2 (20mg, 0.2211mmol)、 NaH_2PO_4 (55mg, 0.4546mmol) 和水 (2mL), 搅拌混合物直至固体溶解。在另一个烧瓶中, 将来自第一步的粗醛溶解于THF (1.3mL) 和 $t\text{-BuOH}$ (2mL) 中。添加作为THF溶液的2-甲基丁-2-烯 (450 μL 2M, 0.900mmol), 并将所得两相混合物搅拌1小时。用 EtOAc 和水稀释混合物, 用1M HCl将pH调节至pH 2。将有机层 (含有C120) 浓缩并用于下一步, 无需进一步纯化。

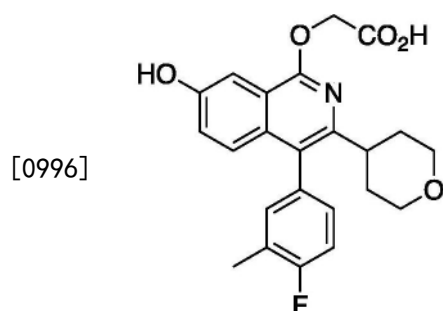
[0992] 步骤3. 向烧瓶中添加来自前一步骤的固体、Pd/C (10mg, 0.001879mmol) 和 EtOAc

(2mL)。用N₂吹扫悬浮液三次,然后用H₂吹扫五次,然后在H₂(60psi)下搅拌78小时(10:40)。将该物质在注射器过滤器上过滤并浓缩,得到112(5mg,20%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.64(d,J=2.7Hz,1H),7.19-7.00(m,5H),6.75(d,J=8.9Hz,1H),4.54-4.40(m,2H),2.84(t,J=7.9Hz,2H),2.33(d,J=1.9Hz,3H),2.27-2.15(m,1H),1.29(s,6H)。LCMS m/z 384.34[M+H]⁺

[0993] 步骤4.向步骤3(如上所述)的100mg规模反应的粗残余物中添加溶解于二噁烷、DIPEA(100μL,0.5741mmol)和HATU(100mg,0.2630mmol)中的DMF(4mL),NH₃(2mL的0.5M,1.000mmol),并将反应混合物搅拌5分钟。将混合物用水(50mL)和EtOAc(50mL)稀释,分离,有机混合物用盐水(2×50mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。将粗固体悬浮于~2mL二氯甲烷中,过滤,得到113(35mg,42%)¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.93(s,1H),7.59(d,J=2.7Hz,1H),7.47(s,1H),7.26(dd,J=9.8,8.3Hz,1H),7.21-7.14(m,1H),7.09(ddd,J=7.8,4.9,2.3Hz,1H),7.04(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),6.97(s,1H),6.62(d,J=8.8Hz,1H),4.27(t,J=8.0Hz,2H),3.25-3.11(m,1H),2.56(s,2H),2.29(d,J=1.8Hz,3H),1.21(s,6H)。LCMS m/z 383.4[M+H]⁺

[0994] 化合物114

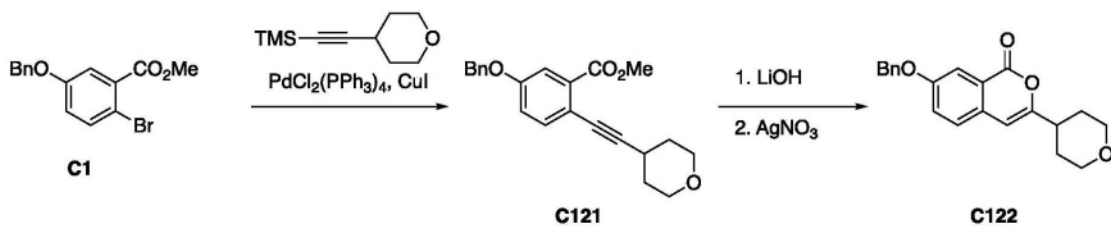
[0995] 2-((4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)氧基)乙酸(114)



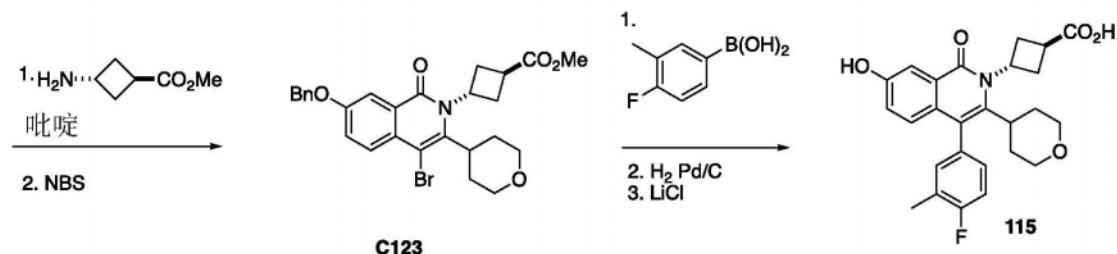
[0997] 使用与化合物61相同的反应顺序从S8制备化合物114,不同之处在于将2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷用作铃木偶联步骤中的偶联配偶体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.47(d,J=2.4Hz,1H),7.09-7.03(m,1H),7.03-6.97(m,3H),6.96-6.90(m,1H),4.93(s,2H),3.88-3.78(m,2H),3.17(d,J=11.8Hz,3H),2.71-2.53(m,1H),2.22(d,J=1.9Hz,2H),2.14-1.96(m,2H),1.40-1.31(m,2H)。LCMS m/z 412.38[M+H]⁺

[0998] 化合物115

[0999] (1r,3r)-3-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-1-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-2(1H)-基)环丁烷-1-甲酸(115)



[1000]



[1001] 步骤1. 向C1 (5g, 15.57mmol) 在DMF (31mL) 和TEA (15.8g, 156.1mmol) 的溶液中添加CuI (178mg, 0.9346mmol)、TBAF (6.4g, 20.28mmol) 和TMS-炔 (3.7g, 20.29mmol)。用N₂吹扫溶液5分钟, 用PdCl₂(PPh₃)₄ (328mg, 0.4673mmol) 吹扫溶液5分钟, 然后在80℃下加热15小时。将溶液冷却至室温, 在真空中除去TEA。添加水 (500mL), 然后添加EtOAc (450mL)。用盐水洗涤有机相并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (120g ISCO柱) 使用0-40% EtOAc/庚烷梯度纯化, 得到C121 (2.0g, 37%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.46-7.23 (m, 8H), 6.97 (dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.91 (ddd, J=11.5, 5.9, 3.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (ddd, J=11.4, 8.2, 3.1Hz, 2H), 2.83 (tt, J=8.3, 4.1Hz, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.70 (dtd, J=13.5, 8.3, 3.6Hz, 2H)。

[1002] 步骤2. 在室温下, 向C121 (500mg, 1.427mmol) 在THF (1.8mL)、甲醇 (600μL) 和H₂O (600μL) 的溶液中添加LiOH (205mg, 8.560mmol), 并将溶液搅拌15小时。用1M HCl酸化反应并用EtOAc (10mL) 萃取。浓缩有机溶液, 用庚烷研磨产物, 得到相应的酸 (400mg, 83%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.70 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.59-7.29 (m, 7H), 6.46 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.98 (ddd, J=11.6, 3.8, 1.9Hz, 2H), 3.47 (td, J=11.7, 2.2Hz, 2H), 2.73 (dt, J=11.8, 3.8Hz, 1H), 1.90 (ddd, J=12.9, 4.1, 2.0Hz, 2H), 1.72 (dtd, J=13.1, 11.8, 4.5Hz, 2H)。

[1003] 步骤3. 向上面获得的酸 (50mg, 0.1486mmol) 在丙酮 (3mL) 的溶液中添加AgNO₃ (7.57mg, 0.04456mmol)。将反应混合物在室温下黑暗中搅拌24小时。将反应浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱法 (12g ISCO柱) 使用0-40% EtOAc/庚烷梯度纯化, 得到C122 (33mg, 66%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.46-7.15 (m, 8H), 6.14 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.01 (ddd, J=11.5, 4.2, 1.7Hz, 2H), 3.42 (td, J=11.8, 2.2Hz, 2H), 2.63 (tt, J=11.8, 3.8Hz, 1H), 2.00-1.61 (m, 4H), 1.29-1.13 (m, 3H), 0.86-0.75 (m, 2H)。

[1004] 步骤4. 向C122 (102mg, 0.3032mmol)、分子筛 (400mg) 和3-氨基环丁烷羧酸甲酯 (盐酸盐) (375mg, 2.264mmol) 的悬浮液中添加吡啶 (2mL)。然后将悬浮液在140℃加热15小时。将反应冷却至室温, 用二氯甲烷稀释。将反应混合物通过Celite®垫过滤, 并用1M HCl酸化。将有机相分离并浓缩。产物通过硅胶纯化, 得到相应的酯 (78mg, 57%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.54-7.30 (m, 7H), 6.34 (s, 1H), 5.20 (s, 3H), 4.14 (dt, J=

11.7, 2.3Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.47 (m, 5H), 2.93 (td, $J=10.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.55 (ddd, $J=12.5, 9.3, 3.8\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.70 (m, 4H)。

[1005] 步骤5. 在0℃下, 向上述酯(114mg, 0.2547mmol)在THF(2mL)的溶液中添加NBS(59mg, 0.3315mmol)。将反应混合物温热至室温, 搅拌1小时, 用饱和水溶液淬灭。 NaHCO_3 水溶液稀释并用EtOAc萃取。浓缩有机相, 并将残余物通过硅胶色谱法(0至30%EtOAc/庚烷)纯化, 得到C123(84mg, 63%)。 ^1H NMR(300MHz, 氯仿- d) δ 7.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.33 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.40 (m, 5H), 2.61 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 2.34 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 3H), 1.77 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 1.59 (s, 2H)。

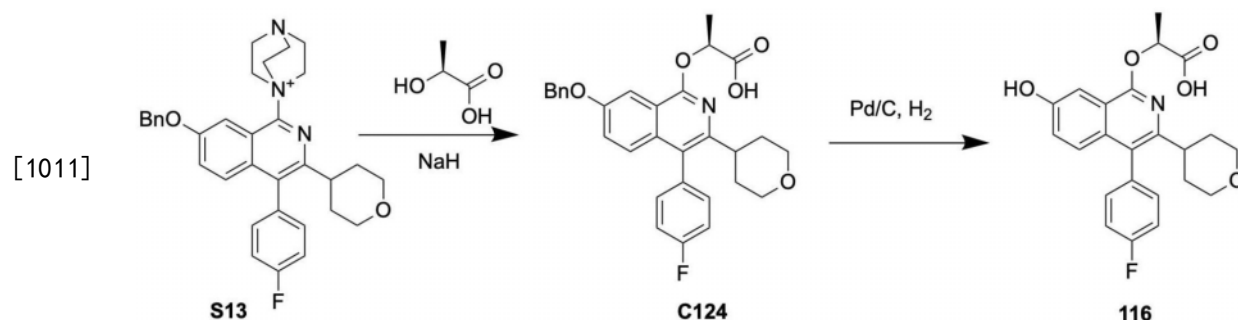
[1006] 步骤6. 在20mL小瓶中添加水(100 μL)和磷酸钾(57mg, 0.2685mmol)。混合物在室温下搅拌10分钟, 然后添加甲苯(700 μL)。将 N_2 鼓泡通过混合物15分钟, 然后添加C123(40mg, 0.07599mmol)、(4-氟-3-甲基-苯基)硼酸(18mg, 0.1169mmol)和二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]磷烷;甲磺酸盐;N-甲基-2-苯基-苯胺Pd(13mg, 0.01529mmol)。将管密封, 然后转移到设定为70℃的预热油浴中, 并在该温度下搅拌2小时。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机溶液并浓缩。通过硅胶色谱法纯化产物, 得到相应的铃木产物(35mg, 67%) LCMS m/z 556.34[M+H] $^+$ 。

[1007] 步骤7. 向20mL小瓶中添加Pd/C(1.6mg, 0.001503mmol), 并通过注射器添加前一步骤的产物和MeOH(4mL)。然后, 将 H_2 鼓泡5分钟, 并将反应在室温下搅拌4小时, 此时观察到完全还原。过滤反应混合物, 通过ISCO纯化产物, 得到相应的苯酚。LCMS m/z 466.38[M+H] $^+$ 。

[1008] 步骤8. 将前一步骤的产物溶解在THF/MeOH/氢 $_2\text{O}$ (3:1:1)(2mL)中, 添加LiCl(10mg, 0.2359mmol), 将反应混合物在室温下搅拌4小时。用 H_2O 稀释反应混合物, 并用1N HCl酸化。用EtOAc萃取产物, 经 Na_2SO_4 干燥有机溶液, 并浓缩, 得到115(8mg, 22%)。 ^1H NMR(300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.65 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.08 (m, 2H), 7.04 (dt, $J=8.8, 3.3\text{Hz}$, 2H), 6.73 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.43 (p, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.59 (q, $J=10.1\text{Hz}$, 2H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=12.5, 10.0\text{Hz}$, 3H), 2.58 (ddd, $J=12.4, 9.1, 3.6\text{Hz}$, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.60 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H)。LCMS m/z 452.38[M+H] $^+$ 。

[1009] 化合物116

[1010] (R)-2-((4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)氧基)丙酸(116)



[1012] 步骤1: (2S)-2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]丙酸(C124)

[1013] 方法A: DABCO催化的与醇的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应。在 N_2 下, 向S13(170mg, 0.1961mmol)和(2S)-2-羟基丙酸(97mg, 1.077mmol)在无水DMF(4mL)中的混合物中添加NaH(103mg 60%w/w,

2.575mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。完成后,反应混合物用水和1M HCl (5mL) 淬灭。用EtOAc萃取残余物,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法用0-30%的MeOH/二氯甲烷洗脱进行纯化,得到C124 (65mg, 66%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 6H), 5.45 (q, J=7.0Hz, 1H), 5.22 (d, J=3.5Hz, 2H), 4.10-3.89 (m, 2H), 3.33 (dddd, J=17.5, 13.2, 11.5, 2.1Hz, 2H), 2.72 (tt, J=11.7, 3.7Hz, 1H), 2.26 (qd, J=12.7, 4.5Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.83 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.49 (d, J=7.0Hz, 2H)。LCMS m/z 501.93 [M+H]⁺。

[1014] 步骤2: (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]丙酸 (116)

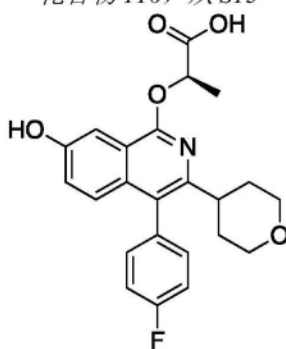
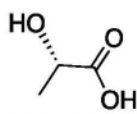
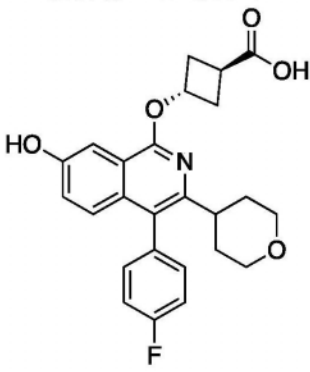
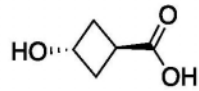
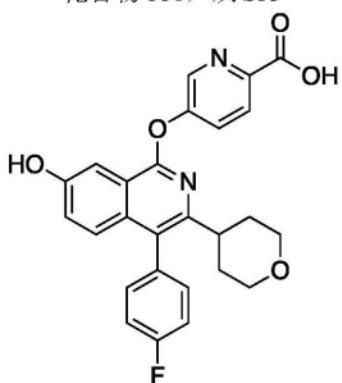
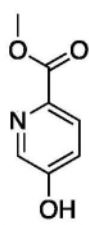
[1015] 方法B: 钯催化转移氢化。将钯 (16mg 10% 重量/重量, 0.01503mmol) 添加到C124 (63mg, 0.1256mmol) 在MeOH (10mL) 和EtOAc (10mL) 的溶液中。将所得混合物在室温下在H₂气球下搅拌18小时。通过硅藻土短柱过滤反应混合物, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法用20%-30% MeOH/二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到116 (35mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.61 (dd, J=2.5, 0.6Hz, 1H), 7.30-7.00 (m, 6H), 5.45 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.96 (ddd, J=20.5, 11.3, 4.3Hz, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.69 (tt, J=11.6, 3.7Hz, 1H), 2.24 (qd, J=12.7, 4.6Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.75 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.56-1.39 (m, 2H) ppm。LCMS m/z 412.29 [M+H]⁺。

[1016] 化合物117-142

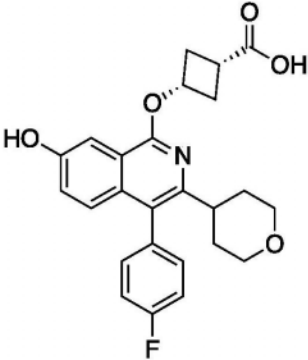
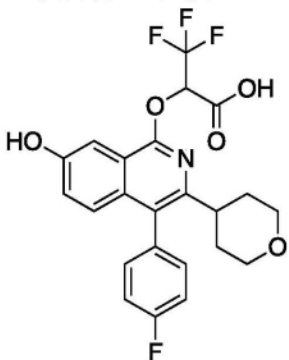
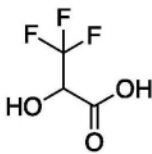
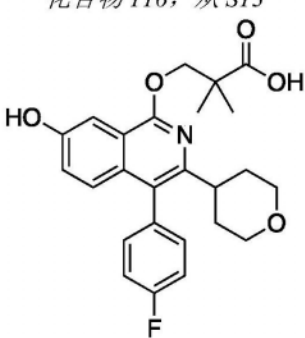
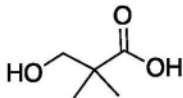
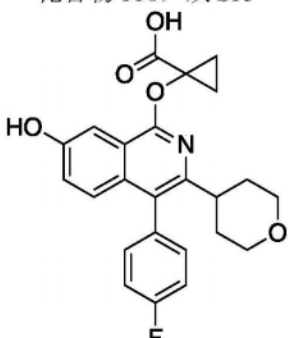
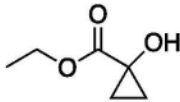
[1017] 化合物117-142 (表11) 根据针对根据化合物116所述的方法, 由中间体S13从适当的醇分两步或三步制备。对方法的任何修改在表11和所附脚注中标识。

[1018] 表11. 化合物117-142的制备方法、结构和物理化学数据

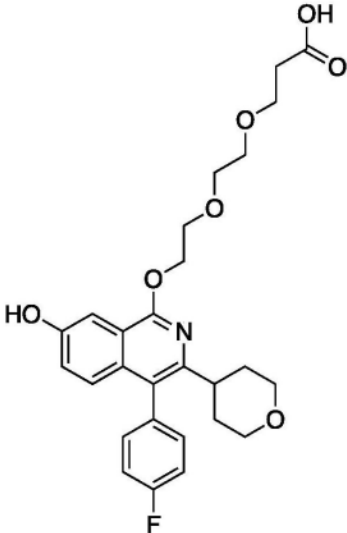
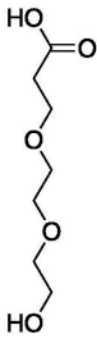
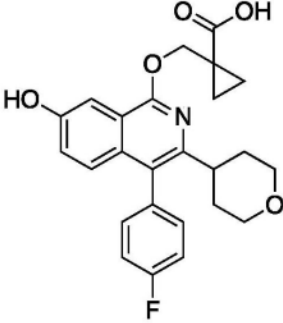
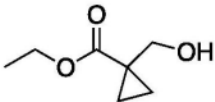
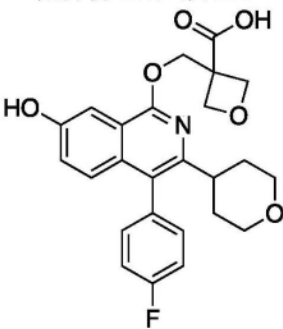
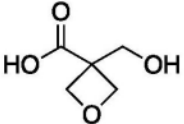
[1019]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
117	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 6H), 5.45 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (td, J = 11.6, 5.9 Hz, 2H), 2.69 (tt, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 2.35 - 1.96 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (t, J = 14.2 Hz, 2H). LCMS m/z 412.38
118	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.56 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 6H), 5.62 (ttd, J = 7.3, 6.1, 1.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.36 - 3.11 (m, 3H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.50 (m, 3H), 2.16 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.37 (m, 2H). LCMS m/z 438.25
119	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.64 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS m/z 461.38

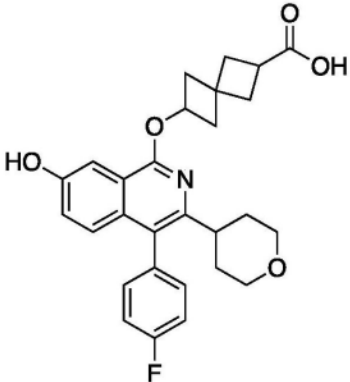
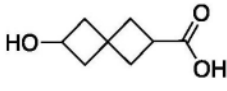
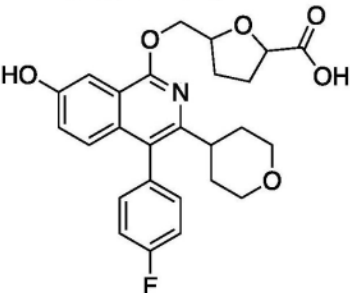
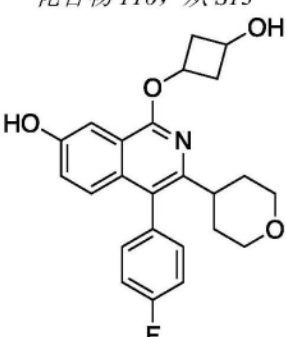
[1020]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
120	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 8.05 (s, 1H), 7.58 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 5H), 5.51 - 5.35 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.83 - 2.49 (m, 3H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 1.48 (d, J = 11.8 Hz, 2H). LCMS m/z 438.39
121	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.54 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.93 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 2.72 (tt, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 22.4, 13.5 Hz, 2H). LCMS m/z 466.17
122	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 4H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.73 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.22 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 6H). LCMS m/z 440.24
123	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.43 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 2.71 (tt, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 2.16 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 2H). LCMS m/z 424.17

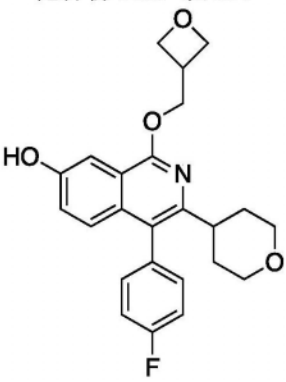
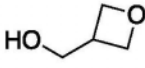
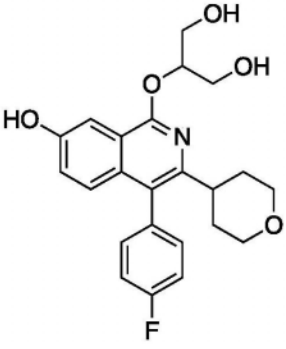
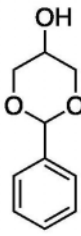
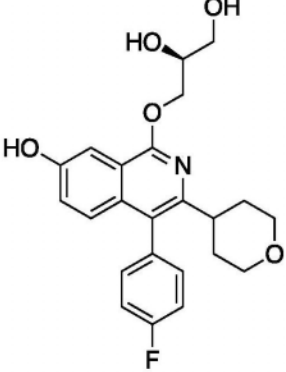
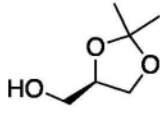
[1021]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z [M+H] $^+$
124	化合物116, 从S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.90 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 6H), 4.83 - 4.68 (m, 2H), 4.08 - 3.87 (m, 6H), 3.81 (s, 4H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 2.73 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 2.24 (qd, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H). LCMS m/z 499.86
125	化合物116, 从S13 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.19 (qd, J = 12.7, 4.4 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.34 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 1.13 (q, J = 4.0 Hz, 2H). LCMS m/z 438.3
126	化合物116, 从S13 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.09 (qd, J = 9.1, 1.6 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.82 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.75 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.23 (qd, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.52 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 2H). LCMS m/z 454.28

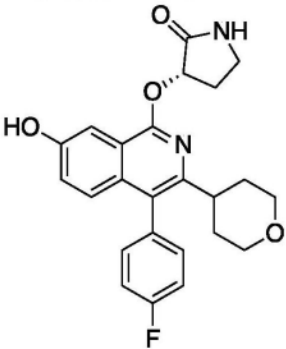
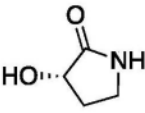
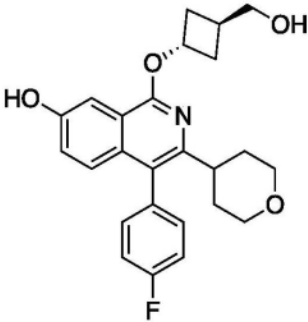
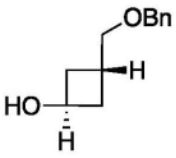
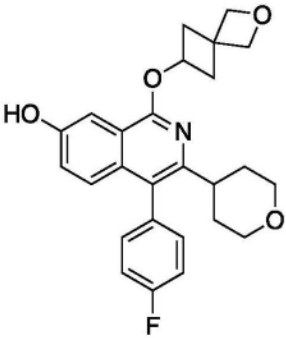
[1022]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z [M+H] $^+$
127	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.53 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 6H), 5.35 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.11 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.59 (m, 3H), 2.52 - 2.09 (m, 8H), 1.60 - 1.39 (m, 2H). LCMS m/z 478.29
128	化合物 116, 从 S13 1 		^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.18 - 6.95 (m, 6H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.50 (dt, J = 9.4, 4.8 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.60 (dtd, J = 13.4, 9.6, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 2H). LCMS m/z 467.99
129	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 - 9.97 (m, 1H), 7.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (pd, J = 7.5, 6.4, 2.8 Hz, 4H), 7.17 (dt, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.04 (q, J = 16.3, 12.5 Hz, 4H), 1.43 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS m/z 410.18

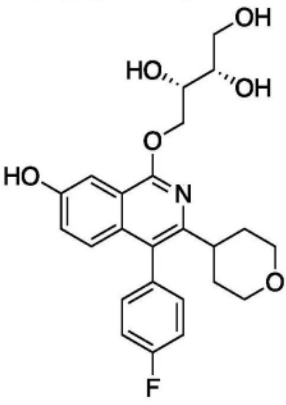
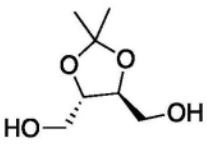
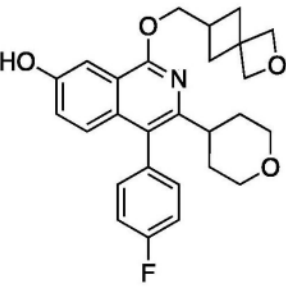
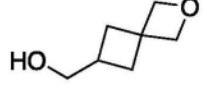
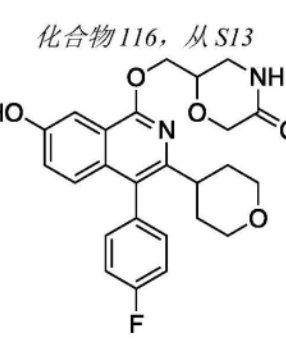
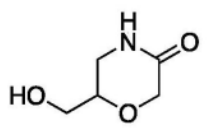
[1023]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z [M+H] $^+$
130	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.58 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 6.94 (m, 6H), 6.24 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 8.0, 6.1 Hz, 2H), 4.90 - 4.67 (m, 4H), 4.02 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 3.65 (tt, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.22 (m, 2H), 2.74 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.24 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 13.4, 3.6 Hz, 2H). LCMS m/z 410.35
131	化合物 116, 从 S13 		LCMS m/z 592.29
132	化合物 116, 从 S13 ² 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 - 9.98 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 7.17 (dt, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.52 (dt, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.86 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.44 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS m/z 414.18

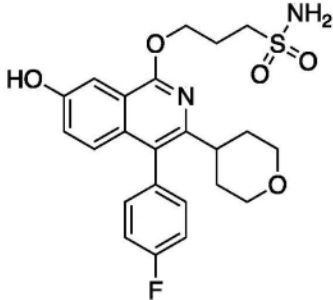
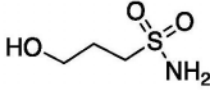
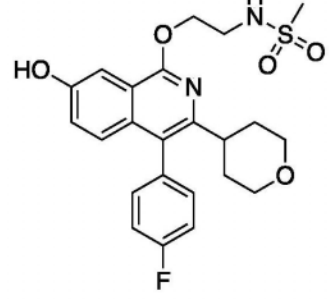
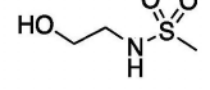
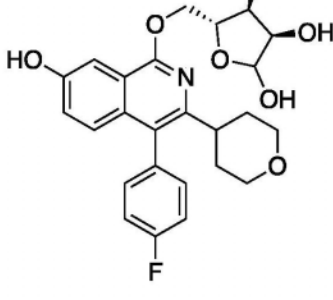
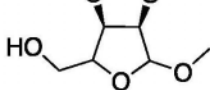
[1024]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z [M+H] $^+$
133	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 5.77 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.73 (tt, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.07 (m, 3H), 1.50 (d, J = 12.2 Hz, 2H). LCMS m/z 423.22
134	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.57 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.30 - 6.99 (m, 6H), 5.50 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.33 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.84 - 2.34 (m, 6H), 2.18 (qd, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 12.5 Hz, 2H). LCMS m/z 424.22
135	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.53 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 6H), 5.52 (s, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J = 10.5, 7.1, 3.0 Hz, 2H), 2.70 (ddt, J = 11.7, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 2H), 2.19 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H). LCMS m/z 436.36

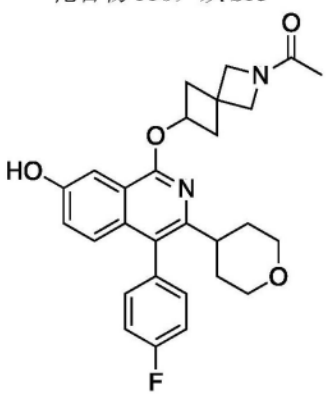
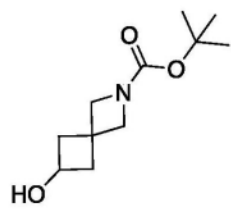
[1025]

化合物	方法/产物	醇类	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
136	化合物 116, 从 S13 ² 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.53 (dt, J = 30.0, 2.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.21 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.70 (m, 2H), 4.88 (d, J = 87.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.44 (m, 2H), 4.08 - 3.89 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.17 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.28 (m, 2H). LCMS m/z 444.19
137	化合物 116, 从 S13 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.53 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 6H), 5.42 (s, 1H), 4.78 (d, J = 24.6 Hz, 4H), 4.49 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.25 (td, J = 11.7, 4.9 Hz, 4H), 1.48 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS m/z 450.36
138	化合物 116, 从 S13 		¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 3H), 3.95 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.70 (ddt, J = 11.5, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H). LCMS m/z 453.33

[1026]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z [M+H] $^+$
139	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.49 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 4H), 7.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.73 (ddt, J = 11.5, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H). LCMS m/z 461.29
140	化合物 116, 从 S13 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.55 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (ddt, J = 11.6, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H). LCMS m/z 461.25
141	化合物 116, 从 S13 ² 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.26 (m, 4H), 7.18 (dt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.67 (dd, J = 26.9, 11.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.87 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.17 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS m/z 472.14

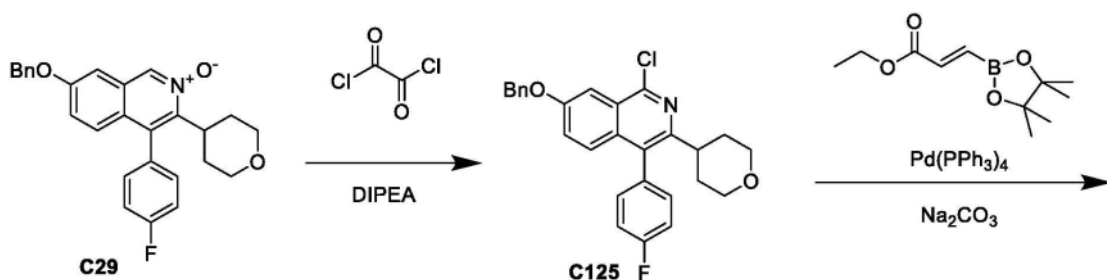
[1027]

化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z [M+H] $^+$
142	化合物 116, 从 S13 ³ 		^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 - 6.92 (m, 6H), 5.53 - 5.19 (m, 1H), 4.24 - 3.94 (m, 5H), 2.93 (ddd, $J = 14.0, 6.9, 3.3$ Hz, 2H), 2.71 (dt, $J = 16.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.59 - 2.35 (m, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (dd, $J = 11.4, 3.9$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.33 - 1.07 (m, 3H). LCMS m/z 477.4

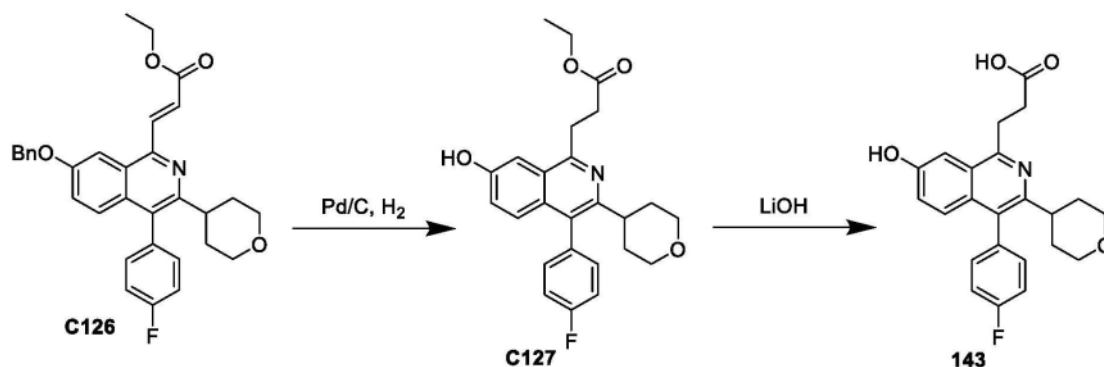
[1028] ¹. 使用KOH的标准方法D在使用Pd(OH)₂的标准方法B之后进行。[1029] ². 在标准方法B之后, 使用Pd(OH)₂用HCl进行额外处理以除去缩醛基团。[1030] ³. 在标准方法B之前, 使用乙酸酐和DIPEA进行TFA脱保护, 然后进行标准方法E。

[1031] 化合物143

[1032] 3-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]丙酸 (143)



[1033]



[1034] 步骤1: 7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (C29)

[1035] 方法C-1: 铃木偶联法。将S11 (14.41g, 34.782mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (7.29g, 52.101mmol) 和Na₂CO₃水溶液 (35mL的2M的水溶液, 70.000mmol) 在DMSO (140mL) 中的悬浮液用N₂吹扫30分钟。添加Pd(dppf)Cl₂·二氯甲烷 (1.42g, 1.7388mmol), 用N₂吹扫反应5分钟。将反应加热至100℃并保持2小时, 冷却至室温, 冷却至0℃, 用水 (280mL) 稀释并过滤。然后将残余物用二氯甲烷溶解 (通过滤纸)。倾析滤液, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将棕色固体在ACN (50mL) 中研磨, 过滤并用ACN洗涤。将残余物再次在二氯甲烷 (10mL) 和ACN (25mL)

的混合物中研磨,过滤固体并用最少量的二氯甲烷洗涤,得到C29 (9.19g, 59%), 为棕褐色固体。¹H NMR (300MHz, CDC13) δ 1.40 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.67 (br.s., 2H), 3.11-3.37 (m, 3H), 3.95 (dd, J=11.0, 3.7Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.94-7.18 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.31-7.51 (m, 5H), 8.73 (s, 1H)。¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -113.2--112.2 (m, 1F)。LCMS m/z 计算值430.2[M+H]⁺。

[1036] 步骤1: 7-苄氧基-1-氯-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉 (C125)

[1037] 方法C-2: 异喹啉N-氧化物与草酰氯的卤化。在-78℃下, 将草酰二氯 (6mL的2M的二氯甲烷溶液, 12.00mmol) 添加到C29 (3g, 6.985mmol) 和DIPEA (3mL, 17.22mmol) 的无水二氯甲烷 (25mL) 溶液中。使反应在2小时内温热至0℃, 加入MeOH (2mL) 以淬灭深色反应物。搅拌10分钟后, 将混合物真空浓缩。添加MeOH (5mL), 过滤所得固体, 用冷MeOH洗涤, 在高真空下干燥, 得到C125 (2.73g, 87%), 为无色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.72-7.30 (m, 7H), 7.27-7.20 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.01 (dd, J=11.4, 4.4Hz, 2H), 3.32 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

[1038] 步骤2: 3-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]丙酸乙酯 (C126)

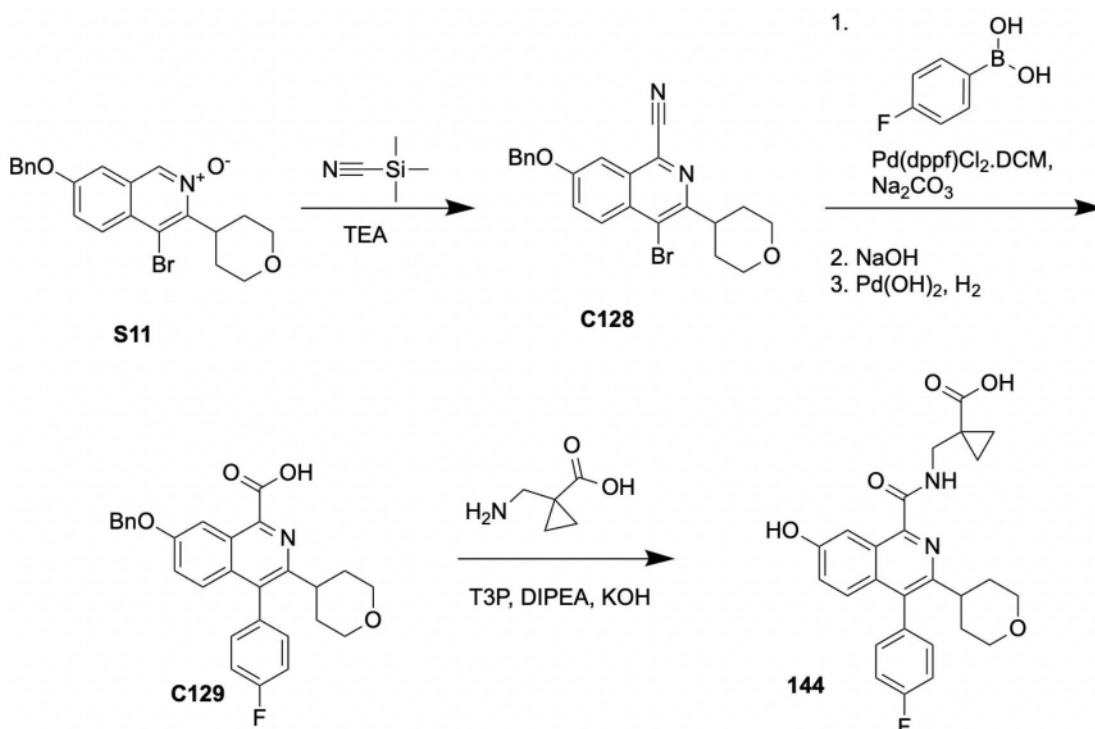
[1039] 中间体C125到C127的转化通过标准铃木方案完成, 使用在DMF中的乙基Pd (PPh₃)₄ 在130℃下搅拌2小时, 随后使用方法B进行标准氢化。

[1040] 步骤4: 3-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]丙酸 (143)

[1041] 方法D: 用LiOH进行酯水解。用LiOH (100mg, 2.383mmol) 处理溶解在THF (3mL) 和H₂O (1.5mL) 混合物中的C127 (70mg, 0.1653mmol) 溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。用HCl (2.5mL的1M, 2.500mmol) 酸化反应混合物, 并用EtOAc萃取。有机层在无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到143 (65mg, 87%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 7H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.68 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.31 (t, J=11.7Hz, 2H), 3.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.85 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H)。LCMS m/z 396.13[M+H]⁺。

[1042] 化合物144

[1043] 1-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-1-羰基]氨基]环丙烷羧酸 (144)



[1044]

[1045] 步骤1: 7-苄氧基-4-溴-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-1-甲腈 (C128)

[1046] 在 N_2 下, 向S11 (10g, 23.73mmol) 在ACN (150mL) 和THF (100mL) 中的混合物中添加TEA (8.25mL, 59.19mmol) 和TMSCN (10mL, 75.00mmol)。将反应加热至55℃持续18小时。添加更多的TMSCN (10mL, 75.00mmol), 并将反应再搅拌2天。反应完成后, 将混合物浓缩至干燥。添加MeOH (30mL), 滤出固体, 得到C128 (1400mg, 14%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 8.26 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.34 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 4.15 (dd, $J=11.5, 4.3\text{Hz}$, 2H), 3.73-3.57 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.78 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 1.28 (s, 1H)。LCMS m/z 423.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1047] 步骤2: 4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-1-甲酸 (C129)

[1048] 分别通过使用 Pd(OH)_2 的标准方法C、标准方法B和使用NaOH的标准方法D完成中间体C128到C129的转化。

[1049] 步骤5: 1-[[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-1-羰基]氨基]甲基]环丙烷羧酸 (144)

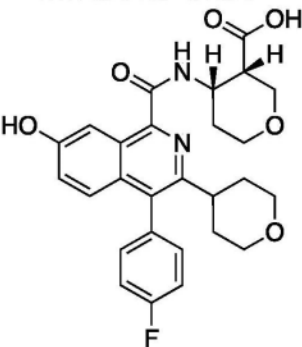
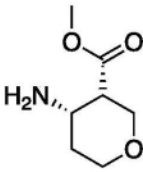
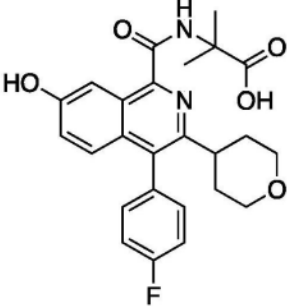
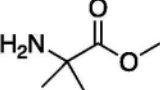
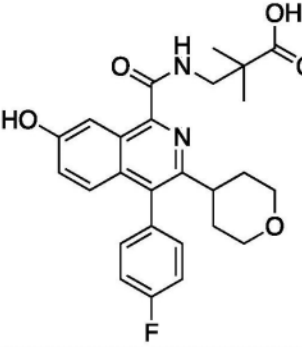
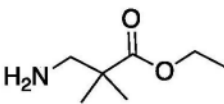
[1050] 方法E: 酰胺偶联法。向C129 (40mg, 0.1089mmol) 的DMF (2mL) 混合物中加入1-(氨基甲基)环丙烷羧酸乙酯 (约23.38mg, 0.1634mmol)、T3P (约138.6 μL , 50% w/v, 0.2178mmol) 和DIPEA (约42.22mg, 56.90 μL , 0.3267mmol)。将反应在室温下搅拌18小时。反应完成后, 将混合物浓缩至干燥, 并溶解在最少量的DMSO中。通过反相HPLC纯化。方法: C18 Waters Sunfire柱 (30x150mm, 5微米)。梯度: 在含有5mM HCl的 H_2O 中的MeCN得到144 (HCl盐) (5.80mg, 11%)。LCMS m/z 465.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1051] 化合物145-155

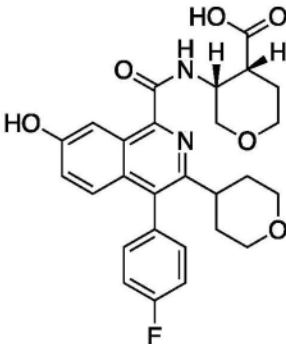
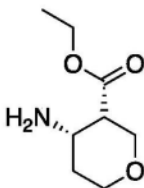
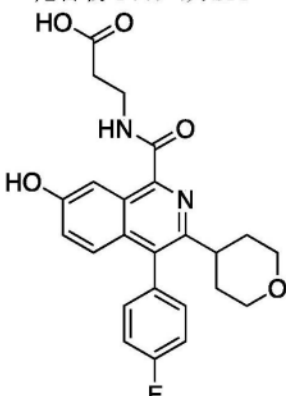
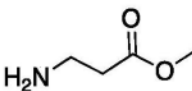
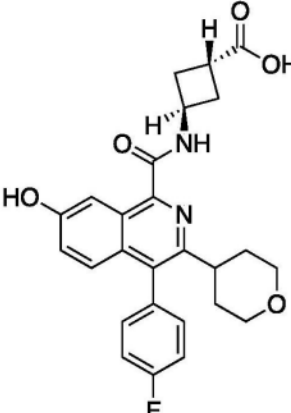
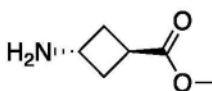
[1052] 化合物145-155 (表12) 根据针对根据化合物144所述的方法, 由中间体S11从适当的胺分五步或六步制备。对方法的任何修改在表12和所附脚注中标识。

[1053] 表12. 化合物145-155的制备方法、结构、物理化学数据

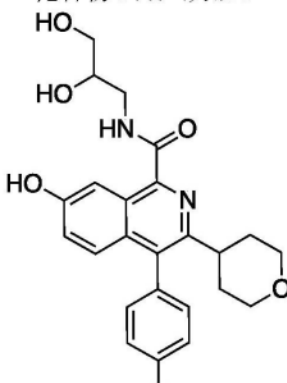
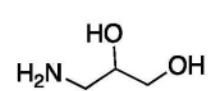
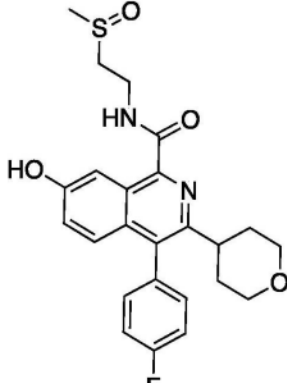
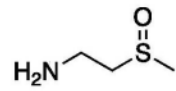
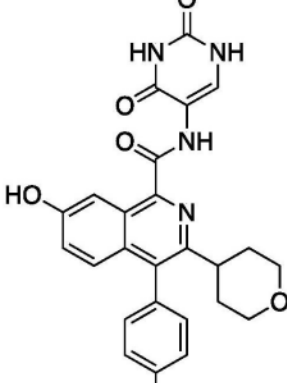
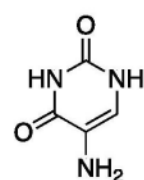
[1054]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
145	化合物144, 从S11 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.0, 4.3 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.51 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.11 (m, 2H), 1.02 (m, 2H). LCMS m/z 495.16
146	化合物144, 从S11 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.2, 4.3 Hz, 3H), 3.17 (t, J = 11.8 Hz, 3H), 2.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 4H), 1.26 (q, J = 4.7 Hz, 2H). LCMS m/z 453.18
147	化合物144, 从S11 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 4H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). LCMS m/z 467.21

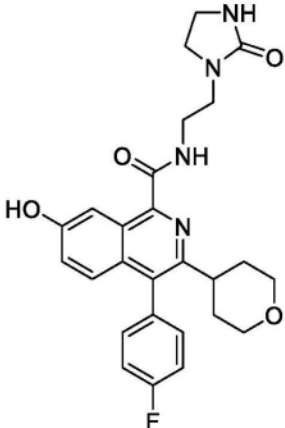
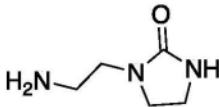
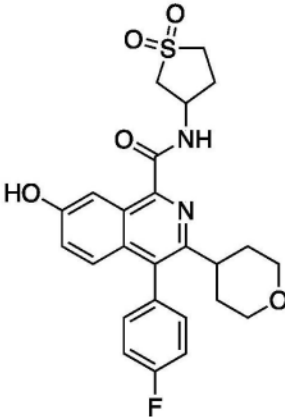
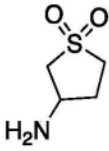
[1055]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
148	化合物144, 从S11 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.80 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS m/z 495.23
149	化合物144, 从S11 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.8, 4.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H). LCMS m/z 439.17
150	化合物144, 从S11 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.71 (h, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.60 - 2.41 (m, 3H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 1.47 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS m/z 465.19

[1056]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
151	化合物 144, 从 S11 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 2H), 3.71 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 17.6, 8.1 Hz, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 3H). LCMS m/z 441.19
152	化合物 144, 从 S11 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 4.00 - 3.75 (m, 4H), 3.17 (m, 3H), 3.00 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.16 (q, J = 12.7 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS m/z 457.15
153	化合物 144, 从 S11 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.72 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.36 - 7.16 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 13.8, 10.1 Hz, 1H), 2.05 (tt, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H). LCMS m/z 477.12

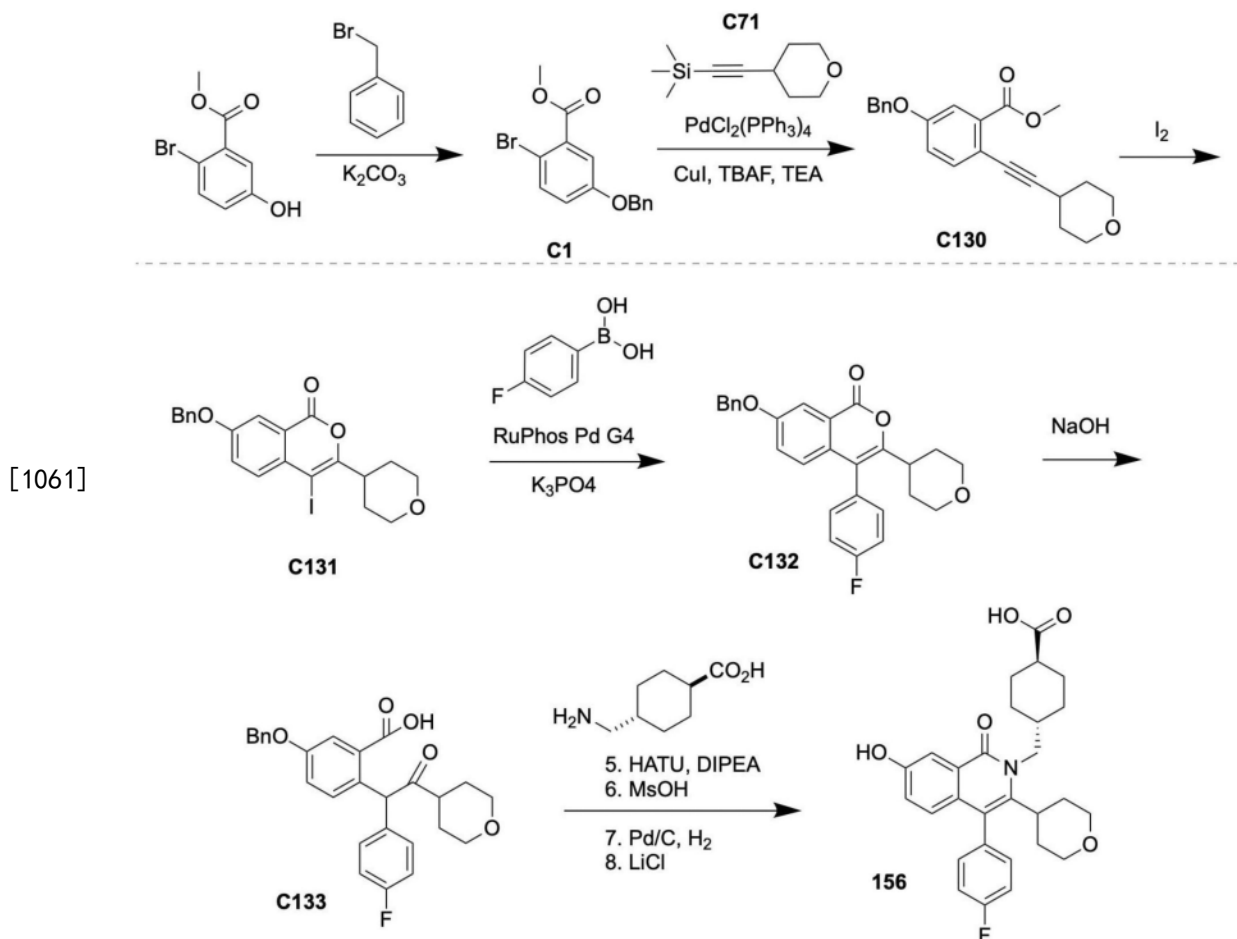
[1057]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
154	化合物 144, 从 S11 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.34 - 3.14 (m, 5H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.14 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 3H). LCMS m/z 479.23
155	化合物 144, 从 S11 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.87 (h, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 3H), 3.36 - 3.16 (m, 4H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.47 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H). LCMS m/z 485.33

[1058] ¹· 在通过反相HPLC进行纯化之前添加KOH。方法: C18 Waters Sunfire柱 (30x150mm, 5微米)。梯度: 含0.2%甲酸的H₂O中的10-100%MeCN。

[1059] 化合物156

[1060] 4-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-1-氧代-3-四氢吡喃-4-基-2-异喹啉基]甲基]环己烷羧酸 (156)



[1062] 步骤1:5-苄氧基-2-溴-苯甲酸甲酯(C1)

[1063] 方法F:使用烷基溴的 S_N2 反应。向2-溴-5-羟基苯甲酸甲酯(5.34g, 23.113mmol)的无水DMF(60mL)溶液中添加 K_2CO_3 (6.45g, 46.669mmol), 然后添加苄基溴(4.6735g, 3.25mL, 27.325mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时, 然后用EtOAc(650mL)稀释。将有机相用5% $NaHCO_3$ 水溶液(5×100mL)和盐水(2×100mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(柱:120g Combiflash ISCO. 梯度:0-20% EtOAc/庚烷)纯化, 得到C1(7.32g, 98%), 为白色固体。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.85(s, 3H), 5.15(s, 2H), 7.15(dd, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.26-7.50(m, 6H), 7.53(d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LCMS m/z 321.0[M+H] $^+$ 。

[1064] 步骤2:5-苄氧基-2-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基)苯甲酸甲酯(C130)

[1065] Sonogashira偶联方法。向在DMF(50mL)中的C1(8g, 24.91mmol)和TEA(35mL, 251.1mmol)的混合物中添加CuI(474mg, 2.489mmol)、TBAF· $3H_2O$ (12mL, 34.34mmol)和TMS-炔(C71)(5.94g, 32.58mmol)。用 N_2 吹扫混合物5分钟, 然后添加 $PdCl_2(PPh_3)_4$ (873mg, 1.244mmol)。将混合物再次用 N_2 吹扫5分钟, 然后加热至80℃保持18小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 用水(500mL)稀释, 用EtOAc(450mL)萃取。用盐水洗涤有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(柱:120g Combiflash ISCO. 梯度:0-40% EtOAc/庚烷)纯化, 得到C130(6g, 69%)。 1H NMR(300MHz, 氯仿- d) δ 7.56-7.31(m, 7H), 7.06(dd, $J=8.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.00(ddd, $J=11.5, 5.9, 3.6$ Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 3.59(ddd, $J=11.5, 8.2, 3.1$ Hz, 2H), 2.93(tt, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.95(ddt, $J=13.4, 6.5, 3.7$ Hz, 2H), 1.88-1.73(m, 2H)。

[1066] 步骤3:7-苄氧基-4-碘-3-四氢吡喃-4-基-异色烯-1-酮(C131)

[1067] 炔烃的亲电环化(I_2 -促进)。室温下,在30分钟内,向C130(1.54g,4.390mmol)的无水二氯甲烷(20mL)溶液中缓慢添加 I_2 (1.23g,4.846mmol)的无水二氯甲烷(24mL)溶液。将反应混合物在室温下再搅拌20分钟,然后添加EtOAc(100mL)。用5%NaHCO₃水溶液、盐水(3×100mL,90/10比例)的混合物洗涤有机相,随后用更多盐水(2×50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,其中形成白色沉淀。滤出沉淀,得到呈白色固体的C131(1.76g,87%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.79(d,J=2.7Hz,1H),7.71(d,J=8.9Hz,1H),7.52-7.33(m,7H),5.20(s,2H),4.11(dd,J=11.7,4.3Hz,2H),3.61-3.34(m,3H),2.24-1.95(m,2H),1.75(dq,J=12.9,1.9Hz,2H)。

[1068] 步骤4-6:4-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-1-氧代-3-四氢吡喃-4-基-2-异喹啉基]甲基]环己烷羧酸(156)

[1069] C131到C133的转化是通过标准方法C完成的,使用在甲苯中的RuPhos Pd

[1070] G4和K₃PO₄在70℃下搅拌2小时,随后通过标准方法D在C132上使用NaOH。C133分别用DMF中的HATU和DIPEA进行标准方法E,接着用二氯甲烷进行MsOH介导的环化,然后用LiCl进行标准方法B和标准方法D,形成156。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 7.57(d,J=2.7Hz,1H),7.24-7.10(m,4H),6.94(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),6.58(d,J=9.0Hz,1H),3.76(d,J=11.5Hz,2H),3.04(s,2H),2.28-2.09(m,1H),1.67(dd,J=41.7,31.8Hz,7H),1.29-1.18(m,5H)。LCMS m/z 480.47[M+H]⁺

[1071] 化合物157-159

[1072] 根据针对化合物156所述的方法,使用合适的胺,由中间体C133经过四步制备化合物157-159(表13)。对方法的任何修改在表13和所附脚注中标识。

[1073] 表13.化合物157-159的制备方法、结构和物理化学数据

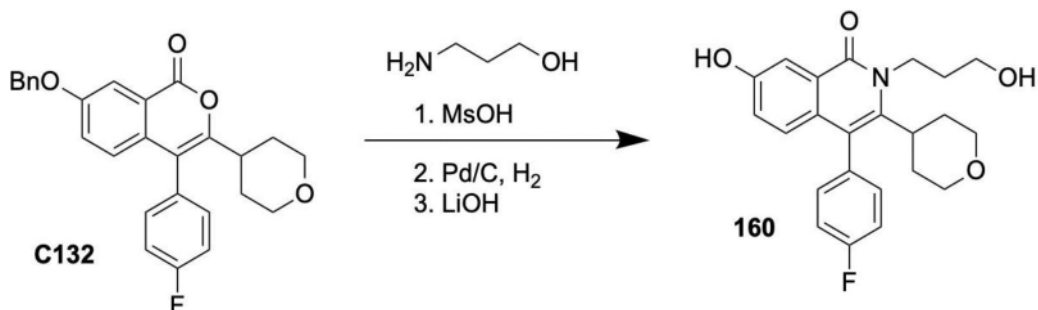
[1074]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
157	化合物156, 从C133 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.52 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS m/z 460.39
158	化合物156, 从C133 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.1 Hz, 5H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.21 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 20.4, 10.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 1.62 (d, J = 13.4 Hz, 2H). LCMS m/z 424.39
159	化合物156, 从C133 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 4H), 2.50 - 2.20 (m, 5H), 1.52 (d, J = 12.7 Hz, 2H). LCMS m/z 478.39

[1075] 化合物160

[1076] 4-(4-氟苯基)-7-羟基-2-(3-羟基丙基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-1-酮 (160)

[1077]



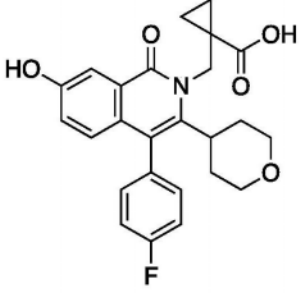
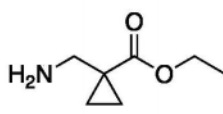
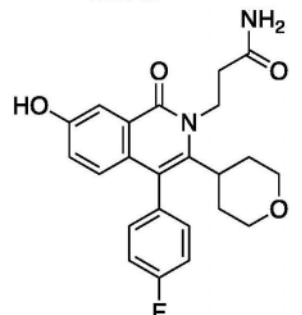
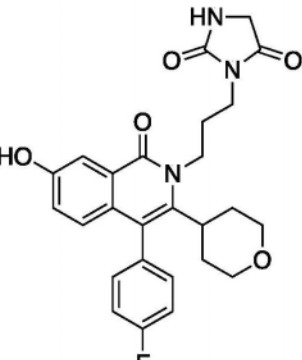
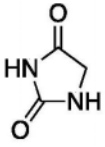
[1078] 化合物160直接从C132与3-氨基丙醇反应,随后通过MsOH介导的环化以及最后的标准方法B和标准方法D而获得。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.23 (s,

2H), 3.56 (d, J=5.4Hz, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.56 (d, J=12.4Hz, 2H)。LCMS m/z 实测值 398.38 $[M+H]^+$ 。

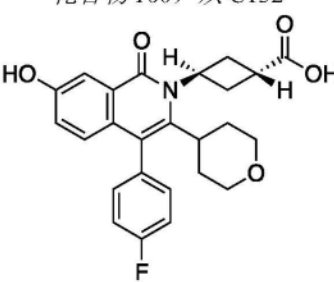
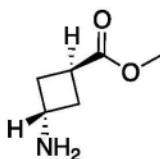
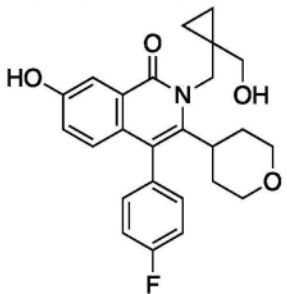
[1079] 化合物161-165

[1080] 化合物161-165 (表14) 根据针对根据化合物160所述的方法, 使用合适的胺, 由中间体C132分三至五步制备。对方法的任何修改在表14和所附脚注中标识。

[1081] 表14. 化合物161-165的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	胺	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
161	化合物 160, 从 C132 		1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.62 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.80 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.26 (q, J = 13.2, 10.8 Hz, 5H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.24 (tdd, J = 10.7, 7.7, 3.6 Hz, 4H), 1.06 - 0.72 (m, 3H). LCMS m/z 438.34
162	化合物 160 ¹ 		1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.66 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 2H), 3.87 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 3H), 1.63 (d, J = 12.3 Hz, 3H).
163	化合物 160 ² 		1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 4H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.28 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.61 (d, J = 12.0 Hz, 2H).

[1083]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
164	化合物 160, 从 C132 		¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.51 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 24.2, 3.7 Hz, 0H), 3.39 (s, 1H), 3.07 (td, J = 11.6, 2.3 Hz, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 1H), 2.15 (qd, J = 12.5, 4.4 Hz, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H). LCMS m/z 438.39
165	化合物 160, 从 C132 		¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 0H), 4.87 (s, 9H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.46 (s, 4H). LCMS m/z 424.39

[1084] ¹. 用戴斯-马丁过碘烷和NaHCO₃氧化成醛。通过经NaClO₂和2-甲基丁-2-烯以及Na₃PO₄处理实现进一步氧化成羧酸。在继续进行标准方法B之前,使用NH₃、HATU和DIPEA通过标准方法E获得产物。

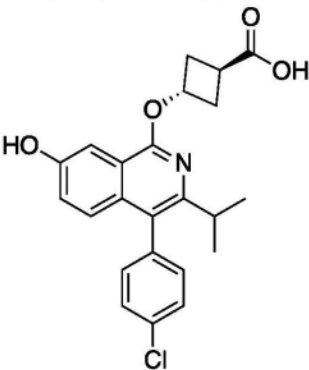
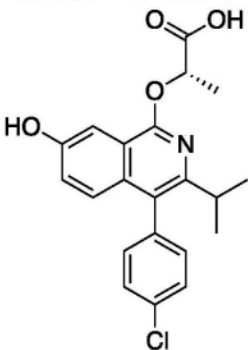
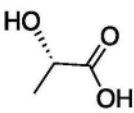
[1085] ². 在继续进行标准方法B之前,进行与合适的胺、PPh₃和乙基N-乙氧羰基氨基甲酸酯的额外的Mitsunobu反应。

[1086] 化合物166-167

[1087] 根据针对化合物116所述的方法,使用合适的醇,由中间体S14分两步制备化合物166-167 (表15)。对方法的任何修改在表15和所附脚注中标识。

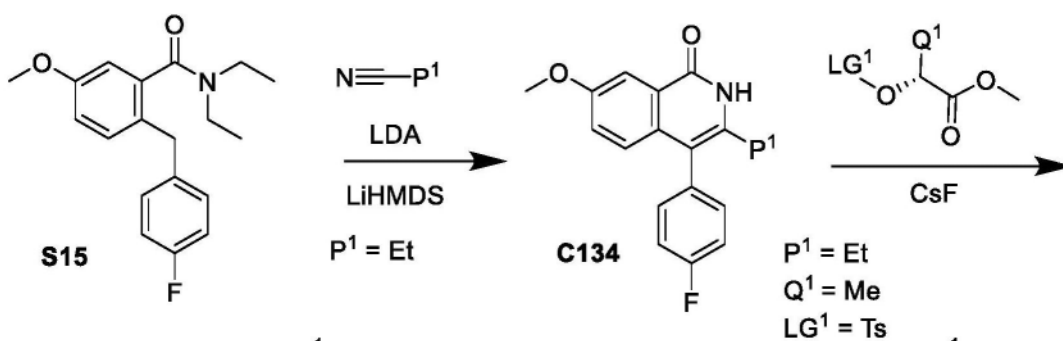
[1088] 表15. 化合物166-167的制备方法、结构和物理化学数据

[1089]

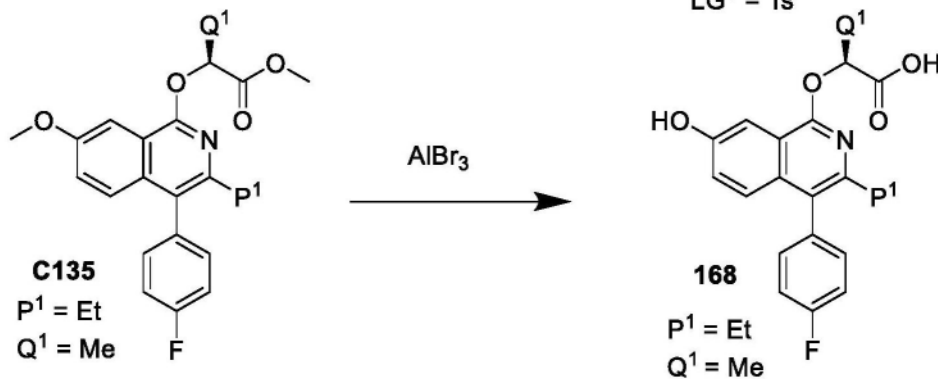
化合物	方法/产物	醇类	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
166	化合物 116, 从 S14 		^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.54 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 6.87 (m, 4H), 5.71 - 5.51 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.72 (m, 3H), 2.70 - 2.48 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS m/z 412.13
167	化合物 116, 从 S14 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.34 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.69 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.08 (dd, $J = 18.8, 6.7$ Hz, 6H). LCMS m/z 386.14

[1090] 化合物168

[1091] (S) -2-((3-乙基-4-(4-氟苯基)-7-羟基异喹啉-1-基)氧基)丙酸甲酯 (168)



[1092]



[1093] 步骤1:3-乙基-4-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2H-异喹啉-1-酮(C134)

[1094] 使用腈形成异喹啉酮。在0℃下,将LDA(300μL 2M,0.6000mmol)滴加到S15(126mg, 0.3995mmol)在THF(3mL)的溶液中。透明无色溶液变红,并在相同温度下搅拌1小时,直到温度升至0℃。向其中滴加丙腈(50μL,0.7008mmol),使反应温热至室温并搅拌18小时。用1N HCl(200μL)淬灭反应,减压除去溶剂。将粗产物通过硅胶色谱法(柱:4g Combiflash ISC0. 梯度:10-100%EtOAc/己烷纯化,得到C134(34mg,29%),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.77(d, J=2.8Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 7.14-7.03(m, 3H), 6.92(d, J=8.9Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.37(q, J=7.6Hz, 2H), 1.14(t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS m/z 298.12[M+H]⁺。

[1095] 步骤2:(2S)-2-[[3-乙基-4-(4-氟苯基)-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]-丙酸甲酯(C135)

[1096] 使用甲苯磺酸酯的CsF介导的替代。在圆底烧瓶中,将CsF(60mg,0.3950mmol)在真空中于200℃加热15分钟。然后将烧瓶冷却至室温,并用N₂吹扫。向该烧瓶中依次添加C134(35mg,0.1174mmol)和DMF(1mL)。混合物搅拌5分钟后,添加(2R)-2-(对甲苯磺酰氧基)丙酸甲酯(33mg,0.1278mmol)。将反应混合物在50℃加热并搅拌12小时。混合物用冰水淬灭并用空气干燥。将固体通过硅胶色谱法(柱:4g Combiflash ISC0. 梯度:0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到C135(17mg,33%)无色澄清油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.52(t, J=1.6Hz, 1H), 7.16-7.05(m, 6H), 5.42(q, J=7.0Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.47-2.31(m, 2H), 1.69(d, J=7.1Hz, 3H), 1.05(t, J=7.5Hz, 3H)。LCMS m/z 714.03[M+H]⁺。

[1097] 步骤3:(2S)-2-[[3-乙基-4-(4-氟苯基)-7-羟基-1-异喹啉基]氧基]丙酸(168)

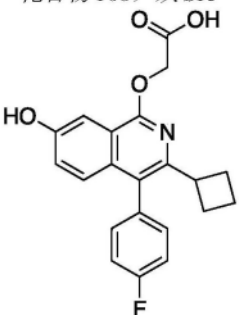
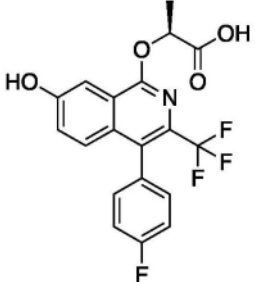
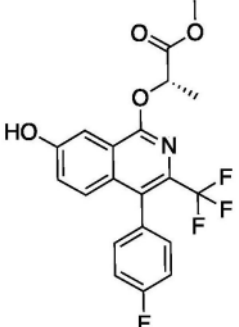
[1098] 方法G:去甲基化反应。在0℃下向C135(17mg,0.04434mmol)的EtSH(250μL)溶液中加入AlBr₃(70mg,0.2625mmol),搅拌反应1小时。添加更多的AlBr₃(70mg,0.2625mmol)以推动反应完成。再过1小时后,将反应在空气中干燥,并将粗产物溶解在最少量的ACN(0.5mL)中。残余物通过反相HPLC纯化。方法:C18 Waters Sunfire柱(30x150mm,5微米)。梯度:在H₂O中的0-70%MeCN与0.2%甲酸混合,得到168(3mg,19%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.73-7.66(m, 0H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.24-7.14(m, 6H), 5.53-5.41(m, 1H), 3.22(q, J=7.1Hz, 1H), 2.60-2.43(m, 2H), 1.79(dd, J=6.9, 5.6Hz, 3H), 1.16(td, J=7.5, 1.8Hz, 3H)。LCMS m/z 356.19[M+H]⁺。

[1099] 化合物169-172

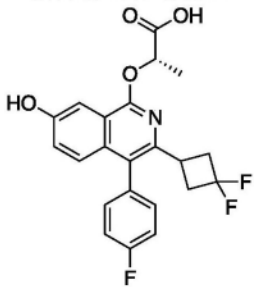
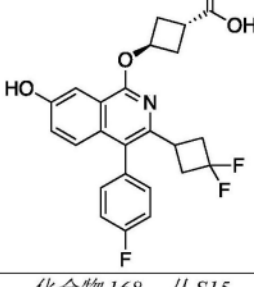
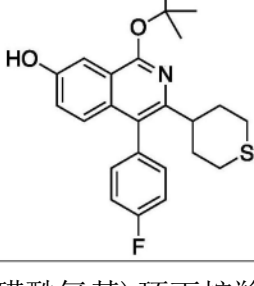
[1100] 根据针对化合物168所述的方法,使用合适的腈和醇,由中间体S15分三步制备化合物169-172(表16)。对方法的任何修改在表16和所附脚注中标识。

[1101] 表16. 化合物169-172的制备方法、结构和物理化学数据

[1102]

化合物	方法/产物	P^I	Q^I	LG^I	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
169	化合物 168, 从 S15 		H	Br	1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 7.58 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H). LCMS m/z 368.3
170	化合物 168, 从 S15 	CF_3	CH_3	Ts	1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 6H), 5.55 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LCMS m/z 396.08
171	化合物 168, 从 S15 	CF_3	CH_3	Ts	1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.57 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 5.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LCMS m/z 410.17

[1103]

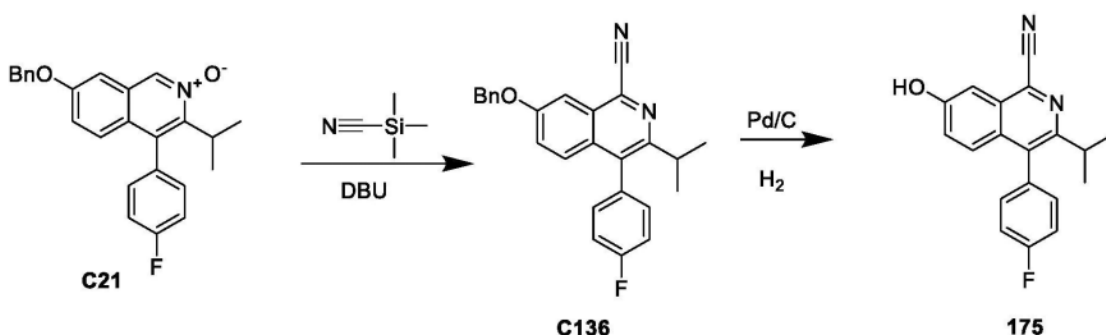
化合物	方法/产物	P ^l	Q ^l	LG ^l	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
172	化合物 168, 从 S15 ^l 		CH ₃	Ts	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.69 - 7.54 (m, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 7H), 5.47 (dd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 3.22 - 2.94 (m, 2H), 2.80 (dp, J = 23.2, 12.0, 11.5 Hz, 1H), 2.55 (dtd, J = 16.4, 8.2, 7.2, 3.8 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS m/z 418.14
173	化合物 168, 从 S15 ^l 		-	-	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 6H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 3.34 (dp, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.20 (pd, J = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.86 (m, 4H), 2.74 - 2.52 (m, 4H). LCMS m/z 444.2
174	化合物 168, 从 S15 ^l 		(CH ₃) ₂	Br	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 2.58 - 2.42 (m, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.00 (dtd, J = 23.7, 12.1, 6.1 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H). LCMS m/z 442.17

[1104] ¹-3- (对-甲苯磺酰氧基) 环丁烷羧酸苄酯用作第二步骤中的反应。

[1105] 化合物175

[1106] 4- (4-氟苯基) -7-羟基-3-异丙基-异喹啉-1-甲腈 (175)

[1107]



[1108] 步骤1: 7-苄氧基-4- (4-氟苯基) -3-异丙基-异喹啉-1-甲腈 (C136)

[1109] 在室温下, 将DBU (85μL, 0.5684mmol) 和TMSN₃ (42μL, 0.3150mmol) 添加到C21 (100mg, 0.2581mmol) 在无水THF (1.5mL) 的悬浮液中。混合物在50℃加热, 搅拌15分钟后, 使混合物变得均匀。搅拌3小时后, 形成沉淀, 用EtOAc稀释反应混合物, 用1M HCl洗涤。用NH₄OH和盐水洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (柱: 4g Combiflash ISCO. 梯度: 0-20% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C136 (40mg, 39%), 为无色固体。¹H

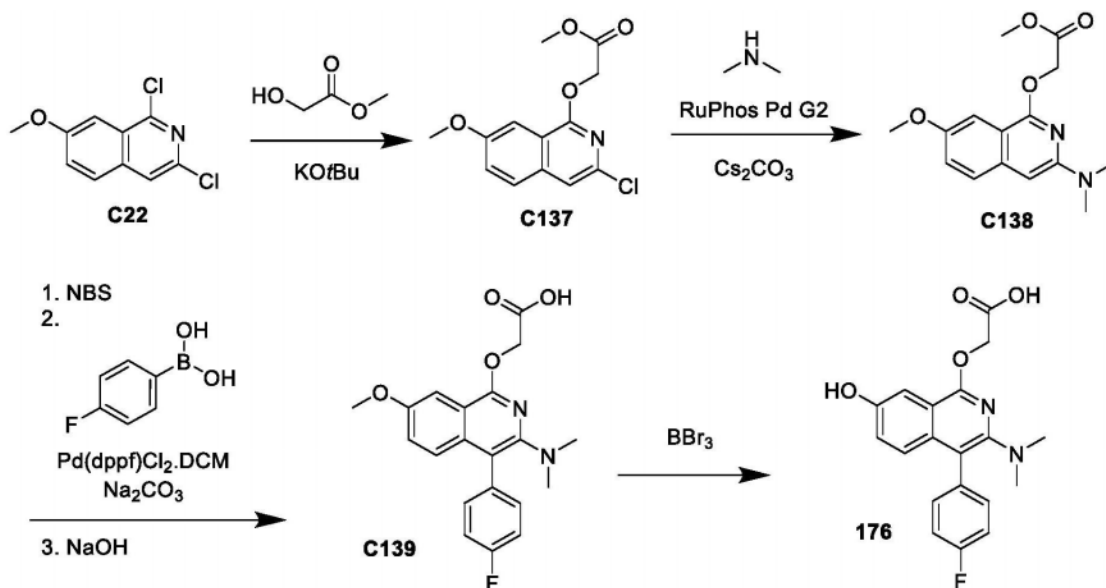
NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (dd, $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.25 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 3.00 (七重峰, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

[1110] 步骤2: 4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-异喹啉-1-甲腈 (175)

[1111] 将化合物C136用标准方法B处理, 得到化合物175。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.68 (dd, $J=2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.44-7.16 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 3.00 (h, $J=6.7$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。LCMS m/z 307.58 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1112] 化合物176

[1113] 2-[[3-(二甲基氨基)-4-(4-氟苯基)-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]乙酸 (176)



[1115] 步骤1: 2-[[3-(4-氯-7-甲氧基-1-异喹啉基)氧基]乙酸甲酯 (C137)

[1116] 方法H: 使用醇进行亲核取代。在0℃下, 向C22 (5.09g, 22.32mmol) 和2-羟基乙酸甲酯 (1.8mL, 23.32mmol) 在THF (100mL) 中的混合物中滴加KOtBu (25mL, 1M, 25.00mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。添加更多的2-羟基乙酸甲酯 (1.8mL, 23.32mmol) 和KOtBu (25mL的1M, 25.00mmol), 以促使反应完成。向反应混合物中添加饱和 NH_4Cl , 用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。用盐水 ($1 \times 50\text{mL}$)、水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (柱: 120g 金Combiflash ISC0. 梯度: 0-100% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C137 (3560mg, 55%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.61-7.50 (m, 2H), 7.33 (dt, $J=9.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.12 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 3.82 (d, $J=1.4$ Hz, 3H)。LCMS m/z 282.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1117] 步骤2: 2-[[3-(二甲基氨基)-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]乙酸甲酯 (C138)

[1118] 方法I: Buchwald偶联法。将C137 (70mg, 0.2401mmol)、N-甲基甲胺 (HCl盐) (25 μL , 0.2876mmol)、 Cs_2CO_3 (300mg, 0.9208mmol) 和二噁烷 (3mL) 的悬浮液在 N_2 下吹扫5分钟。向其中添加RuPhos Pd G2 (10mg, 0.01287mmol), 并将混合物在 N_2 下再次吹扫5分钟。将反应混合物加热至80℃并搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解在最少量的DMSO (2mL) 中, 并通过反相HPLC纯化。方法: C18 Waters Sunfire柱 (30x150mm, 5微米)。梯度: 在含0.2%甲酸的 H_2O 中的2%-98% MeCN, 得到C138 (32mg, 41%)。LCMS m/z 290.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1119] 步骤3-5:2-[3-(二甲基氨基)-4-(4-氟苯基)-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]乙酸 (C139)

[1120] 然后化合物C138在二氯甲烷中用NBS进行溴化。根据标准方法B,使用4-氟苯基硼酸,接着使用标准方法D,使用NaOH,完成向C139的进一步转化。

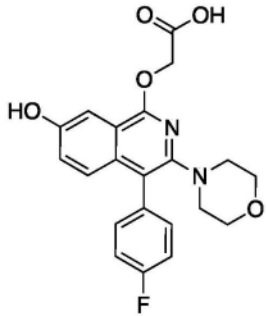
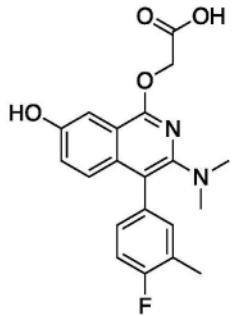
[1121] 步骤6:2-[3-(二甲基氨基)-4-(4-氟苯基)-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]乙酸 (176)

[1122] 化合物176根据标准方法G获得。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.09 (s, 2H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.80 (s, 6H)。LCMS m/z 357.27 [M+H]⁺。

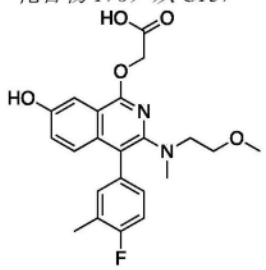
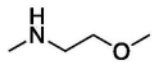
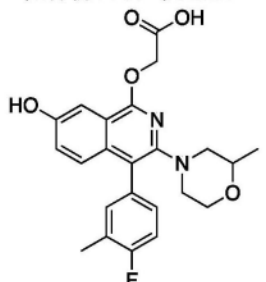
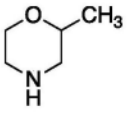
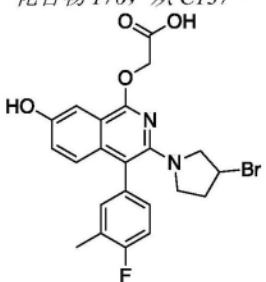
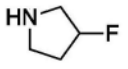
[1123] 化合物177-181

[1124] 根据针对化合物176所述的方法,使用合适的胺,由中间体C137分五步制备化合物177-181 (表17)。对方法的任何修改在表17和所附脚注中标识。

[1125] 表17. 化合物177-181的制备方法、结构、物理化学数据

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
177	化合物 176, 从 C137 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 7.27 (q, J = 9.2, 8.5 Hz, 3H), 7.15 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.14 (s, 4H). LCMS m/z 399.1
178	化合物 176, 从 C137 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.56 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.33 (d, J = 1.9 Hz, 3H). LCMS m/z 371.32

[1127]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
179	化合物 176, 从 C137 ^{1,2} 		^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.22 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.74 (d, J = 65.3 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 1.9 Hz, 3H). LCMS m/z 415.21
180	化合物 176, 从 C137 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.27 - 2.99 (m, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 427.36
181	化合物 176, 从 C137 ^{1,3} 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 6.98 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.20 (qd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 0.9 Hz, 4H). LCMS m/z 475.3

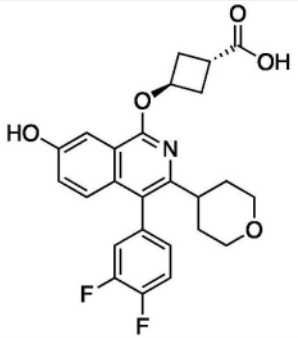
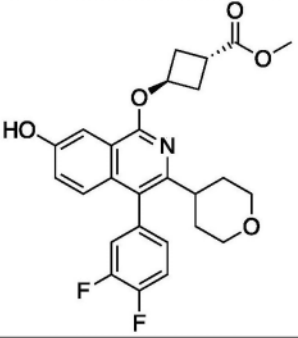
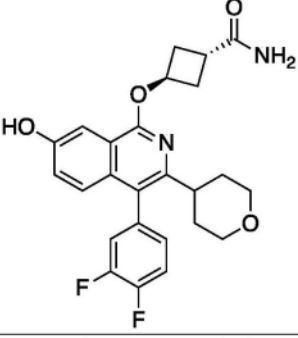
[1128] ¹. 在第四步骤中使用 (4-氟-3-甲基-苯基) 硼酸。[1129] ². 使用HCl代替标准方法g完成MOM脱保护。[1130] ³. 与BBr₃的反应导致F置换形成产物。

[1131] 化合物182-184

[1132] 根据针对化合物116所述的方法,使用3-羟基环丁烷羧酸,由中间体S16分两步或三步制备化合物182-184(表18)。对方法的任何修改在表18和所附脚注中标识。

[1133] 表18. 化合物182-184的制备方法、结构和物理化学数据

[1134]

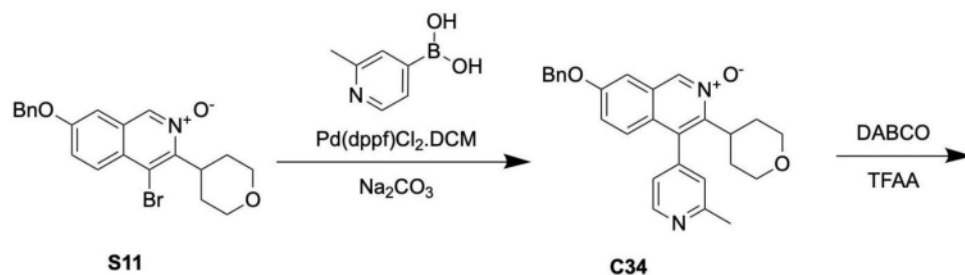
化合物	产物	方法	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
182		化合物 116, 从 S16	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.68 - 5.54 (m, 1H), 3.96 (dt, J = 10.3, 4.2 Hz, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.21 (tt, J = 10.2, 4.1, 1.1 Hz, 1H), 2.88 (dddd, J = 11.3, 7.3, 4.1, 2.7 Hz, 2H), 2.69 (tt, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 2.58 (tdd, J = 10.1, 6.6, 2.8 Hz, 2H), 2.16 (qt, J = 12.7, 4.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 2H). LCMS m/z 456.22
183		化合物 116, 从 S16 ¹	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.65 - 5.54 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.39 - 3.21 (m, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.69 (tt, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.15 (qt, J = 12.7, 4.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H). LCMS m/z 470.22
184		化合物 116, 从 S16 ²	^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.54 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 2H), 3.23 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 14.6, 7.2, 4.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 3H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.44 (d, J = 13.9 Hz, 2H). LCMS m/z 455.03

[1135] ¹. 化合物182在MeOH中的Pd催化的转移氢化反应也导致了化合物179的形成。

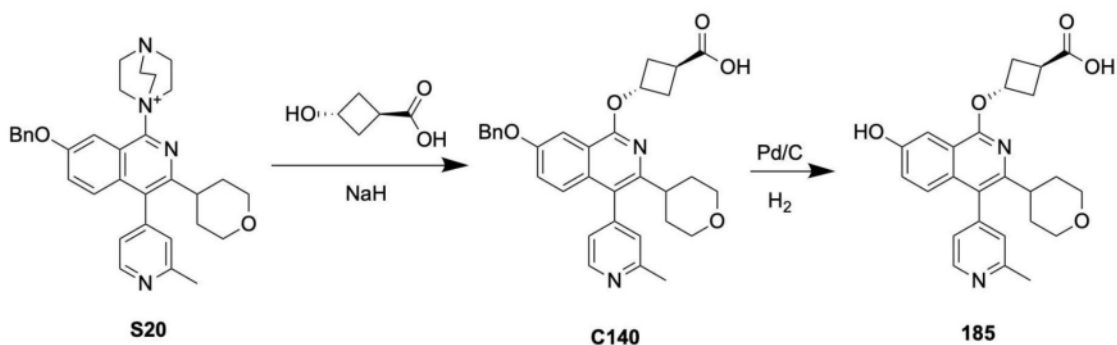
[1136] ². 根据标准方法E, 用 NH_4Cl 、HATU和DIPEA进一步处理化合物182, 合成化合物184。

[1137] 化合物185

[1138] 3-[[7-羟基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸 (185)



[1139]



[1140] 步骤1: 7-苄氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (C34)

[1141] 根据标准方法C合成C34。

[1142] 步骤2: 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-7-苄氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉 (S20)

[1143] 方法J: 使用TFAA和DABCO对N-氧化物进行胺化。将C34 (513mg, 1.203mmol) 和DABCO在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液冷却至0℃, 并向其中添加TFAA (450μL, 3.237mmol)。然后使混合物温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物浓缩, 溶解在最少量的DMSO中, 并通过反相HPLC纯化。(C18, 10-100% MeCN的H₂O溶液, 含0.1% 三氟乙酸) 得到S20 (三氟乙酸盐), 为灰白色固体 (930mg, 99%)。LCMS m/z 521.35 [M+H]⁺。

[1144] 步骤3和4: 3-[[7-羟基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸 (185)

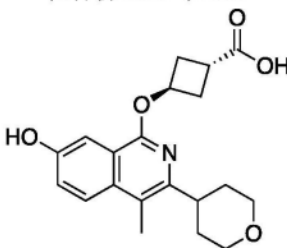
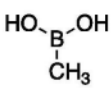
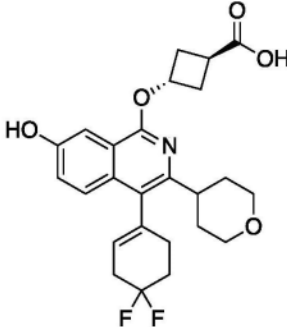
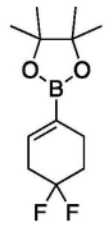
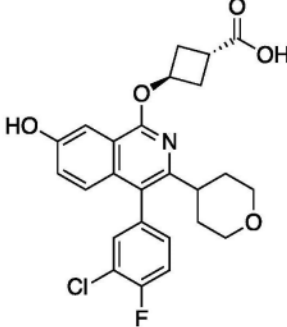
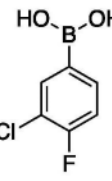
[1145] S20是, 然后经受标准方法A, 接着是标准方法B, 以形成185。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d和甲醇-d₄) δ 8.54 (dd, J=5.2, 0.8Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.6, 0.5Hz, 1H), 7.20-6.98 (m, 4H), 5.71-5.56 (m, 1H), 3.99 (d, J=11.1Hz, 2H), 3.35-3.09 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.73-2.49 (m, 6H), 2.36-1.97 (m, 3H), 1.48 (d, J=13.0Hz, 2H)。LCMS m/z 435.37 [M+H]⁺。

[1146] 化合物186-190

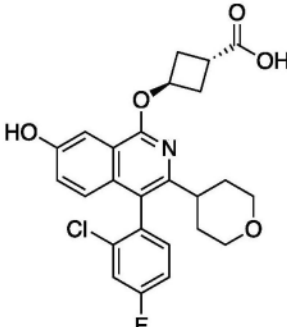
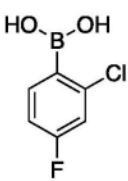
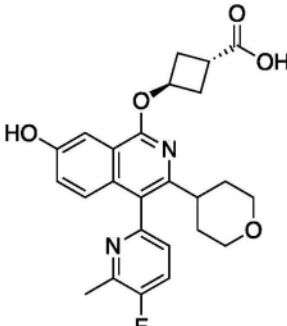
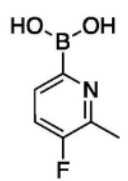
[1147] 化合物186-190 (表19) 根据针对根据化合物185所述的方法, 用合适的硼酸或硼酸酯, 由中间体S11分四步或五步制备。对方法的任何修改在表19和所附脚注中标识。

[1148] 表19. 化合物186-190的制备方法、结构和物理化学数据

[1149]

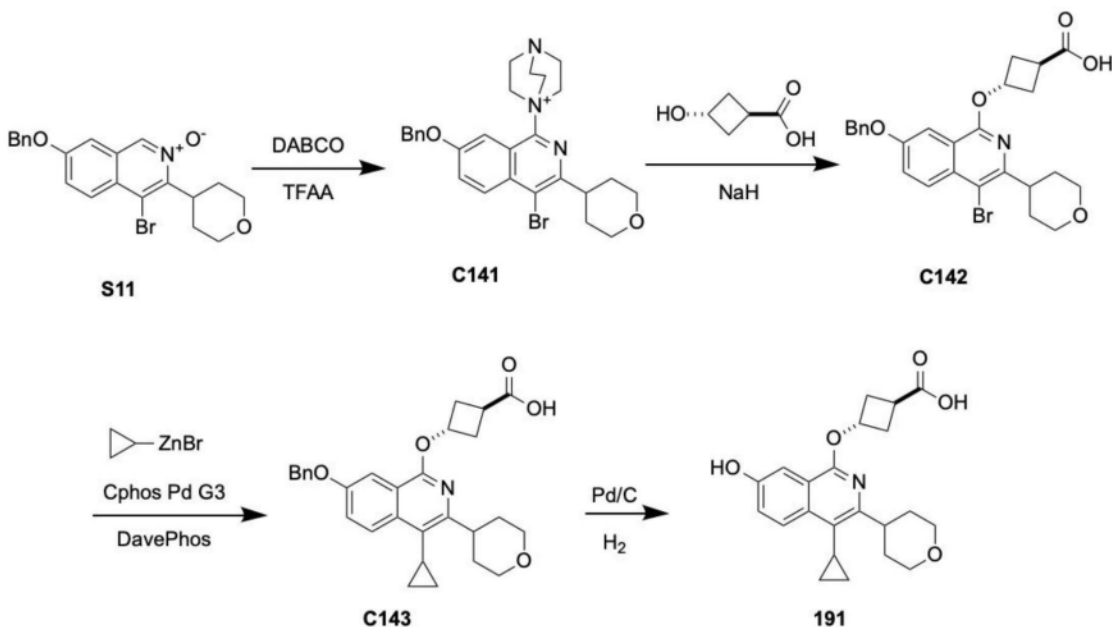
化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
186	化合物 185, 从 S11 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.53 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.1, 4.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 13.6, 7.0, 3.5 Hz, 2H), 2.52 (dtd, J = 10.7, 7.4, 7.0, 3.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (qd, J = 12.6, 4.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 2H). LCMS m/z 358.22
187	化合物 185, 从 S11 		¹ H NMR (400 MHz, 乙腈-d ₃) δ 7.60 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.7, 0.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.00 (td, J = 10.9, 4.4 Hz, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.01 (tt, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 4H), 2.62 - 2.37 (m, 4H), 2.35 - 2.08 (m, 4H), 1.57 - 1.42 (m, 2H). LCMS m/z 460.22
188	化合物 185, 从 S11 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.4, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 3.96 (dt, J = 10.3, 4.5 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.17 (ddt, J = 16.3, 12.8, 6.3 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS m/z 472.1

[1150]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
189	化合物185, 从 S11 		LCMS m/z 472.2
190	化合物185, 从 S11 		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.69 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 0.5 Hz, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.31 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.89 (dddd, J = 11.3, 7.3, 4.1, 2.7 Hz, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 6H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 2H). LCMS m/z 453.14

[1151] 化合物191

[1152] 3-[(4-环丙基-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基) 氧基] 环丁烷羧酸 (191)



[1153]

[1154] 步骤1和2: 3-[(7-苄氧基-4-溴-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基) 氧基] 环丁烷羧酸 (C142)

[1155] C142根据标准方法J用S11合成, 然后用标准方法A在C141上合成。

[1156] 步骤3: 3-[(7-苄氧基-4-环丙基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基) 氧基] 环丁烷羧酸 (C143)

[1157] Negishi偶联法。将C142 (20mg, 0.03751mmol)、溴(环丙基) 锌 (400 μL , 0.5M,

0.200mmol) 和THF (1mL) 的悬浮液在N₂下吹扫5分钟。向其中添加Cphos Pd G3 (10mg, 0.0124mmol) 和DavePhos (5mg, 0.01271mmol), 将混合物在室温下搅拌2小时。用水淬灭反应, 减压浓缩。将残余物通过反相HPLC (100g C18, 10-100% MeCN的H₂O溶液, 含0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到C143 (10mg, 55%)。LCMS m/z 474.31 [M+H]⁺。

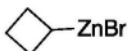
[1158] 步骤4: 3-[(4-环丙基-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基) 氧基] 环丁烷羧酸 (191)

[1159] 化合物191根据标准方法B制备。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.24 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.1, 2.7Hz, 1H), 5.58-5.46 (m, 1H), 4.06 (dd, J=11.4, 4.3Hz, 2H), 3.76 (tt, J=11.6, 3.7Hz, 1H), 3.61 (ddd, J=13.1, 11.4, 1.9Hz, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.84 (dddd, J=11.4, 7.3, 4.1, 2.5Hz, 2H), 2.52 (dtd, J=13.5, 6.6, 2.8Hz, 2H), 2.16 (qd, J=12.8, 4.5Hz, 2H), 1.88 (tt, J=8.3, 5.6Hz, 1H), 1.53 (ddd, J=12.9, 3.9, 1.8Hz, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.53 (td, J=5.9, 4.1Hz, 2H)。LCMS m/z 384.24 [M+H]⁺。

[1160] 化合物192-194

[1161] 根据针对191或描述的方法, 使用合适的烷基锌试剂或胺, 由中间体S11分三步或四步制备化合物192-194 (表20)。对方法的任何修改在表20和所附脚注中标识。

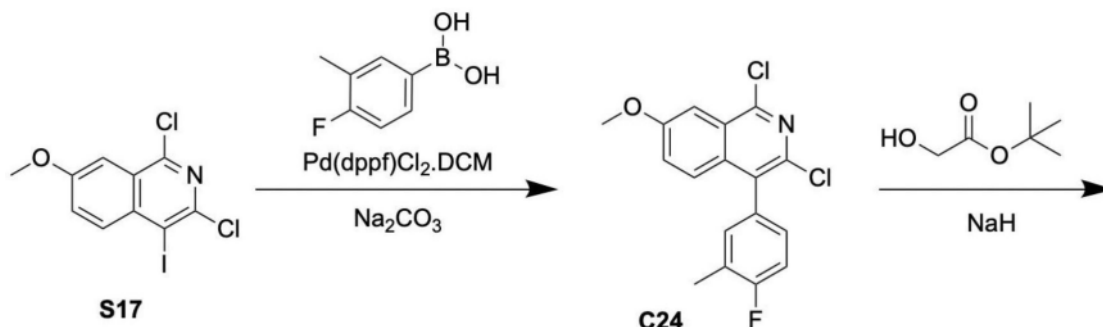
[1162] 表20. 化合物192-194的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	烷基 ZnBr 或胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
192	化合物 191, 从 S11 ¹		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 4.25 (p, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.59 (ddd, J = 13.1, 11.3, 1.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.30 – 3.12 (m, 1H), 2.85 (ddt, J = 14.1, 7.3, 3.3 Hz, 2H), 2.68 – 2.39 (m, 5H), 2.26 – 2.09 (m, 3H), 2.01 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 13.3 Hz, 2H). LCMS m/z 398.24
	化合物 191, 从 S11 ¹		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 4.41 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 3.63 (ddd, J = 13.1, 11.4, 1.9 Hz, 2H), 3.55 (tt, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.84 (dddd, J = 11.3, 7.3, 4.0, 2.5 Hz, 2H), 2.52 (dtd, J = 13.5, 6.5, 2.8 Hz, 2H), 2.13 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.56 (ddd, J = 13.1, 4.0, 1.8 Hz, 2H). LCMS m/z 435.2
193	化合物 191, 从 S11 ¹		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 4.41 (t, J = 12.8 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 3.63 (ddd, J = 13.1, 11.4, 1.9 Hz, 2H), 3.55 (tt, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.84 (dddd, J = 11.3, 7.3, 4.0, 2.5 Hz, 2H), 2.52 (dtd, J = 13.5, 6.5, 2.8 Hz, 2H), 2.13 (qd, J = 12.7, 4.5 Hz, 2H), 1.56 (ddd, J = 13.1, 4.0, 1.8 Hz, 2H). LCMS m/z 435.2
194	化合物 191, 从 S11	N/A	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.60 – 5.48 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.85 (dddd, J = 11.3, 7.3, 4.0, 2.5 Hz, 2H), 2.55 (dtd, J = 13.4, 6.6, 2.8 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.68 (ddd, J = 13.0, 4.0, 1.9 Hz, 2H). LCMS m/z 422.1
	化合物 191, 从 S11	N/A	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 5.60 – 5.48 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.85 (dddd, J = 11.3, 7.3, 4.0, 2.5 Hz, 2H), 2.55 (dtd, J = 13.4, 6.6, 2.8 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.68 (ddd, J = 13.0, 4.0, 1.9 Hz, 2H). LCMS m/z 422.1

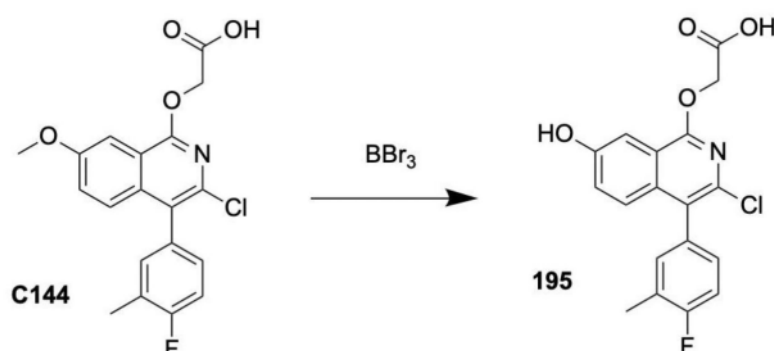
[1165] 1. 根据标准方法I, 使用tBuXPhos Pd G1和NaOtBu进行胺的偶联。

[1166] 化合物195

[1167] 2-[[3-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-1-异喹啉基]氧基]乙酸(195)



[1168]



[1169] 步骤1: 1,3-二氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-甲氧基-异喹啉(C24)

[1170] 化合物C24根据标准方法C制备。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.3, 0.5Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.38 (d, J=1.9Hz, 3H)。LCMS m/z 336.1 [M+H]⁺。

[1171] 步骤2: 2-[[3-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-甲氧基-1-异喹啉基]氧基]乙酸(C144)

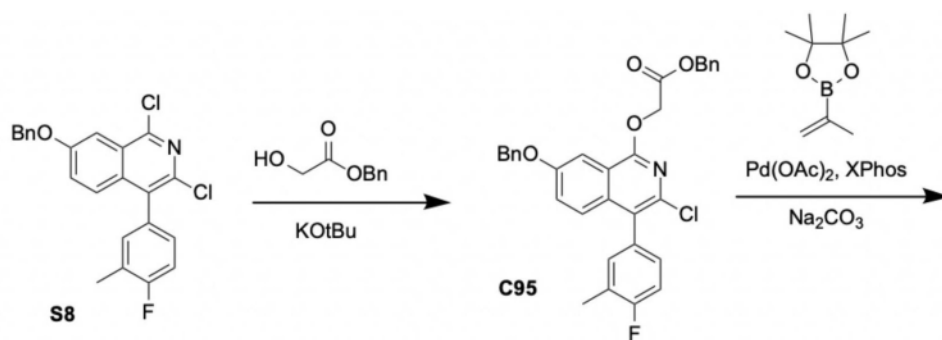
[1172] 根据标准方法H使用NaH合成化合物C144。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.63-7.58 (m, 1H), 7.27 (dd, J=9.3, 0.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 3H)。LCMS m/z 376.21 [M+H]⁺。

[1173] 步骤3: 2-[[3-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-1-异喹啉基]氧基]乙酸(195)

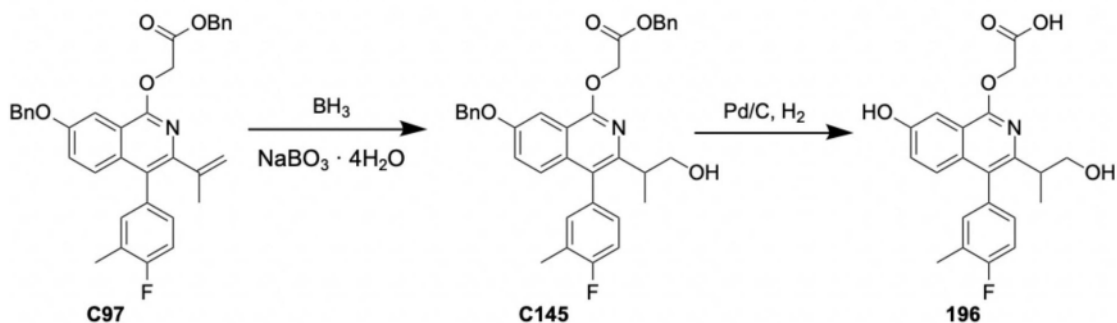
[1174] 根据标准方法G使用BBr₃合成化合物195。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.45 (dd, J=2.0, 1.2Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.98 (ddd, J=8.0, 5.1, 1.9Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.22 (d, J=2.0Hz, 3H)。LCMS m/z 362.17 [M+H]⁺。

[1175] 化合物196

[1176] 2-[[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-(2-羟基-1-甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]乙酸(196)



[1177]



[1178] 步骤1:2-[[7-苄氧基-3-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-异喹啉基]氧基]乙酸苄酯 (C95)

[1179] 对S8进行标准方法H以形成C95。LCMS m/z 542.32 $[M+H]^+$.

[1180] 步骤2:2-[[7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙烯基-1-异喹啉基]氧基]乙酸苄酯 (C97)

[1181] 根据标准方法B使用Pd(OAc)₂和XPhos合成C97。

[1182] 步骤3:2-[[7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-(2-羟基-1-甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]乙酸苄酯 (C145)

[1183] 在0℃下,向C97 (100mg, 0.1826mmol) 在THF (2mL) 的悬浮液中添加BH₃ (100μL的1M THF溶液, 0.1000mmol)。使反应在室温下搅拌2小时,然后冷却回0℃。向其中添加NaBO₃·4H₂O (30mg, 0.1950mmol) 的 (2mL) 水溶液,并将反应混合物搅拌18小时。用1M NaS₂O₃溶液 (5mL) 淬灭反应,并搅拌30分钟。用EtOAc (3×5mL) 萃取该溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (柱:4g Combiflash ISC0. 梯度:0-70% EtOAc/己烷) 纯化,得到C145 (25mg, 21%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.64 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 9H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.06-6.89 (m, 3H), 5.19 (d, J=0.8Hz, 2H), 5.11 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.08-4.92 (m, 2H), 3.74 (dt, J=10.6, 7.2Hz, 1H), 3.59 (dt, J=10.6, 3.9Hz, 1H), 2.89 (tdd, J=7.1, 4.4, 2.7Hz, 1H), 2.26 (d, J=1.8Hz, 3H), 2.14 (d, J=27.4Hz, 1H), 1.23-1.15 (m, 3H)。LCMS m/z 566.31 $[M+H]^+$.

[1184] 步骤4:2-[[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-(2-羟基-1-甲基-乙基)-1-异喹啉基]氧基]乙酸 (196)

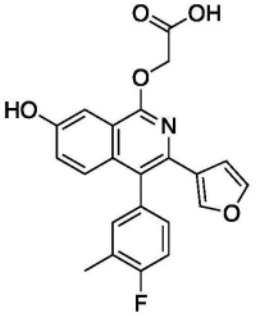
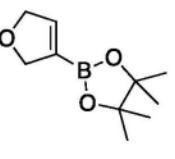
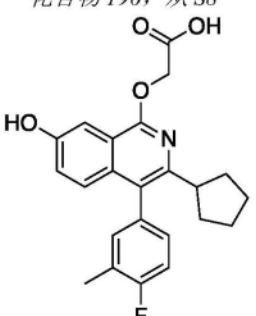
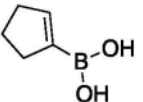
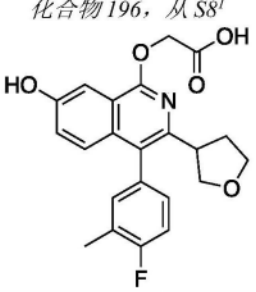
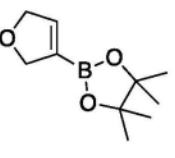
[1185] C145被洗涤,然后进行标准至标准方法B以形成196。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ 7.42 (dt, J=2.5, 0.7Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 5H), 5.01-4.85 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.42

(ddd, $J=10.3, 5.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.75 (dddd, $J=7.8, 6.8, 5.9, 0.9$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 0.97 (dd, $J=6.8, 2.9$ Hz, 3H)。LCMS m/z 386.18 $[M+H]^+$ 。

[1186] 化合物197-199

[1187] 根据针对化合物196所述的方法,使用合适的硼酸或硼酸酯,由中间体S8分三至四步制备化合物197-199(表21)。对方法的任何修改在表21和所附脚注中标识。

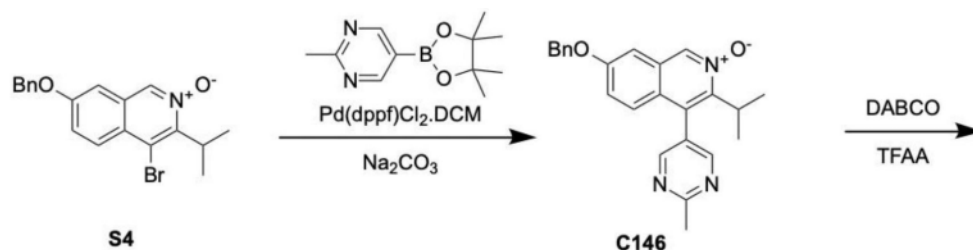
[1188] 表21. 化合物197-199的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
197	化合物196, 从S8 ¹ 		1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 4H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.34 (d, $J=2.0$ Hz, 3H). LCMS m/z 394.23
198	化合物196, 从S8 ¹ 		1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 7.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.20 - 6.96 (m, 6H), 4.98 (s, 2H), 2.29 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.74 (d, $J=33.6$ Hz, 6H), 1.58 - 1.39 (m, 3H). LCMS m/z 396.26
199	化合物196, 从S8 ¹ 		1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 7.86 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.16 - 7.01 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.95 (td, $J=8.9, 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.79 (tt, $J=7.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.71 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.27 (p, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.34 (q, $J=3.3, 2.3$ Hz, 4H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (dt, $J=5.1, 2.7$ Hz, 2H). LCMS m/z 398.33

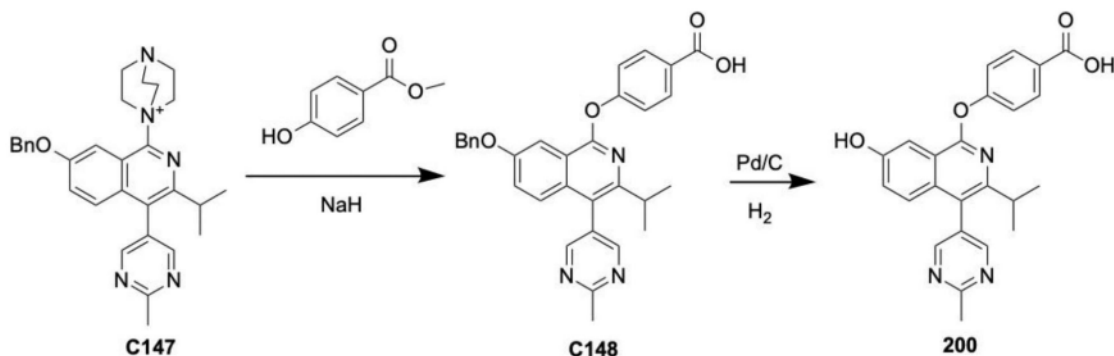
[1190] 1. 跳过硼氢化步骤。

[1191] 化合物200

[1192] 4-((7-羟基-3-异丙基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)异喹啉-1-基)氧基)苯甲酸 (200)



[1193]



[1194] 对S4进行标准方法C-1, 然后进行标准方法H, 接着进行标准方法A, 最后进行标准方法B, 以形成200。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.14-7.98 (m, 2H), 7.59 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.31 (dt, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.1Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.63 (p, J=6.7Hz, 1H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 6H)。LCMS *m/z* 416.34 [M+H]⁺。

[1195] 化合物201-203

[1196] 化合物201-203 (表22) 根据针对根据化合物200所述的方法, 使用合适的硼酸或硼酸酯, 由中间体S4分五步制备。对方法的任何修改在表22和所附脚注中标识。

[1197] 表22. 化合物201-203的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
201	化合物 200, 从 S4		
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.67 – 7.48 (m, 3H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 415.35

[1198]

[1199]

化合物	方法/产物	硼酸或硼酸酯	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
202	化合物 200, 从 S4 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.68 (ddd, J = 9.1, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.70 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.04 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 6H). LCMS m/z 419.35
203	化合物 200, 从 S4 ¹ 		¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.51 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.57 (ddd, J = 13.3, 10.1, 6.6 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1200] 1. 在第一步中,使用CuI、2-(二甲氨基)乙酸和Cs₂CO₃合成醚键。

[1201] 化合物204-205

[1202] 根据针对化合物200所述的方法,使用适当的醇,由中间体S4分五步制备化合物204-205(表23)。对方法的任何修改在表23和所附脚注中标识。

[1203] 表23. 化合物204-205的制备方法、结构和物理化学数据

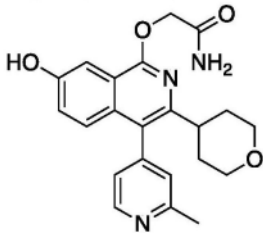
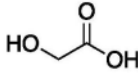
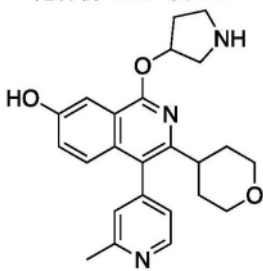
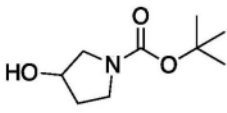
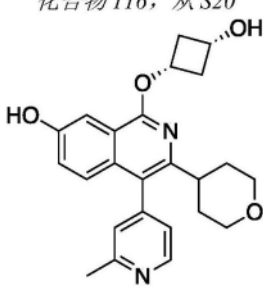
[1204]

化合物	方法/产物	醇类	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
204	化合物 200, 从 S4 	无	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.62 - 5.49 (m, 1H), 3.18 (tt, J = 10.0, 4.0, 1.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS m/z 302.13
205	化合物 200, 从 S4 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d 和 甲醇-d ₄) δ 8.51 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 6.91 (m, 4H), 5.79 - 5.54 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (dddd, J = 11.7, 7.4, 4.5, 2.7 Hz, 2H), 2.74 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.39 (m, 5H), 1.16 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 6H) ppm. LCMS m/z 393.3

[1205] 化合物206-211

[1206] 根据针对化合物116所述的方法,使用适当的醇,由中间体S20分三至四步制备化合物206-211(表24)。对方法的任何修改在表24和所附脚注中标识。

[1207] 表24. 化合物206-211的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醇类	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
206	化合物 116, 从 S20 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 3.31 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.21 (ddq, J = 19.0, 12.5, 6.6, 5.7 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 13.4 Hz, 2H). LCMS m/z 394.23
207	化合物 116, 从 S20 ² 		LCMS m/z 406.25
208	化合物 116, 从 S20 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.05 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 4.3 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.06 (dddt, J = 9.2, 6.8, 5.4, 2.3 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.62 (tq, J = 17.2, 5.9, 5.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.10 (m, 5H), 1.55 (dt, J = 16.5, 8.3 Hz, 2H). LCMS m/z 407.24

[1208]

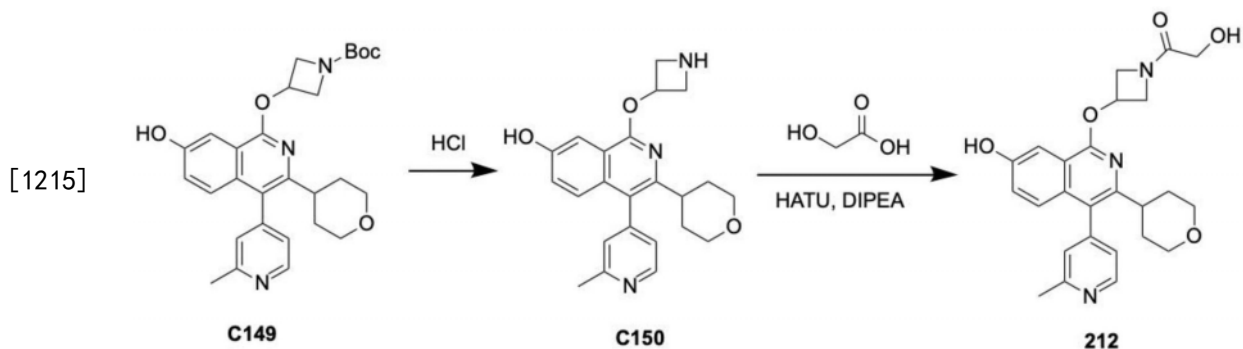
[1209]

化合物	方法/产物	醇类	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
209	化合物 116, 从 S20 ² 		LCMS m/z 411.22
210	化合物 116, 从 S20 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.55 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.51 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 9.1, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 5.74 - 5.57 (m, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.31 - 1.99 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H). LCMS m/z 407.17
211	化合物 116, 从 S20 ³ 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d 和 甲醇-d ₄) δ 8.55 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.7, 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.23 - 6.95 (m, 4H), 5.42 (p, J = 4.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 4H), 3.79 (qd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.19 (tt, J = 12.1, 5.7 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 13.3 Hz, 2H). LCMS m/z 411.39

[1210] ¹. 在继续标准方法B之前,使用NH₄Cl、HATU和DIPEA进行标准方法E。[1211] ². 在最后一步用HCl进行额外的处理。[1212] ³. 在继续进行标准方法B之前,用HCl进行额外的处理。

[1213] 化合物212

[1214] 2-羟基-1-(3-((7-羟基-4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(212)



[1216] 根据针对化合物206-211所述的方法合成C149。然后用HCl处理C149以形成C150，C150根据标准方法E使用HATU和DIPEA与2-羟基乙酸进一步反应形成212。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.80 (dd, J=6.1, 0.7Hz, 1H), 7.90 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.82 (dt, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.6, 0.5Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.1, 2.6Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.0, 0.5Hz, 1H), 5.68 (tt, J=6.7, 4.2Hz, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.46 (ddd, J=10.4, 4.5, 1.3Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.96 (d, J=9.7Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.56 (d, J=13.0Hz, 2H)。LCMS m/z 450.28

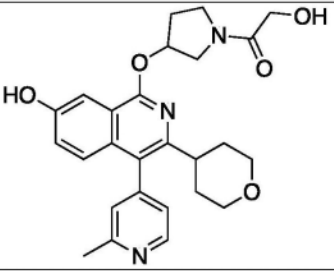
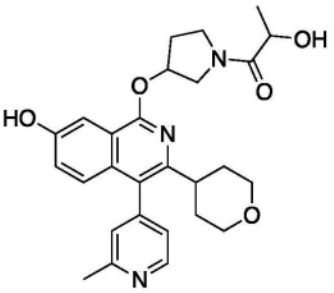
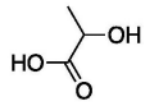
[1217] 化合物213-215

[1218] 根据针对化合物212所述的方法，由中间体C149或化合物207与适当的醇制备化合物213-215 (表25)。对方法的任何修改在表25和所附脚注中标识。

[1219] 表25. 化合物213-215的制备方法、结构和物理化学数据

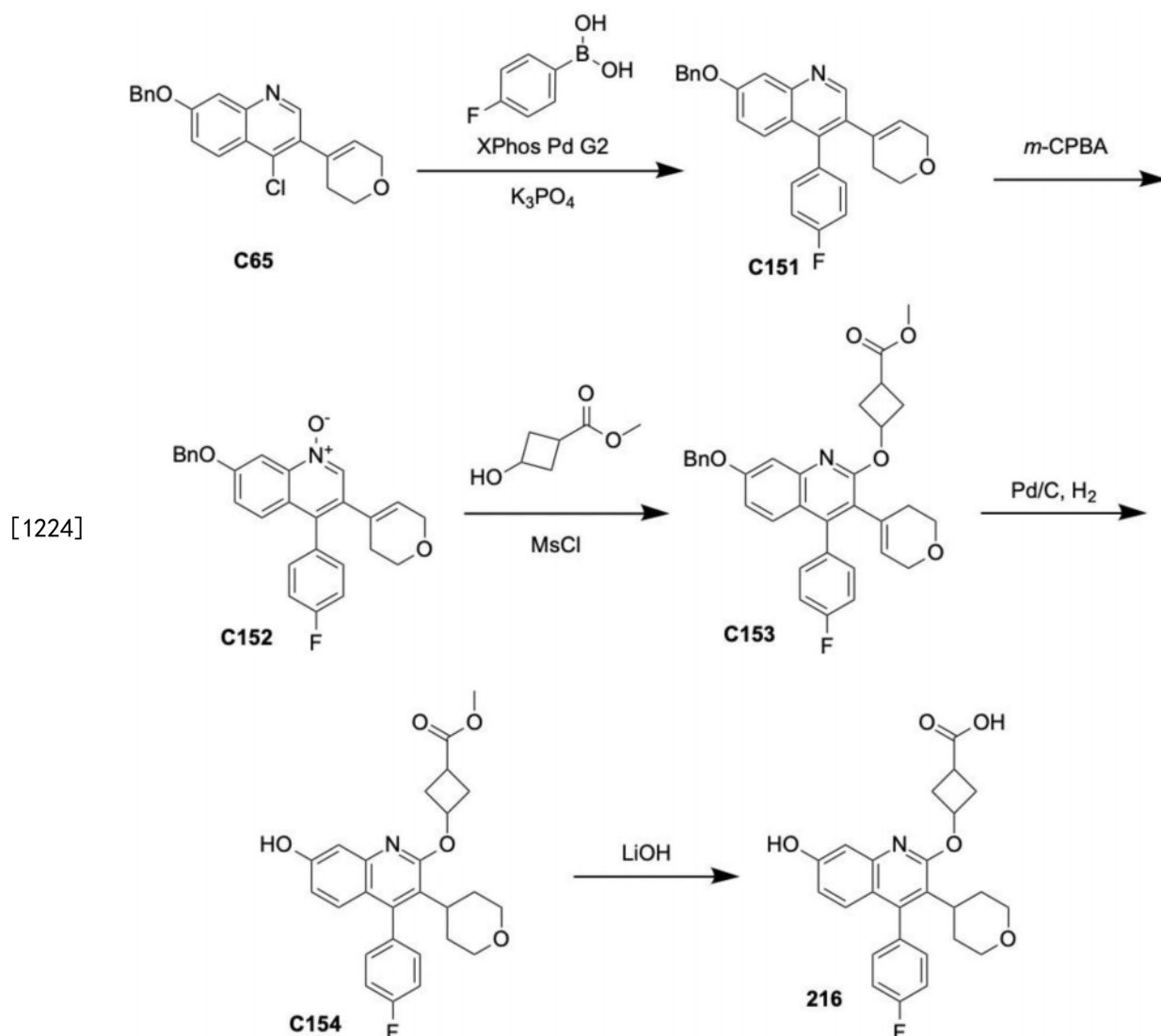
[1220]

化合物	方法/产物	醇类	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
213	化合物 212, 从 C149		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.47 (m, 2H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.36 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.17 (s, 2H), 1.56 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS m/z 464.18
214	化合物 212, 从 207		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.05 - 5.87 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.03 - 3.65 (m, 6H), 3.36 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.54 -

化合物	方法/产物	醇类	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
			2.33 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H). LCMS m/z 464.18
[1221] 215	化合物 212, 从 207 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 9.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.93 (dd, J = 26.8, 4.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 1H), 4.18 - 3.64 (m, 6H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.79 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 2.23 (td, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 3H) LCMS m/z 478.22

[1222] 化合物216

[1223] 3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]氧基]环丁烷羧酸 (216)



[1225] 步骤1: 7-苄氧基-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-氟苯基)喹啉 (C151)

[1226] 使用XPhos Pd G2对C65进行标准方法C以形成C151。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 8.72 (s, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.23-7.45 (m, 9H), 5.73-5.81 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 3.52 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ -113.9--113.7 (m, 1F)。LCMS m/z 412.2 $[M+H]^+$ 。

[1227] 步骤2: 7-苄氧基-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-氧桥-喹啉-1-鎓 (C152)

[1228] 方法K: *m*-CPBA氧化形成N-氧化物。在0℃下,向C151 (50mg, 0.1215mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 的溶液中添加*m*-CPBA (32mg, 0.1428mmol)。将混合物在5小时内从0℃搅拌至室温,然后在室温下再搅拌3天。添加EtOAc (25mL),然后用5%水溶液洗涤有机层。 $NaHCO_3$ (3x20mL) 和盐水 (2x20mL) 的溶液,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗C152 (50mg)。

[1229] 步骤3: 3-[[7-苄氧基-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-氟苯基)-2-喹啉基]氧基]环丁烷羧酸甲酯 (C153)

[1230] 向C152 (200mg, 0.4679mmol) 在THF (1mL) 的搅拌溶液中添加3-羟基环丁烷羧酸甲酯 (913.40mg, 7.0185mmol) 和MsCl (535.99mg, 0.3622mL, 4.6790mmol)。将反应混合物在室

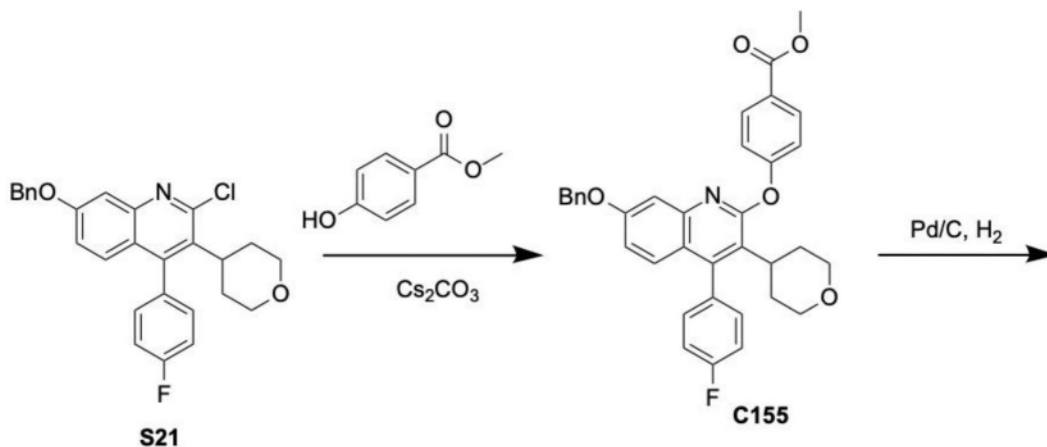
温下搅拌4小时。反应完成后,反应混合物用水(5mL)淬灭,用EtOAc(20mL)萃取。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱法(梯度:0-20%EtOAc/己烷)纯化,得到C153(65mg,25%),为无色胶状物。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.49(d,J=7.1Hz,2H),7.41(t,J=7.4Hz,2H),7.37-7.26(m,6H),7.15(d,J=9.4Hz,1H),7.07(d,J=9.3Hz,1H),5.29(d,J=25.5Hz,3H),3.87(s,2H),3.69-3.59(m,5H),2.97-2.67(m,4H),2.24(d,J=9.2Hz,2H),2.16(s,2H)。LCMS m/z 540.0[M+H] $^+$ 。

[1231] 步骤4-5:3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]氧基]环丁烷羧酸(216)

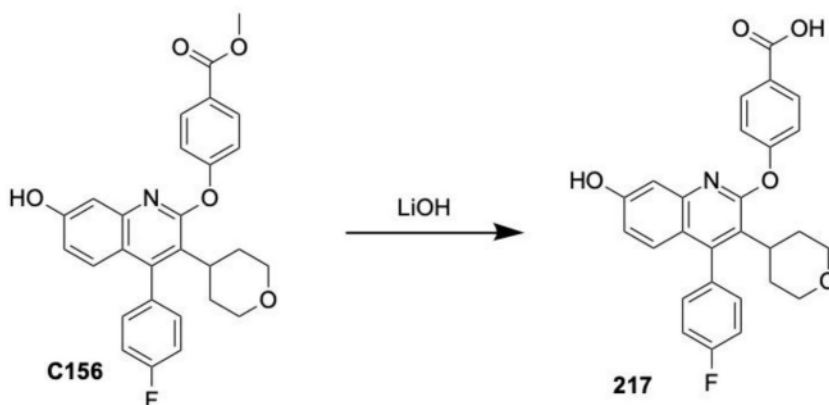
[1232] C153用标准方法B处理,得到C154,以及D得到216。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.95(s,1H),7.40-7.28(m,4H),7.00(s,1H),6.84(d,J=3.4Hz,2H),5.35-5.31(m,1H),3.85-3.83(m,2H),3.04-2.99(m,2H),2.90-2.86(m,1H),2.77-2.76(m,2H),2.32-2.23(m,4H),1.35-1.32(m,2H),1.24-1.20(m,1H)。LCMS m/z 438.0[M+H] $^+$ 。

[1233] 化合物217

[1234] 4-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]氧基]苯甲酸(217)



[1235]

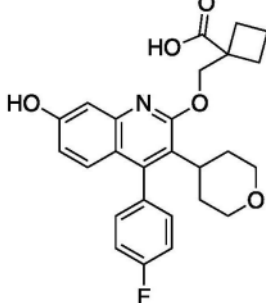
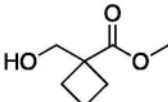
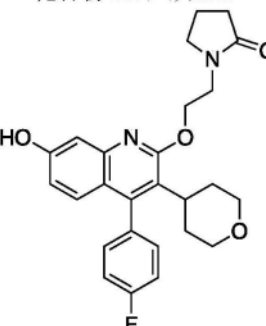
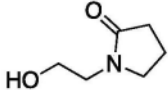
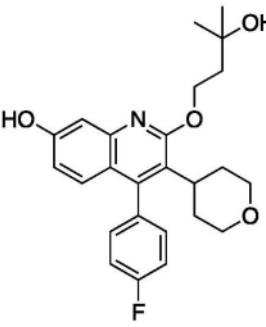
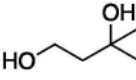
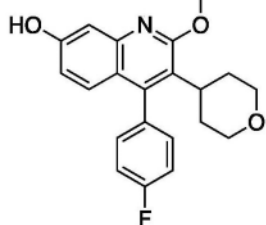
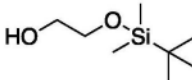


[1236] 根据标准方法H,使用 Cs_2CO_3 得到C155,然后通过标准方法B得到C156,最后通过标准方法D来获得化合物217。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.91(s,1H),10.08(s,1H),8.05(d,J=8.3Hz,2H),7.44-7.32(m,6H),6.97-6.90(m,2H),6.85(s,1H),3.84(d,J=11.1Hz,2H),3.06(t,J=11.7Hz,2H),2.74-2.66(m,1H),2.38-2.32(m,2H),1.50(d,J=12.8Hz,2H)。LCMS m/z 460.0[M+H] $^+$ 。

[1237] 化合物218-221

[1238] 根据针对化合物217所述的方法,使用合适的醇,由中间体S21分两步制备化合物218-221(表26)。对方法的任何修改在表26和所附脚注中标识。

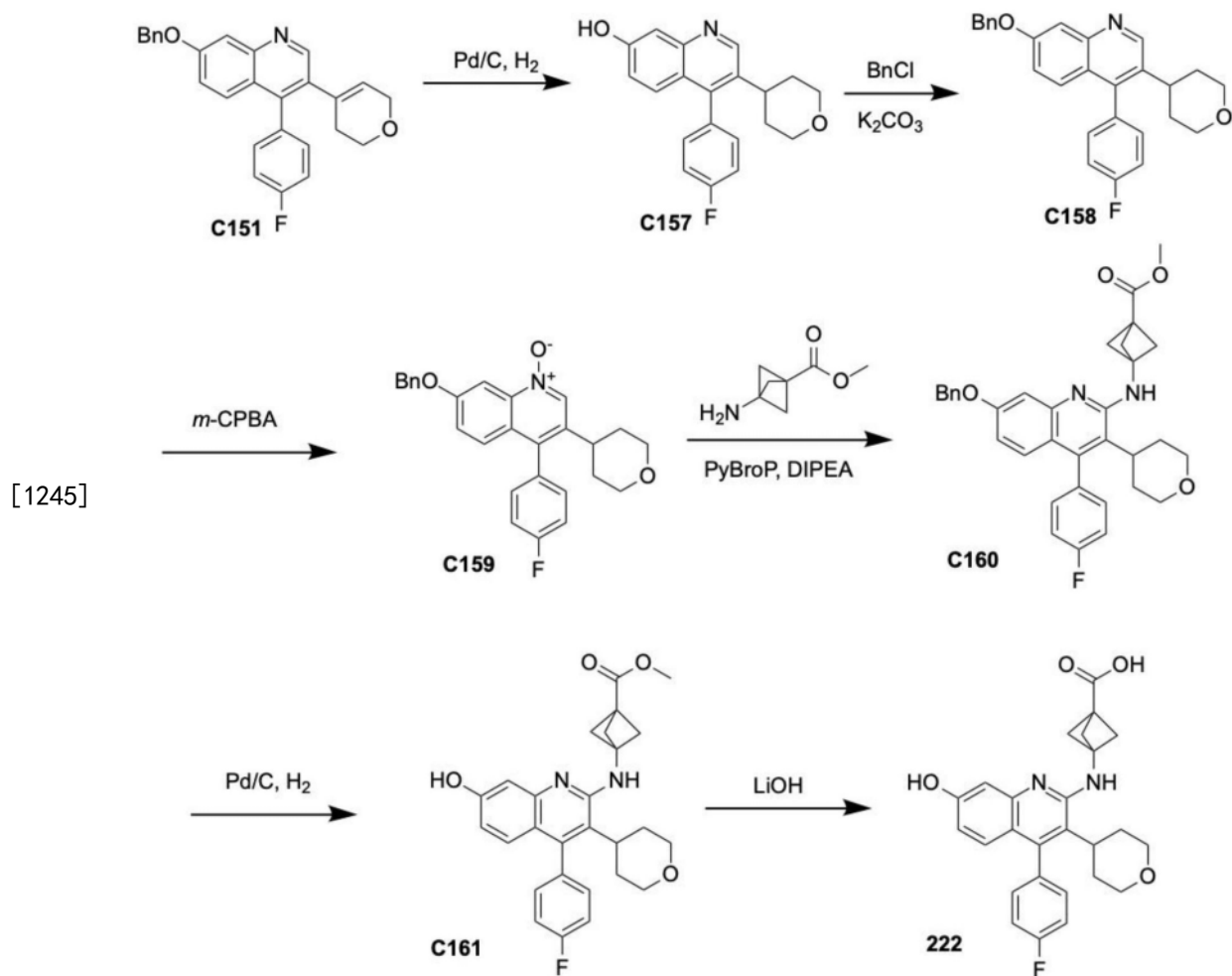
[1239] 表26. 化合物218-221的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
218	化合物 217, 从 S21 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.33 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 2.98 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.22 – 1.90 (m, 6H), 1.29 – 1.23 (m, 2H). LCMS m/z 452
219	化合物 217, 从 S21 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 2H). LCMS m/z 451.0
220	化合物 217, 从 S21 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 1.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H). LCMS m/z 426.0
化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
221	化合物 217, 从 S21 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.02 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 1.30 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS 384.0

[1242] 1. 使用NaH进行标准方法H。

[1243] 化合物222

[1244] 3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(222)



[1246] 步骤1-3:7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-1-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-1-鎓(C159)

[1247] 根据标准方法B,然后根据标准方法F和标准方法K(经由中间体C157和C158)合成化合物C159。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 8.63(s,1H),8.22(s,1H),7.46-7.54(m,2H),7.31-7.45(m,3H),7.13-7.30(m,6H),5.27(s,2H),3.99(dd,J=11.4,3.7Hz,2H),3.26(t,J=11.5Hz,2H),2.70(tt,J=12.1,3.5Hz,1H),1.85(qd,J=12.4,4.1Hz,2H),1.60(br d,J=12.4Hz,2H);¹⁹F NMR(282MHz,氯仿-d) δ -112.6(s,1F)。LCMS m/z 430.2[M+H]⁺。

[1248] 步骤4:3-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(C160)

[1249] 将C159(150.9mg,0.3510mmol)、3-氨基双环[1.1.1]-戊烷-1-甲酸甲酯(HCl盐)(116.8mg,0.6576mmol)、PyBroP(497.3mg,1.067mmol)和DIPEA(200 μ L,1.148mmol)在DCE(3mL)中的混合物在60℃下搅拌18小时。将混合物冷却至室温,并用二氯甲烷稀释。用水洗涤有机层,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(柱:4g Combiflash ISC0.梯度:0-70%EtOAc/庚烷)纯化,得到C160(135.7mg,65%),为白色固体。LCMS m/z 553.4[M+H]⁺。

[1250] 步骤5-6:3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]氨基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(222)

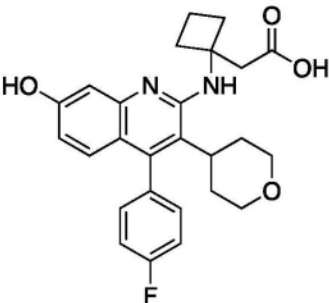
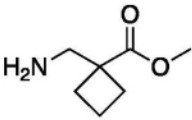
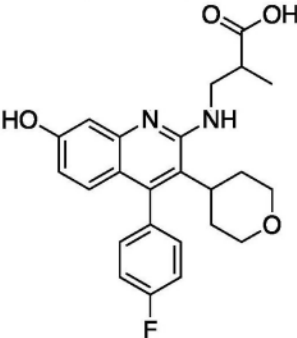
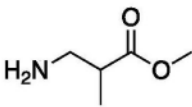
[1251] 然后将C160用标准方法B处理,得到C161,再用标准方法D处理,形成222。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.38(s,1H),9.65(s,1H),7.35(d,J=8.8Hz,2H),7.24(dd,J=8.5,

5.7Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.74 (d, J=9.6Hz, 2H), 3.19 (d, J=11.4Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.35 (d, J=13.0Hz, 2H)。LCMS m/z 449.32 (M+H)⁺。

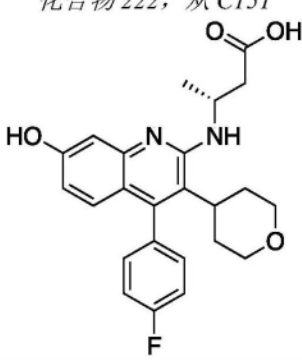
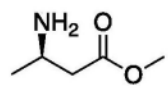
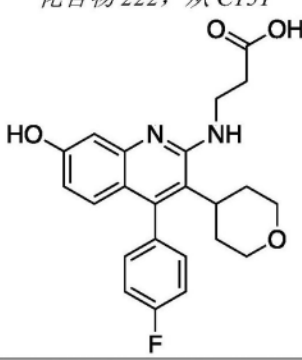
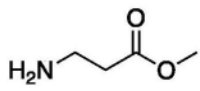
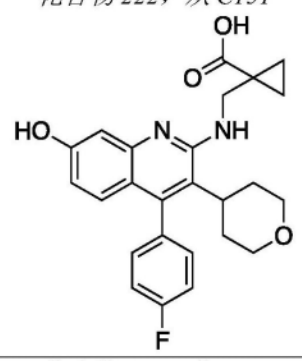
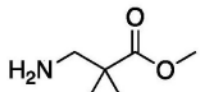
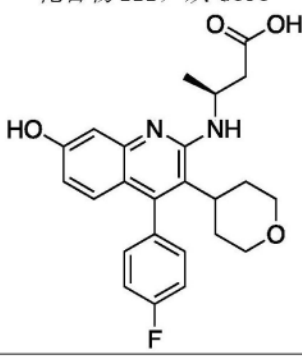
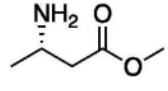
[1252] 化合物223-230

[1253] 根据针对化合物222所述的方法,使用适当的醇,由中间体C151分六步制备化合物223-230 (表27)。对方法的任何修改在表27和所附脚注中标识。

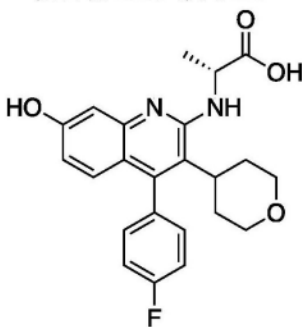
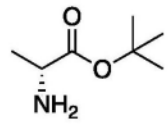
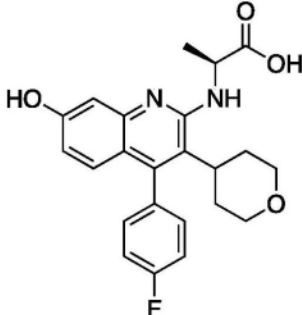
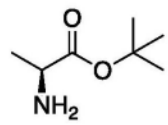
[1254] 表27. 化合物223-230的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
223	化合物 222, 从 C151 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 - 3.57 (m, 7H), 3.15 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.42 (q, J = 10.6, 9.9 Hz, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.46 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS m/z 451.3
224	化合物 222, 从 C151 		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.5 (br, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.26 (t, J = 5.5Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 2H), 6.14 (br, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.08-2.66 (m, 4H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.0Hz, 3H). LCMS m/z 425

[1256]

化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
225	化合物 222, 从 C151 		^1H NMR (甲醇- d_4) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 6.92-6.84 (m, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 5H). LCMS m/z 425
226	化合物 222, 从 C151 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.5 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 7.42 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 1.74 (br, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H). LCMS m/z 411
227	化合物 222, 从 C151 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.9 (br, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.35 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.22 (br, 1H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.0 (br, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 4H). LCMS m/z 437
228	化合物 222, 从 C151 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.4 (br, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.34 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 5.88 (br, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.56\text{Hz}$, 3H). LCMS m/z 425

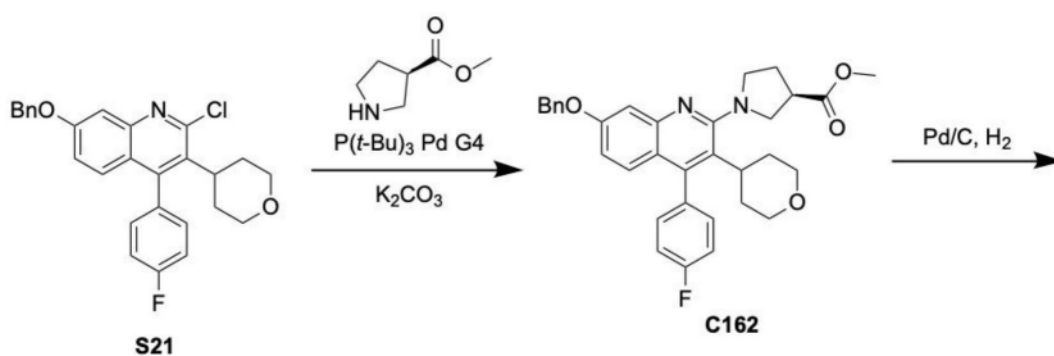
[1257]

化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
229	化合物 222, 从 C151 ¹ 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.6 (br, 1H), 7.35 (t, J = 8.4Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 6.12 (br, 1H), 4.6 (br, 1H), 3.82 (d, J = 7.76Hz, 2H), 3.11 (br, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.08 (br, 2H), 1.48 (br, J = 6.95, 3H), 1.43-1.40 (m, 2H). LCMS m/z 411
230	化合物 222, 从 C151 ² 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.5 (br, 1H), 9.6 (br, 1H), 7.35 (t, J = 8.4Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.82 (d, J = 1.76Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 5.99 (br, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.12-2.86 (m, 3H), 1.90 (br, 2H), 1.50 (d, J = 7.08Hz, 3H), 1.40 (d, J = 12.8Hz, 2H). LCMS m/z 411

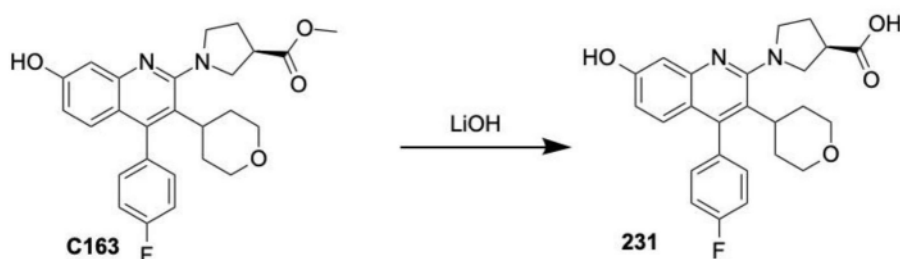
[1258] ¹.标准方法D中使用HCl[1259] ².TFA用于标准方法D

[1260] 化合物231

[1261] (3R)-1-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]吡咯烷-3-甲酸(231)



[1262]



[1263] 步骤1: 甲基-(3R)-1-[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]吡咯烷-3-甲酸酯(C162)

[1264] 将S21 (300mg, 0.6698mmol)、甲基-(3R)-吡咯烷-3-羧酸酯(HCl盐) (332.79mg, 2.0094mmol)、 K_2CO_3 (370.28mg, 2.6792mmol) 和1,4二噁烷(5mL)的混合物用 N_2 吹扫10分钟, 然后添加 $P(t-Bu)_3Pd$ G4 (85.226mg, 0.1340mmol)。将反应混合物加热至85℃并搅拌48小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 用溶解于二氯甲烷的10%MeOH洗涤并浓缩。将该粗产物通过硅胶色谱法(洗脱液:%EtOAc/己烷)纯化, 得到C162 (200mg, 38%), 为灰白色固体。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.43-7.28 (m, 6H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.91 (ddd, $J=9.5, 7.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=18.5, 9.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J=16.4, 12.1, 4.9$ Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.45 (dd, $J=9.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 5H), 2.22 (s, 1H), 2.10 (dd, $J=12.3, 7.5$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.55-1.35 (m, 3H), 1.32-1.13 (m, 1H)。LCMS m/z 541.5 $[M+H]^+$ 。

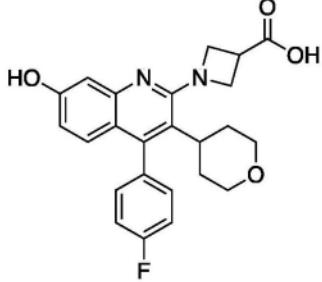
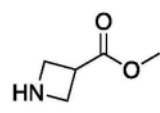
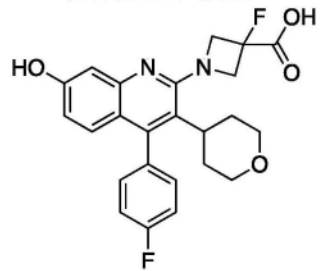
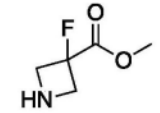
[1265] 步骤2-3: (3R)-1-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-四氢吡喃-4-基-2-喹啉基]吡咯烷-3-甲酸 (231)

[1266] 然后将C162用标准方法B处理以得到C163, 用标准方法D处理以形成231。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.99 (brs, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 6.95 (d, $J=2.28$ Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.63 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.57-3.41 (m, 3H), 3.46-3.18 (m, 4H), 3.11 (t, $J=7.24$, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 1H)。LCMS m/z 437.2 $(M+H)^+$ 。

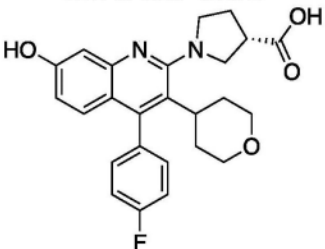
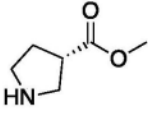
[1267] 化合物232-234

[1268] 根据针对化合物231所述的方法, 使用合适的醇, 由中间体S21分六步制备化合物232-234 (表28)。对方法的任何修改在表28和所附脚注中标识。

[1269] 表28. 化合物232-234的制备方法、结构和物理化学数据

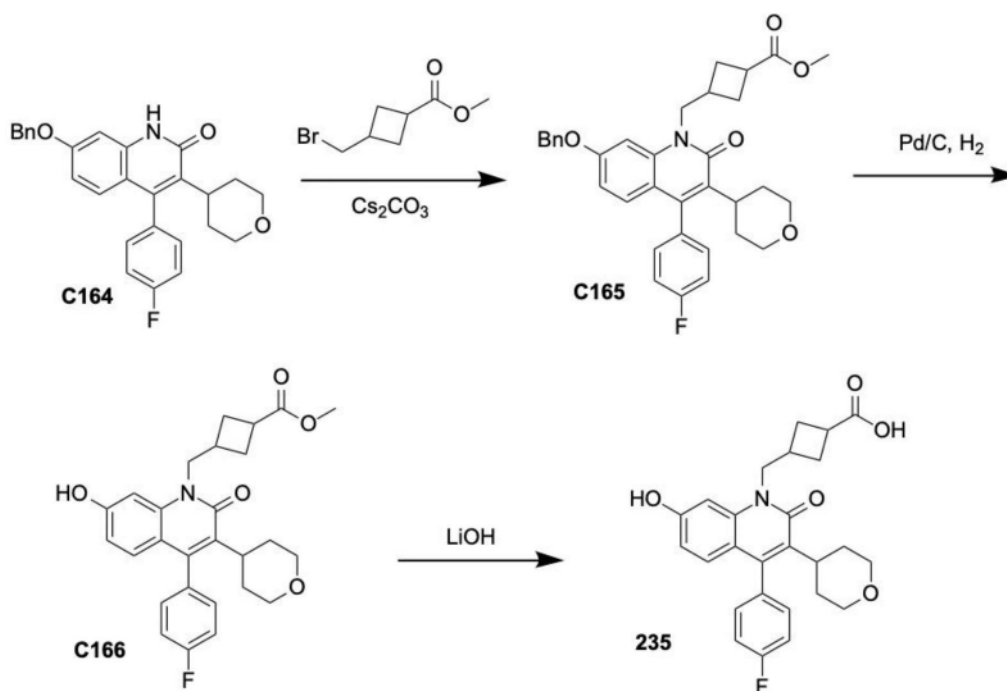
化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
232	化合物 222, 从 C151. ² 		1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.99 (brs, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 6.93 (d, $J=2.16$ Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.61 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 4H), 3.71 (d, $J=11$ Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.96 (brs, 1H), 1.44 (brs, 4H). LCMS m/z 423.2
233	化合物 216, 从 S21 		1H (DMSO- d_6) δ 9.99 (brs, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.29 (brs, 1H), 6.95 (d, $J=2.16$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.63 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.92 (brs, 1H), 1.45-1.42 (m, 4H). LCMS m/z 441.2

[1270]

化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
[1271] 234	化合物 216, 从 S21 		^1H (DMSO- d_6) δ 7.38-7.31 (m, 4H), 6.95 (d, $J=2.28$ Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.63 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 3H), 3.13-3.09 (t, $J=7.28$ Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 1H). LCMS m/z 437.2

[1272] 化合物235

[1273] 3-((4-(4-氟苯基)-7-羟基-2-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-1(2H)-基)甲基)环丁烷-1-甲酸 (235)



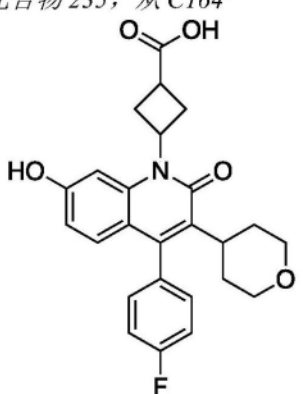
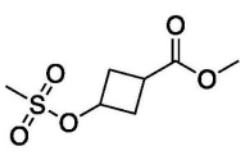
[1275] 根据标准方法F,在C164(来自S21)上使用 Cs_2CO_3 合成化合物235,得到C165,随后是标准方法B,最后是标准方法D(经由C166)。 ^1H (DMSO- d_6) δ 12.0 (bs, 1H), 10.21 (bs, 1H), 7.36 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=8.4, 5.1$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 3.79 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 5H), 1.20 (bs, 2H). LCMS m/z 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1276] 化合物236

[1277] 3-(4-(4-氟苯基)-7-羟基-2-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-1(2H)-基)环丁烷-1-甲酸 (236)

[1278] 根据针对化合物235所述的方法,使用适当的醇,由中间体C164分三步制备化合物236(表29)。对方法的任何修改在表29和所附脚注中标识。

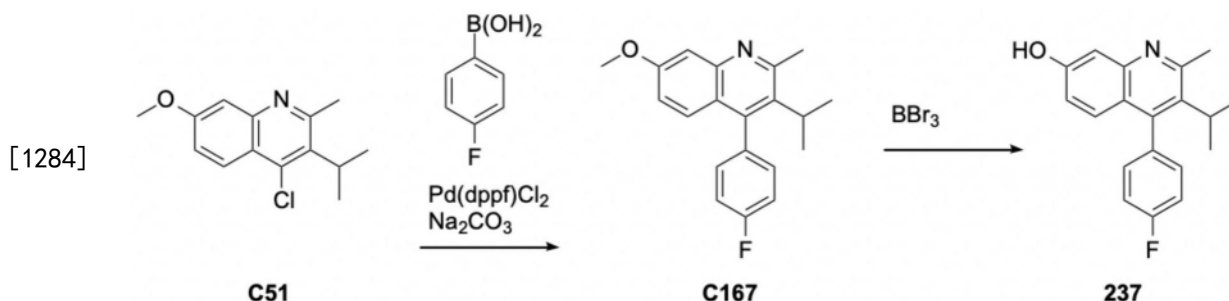
[1279] 表29. 化合物236的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醇或胺或烷基卤	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
[1280] 236	化合物 235, 从 C164 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (bs, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 4H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 – 6.83 (m, 2H), 5.52 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.15 – 2.99 (m, 4H), 2.74 – 2.70 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 3H), 1.35 (d, J = 12.6 Hz, 2H). LCMS m/z 438

[1281] ¹. 在第一步中使用 K_2CO_3 。

[1282] 化合物 237

[1283] 4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2-甲基-喹啉-7-醇 (237)



[1285] 步骤1: 4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-2-甲基-喹啉 (C167)

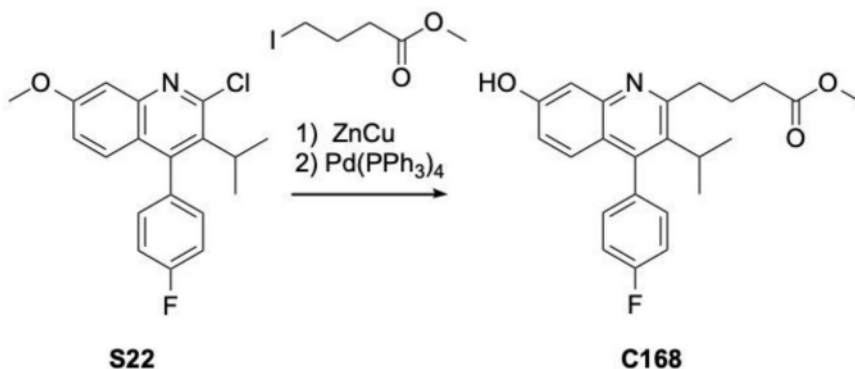
[1286] 在 N_2 下, 向 C51 (100mg, 0.4004mmol)、(4-氟苯基) 硼酸 (123mg, 0.879mmol) 和 Pd(dppf) Cl_2 (18mg, 0.022mmol) 在 DMF (3mL) 的溶液中添加水溶液 Na_2CO_3 (610 μL 的 2M, 1.22mmol), 并在 130 $^\circ\text{C}$ 下在微波反应器中加热反应 4 小时。添加水, 将混合物用 EtOAc 萃取, 合并有机相并浓缩。通过反相 HPLC (方法: C18 Waters Sunfire 柱, 30x150mm, 5 微米, 梯度: MeCN 的 H_2O 溶液, 含 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 C167 (20mg, 16%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 8.41 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10.0Hz, 3H), 7.21 (d, J = 9.7Hz, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.0Hz, 6H)。LCMS m/z 310.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1287] 步骤2: 4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2-甲基-喹啉-7-醇 (237)

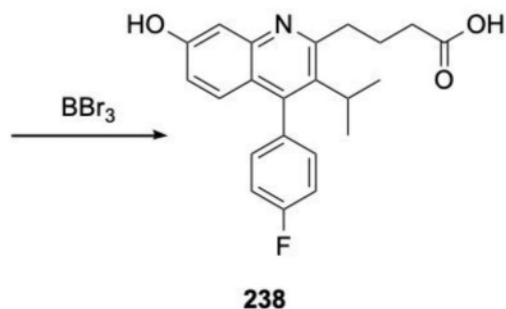
[1288] 向 C167 (20mg, 0.06465mmol) 在无水二氯甲烷 (1mL) 的溶液中, 添加 BBr_3 (500 μL 的 1M, 0.500mmol) 在二氯甲烷中的溶液, 并将反应在氮气下搅拌 60 小时。添加水和冰, 将混合物搅拌 1 小时, 用二氯甲烷萃取。通过硅胶色谱法 (0-10% 的 MeOH/二氯甲烷) 纯化, 得到 237 (11mg, 55%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 7.55 (s, 1H), 7.26-7.06 (m, 4H), 6.85 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.1Hz, 1H), 3.16 (h, J = 7.2Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.23 (d, J = 7.3Hz, 6H)。LCMS m/z 296.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1289] 化合物 238

[1290] 4-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]丁酸 (238)



[1291]



[1292] 步骤1:4-[4-(4-氟苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-2-喹啉基]丁酸甲酯(C168)

[1293] 在氩气下,向Zn-Cu偶联剂(390.9mg,3.032mmol)在甲苯(4mL)和DMA(1mL)中的混合物中添加4-碘丁酸甲酯(414.8mg,1.82mmol)。反应在85℃下加热150分钟,然后冷却至室温。然后,添加S22(100mg,0.303mmol)和Pd(PPh₃)₄(70mg,0.061mmol),并将反应在85℃加热16小时。混合物用EtOAc稀释并过滤。有机相依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化,得到C168(60mg,35%)。LCMS m/z 396.1[M+H]⁺

[1294] 步骤2:4-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]丁酸(238)

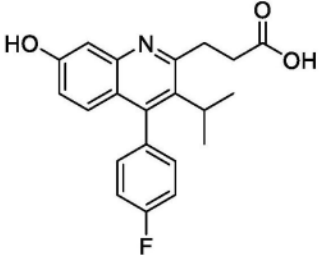
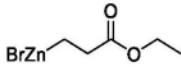
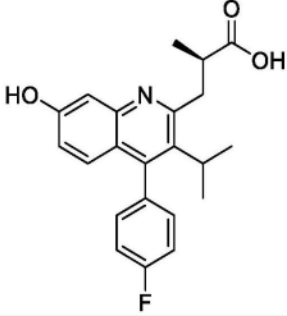
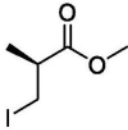
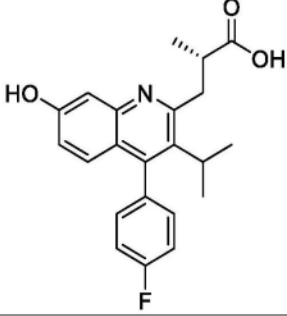
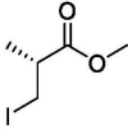
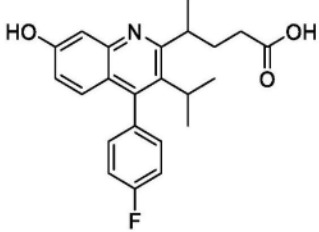
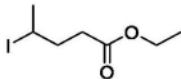
[1295] 在-20℃下向C168(60mg,0.1517mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中添加BBr₃(1M的二氯甲烷溶液)(0.7585mL的1M,0.7585mmol)的溶液,在25℃下搅拌反应8小时,将反应浓缩并通过反相HPLC(方法:C18 YMC Triart Actuss柱,20×250mm,5微米,梯度:乙腈/水,含20mm碳酸氢铵)纯化,得到238(5.5mg,10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.08(s,1H),9.98(s,1H),7.38-7.27(m,4H),7.15(bs,1H),6.95(d,J=9.08Hz,1H),6.86(d,J=9.04,1H),3.48(t,J=4.84Hz,1H),3.41(t,J=5.04Hz,1H),3.08(bs,1H),2.99(t,J=7.52Hz,1H),2.42(t,J=7.2Hz,2H),2.02(t,J=7.44Hz,2H),1.11(d,J=6.04Hz,6H)。LCMS m/z 368[M+H]⁺

[1296] 化合物239-243

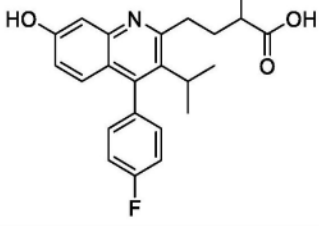
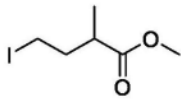
[1297] 根据针对化合物238所述的方法,由中间体S22和适当的烷基碘或烷基锌酸盐分两步制备化合物239-243(表30)。对方法的任何修改在表30和所附脚注中标识。

[1298] 表30.化合物239-243的制备方法、结构和物理化学数据

[1299]

化合物	方法/产物	烷基碘或锌酸盐	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
239	化合物 238, 从 S22 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (s, 2H), 7.37 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (ddd, J = 8.5, 5.4, 2.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 6H). LCMS m/z 354.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$
240	化合物 238, 从 S22 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (t, J = 8.68 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.85 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H). LCMS m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$
241	化合物 238, 从 S22 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (t, J = 8.68 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.85 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H). LCMS m/z 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
242	化合物 238, 从 S22 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.28 (m, 4H), 7.14 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 6.94 (dd, J_1 = 2.39 Hz, J_2 = 9.12 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.14 (bs, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.48 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 5.28 Hz, 6H). LCMS m/z 382.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

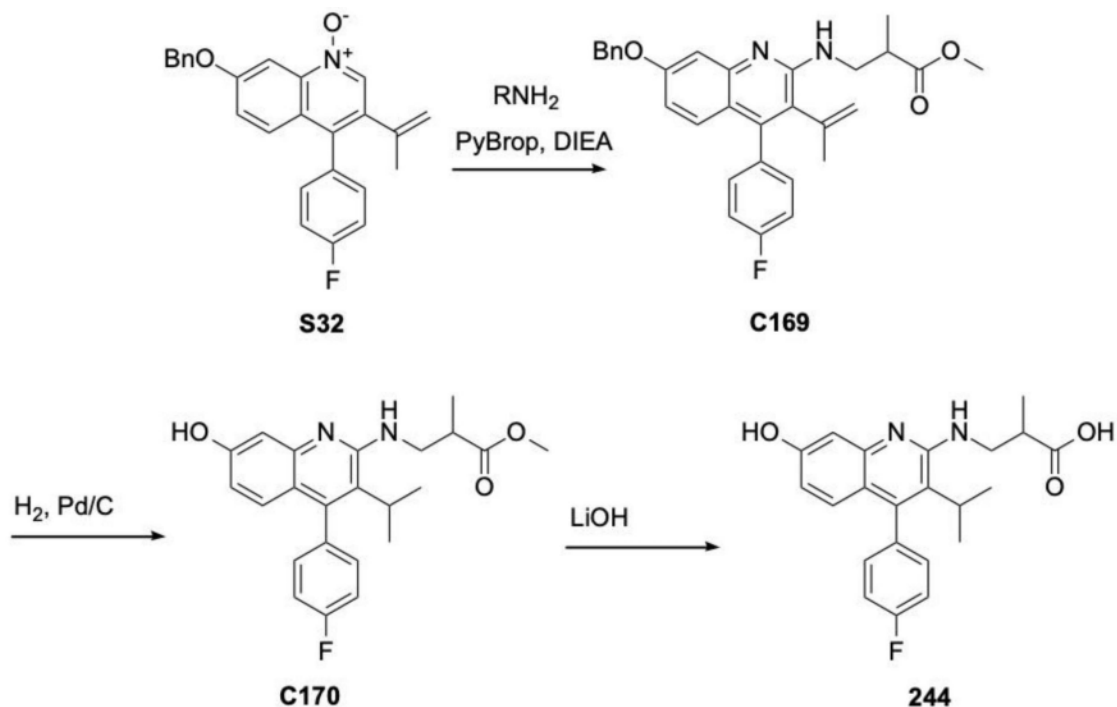
[1300]

化合物	方法/产物	烷基碘或锌酸盐	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
243	化合物 238, 从 S22 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 5H). LCMS m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1301] ¹ 反应从锌酸盐开始,不需要用ZnCu对处理。THF被用作Negishi偶联的溶剂。

[1302] 化合物244

[1303] 3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]-2-甲基-丙酸(244)



[1305] 步骤1:3-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-2-喹啉基]氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(C169)

[1306] 向S32(600mg,1.55mmol)、3-氨基-2-甲基丙酸甲酯盐酸盐(478.24mg,3.11mmol)在二氯甲烷(10mL)的溶液中添加DIEA(1.006g,1.39mL,7.7835mmol),随后添加PyBrop(2.18g,4.67mmol)、并将反应在45℃下加热18小时。将混合物用二氯甲烷稀释,依次经NaHCO₃水溶液(5mL)和水(10mL)洗涤,有机相经Na₂S₂O₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(10% EtOAc/己烷)纯化,得到C169(350mg,43%)。LCMS m/z 485.3[M+H]⁺

[1307] 步骤2:3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(C170)

[1308] 在氩气下,向C169(300mg,0.6191mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加Pd/C(250mg,2.3492mmol)。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌18小时。将混合物过滤并浓缩,得到C170(190mg,62%)。LCMS m/z 397.0[M+H]⁺

[1309] 步骤3:3-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]-2-甲基-丙酸(244)

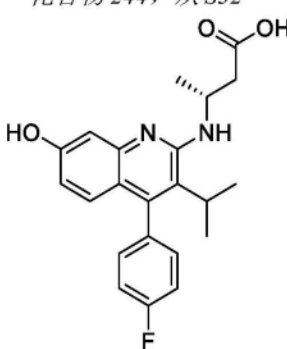
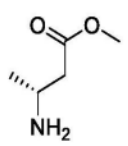
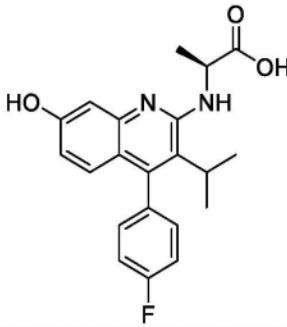
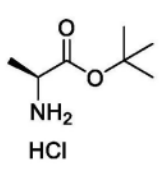
[1310] 向C170(200mg,0.5045mmol)在THF(2mL)、甲醇(0.5mL)和水(0.2mL)的溶液中添加LiOH(60mg,2.52mmol),并将反应在室温下搅拌18小时。将混合物浓缩,用水(5mL)稀释,用饱和柠檬酸水溶液酸化,用EtOAc(2mL×2)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过反相HPLC(方法:C18 YMC Triart Actus柱,20x250mm,5微米,梯度:乙腈/水,含20mM碳酸氢铵)纯化,得到244(65mg,34%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.59(s,1H),7.35-7.31(t,2H J=8.76Hz),7.26-7.22(q,2H),6.83(d,1H J=2.16),6.61-6.55(m,2H),5.95(s,1H),3.68-3.60(m,2H),2.96-2.89(m,2H),1.17-1.13(m,9H)。LCMS m/z 383.2[M+H]⁺

[1311] 化合物245-252

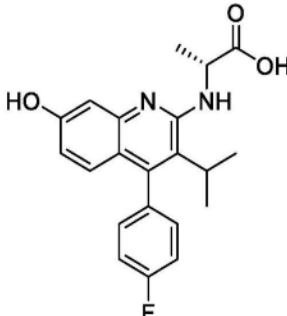
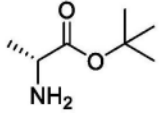
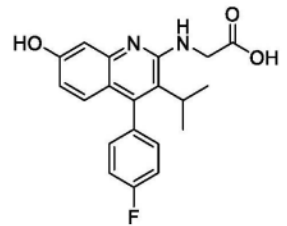
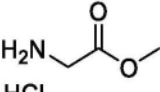
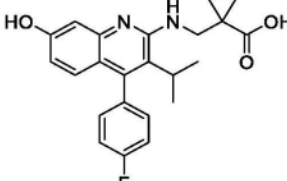
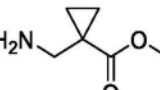
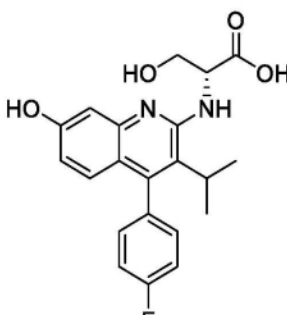
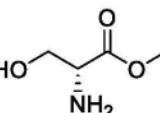
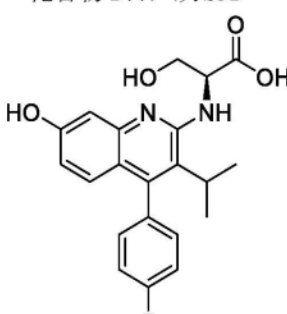
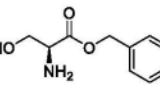
[1312] 化合物245-252 (表31) 根据对于化合物244所述的方法分三步由中间体S32和适当的胺制备。对方法的任何修改在表31和所附脚注中标识。

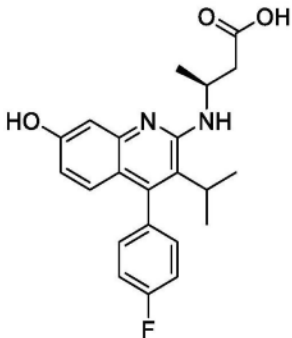
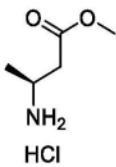
[1313] 表31. 化合物244-252的制备方法、结构和物理化学数据

[1314]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
245	化合物 244, 从 S32 ^{1,2} 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.25 (brs, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.35-7.33 (t, 2H <i>J</i> = 8.76 Hz), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.82-6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 2.04 Hz), 6.61-6.54 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.76-4.73 (t, 1H, <i>J</i> = 6.88 Hz), 2.94-2.69 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 1.30- 1.28 (d, 3H, <i>J</i> = 6.52 Hz), 1.18- 1.13 (t, 6H, <i>J</i> = 8.08 Hz). LCMS <i>m/z</i> 383 [M+H] ⁺
246	化合物 244, 从 S32 ³ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (bs, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.86 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 6.82 (bs, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 5.86 (bs, 1H), 4.73 (q, 1H), 3.05- 2.95 (m, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.19 (bs, 6H). LCMS <i>m/z</i> 369 [M+H] ⁺

[1315]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
247	化合物 244, 从 S32 ³ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.82 (bs, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 5.83 (bs, 1H), 4.73 (q, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.19 (bs, 6H). LCMS m/z 369 [M+H] ⁺
248	化合物 244, 从 S32 ⁴ 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.45 (brs, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, 2H <i>J</i> = 8.08 Hz), 7.24 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.61-6.58 (d, 2H, <i>J</i> = 10.96), 6.19 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.20 (s, 6H). LCMS m/z 355.42 [M+H] ⁺
249	化合物 244, 从 S32 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.37-7.33 (t, 2H <i>J</i> = 8.88 Hz), 7.28-7.25 (t, 2H, <i>J</i> = 6.68), 6.85 (s, 1H), 6.66-6.59 (t, 2H, <i>J</i> = 4.76), 6.05 (s, 1H), 3.78 (d, 2H, <i>J</i> = 5.72), 2.96-2.92 (t, 2H, <i>J</i> = 7.68), 1.23-1.05 (m, 10H). LCMS m/z 395 [M+H] ⁺
250	化合物 244, 从 S32 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.38-7.33 (t, 2H <i>J</i> = 8.88 Hz), 7.26 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66-6.59 (q, 2H, <i>J</i> = 10.96), 5.95 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.95-3.88 (t, 2H), 2.96 (s, 1H), 1.24 (t, 6H, <i>J</i> = 6.44). LCMS m/z 385 [M+H] ⁺
251	化合物 244, 从 S32 ^{1,5} 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.38-7.33 (t, 2H <i>J</i> = 8.88 Hz), 7.26 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66-6.59 (q, 2H, <i>J</i> = 10.96), 5.95 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.95-3.88 (t, 2H), 2.96 (s, 1H), 1.24 (t, 6H, <i>J</i> = 6.44). LCMS m/z 385 [M+H] ⁺

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
[1316] 252	化合物 244, 从 S32 ^{1,5} 	 HCl	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.45 (brs, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.36-7.31 (t, 2H, $J = 8.88$ Hz), 7.25-7.24 (t, 2H, $J = 3.08$), 6.83 (s, 1H), 6.62-6.56 (q, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.77-4.74 (t, 1H, $J = 6.76$), 2.95-2.91 (t, 1H, $J = 7.32$), 2.67-2.61 (q, 2H), 1.11-1.29 (d, 3H, $J = 6.56$), 1.17-1.13 (t, 6H, $J = 8.32$). LCMS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1317] ¹.PyBrop胺化在室温下进行。

[1318] ².改变了步骤的顺序;在氢化/苄基醚去保护之前进行酯水解。

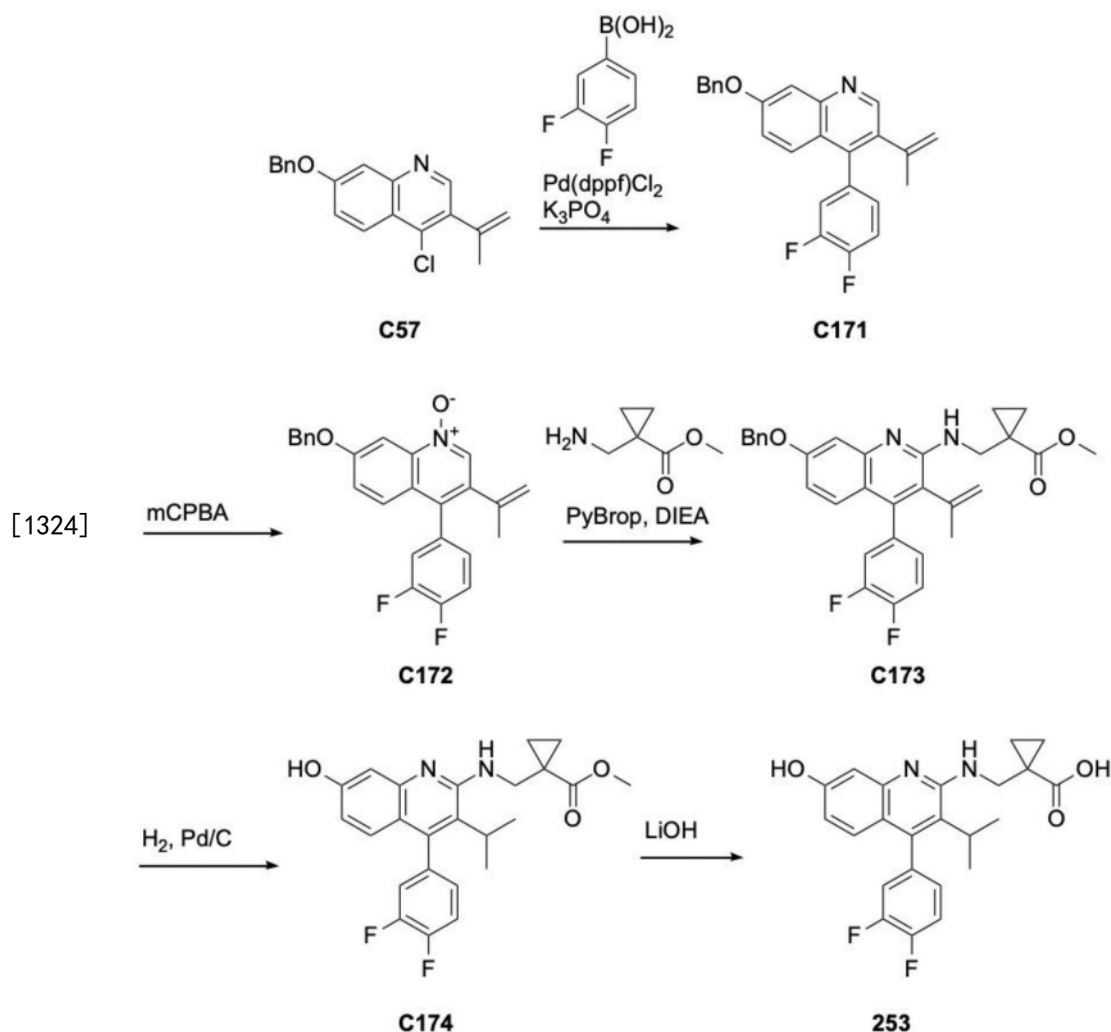
[1319] ³.叔丁基水解用HCl在二噁烷中进行。

[1320] ⁴.改变了步骤的顺序;在氢化/苄基醚去保护之前进行酯水解。使用NaOH在MeOH和水的混合物中进行酯水解。然后用硫化铂进行氢化/苄基醚去保护。

[1321] ⁵.苄基酯在氢化/苄基醚去保护过程中被裂解。

[1322] 化合物253

[1323] 1-[[[4-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]甲基]环丙烷羧酸 (253)



[1325] 步骤1:7-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-异丙烯基-喹啉 (C171)

[1326] 向C57 (5g, 16.140mmol) 在二噁烷 (25mL) 和水 (3mL) 的溶液中添加 (3,4-二氟苯基) 硼酸 (5.0974g, 32.280mmol) 和 K_3PO_4 (10.278g, 48.420mmol)。用氮气吹扫反应, 添加 Pd(dppf)Cl_2 (1.0519g, 1.614mmol), 并将混合物在 90°C 加热16小时。添加 EtOAc (50mL) 并将混合物搅拌10分钟, 通过硅藻土短柱过滤, 用 EtOAc (50mL) 洗涤并浓缩。通过硅胶色谱法 (30-40% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 C171 (5g, 69%), 为灰白色固体。LCMS m/z 388.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1327] 步骤2:7-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-异丙烯基-1-氧桥-喹啉-1-鎓 (C172)

[1328] 在 0°C 和氩气氛下, 向 C171 (3g, 7.7435mmol) 的溶液中添加 *m*-CPBA (1.6035g, 9.2922mmol)。将反应搅拌5小时。添加水 (50mL), 将混合物用 EtOAc (100mL) 萃取, 依次用盐水和 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (30-40% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 C172 (2.5g, 64%), 为黄色油状物。LCMS m/z 404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1329] 步骤3:1-[[[7-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-异丙烯基-2-喹啉基]氨基]甲基]环丙烷羧酸甲酯 (C173)

[1330] 向 C172 (335mg, 0.8304mmol)、1-(氨基甲基)环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (412.6mg, 2.49mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 的溶液中添加 DIEA (536.6mg, 0.75mL, 4.152mmol) 和 PyBrop (1.1614g, 2.4912mmol)。将反应在 50°C 下加热2天。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 依次经 NaHCO_3 (10mL) 水溶液和水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (30-50%

EtOAc/己烷)纯化,得到C173 (70mg, 9%)。LCMS m/z 515.0 $[M+H]^+$

[1331] 步骤4: 1-[[[4-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]甲基]环丙烷羧酸甲酯 (C174)

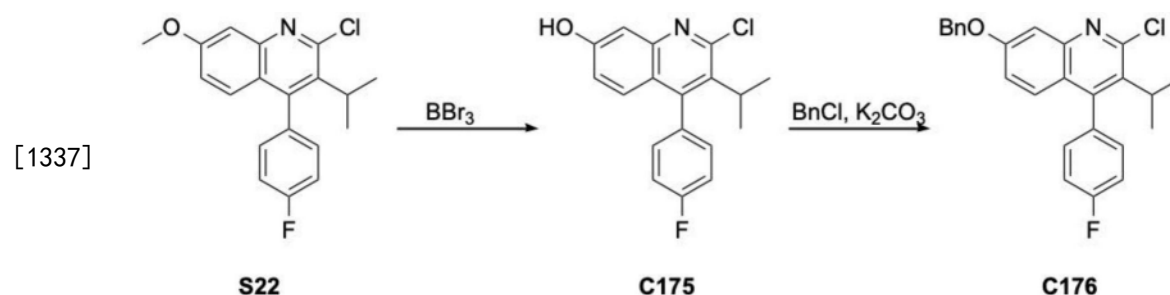
[1332] 在氩气氛下,向C173 (65mg, 0.126mmol) 的EtOH (10mL) 溶液中添加Pd/C (100mg, 0.939mmol)。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌18小时。将混合物通过Celite®短柱过滤,用EtOAc洗涤,并浓缩,得到C174 (30mg, 31%)。LCMS m/z 427.46 $[M+H]^+$

[1333] 步骤5: 1-[[[4-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]甲基]环丙烷羧酸 (253)

[1334] 在0℃下,向C174 (25mg, 0.058mmol) 在THF (2mL)、甲醇 (1mL) 和水 (0.3mL) 的溶液中添加LiOH (4.677mg, 0.195mmol)。在室温下搅拌反应18小时。将混合物浓缩,用水 (5mL) 稀释,用饱和柠檬酸水溶液酸化,用EtOAc (10mL × 2) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过反相HPLC纯化(方法:C18 YMC Triart Actus柱, 20 × 250mm, 5微米。梯度: 含20mM碳酸氢铵的乙腈水溶液) 提供253 (3.5mg, 14%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.95 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.84 (d, J = 2.04Hz, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.07 (bs, 1H), 3.75 (d, J = 5.04Hz, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.33-1.17 (m, 6H), 1.09-0.88 (m, 4H)。LCMS m/z 413.4 $[M+H]^+$

[1335] 制备C176

[1336] 7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-喹啉 (C176)



[1338] 步骤1: 2-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-喹啉-7-醇 (C175)

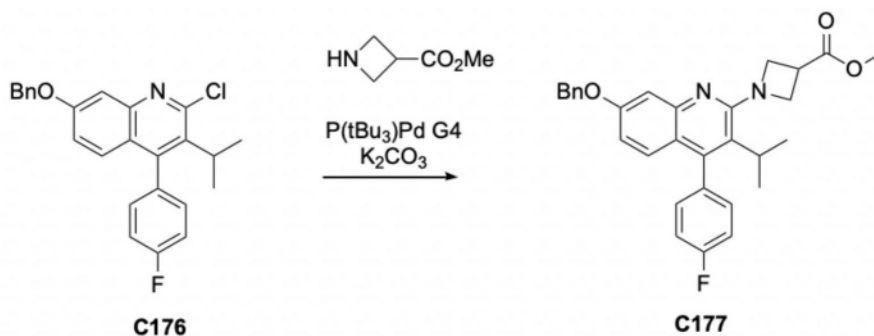
[1339] 在0℃下,向S22 (695mg, 1.785mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 的溶液中滴加BBr₃ (4mL的1M, 4.000mmol) 在二氯甲烷中的溶液,并将反应在室温下搅拌3小时。添加NaHCO₃的冷水溶液,将混合物用二氯甲烷萃取,合并有机相,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (0至20% EtOAc/庚烷) 纯化,得到C175 (250mg, 41%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.35 (dd, J = 2.5, 0.6Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 9.2, 0.6Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.1, 2.5Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 1.33 (d, J = 7.2Hz, 5H)。LCMS m/z 315.67 $[M+H]^+$

[1340] 步骤2: 7-苄氧基-2-氯-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-喹啉 (C176)

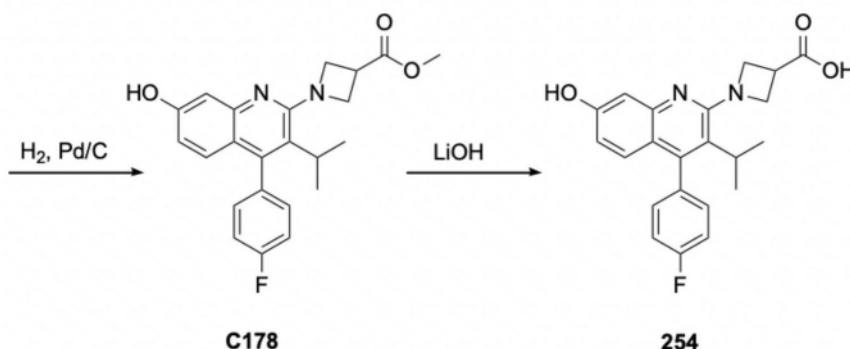
[1341] 向C175 (250mg, 0.7917mmol) 的DMF (8mL) 溶液中添加K₂CO₃ (235.2mg, 1.702mmol) 和BnCl (200μL, 1.738mmol), 并将反应物在60℃加热1小时。添加水,将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (0至50% EtOAc/庚烷) 纯化,得到C176 (210.6mg, 59%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.21 (m, 6H), 7.17-7.07 (m, 4H), 7.06-6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 1.24 (d, J = 7.2Hz, 6H)。LCMS m/z 406.2 $[M+H]^+$

[1342] 化合物254

[1343] 1-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氮杂环丁烷-3-甲酸(254)



[1344]



[1345] 步骤1:1-[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙基-2-喹啉基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(C177)

[1346] 向C176(300mg,0.7391mmol)在1,4-二噁烷(4mL)的溶液中添加氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐和 K_2CO_3 (408.59mg,2.9564mmol)。将反应混合物用氮气吹扫,添加甲磺酸(三叔丁基膦基)(2'-甲基氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(94.003mg,0.1478mmol),并将反应混合物在80℃下加热48小时。过滤混合物,用EtOAc洗涤,浓缩有机相。通过硅胶色谱法(10-20%EtOAc/己烷)纯化,得到C177(40mg,10%),为黄色油状物。LCMS m/z 486.24[M+H]⁺

[1347] 步骤2:1-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(C178)

[1348] 在氩气下,向C177(40mg,0.083mmol)在EtOH(2mL)的溶液中添加Pd-C(40mg,10% w/w,0.033mmol)。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土短柱过滤,用EtOAc洗涤并浓缩,得到呈黄色油状物的C178(30mg,86%)。LCMS m/z 395.13[M+H]⁺

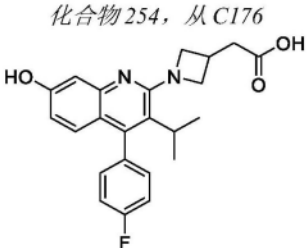
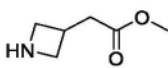
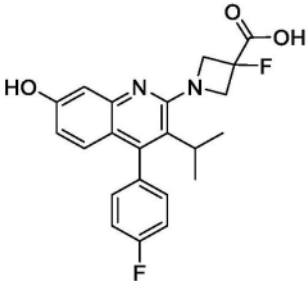
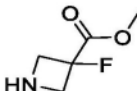
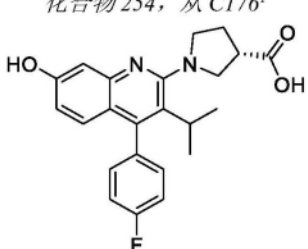
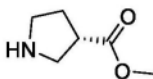
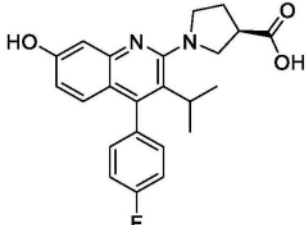
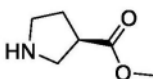
[1349] 步骤3:1-[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氮杂环丁烷-3-甲酸(254)

[1350] 向C178(50mg,0.1003mmol)在THF(1.5mL)和MeOH(0.3mL)的混合物的溶液中,添加LiOH 1M的水溶液(0.1003mL的1M,0.1003mmol),并将反应在室温下搅拌2小时。浓缩混合物,添加柠檬酸水溶液(5mL),混合物用EtOAc(2×5mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过反相HPLC(方法:C18 YMC Triart Actus柱,20×250mm,5微米。梯度:含10mM AA的乙腈水溶液)纯化,得到呈灰白色固体的254(10mg,34%)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.65(bs,1H),9.77(bs,1H),7.35-7.27(m,4H),6.93(s,1H),6.70-6.63(m,2H),4.31-4.21(m,4H),3.50-3.43(m,1H),3.50-3.43(m,1H),3.19-3.12(m,1H),0.96(d,J=7.08Hz,6H)。LCMS m/z 381.05[M+H]⁺

[1351] 化合物255-258

[1352] 化合物255-258 (表32) 根据对于化合物254所述的方法分三步由中间体C176和适当的胺制备。对方法的任何修改在表32和所附脚注中标识。

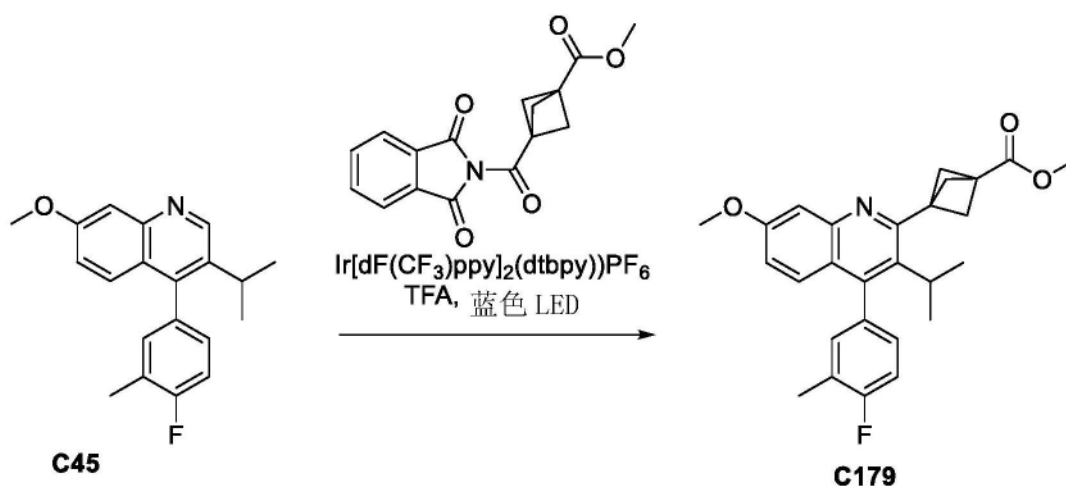
[1353] 表32. 化合物255-258的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
255	化合物 254, 从 C176 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.878 (bs, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.24 (t, J = 8.08 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.61 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 7.12 Hz, 1H). LCMS m/z 395.11 [M+H] ⁺
256	化合物 254, 从 C176 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (bs, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.24 (bs, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.71-6.65 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 1H), 0.95 (d, J = 7.04 Hz, 6H). LCMS m/z 399.07 [M+H] ⁺
257	化合物 254, 从 C176 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (bs, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 7.04, Hz, 6H). LCMS m/z 395.14 [M+H] ⁺
化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
258	化合物 254, 从 C176 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (bs, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.96 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.31-3.08 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 7.04, Hz, 6H). LCMS m/z 395.13 [M+H] ⁺

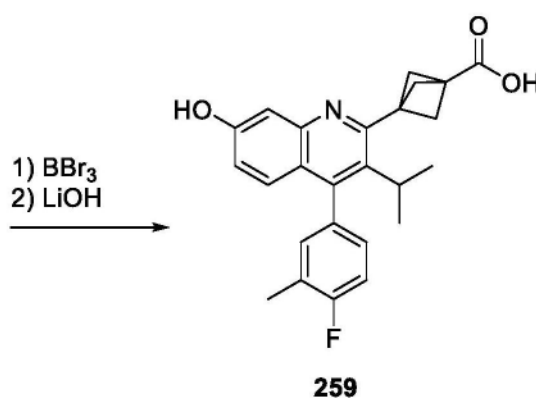
[1356] ¹. 255-258: Buchwald偶联在100°C下进行。

[1357] 化合物259

[1358] 3-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (259)



[1359]



[1360] 步骤1: 3-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-2-喹啉基]双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 (C179)

[1361] 在惰性气氛下, 搅拌C45, 03-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)01-甲基双环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸酯 (78mg, 0.2265mmol)、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (4mg, 0.00356mmol) 和TFA (25 μL , 0.3245mmol) 在DMA (1.5mL) 中的悬浮液, 并用两个蓝色LED Kessil照射2小时。向反应中添加DIEA (0.1mL), 然后用10mL水和10mL EtOAc稀释。用EtOAc (2X) 萃取混合物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (0-50% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C179 (35mg, 51%), 为白色固体。

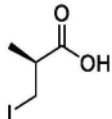
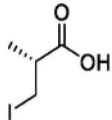
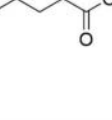
[1362] 步骤2: 3-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]双环-[1.1.1]戊烷-1-甲酸 (259)

[1363] 在0 $^\circ\text{C}$ 下, 向C179 (35mg, 0.081mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 的溶液中添加 BBr_3 (200 μL 1M, 0.20mmol) 在二氯甲烷中的溶液。将反应在室温下搅拌18小时。添加水, 回收有机相, 干燥并浓缩。通过反相色谱法 (C18柱, 30%-100% MeCN: 水, TFA改性剂) 纯化, 得到所需的酸产物以及酯。浓缩含酯的级分, 溶解在MeOH中, 添加LiOH, 将混合物加热至50 $^\circ\text{C}$ 保持3小时。用1M HCl中和混合物, 用二氯甲烷萃取, 浓缩, 并与分离的酸合并, 得到259 (7.9mg, 24%)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.31 (dd, $J=1.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.02 (m, 4H), 6.93-6.86 (m, 2H), 3.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.34 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.02 (dd, $J=7.2, 4.0\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 406.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1364] 化合物260-262

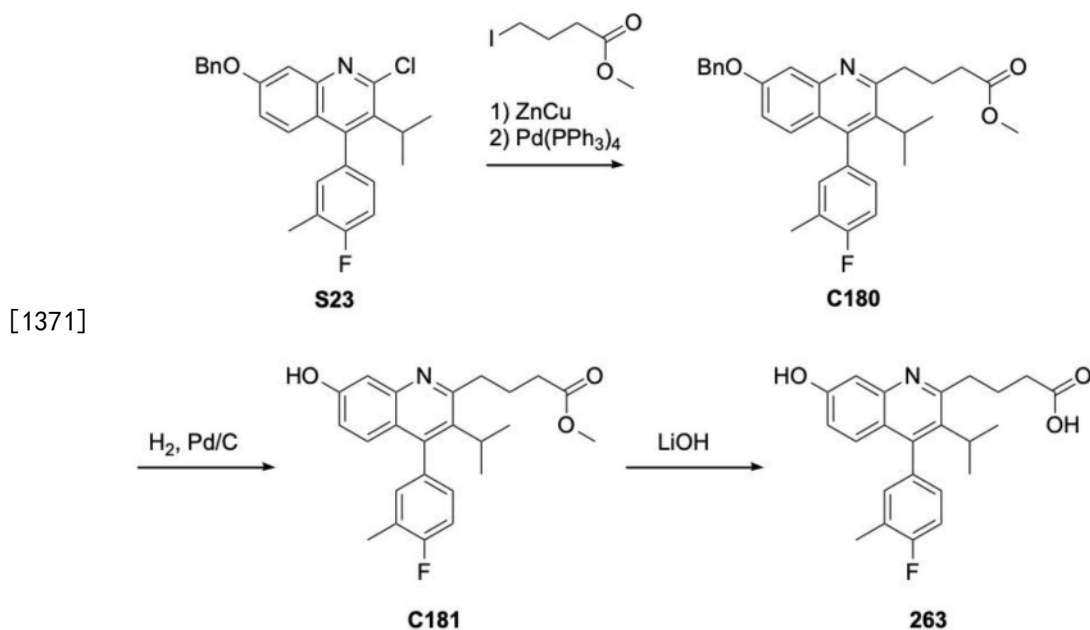
[1365] 根据描述化合物238的方法,由中间体S24和适当的烷基碘锌酸盐分两步制备化合物260-262(表33)。对方法的任何修改在表33和所附脚注中标识。

[1366] 表33. 化合物260-262的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	烷基碘或锌酸盐	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
260	化合物 238, 从 S24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.30 (t, J = 8.68 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.94 (dd, J ₁ = 2.28 Hz, J ₂ = 9.04, 1H) 6.88 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H) 1.23 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H). LCMS m/z 382 [M+H] ⁺
	化合物 238, 从 S24		
261	化合物 238, 从 S24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.30 (t, J = 8.68 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.94 (dd, J ₁ = 2.28 Hz, J ₂ = 9.04, 1H) 6.88 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H) 1.23 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H). LCMS m/z 382.2 [M+H] ⁺
	化合物 238, 从 S24		
262	化合物 238, 从 S24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.22 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 6.68 Hz, 2H), 7.08 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.89 (bs, 1H), 3.01 (bs, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) 2.01 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (s, 5H). LCMS m/z 396 [M+H] ⁺
	化合物 238, 从 S24		

[1369] 化合物263

[1370] 4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]丁酸 (263)



[1372] 步骤1: 4-[7-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-2-喹啉基]丁酸甲酯 (C180)

[1373] 在氩气氛下,向Zn-Cu对(153.55mg,1.1910mmol)在甲苯(2mL)和DMA(0.5mL)中的混合物中添加4-碘丁酸甲酯(162.95mg,0.7146mmol),并将反应混合物在85℃加热150分钟。然后,添加S23(50mg,0.1191mmol)和Pd(PPh₃)₄(24.729mg,0.0214mmol),并将反应混合物在85℃加热16小时。用EtOAc稀释混合物,过滤,依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗C180(40mg,55%)。LCMS m/z 486.0[M+H]⁺

[1374] 步骤2: 4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]丁酸甲酯 (C181)

[1375] 向C180(40mg,0.0824mmol)的MeOH(3mL)溶液中添加10%Pd/C(20mg,0.1879mmol)。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土短柱过滤,用MeOH洗涤并浓缩,得到C181(20mg,55%)。LCMS m/z 396.0[M+H]⁺

[1376] 步骤3: 4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]丁酸 (263)

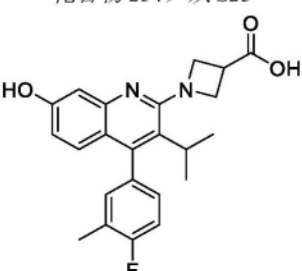
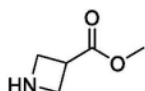
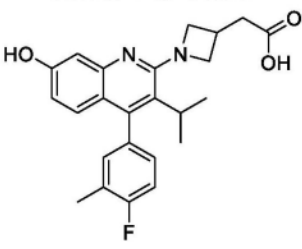
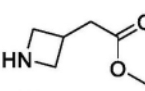
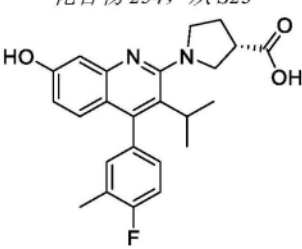
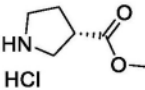
[1377] 向C181(20mg,0.0506mmol)在THF(5mL)和水(1.5mL)的溶液中添加LiOH(2.4236mg,0.1012mmol),并将反应搅拌16小时。将混合物浓缩并通过反相HPLC(方法:C18 YMC Triart Actus柱,20×250mm,5微米。梯度:含20mM碳酸氢铵的乙腈水溶液)纯化,得到263(6.9mg,36%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.28(t,J=8.6Hz,1H),7.18(m,1H),7.14(d,J=2.3Hz,1H),7.09(m,1H),6.93(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),6.86(d,J=9.0Hz,1H),3.01(m,1H),2.99(t,J=7.7Hz,2H),2.37(t,J=7.2Hz,2H),2.30(s,3H),2.05(m,2H),1.15(d,J=6.7Hz,1H)。LCMS m/z 382[M+H]⁺

[1378] 化合物264-270

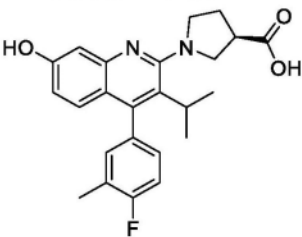
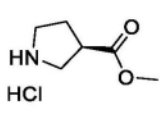
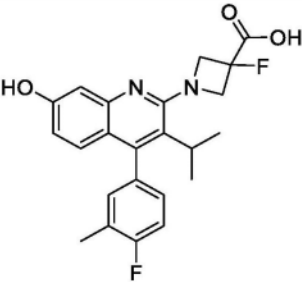
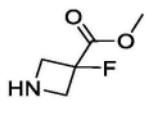
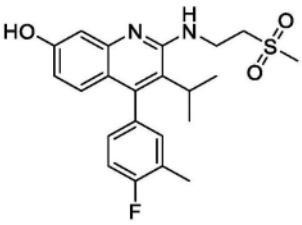
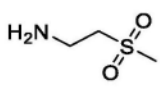
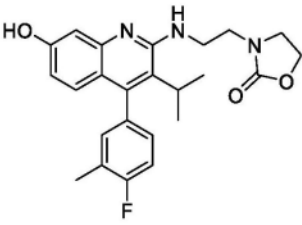
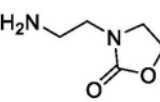
[1379] 化合物264-270(表34)根据对于化合物254所述的方法分三步由中间体S23和适当的胺制备。对方法的任何修改在表34和所附脚注中标识。

[1380] 表34. 化合物264-270的制备方法、结构和物理化学数据

[1381]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
264	化合物 254, 从 S23 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.60 (bs, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.35 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 6.56 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.84 Hz, 2H), 4.3 (t, <i>J</i> = 8.44 Hz, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 7.22 Hz, 2H), 3.5-3.46 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 0.96 (t, <i>J</i> = 6.56 Hz, 2H, 6H). LCMS <i>m/z</i> 395.4 [M+H] ⁺
265	化合物 254, 从 S23 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.20 (bs, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.42 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 6.24 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (bs, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 7.84 Hz, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 6.84 Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.62 (bs, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 6.56 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 409.43 [M+H] ⁺
266	化合物 254, 从 S23 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.42 (bs, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.10 (bs, 1H), 6.96 (bs, 1H), 6.72 (bs, 2H), 3.66-3.32 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.14-2.09 (bs, 2H), 1.23-0.96 (tt, 6H). LCMS <i>m/z</i> 409.37 [M+H] ⁺

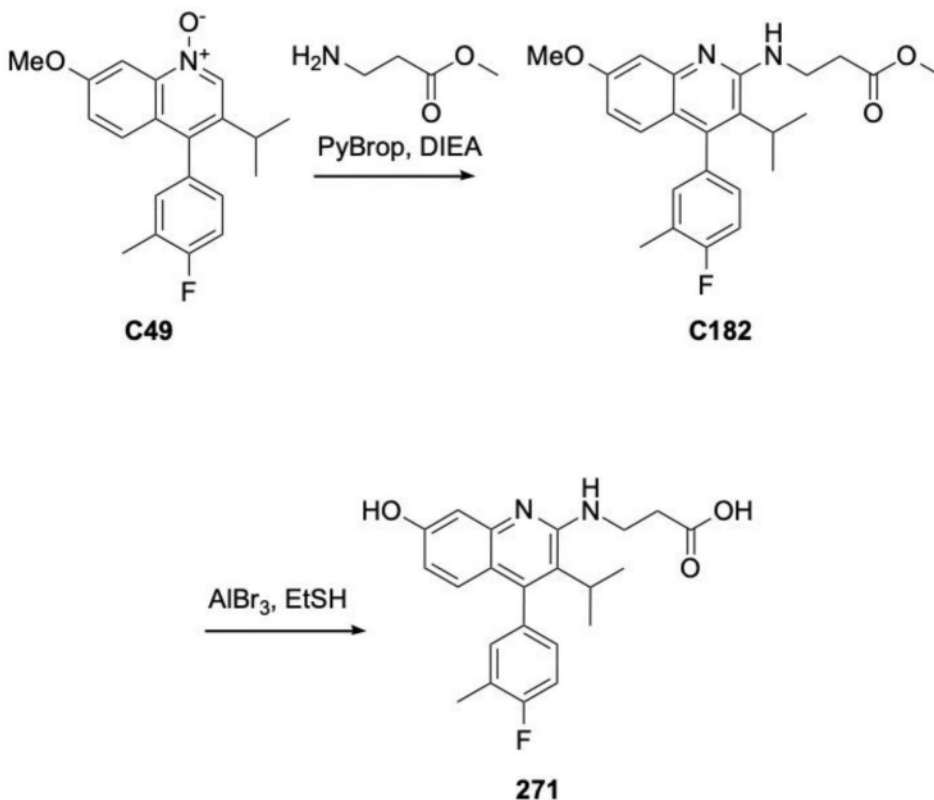
[1382]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
267	化合物 254, 从 S23 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.35 (bs, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.64 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 6.84 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 6.26 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.24 Hz, 2H), 3.66-3.65 (M, 1H), 3.60-3.45 (M, 2H), 3.42-3.32 (M, 2H), 3.12-3.09 (M, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.05-0.96 (tt, 6H). LCMS <i>m/z</i> 409.37 [M+H] ⁺
268			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (s, 1H), 7.28-7.09 (M, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.97 (t, <i>J</i> = 6.26 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 413.46 [M+H] ⁺
269			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (s, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 9.02 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.08 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 8.42 Hz, 1H), 6.87 (bs, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.88 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.72 Hz, 1H), 6.15 (bs, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.36 Hz, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 8.88 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 417.1 [M+H] ⁺
270			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 9.16 Hz, 1H), 7.1 (d, <i>J</i> = 7.24 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 5.62 Hz, 1H), 6.8 (bs, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.88 Hz, 1H), 5.93 (bs, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 7.64 Hz, 2H), 3.7 (t, <i>J</i> = 8.32 Hz, 4H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), .95-2.92 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.14 (t, <i>J</i> = 6.84 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 424.53 [M+H] ⁺

[1383] ¹. 皂化对于这些实施例来说是不必要的。

[1384] 化合物271

[1385] 3-[[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]丙酸 (271)



[1386]

[1387] 步骤1:3-[[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-7-甲氧基-2-喹啉基]氨基]丙酸甲酯(C182)

[1388] 向C49(250mg, 0.7683mmol)、3-氨基丙酸甲酯(160mg, 1.552mmol)和PyBrop(1.12g, 2.402mmol)在二氯甲烷(3mL)中的混合物中添加DIPEA(400μL, 2.296mmol),并将反应在室温下搅拌18小时。混合物用二氯甲烷(5mL)稀释,依次用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(10至90%EtOAc/己烷)纯化,得到C182(162mg, 49%)。LCMS m/z 410.54[M+H]⁺

[1389] 步骤2:3-[[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-7-羟基-3-异丙基-2-喹啉基]氨基]-丙酸(271)

[1390] 向C182(45mg, 0.1096mmol)在EtSH(1mL)的溶液中添加AlBr₃(102mg, 0.3825mmol),并将反应在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩,添加2mL DMSO和水(3020μL, 167.6mmol)。过滤混合物,回收过滤物并通过C18反相色谱法(10%至90%乙腈水溶液, 0.1%甲酸作为添加剂)纯化,得到271(30mg, 66%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ12.46(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.05(t, J=8.8Hz, 2H), 6.91-6.74(m, 2H), 6.67(q, J=9.1Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.00(p, J=7.3Hz, 1H), 2.86(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.12(d, J=7.3Hz, 6H)。LCMS m/z 383.25[M+H]⁺

[1391] 化合物272-273

[1392] 化合物272-273(表35)根据对于化合物271所述的方法分两步由中间体C49和适当的环氧化物制备。对方法的任何修改在表35和所附脚注中标识。

[1393] 表35. 化合物272-273的制备方法、结构和物理化学数据

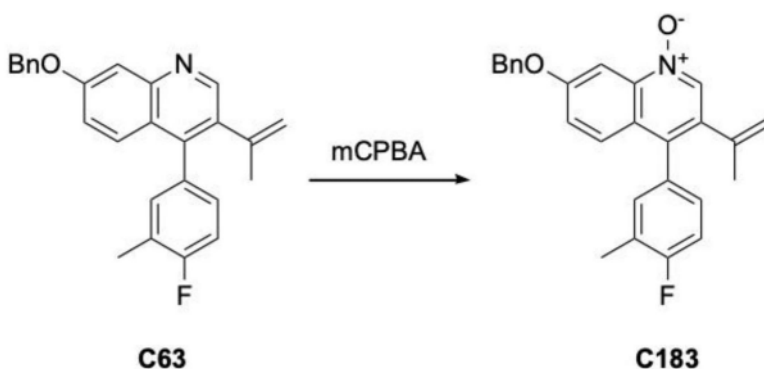
[1394]

化合物	产物	胺	方法	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
272	化合物 271, 从 C49 		化合物 271, 从 C49	^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 7.27 - 6.99 (m, 4H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.46 (tdd, J = 10.0, 7.5, 2.7 Hz, 2H), 2.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 6H). LCMS m/z 409.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$
273	化合物 271, 从 C49 		化合物 271, 从 C49	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.20 (dd, J = 9.7, 8.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 7.7, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.12 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.39 - 2.22 (m, 5H), 1.28 - 1.18 (m, 6H). LCMS m/z 409.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1395] 制备C183

[1396] 7-(苄氧基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(丙-1-烯-2-基)喹啉1-氧化物(C183)

[1397]



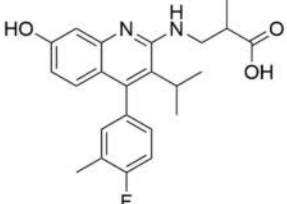
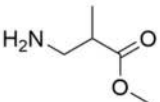
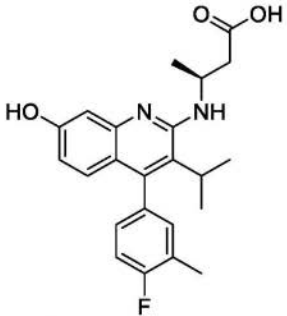
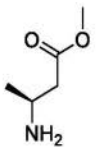
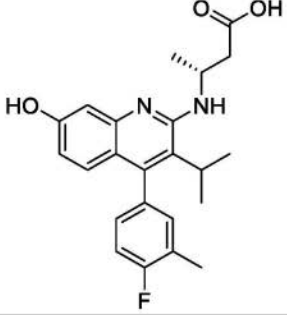
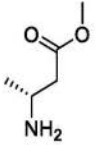
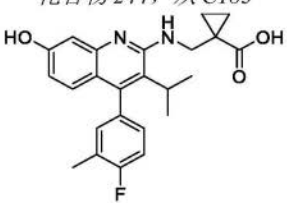
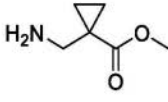
[1398] 向C63 (6g, 15.647mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 的溶液中添加m-CPBA (3.2401g, 18.776mmol), 并将反应在室温下搅拌12小时。添加水和 NaHCO_3 的饱和水溶液 (10mL), 混合物用二氯甲烷 (20mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到C183 (5.8g, 85%), 为淡棕色固体。LCMS m/z 400.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1399] 化合物274-288

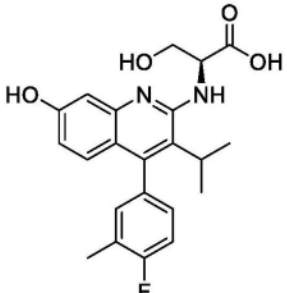
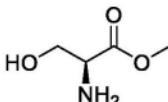
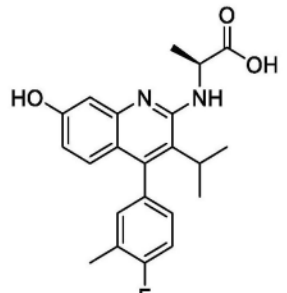
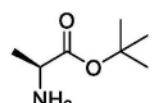
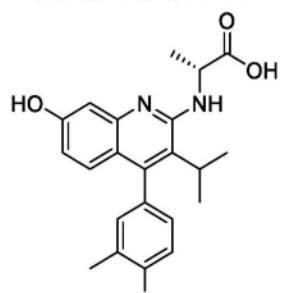
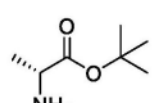
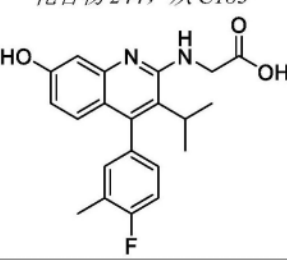
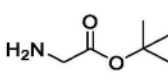
[1400] 化合物274-288 (表36) 根据对于化合物244所述的方法分三步由中间体C183和适当的胺制备。对方法的任何修改在表36和所附脚注中标识。

[1401] 表36. 化合物274-288的制备方法、结构和物理化学数据

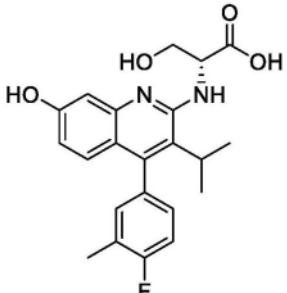
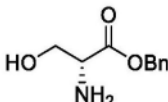
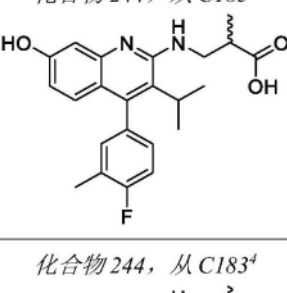
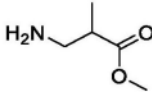
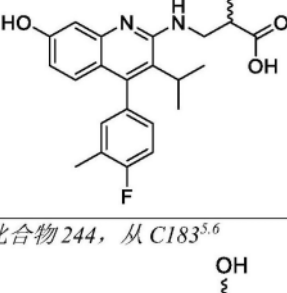
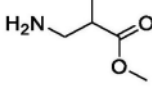
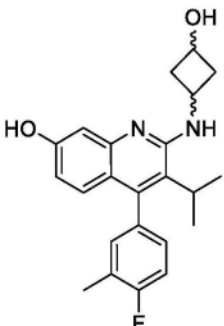
[1402]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
274	化合物 244, 从 C183 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.45 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 6.94$ Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.88$ Hz, 1H), 5.8 (bs, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.2-1.11 (m, 9H). LCMS m/z 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
275	化合物 244, 从 C183 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.33 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.05 (bs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 5.68 (bs, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 8.14$ Hz, 6H). LCMS m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$
276	化合物 244, 从 C183 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.86$ Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 4.67 (q, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 6.92$ Hz, 6H). LCMS m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$
277	化合物 244, 从 C183 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.13 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 7.27 (t, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6.12$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.88$ Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 3.76 (d, $J = 5.36$ Hz, 1H), 2.96 (q, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 1.48$, 6H), 1.09 (s, 2H), 1.04 (s, 2H). LCMS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

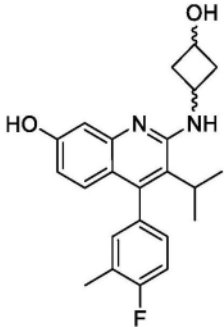
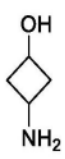
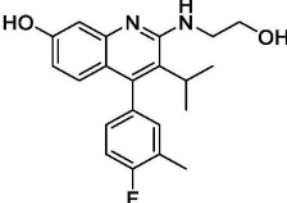
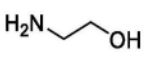
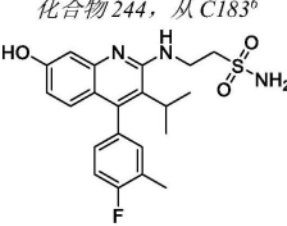
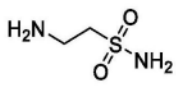
[1403]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
278	化合物 244, 从 C183 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.98 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.02 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 5.88 (bs, 1H), 4.74 (bs, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.0-2.97 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$
279	化合物 244, 从 C183 ² 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.25 (t, J = 9.04 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.86 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 4.2 (bs, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.21 (t, J = 5.42 Hz, 6H). LCMS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$
280	化合物 244, 从 C183 ² 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.85 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.27 (t, J = 9.06 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 5.8 (bs, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.18 (t, J = 6.92 Hz, 6H). LCMS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$
281	化合物 244, 从 C183 ² 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 6.16 (bs, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.2 (d, J = 6.52 Hz, 6H). LCMS m/z 369.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1404]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
282	化合物 244, 从 C183 ³ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 9.24 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 6.68 Hz, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.95 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.04 Hz, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.66 (bs, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.0-2.96 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.24 (s, 6H). LCMS <i>m/z</i> 399 [M+H] ⁺
283	化合物 244, 从 C183 ⁴ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.49 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.03 - 2.80 (m, 2H), 2.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.23 - 1.08 (m, 9H). LCMS <i>m/z</i> 397.19 [M+H] ⁺
284	化合物 244, 从 C183 ⁴ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 3H), 1.25 - 1.02 (m, 9H). LCMS <i>m/z</i> 397.39 [M+H] ⁺
285	化合物 244, 从 C183 ^{5,6} 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.54 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.88 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1H), 5.4 (bs, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.68 Hz, 6H). LCMS <i>m/z</i> 381.18 [M+H] ⁺

[1405]

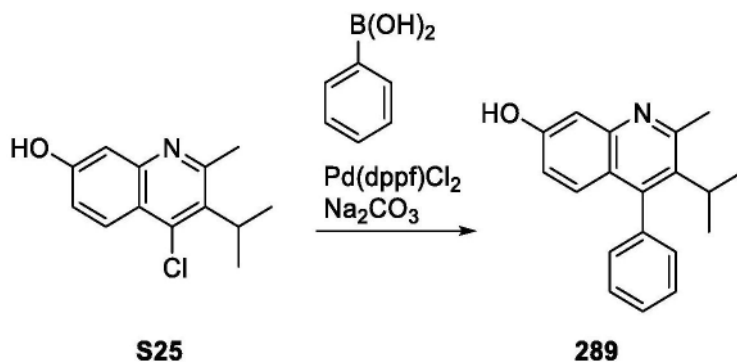
化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
286	化合物 244, 从 C183 ^{5,6} 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.86 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.61 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 5.56 (bs, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.20-3.92 (m, 1H), 3.1-2.97 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 5H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.68 Hz, 6H). LCMS m/z 381.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$
287	化合物 244, 从 C183 ⁶ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.96 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.64 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 5.8 (bs, 1H), 5.14 (bs, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS m/z 355.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$
288	化合物 244, 从 C183 ⁶ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.58 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.86 (bs, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (bs, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.38 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.52 Hz, 6H). LCMS m/z 418.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1406] ¹ 改变了步骤的顺序;在氢化/苄基醚去保护之前进行酯的水解。[1407] ² 叔丁酯在二噁烷中用HCl脱保护。[1408] ³ 在氢化/苄基醚去保护过程中除去苄基酯。[1409] ⁴ 283和284是在SFC手性分离后得到的,立体化学未知。[1410] ⁵ 在C18色谱法后获得285和286,立体化学未知。[1411] ⁶ 没有必要进行皂化。

[1412] 化合物289

[1413] 3-异丙基-2-甲基-4-苯基喹啉-7-醇 (289)

[1414]

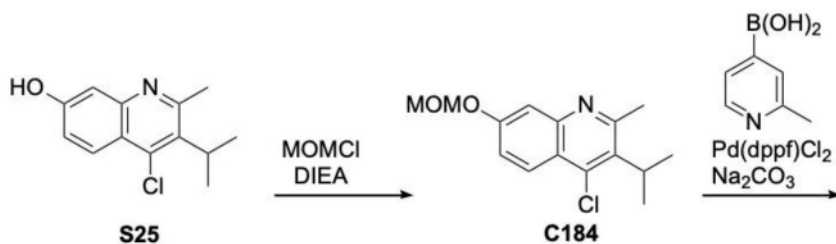


[1415] 在氮气下,向S25 (60mg, 0.2495mmol)、苯基硼酸 (76mg, 0.6233mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (12mg, 0.01469mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物中添加Na₂CO₃ (400μL 2M, 0.8000mmol) 的水

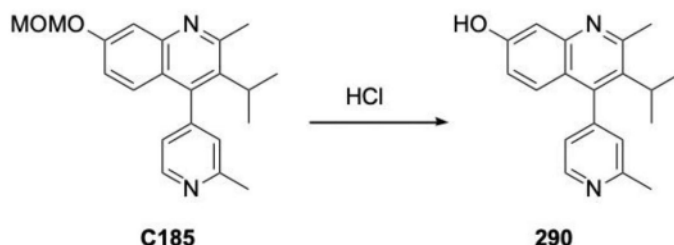
溶液并将反应在微波反应器中在130℃下加热4小时。HCl (1N; 0.5mL) 和水, 将混合物用EtOAc萃取, 合并的有机相浓缩。通过硅胶色谱法 (0至10% MeOH/二氯甲烷) 纯化, 得到粗产物, 将其通过HPLC (方法: C18 Waters Sunfire柱, 30x150mm, 5微米, 梯度: MeCN/水) 再纯化, 得到289 (盐酸盐) (3.5mg, 4%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d_4 和甲醇- d_4) δ 7.70-7.49 (m, 4H), 7.21 (td, $J=11.7, 9.9, 6.3\text{Hz}$, 4H), 3.28 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.13 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 278.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1416] 化合物290

[1417] 3-异丙基-2-甲基-4-(2-甲基-4-吡啶基)喹啉-7-醇 (290)



[1418]



[1419] 步骤1: 4-氯-3-异丙基-7-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-喹啉 (C184)

[1420] 向S25 (600mg, 2.546mmol) 和DIEA (1.4mL, 8.038mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的混合物中添加氯 (甲氧基) 甲烷 (400 μ L, 5.266mmol)。将反应混合物在室温下在 N_2 下搅拌18小时。添加N', N'-二甲基乙烷-1, 2-二胺 (1mL, 9mmol) 和 NH_4Cl 的饱和水溶液。将混合物用二氯甲烷 (200mL) 萃取, 将有机相依次用水 (100mL) 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到C184 (500mg, 70%) ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d_4) δ 8.15 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.49 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。LCMS m/z 279.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1421] 步骤2: 3-异丙基-7-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-4-(2-甲基-4-吡啶基)喹啉 (C185)

[1422] 向C184 (50mg, 0.1787mmol)、(2-甲基-4-吡啶基)硼酸 (49mg, 0.3578mmol) 和PD (dppf) Cl_2 (88mg, 0.1078mmol) 在DMF (2mL) 的混合物中添加 Na_2CO_3 的水溶液 (360 μ L 2M, 0.7200mmol) 并将反应在微波反应器中在125℃下加热4小时。HCl (1N; 0.5mL) 和水, 将混合物用EtOAc萃取, 合并的有机相浓缩。通过硅胶色谱法 (0至10% MeOH/二氯甲烷) 纯化, 得到粗产物, 将其通过反相HPLC (方法: C18 Waters Sunfire柱, 30x150mm, 5微米, 梯度: MeCN/水) 纯化, 得到C185 (16mg, 27%)。LCMS m/z 337.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1423] 步骤3: 3-异丙基-2-甲基-4-(2-甲基-4-吡啶基)喹啉-7-醇 (290)

[1424] 向C185 (16mg, 0.04756mmol) 在MeOH (0.5mL) 的溶液中, 添加氯化氢 (500 μ L 6M, 3.000mmol) 在MeOH中的溶液, 并将反应在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩, 得到290 (14mg, 78%)。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 9.02 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=26.9\text{Hz}$, 3H), 7.30 (d, J

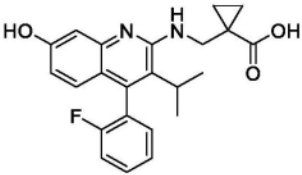
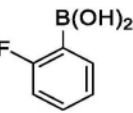
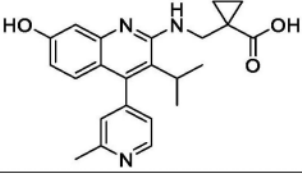
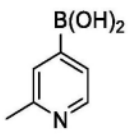
=7.8Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)。LCMS m/z 293.31 $[M+H]^+$

[1425] 化合物291-293

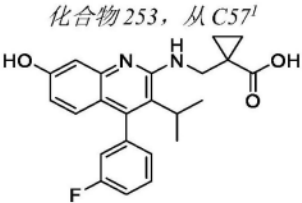
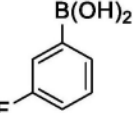
[1426] 根据针对根据化合物253所述的方法,由中间体C57和适当的硼酸分五步制备化合物291-293 (表37)。对方法的任何修改在表37和所附脚注中标识。

[1427] 表37. 化合物291-293的制备方法、结构、物理化学数据

[1428]

化合物	方法/产物	硼酸	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
291	化合物 253, 从 C57 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (bs, 1H), 7.55 (q, $J = 7.16$ Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.64$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.07 (bs, 1H), 3.77 (bs, 2H), 2.91 (t, $J = 7.36$ Hz, 1H), 1.21-1.15 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 4H). LCMS m/z 395.15 $[M+H]^+$
292	化合物 253, 从 C57 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 4.68$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (bs, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 6H), 1.02 (bs, 2H), 0.88 (bs, 2H). LCMS m/z 392.49 $[M+H]^+$

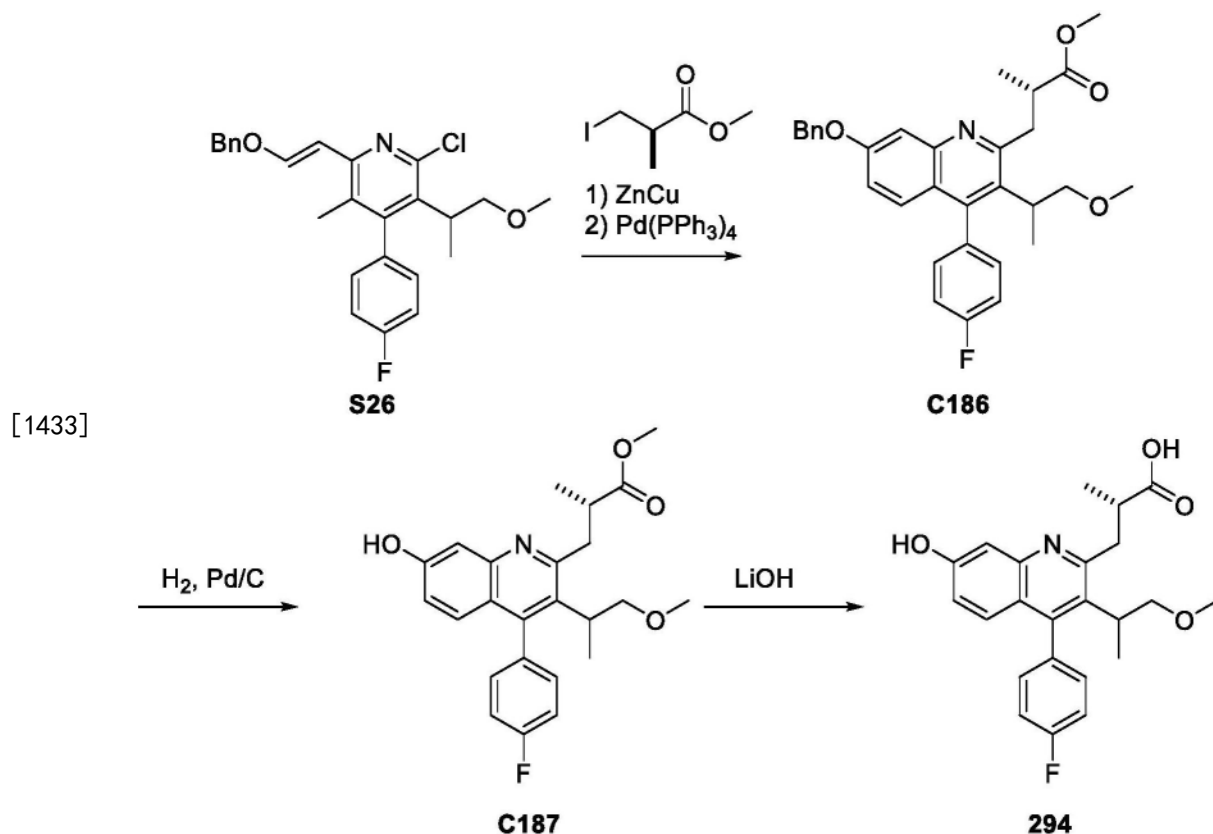
[1429]

化合物	方法/产物	硼酸	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
293	化合物 253, 从 C57 ¹ 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.94 (bs, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.57 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.36$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.65 -6.59 (m, 2H), 6.07 (bs, 1H), 3.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.92 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.11 (q, $J = 3.8, 3.0$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H). LCMS m/z 395.1 $[M+H]^+$

[1430] ¹. 前三个步骤的顺序发生了变化。首先进行N-氧化物的形成,其次进行45℃下的PyBrop胺化,第三进行铃木偶联。其他步骤根据方案进行。

[1431] 化合物294

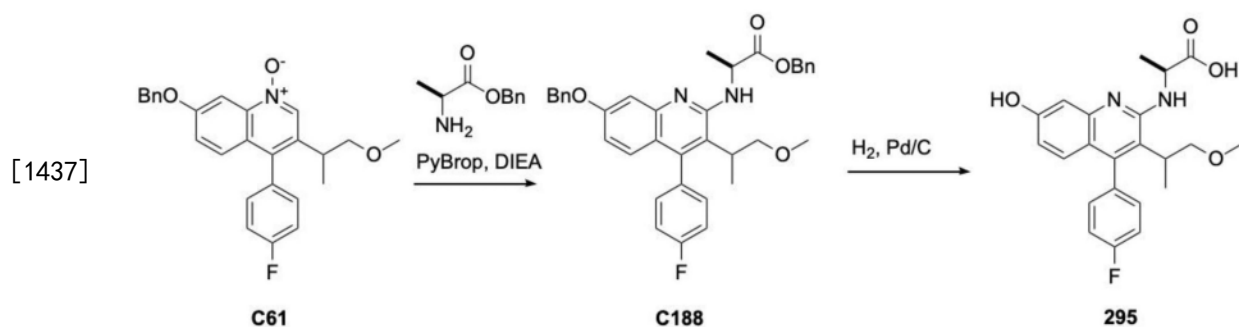
[1432] (2S)-3-(7-(羟基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(1-甲氧基丙-2-基)喹啉-2-基)-2-甲基丙酸 (294)



[1434] 根据针对化合物263所述的方法,由中间体S26和(2R)-3-碘-2-丙酸甲酯分三步制备化合物294。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100℃) δ10.02 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 3.43-3.24 (m, 6H), 3.13 (s, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.18-1.15 (m, 3H)。LCMS m/z 398[M+H⁺].

[1435] 化合物295

[1436] (4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-(1-甲氧基丙-2-基)喹啉-2-基)-L-丙氨酸 (295)

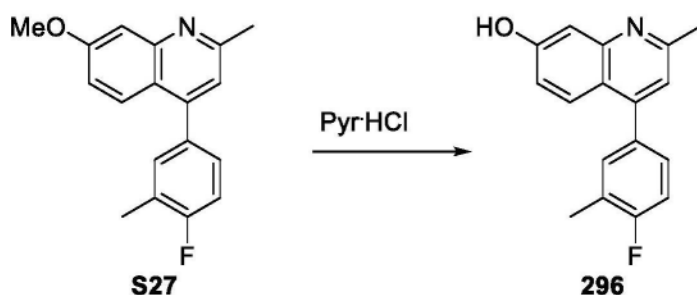


[1438] 根据针对化合物251所述的方法,由中间体C61和苄基(2S)-2-氨基丙酸盐分两步(经由C188)制备化合物295。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.63 (s, 1H), 7.35 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 1.45 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.20 (dd, J=7.4, 3.8Hz, 3H)。LCMS m/z 399[M+H⁺]

[1439] 化合物296

[1440] 4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基喹啉-7-醇 (296)

[1441]



[1442] 将S27 (144mg, 0.5119mmol) 和吡啶 (盐酸盐) (2.5g, 21.63mmol) 的混合物在220℃下用微波处理30分钟。将混合物冷却至室温, 添加60mL水和20mL NH_4Cl 饱和水溶液。过滤混合物并用EtOAc萃取, 合并有机相并浓缩。通过用二氯甲烷研磨进行纯化, 得到296 (25mg, 17%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d_4 和甲醇- d_4) δ 7.71 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.20-7.02 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H)。LCMS m/z 268.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1443] 化合物297-310

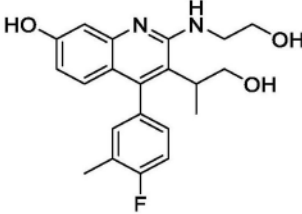
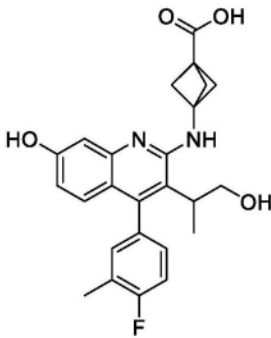
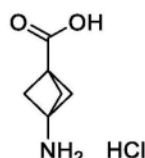
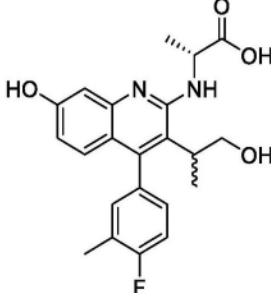
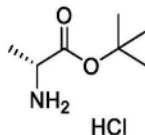
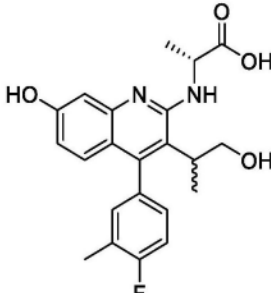
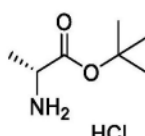
[1444] 化合物297-310 (表38) 根据对于化合物244所述的方法分三步由中间体S28和适当的胺制备。对方法的任何修改在表38和所附脚注中标识。

[1445] 表38. 化合物297-310的制备方法、结构和物理化学数据

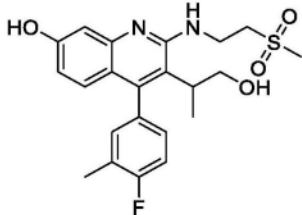
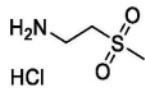
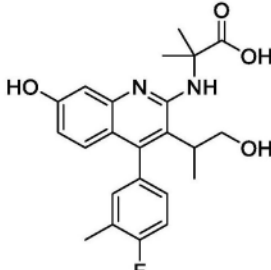
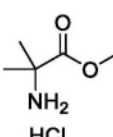
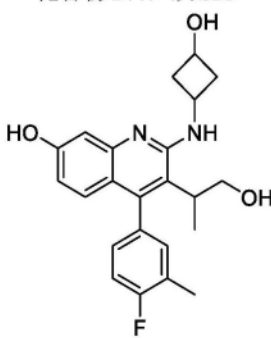
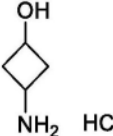
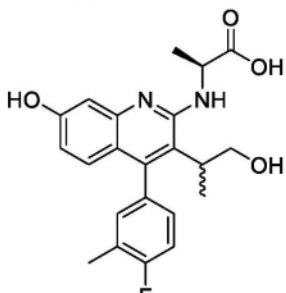
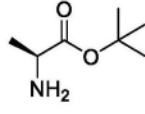
[1446]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
297	化合物 244, 从 S28		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.26 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.84 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=8.8\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.38 (bs, 1H), 3.81 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.59 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.28 (s, 3H),

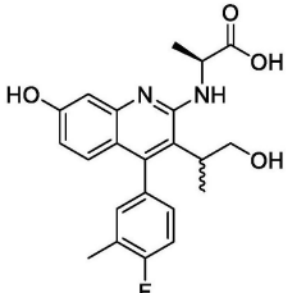
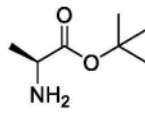
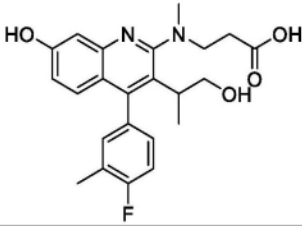
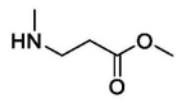
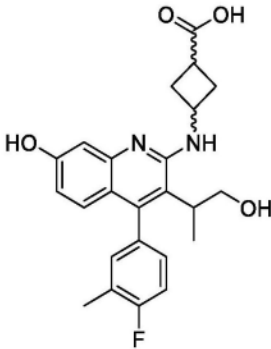
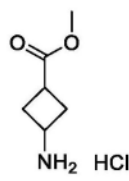
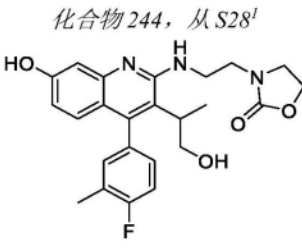
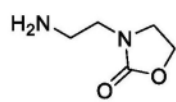
[1447]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
			1.22-0.97 (m, 7H). LCMS m/z 425 [M+H] ⁺
298	化合物 244, 从 S28 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 8.8Hz, 2Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 5.10 (bs, 1H), 3.62-3.51 (m, 6H), 2.9 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 4.5Hz, 3H). LCMS m/z 371 [M+H] ⁺
299	化合物 244, 从 S28 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.7 (bs, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 5.7 (bs, 1H), 3.56-3.54 (m, 2H), 2.86 (bs, 1H), 2.37-2.33 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.10 (t, <i>J</i> = 3Hz, 3H). LCMS m/z 437 [M+H] ⁺
300	化合物 244, 从 S28 ^{2,3} 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.5Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.1Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.1Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.08Hz, 3H), 1.19 (t, <i>J</i> = 3.6Hz, 3H). LCMS m/z 399 [M+H] ⁺
301	化合物 244, 从 S28 ^{2,3} 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (bs, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.12Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H), 6.64 (t, <i>J</i> = 5.72Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (t, <i>J</i> = 3.72Hz, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 3.32Hz, 3H). LCMS m/z 399 [M+H] ⁺

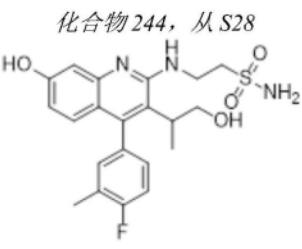
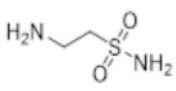
[1448]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
302	化合物 244, 从 S28 ¹ 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.6 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.6Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 8.82Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 5Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 433 [M+H] ⁺
303	化合物 244, 从 S28 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.1 (bs, 1H), 9.63 (bs, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.6Hz, 1.3H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.2Hz, 1H), 5.78 (bs, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 3.4Hz, 3H). LCMS <i>m/z</i> 413 [M+H] ⁺
304	化合物 244, 从 S28 ¹ 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (bs, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.5Hz, 1.3H), 7.10-7.08 (m, 1.3H), 7.02-7.01 (m, 1.3H), 6.82 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1.3H), 6.56-6.53 (m, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 5.6Hz, 1.3H), 4.55-4.54 (m, 0.3H), 4.55-4.54 (m, 0.3H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.61 (m, 2.6H), 2.89 (m, 1.3H), 2.72-2.53 (m, 2H), 2.28 (s, 3.9H), 2.17-2.07 (m, 1.3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 3.6Hz, 3.9H). LCMS <i>m/z</i> 397 [M+H] ⁺
305	化合物 244, 从 S28 ^{2,4} 	 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 7.08 7.01 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 5.58 (bs, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 4.96Hz, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H). LCMS <i>m/z</i> 399 [M+H] ⁺

[1449]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
306	化合物 244, 从 S28 ^{2,4} 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (bs, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.26 (t, J = 8.32 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68-6.54 (m, 2H), 5.6 (bs, 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.14 (m, 3H). LCMS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$
307	化合物 244, 从 S28 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (bs, 1H), δ 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.28-7.08 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46-3.18 (m, 7H), 2.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.02 - 0.95 (m, 3H). LCMS m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$
308	化合物 244, 从 S28 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.25 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.62-4.48 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.89-2.58 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 3H). LCMS m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$
309	化合物 244, 从 S28 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.25 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.02 (bs, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.73-3.58 (m, 6H), 3.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H). LCMS m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1450]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
310	化合物 244, 从 S28 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.72 Hz, 1H), 7.15- 6.93 (m, 2H), 6.95 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.65-6.53 (m, 2H), 5.13 (bs, 1H), 3.87 (d, J = 5.24 Hz, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.14 -1.07 (m, 3H). LCMS m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1451] ¹.没有必要进行酯皂化。

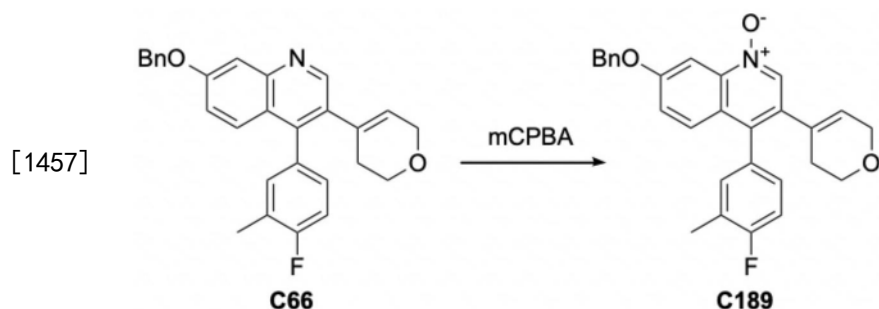
[1452] ².用HCl在二噁烷中进行叔丁基酯脱保护。

[1453] ³.300和301是在C3取代基上具有不同立体化学性质的非对映体,该中心的立体化学性质未知。

[1454] ⁴.305和306是在C3取代基上具有不同立体化学性质的非对映体,该中心的立体化学性质未知。

[1455] 制备C189

[1456] 7-(苄氧基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)喹啉1-氧化物(C189)



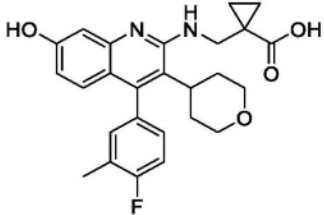
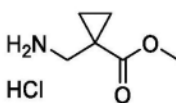
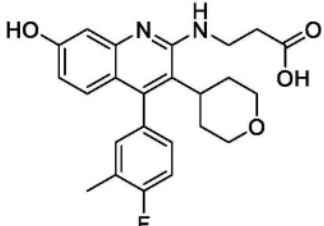
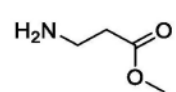
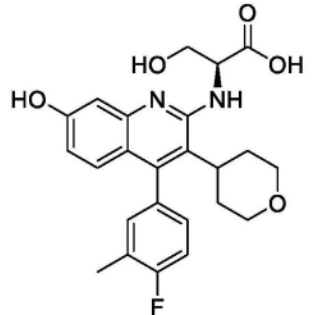
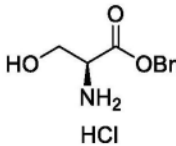
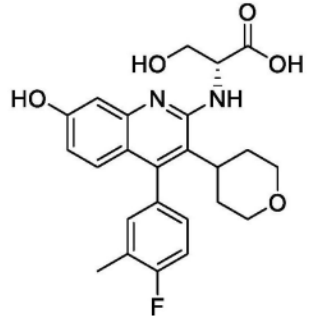
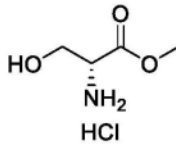
[1458] 在0℃下,向C66 (2.75g, 6.4631mmol) 的二氯甲烷 (27.005mL) 溶液中添加m-CPBA (1.3830g, 8.0142mmol), 并将反应在室温下搅拌12小时。用二氯甲烷 (200mL) 稀释混合物, 经NaHCO₃溶液的饱和水溶液 (~20mL) 洗涤并浓缩。通过硅胶色谱法 (30%至50% EtOAc/己烷, 然后是2%至5% MeOH/二氯甲烷) 纯化, 得到C189 (2.6g, 86%)。LCMS m/z 442.3 [M+H]⁺。

[1459] 化合物311-320

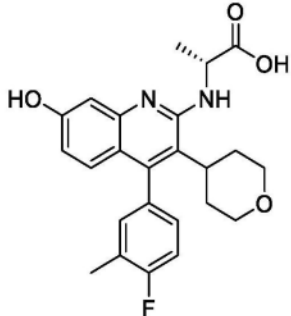
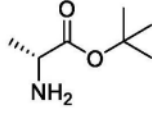
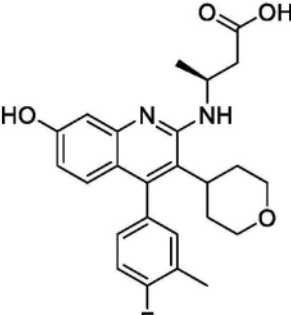
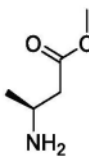
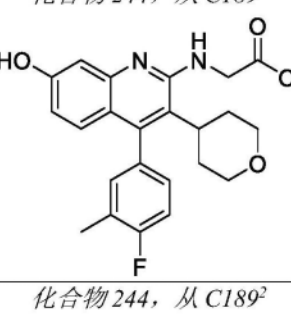
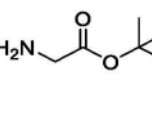
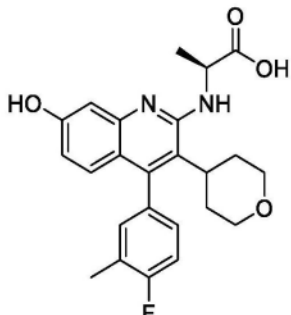
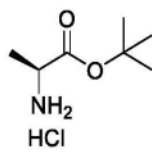
[1460] 化合物311-320 (表39) 根据对于化合物244所述的方法分三步由中间体C189和适当的胺制备。对方法的任何修改在表39和所附脚注中标识。

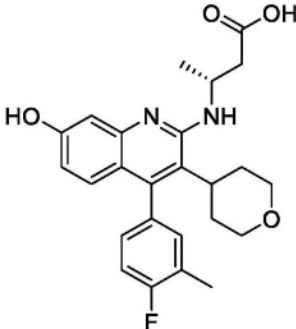
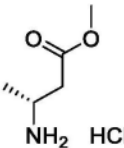
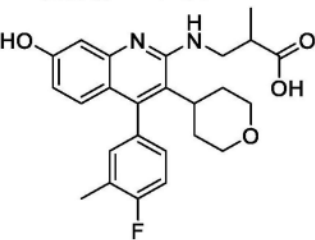
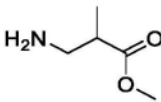
[1461] 表39. 化合物311-320的制备方法、结构和物理化学数据

[1462]

化合物	方法/产物	胺	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
311	化合物 244, 从 C189 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.9 (br, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.22 (br, 1H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.31-3.04 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 4H). LCMS m/z 451.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
312	化合物 244, 从 C189 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.5 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 8.1 (br, 1H), 7.33 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.96-6.76 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.75-1.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.88 (br, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H). LCMS m/z 424.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$
313	化合物 244, 从 C189 ¹ 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.1 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (br, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H). LCMS m/z 441.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
314	化合物 244, 从 C189 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 7.68\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 5.95 (br, 1H), 4.76 (br, 1H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H). LCMS m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1463]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
315	化合物 244, 从 C189 ² 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.5 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.81 (d, J = 1.88Hz, 1H), 6.66-6.58 (m, 2H), 6.06 (br, 1H), 4.80 (br, 1H), 3.82 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 3H), 1.90 (br, 2H), 1.50-1.41 (m, 5H). LCMS m/z 424.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$
316	化合物 244, 从 C189 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.2 (br, 1H), 7.26 (t, J = 9.0Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.84Hz, 1H), 6.64-6.56 (m, 2H), 5.88 (br, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 5H). LCMS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$
317	化合物 244, 从 C189 ² 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.5 (br, 1H), 9.7 (br, 1H), 7.26 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.22-6.97 (m, 2H), 6.87 (br, 1H), 6.67-6.47 (m, 2H), 4.22 (br, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H). LCMS m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$
318	化合物 244, 从 C189 ² 		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.5 (br, 1H), 9.6 (br, 1H), 7.26 (t, J = 8.7Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.66-6.58 (m, 2H), 6.05 (br, 1H), 4.68 (t, J = 6.7Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8Hz, 1H), 3.12-2.89 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (br, 2H), 1.50-1.60 (m, 6H). LCMS m/z 425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
319	化合物 244, 从 C189 		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.4 (br, 1H), 7.30 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.70 (brs, 2H), 4.76 (br, 1H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.14-3.13 (m, 2H), 2.88-2.66 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.35 (d, J = 5.5Hz, 3H). LCMS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$
320	化合物 244, 从 C189 		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.5 (br, 1H), 9.6 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.12Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.4, 2.1Hz, 1H), 6.70 (brs, 2H), 3.81-3.80 (m, 2H), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.0Hz, 3H). LCMS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

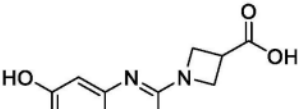
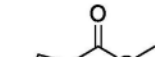
[1465] ¹. 在氢化/苄基醚去保护步骤中除去苄基酯。

[1466] 2. 用在EtOAc中的HCl进行叔丁酯去保护。

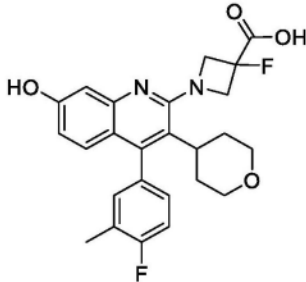
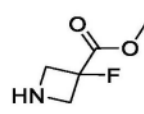
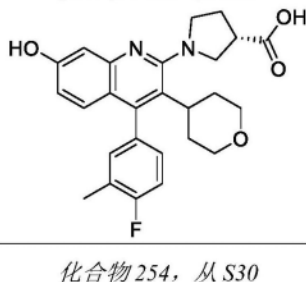
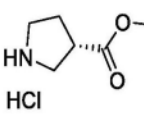
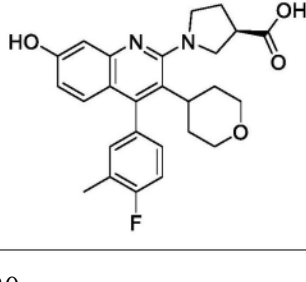
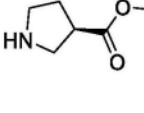
[1467] 化合物321-324

[1468] 化合物321-324(表40)根据对于化合物254所述的方法分三步由中间体S30和适当的胺制备。对方法的任何修改在表40和所附脚注中标识。

[1469] 表40. 化合物321-324的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
321	化合物 254, 从 S30 	 HCl	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.82 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 7.8, 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 4H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 4H). LCMS m/z 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1471]

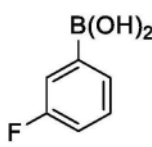
化合物	方法/产物	胺	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
322	化合物 254, 从 S30 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.83 (bs, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 7.2-7.19 (m, 1H), 7.12-7.1 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.71-6.63 (m, 2H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 4H). LCMS m/z 455.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
323	化合物 254, 从 S30 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (dt, J = 10.5, 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.30-3.18 (m, 3H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 3H), 1.40-1.39 (m, 1H). LCMS m/z 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
324	化合物 254, 从 S30 		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.87 (bs, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.44 (bs, 1H), 3.31-3.18 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H). LCMS m/z 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1472] 化合物325-330

[1473] 根据针对根据化合物253所述的方法,由中间体C65和适当的硼酸分五步制备化合物325-330(表41)。对方法的任何修改在表41和所附脚注中标识。

[1474] 表41. 化合物325-330的制备方法、结构和物理化学数据

[1475]

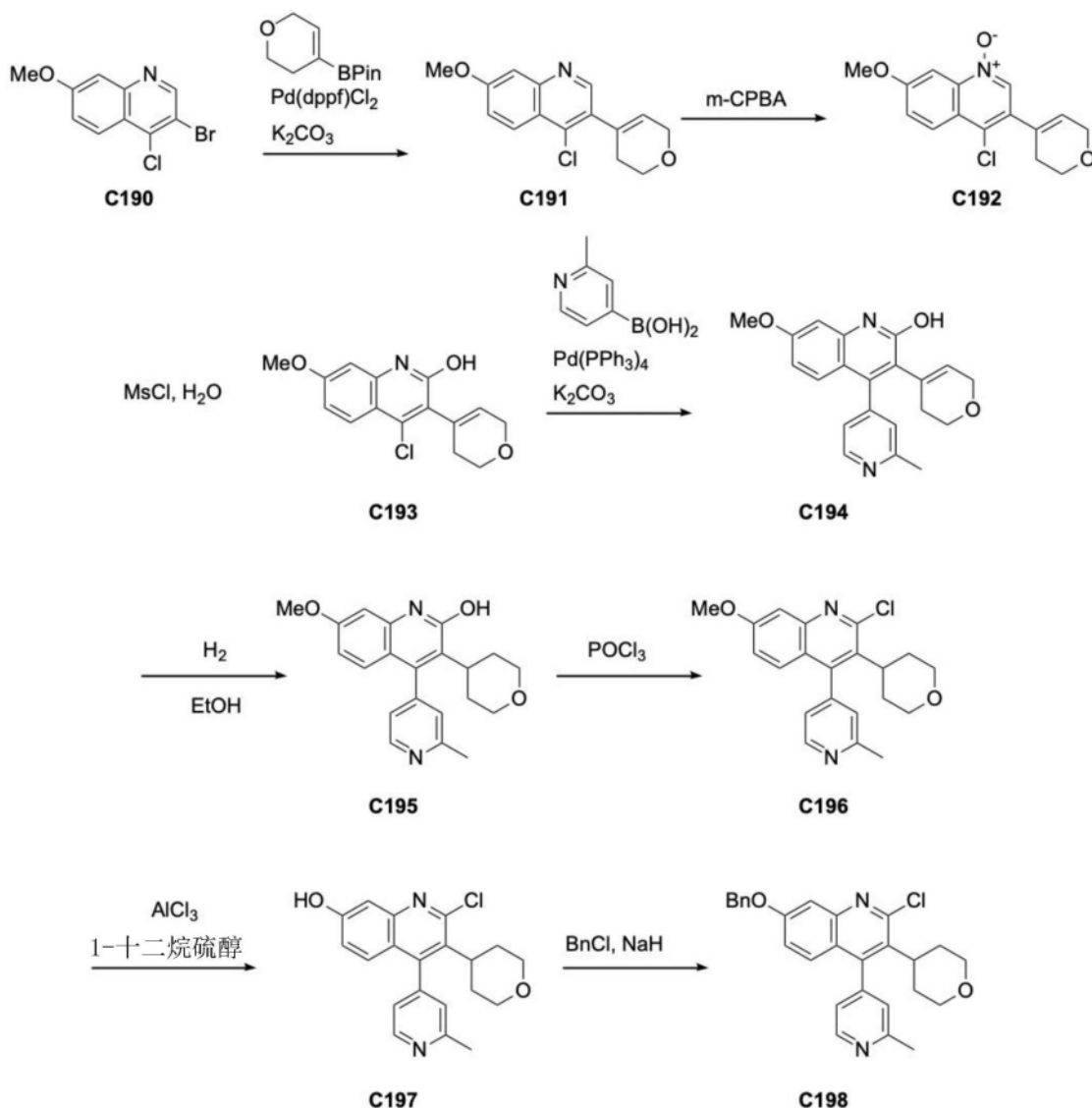
化合物	方法/产物	硼酸	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
325	化合物 253, 从 C65 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.9 (bs, 1H), 9.75 (bs, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.33 (t, J = 8.04Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.04, 1H), 7.08 (d, J = 7.52Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.24 (bs, 1H), 3.83 (d, J = 9.76Hz, 2H), 3.75 (d, J = 3.96, 2H), 3.03 (bs, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.07 (bs, 2H), 1.445-1.37 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 4H). LCMS m/z 437.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1476]

化合物	方法/产物	硼酸	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
326	化合物 253, 从 C65 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (bs, 1H), 7.58 (dt, $J = 10.8, 8.4$ Hz, 3H), 7.45 (td, $J = 9.1, 8.6, 4.2$ Hz, 3H), 7.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 6.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 6.60-6.67 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 9.08$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.09 (d, $J = 10.28$ Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.03 (bs, 2H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 4H). LCMS m/z 455.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
327	化合物 253, 从 C65 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (bs, 1H), 7.40 (td, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 5.80$ Hz, 3H), 6.83 (d, $J = 1.68$ Hz, 2H), 6.62-6.66 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.44 (d, $J = 11.36$ Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 2H). LCMS m/z 455.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
328	化合物 253, 从 C65 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.61 (bs, 1H), 9.76 (bs, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.64 (bs, 2H), 6.25 (bs, 2H), 3.85-3.74 (m, 4H), 3.08 (bs, 2H), 2.77 (bs, 2H), 1.40 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.07 (bs, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 4H). LCMS m/z 437.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
329			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.66 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.64 (bs, 2H), 6.28 (bs, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 1.99 (bs, 2H), 1.41 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 1.17-1.05 (m, 4H). LCMS m/z 455.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$
330	化合物 253, 从 C65 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (bs, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 6.52$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.04 (bs, 2H), 1.42 (d, $J = 11.76$ Hz, 2H), 1.10-1.06 (m, 4H). LCMS m/z 455.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1477] 制备C198

[1478] 7-苄氧基-2-氯-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉 (C198)



[1479]

[1480] 步骤1:4-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-喹啉(C191)

[1481] 向C190 (20g, 73.387mmol) 和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(16.959g, 80.726mmol) 在1,4-二噁烷(200mL) 和水(20mL) 的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂·二氯甲烷(5.9931g, 7.3387mmol)。用氩气吹扫混合物, 并将反应在90℃下加热12小时。混合物通过Celite®短柱过滤, 用EtOAc洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法用(40-50% EtOAc/己烷)纯化, 得到C191 (13g, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.68 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.4 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.99 (bs, 1H), 4.26 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (t, J=5.32Hz, 2H), 2.47 (bs, 2H)。LCMS m/z 275.8 [M+H]⁺

[1482] 步骤2:4-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-1-氧桥-喹啉-1-鎓(C192)

[1483] 在0℃下, 向C191 (1g, 3.6267mmol) 的二氯甲烷(25mL) 溶液中添加间CPBA (813.60mg, 4.7147mmol), 并在室温下搅拌3小时。浓缩反应, 将残余物用NaHCO₃水溶液(25mL) 洗涤, 用EtOAc (2×30mL) 萃取, 合并有机相, 经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(40-60% EtOAc/己烷)纯化, 得到C192 (850mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.26Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.51 (d, J=7.68Hz, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (t, J=5.2Hz, 1H), 2.44 (bs, 2H)。LCMS m/z 292.11 [M+H]⁺

[1484] 步骤3:4-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-喹啉-2-醇(C193)

[1485] 向C192(6g, 20.567mmol)在水(50mL)和THF(10mL)的溶液中添加甲磺酰氯(4.7120g, 3.1838mL, 41.134mmol),并将反应在室温下搅拌15分钟。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,依次用水(2x20 mL)和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%-60%EtOAc和己烷)纯化,得到C193(5g, 77%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.95(s, 1H), 7.79(d, J=9.0Hz, 1H), 6.91(dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.85(d, J=2.5Hz, 1H), 5.71(d, J=2.9Hz, 1H), 4.19(q, J=2.8Hz, 2H), 3.80(t, J=5.4Hz, 2H), 3.33(s, 2H), 2.27-2.20(m, 2H)。LCMS m/z 292.0[M+H]⁺

[1486] 步骤4:3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)喹啉-2-醇(C194)

[1487] 向(2-甲基-4-吡啶基)硼酸(3.5206g, 25.708mmol)和C193(5g, 17.139mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)的溶液中添加K₂CO₃(5.9217g, 42.847mmol)。然后,在惰性气氛下,添加Pd(PPh₃)₄,并将反应在90℃下加热12小时。混合物通过硅藻土短柱过滤,用溶解于二氯甲烷的10%MeOH洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%-60%EtOAc和己烷)纯化,得到C194(5g, 80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.87(s, 1H), 8.52(d, J=5.0Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.12-7.06(m, 1H), 6.87(d, J=2.5Hz, 1H), 6.82(d, J=9.0Hz, 1H), 6.72(dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 5.29(s, 1H), 3.80(d, J=6.0Hz, 5H), 3.58-3.51(m, 2H), 2.14(s, 2H)。LCMS m/z 349.2[M+H]⁺

[1488] 步骤5:7-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-2-醇(C195)

[1489] 在室温下,向搅拌的C194(3g, 8.6109mmol)的AcOH(10mL)和MeOH(20mL)溶液中添加Pd(4.5819g, 10%w/w, 4.3055mmol)。用氢气吹扫反应,保持在45psi并在室温下搅拌12小时。将混合物通过Celite®短柱过滤,用EtOH洗涤并浓缩,得到C195(2.5g, 52%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.76(s, 1H), 8.61(d, J=5.0Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.11(d, J=5.1Hz, 1H), 6.85(d, J=2.5Hz, 1H), 6.71-6.64(m, 1H), 6.62(d, J=9.0Hz, 1H), 3.79(d, J=10.0Hz, 5H), 3.00(t, J=11.7Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.38(d, J=11.1Hz, 1H), 1.70(s, 5H), 1.25(d, J=11.6Hz, 2H), 1.09(t, J=7.1Hz, 1H)。LCMS m/z 351.0[M+H]⁺

[1490] 步骤6:2-氯-7-甲氧基-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉(C196)

[1491] 向C195(4g, 11.415mmol)在POCl₃(20mL)的溶液中添加DMF(1.6687g, 1.7677mL, 22.830mmol),并将反应在100℃加热4小时。浓缩混合物,用EtOAc(100mL)稀释,经NaHCO₃溶液的饱和水溶液(~20mL)洗涤,有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(60%EtOAc/己烷)纯化,得到C196(3.5g, 77%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.65(d, J=5.0Hz, 1H), 7.40(d, J=2.6Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.24-7.15(m, 2H), 6.99(d, J=9.3Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.89-3.81(m, 2H), 3.08(s, 2H), 2.89(s, 1H), 2.57(s, 3H), 2.54(s, 1H), 1.47(d, J=12.5Hz, 2H)。LCMS m/z 93.02[M+H]⁺

[1492] 步骤7:2-氯-4-(3-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉-7-醇(C197)

[1493] 在0℃下,向AlCl₃(2.1691g, 16.267mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加1-十二烷硫醇(1.37g, 1.63mL, 6.78mmol),并将混合物搅拌30分钟。然后,在0℃下添加C196(1g, 2.7111mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液,将混合物在室温下搅拌12小时。将混合物倒入冰水中,添加NaHCO₃1M的水溶液(约16mL),用二氯甲烷(150mL)萃取。将合并的有机相用

Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%MeOH/二氯甲烷)纯化,得到C197(750mg, 68%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.47(s,1H),8.65(d,J=5.0Hz,1H),7.29(s,1H),7.20(dd,J=14.9,3.9Hz,2H),7.10(dd,J=9.2,2.5Hz,1H),6.94(d,J=9.1Hz,1H),3.85(d,J=10.4Hz,2H),3.56(q,J=7.2Hz,1H),3.08(qd,J=7.2,4.6Hz,7H),2.57(s,3H),1.45(d,J=12.5Hz,2H),1.34(s,1H),1.22(dt,J=29.3,7.2Hz,13H)。LCMS m/z 355.0[M+H]⁺

[1494] 步骤8:7-苄氧基-2-氯-4-(2-甲基-4-吡啶基)-3-四氢吡喃-4-基-喹啉(C198)

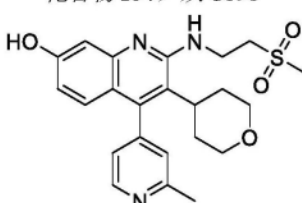
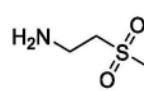
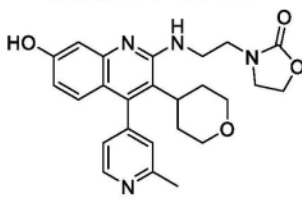
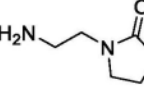
[1495] 在0℃下,向C197(1g,2.81mmol)在无水DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(225.44mg,60%w/w,5.637mmol),并将混合物在室温下搅拌10分钟。然后,添加苄基氯(678mg,0.616mL,5.355mmol),并将反应在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩,用水稀释,用EtOAc(10×2mL)萃取,合并有机相,依次用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%EtOAc/二氯甲烷)纯化,得到C198(1g,76%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.65(d,J=4.9Hz,1H),7.52-7.46(m,3H),7.40(dd,J=8.3,6.5Hz,2H),7.34(dd,J=8.5,5.9Hz,1H),7.30-7.23(m,2H),7.23-7.18(m,1H),7.00(d,J=9.3Hz,1H),5.30(s,2H),3.85(d,J=10.5Hz,2H),3.07(s,2H),2.89(s,1H),2.73(s,1H),2.57(s,3H),1.47(d,J=12.4Hz,2H)。LCMS m/z 445.0[M+H]⁺

[1496] 化合物331-332

[1497] 根据针对化合物254描述的方法,由中间体C198和适当的胺分两步制备化合物331-332(表42),而不进行最终的皂化步骤。对方法的任何修改在表42和所附脚注中标识。

[1498] 表42. 化合物331-332的制备方法、结构和物理化学数据

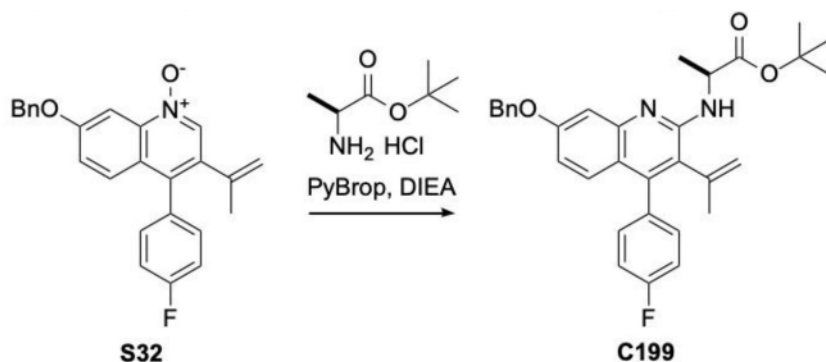
[1499]

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
331	化合物 254, 从 C198 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66-6.55 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.36 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS m/z 442 [M+H] ⁺
332	化合物 254, 从 C198 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62-6.52 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.21 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 3.70 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.35 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS m/z 449 [M+H] ⁺

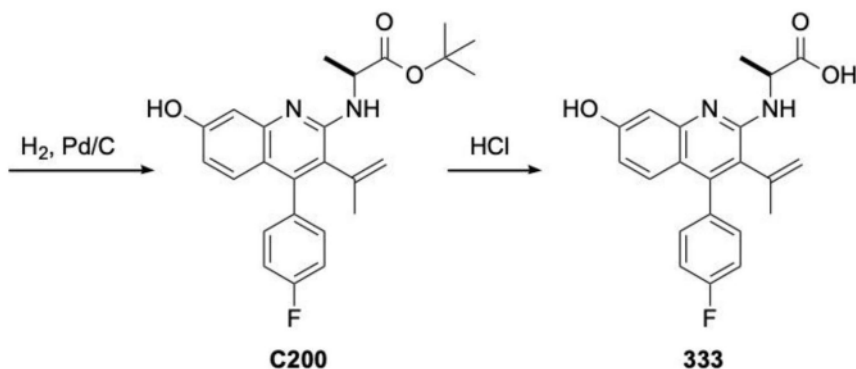
[1500] ¹这些化合物不需要皂化。

[1501] 化合物333

[1502] (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙烯基-2-喹啉基]氨基]丙酸(333)



[1503]



[1504] 步骤1: (2S)-2-[[7-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-异丙烯基-2-喹啉基]氨基]丙酸叔丁酯 (C199)

[1505] 向S32 (150mg, 0.3892mmol) 和L-丙氨酸叔丁酯盐酸盐 (212.11mg, 1.1676mmol) 在二氯甲烷 (6mL) 的溶液中, 添加DIEA (251.51mg, 0.3493mL, 1.9460mmol) 和PyBrop (544.31mg, 1.1676mmol), 并将反应在45℃下加热18小时。混合物用二氯甲烷 (5mL) 稀释, 依次经NaHCO₃水溶液 (5mL) 和水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (10% EtOAc/己烷) 纯化, 得到C199 (115mg, 51%)。LCMS m/z 513.4[M+H]⁺

[1506] 步骤2: (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙烯基-2-喹啉基]氨基]丙酸叔丁酯 (C200)

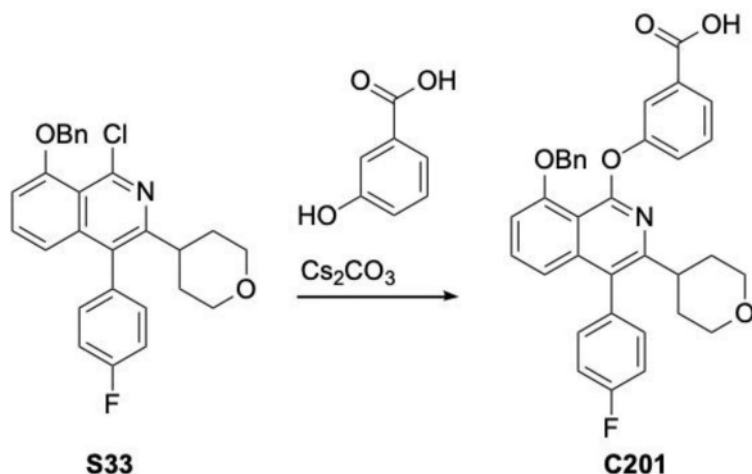
[1507] 在氮气下, 向C199 (620mg, 1.21mmol) 在MeOH (3mL) 的溶液中添加10% Pd/C (128.7mg, 50% w/w, 0.726mmol)。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌1小时。将混合物通过 Celite®短柱过滤, 用MeOH (~15mL) 洗涤并浓缩, 得到C200 (470mg, 64%)。LCMS m/z 423.0 [M+H]⁺

[1508] 步骤3: (2S)-2-[[4-(4-氟苯基)-7-羟基-3-异丙烯基-2-喹啉基]氨基]丙酸 (333)

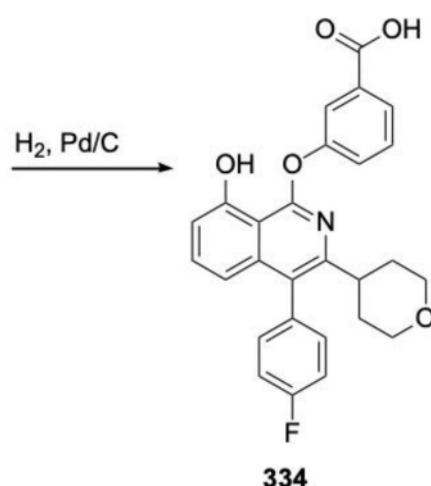
[1509] 在0℃下, 通过C200 (370mg, 0.6130mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液, 用无水HCl (气体) (使用NaCl+浓H₂SO₄) 吹扫15分钟, 然后在室温下搅拌1.5小时。将混合物浓缩并通过反相HPLC纯化 (方法: C18 YMC Triart Actus柱, 20×250mm, 5微米。梯度: 含20mM碳酸氢铵的乙腈水溶液), 得到333 (132mg, 58%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (bs, 1H), 7.29-7.27 (m, 4H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.04, 3H)。LCMS m/z 367.09 [M+H]⁺

[1510] 化合物334

[1511] 3-[[4-(4-氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]苯甲酸 (334)



[1512]



[1513] 步骤1:3-[[8-苄氧基-4-(4-氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]-苯甲酸 (C201)

[1514] 将S33 (240mg, 0.5358mmol)、3-羟基苯甲酸 (240mg, 1.738mmol) 和 Cs_2CO_3 (900mg, 2.762mmol) 在DMSO (5.3mL) 中的混合物搅拌并在氮气下于140℃加热1周。将混合物过滤、浓缩。通过反相C18色谱法 (水:乙腈, 含0.1% TFA改性剂) 纯化, 得到C201 (111mg, 30%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ 8.00 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=6.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.49-7.24 (m, 6H), 7.21-7.15 (m, 5H), 6.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J=8.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83 (dd, $J=11.4, 4.1\text{Hz}$, 3H), 3.18 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.85 (tt, $J=12.5, 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.35 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H)。LCMS m/z 550.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1515] 步骤2:3-[[4-(4-氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]苯甲酸 (334)

[1516] 在氮气下, 将C201 (111mg, 0.160mmol) 在MeOH (8mL) 中的溶液添加到钯/碳 (85mg的10%重量/重量, 0.079mmol) 中。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌2小时。混合物通过硅藻土短柱过滤并浓缩。通过反相HPLC纯化 (方法: C18 Waters Sunfire柱, 30×150mm, 5微米。梯度: 含0.2%甲酸的MeCN水溶液) 得到334 (63.3mg, 77%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (s, 0H), 10.07 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.59 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.00 (dd, $J=7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=8.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.69 (dd, $J=11.3$,

4.1Hz, 2H), 3.04 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.56 (s, 0H), 1.59 (dd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 1.33 (d, J=12.8Hz, 2H)。LCMS m/z 460.48 $[M+H]^+$

[1517] 化合物335-336

[1518] 化合物335-336 (表43) 根据针对334所述的方法分两步由中间体S33和适当的苯酚制备。对方法的任何修改在表43和所附脚注中标识。

[1519] 表43. 化合物335-336的制备方法、结构和物理化学数据

[1520]

化合物	方法/产物	苯酚	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
335	化合物 334, 从 S33 		1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 6H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS m/z 460.48 $[M+H]^+$
336	化合物 334, 从 S33 ^{1,2} 		1H NMR (300 MHz, 氯仿- d 和 甲醇- d_4) δ 8.06-7.90 (m, 2H), 7.50 (ddd, J = 13.5, 8.4, 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.05 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 2.63 (ddd, J = 11.5, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 1.74 (qd, J = 12.3, 11.9, 4.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 13.3 Hz, 2H). LCMS m/z 477.93 $[M+H]^+$

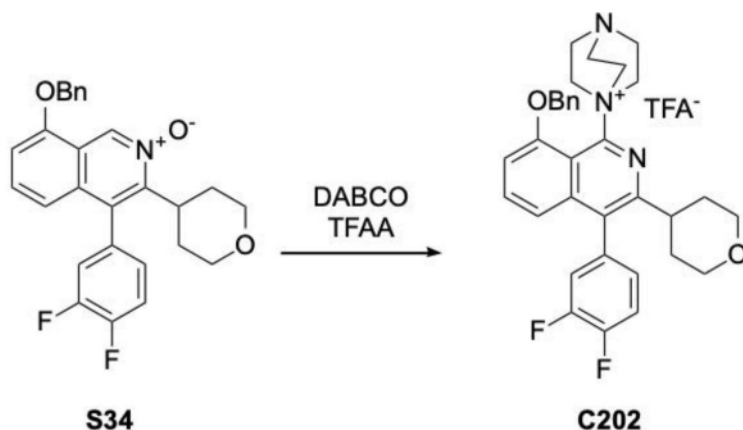
[1521] ¹. 亲核芳族取代在DMF中进行。该条件允许酯的一锅水解。

[1522] ². 在苄基醚去保护过程中使用1.0当量的乙酸。

[1523] 制备C202

[1524] 1-(8-(苄氧基)-4-(3,4-二氟苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-1-基)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛-1-鎓 (C202)

[1525]

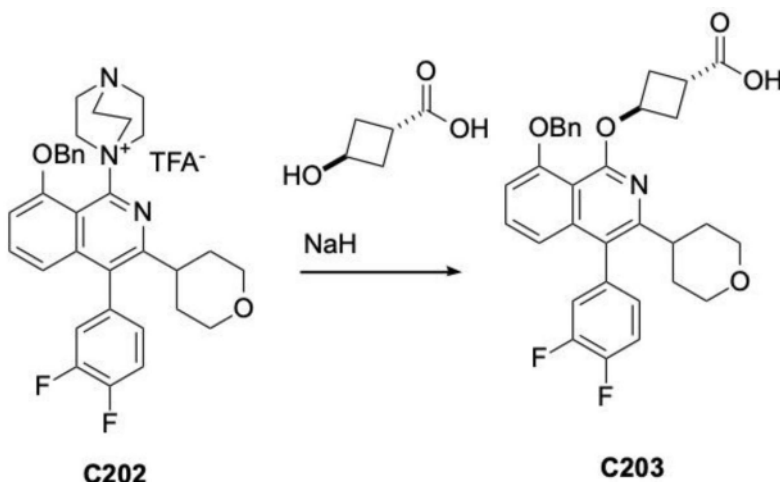


[1526] 在0℃下, 向S34 (1.82g, 4.067mmol) 和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (2.4g,

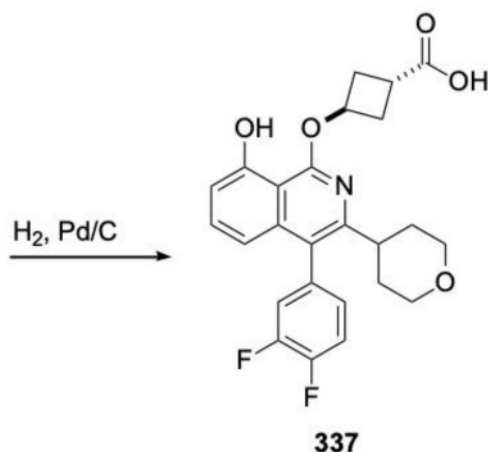
21.40mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 的溶液中添加TFAA (2.4mL, 17.27mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩并通过反相C18色谱法 (10-100% 乙腈水溶液, 0.1% TFA改性剂) 纯化, 得到C202 (2620mg, 82%) LCMS m/z 542.37 $[M+H]^+$

[1527] 化合物337

[1528] 3-[[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]环丁烷羧酸 (337)



[1529]



[1530] 步骤1: 3-[[8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]-环丁烷羧酸 (C203)

[1531] 向3-羟基环丁烷羧酸 (180mg, 1.55mmol) 在无水DMSO (5mL) 的溶液中添加庚烷预洗涤的NaH (120mg, 3.000mmol), 并将反应在室温下搅拌10分钟。然后, 添加C202 (400mg, 0.519mmol) 并将反应在室温下搅拌2小时。添加TFA (250μL, 3.245mmol), 将混合物通过C18反相色谱法 (10%-100% 乙腈的水溶液, 含0.1% TFA) 纯化, 得到C203 (140mg, 48%)。LCMS m/z 546.24 $[M+H]^+$

[1532] 步骤2: 3-[[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]氧基]-环丁烷羧酸 (337)

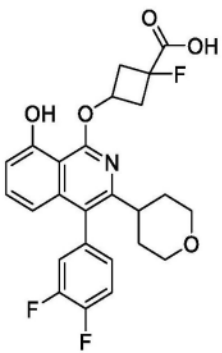
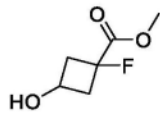
[1533] 向C203 (60mg, 0.105mmol) 在EtOH (5mL) 的溶液中添加10% 钯/碳 (50mg, 0.047mmol)。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩。通过C18反相色谱法 (10%-100% 乙腈水溶液, 含0.1% 甲酸) 纯化, 得到337 (26.1mg, 52%)。 1H NMR

(300MHz, 氯仿-*d*) δ 9.15 (s, 1H), 7.43 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J=10.4, 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.03-6.89 (m, 2H), 6.66 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.87-5.69 (m, 1H), 4.05 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 3.35 (h, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.07 (ddt, $J=11.6, 7.3, 4.3$ Hz, 2H), 2.83-2.59 (m, 3H), 2.16 (q, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J=13.2$ Hz, 2H)。LCMS m/z 456.15 $[M+H]^+$

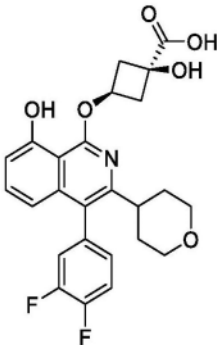
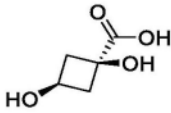
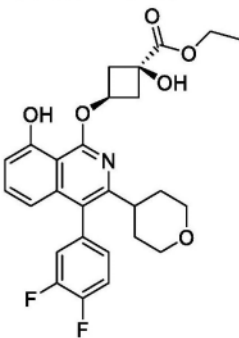
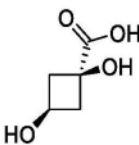
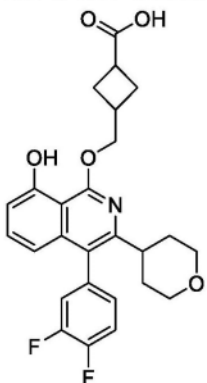
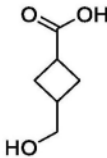
[1534] 化合物338-342

[1535] 根据针对描述化合物337的方法, 由中间体C202分两步制备化合物338-342 (表44)。对方法的任何修改在表44和所附脚注中标识。

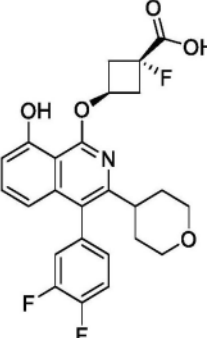
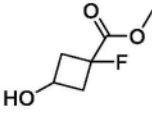
[1536] 表44. 化合物338-342的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	醇	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
[1537] 338	化合物 337, 从 C202 ¹ 		1H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.92 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J=9.9, 4.3$ Hz, 2H), 3.38 (p, $J=13.3, 10.9$ Hz, 3H), 3.28 - 3.01 (m, 4H), 2.69 (tt, $J=11.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J=14.0, 6.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 1H). LCMS m/z 474.22 $[M+H]^+$

[1538]

化合物	方法/产物	醇	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
339	化合物 337, 从 C202 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 11.1, 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (ddt, J = 8.1, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.51 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.23 (m, 4H), 2.70 (dtd, J = 13.4, 9.7, 8.8, 4.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.15 (qt, J = 12.9, 4.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 13.2 Hz, 2H). LCMS m/z 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
340	化合物 337, 从 C202 		LCMS m/z 500.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$
341	化合物 337, 从 C202 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.42 (tdd, J = 8.4, 6.1, 5.1 Hz, 2H), 7.19 (ddd, J = 11.3, 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (ddd, J = 8.4, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.27 - 2.91 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.58 - 2.39 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 2H). LCMS m/z 470.26 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1539]

化合物	方法/产物	醇	$^1\text{H NMR}$; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
342	化合物 337, 从 C202 ² 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.87 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 9.4, 4.1 Hz, 2H), 3.31 (dt, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 20.1, 7.0 Hz, 4H), 2.71 (tt, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.15 (qt, J = 12.5, 4.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 2H). LCMS m/z 474.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1540] ¹. 亲核芳族取代步骤中观察到的酯水解。

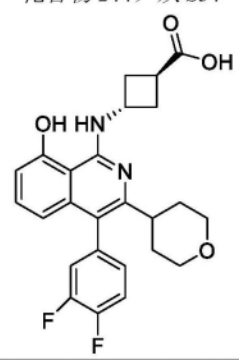
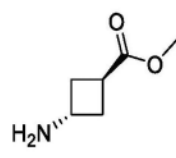
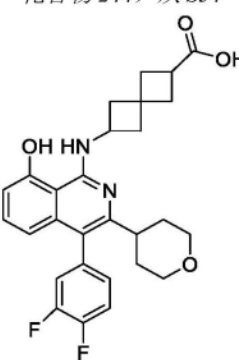
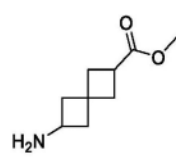
[1541] ²·342是用SFC从338中分离出来的,立体化学未知。

[1542] 化合物343-344

[1543] 根据针对244所述方法,由中间体S34和适当的胺分三步制备化合物343-344(表45)。对方法的任何修改在表45和所附脚注中标识。

[1544] 表45. 化合物343-344的制备方法、结构和物理化学数据

[1545]

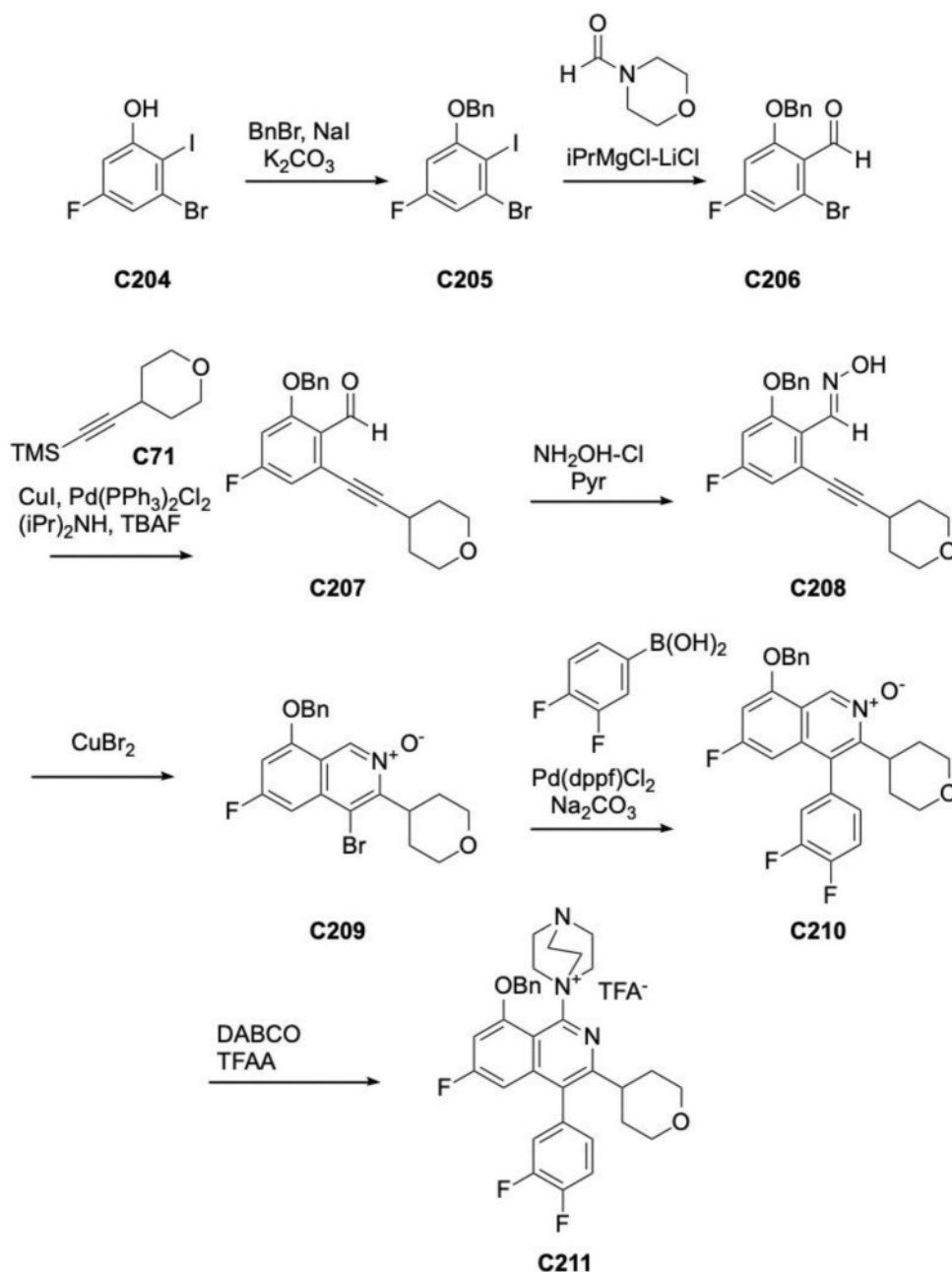
化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
343	化合物 244, 从 S34 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.35 (dt, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 11.3, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.79 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 12.1, 4.2 Hz, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.15 (ddd, J = 6.6, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 2.80 (ddt, J = 12.6, 7.9, 4.1 Hz, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 12.5, 9.8, 7.1 Hz, 2H), 2.19 (qt, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 13.5 Hz, 2H). LCMS m/z 455.05 [M+H] ⁺
344	化合物 244, 从 S34 ¹ 		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 10.3, 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.23 (ddq, J = 9.5, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.10 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (ddt, J = 11.8, 7.3, 4.0 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 12.3, 7.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (qd, J = 11.5, 8.5 Hz, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 3H), 2.19 (ddd, J = 11.0, 7.7, 2.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.66
化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
			(d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS m/z 495.29 [M+H] ⁺

[1546]

[1547] ¹·PyBrop胺化在80℃下进行,酯水解使用NaOH作为碱进行。

[1548] 制备C211

[1549] 1-(4-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-1-基)-8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(C211)



[1550]

[1551] 步骤1:1-苄氧基-3-溴-5-氟-2-碘-苯 (C205)

[1552] 向C204 (14.5g, 45.76mmol)、 K_2CO_3 (10g, 72.36mmol) 和 NaI (1.74g, 11.61mmol) 在丙酮 (130mL) 的悬浮液中添加 BnBr (5.8mL, 48.76mmol), 并将反应在室温下搅拌18小时。将混合物过滤, 用 Et_2O (50mL) 洗涤, 并浓缩, 得到C205 (19.4g, 99%), 为淡棕色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.48 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.09 (dt, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dt, $J=10.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H)。LCMS m/z 405.67 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1553] 步骤2:2-苄氧基-6-溴-4-氟-苯甲醛 (C206)

[1554] 在 -60°C 下, 向异丙基氯化镁 (氯化锂 (I)) (2.65mL 的 1.3M, 3.4450mmol) 在无水 THF (6mL) 中的 1.3M THF 溶液中, 在 5 分钟内滴加 C205 (1.2g, 2.8009mmol) 在无水 THF (11mL) 中的溶液, 并搅拌 1 小时。然后, 添加 4-甲酰基吗啉 (855.00mg, 0.75mL, 7.4264mmol)。将混合物在 2 小时内从 -65°C 搅拌至 -40°C 。添加 MTBE (100mL), 然后添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL), 将有机相依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 ($2 \times 20\text{mL}$) 和盐水 ($2 \times 20\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过

硅胶色谱法 (0-15%EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C206 (620mg, 67%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 10.40 (s, 1H), 7.49-7.30 (m, 5H), 7.02 (dd, J=7.9, 2.2Hz, 1H), 6.74 (dd, J=10.3, 2.2Hz, 1H), 5.16 (s, 2H)。LCMS m/z 331.0[M+H]⁺

[1555] 步骤3: 2-苄氧基-4-氟-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基) 苯甲醛 (C207)

[1556] 在氮气氛围下, 向C206 (165mg, 0.4323mmol) 在无水二噁烷 (2mL) 的溶液中添加二异丙胺 (361.00mg, 0.5mL, 3.5675mmol)、C71 (118.80mg, 0.12mL, 0.6515mmol)、碘化亚铜 (6.1mg, 0.0320mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂ (12.4mg, 0.0176mmol) 和TBAF的1M THF溶液 (0.63mL of 1M, 0.6300mmol), 并将反应在50℃加热5。添加MTBE (20mL) 和EtOAc (5mL), 将混合物用5% NaHCO₃水溶液 (5×10mL) 和盐水 (2×10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (0-45%EtOAc/庚烷) 纯化, 得到C207 (120mg, 76%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 10.5 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.68 (dd, J=10.5, 2.3Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 2.93 (sept, J=4.2Hz, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), ¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -101.7 (t, J=9.7Hz, 1F), LCMS m/z 339.2[M+H]⁺

[1557] 步骤4: 2-苄氧基-4-氟-6-(2-四氢吡喃-4-基乙炔基) 苯甲醛肟 (C208)

[1558] 在0℃下, 向C207 (718mg, 2.12mmol) 在DCE (4.5mL) 和乙腈 (7.5mL) 的溶液中添加吡啶 (3.42g, 3.5mL, 43.27mmol), 随后添加NH₂OH-HCl (440mg, 6.3318mmol), 并在0℃下搅拌35分钟。混合物用EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 稀释, 有机相依次用1N HCl (2×25mL)、水 (25mL)、盐水的水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩得到E/ZC208的混合物 (710mg, 79%)。描述的主要异构体:¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 5H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.64 (dd, J=10.6, 2.3Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.96 (ddd, J=11.5, 5.9, 3.7Hz, 2H), 3.57 (ddd, J=11.5, 8.1, 2.9Hz, 2H), 2.91 (tt, J=8.2, 4.1Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), ¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -108.58--109.64 (m, 1F)。LCMS m/z 354.2[M+H]⁺

[1559] 步骤5: 8-苄氧基-4-溴-6-氟-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (C209)

[1560] 向C208 (710mg, 2.0091mmol) 在DMA (5.5mL) 的溶液中添加CuBr₂ (1.15g, 5.1488mmol), 并将反应在60℃下加热1小时。将混合物冷却至0℃, 缓慢添加NH₄OH水溶液和水 (2:1, 6mL), 并将混合物在0℃下搅拌20分钟。过滤固体并用水洗涤。将该残余物溶解在二氯甲烷中, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过与MTBE (7mL) 一起研磨并用庚烷洗涤进行纯化, 得到C209 (479mg, 53%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.11 (br. s., 1H), 7.49-7.34 (m, 6H), 6.76 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.14 (dd, J=11.2, 4.1Hz, 2H), 3.59 (t, J=11.4Hz, 2H), 3.18 (br. s., 2H), 1.57-1.45 (m, 3H), ¹⁹F NMR (282MHz, 氯仿-d) δ -103.29--104.31 (m, 1F)。LCMS m/z 432.1[M+H]⁺

[1561] 步骤6: 8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-6-氟-2-氧桥-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉-2-鎓 (C210)

[1562] 根据针对C41描述的方法, 通过C209与(3,4-二氟苯基) 硼酸的铃木偶联制备C210。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.21 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.09 (ddd, J=10.1, 7.6, 2.1Hz, 1H), 7.00 (ddd, J=8.2, 4.3, 1.6Hz, 1H), 6.72 (dd, J=10.3, 2.1Hz, 1H), 6.29 (dd, J=10.0, 1.5Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H)。LCMS m/z 466.2[M+H]⁺

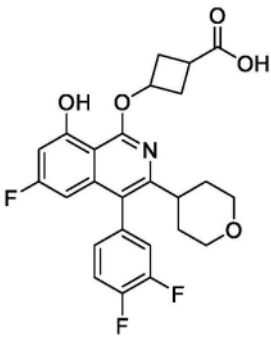
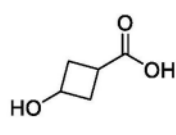
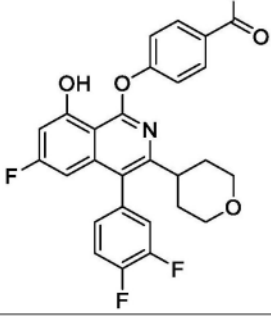
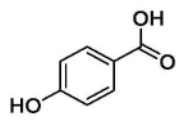
[1563] 步骤7:1-(4-氮杂-1-氮䓬双环[2.2.2]辛-1-基)-8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-6-氟-3-四氢吡喃-4-基-异喹啉(C211)

[1564] C211通过使用DABCO根据S2描述的方法胺化C210来制备。¹H NMR (300MHz, 乙腈-d₃) 87.73-7.64 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.38 (dd, J=10.7, 2.5Hz, 1H), 7.24 (ddd, J=10.9, 7.6, 2.1Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.83 (dd, J=9.8, 2.5Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.13-3.99 (m, 6H), 3.89 (dd, J=11.6, 4.3Hz, 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 7H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H)。LCMS m/z 560.5[M+H]⁺

[1565] 化合物345-346

[1566] 根据针对描述化合物337的方法,由中间体C211分两步制备化合物345-346(表46)。对方法的任何修改在表46和所附脚注中标识

[1567] 表46. 化合物345-346的制备方法、结构和物理化学数据

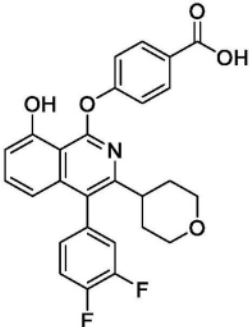
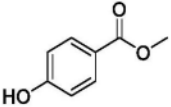
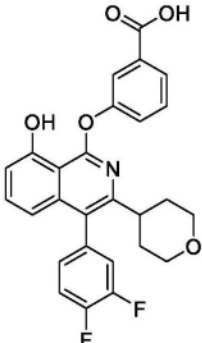
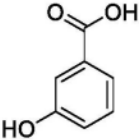
化合物	方法/产物	醇	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
[1568] 345	化合物337, 从C211 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.93 (ddd, J = 6.1, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 4.02 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.42 - 3.21 (m, 3H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H). LCMS m/z 474.2 [M+H] ⁺
[1569] 346	化合物337, 从C211 		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.33 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS m/z 496.1 [M+H] ⁺

[1570] 化合物347-348

[1571] 化合物347-348(表47) 根据针对336所述的方法分两步由中间体S35和适当的苯酚制备。对方法的任何修改在表47和所附脚注中标识。

[1572] 表47. 化合物347-348的制备方法、结构和物理化学数据

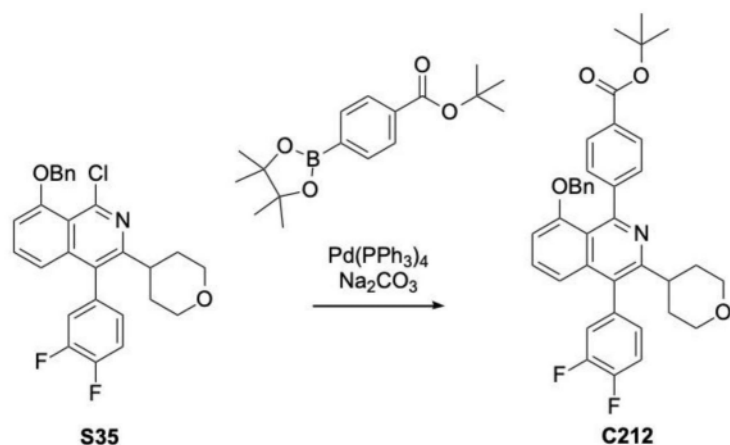
[1573]

化合物	方法/产物	苯酚	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
347	化合物 336, 从 S35 ¹ 		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 2H), 7.59 (dt, $J=11.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 1.61 (dd, $J=12.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.37 (t, $J=12.0$ Hz, 2H). LCMS m/z 478.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$
348	化合物 336, 从 S35 		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.83 (dt, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J=11.6, 8.3$ Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=8.4, 0.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.08 (td, $J=11.4, 10.9, 6.3$ Hz, 2H), 1.57 (qd, $J=12.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J=12.2$ Hz, 2H). LCMS m/z 478.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$

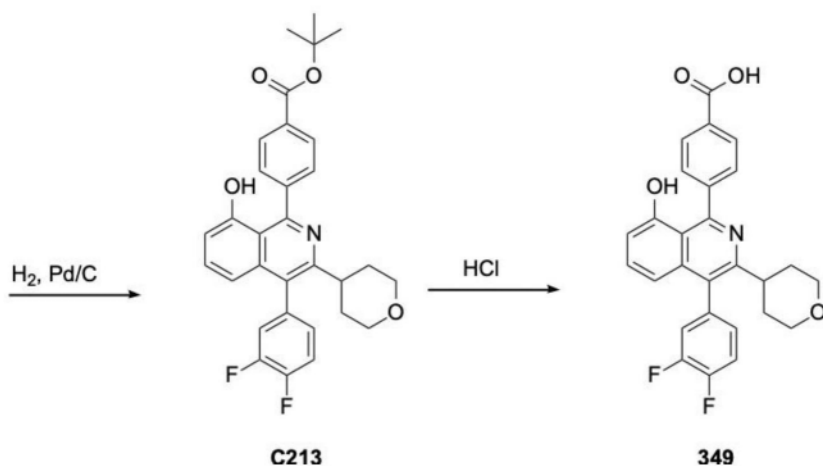
[1574] ¹·在亲核芳族取代之后和苄基醚去保护之前,用LiOH进行水解。

[1575] 化合物349

[1576] 4-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸 (349)



[1577]



[1578] 步骤1: 4-[8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸叔丁酯 (C212)

[1579] 在氮气气氛下,向S35 (67mg, 0.144mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸叔丁酯 (70mg, 0.2301mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg, 0.0086mmol) 在DMF (3.5mL) 的混合物中添加 Na_2CO_3 水溶液 (400 μL 的 2M, 0.80mmol) 并将反应在微波反应器中在 130 $^\circ\text{C}$ 下加热 1 小时。添加水并将混合物用 EtOAc 萃取。合并有机相,依次用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (10 至 100% 的 EtOAc/己烷) 纯化,得到 C212 (75mg, 86%)。LCMS m/z 608.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1580] 步骤2: 4-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸叔丁酯 (C213)

[1581] 用氢气吹扫钯/碳 (22mg 的 10% 重量/重量, 0.02067mmol) 和 C212 (75mg, 0.1234mmol) 在 MeOH (20mL) 和 EtOAc (10mL) 中的悬浮液,并在室温下搅拌 4 小时。将混合物过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (10 至 50% 的 EtOAc/己烷) 纯化,得到 C213 (40mg, 63%)。LCMS m/z 517.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$

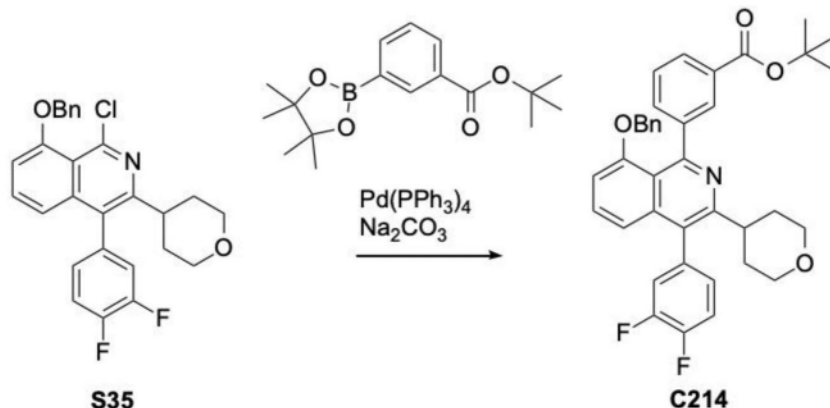
[1582] 步骤3: 4-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸 (349)

[1583] C213 (38mg, 0.0734mmol) 用 HCl (4mL 4M, 16.00mmol) 的二噁烷溶液处理,反应在微波反应器中于 80 $^\circ\text{C}$ 加热 45 分钟。浓缩混合物,残余物依次用乙腈、水、二氯甲烷和 MeOH 研磨,得到 349 (35mg, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 8.11-7.88 (m, 2H), 7.77-

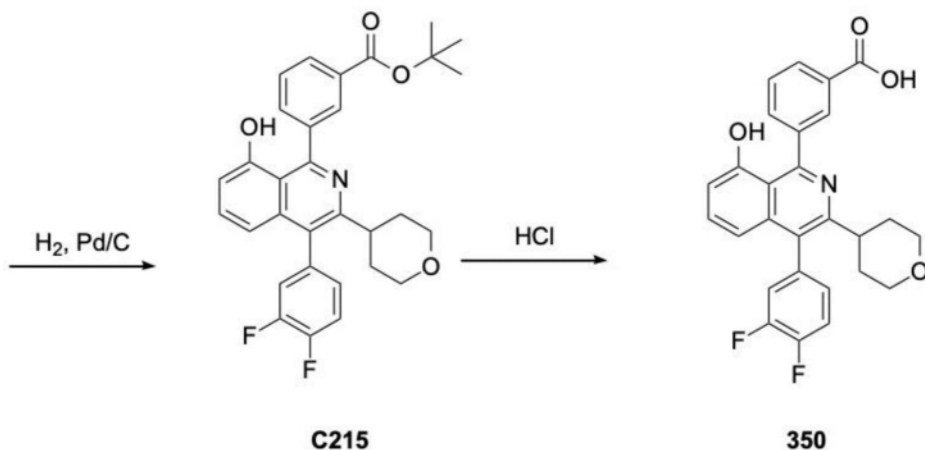
7.38 (m, 5H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.91 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=8.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 3.20 (q, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.52 (t, $J=14.5\text{Hz}$, 2H) ppm. LCMS m/z 462.37 $[M+H]^+$

[1584] 化合物350

[1585] 3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸 (350)



[1586]



[1587] 步骤1:3-[8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸叔丁酯 (C214)

[1588] 在氮气气氛下,向S35,3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸叔丁酯(71mg,0.2334mmol)和Pd(PPh₃)₄(11mg,0.009519mmol)在DMF(3.5mL)的混合物中添加Na₂CO₃水溶液(400μL的2M,0.8000mmol)并将反应在微波反应器中在130℃下加热1小时。添加水并将混合物用EtOAc萃取。合并有机相,依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(10至50%的EtOAc/己烷)纯化,得到C214(72mg,81%)。LCMS m/z 608.45 $[M+H]^+$

[1589] 步骤2:3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸叔丁酯 (C215)

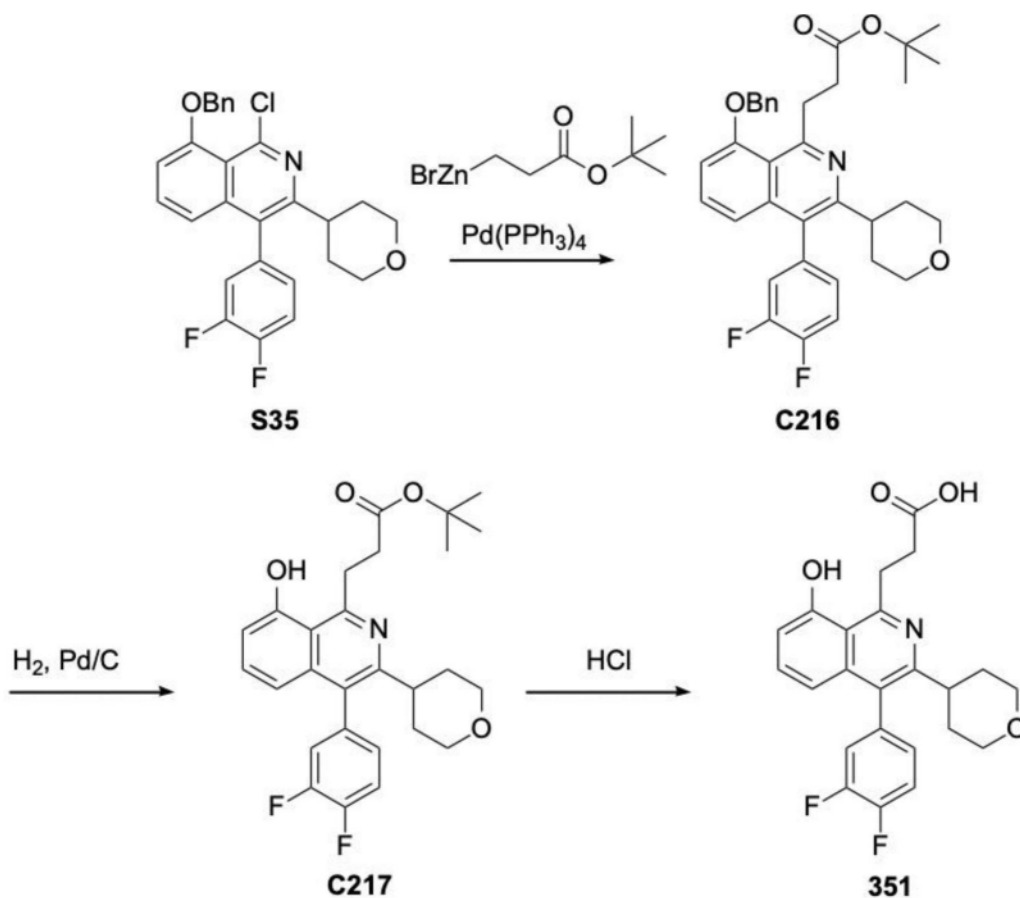
[1590] 用氢气吹扫钯/碳(21mg的10%重量/重量,0.01973mmol)和C214(72mg,0.1185mmol)在MeOH(15mL)和EtOAc(30mL)中的悬浮液,并在室温下搅拌18小时。将混合物过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(10至50%的EtOAc/己烷)纯化,得到C215(43mg,70%)。LCMS m/z 518.0 $[M+H]^+$

[1591] 步骤3:3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]苯甲酸(350)

[1592] 将C215(43mg,0.08308mmol)用HCl(2.5mL的4M,10.00mmol)的二噁烷溶液处理,并在微波反应器中在80℃下加热反应45分钟。将混合物浓缩,并通过硅胶色谱法(0至20%的MeOH/二氯甲烷)纯化,得到350(34mg,77%)¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.42(s,1H),8.07(t,J=1.7Hz,1H),8.00(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.77(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.70-7.44(m,4H),7.31-7.17(m,1H),7.00-6.87(m,1H),6.72(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),3.85(d,J=11.2Hz,2H),3.22(dd,J=11.8,7.0Hz,2H),2.85-2.68(m,1H),2.03(q,J=12.9,12.1Hz,2H),1.53(t,J=12.3Hz,2H)。LCMS m/z 462.37[M+H]⁺

[1593] 化合物351

[1594] 3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]丙酸(351)



[1599] 用氢气吹扫钯/碳(25mg的10%重量/重量, 0.02349mmol)和C216(78mg, 0.139mmol)在MeOH(20mL)和EtOAc(10mL)中的悬浮液,并在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩,得到C217(65mg, 99%)。LCMS m/z 469.98 $[M+H]^+$

[1600] 步骤3:3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-四氢吡喃-4-基-1-异喹啉基]丙酸(351)

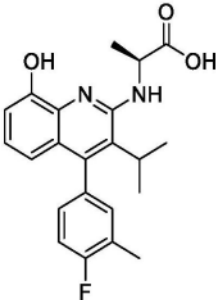
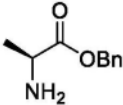
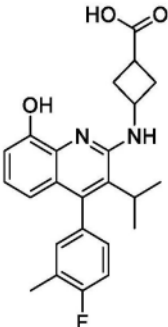
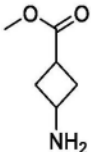
[1601] 将C217(65mg, 0.1384mmol)用HCl(4mL的4M, 16.00mmol)在二噁烷中的溶液处理,并将反应物在微波反应器中于80℃加热45分钟。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(0至20%的MeOH/二氯甲烷)纯化,得到351(50mg, 76%)。 1H NMR(300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.72(t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48-7.40(m, 1H), 7.25(dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.12(t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.03(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.82(dd, $J=8.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.02(d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 3.30(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.12-2.86(m, 3H), 2.21(q, $J=13.0, 12.4$ Hz, 2H), 1.61(d, $J=12.8$ Hz, 2H)。LCMS m/z 414.45 $[M+H]^+$

[1602] 化合物352-357

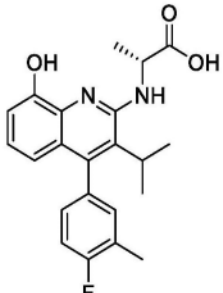
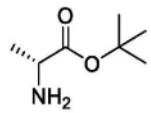
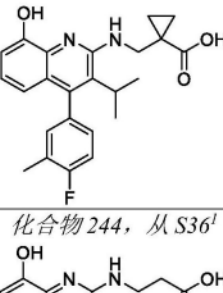
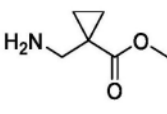
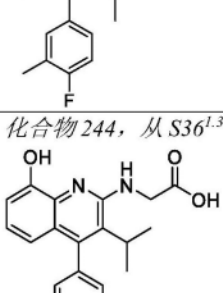
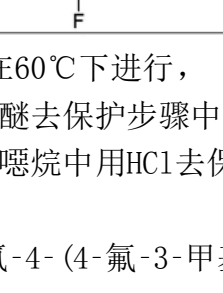
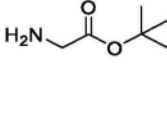
[1603] 根据针对244所述方法,由中间体S36和适当的胺分三步制备化合物352-357(表48)。对方法的任何修改在表48和所附脚注中标识。

[1604] 表48. 化合物352-357的制备方法、结构和物理化学数据

[1605]

化合物	方法/产物	胺	1H NMR; LCMS m/z $[M+H]^+$
352	化合物 244, 从 S36 ^{1,2} 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (t, $J=9.00$ Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.06 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=5.84$ Hz, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.68$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=10.0$ Hz, 6H). LCMS m/z 383 $[M+H]^+$
353	化合物 244, 从 S36 ¹ 		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.26 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.16$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.27-6.24 (m, 1H), 6.08 (bs, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.50-2.29 (m, 5H), 1.23-1.14 (m, 6H). LCMS m/z 409 $[M+H]^+$

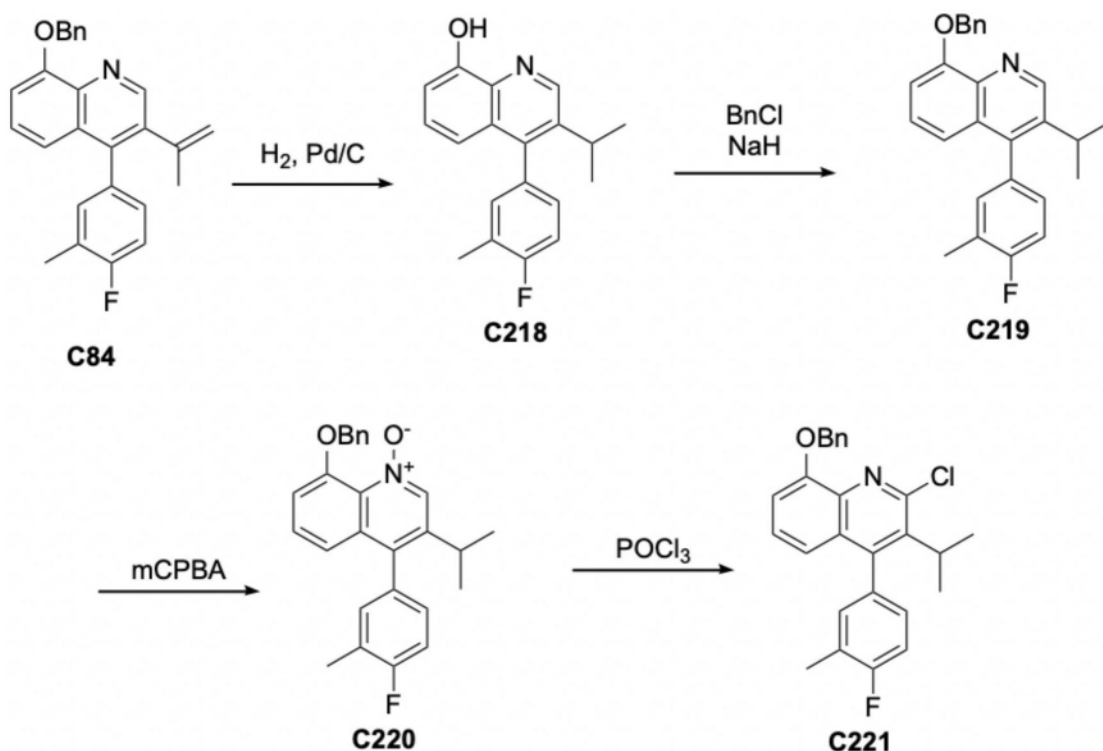
[1606]

化合物	方法/产物	胺	^1H NMR; LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
354	化合物 244, 从 S36 ^{1,3} 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.28 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 -7.12 (m, 1H), 7.12 -7.04 (m, 1H), 6.91 -6.81 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.09 -3.01 (m, 1H), 2.30 (d, J = 9.92 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.08 Hz, 3H), 1.29 -1.20 (m, 6H). LCMS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$
355	化合物 244, 从 S36 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 -7.05 (m, 1H), 6.91 -6.80 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.97 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.07 -2.97 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.25 -1.18 (m, 6H), 1.08 (d, J = 8.9 Hz, 4H). LCMS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$
356	化合物 244, 从 S36 ¹ 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 -7.29 (m, 2H), 7.23 -7.17 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.35 (bs, 1H), 3.92 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.06 -3.01 (m, 1H), 2.74 -2.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.16 -1.23 (m, 6H). LCMS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$
357	化合物 244, 从 S36 ^{1,3} 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.84 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 5.64 Hz, 1H), 6.89 -6.83 (m, 2H), 6.48 (bs, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.07 -3.00 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.16 Hz, 6H). LCMS m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1607] ¹. PyBrop胺化在60℃下进行,[1608] ². 在氢化/苄基醚去保护步骤中除去苄基酯。[1609] ³. 叔-丁酯在二噁烷中用HCl去保护。

[1610] 制备C221

[1611] 8-苄氧基-2-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉 (C221)



[1612]

[1613] 步骤1:4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉-8-醇 (C218)

[1614] 在氮气下,将Pd/C (3.9963g, 37.55mmol) 脱气到C84 (4g, 10.431mmol) 的EtOH (25mL) 溶液中。将反应用氢气吹扫并在室温下搅拌12小时。将混合物通过硅藻土短柱过滤并浓缩,得到C218 (2.8g, 89%)。LCMS m/z 296.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1615] 步骤2:8-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉 (C219)

[1616] 向C218 (1.9g, 6.4330mmol) 在DMF (7mL) 的溶液中添加NaH (643mg, 16.08mmol) 和BnCl (1.63g, 1.48mL, 12.87mmol), 并将反应在室温下搅拌12小时。用EtOAc稀释混合物, 添加水, 用盐水洗涤有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (0至50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到C219 (2.4g, 90%)。LCMS m/z 386.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1617] 步骤3:8-苄氧基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-1-氧桥-喹啉-1-鎓 (C220)

[1618] 在0℃下,向C219 (2.51g, 6.51mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 的溶液中添加m-CPBA (2.25g, 13.02mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌13小时。将混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (0至30% EtOAc/己烷) 纯化, 得到C220 (2.1g, 75%)。LCMS m/z 402.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 为灰白色固体。

[1619] 步骤4:8-苄氧基-2-氯-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-异丙基-喹啉 (C221)

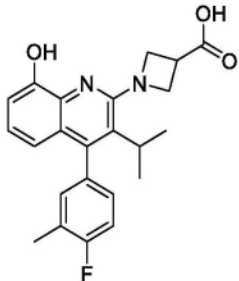
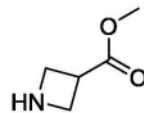
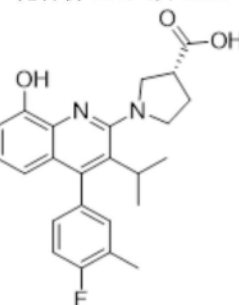
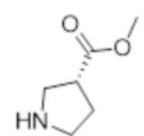
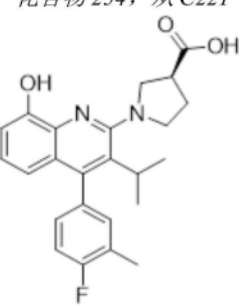
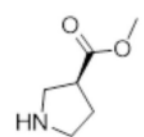
[1620] 向C220的甲苯 (2mL) 溶液中添加 POCl_3 (1.76g, 1.07mL, 11.46mmol)、然后添加DMF (8.38mg, 0.009mL, 0.115mmol), 将混合物回流2小时。将混合物浓缩, 用二氯甲烷稀释, 经 NaHCO_3 溶液的水溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (0至50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到C221 (290mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.35 (m, 5H), 7.31-7.16 (m, 3H), 6.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.05-3.25 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.28 (d, $J=6.64\text{Hz}$, 6H)。

[1621] 化合物358-360

[1622] 根据针对描述化合物254的方法, 由中间体C221分三步制备化合物358-360 (表

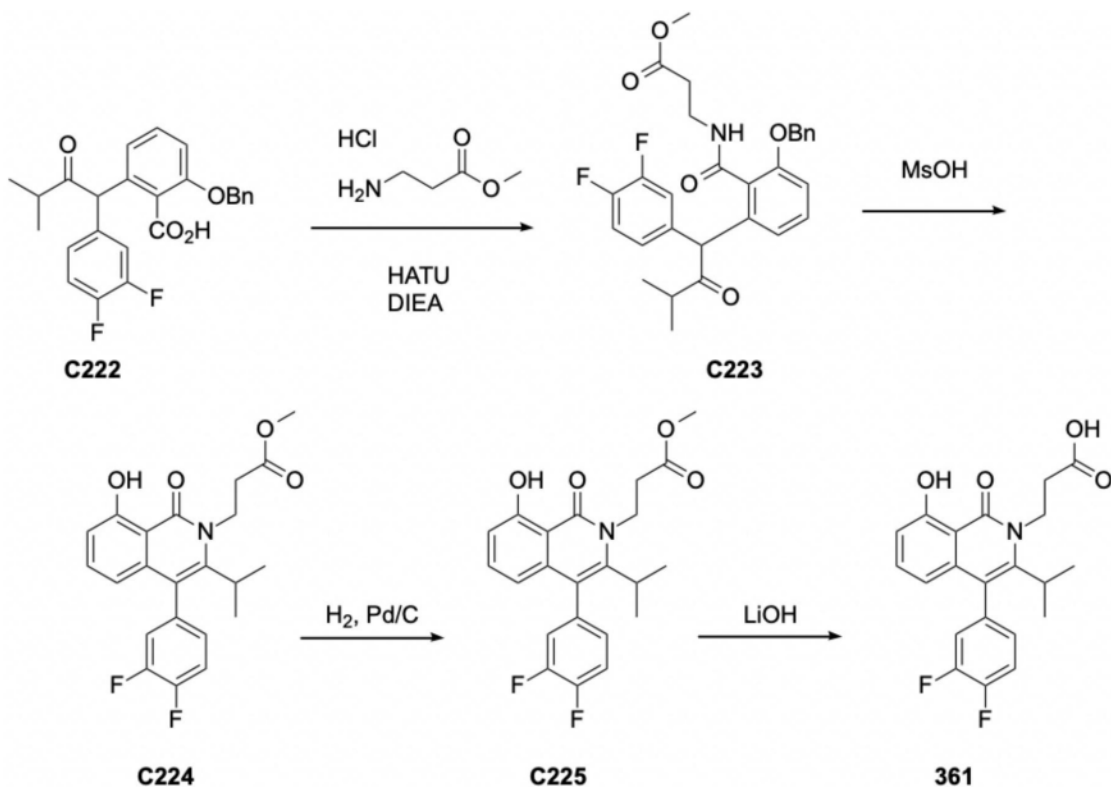
49)。对方法的任何修改在表49和所附脚注中标识。

[1623] 表49. 化合物358-360的制备方法、结构和物理化学数据

化合物	方法/产物	胺	¹ H NMR; LCMS m/z [M+H] ⁺
358	化合物 254, 从 C221 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55-8.72 (bs, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.72 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 6.88 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.16 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.00-0.97 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 394 [M+H] ⁺
359	化合物 254, 从 C221 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62-8.81 (bs, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.72 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.84 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.48 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 7.64 Hz, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 409 [M+H] ⁺
360	化合物 254, 从 C221 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75-8.97 (bs, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.64 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 7.76 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.24 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 2H), 1.07-1.00 (m, 6H). LCMS <i>m/z</i> 409 [M+H] ⁺

[1625] 化合物361

[1626] 3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-异丙基-1-氧代-2-异喹啉基]丙酸 (361)



[1627]

[1628] 步骤1:3-[[2-苄氧基-6-[1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-2-氧代-丁基]苯甲酰基]氨基]丙酸甲酯(C223)

[1629] 向C222(其使用与C133相同的方法制备)(80mg,0.1715mmol)、HATU(92mg,0.2420mmol)和3-氨基丙酸甲酯(盐酸盐)(33mg,0.2364mmol)的DMF(2mL)溶液中,加入DIEA(70μL,0.4019mmol)。将反应在室温下搅拌18小时。混合物用EtOAc稀释,用NH₄Cl的饱和水溶液洗涤,有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(50至100%EtOAc/庚烷)纯化,得到C223,为白色固体,其直接用于下一步骤。

[1630] 步骤2:3-[8-苄氧基-4-(3,4-二氟苯基)-3-异丙基-1-氧代-2-异喹啉基]丙酸甲酯(C224)

[1631] 向C223在二氯甲烷(2mL)的溶液中添加MsOH(10μL,0.1541mmol),并将反应在室温下搅拌6小时。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(50至100%EtOAc/庚烷)纯化,得到C224,其直接用于下一步骤。

[1632] 步骤3:3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-异丙基-1-氧代-2-异喹啉基]丙酸甲酯(C225)

[1633] 在惰性气氛下,向装有钯/碳(9mg,0.0086mmol)的小瓶中添加C224在MeOH(8mL)中的溶液,用H₂吹扫小瓶,并将反应在室温下搅拌18小时。混合物通过Celite®短柱过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0至30%EtOAc/庚烷)纯化,得到C225(2.2mg,三步收率3%)。

[1634] 步骤4:3-[4-(3,4-二氟苯基)-8-羟基-3-异丙基-1-氧代-2-异喹啉基]丙酸(361)

[1635] 向C225在THF(1.2mL)、MeOH(0.4mL)、H₂O(0.4mL)、LiOH(4mg,0.167mmol)的混合物的溶液中添加,并将反应在室温下搅拌1小时。添加1M HCl的水溶液以将pH调节至约3,用二氯甲烷萃取水相,然后浓缩,得到361(2.6mg,4%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.57-7.51(m, 2H), 7.37-7.23(m, 2H), 7.12-7.05(m, 1H), 6.95-6.89(m, 1H), 3.88(p, J=6.8Hz, 1H), 3.41-

3.22 (m, 12H), 2.28 (ddd, J=9.5, 6.3, 5.2 Hz, 2H), 1.10 (dd, J=6.8, 6.0 Hz, 6H)。LCMS m/z 388.44 [M+H]⁺

[1636] 用于检测和测量化合物的AAT调节剂性质的测定

[1637] A. AAT功能测定 (MSD测定NL20-SI细胞系)

[1638] α-1抗胰蛋白酶 (AAT) 是通过与酶共价结合而使酶灭活的SERPIN (丝氨酸蛋白酶抑制剂)。通过测定AAT与人中性粒细胞弹性蛋白酶 (hNE) 形成不可逆复合物的能力, 该测定测量了在公开的化合物1-361存在下样品中功能活性AAT的量。在实践中, 将样品 (细胞上清液、血液样品或其他) 与过量的hNE一起温育, 以使得能够与样品中的所有功能性AAT形成AAT-弹性蛋白酶复合物。然后将该复合物捕获到涂覆有抗AAT抗体的微孔板上。用标记的抗弹性蛋白酶抗体检测捕获到板上的复合物, 并使用跨越样品中存在的浓度范围的一组AAT标准品进行定量。使用Meso Scale Discovery (MSD) 板阅读器、磺基标签标记和微孔板来提供高灵敏度和宽动态范围。

[1639] 材料:

试剂/板	浓度
山羊抗人 α-1-抗胰蛋白酶	在 1 mg/mL 下的 1 mL
多克隆抗体	
以磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的 5 μg/mL 使用	
人中性粒细胞弹性蛋白酶	100 μg 冻干
以 3.4 μM (0.1 mg + 1 mL PBS) 储存	
以 MSD 测定缓冲液(1%牛血清白蛋白(BSA))中的 1 μg/mL (34nm) 起作用	
小鼠抗人中性粒细胞弹性蛋白酶单克隆抗体	900 μg/mL
使用 MSD Gold 磺基标记的 N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯在 12:1 下进行磺基	
标记; 以 MSD 测定缓冲液(1% BSA)中的 0.45 μg/mL 使用	
M-AAT (α-1-抗胰蛋白酶)	5 mg 冻干
MSD 封闭剂 A (BSA)	250 mL
用于封闭的 PBS 中的 5% 溶液	
用于测定缓冲液的 PBS 中的 1% 溶液	
具有表面活性剂的 MSD 读取缓冲液 T (4X)	1 L 或 250 mL
MSD 384 高粘合板	
用于稀释 384 孔板的聚丙烯	
组织培养处理的黑孔 384 孔板	

[1641] 仪器:

[1642] Meso Sector S600

[1643] Bravo

[1644] 洗涤器分配器

[1645] Multidrop Combi

[1646] 测定方案

[1647] 第1天细胞培养

[1648] 1. 收获在含有Pen/Strep (P/S) 的OptiMEM™中表达人Z-AAT的NL20人支气管上皮细胞

[1649] 2. 在30μL中以16,000个细胞/孔接种(384孔板)

[1650] 3. 将板离心短暂加速(1200rpm)并置于37℃培养箱中过夜

[1651] 第2天: 化合物添加和用捕获抗体涂覆板

- [1652] 化合物添加:
- [1653] 1. 在通风柜中使用multidrop Combi将40μL具有多西环素(1:1000原液=0.1μM最终)的OptiMEM™(P/S)分配到化合物板的每个孔中
- [1654] 2. 从培养箱中取出细胞板, 翻转/吸干并立即带到Bravo以转移化合物
- [1655] 3. 将板放回培养箱中过夜
- [1656] 涂覆MSD板
- [1657] 1. 将捕获抗体(多克隆山羊抗AAT)以PBS(无BSA)稀释至5μg/mL(1:200)。
- [1658] 2. 使用装备有标准盒的Multidrop将25μL稀释的捕获抗体分配到MSD 384-孔高结合板的所有孔中。
- [1659] 3. 在4℃下孵育过夜
- [1660] 制备封闭剂A(BSA)溶液
- [1661] 1. 遵循制造商的说明来制备5%MSD封闭剂A(BSA)溶液。
- [1662] 2. 根据需要, 将PBS中的5%MSD封闭剂A进一步稀释至1%(封闭剂A)。
- [1663] 第3天: 运行MSD测定
- [1664] 封闭板
- [1665] 1. 用50μL洗涤缓冲液(PBS+0.5%Tween 20)洗涤平1x, 并添加35μL 5%封闭剂A缓冲液以封闭在洗涤器分配器上的非特异性结合
- [1666] 2. 在振动器上将板以600rpm旋转1小时
- [1667] 准备M-AAT标准品
- [1668] 1. 把M-AAT原液以1%BSA封闭剂A(储存在-70℃下)稀释到1.6μg/mL; 然后以1%封闭剂A制备12x1:2系列稀释液
- [1669] 2. MSD板上的最高起始终浓度为320ng/mL。这些稀释度对应于320、160、80、40、20、10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156ng/mL的浓度。
- [1670] 稀释板
- [1671] 1. 使用Multidrop Combi将80μL的1%测定缓冲液添加到除了第1/24列(标准品)的所有孔
- [1672] 2. 向第1列和第24列中添加稀释的标准品
- [1673] 3. 将稀释板1200rpm短暂离心
- [1674] 细胞板
- [1675] 1. 在通风柜中使用16针抽吸器从细胞板上抽吸含有标准品的列
- [1676] 制备人中性粒细胞弹性蛋白酶(hNE)
- [1677] 1. 通过在1%封闭剂A中稀释来制备1μg/mL人中性粒细胞弹性蛋白酶。
- [1678] a. 小100μg管-添加1mL PBS(100μg/mL)
- [1679] i. 然后可以将此在1%测定缓冲液中1:100稀释至最终1μg/mL浓度
- [1680] MSD-添加hNE(20μL/孔)
- [1681] 1. 在将MSD板封闭至少1小时后, 用50μL洗涤缓冲液(PBS+0.5%Tween 20)洗涤板1x并且然后将20μL hNE添加到每个孔中
- [1682] Bravo-细胞板-稀释板-MSD板
- [1683] 使用Bravo从细胞板抽吸10μL, 将其转移到稀释板(9倍稀释)

- [1684] 1. 混合25μL 3x, 然后抽吸5μL, 转移到MSD板 (5倍稀释)
- [1685] 2. 混合10μL 3x。总稀释度为45倍。
- [1686] 3. 将板以600rpm振摇1.5小时
- [1687] 添加功能检测hNE抗体
- [1688] 1. 用洗涤缓冲液洗涤板1X
- [1689] 2. 使用洗涤器/分配器将在1%封闭剂A中稀释至0.45μg/mL (1:2000) 的25μL磺基标记的抗弹性蛋白酶(单克隆小鼠抗弹性蛋白酶) 添加到功能活性MSD板的所有孔中
- [1690] 注意: 必须确定每批新的标记抗体的足够信号所需的稀释度。
- [1691] 3. 在室温下孵育, 在600rpm下振摇1小时。
- [1692] 最终洗涤和MSD成像仪读数
- [1693] 1. 将板洗涤1x, 并将25μL洗涤缓冲液添加到板中。
- [1694] 2. 制备2x读取缓冲液
- [1695] 3. 从MSD板上除去洗涤缓冲液
- [1696] 4. 使用Bravo将35μL 2x读取缓冲液转移到MSD板中, 并立即对MSD进行读取
- [1697] MSD Discovery Workbench 4.0软件中的数据分析和EC₅₀值使用Genedata确定。
- [1698] B. 生化分析 (Z-AAT弹性蛋白酶活性测定)
- [1699] 该测定使用纯化的Z-AAT和纯化的人中性粒细胞弹性蛋白酶 (hNE) 测量了化合物1-361对Z-AAT SERPIN活性的调节。通常, 当活性单体Z-AAT遇到蛋白酶诸如胰蛋白酶或弹性蛋白酶时, 它形成1:1共价“自杀”复合物, 其中AAT和蛋白酶都不可逆地被灭活。然而, 化合物与Z-AAT结合可导致SERPIN活性降低。在此类情况下, 当蛋白酶遇到化合物结合的Z-AAT时, 所述蛋白酶切割并灭活Z-AAT, 而其本身没有被灭活。
- [1700] 材料
- [1701] 试剂
- [1702] PBS缓冲液 (培养基配制) +0.01%BRIJ35洗涤剂 (Calbiochem目录号203728)
- [1703] Opti-MEM培养基 (Fisher 11058-021)
- [1704] 人中性粒细胞弹性蛋白酶 (hNE, Athens Research#16-14-051200)
- [1705] 以50mM乙酸钠、pH 5.5、150mM NaCl制备的3.4μM原液 (0.1mg/mL), 储存在-80℃下
- [1706] 弹性蛋白酶底物V (ES V, 荧光肽底物MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem目录号324740)
- [1707] DMSO中的20mM原液, 储存在-20℃下
- [1708] 从人血浆中纯化的Z-AAT蛋白;
- [1709] 来自患者#061-SSN的12.9μM (0.67mg/mL) Z-AAT Vertex Cambridge样品4942, 储存在-80℃下
- [1710] 板
- [1711] Corning 4511 (384孔黑色低容量)
- [1712] 仪器
- [1713] PerkinElmer® EnVision™
- [1714] 测定方案
- [1715] Z-AAT与化合物的预孵育

[1716] 1.将7.5μL的Z-AAT (20nM) 与化合物1-361在GCA板中在室温下孵育1小时

[1717] hNE的添加

[1718] 1.将7.5ul HNE溶液 (在PBS+0.01%BRIJ35中的3nM) 添加到GCA板中

[1719] 2.将板孵育30分钟以允许Z-AAT/HNE自杀复合物形成。

[1720] 在PE Envision上添加底物并读取板

[1721] 1.将7.5μL底物 (在PBS+0.01%BRIJ35中的弹性蛋白酶底物 (ES V) 的300μM溶液) 分配到GCA板的每个孔中

[1722] 2.立即在Envision上读取。

[1723] C. 化合物1-361的EC₅₀和Z-AAT弹性蛋白酶活性数据

[1724] 式(I) 化合物可用作AAT活性的调节剂。下表50示出了使用上文部分A中描述的程
序得到的化合物1-361的EC₅₀。下表50还提供了使用上文部分B中描述的程
序得到的Z-AAT弹性蛋白酶活性。在下表50中, 下列含义适用: 对于EC₅₀和IC₅₀: “+++”表示<1.2μM; “++”意指在
1.2μM与3.0μM之间; “+”意指大于3.0μM; “N/A”意指活性未评估。对于IC₅₀, “N.D.”意指在30μ
M未检测到活性。

[1725] 表50. 化合物1-361的EC₅₀和IC₅₀数据

[1726]

化合物编号	NL20 功能性 EC ₅₀ (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC ₅₀ (μM)
1	+	N.D.
2	+	N.D.
3	++	+
4	+++	+++
5	+++	+
6	+++	++
7	++	N.D.
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	++	+
12	+++	+
13	+	N.D.
14	+++	+++
15	++	+
16	+++	+++
17	+	N.D.

[1727]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
18	++	N.D.
19	++	+
20	+++	N.D.
21	+++	+++
22	+++	+++
23	++	++
24	+++	+++
25	+	N.D.
26	+	N.D.
27	+	+++
28	++	+
29	+	N.D.
30	+	++
31	+	+
32	+	+
33	++	+
34	++	N.D.
35	+++	+
36	+++	+
37	+++	+++
38	++	N.D.
39	+++	+++
40	+	N.D.
41	+	+++
42	+	N.D.
43	+	N.D.
44	+	+
45	+++	+++
46	+++	+
47	+++	+++
48	+++	N.D.
49	+++	+++
50	+++	+
51	+++	N.D.
52	++	N.D.
53	+++	+
54	+++	+
55	++	+
56	+++	++
57	+++	+++
58	+++	N.D.
59	++	+++
60	++	+
61	++	+
62	+	N.D.
63	+	+
64	+	N.D.
65	+++	+
66	+	N.D.
67	++	+
68	+++	+
69	+++	++
70	+	N.D.
71	++	+

[1728]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
72	++	N.D.
73	++	+
74	+	N.D.
75	+	N.D.
76	+	N.D.
77	+	N.D.
78	+	N.D.
79	++	N.D.
80	+++	+
81	+++	+
82	++	+
83	++	N.D.
84	+++	+
85	+++	+
86	++	+
87	++	+
88	++	+
89	+++	+
90	++	+
91	+	N.D.
92	+	N.D.
93	+	N.D.
94	++	N.D.
95	+	N.D.
96	+	N.D.
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	+
100	+++	+
101	+++	++
102	+++	N.D.
103	++	N.D.
104	++	N.D.
105	+	N.D.
106	++	+
107	++	+
108	++	+
109	++	+
110	+++	+++
111	+++	+
112	+++	+
113	++	+
114	+	N.D.
115	+	N.D.
116	+	N.D.
117	+	N.D.
118	+++	++
119	+++	+
120	+++	+
121	+	N.D.
122	+++	N.D.
123	++	N.D.
124	+++	+
125	+++	+

[1729]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
126	+	N.D.
127	+++	+++
128	++	N.D.
129	+++	N.D.
130	++	N.D.
131	++	N.D.
132	++	+
133	++	N.D.
134	+++	N.D.
135	+++	+
136	+	N.D.
137	++	N.D.
138	++	N.D.
139	++	N.D.
140	+	N.D.
141	+	+
142	+++	+
143	+	N.D.
144	+	N.D.
145	+	N.D.
146	+	N.D.
147	++	N.D.
148	+	N.D.
149	+	N.D.
150	+	N.D.
151	+	N.D.
152	+	N.D.
153	+	N.D.
154	+	N.D.
155	+	N.D.
156	+	N.D.
157	+	N.D.
158	+	N.D.
159	+	N.D.
160	+	N.D.
161	+	N.D.
162	+	N.D.
163	+	N.D.
164	+	N.D.
165	++	N.D.
166	+++	+++
167	++	N.D.
168	+	N.D.
169	++	+
170	+	N.D.
171	+	N.D.
172	+	N.D.
173	+++	+
174	++	N.D.
175	+	+
176	+	N.D.
177	+	N.D.
178	+	N.D.
179	+	N.D.

[1730]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
180	+	N.D.
181	+	N.D.
182	+++	++
183	+++	N.D.
184	+++	N.D.
185	+++	N.D.
186	+	N.D.
187	+++	N.D.
188	+++	++
189	+++	+
190	++	N.D.
191	+	N.D.
192	++	N.D.
193	++	N.D.
194	++	N.D.
195	+	N.D.
196	+	N.D.
197	+	+
198	++	+
199	+	N.D.
200	+	N.D.
201	+++	++
202	+++	+
203	++	+
204	+	N.D.
205	+++	++
206	+	N.D.
207	+	N.D.
208	++	N.D.
209	+	N.D.
210	+++	N.D.
211	+	N.D.
212	++	N.D.
213	+++	+
214	+	N.D.
215	++	N.D.
216	+++	+
217	+++	+
218	+++	+
219	++	N.D.
220	+++	+
221	++	N.D.
222	+	N.D.
223	+	+
224	+	+
225	+	+
226	+	N.D.
227	+	+
228	+	N.D.
229	+	N.D.
230	+	N.D.
231	+	N.D.
232	+	N.D.
233	+	N.D.

[1731]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
234	++	+++
235	+	N.D.
236	+++	N.D.
237	+	+
238	++	+
239	++	N.D.
240	+++	N.D.
241	+++	+
242	+++	+++
243	++	N.D.
244	++	+
245	+++	+
246	+++	+++
247	+++	+
248	+	+
249	++	+
250	+	N.D.
251	+	N.D.
252	++	N.D.
253	+++	+++
254	+++	++
255	++	+++
256	+++	+++
257	+++	++
258	+++	+++
259	+++	+++
260	+++	+
261	+++	N.D.
262	+++	+
263	++	+
264	+++	++
265	+++	+
266	+++	++
267	+++	+++
268	+++	+++
269	+++	++
270	+++	++
271	+	N.D.
272	++	N.D.
273	+++	+
274	+++	N.D.
275	++	N.D.
276	+++	+
277	+++	N.D.
278	++	+
279	+++	+++
280	+++	+
281	++	+
282	+	N.D.
283	+++	N.D.
284	+++	N.D.
285	++	+
286	++	+
287	++	N.D.

[1732]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
288	++	++
289	+	+
290	+	N.D.
291	+	+
292	+	N.D.
293	++	+
294	+	N.D.
295	+	N.D.
296	+	N.D.
297	+	N.D.
298	+	N.D.
299	+	N.D.
300	+	N.D.
301	+	N.D.
302	+++	+
303	++	+
304	+	N.D.
305	+	N.D.
306	+	N.D.
307	+	+
308	+	+
309	++	+
310	++	N.D.
311	++	N.D.
312	+	+
313	+	N.D.
314	+++	N.D.
315	++	N.D.
316	+	N.D.
317	+	N.D.
318	++	N.D.
319	++	N.D.
320	+	N.D.
321	+	N.D.
322	+	+
323	+++	N.D.
324	++	N.D.
325	+	+
326	+	N.D.
327	+	+
328	+	+
329	+	N.D.
330	+	+
331	+	N.D.
332	+	N.D.
333	+++	+
334	++	N.D.
335	+++	+
336	+++	+
337	+++	N.D.
338	++	N.D.
339	++	N.D.
340	+	N.D.
341	++	N.D.

[1733]

化合物编号	NL20 功能性 EC50 (μM)	Z-AAT 弹性蛋白酶活性 IC50 (μM)
342	+	N.D.
343	+++	N.D.
344	+++	N.D.
345	+++	N.D.
346	+++	+
347	+++	N.D.
348	++	N.D.
349	++	N.D.
350	+	N.D.
351	++	N.D.
352	++	N.D.
353	+	N.D.
354	+	N.D.
355	++	N.D.
356	+	N.D.
357	+	N.D.
388	++	N.D.
359	++	N.D.
360	+	N.D.
361	+	N.D.

[1734] 其他实施方案

[1735] 该描述仅提供所公开主题的示例性实施方案。本领域技术人员将从本公开和从所附权利要求书中容易地认识到,在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下,可在其中进行各种改变、修改和变化。