



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105008347 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 28

(21) 申请号 201480013580. 6

(22) 申请日 2014. 03. 10

(30) 优先权数据

61/775735 2013. 03. 11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/022264 2014. 03. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/143609 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 H. 芬莱 A. K. 阿迪斯钱 N. K. 洪迪

P. 古纳加 J. 罗伊德

P. 斯里尼瓦苏

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李连涛 万雪松

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 405/14(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 405/04(2006. 01)

C07D 405/12(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

A61P 9/06(2006. 01)

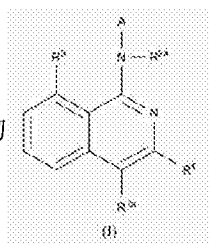
权利要求书4页 说明书111页

(54) 发明名称

作为钾离子通道抑制剂的异喹啉类化合物

(57) 摘要

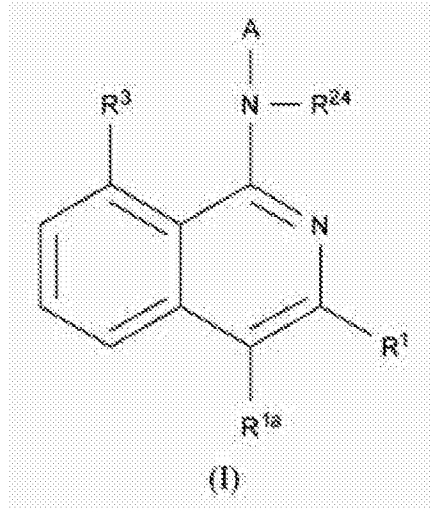
本发明涉及式 (I) 化合物



其

中 A、R¹、R^{1a}、R³和 R²⁴如说明书中所述。所述化合物用作钾通道功能抑制剂并用于治疗 and 预防心律不齐、I_{Kur}⁻ 相关疾病及由离子通道功能介导的其它疾病。

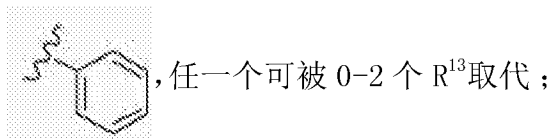
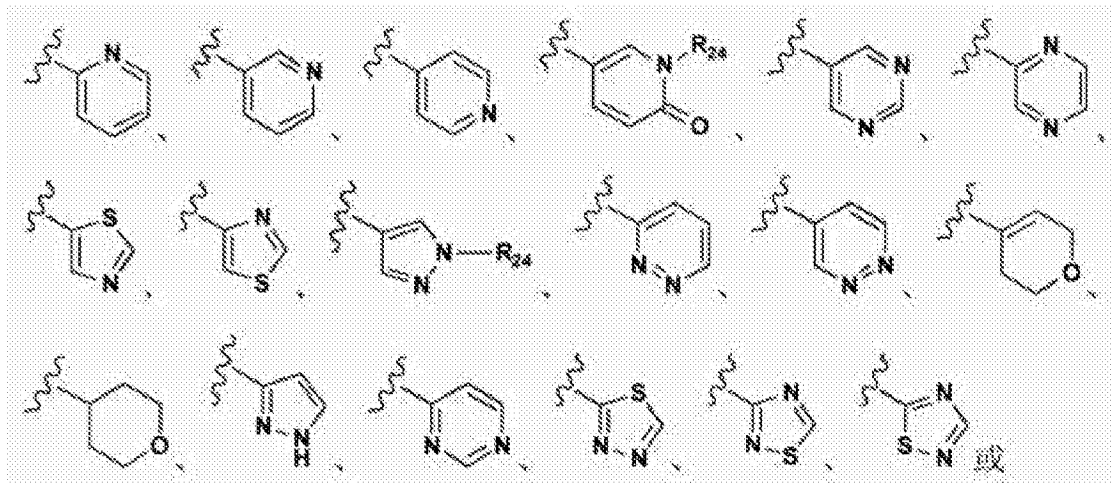
1. 式 (I) 化合物



或其盐, 其中 :

A 是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;

R^1 或 R^{1a} 之一是被 1-2 个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{3-10} 环烷基, 其中所述环烷基可被 0-2 个 R^{13} 取代 ; 或



R^1 或 R^{1a} 的另一个是氢、 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-CH_3$ 、氰基、或卤素 ;

R^2 是苯基、环戊基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基或噻唑基, 任一个被 0-2 个 R^{2a} 取代 ;

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4- 至 12- 元杂芳基、4- 至 12- 元杂环基、4- 至 12- 元杂芳基 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、

$-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NCOR^{14}$ ，其中所述烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0-2 个 R^{14a} 取代；并且所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；

R^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡喃基或四氢吡喃基，任一个可被 0-1 个 R^{3a} 取代；

R^{3a} 是卤素、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或吗啉基；

R^{13} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4- 至 12- 元杂芳基、4- 至 12- 元杂环基、4- 至 12- 元杂芳基 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 、 $-NCOR^{14}$ 或 OR^{14} ，其中所述烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0-2 个 R^{14a} 取代；并且所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4- 至 12- 元杂芳基或 4- 至 12- 元杂环基，其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0-3 个 R^{14a} 取代，并且所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；或

另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被 0 至 1 个 R^{14a} 取代且任选含有 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子；

R^{14a} 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、4- 至 12- 元杂芳基、4- 至 12- 元杂环基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{25}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{24}R^{24}$ 、 $-COR^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-NR^{24}CO_2R^{24}$ 、 $-SO_2NR^{24}R^{24}$ 或 C_{6-10} 芳基 C_{1-10} 烷基，其中所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

m 是 0-4；

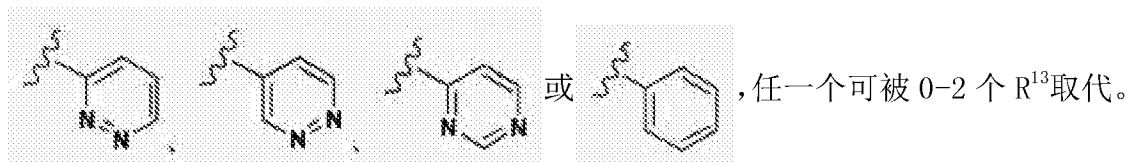
n 是 0-4；和

n-1 是 2-4。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐，其中：

R^1 或 R^{1a} 之一是被 1-2 个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基，其中所述环烷基可被 0-2 个 R^{13} 取代；或





3. 权利要求 1-2 的化合物或其盐, 其中 :

R¹³在每次出现时独立地为 H、-OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、苯基或 4- 至 12- 元杂芳基, 其中所述杂芳基选自四唑基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}、-NR¹⁴COR¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴或 -NR¹⁴R¹⁴, 其中所述烷基、环烷基、苯基和杂芳基可被 0-2 个 R^{14a}取代; 并且所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成;

R¹⁴在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆环烷基或苯基, 其中所述烷基、环烷基和苯基可被 0-3 个 R^{14a}取代; 或

另一选择为, 两个 R^{14b}与它们所连接的原子一起形成环状环, 其中该环状环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基并且可被 0 至 1 个 C₁₋₆烷基取代; 和

R^{14a}在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、苯基或 C₃₋₆环烷基。

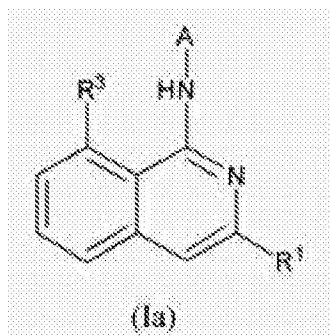
4. 权利要求 1-3 的化合物或其盐, 其中 :

A 是 -(CH₂)_m-R²、-CH(R²⁶)-R²、-(CH₂)_{n-1}-O-R²、-(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-R²、-CH(R²⁶)-CO₂-R²或 -(CH₂)_{n-1}-NR²⁵-CO₂-R²;

R² 是苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基或吡啶酮基, 任一个被 0-2 个 R^{2a}取代; 和

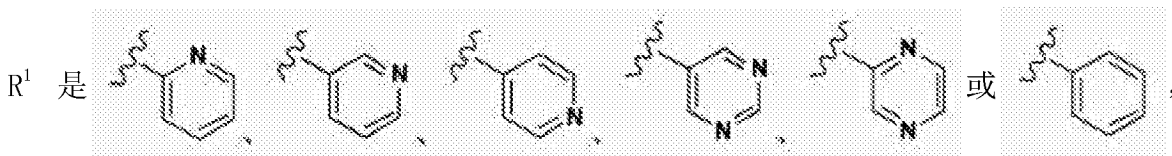
R^{2a}在每次出现时独立地为 H、-OH、F、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆烷氧基、或 -SO₂NR¹⁴R¹⁴。

5. 权利要求 1-4 的化合物, 其中所述化合物是式 (Ia) 化合物或其盐,



6. 权利要求 1-5 的化合物或其盐, 其中 :

R¹ 是被 1-2 个 -OH 取代的 C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₁₀环烷基, 其中所述环烷基可被 0-1 个 R¹³取代; 或



任一个可被 0-2 个 R¹³取代。

7. 权利要求 1-6 的化合物, 其中 :

R¹³在每次出现时独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或 4- 至 12- 元杂芳基, 其中所述杂芳基选自四

唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 或 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, 其中所述烷基和杂芳基可被 0-2 个 R^{14a} 取代;


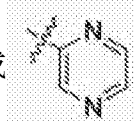
R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_3-6 环烷基或苯基, 其中所述烷基、环烷基和苯基可被 0-3 个 R^{14a} 取代; 或

两个 R^{14b} 与它们所连接的原子一起形成环状环, 其中该环状环是吗啉基并且可被 0 至 1 个 C_{1-6} 烷基取代; 和

R^{14a} 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_3-6 环烷基。

8. 权利要求 1-7 的化合物或其盐, 其中:

A 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^2$;

R^2 是苯基、 或 , 任一个被 0 至 1 个 R^{2a} 取代; 并且

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-\text{OH}$ 、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基或 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 。

9. 权利要求 1-3 的化合物或其盐, 其中:

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_3-6 环烷基或苯基;

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_3-6 环烷基或苯基; 和

R_{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_3-6 环烷基或苯基。

10. 一种化合物、其对映异构体、非对映异构体或盐, 所述化合物选自实施例的化合物。

11. 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的至少一种权利要求 1-10 的化合物。

12. 权利要求 11 的药物组合物, 进一步包含至少一种其它的治疗剂。

13. 治疗心律不齐的方法, 包括给需要此治疗的患者施用有效量的至少一种权利要求 1 至 10 中任一项的化合物。

14. 控制心率的方法, 包括给需要此治疗的患者施用有效量的至少一种权利要求 1 至 10 中任一项的化合物。

15. 治疗 I_{Kur} - 相关病症的方法, 包括给需要此治疗的患者施用有效量的至少一种权利要求 1 至 10 中任一项的化合物。

作为钾离子通道抑制剂的异喹啉类化合物

[0001] 【相关申请的交叉引用】

本申请要求 2013 年 3 月 11 日提出申请的第 61/775,735 号美国临时申请的优先权,该申请的内容以引用方式并入本文中。

[0002] 【技术领域】

本发明提供可用作钾通道功能抑制剂(尤其是电压门控 K^+ 通道的 K_v1 亚族抑制剂,更尤其是 $K_v1.5$ 通道(已将其与超快速激活延迟整流 K^+ 电流 I_{Kur} 关联)和/或 $K_v1.3$ 通道和/或 $K_v1.1$ 通道的抑制剂)的异喹啉类化合物以及含有这些化合物的药物组合物。本发明进一步提供使用这些化合物治疗和预防心律不齐、 I_{Kur} - 相关疾病及由离子通道功能介导的其它疾病的方法。

[0003] 【背景技术】

据信超快速激活延迟整流 K^+ 电流 (I_{Kur}) 代表指定为 $K_v1.5$ 的克隆 (cloned) 钾通道的天然对应物,且尽管存在于人类心房中,但其似乎不存在于人类心室中。此外,由于其激活的快速性和受限的缓慢失活,据信 I_{Kur} 显著地促成人类心房中的再极化。因此, I_{Kur} 的特异性阻断剂(其是阻断 $K_v1.5$ 的化合物)可通过减缓人类心房中的再极化以延长不应性来克服其它化合物的缺点,且不会引起心室再极化的延迟(其是在去极化后导致心律不齐的原因)及在用现行 III 类抗心律不齐剂治疗期间观察到的获得性长 QT 综合征。(III 类抗心律不齐剂是引起作用电位持续时间选择性延长而无显著心脏抑制的药物)。

[0004] 已表明免疫调节异常存在于很多种自体免疫和慢性炎症性疾病中,包括全身性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I 型和 II 型糖尿病、炎性肠病、胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、多发性硬化和其它疾病,例如克罗恩氏病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、类肉瘤病、牛皮癣、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病 (Graves ophthalmopathy) 和哮喘。尽管所述疾病中每一种的潜在发病机制可能不同,但其皆出现多种自体抗体和自反应性淋巴球。这种自反应性可部分地归因于丧失自我平衡性控制,正常免疫系统在该控制下运作。类似地,在骨髓或器官移植后,淋巴球识别外来组织抗原并开始产生导致移植物排斥或移植物对宿主排斥的免疫介质。

[0005] 自体免疫或排斥过程的一个最终结果是由炎症细胞及其所释放的介质引起的组织破坏。例如 NSAID 类抗炎药主要通过阻断所述介质的作用或分泌而起作用,但不会改变该疾病的免疫学基础。另一方面,例如环磷酰胺类细胞毒性剂以停止正常免疫反应和自体免疫反应二者的非特异性方式起作用。实际上,用这些非特异性免疫抑制剂治疗的患者死于感染的可能性与其死于其自体免疫疾病的可能性一样高。

[0006] 1983 年经 US FDA 批准的环孢菌素 A 目前是由于预防移植器官排斥的主要药物。在 1993 年,FK-506 (PROGRAF®) 经 US FDA 批准用于预防肝移植的排斥。环孢菌素 A 和 FK-506 通过抑制机体的免疫系统动员其巨大的天然保护剂库以排斥移植物的外来蛋白质起作用。在 1994 年,环孢菌素 A 经 US FDA 批准用于治疗严重牛皮癣并被欧洲管理机构批准用于治疗异位性皮炎。尽管这些药物在对抗移植物排斥方面有效,但已知环孢菌素 A 及 FK-506 引起多种不良的副作用,包括肾毒性、神经毒性及胃肠不适。因此,仍有待研发没有

这些副作用的选择性免疫抑制剂。如本申请所述的钾通道抑制剂有希望成为这一问题的解决方案,这是由于 $K_v1.3$ 的抑制剂(例如)有免疫抑制性。参见 Wulff 等人,“Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders,” *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 6(5):640-647 (2003 年 9 月);Shah 等人,“Immunosuppressive effects of a $K_v1.3$ inhibitor,” *Cell Immunol.*, 221(2):100-106 (2003 年 2 月);Hanson 等人,“UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the $K_v1.3$ voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation,” *Br. J. Pharmacol.*, 126(8): 1707-1716 (1999 年 4 月)。

[0007] $K_v1.5$ 和其它 $K_v1.x$ 通道的抑制剂刺激胃肠运动。因此,相信本发明化合物可用于治疗胃肠动力障碍,例如反流性食道炎。参见 Frey 等人,“Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine,” *Neurogastroenterol. Motil.*, 12(6):509-516 (2000 年 12 月);Hatton 等人,“Functional and molecular expression of a voltage-dependent K(+) channel ($K_v1.1$) in interstitial cells of Cajal,” *J. Physiol.*, 533(Pt 2):315-327 (2001 年 6 月 1 日);Vianna-Jorge 等人,“Shaker-type K_v1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system,” *Br. J. Pharmacol.*, 138(1):57-62 (2003 年 1 月);Koh 等人,“Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle,” *J. Physiol.*, 515(Pt. 2):475-487 (1999 年 3 月 1 日)。

[0008] $K_v1.5$ 的抑制剂松弛肺动脉平滑肌。因此,相信本发明化合物可用于治疗高血压并改进血管健康。参见 Davies 等人,“ K_v channel subunit expression in rat pulmonary arteries,” *Lung*,179(3): 147-161 (2001),于 2002 年 2 月 4 日电子出版;Pozeg 等人,“In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel $K_v1.5$ reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats,” *Circulation*, 107(15):2037-2044 (2003 年 4 月 22 日),于 2003 年 4 月 14 日电子出版。

[0009] $K_v1.3$ 的抑制剂增加胰岛素敏感性。因此,相信本发明化合物可用于治疗糖尿病。参见 Xu 等人,“The voltage-gated potassium channel $K_v1.3$ regulates peripheral insulin sensitivity,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101(9):3112-3117 (2004 年 3 月 2 日),于 2004 年 2 月 23 日电子出版;MacDonald 等人,“Members of the K_v1 and K_v2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion,” *Mol. Endocrinol.*, 15(8):1423-1435 (2001 年 8 月);MacDonald 等人,“Voltage-dependent K(+) channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets,” *Diabetologia*, 46(8):1046-1062 (2003 年 8 月),于 2003 年 6 月 27 日电子出版。

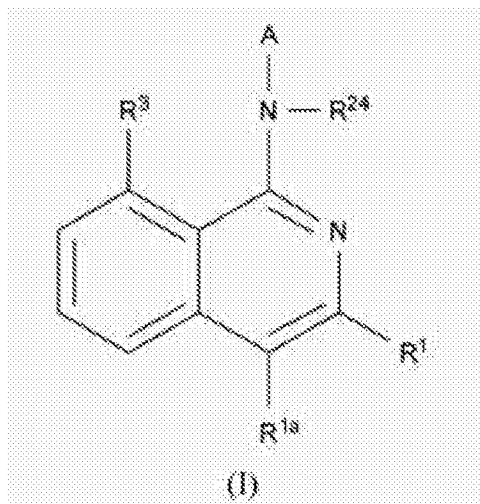
[0010] 相信 $K_v1.1$ 的刺激通过使神经元超极化而降低癫痫发作活动。因此,相信本发明化合物可用于治疗癫痫发作,包括与癫痫和其它神经疾病相关的癫痫发作。参见 Rho 等人,“Developmental seizure susceptibility of $K_v1.1$ potassium channel knockout

mice,” *Dev. Neurosci.*, 21(3-5):320-327 (1999年11月); Coleman等人, “Subunit composition of K_v1 channels in human CNS,” *J. Neurochem.*, 73(2):849-858 (1999年8月); Lopantsev等人, “Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit $K_v1.1$,” *Epilepsia*, 44(12):1506-1512 (2003年12月); Wickenden “Potassium channels as anti-epileptic drug targets,” *Neuropharmacology*, 43(7): 1055-1060 (2002年12月)。

[0011] $K_v1.x$ 通道的抑制改良动物模型中的认知。因此,相信本发明化合物可用于改良认知和/或治疗认知障碍。参见 Cochran 等人, “Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K^+ -channels,” *Eur. J. Neurosci*, 14(9):1455-1463 (2001年11月); Kourrich 等人, “Kaliotoxin, a $K_v1.1$ and $K_v1.3$ channel blocker, improves associative learning in rats,” *Behav. Brain Res.*, 120(1):35-46 (2001年4月8日)。

[0012] 【发明概述】

本发明提供具有通式 (I) 结构的无环化合物和相关化合物:



其中 A、 R^1 、 R^{1a} 、 R^3 及 R^{24} 是如下文所定义。

[0013] 通过使用各有效量的至少一种本文所述化合物, 提供治疗 (包括改善) 心律不齐、心房纤维性颤动、心房扑动、室上性心律不齐、胃肠疾病 (例如反流性食道炎或胃肠动力障碍)、炎性或免疫性疾病 (例如慢性阻塞性肺病)、糖尿病、认知障碍、偏头痛、癫痫、高血压, 或治疗 I_{Kur} - 相关病症或控制心率的方法, 降低所述疾病的风险或预防所述疾病。

[0014] 也提供包含治疗有效量的至少一种本文所述化合物和可药用的赋形剂或载体的药物组合物。所述组合物可进一步包含一种或多种其它药物。例如, 至少一种其它抗心律不齐药 (例如索他洛尔 (sotalol)、多非利特 (dofetilide)、地尔硫卓 (diltiazem) 或维拉帕米 (Verapamil)), 或至少一种钙通道阻断剂, 或至少一种抗血小板剂 (例如氯吡格雷 (clopidogrel)、坎格雷洛 (cangrelor)、噻氯匹定 (ticlopidine)、CS-747、伊非曲班 (ifetroban) 和阿司匹林 (aspirin)), 或至少一种抗高血压药 (例如 β 肾上腺素能阻断剂、ACE 抑制剂 (例如, 卡托普利 (captopril)、佐芬普利 (zofenopril)、福辛普利 (fosinopril)、依那普利 (enalapril)、色拉诺普利 (ceranopril)、西拉普利

(cilazopril)、地拉普利 (delapril)、喷托普利 (pentopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril) 或赖诺普利 (lisinopril)、A II 拮抗剂、ET 拮抗剂、双重性 ET/A II 拮抗剂或血管肽酶抑制剂 (vasopepsidase inhibitor) (例如, 奥马曲拉 (omapatrilat) 或格莫曲拉 (gemopatrilat))) , 或至少一种抗血栓剂 / 抗溶血栓剂 (例如 tPA、重组 tPA、TNK、nPA、VIIa 因子抑制剂、Xa 因子抑制剂 (例如阿哌沙班 (apixaban))、XIIa 因子抑制剂或凝血酶抑制剂), 或至少一种抗凝血剂 (例如杀鼠灵 (warfarin) 或肝素), 或至少一种 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (普伐他汀 (pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、NK-104 或 ZD-4522), 或至少一种抗糖尿病剂 (例如双胍或双胍 / 格列本脲 (glyburide) 组合), 或至少一种甲状腺模拟物, 或至少一种矿物皮质激素受体拮抗剂 (例如螺内酯或依普利酮 (eplerinone)), 或至少一种强心苷 (例如洋地黄或乌巴苷 (ouabain))。

[0015] 本发明的另一方面是涉及治疗、抑制或改善疾病或病症的症状的方法, 该疾病或病症受到钾通道功能抑制剂 (尤其电压门控 K_v 1 亚族抑制剂, 更尤其 K_v 1.5 通道 (已将其与超快速激活延迟整流 K^+ 电流 I_{Kur} - 关联) 和 / 或 K_v 1.3 通道和 / 或 K_v 1.1 通道的抑制剂) 调节或影响, 该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0016] 本发明的另一方面是涉及治疗、抑制或改善心律不齐或维持正常窦性节律的方法, 其包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0017] 本发明的另一方面是涉及控制心率的方法, 其包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0018] 定义

术语“烷基 (alk 或 alkyl)”是指具有 1 至 12 个碳原子或 1 至 8 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子或 1 至 3 个碳原子的直链或支链烃基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基或上述基团的任一子集。术语“被取代的烷基”是指被一或多个基团 (例如被上文于 R^{10} 的定义中所述的基团) 取代的烷基, 该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基 (任选被取代)、芳氧基 (任选被取代)、烷基酯基 (任选被取代)、芳基酯基 (任选被取代)、烷酰基 (任选被取代)、芳酰基 (aryol) (任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基及磺酰基或上述基团的任一子集。

[0019] 术语“烯基”是指具有 2 至 12 个碳原子或 2 至 4 个碳原子和至少一个碳-碳双键 (顺式或反式) 的直链或支链烃基, 例如乙烯基。术语“被取代的烯基”是指被一或多个基团 (例如被上文于 R^{10} 的定义中所述的基团) 取代的烯基, 该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基 (任选被取代)、芳氧基 (任选被取代)、烷基酯基 (任选被取代)、芳基酯基 (任选被取代)、烷酰基 (任选被取代)、芳酰基 (任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集。

[0020] 术语“炔基”是指具有 2 至 12 个碳原子或 2 至 4 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基, 例如乙炔基。术语“被取代的炔基”是指被一或多个基团 (例如被上文

于R¹⁰的定义中所述的基团)取代的炔基,该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集。

[0021] 术语“芳基”是指(例如)具有6至12个成员的含有芳香族同素环状(即,烃)的单环、二环或三环的基团,例如苯基、萘基和联苯基。苯基是芳基的实例。术语“被取代的芳基”是指被一或多个基团(例如被上文于R¹⁰的定义中所述的基团)取代的芳基,该一或多个基团例如选自烷基、被取代的烷基、烯基(任选被取代)、芳基(任选被取代)、杂环(任选被取代)、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰氨基、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集,其中任选一或多对取代基与其所键接的原子一起形成3至7元环。

[0022] 术语“环烷基”是指分别为完全饱和和部分不饱和的3至15个碳原子的单同素环状、二同素环状或三同素环状环基团。多环环烷基的环可以是稠合的、桥联的和/或通过一或多个螺环接连接。术语“被取代的环烷基”是指被一或多个基团(例如被上文于R¹⁰的定义中所述的基团)取代的环烷基,该一或多个基团例如选自芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环、被取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选被取代)、芳氧基(任选被取代)、烷基酯基(任选被取代)、芳基酯基(任选被取代)、烷酰基(任选被取代)、芳酰基(任选被取代)、氰基、硝基、氨基、被取代的氨基、酰氨基、内酰胺、脲基、氨基甲酸酯基和磺酰基或上述基团的任一子集。

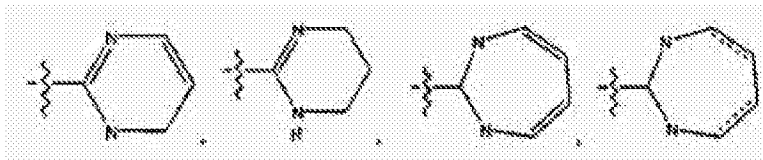
[0023] 术语“卤素(halogen)”和“卤素(halo)”是指氟、氯、溴和碘。

[0024] 术语“卤代烷基”是指包括被一或多个卤素取代的具有指定碳原子数的支链饱和脂肪族烃基和直链饱和脂肪族烃基,最多且包括全卤代烷基(其中所有氢原子都被卤素替代),例如CF₃。

[0025] 术语“杂环”、“杂环状”、“杂环状基团”或“杂环基”是指在至少一个含碳原子环中具有至少一个杂原子的完全饱和或部分或完全不饱和(包括芳香族(“杂芳基”)或非芳香族)环状基团(例如,3至13个环成员的单环、7至17个环成员的二环或10至20个环成员的三环环体系,例如,在某些实施方案中,含有总共3至10个环原子的单环或二环)。含有杂原子的杂环状基团的每一环可具有1个、2个、3个或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子可任选被氧化且氮杂原子可任选被季铵化。杂环状基团可在环或环体系的任一杂原子或碳原子处连接。多环杂环的环可以是稠合的、桥联的和/或通过一或多个螺环接连接。

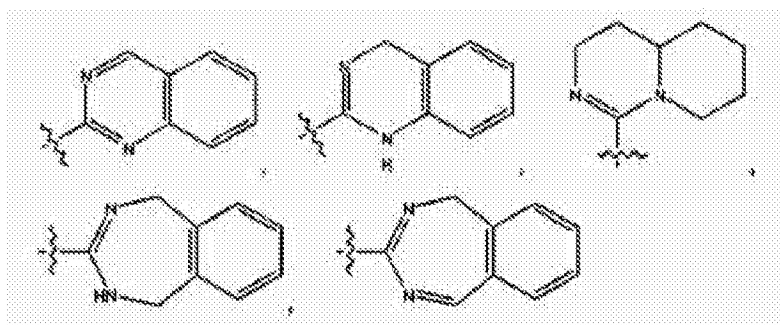
[0026] 实例性单环杂环状基团包括氮杂丁环基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、四氢吡喃基、四唑基、三唑基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧杂环戊烷基和四氢-1,1-二氧

代噻吩基、



等等。

[0027] 实例性二环杂环状基团包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基 (benzofuryl、benzofuranyl)、二氢苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并间二氧杂环戊烯基、二氢苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基 (benzodioxinyl)、噌啉基 (cinnolinyl)、喹噁啉基 (quinoxaliny)、吡唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (例如呋喃并 [2, 3-c] 吡啶基、呋喃并 [3, 2-b] 吡啶基] 或呋喃并 [2, 3-b] 吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基 (例如 3, 4-二氢-4-氧代-喹啉基)、四氢喹啉基、氮杂二环烷基 (例如 6-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛烷基)、氮杂螺烷基 (例如 1, 4-二氧杂-8-氮杂螺 [4. 5] 癸烷基)、咪唑并吡啶基 (例如咪唑并 [1, 5-a] 吡啶-3-基)、三唑并吡啶基 (例如 1, 2, 4-三唑并 [4, 3-a] 吡啶-3-基) 和六氢咪唑并吡啶基 (例如 1, 5, 6, 7, 8, 8a-六氢咪唑并 [1, 5-a] 吡啶-3-基)、



等等。

[0028] 实例性三环杂环状基团包括呋唑基、苯并吡啶基 (benzimidolyl)、菲啉基、吡啶基、啡啶基、咕吨基等等。

[0029] 术语“被取代的杂环”、“被取代的杂环状”、“被取代的杂环状基团”和“被取代的杂环的”是指杂环、杂环状和杂环基团被一或多个基团 (例如被上文于 R¹⁰ 的定义中所述的基团) 取代, 所述一或多个基团例如选自烷基、被取代的烷基、烯基、氧代、芳基、被取代的芳基、杂环、被取代的杂环、碳环 (任选被取代)、卤素、羟基、烷氧基 (任选被取代)、芳氧基 (任选被取代)、烷酰基 (任选被取代)、芳酰基 (任选被取代)、烷基酯基 (任选被取代)、芳基酯基 (任选被取代)、氰基、硝基、酰氨基、氨基、被取代的氨基、内酰氨基、脲基、氨基甲酸酯基、磺酰基或上述基团的任一子集, 其中任选一或多对取代基与其所键接的原子一起形成 3 至 7 元环。

[0030] 术语“烷酰基”是指连接至羰基的烷基 (即, -C(O)-烷基) (其可任选如上文所述被取代)。术语“芳酰基”是指连接至羰基的芳基 (即, -C(O)-芳基) (其可任选如上文所述被取代)。

[0031] 在整个说明书中, 基团及其取代基可经选择以得到稳定部分和化合物。

[0032] 本文所述化合物可形成盐或溶剂化物,这些盐或溶剂化物也在本发明范围内。应理解,除非另有说明,否则对本文所述化合物的提及包括对其盐的提及。本文所用术语“盐”表示利用无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。另外,当本文所述化合物含有碱性部分和酸性部分时,可形成两性离子(“内盐”)且其包括于如本文所用的术语“盐”中。在一个实施方案中,所述盐是可药用(即,无毒、生理学上可接受)的,但其它盐亦可用于,例如,可在制备期间采用的分离或纯化步骤中。本文所述化合物的盐,例如,可通过使化合物与一定量的酸或碱(例如,等量),在例如其中可沉淀盐的介质等介质中反应或在水性介质中反应、然后冻干来形成。

[0033] 本发明意欲覆盖呈中性状态的化合物、这些化合物的盐或呈中性状态的化合物与一种或多种盐形式的混合物或各种盐形式的混合物。

[0034] 含有碱性部分的本文所述化合物可与多种有机酸和无机酸形成盐。实例性酸加成盐包括乙酸盐(例如,与乙酸或三卤乙酸,例如三氟乙酸形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、glucoheptanoates、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、甲烷磺酸盐(与甲烷磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(例如本文所提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐,例如对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等等。

[0035] 含有酸性部分的本文所述化合物可与多种有机碱和无机碱形成盐。实例性碱式盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、与有机碱的盐,有机碱例如有机胺,例如N,N'-二苄基乙二胺(benzathines)、二环己胺、哈胺(hydrabamines)(与N,N-双(去氢松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺,和与氨基酸(例如,精氨酸、赖氨酸等)的盐。

[0036] 可使用例如以下试剂使碱性含氮基团季胺化:低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲基酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基的溴化物)等。

[0037] 可在体内转化而得到生物活性剂(即,式(I)化合物)的任一化合物是在本发明的范围及精神内的前药。

[0038] 本文所用术语“前药”包括通过以下方式形成的酯和碳酸酯:采用本领域技术人员已知的步骤使式(I)化合物的一或多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂反应以生成乙酸酯、新戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯等。

[0039] 各种形式的前药为本领域所熟知且描述于以下文献中:

a) Wermuth, C.G. 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第31章, Academic Press (1996);

b) Bundgaard, H. 编辑, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);

c) Bundgaard, H., “Design and Application of Prodrugs,” *A Textbook of*

Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, Harwood Academic Publishers (1991), 第 5 章, 第 113 至 191 页; 和

d) Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003)。

[0040] “可药用”是指在合理的医学判断范围内适于与人类及动物组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症、与合理效益 / 风险比相称或者已经美国食品与药品管理局 (United States Food and Drug Administration) 批准为可接受用于人类或家养动物的化合物、材料、组合物和 / 或剂型。

[0041] 本文所述各种化合物或其可药用盐可含有一或多个不对称中心且因此可产生异构体, 例如对映异构体、非对映异构体或其它立体异构体形式。这些形式可根据绝对立体化学结构定义为 (*R*)-或 (*S*)- 或对于氨基酸而言定义为 (*D*)-或 (*L*)-。本发明意欲包括所有这些可能的个别立体异构体及其混合物, 包括其外消旋和光学纯对映异构体或非对映异构体形式。所述化合物可制备为外消旋体且可方便地按原样使用, 或光学活性 (+) 和 (-)、(*R*)-和 (*S*)- 或 (*D*)- 和 (*L*)- 异构体或相应非对映异构体可使用手性合成子或手性试剂制备, 或可使用常规技术 (例如手性色谱或反相 HPLC) 将外消旋混合物拆分。当本文所述化合物含有烯烃双键或其它几何不对称性中心时, 除非另有说明, 否则是指所述化合物包括 *E* 和 *Z* 几何异构体。

[0042] 本发明还包括本发明的同位素标记化合物, 其中一或多个原子被具有相同原子数但原子量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子量或质量数的原子替代。适于纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢同位素 (例如 ^2H 或 *D* 和 ^3H 或 *T*)、碳同位素 (例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C)、氯同位素 (例如 ^{36}Cl)、氟同位素 (例如 ^{18}F)、碘同位素 (例如 ^{123}I 和 ^{125}I)、氮同位素 (例如 ^{13}N 和 ^{15}N)、氧同位素 (例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O)、磷同位素 (例如 ^{32}P) 和硫同位素 (例如 ^{35}S)。本发明的某些同位素标记化合物 (例如引入放射性同位素的那些) 可用于药物和 / 或基质组织分布研究中。放射性同位素氚 (^3H) 和碳-14 (^{14}C) 因其易于引入且检测手段容易而尤其可用于此目的。被例如氘 (^2H 或 *D*) 等较重同位素取代可因较强代谢稳定性而提供某些治疗优点, 例如体内半衰期延长或剂量要求降低, 因此在某些情况下可能是优选的。被正电子发射同位素 (例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N) 取代可在正电子发射断层扫描 (PET) 研究中用于检查基质受体占据情况。

[0043] 就本文所述化合物及其盐可以其互变异构体形式存在而言, 所有这些互变异构体形式都涵盖在本文中作为本发明的一部分。

[0044] 本发明范围内涵盖本发明化合物的所有立体异构体, 例如可因各种取代基上的不对称碳而存在那些, 包括对映异构体形式 (其甚至可在不存在不对称碳的情况下存在) 和非对映异构体形式。本发明化合物的个别立体异构体可 (例如) 实质上不含其它异构体, 或者可 (例如) 作为外消旋体混合物, 或与所有其它或其它经选择的立体异构体混合。

[0045] “稳定化合物”和“稳定结构”是指化合物足够稳定从而可从反应混合物中分离出达到可用纯度且可调配成有效治疗剂的化合物。本发明意欲覆盖稳定化合物。

[0046] 当任何变量 (例如 R^{13}) 在化合物的任何组成或结构式中出现一次以上时, 其每次出现时的定义皆独立于其在其它每一情况下出现时的定义。因此, 例如, 若显示基团被 0 至 2 个 R^{13} 取代, 则该基团可任选被最多两个 R^{13} 基团取代, 并在每次出现时独立地从 R^{13} 的定

义来选择 R^{13} 。同样,取代基和 / 或变量的组合仅在这些组合可产生稳定化合物时才容许存在。

[0047] “治疗有效量”是指化合物在向个体施用时足以实现对本文所述疾病或病症的治疗的量。构成“治疗有效量”的化合物的量将根据该化合物、所述疾病和其严重程度以及欲治疗个体的年龄而变化,但可由本领域普通技术人员常规地确定。

[0048] 本文所用“治疗 (Treating 或 treatment)”覆盖治疗、预防例如人类等个体的本文所述疾病或病症和 / 或降低其风险,或治疗、预防疾病或病症的症状或降低其风险,且包括:

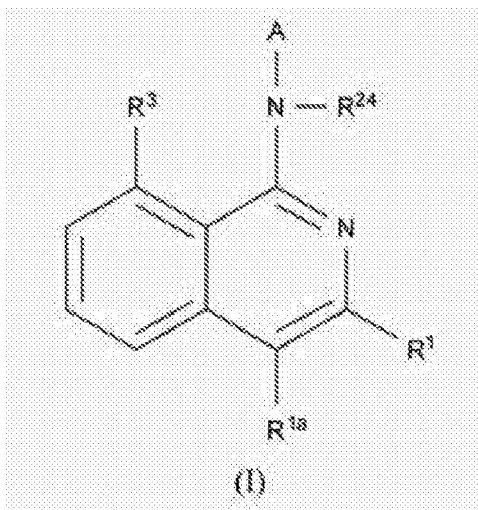
- i. 抑制疾病或病症,即,阻止其发展 ;或
- ii. 缓解疾病或病症,即,使疾病消退。

[0049] “个体”是指罹患本文所述一种或多种疾病和疾病或具有罹患本文所述一种或多种疾病和疾病的可能性的温血动物,例如哺乳动物,例如人类或人类孩童。

[0050] 术语“包括”、“例如”、“诸如”等是指实例性实施方案且并不限制本发明的范围。

[0051] 【发明详述】

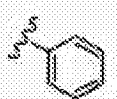
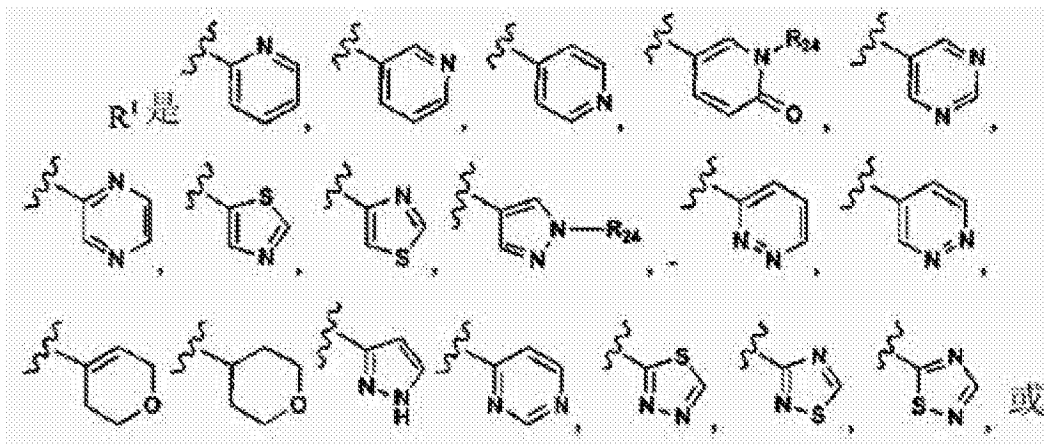
本发明提供式 (I) 化合物



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中:

A 是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;

R^1 或 R^{1a} 之一是被 1 至 2 个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{3-10} 环烷基,其中该环烷基可被 0 至 2 个 R^{13} 取代 ;或



，其中任一个可被 0 至 2 个 R^{13} 取代；

R^1 或 R^{1a} 的另一个是氢、 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-CH_3$ 、氰基、或卤素；

R^2 是苯基、环戊基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基或噻唑基，其中任一个被 0 至 2 个 R^{2a} 取代；

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至 12-元杂芳基、4-元至 12-元杂环基、4-元至 12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NR^{14}COR^{14}$ ，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0 至 2 个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；

R^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡喃基或四氢吡喃基，其中任一个可被 0 至 1 个 R^{3a} 取代；

R^{3a} 是卤素、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或吗啉基；

R^{13} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-10} 芳基、4-元至 12-元杂芳基、4-元至 12-元杂环基、4-元至 12-元杂芳基- C_{1-10} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 或 $-OR^{14}$ ，其中烷基、环烷基、烯基、烷氧基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0 至 2 个 R^{14a} 取代，且杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、4-元至 12-元杂芳基或 4-元至 12-元杂环基，其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可被 0 至 3 个 R^{14a} 取代且杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；或

另一选择为，两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环可被 0 至 1

个 R^{14a} 取代且任选含有 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子；

R^{14a} 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、4-元至 12-元杂芳基、4-元至 12-元杂环基、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CO₂R²⁶、-CO₂NR²⁴、R²⁴、-OCF₃、-OR²⁵、=O、-CONR²⁴R²⁴、-COR²⁴、-SO₂R²⁴、-NR²⁴R²⁴、-NR²⁴CO₂R²⁴、-SO₂NR²⁴R²⁴ 或 C_{6-10} 芳基 C_{1-10} 烷基，其中杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成；

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

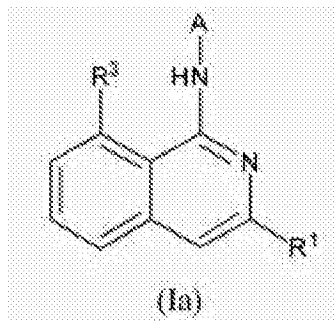
R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基；

m 为 0 至 4；

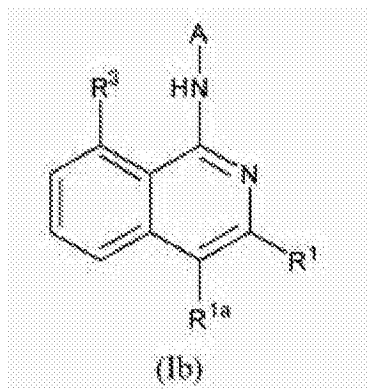
n 为 0 至 4；且

n-1 为 2 至 4。

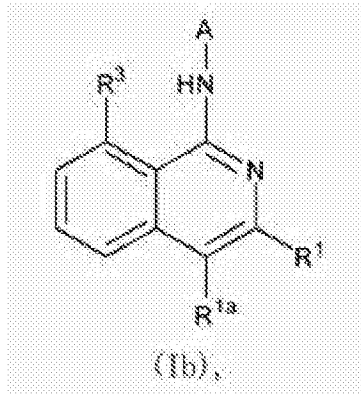
[0052] 另一方面，本发明提供式 (Ia) 化合物，其中：



[0053] 另一方面，本发明提供式 (Ib) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或盐，其中：



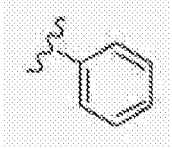
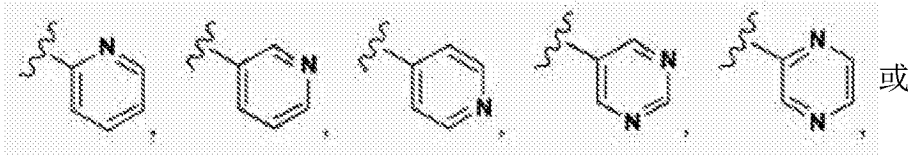
[0054] 另一方面，本发明提供式 (Ib) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或盐，其中：



并且其中

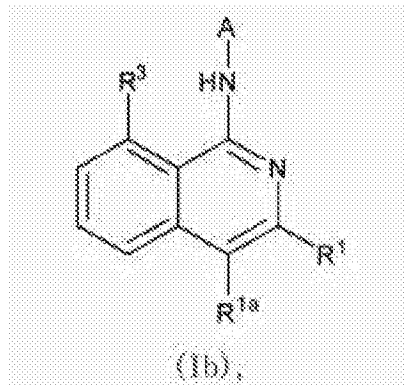
R¹选自氢或卤素 ; 并且

R^{1a}选自



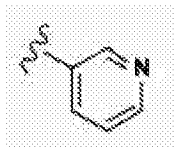
, 任一个可被 0 至 2 个 R¹³取代。

[0055] 另一方面, 本发明提供式 (Ib) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或盐,



其中 :

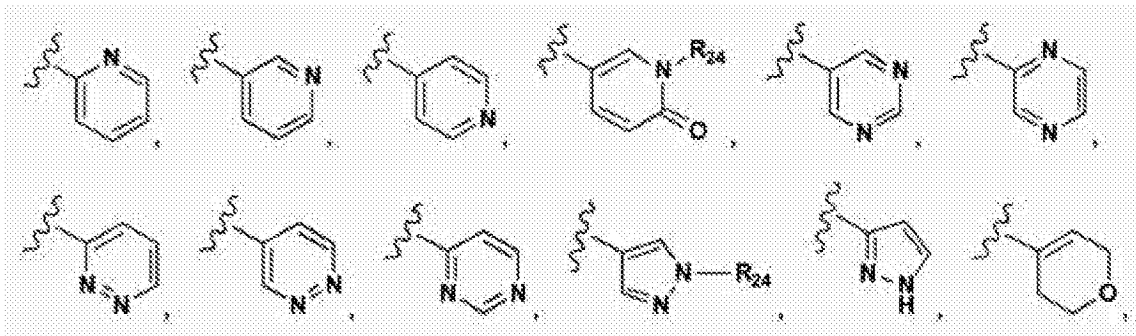
R¹是苯基或



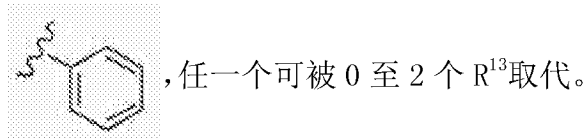
, 任一个可被 0 至 2 个 R¹³取代。

[0056] 另一方面, 本发明提供式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物, 其中 :

R¹或 R^{1a}之一是被 1-2 个 -OH 取代的 C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₁₀ 环烷基, 其中所述环烷基可被 0 至 2 个 R¹³取代 ; 或

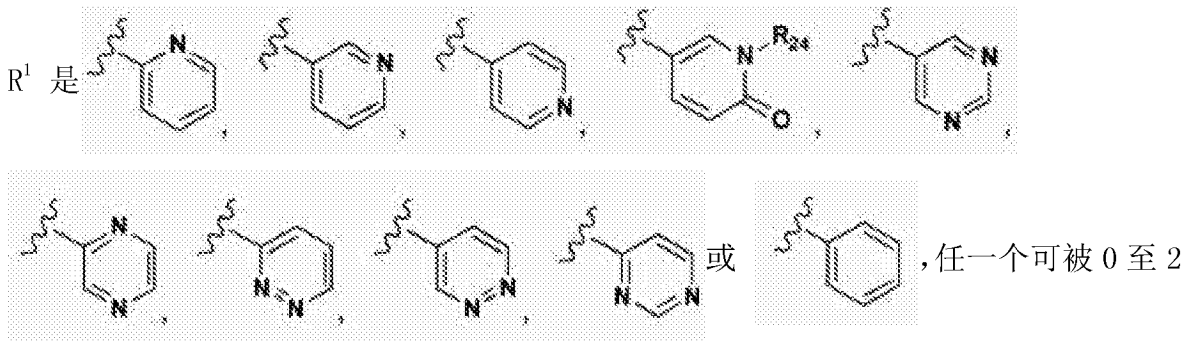


或



[0057] 另一方面,本发明提供式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

R^1 或 R^{1a} 之一是被 1-2 个 -OH 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基可被 0 至 2 个 R^{13} 取代;或



个 R^{13} 取代。

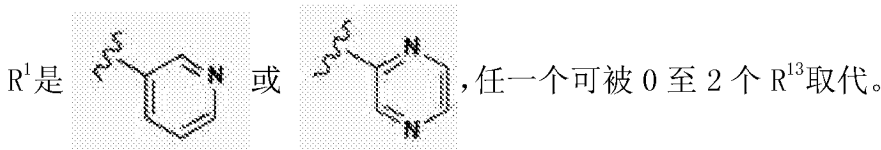
[0058] 另一方面,本发明提供式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

R^1 是被 1-2 个 -OH 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基可被 0 至 1 个 R^{13} 取代;或

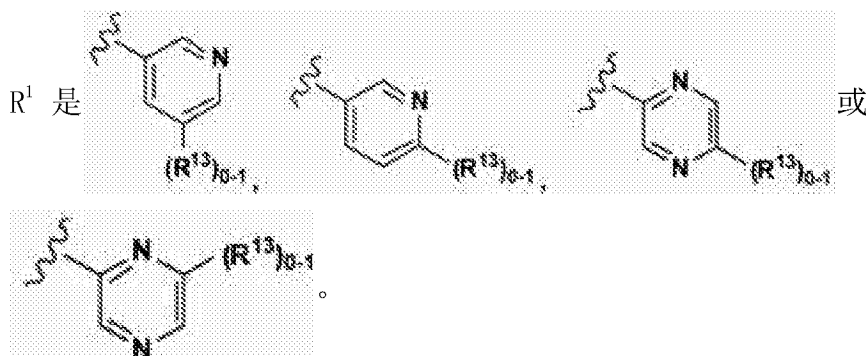


任一个可被 0 至 2 个 R^{13} 取代。

[0059] 另一方面,本发明提供式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中 R^1 是被 1-2 个 -OH 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基或 C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基可被 0 至 1 个 R^{13} 取代;或



[0060] 另一方面,本发明提供式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中



[0061] 另一方面,本发明提供式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

R¹³在每次出现时独立地为 H、-OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 4 至 12- 元杂芳基,其中所述杂芳基选自四唑基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}、-NR¹⁴COR¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴或 -NR¹⁴R¹⁴,其中所述烷基、环烷基、苯基和杂芳基可被 0 至 2 个 R^{14a}取代,并且所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成;

R¹⁴在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或苯基,其中所述烷基、环烷基和苯基可被 0 至 3 个 R^{14a}取代;或

另一选择为,两个 R^{14b}与它们所连接的原子一起形成环状环,其中该环状环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,并可被 0 至 1 个 C₁₋₆ 烷基取代,和

R^{14a}在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、苯基或 C₃₋₆ 环烷基。

[0062] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

R¹³在每次出现时独立地为 H、-OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 4 至 12- 元杂芳基,其中所述杂芳基选自四唑基、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR^{14b}R^{14b}[-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R^{14b}]-NR¹⁴COR¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴或 -NR¹⁴R¹⁴,其中所述烷基、环烷基、苯基和杂芳基可被 0 至 2 个 R^{14a}取代,并且所述杂芳基和杂环基由碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子组成;

R¹⁴在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或苯基,其中所述烷基、环烷基和苯基可被 0 至 3 个 R^{14a}取代;或

另一选择为,两个 R¹⁴与它们所连接的原子一起形成环状环,其中该环状环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,并可被 0 至 1 个 C₁₋₆ 烷基取代,和

R^{14a}在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、苯基或 C₃₋₆ 环烷基。

[0063] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

R¹³在每次出现时独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或 4 至 12- 元杂芳基,其中所述杂芳基选自四

唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 或 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ ，其中所述烷基和杂芳基可被 0 至 2 个 R^{14a} 取代；

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基，其中所述烷基、环烷基和苯基可被 0 至 3 个 R^{14a} 取代；或

另一选择为，两个 R^{14b} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环是吗啉基，并可被 0 至 1 个 C_{1-6} 烷基取代，和

R^{14a} 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

[0064] 另一方面，本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中

R^{13} 在每次出现时独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或 4 至 12- 元杂芳基，其中所述杂芳基选自四唑基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 或 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ ，其中所述烷基和杂芳基可被 0 至 2 个 R^{14a} 取代，

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基，其中所述烷基、环烷基和苯基可被 0 至 3 个 R^{14a} 取代；或

两个 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成环状环，其中该环状环是吗啉基，并可被 0 至 1 个 C_{1-6} 烷基取代，和

R^{14a} 在每次出现时独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。

[0065] 另一方面，本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中

R^{13} 在每次出现时独立地为 H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{NR}^{14b}\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{NHCOR}^{14}$ 或 $-\text{NH}_2$ ；和

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢或甲基。

[0066] 另一方面，本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中

R^{13} 在每次出现时独立地为 H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHCOR}^{14}$ 或 $-\text{NH}_2$ ；和

R^{14} 在每次出现时独立地选自氢或甲基。

[0067] 另一方面，本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中

R^{13} ，在每次出现时为 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

[0068] 另一方面，本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中

A 是 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{25}-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{CO}_2-\text{R}^2$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{NR}^{25}-\text{CO}_2-\text{R}^2$ ；

R^2 是苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基或吡啶酮基，其中任一个被 0 至 2 个 R^{2a} 取代；和

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-\text{OH}$ 、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 。

[0069] 另一方面，本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐，其中

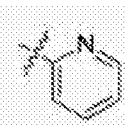
A 是 $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$;

R^2 是苯基、 或 , 任一个被 0 至 1 个 R^{2a} 取代; 并且

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-\text{OH}$ 、F、 C_{16} 烷基、 C_{16} 烷氧基、 C_{16} 卤代烷氧基或 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 。

[0070] 另一方面, 本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐, 其中

A 是 $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$;

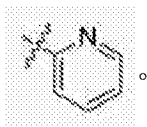
R^2 是苯基、 或 , 任一个被 0 至 1 个 R^{2a} 取代; 并且

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、 $-\text{OH}$ 、F、 C_{16} 烷基、 C_{16} 烷氧基、 C_{16} 卤代烷氧基或 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$ 。

[0071] 另一方面, 本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐, 其中

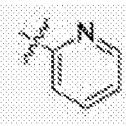
A 是 $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$; 并且

R^2 是苯基或



[0072] 另一方面, 本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐, 其中

A 是 $-(\text{CH}_2)-\text{R}^2$;

R^2 是苯基、 或 C_{16} 烷基, 任一个被 0 至 1 个 R^{2a} 取代; 并且

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H 或 F。

[0073] 另一方面, 本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐, 其中

R^3 是苯基。

[0074] 另一方面, 本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐, 其中

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{16} 烷基、 C_3 环烷基或苯基;

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{16} 烷基、 C_3 环烷基或苯基; 和

R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{16} 烷基、 C_3 环烷基或苯基。

[0075] 另一方面, 本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐, 其中

R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、甲基或乙基;

R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、甲基或乙基; 和

R^{26} 在每次出现时独立地选自氢、甲基或乙基。

[0076] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

m 是 0-2 ;和

$n-1$ 是 1-2。

[0077] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

m 是 1 或 2 ;

$n-1$ 是 2 ;和

n 是 1。

[0078] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

R^2 是苯基、环戊基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基或噻唑基,任一个被 0 至 2 个 R^{2a} 取代 ;和

R^2 是 C_{1-6} 烷基。

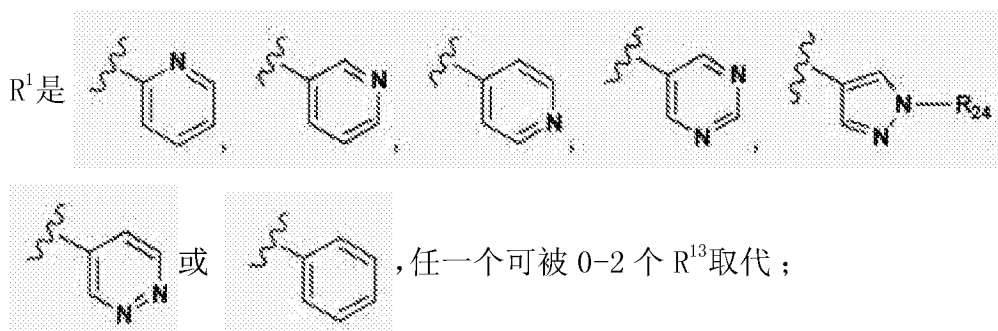
[0079] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中 R^2 是苯基、环戊基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡啶酮基、吡咯烷基、四氢吡喃基或噻唑基,任一个被 0 至 2 个 R^{2a} 取代 ;和

R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0080] 另一方面,本发明提供式 (I) 或 (Ia) 或 (Ib) 化合物,或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、前药或盐,其中

A 是 $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 或 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$;

R^1 或 R^{1a} 之一是被 1-2 个 $-OH$ 取代的 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-12} 烯基或 C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基可被 0-2 个 R^{13} 取代 ;或



R^1 或 R^{1a} 的另一个是氢或卤素 ;

R^2 是苯基、环戊基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基或四氢吡喃基,任一个被 0 至 2 个 R^{2a} 取代 ;

R^{2a} 在每次出现时独立地为 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 或 $-NCOR^{14}$,其中所述烷基和烷氧基可被 0-2 个 R^{14a} 取代 ;

R^3 是苯基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡喃基或四氢吡喃基,任一个可被 0-1 个 R^{3a} 取代 ;并且

R^{3a}是卤素。

[0081] 在另一实施方案中,本发明的化合物、其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或盐是选自实施例中所例示的化合物。

[0082] 在一个实施方案中,提供包含治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物和/或实施例中所例示的化合物的药物组合物。

[0083] 在另一实施方案中,提供包含以下的药物组合物:治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物和/或实施例中所例示的化合物和至少一种其它治疗剂(药),例如,抗心律不齐剂、钙通道阻断剂、抗血小板剂、抗高血压剂、抗血栓剂/抗溶血栓剂、抗凝血剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、抗糖尿病剂、甲状腺模拟物、矿物皮质素受体拮抗剂和强心苷。

[0084] 在又一实施方案中,提供包含以下的药物组合物:治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物和至少一种其它治疗剂(药),例如,索他洛尔、多非利特、地尔硫卓、维拉帕米、氯吡格雷、坎格雷洛、噻氯匹定、CS-747、伊非曲班、阿司匹林、 β 肾上腺素能阻断剂、ACE 抑制剂、A II 拮抗剂、ET 拮抗剂、双重性 ET/A II 拮抗剂、血管肽酶抑制剂、tPA、重组 tPA、TNK、nPA、VIIa 因子抑制剂、Xa 因子抑制剂、XIIa 因子抑制剂、凝血酶抑制剂、杀鼠灵、肝素、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104、ZD-4522、双胍、双胍/格列本脲组合、螺内酯、依普利酮、洋地黄和乌巴苷。

[0085] 在再一实施方案中,提供包含以下的药物组合物:治疗有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物和至少一种其它治疗剂,例如,卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、色拉诺普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利、奥马曲拉、格莫曲拉和阿哌沙班。

[0086] 在一个实施方案中,提供治疗或预防心律不齐的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0087] 在另一实施方案中,提供治疗或预防室上性心律不齐(例如,心房纤维性颤动和心房扑动)的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0088] 在一个实施方案中,提供控制心率的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0089] 在另一实施方案中,提供治疗 I_{Kur}-相关疾病的方法,所述 I_{Kur}-相关疾病是例如胃肠疾病,例如反流性食道炎和胃肠动力障碍;炎性和/或免疫性疾病,例如慢性阻塞性肺病;糖尿病;认知障碍;偏头痛;癫痫;和高血压,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)化合物或实施例中所例示的化合物。

[0090] 本发明的另一方面是涉及包含本发明化合物与可药用的载体、稀释剂或赋形剂的组合物。当水是载体或稀释剂时,该组合物任选进一步包含另一可药用的载体或稀释剂和/或可药用的赋形剂。这些用于医药用途的组合物包含在内。

[0091] 本发明的另一方面是涉及与钾通道功能抑制相关的疾病或病症的治疗;其中该疾病或病症是心房纤维性颤动;控制心率和/或预防性地治疗心律不齐,其包括施用治疗有效量的本发明化合物或其个别异构体或异构体混合物或可药用盐。

[0092] 本发明化合物可用于治疗中。

[0093] 本发明化合物可用于制备用于治疗 and / 或预防与钾通道功能、电压门控 K⁺通道的

K_v1 亚族、K_v1.5 通道（已将其与超快速激活延迟整流 K⁺ 电流 I_{Kur}- 关联）和 / 或 K_v1.3 通道和 / 或 K_v1.1 通道的抑制相关的疾病或病症的药物。

[0094] 本发明化合物可单独、与本发明的其它化合物组合或与一种或多种、优选一至两种其它药物组合使用。

[0095] 本发明可以其它具体形式体现，此并不背离其精神或基本属性。本发明也涵盖本文所述本发明替代性方面的所有组合。应理解，本发明任一和所有实施方案可结合任一其它实施方案来描述本发明的额外实施方案。另外，实施方案的任一要素可与任一实施方案的任一和所有其它要素组合来描述额外实施方案。

[0096] 合成

可以用有机合成领域技术人员已知的许多方式来制备本发明化合物。可以使用下述方法以及合成有机化学技术领域已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选的方法包括但不限于描述于下文中的那些。在适用于所用试剂和材料且适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域的技术人员应理解，分子上存在的官能团应与所要进行的转化保持一致。有时需要对此进行判断以修改合成步骤的顺序或选择一种特定合成方案而非另一种以获得本发明的期望化合物。

[0097] 可使用此部分中所述的反应和技术来制备本发明的新颖化合物。另外，在下文所描述合成方法的说明中，应理解，所有所提出反应条件（包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理步骤的选择）都是选择用于该反应的标准条件，这些条件是本领域技术人员容易认识到的。本领域技术人员将易于明了与反应条件兼容的取代基限制和因此必须使用的替代方法。

[0098] 可通过在以下方案和工作实施例中所所述的示例性方法以及本领域普通技术人员所使用的相关公开文献的方法来制备本发明化合物。用于这些反应的示例性试剂和方法呈现于下文和工作实施例中。下文方法中官能团的保护和脱除保护可通过本领域众所周知的方法实施（例如，参见 Greene, T.W. 等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley (1999)。有机合成和官能团转变的通用方法可参见: Trost, B.M. 等人编辑, *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 4 版, Wiley & Sons, New York, NY (1992); Katritzky, A.R. 等人编辑, *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, 第 1 版, Elsevier Science 公司, Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers 公司, New York, NY (1989) 和其中的参考文献。

[0099] 缩写

本文所用的缩写定义如下：“1x”是一次，“2x”是两次，“3x”是三次，“°C”是摄氏度，“eq”是当量，“g”是克，“mg”是毫克，“L”是升，“mL”是毫升，“μL”是微升，“N”是当量浓度，“M”是摩尔浓度，“nM”是毫微摩尔浓度，“mol”是摩尔，“mmol”是毫摩尔，“min”是分钟，“h”是小时，“rt”是室温，“Rt”是滞留时间，“atm”是大气压，“psi”是磅 / 平方英寸，“conc.”是浓缩物，“sat”或“sat'd”是饱和的，“MW”是分子量，“mp”是熔点，“MS”或“Mass Spec”是质谱，“ESI”是电喷射离子化质谱，“HR”是高分辨率，“HRMS”是高分辨率质谱，“LCMS”是

液相色谱质谱,“HPLC”是高压液相色谱,“RP HPLC”是反相 HPLC,“TLC”或“tlc”是薄层色谱,SFC 是超临界流体色谱,“NMR”是核磁共振光谱,“nOe”是核欧佛豪瑟效应光谱 (nuclear Overhauser effect spectroscopy),“¹H”是质子,“ δ ”是 delta,“s”是单峰,“d”是双重峰,“t”是三重峰,“q”是四重峰,“m”是多重峰,“br”是宽峰,“Hz”是赫兹,且“ α ”、“ β ”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域普通技术人员所熟知的立体化学名称。

[0100] 溶剂、温度、压力和其它反应条件可由本领域普通技术人员容易地选择。原料可商购获得或可由本领域普通技术人员使用已知方法容易地制备。对于所有下文所述的方案和化合物而言, X¹、X²、A 和 R¹是如针对式 (I) 化合物所述。以下是方案和实施例中所用符号的定义:

AcOH 或 HOAc	乙酸
AIBN	偶氮二异丁腈
AlCl ₃	氯化铝
Ar	芳基
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
BOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷
Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>t</i> -Bu	叔丁基
<i>t</i> -BuOH	叔丁醇
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN 或 ACN	乙腈
CDCl ₃	氘代-氯仿
CHCl ₃	氯仿
mCPBA 或 m-CPBA	间氯过苯甲酸
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙基胺
DIC	二异丙基碳化二亚胺
DIPEA 或 Hunig's base	二异丙基乙基胺
DMSO	二甲基亚砜
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-二(二苯基膦基)丙烷
EDC	<i>N</i> -(3-二甲基氨基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亚胺
Et ₃ N 或 TEA	三乙基胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
Et	乙基
EtOH	乙醇
HCl	盐酸

HOBt	1- 羟基苯并三唑
H ₂ SO ₄	硫酸
K ₂ CO ₃	碳酸钾
KOAc	乙酸钾
K ₃ PO ₄	磷酸钾
LG	离去基团
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸镁
MsOH 或 MSA	甲基硫酸
NaCl	氯化钠
NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NaOH	氢氧化钠
Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NBS	N- 溴琥珀酸亚胺
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化铵
NH ₄ OH	氢氧化铵
Pd(OAc) ₂	乙酸钯 (II)
Pd/C	钯 / 炭
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1' - 二 (二苯基膦基) - 二茂铁] 二氯化钯 (II)
Ph ₃ PCl ₂	二氯化三苯基膦
Ph	苯基
PG	保护基
POCl ₃	三氯氧磷
i-PrOH 或 IPA	异丙醇
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	异丙基
PyBrop	六氟磷酸溴 - 三 - 吡咯烷子基鎓
SiO ₂	氧化硅
SnCl ₂	二氯化锡 (II)
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃。

[0101] 合成

可应用于制备本发明化合物的尤其有用的合成方法概要可参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989)。优选的方法包括

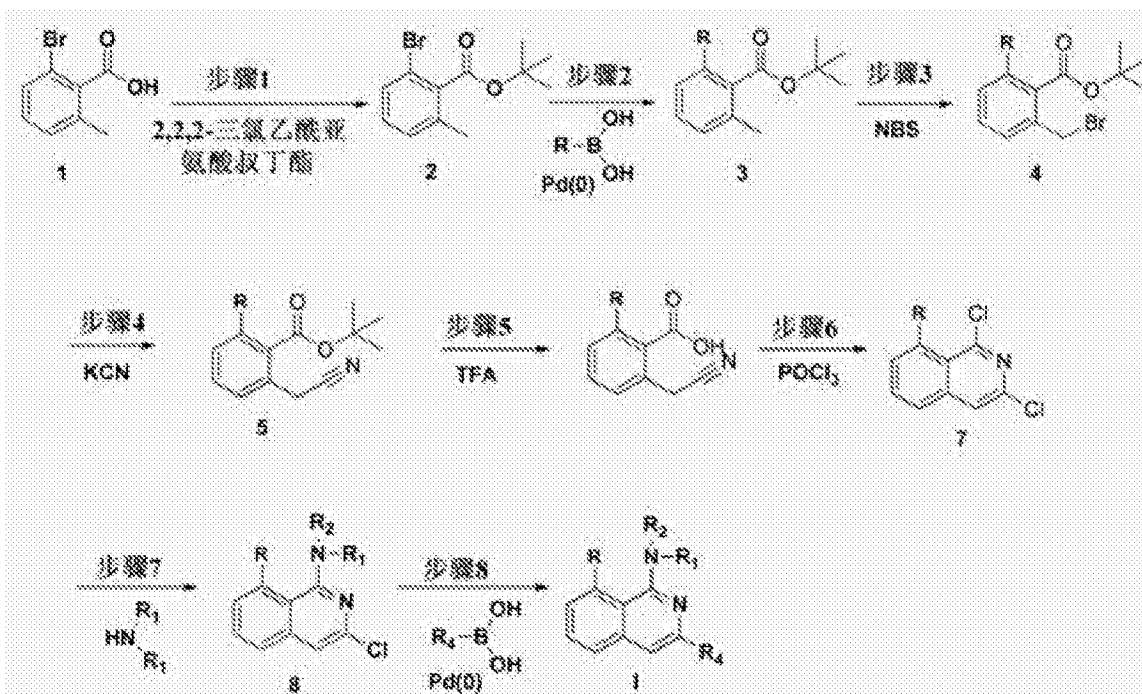
(但不限于)下文所述的那些。本文所引用所有参考文献的全部内容皆以引用方式并入本文中。

[0102] 可使用这一部分中所述的反应和技术来制备本发明的新颖化合物。另外,在下文所描述合成方法的说明中,应理解,所有所提出反应条件,包含溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序,都是选择用于该反应的标准条件,这是本领域普通技术人员容易认识到的。本领域普通技术人员将易于明了与反应条件兼容的取代基限制并且因此必须使用替代方法。

[0103] 亦应认识到,在设计此领域中的任一合成途径时的另一主要考虑因素是慎重选择用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能基的保护基团。向受过训练的业界人士描述许多替代方式的权威解释是 Greene 等人 (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1991))。

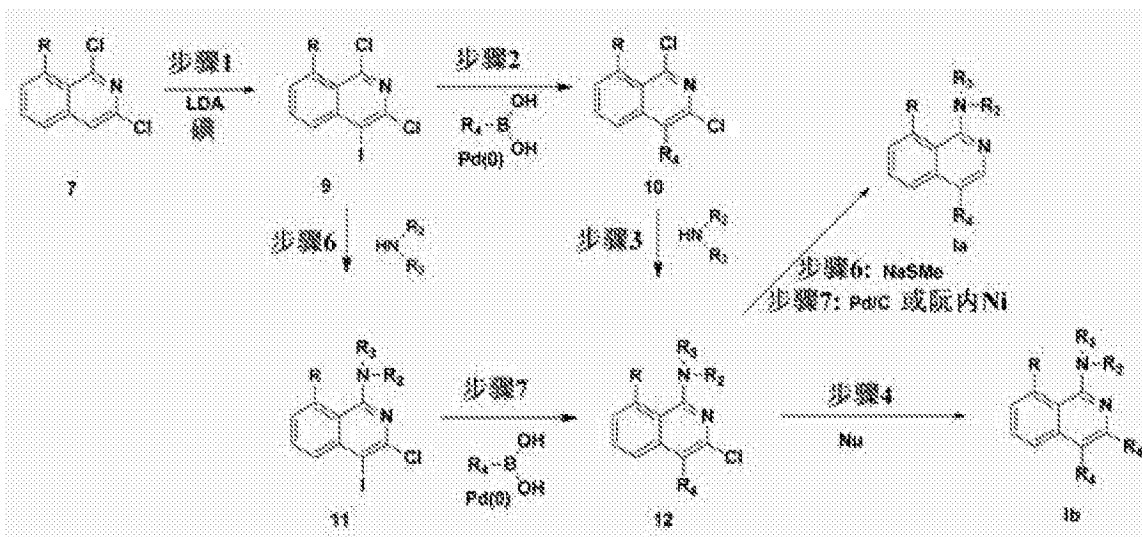
[0104] 通用方案

方案 1



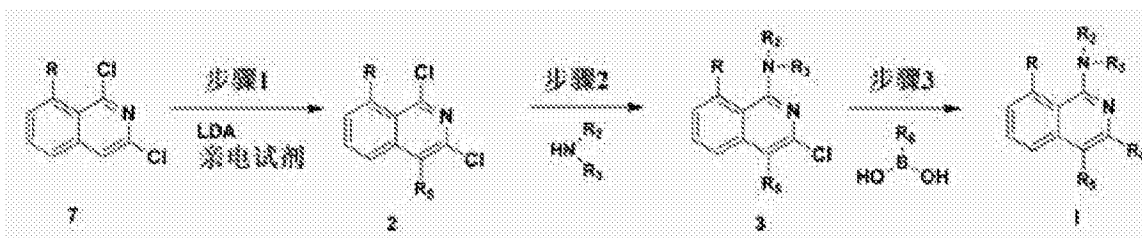
通式 (I) 化合物可通过下述通用路线制备。在步骤 1 中,用非极性溶剂例如 CH_2Cl_2 , 用 2, 2, 2-三氯乙酰亚氨酸叔丁基酯将商购溴-6-甲基苯甲酸转化成 3-甲基联苯-2-甲酸叔丁基酯 2。在步骤 2 中,用 Suzuki 交叉偶合反应条件 (用钯 (0) 催化剂和溶剂例如二噁烷、DMF、甲苯等), 用任选取代的硼酸或酯 (R-B(OH)_2) 处理 2 得到化合物 3。在步骤 3 中,在 CCl_4 中,在自由基条件下,用溴化剂例如 NBS 处理化合物 3 得到所述 α 溴代化合物 4。随后在相转移条件下,用氰化物例如用 KCN 置换化合物 4 中的溴得到化合物 5。步骤 5 描述用 TFA 使化合物 5 脱保护基,例如叔丁基生成甲酸 6。随后用氯化剂,例如 POCl_3 处理化合物 6 得到 1, 3-二氯-8-苯基异喹啉 7。用胺选择性置换 7 的 C1 位的氯得到化合物 8, 其通过 Suzuki 交叉偶合得到通式 (I) 化合物 (步骤 7 和 8)。

[0105] 方案 2



另一选择为, 通式 (I) 化合物可通过方案 2 所示通用路线制备。用强碱, 例如 LDA 处理 1, 3- 二氯 - 异喹啉 7, 然后用碘处理得到化合物 9。在步骤 2 中, 钯介导的 Suzuki 交叉偶合生成 10 (优选的溶剂是 DMF、二噁烷、甲苯等)。步骤 3 表明用另外的碱, 例如 DIPEA、 Et_3N 等可使胺选择性置换 10 的 C1 位的氯得到化合物 12。步骤 4 描述 C3 位的卤素的交叉偶合或置换引入不同的官能团 (例如通过相应的硼酸或酯引入烷基 或通过亲核置换引入氰基) 得到通式 (Ib) 化合物。另一选择为, 分别按照步骤 3 和步骤 2 规程, 通过步骤 6 和步骤 7, 由 9 得到化合物 12。通过两步骤顺序使 C3- 位脱卤素生成通式 (Ia) 化合物。在步骤 6 中, 通过亲核置换引入可置换基团, 例如硫代甲基; 和在步骤 7 中, 例如用钯 / 炭或阮内 -Ni 在氢气压力下氢化硫代甲基中间体, 生成通式 (Ia) 化合物。

[0106] 方案 3



另一选择为, 通式 (I) 化合物可通过方案 3 所示通用路线制备。在 (方案 3) 步骤 1 中, 用强碱例如 LDA 处理 1, 3- 二氯 - 异喹啉 7, 然后用亲电试剂, 例如三氟甲磺酸甲基酯处理, 得到通式 2 化合物。如步骤 2 所示, 在碱 (例如 DIPEA、 Et_3N 等) 和溶剂, 例如二噁烷存在下, 用胺立体选择性置换 2 的 C1- 位的氯, 得到化合物 3。在步骤 3 中, 与硼酸或酯进行钯介导的 Suzuki 交叉偶合 (优选的溶剂是 DMF、二噁烷、甲苯等) 得到通式 (I) 化合物。

实施例

[0107] 以下实施例用以举例说明, 而非意欲将本发明限制为优选的实施方案或者限制本发明的范围。除非另外指明, 否则缩写和化学符号具有其通常和常规含义。除非另外指明, 否则所述化合物是使用公开的通用方案进行了制备、分离和表征。

[0108] 通用方法

除非另有指明, 否则, 在工作实施例中使用以下方法。

[0109] 实施例的表征中使用的分析型 HPLC 和 HPLC/MS 方法

反相分析型 HPLC/MS 是在与 Waters ZMD 质谱仪偶联的 Shimadzu LC10AS 系统上实施，或者在与 Waters MICROMASS® ZQ 质谱仪偶联的 Waters AQUITY® 系统上实施。手性分析型 LC 是在 Berger Analytical SFC 仪器上实施。

条件 B-1:

柱 = XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 23 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-2:

柱 = SunFire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 23 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-3:

柱 = YMC triart, 4.6 x 150 mm, 5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 15min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-4:

柱 = SunFire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 0; 最终 %B = 50

梯度时间 -1 = 15 min

最终 %B = 100

梯度时间 -2 = 3 min

等度时间 = 5 min

终止时间 = 28 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-5:

柱 = SunFire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 25 min; 终止时间 = 30 min

等度时间 = 5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-6:

柱 = XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 25 min; 终止时间 = 30 min

等度时间 = 5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-7:

柱 = Eclipse XDB C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 20 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 25 min; 终止时间 = 36 min

等度时间 = 5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-8:

柱 = Eclipse XDB C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 20 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 26 min

等度时间 = 8 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-9:

柱 = ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm

溶剂 A = MeOH (10%) + 0.1% TFA/H₂O (90%)

溶剂 B = MeOH (90%) + 0.1% TFA/H₂O (10%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2 min; 终止时间 = 3 min

流速 = 5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-10:

柱 = PUROSPHER® star RP-18, 4.0 x 55 mm, 3 μm

溶剂 A = CH₃CN (10%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (90%)

溶剂 B = CH₃CN (90%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (10%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2 min; 终止时间 = 3 min

等度时间 = 0.5 min

流速 = 2.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-11:

柱 = PUROSPHER® star RP-18, 4.0 x 55 mm, 3 μm

溶剂 A = CH₃CN (10%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (90%)

溶剂 B = CH₃CN (90%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (10%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.8 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.5 min

流速 = 2.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-12:

柱 = Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μm

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.4 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.6 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-13:

柱 = Ascentis Express C8, 2.1 x 50 mm, 2.7 μm

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.7 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-14:

柱 = Ascentis Express C8, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m
溶剂 A = CH₃CN (10%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (90%)
溶剂 B = CH₃CN (90%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (10%)
开始 %B = 0; 最终 %B = 100
梯度时间 = 1.6 min; 终止时间 = 4 min
等度时间 = 1.6 min
流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-15:

柱 = Ascentis Express C18 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m
溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)
溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)
开始 %B = 0; 最终 %B = 100
梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 4 min
等度时间 = 1.7 min
流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-16:

柱 = Acquity BEH C18, 2.1 x 50 mm, 3 μ m
溶剂 A = CH₃CN (5%) + 5 mM NH₄OAc/H₂O (95%)
溶剂 B = CH₃CN (95%) + 5 mM NH₄OAc/H₂O (5%)
开始 %B = 5; 最终 %B = 95
梯度时间 = 1.1 min; 终止时间 = 2.4 min
等度时间 = 0.6 min
流速 = 0.8 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-17:

柱 = ACE Excel 2 C18, 3.0 x 50 mm, 2.0 μ m
溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)
溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)
开始 %B = 5; 最终 %B = 100
梯度时间 = 1.8 min; 终止时间 = 4 min
等度时间 = 0.8 min
流速 = 1.2 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-18:

柱 = BEH C18, 3.0 x 50 mm, 5.0 μ m
溶剂 A = CH₃CN (5%) + 10 mM NH₄OAc/H₂O (95%)
溶剂 B = CH₃CN (95%) + 10 mM NH₄OAc/H₂O (5%)
开始 %B = 5; 最终 %B = 100
梯度时间 = 1.8 min; 终止时间 = 4 min
等度时间 = 1.4 min
流速 = 1.2 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-19:

柱 = XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (5%) + 10 mM NH₄HCO₃/H₂O (95%)

溶剂 B = CH₃CN (95%) + 10 mM NH₄HCO₃/H₂O (5%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.7 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-20:

柱 = ZORBAX® SB-Aq, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (5%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (95%)

溶剂 B = CH₃CN (95%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (5%)

开始 %B = 5; 最终 %B = 95

梯度时间 = 1.7 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-21:

柱 = Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.6 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.6 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-22:

柱 = Ascentis Express C8, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.7 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-23:

柱 = ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (10%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (90%)

溶剂 B = CH₃CN (90%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (10%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2.5 min; 终止时间 = 3 min

流速 = 2.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-24:

柱 = ZORBAX® SB C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 6; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 3 min

等度时间 = 1.7 min

流速 = 2.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-25:

柱 = ZORBAX® SB-Aq, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (10%) + 0.1% HCOOH/H₂O (90%)

溶剂 B = CH₃CN (90%) + 0.1% HCOOH/H₂O (10%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 20

梯度时间 -1 = 1.5 min;

最终 %B = 95

梯度时间 -2 = 2.5 min; 终止时间 = 4 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-26:

柱 = XBridge BEH C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m

溶剂 A = 0.1% HCOOH/H₂O

溶剂 B = 0.07% HCOOH/CH₃CN

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2.0 min; 终止时间 = 4.0 min

等度时间 = 1. min

流速 = 1.2 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-27:

柱 = ZORBAX® SB C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 6; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 3 min

等度时间 = 0.7 min

流速 = 1.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-28:

柱 = Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, 2.7 μ m

溶剂 A = CH₃CN (5%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (95%)

溶剂 B = CH₃CN (95%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (5%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 4 min; 终止时间 = 5 min

流速 = 4 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-29:

柱 = XBridge C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m

溶剂 A = 10 mM NH_4HCO_3

溶剂 B = CH_3CN

开始 % A = 100; 最终 % B = 100

梯度时间 = 1.7 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-30:

柱 = SunFire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH_3CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH_3CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/ H_2O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 % B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 18 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-31:

柱 = XBridge, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH_3CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH_3CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/ H_2O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 % B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 18 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-32:

柱 = SunFire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH_3CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH_3CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/ H_2O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 % B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 15 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-33:

柱 = ZORBAX®-SB-CN, 4.6 x 150 mm, 5.0 μ m

溶剂 A = CH_3CN (10%) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (90%)

溶剂 B = CH₃CN (90%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (10%)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 20 min; 终止时间 = 27 min

等度时间 = 5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-34:

柱 = Kinetex C-18, 2.1 x 50 mm, 2.6 μm

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 0.1% NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 0.1% NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.7 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-35:

柱 = XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O (pH 2.5, 用稀氨水调节)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 18 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-36:

柱 = Eclipse XDB C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 12 min; 终止时间 = 17 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 和 254 nm

条件 B-37:

柱 = ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 μm

溶剂 A = CH₃CN (10%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (90%)

溶剂 B = CH₃CN (90%) + 20 mM NH₄OAc/H₂O (10%)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2.0 min; 终止时间 = 3 min

流速 = 2.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-38:

柱 = Ascentis Express C18, 5 x 2.1mm, 2.7 μm

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 4 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-39:

柱 = Ascentis Express C18, 5 x 2.1mm, 2.7 μm

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH/H₂O (2%)

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.7 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-40:

柱 = Acquity BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 5, 用 HCOOH 调节)

开始 %B = 5; 最终 %B = 95

梯度时间 = 1.1 min; 终止时间 = 2.4 min

等度时间 = 0.6 min

流速 = 0.8 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-41:

柱 : Acquity BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm

溶剂 A = 0.1% TFA/H₂O

溶剂 B = 0.1% TFA/CH₃CN

开始 %B = 2; 最终 %B = 98

梯度时间 = 1 min; 终止时间 = 2.2 min

等度时间 = 0.6 min

流速 = 0.8 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-42:

柱 = ZORBAX® SB C18, 4.6 x 50 mm, 3.5 μm

溶剂 A = MeOH (10%) + 0.1% TFA/H₂O (90%)

溶剂 B = MeOH (90%) + 0.1% TFA/H₂O (10%)

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.8 min; 终止时间 = 3 min

等度时间 = 0.5 min

流速 = 4 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-43:

柱 = XBridge BEH C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 0.1%TFA/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 0.1%TFA/H₂O (2%)

开始 %B = 3; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.3 min; 终止时间 = 3 min

等度时间 = 0.5 min

流速 = 1.1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-44:

柱 = POROSHELL® 120, 50 x 3.0 mm, 2.7 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (90:10)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (10:90)

缓冲液 = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 5, 用 HCOOH 调节)

开始 %B = 5; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.5 min; 终止时间 = 3 min

等度时间 = 0.7 min

流速 = 1.5 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-45:

柱 = Ascentis Express C18, 5 x 2.1mm, 2.7 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄HCO₃

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 0; 最终 %B = 100

梯度时间 = 1.7 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1.5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-46:

柱 = Ascentis Express C18, 5 x 2.1mm, 2.7 μ m

溶剂 A = 0.1% HCOOH/H₂O

溶剂 B = 0.07% HCOOH/CH₃CN

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2 min; 终止时间 = 4 min

等度时间 = 1 min

流速 = 1.2 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-47:

柱 = XBridge BEH C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m

溶剂 A = CH₃CN (2%) + 0.1%TFA/H₂O (98%)

溶剂 B = CH₃CN (98%) + 0.05%TFA/H₂O (2%)

开始 %B = 2; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2.6 min; 终止时间 = 4.1 min

等度时间 = 0.6 min

流速 = 1.2 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-48:

柱 = Inertsil 3 V ODS C18, 20 x 250 mm, 5 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 70; 最终 %B = 90

梯度时间 = 16 min; 终止时间 = 30 min

等度时间 = 9 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-49:

柱 = XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 5.0)

溶剂 B = 甲醇

缓冲液 : 10 mM NH₄OAc/H₂O

开始 %B = 20; 最终 %B = 70

梯度时间 -1= 8 min;

开始 %B = 70; 最终 %B = 100

梯度时间 -2= 4 min; 终止时间 = 20 min

等度时间 = 3 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-50:

柱 = CHIRALCEL® OJH, 250 x 4.6 mm, 5 μ m

溶剂 A = 正己烷

溶剂 B = 乙醇

等度 = A: B (50:50)

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-51:

柱 = SunFire C18, 20 x 250 mm, 5.0 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 20; 最终 %B = 90

梯度时间 = 15 min; 终止时间 = 35 min

流速 = 15 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-52:

柱 = CHIRALCEL® OJH, 250 x 4.6 mm, 5 μ m

溶剂 A = CO₂

溶剂 B = 0.3% DEA/MeOH

等度 = A: B (40:60)

流速 = 3 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-53:

柱 = Inertsil ods, 20 x 250 mm, 5.0 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 15; 最终 %B = 95

梯度时间 = 14 min; 终止时间 = 25 min

流速 = 15 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-54:

柱 = Atlantis C18, 19 x 250 mm, 5.0 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 10; 最终 %B = 80

梯度时间 = 20 min; 终止时间 = 35 min

流速 = 17 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-55:

柱 = SunFire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 缓冲液 : CH₃CN (95:5)

溶剂 B = 缓冲液 : CH₃CN (5:95)

缓冲液 = 0.05% TFA/H₂O

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 25 min; 终止时间 = 30 min

等度时间 = 5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-56:

柱 = XBridge BEH C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m

溶剂 A = 1% HCOOH/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 5; 最终 %B = 100

梯度时间 = 2.5 min; 终止时间 = 4 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-57:

柱 = PHENOMENEX® C18, 19 x 250 mm, 5 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 6; 最终 %B = 60

梯度时间 = 20 min; 终止时间 = 35 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-58:

柱 = SunFire C18, 20 x 250 mm, 5 μ m

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 50; 最终 %B = 90

梯度时间 = 10 min; 终止时间 = 20 min

等度时间 = 5 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-59:

柱 = YMC C18, 150 x 20 mm, 5 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.6, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 30; 最终 %B = 70

梯度时间 -1 = 10 min;

开始 %B = 70; 最终 %B = 100

梯度时间 -2 = 7.1 min; 终止时间 = 20 min

等度时间 = 5 min

流速 = 15 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-60:

柱 = SYMMETRY® C18, 21.2 x 250 mm, 7 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 30; 最终 %B = 65

梯度时间 = 5 min; 终止时间 = 25 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-61:

柱 = Luna C18, 19 x 250 mm, 7 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 30; 最终 %B = 100

梯度时间 = 8 min; 终止时间 = 20 min

等度时间 = 7 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-62:

柱 = SYMMETRY® C18, 300 x 19 mm, 7 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 20; 最终 %B = 60

梯度时间 = 10 min; 终止时间 = 24 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-63:

柱 = XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m

溶剂 A = 10 mM NH_4HCO_3 (pH 9.5, 用稀 NH_3 调节)

溶剂 B = 甲醇

开始 %B = 10; 最终 %B = 100

梯度时间 = 25 min; 终止时间 = 30 min

等度时间 = 5 min

流速 = 1 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-64:

柱 = XTERRA® C18, 250 x 19 mm, 10 μ m

溶剂 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{H}_2\text{O}$ (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH_3CN

开始 %B = 30; 最终 %B = 50

梯度时间 -1 = 10 min;

等度时间 = 7 min

开始 %B = 50; 最终 %B = 100

梯度时间 -2 = 1 min; 终止时间 = 22 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-65:

柱 = CHIRALPAK® OJH, 19 x 250 mm, 5 μ m

溶剂 A = 正己烷

溶剂 B = EtOH

等度 = A: B (80:20)

流速 = 15 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-66:

柱 = YMC triat C18, 150 x 19 mm, 5 μ m

溶剂 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{H}_2\text{O}$

溶剂 B = CH_3CN

开始 %B = 60; 最终 %B = 90

梯度时间 = 10 min; 终止时间 = 19 min

流速 = 15 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-67:

柱 = Atlantis DC18, 250 x 19 mm, 10 μ m

溶剂 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{H}_2\text{O}$

溶剂 B = CH_3CN

开始 %B = 20; 最终 %B = 75

梯度时间 -1 = 10 min;

等度时间 = 4 min

开始 %B = 75; 最终 %B = 100

梯度时间 = 0.2 min; 终止时间 = 23 min

等度时间 = 3.8 min

流速 = 15 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-68:

柱 = SYMMETRY® C18, 250 x 19 mm, 7 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 50; 最终 %B = 90

梯度时间 = 10 min; 终止时间 = 19 min

等度时间 = 5 min

流速 = 17 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-69:

柱 = SunFire C18, 19 x 150 mm, 5 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

等度 = A: B (20:80)

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-70:

柱 = Atlantis C18, 19 x 250 mm, 5 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

等度 = A: B (30:70)

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-71:

柱 = XSelect C18, 19 x 150 mm, 5 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 30; 最终 %B = 70

梯度时间 -1 = 12 min;

开始 %B = 70; 最终 %B = 100

梯度时间 = 3 min; 终止时间 = 19 min

流速 = 16 mL/min; 波长 = 220 nm

条件 B-72:

柱 = XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm

溶剂 A = 10 mM NH₄OAc/H₂O (pH 4.5, 用 AcOH 调节)

溶剂 B = CH₃CN

开始 %B = 30; 最终 %B = 70

梯度时间 -1 = 8 min;

开始 %B = 70; 最终 %B = 100

梯度时间 = 7 min; 终止时间 = 19 min

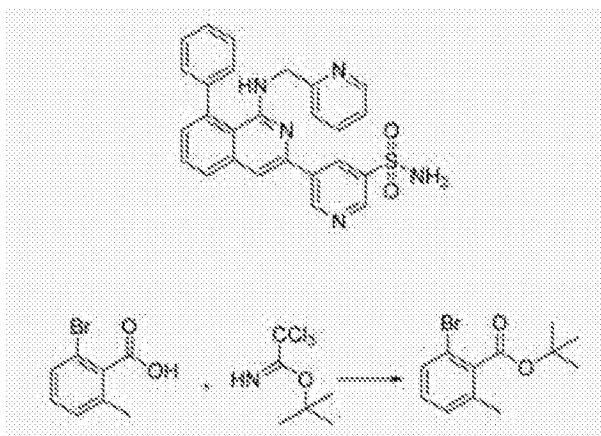
流速 = 17 mL/min; 波长 = 220 nm

用于实施例的表征中的 NMR。

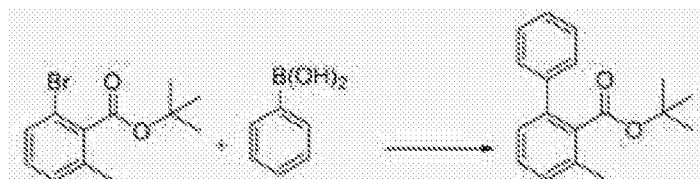
[0110] 利用在如下频率下操作的 Bruker 或 JEOL® 傅立叶变换光谱仪 (Fourier transform spectrometer) 获得 ^1H NMR 谱: ^1H NMR: 400 MHz (Bruker 或 JEOL®) 或 500 MHz (JEOL®). ^{13}C NMR: 100 MHz (Bruker 或 JEOL®)。波谱数据以下列格式报告: 化学位移 (多重性、偶合常数、氢数)。化学位移指定为四甲基硅烷内标物的低磁场, 用 ppm 表示 (δ 单位, 四甲基硅烷 = 0 ppm) 和 / 或参考溶剂峰, 所述溶剂峰在 ^1H NMR 谱中出现于 2.49 ppm (对于 $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$ 而言)、3.30 ppm (对于 CD_2HOD 而言) 和 7.24 ppm (对于 CHCl_3 而言) 处, 且其在 ^{13}C NMR 谱中出现于 39.7 ppm (CD_3SOCD_3)、49.0 ppm (对于 CD_3OD 而言) 和 77.0 ppm (对于 CDCl_3 而言) 处。所有 ^{13}C NMR 谱皆经质子去偶合。

[0111] 实施例 1

5-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺

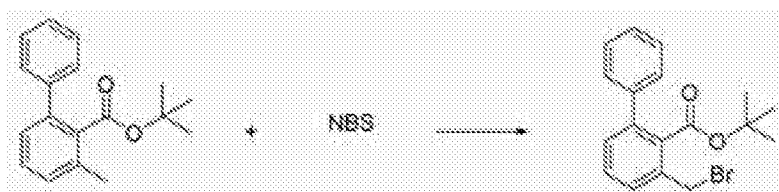


在室温下, 向 2-溴-6-甲基苯甲酸 (10.00 g, 46.50 mmol) 的 DCM (150 mL) 溶液中添加 2, 2, 2-三氯乙酰亚氨酸叔丁基酯 (16.66 mL, 93.00 mmol)。在室温下搅拌内含物 12 h, 在减压下浓缩反应混合物并将所得残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (40 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 5% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱, 得到 2-溴-6-甲基苯甲酸叔丁基酯 (12 g, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.56 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 1 H)。

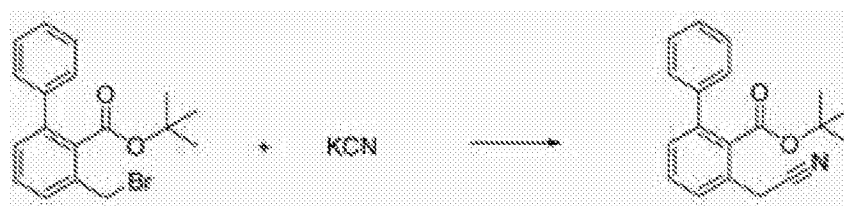


[0112] 在搅拌下, 向 2-溴-6-甲基苯甲酸叔丁基酯 (12.00 g, 44.30 mmol) 的 1, 4-二噁烷 / 水 (120/30 mL) 溶液中添加苯基硼酸 (6.48 g, 53.1 mmol) 和碳酸钾 (18.35 g, 13.00 mmol), 用氮气吹扫内含物 30 min 并加入氯化二(二苯基膦)钯 (II) (1.55 g, 2.21 mmol), 在密封管中于 100 °C 下加热反应混合物 12 h 并冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤反应混合物, 在减压下蒸发滤液得到褐色残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用水 (2x100 mL) 洗涤, 分离出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (40 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 5% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到 3-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲酸叔丁基酯 (11 g, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

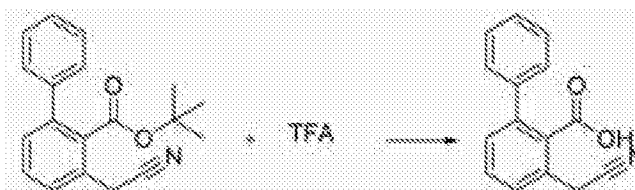
1.25 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 7.17-7.27 (m, 1 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.34 (m, 2 H), 7.37-7.44 (m, 4 H)。



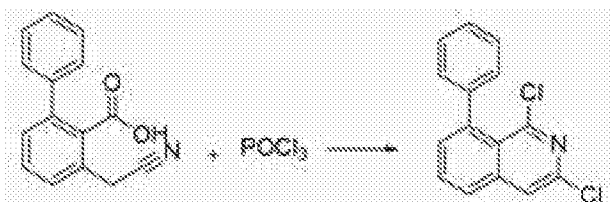
[0113] 向 3-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲酸叔丁基酯 (11.00 g, 41.00 mmol) 的 CCl_4 (220 mL) 溶液中添加 AIBN (1.35 g, 8.20 mmol), 然后添加 N-溴琥珀酸亚胺 (8.03 g, 45.1 mmol)。在 80 °C 下搅拌反应混合物 12 h 并冷却至室温, 在减压下浓缩得到褐色残余物。将残余物经硅胶柱色谱 (40 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 3-(溴甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸叔丁基酯 (13 g, 91%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.25 (s, 9 H), 4.79 (s, 2 H), 7.32-7.54 (m, 8 H)。



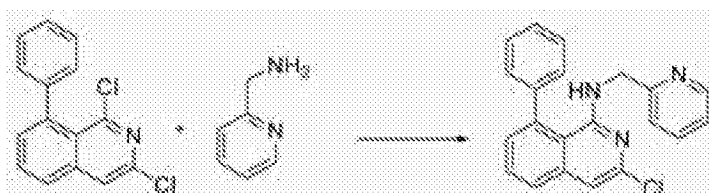
[0114] 在搅拌下, 向 3-(溴甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸叔丁基酯 (13.00 g, 37.40 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中添加溴化四丁基铵 (1.81 g, 5.60 mmol), 然后加水 (100 mL) 和氰化钾 (7.31 g, 112 mmol)。在室温下搅拌所得溶液 12 h。用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物并用二氯甲烷 (3x30 mL) 萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (40 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 10% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 3-(氰基甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸叔丁基酯 (8.0 g, 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.24 (s, 9 H), 4.03 (s, 2 H), 7.31-7.32 (m, 2 H), 7.33-7.42 (m, 4 H), 7.43-7.51 (m, 2 H)。



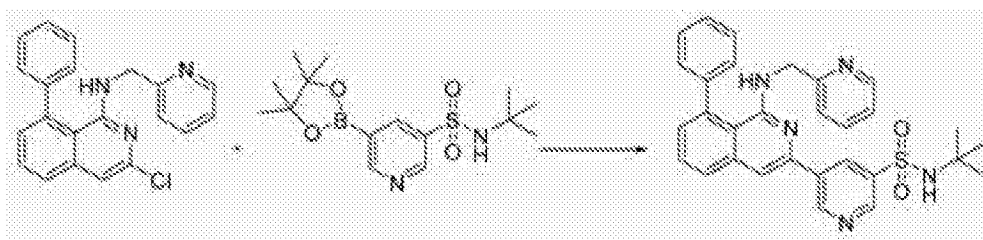
[0115] 在 0 °C 下, 向 3-(氰基甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸叔丁基酯 (2.30 g, 7.84 mmol) 的甲醇 (25 mL) 和水 (25 mL) 溶液中添加浓 HCl (6.00 mL, 197 mmol), 在 70 °C 下搅拌所得溶液 6 h。用冷水 (100 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3x30 mL) 萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到 3-(氰基甲基)联苯-2-甲酸, 其不用进一步纯化直接使用。LCMS 方法 B-10: 滞留时间 1.07 min, $[\text{M}-1] = 236.20$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.06 (s, 2 H), 7.38-7.45 (m, 7 H), 7.53-7.57 (m, 1 H)。



[0116] 在室温下,向 3-(氰基甲基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸 (2.00 g, 8.43 mmol) 的 POCl_3 (25 mL) 溶液中添加 PCl_5 (4.39 g, 21.1 mmol)。在 70 °C 下加热反应混合物 14 h。将反应混合物冷却并在减压下蒸发得到残余物。用饱和碳酸氢钠溶液 (200 mL) 稀释残余物并用二氯甲烷 (3x30 mL) 萃取。合并的有机萃取液经硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到残余物,该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (24 g REDISEP® 柱) 纯化,用 20% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到黄色固体状 1,3-二氯-8-苯基异喹啉 (0.40 g, 17%)。LCMS 方法 B-10: 滞留时间 2.18 min, $[\text{M}+1] = 274.00$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.36-7.38 (m, 2 H), 7.44-7.47 (m, 3 H), 7.60 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.90-7.94 (m, 1 H), 8.10-8.13 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

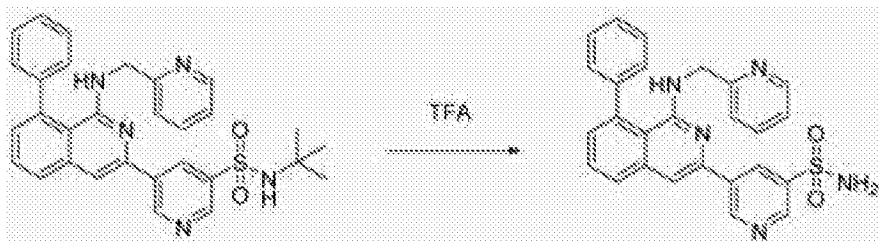


[0117] 在室温下,向 1,3-二氯-8-苯基异喹啉 (0.40 g, 1.5 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中添加 2-(氨基甲基)吡啶 (0.30 mL, 2.9 mmol), 然后添加 DIPEA (0.51 mL, 2.9 mmol)。在 100 °C 下,在密封管中加热所得反应混合物 12 h。用冰水 (150 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发得到残余物,该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 10% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到 3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.23 g, 34%)。LCMS 方法 B-10: 滞留时间 2.33 min, $[\text{M}+1] = 346.00$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H) 6.43 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 7.43-7.52 (m, 5 H), 7.65-7.71 (m, 2H) 7.77 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H)。



[0118] 向 3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.23 g, 0.66 mmol) 的 1,4-二噁烷 (15 mL) 和水 (4 mL) 溶液中添加 N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (根据 WO 2011/028741 制备) (0.34 g, 0.99 mmol) 和碳酸钾 (0.28 g, 2.0 mmol)。用 N_2 吹扫反应混合物 10 min, 向反应混合物中添加二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯甲烷配合物 (0.03 g, 0.03 mmol) 并在 100 °C 下、在密封管中加热 12 h。冷却反应混合物并通过硅藻土垫过

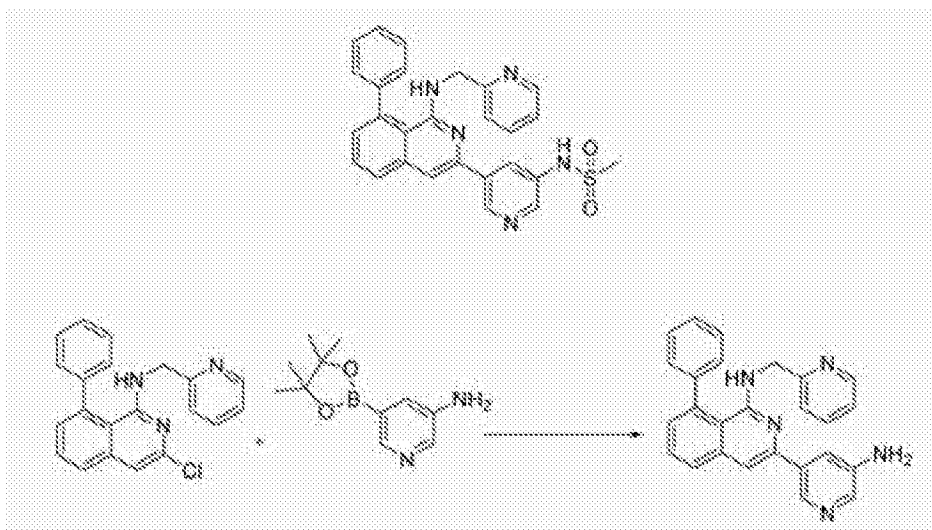
滤,在减压下浓缩滤液得到残余物,将其悬浮于水(100 mL)中并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到残余物,该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱)纯化,用10% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.20 g, 47%)。LCMS方法B-10:滞留时间 2.10 min, $[M+1] = 524.20$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.17 (s, 9H), 4.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.18 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.19-7.23 (m, 2 H), 7.31 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 5 H), 7.66-7.73 (m, 2 H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H) 8.89 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.95 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.52 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。



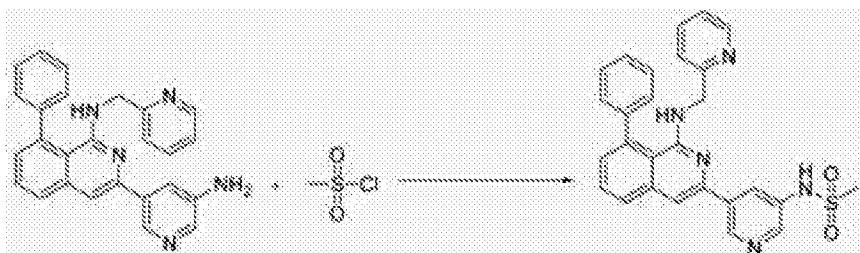
[0119] 将 N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.20 g, 0.38 mmol) 溶解于 TFA (15 mL) 中并在室温下搅拌 12 h。在减压下除去 TFA,用饱和的碳酸氢钠 (100 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3x30 mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到残余物,该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱)纯化,用3% 甲醇/氯仿作为洗脱剂洗脱得到黄色固体状 5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.060 g, 34%)。LCMS方法B-10:滞留时间 1.91 min, $[M+1] = 468.20$ 。HPLC方法B-2:滞留时间 7.20 min, 纯度 98%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.65 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.18 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.30-7.32 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 5 H), 7.66-7.73 (m, 4 H), 7.90 (s, 1 H), 7.93 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 0.4$ Hz, 1 H), 8.88 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.54 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。

[0120] 实施例 2

3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺



用实施例 1 中描述的条件,通过 Suzuki 交叉偶合将 3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺(如实施例 1 中所制备)(0.10 g, 0.29 mmol)转化成 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺。下述试剂被用于这一反应:5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-胺(0.090 g, 0.43 mmol), 碳酸钾(0.12 g, 0.87 mmol)和二氯化1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物(0.01 g, 0.01 mmol)。所得残余物通过制备型 HPLC(条件 B-69,如通用方法中所述)纯化得到 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺(0.030 g, 30%)。LCMS 方法 B-10:滞留时间 1.95 min, $[M+1] = 404.20$ 。HPLC 方法 B-2:滞留时间 5.69 min, 纯度 99.34%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.64 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 6.03 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 3 H), 7.45-7.51 (m, 5 H), 7.62-7.70 (m, 4 H), 7.86 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J = 5.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.51 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。

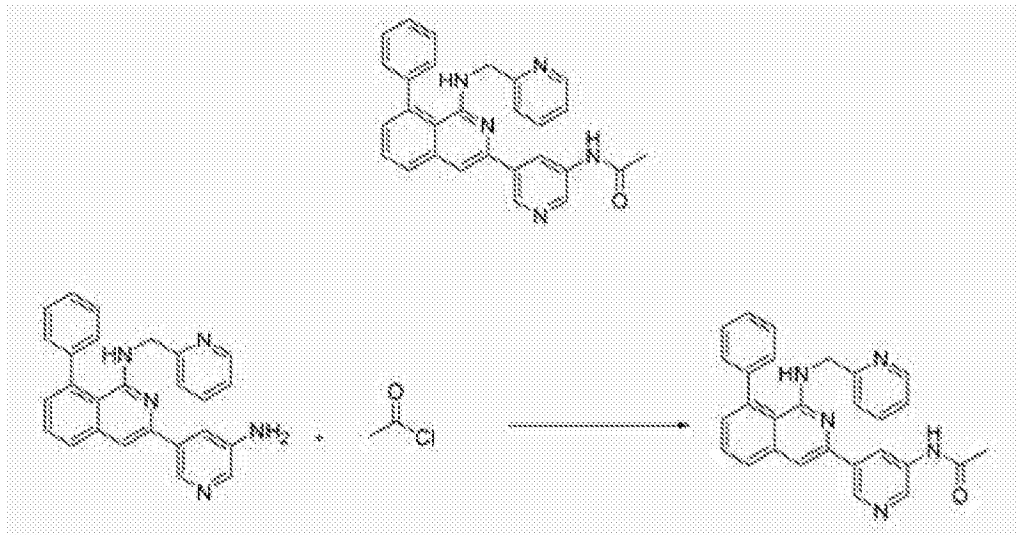


[0121] 在室温下,向 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺(0.15 g, 0.37 mmol)的 CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液中添加吡啶(0.06 mL, 0.7 mmol),然后添加甲磺酰氯(0.03 mL, 0.4 mmol)。搅拌该反应混合物 12 h 并用水(100 mL)稀释。用 CH_2Cl_2 (2x50 mL) 萃取该水性混合物,合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发得到残余物,将该残余物用制备型 HPLC(条件 B-69,如通用方法中所述)纯化得到 N-(5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(0.030 g, 20%)。LCMS 方法 B-13:滞留时间 2.01 min, $[M-1] = 480.00$ 。HPLC 方法 B-2:滞留时间 7.09 min, 纯度 95.27%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.11 (s, 3 H), 4.64 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.09 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 7.47-7.52

(m, 5 H), 7.66-7.71 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.92 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 8.39 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 9.09 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 10.09 (s, 1 H)。

[0122] 实施例 3

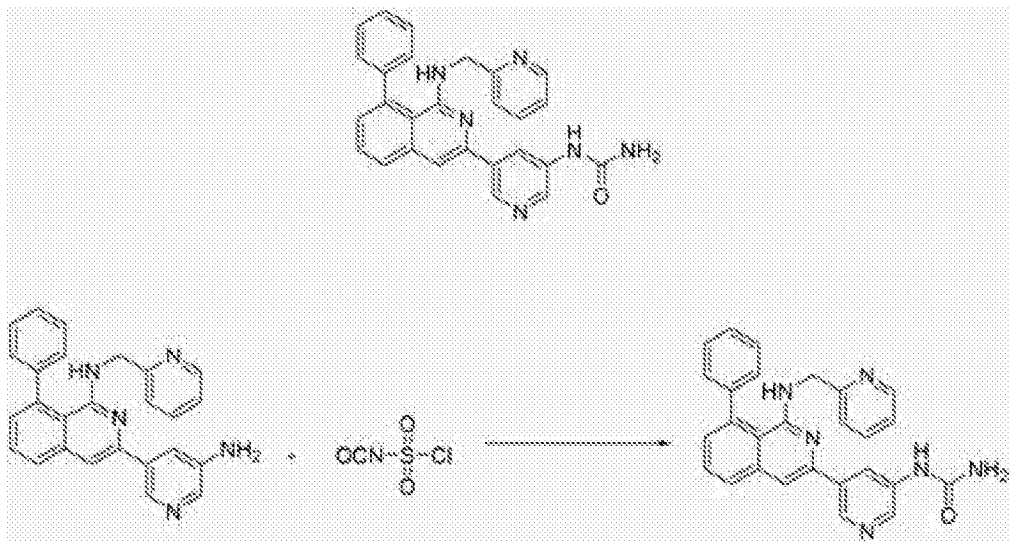
N-(5-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-基)乙酰胺



在室温下,向 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-1-胺 (如实施例 2 中所制备) (0.15 g, 0.37 mmol) 的 CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液中添加吡啶 (0.06 mL, 0.7 mmol), 然后添加乙酰氯 (0.03 mL, 0.4 mmol)。搅拌该反应混合物 6 h 并用水 (50 mL) 稀释,用 CH_2Cl_2 (2x50 mL) 萃取该水性混合物。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发得到残余物,该残余物用制备型 HPLC (条件 B-66,如通用方法中所述) 纯化得到 N-(5-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-基)乙酰胺 (0.030 g, 20%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 1.90 min, $[\text{M}+1] = 464.40$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 8.02 min, 纯度 96.32%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.13 (s, 3 H), 4.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.08 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.19-7.27 (m, 3 H), 7.46-7.51 (m, 5 H), 7.66-7.71 (m, 3 H), 7.90-7.92 (m, 1 H), 8.27-8.28 (m, 1 H), 8.72 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H)。

[0123] 实施例 4

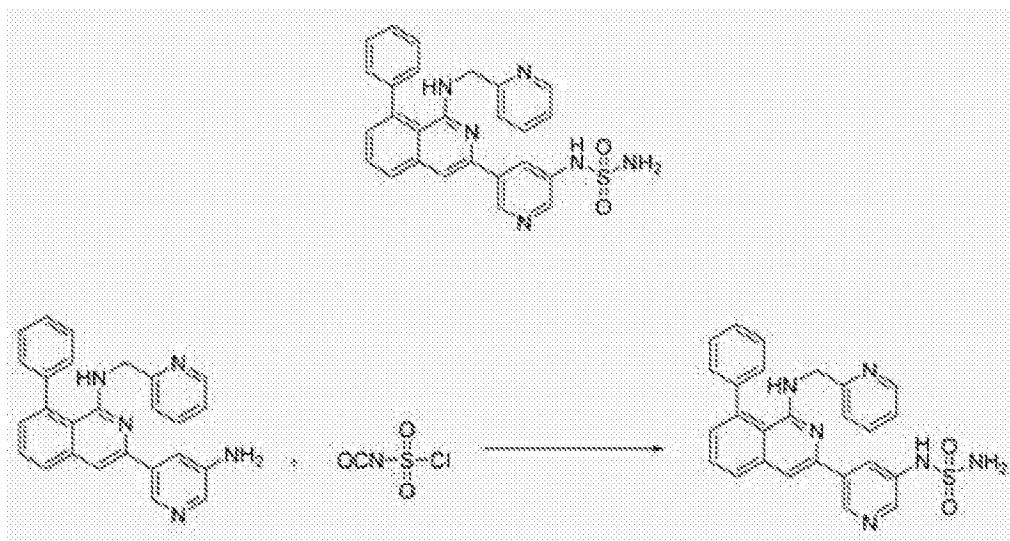
1-(5-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-基)脲



在室温下,向实施例 2 所述的 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.10 g, 0.25 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中添加异氰酸氯磺酰基酯 (0.03 mL, 0.4 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 3 h。向反应混合物中添加浓 HCl (5 mL) 并用水稀释,用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取水性混合物并通过添加饱和的 NaOH 溶液将水层碱化。将碱性溶液进一步用乙酸乙酯 (2x500 mL) 萃取,合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发有机层得到残余物。该残余物用制备型 HPLC (条件 B-72,如通用方法中所述) 纯化得到 1-(5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-基)脲 (0.020 g, 20%)。LCMS 方法 B-13: 滞留时间 1.88 min, $[M+1] = 447.20$ 。HPLC 方法 B-6: 滞留时间 9.24 min, 纯度 99.60%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.63 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.09 (m, 3 H), 7.19-7.27 (m, 3 H), 7.48-7.52 (m, 5 H), 7.66-7.70 (m, 3 H), 7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 8.57 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H)。

[0124] 实施例 5

3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-磺酰脲

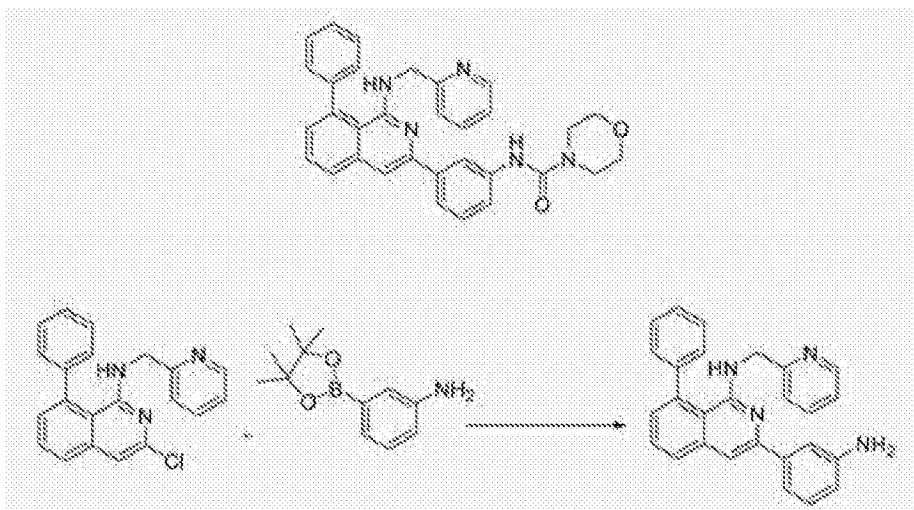


在室温下,向异氰酸氯磺酰基酯 (0.013 mL, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液

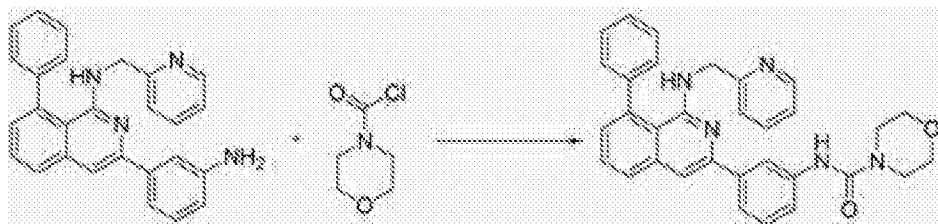
中添加 *t*-BuOH (0.014 mL, 0.15 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 10 min。向反应混合物中添加实施例 2 所述的 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.050 g, 0.12 mmol) 并搅拌 3 h。向反应混合物中添加浓 HCl (5 mL) 并用水稀释,用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取水性混合物并通过添加饱和的 NaOH 溶液将水层碱化,进一步用乙酸乙酯 (2x500 mL) 萃取该碱性溶液,合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发有机层得到残余物。该残余物用制备型 HPLC (条件 B-64,如通用方法中所述) 纯化得到 3-(5-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-磺酰胺 (0.013 g, 22%)。LCMS 方法 B-13: 滞留时间 2.17 min, $[M+1] = 483.20$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 6.21 min, 纯度 98.77%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.09 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.19-7.27 (m, 5 H), 7.46-7.52 (m, 5 H), 7.66-7.72 (m, 3 H), 7.80 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.26-8.41 (m, 2 H), 8.96 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H) 10.01 (br s, 1 H)。

[0125] 实施例 6

N-(3-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)苯基)吗啉-4-甲酰胺



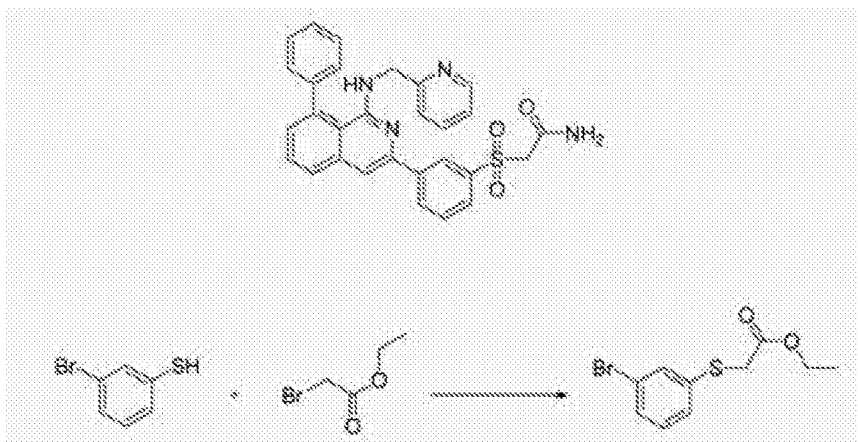
用实施例 1 中描述的条件,通过 Suzuki 交叉偶合将 3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.30 g, 0.87 mmol) 转化成 3-(3-氨基苯基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺。下述试剂被用于这一转化: 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (0.21 g, 0.95 mmol), 碳酸钾 (0.36 g, 2.6 mmol), 二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物 (0.03 g, 0.04 mmol)。所得残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 3-(3-氨基苯基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.25 g, 72%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.09 min, $[M+1] = 403.30$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4.64 (d, $J = 4.40$ Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 5.98 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 6.58-6.61 (m, 1 H), 7.09-7.12 (m, 3 H), 7.19-7.20 (m, 1 H), 7.20-7.21 (m, 1 H), 7.21-7.51 (m, 6 H), 7.53-7.68 (m, 2 H), 7.84-7.86 (m, 2 H), 8.28-8.29 (m, 1 H)。



[0126] 在室温下,向 3-(3-氨基苯基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.10 g, 0.25 mmol) 的 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液中添加吡啶 (0.040 mL, 0.49 mmol), 然后添加吗啉-4-甲酰氯 (0.040 g, 0.27 mmol) 并搅拌 6 h。用水 (100 mL) 稀释反应混合物并用 CH_2Cl_2 (2x50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩得到残余物。该残余物用制备型 HPLC (条件 B-72, 如通用方法中所述) 纯化得到 N-(3-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)苯基)吗啉-4-甲酰胺 (0.070 g, 60%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.08 min, $[M+1] = 516.50$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 7.80 min, 纯度 99.00%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.47 (t, $J = 4.8$ Hz, 4 H), 3.64 (t, $J = 4.8$ Hz, 4 H), 4.64 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.01 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.21-7.36 (m, 4 H), 7.46-7.54 (m, 5 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63-7.70 (m, 3 H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 8.21 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。

[0127] 实施例 7

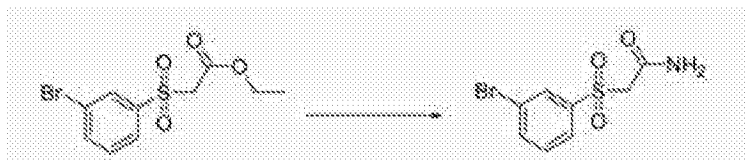
2-(3-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)苯基磺酰基)乙酰胺



在搅拌下,向 3-溴苯硫醇 (0.15 g, 0.79 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (0.329 g, 2.38 mmol) 和 2-溴乙酸乙基酯 (0.132 g, 0.793 mmol)。在 120 °C 下加热所得反应混合物 16 h。用水 (100 mL) 稀释反应混合物并用 EtOAc (2x50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 8% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 2-(3-(8-苯基)硫基)乙酸乙基酯 (0.14 g, 64%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.25-7.36 (m, 2 H), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H)。



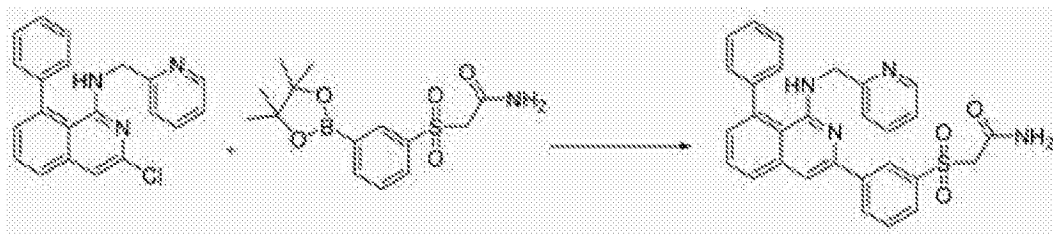
[0128] 在搅拌下,向 2-((3-溴苯基)硫基)乙酸乙基酯 (0.810 g, 2.91 mmol) 的 MeOH (8 mL) 和水 (2.5 mL) 溶液中添加过硫酸氢钾(OXONE®)(1.97 g, 3.20 mmol) 并在室温下搅拌所得混合物过夜。用水 (100 mL) 稀释反应混合物并用 EtOAc (2x25 mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 20% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到 2-((3-溴苯基)磺酰基)乙酸乙基酯 (0.58 g, 65% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 0.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H)。



[0129] 在 -78° C 下,在密封管中,用氨吹扫 2-((3-溴苯基)磺酰基)乙酸甲基酯 (0.10 g, 0.34 mmol) 的 MeOH (20 mL) 溶液 10 min。在室温下搅拌该反应混合物 14 h,浓缩得到粗品残余物 2-((3-溴苯基)磺酰基)乙酰胺 (80 mg, 84%)。不经进一步纯化将该粗品残余物用于下一步。LCMS 方法 B-10:滞留时间 0.89 min, [M+1] = 279.0。



向 2-((3-溴苯基)磺酰基)乙酰胺 (0.100 g, 0.360 mmol) 的二噁烷溶液中添加双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron) (0.119 g, 0.467 mmol) 和乙酸钾 (0.106 g, 1.08 mmol)。用氮气吹扫内含物 10 min 并加入二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯甲烷配合物 (0.023 g, 0.029 mmol)。在 100 °C 下加热反应物 12 h 并冷却至室温。通过硅藻土垫过滤反应混合物,减压下蒸发滤液得到褐色残余物 (0.10 g, 86%)。该残余物不经进一步纯化用于下一步。

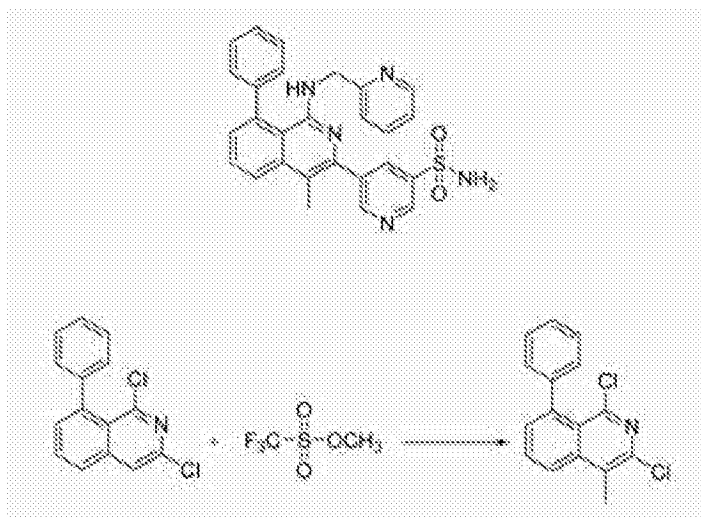


[0130] 用实施例 1 中描述的条件,通过 Suzuki 交叉偶合将 3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (如实施例 1 中所制备) (0.10 g, 0.29 mmol) 转化成 2-(3-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)苯基磺酰基)乙酰胺。下述试剂被用于这一反应:2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基磺酰基)乙酰胺

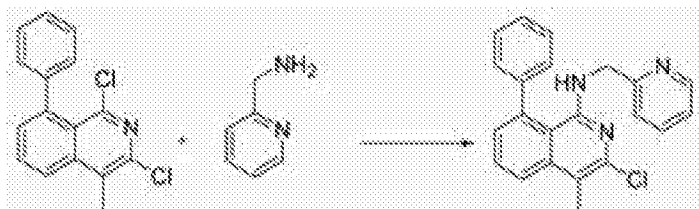
胺 (0.087 g, 0.27 mmol), 碳酸钾 (0.12 g, 0.87 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯甲烷配合物 (0.022 g, 0.027 mmol)。通过制备型 HPLC (条件 B-66, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 2-(3-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)苯基磺酰基)乙酰胺 (0.030 g, 30%)。LCMS 方法 B-13: 滞留时间 2.06 min, $[M+1] = 509.20$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 7.24 min, 纯度 98.85%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.33 (s, 1 H), 4.64 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.09 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.19-7.22 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.37 (br s, 1 H), 7.49-7.53 (m, 5 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.66-7.76 (m, 3 H), 7.82 (s, 1 H), 7.87-7.89 (m, 1 H), 7.95 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.29-8.31 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.63 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H)。

[0131] 实施例 8

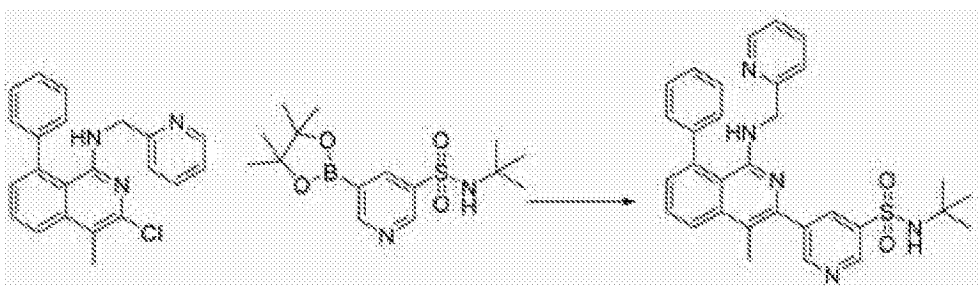
5-(4-甲基-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺



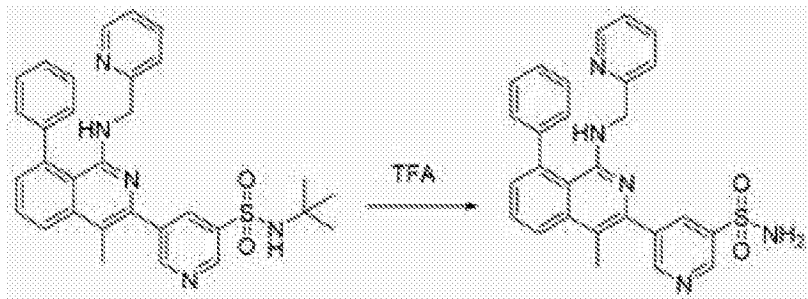
在 -40 °C 下, 向二异丙基胺 (0.31 mL, 2.2 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (1.60 M 在己烷中, 1.30 mL, 2.18 mmol)。在 -10 °C 下搅拌反应混合物 10 min, 然后在 -78 °C 下滴加存在于 THF (10 mL) 中的 1,3-二氯-8-苯基异喹啉 (0.30 g, 1.1 mmol) 如实施例 1 所述获得) 并搅拌 1 h。在 -78 °C 下向反应混合物中滴加存在于 THF (5 mL) 中的三氟甲磺酸甲基酯 (0.36 mL, 3.3 mmol) 并搅拌 30 min。在 0 °C 下通过加入饱和的氯化铵溶液 (50 mL) 使反应混合物终止反应, 用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取所得混合物, 合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到残余物, 该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 30% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到 1,3-二氯-4-甲基-8-苯基异喹啉 (0.28 g, 75%)。LCMS 方法 B-11: 滞留时间 2.45 min, $[M+1] = 288.00$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.74 (s, 3 H), 7.33 - 7.37 (m, 2 H), 7.37-7.47 (m, 3 H), 7.61-7.63 (m, 1 H), 7.93-7.98 (m, 1 H) 8.23-8.27 (m, 1 H)。



[0132] 如实施例 1 所述，用 2-(氨基甲基)吡啶 (5 mL)，在密封管中，在 100 °C 下，将 1,3-二氯-4-甲基-8-苯基异喹啉 (0.28 g, 0.97 mmol) 转化成 3-氯-4-甲基-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺。通过制备型 HPLC (条件 B-64, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 3-氯-4-甲基-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.22 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: δ 2.53 (s, 3 H), 4.44 (d, *J* = 4.02 Hz, 2 H), 6.19 - 6.23 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.28 (d, *J* = 7.03 Hz, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 5 H), 7.68 (t, *J* = 7.65 Hz, 1 H), 7.75 (t, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 4.52 Hz, 1 H)。



[0133] 用实施例 1 中描述的 Suzuki 交叉偶合条件，将 3-氯-4-甲基-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.20 g, 0.55 mmol) 转化成 N-(叔丁基)-5-(4-甲基-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺。用下述试剂进行该转化: N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.28 g, 0.83 mmol)，碳酸钾 (0.23 g, 1.7 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物 (0.02 g, 0.03 mmol)。经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化所得残余物，用 50% 乙酸乙酯/己烷作洗脱剂洗脱得到 N-(叔丁基)-5-(4-甲基-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.15 g, 50%)。LCMS 方法 B-11: 滞留时间 2.29 min, [M+1] = 538.20。

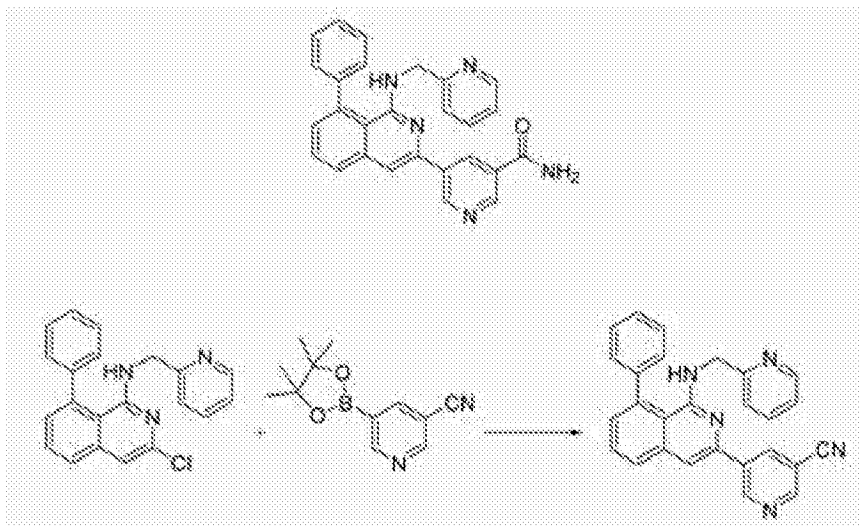


[0134] 按照实施例 1 所述的步骤，用 TFA (10 mL) 将 N-(叔丁基)-5-(4-甲基-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.15 g, 0.27 mmol) 转化成 5-(4-甲基-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺。通过制备型 HPLC (条件 B-64, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 5-(4-甲基-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.01 g, 7%)。

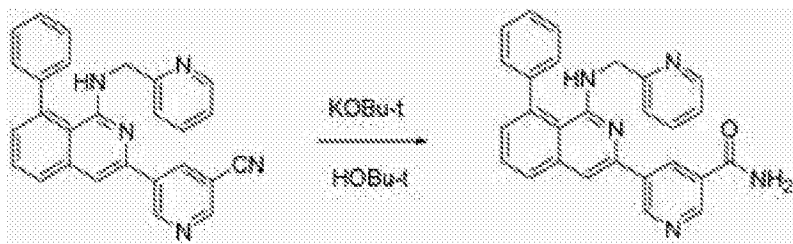
LCMS 方法 B-11: 滞留时间 1.93 min, $[M+1] = 482.20$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 6.76 min, 纯度 96.55%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.57 (s, 3 H), 4.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.00 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.19–7.20 (m, 2 H), 7.37 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.46–7.51 (m, 5 H), 7.63–7.69 (m, 3 H), 7.80 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.38 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.99 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 2 H)。

[0135] 实施例 9

5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)烟酰胺



用实施例 1 中描述的 Suzuki 交叉偶合, 将 3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.10 g, 0.29 mmol) 转化成 5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-甲腈。用下述试剂进行该转化: 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-甲腈 (0.80 g, 0.35 mmol), K_2CO_3 (0.12 mg, 0.87 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物 (0.011 mg, 0.010 mmol)。经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化所得残余物, 用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到灰白色固体状 5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-甲腈 (0.070 g, 60%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.21 min, $[M+1] = 414.20$ 。HPLC 方法 B-6: 滞留时间 9.76 min, 纯度 95.50%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.65 (d, $J = 4.00$ Hz, 2 H), 6.23 (t, $J = 4.00$ Hz, 1 H), 7.19–7.28 (m, 3 H), 7.30–7.33 (m, 5 H), 7.48–7.54 (m, 2 H), 7.65–7.73 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.28–8.29 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 8.91–8.92 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 9.01–9.03 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H)。

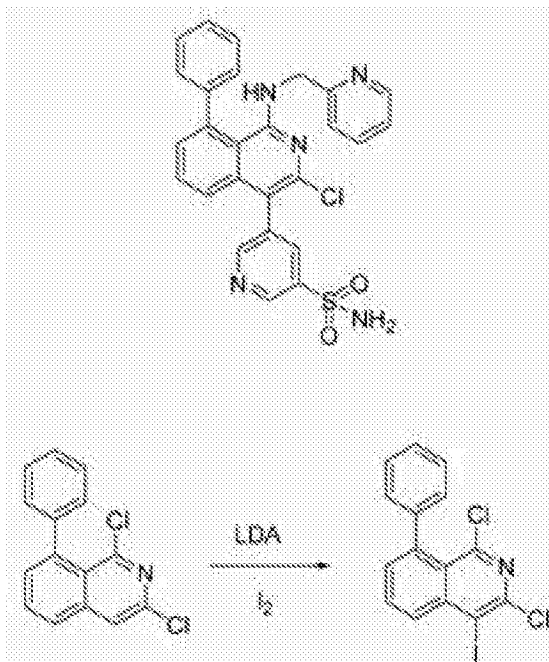


[0136] 在搅拌下, 向 3-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)苄腈

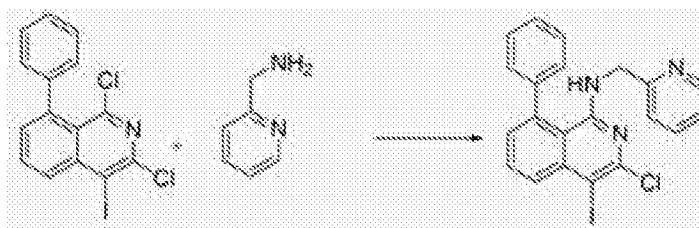
(0.05 g, 0.1 mmol) 的 *t*-BuOH (1.74 mL, 18.2 mmol) 溶液中添加叔丁醇钾 (0.041 g, 0.36 mmol)。在 80 °C 下搅拌反应混合物 6 h 并使其冷却至室温。用二氯甲烷 (20 mL) 稀释该反应混合物并用 1.5 N HCl (5 mL) 洗涤该溶液。分离出有机层, 经无水硫酸钠干燥并浓缩得到黄色固体, 该黄色固体经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 4% 甲醇 / 氯仿作为洗脱剂洗脱得到灰白色固体状 5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-3-基)烟酰胺 (12 mg, 14%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.21 min, $[M+1] = 432.20$ 。HPLC 方法 B-6: 滞留时间 7.06 min, 纯度 96.20%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4.66-4.67 (d, $J = 4.00$ Hz, 2 H), 6.17 (t, $J = 4.00$ Hz, 1 H), 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.50-7.56 (m, 5 H), 7.66-7.88 (m, 2 H), 7.91-7.93 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.27-8.28 (m, 2 H), 8.92 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 9.01 (d, $J = 2.00$ Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

[0137] 实施例 10

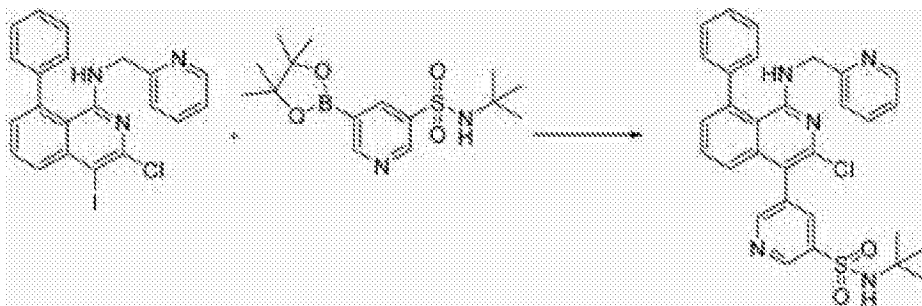
5-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺



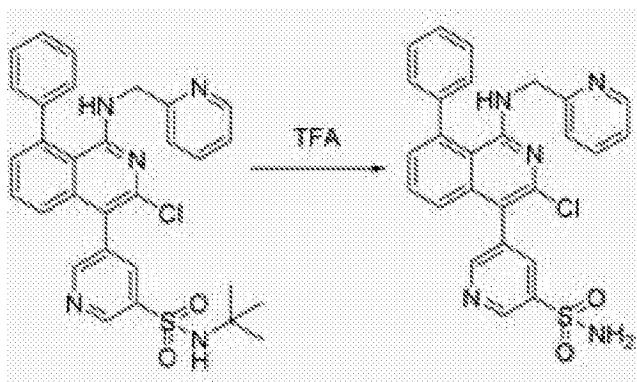
在 -40 °C 下, 向二异丙基胺 (2.08 mL, 14.6 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中添加 *n*-BuLi (1.6 M 于己烷中, 9.10 mL, 6.57 mmol), 在 -10 °C 下搅拌反应混合物 10 min。在 -78 °C 下, 向反应混合物中滴加存在于 THF (10 mL) 中的 1,3-二氯-8-苯基异喹啉 (2.00 g, 7.30 mmol) 并搅拌 1 h。在 -78 °C 下, 向该反应混合物中添加存在于 THF (10 mL) 中的碘 (5.55 g, 21.9 mmol)。10 min 后在 0 °C 下通过加入饱和的氯化铵溶液 (50 mL) 使反应混合物终止反应。用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取该水性混合物, 合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (24 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 30% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到 1,3-二氯-4-碘-8-苯基异喹啉 (1.7 g, 58%)。LCMS 方法 B-11: 滞留时间 2.47 min, $[M+1] = 400.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.37-7.39 (m, 2 H), 7.44-7.48 (m, 3 H), 7.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 1$ Hz, 1 H)。



[0138] 在密封管中,在 100 °C 下加热 1,3-二氯-4-碘-8-苯基异喹啉 (0.30 g, 0.75 mmol) 的 2-(氨基甲基)吡啶 (10 mL) 溶液 12 h。用水 (100 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3x50 mL) 萃取;合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 15% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 3-氯-4-碘-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.28 g, 79%)。LCMS 方法 B-11:滞留时间 2.58 min, $[M+1] = 472.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.45 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.56 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.20-7.37 (m, 3 H), 7.43-7.51 (m, 5 H), 7.64-7.80 (m, 2 H), 8.07 (m, 1 H), 8.17 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。



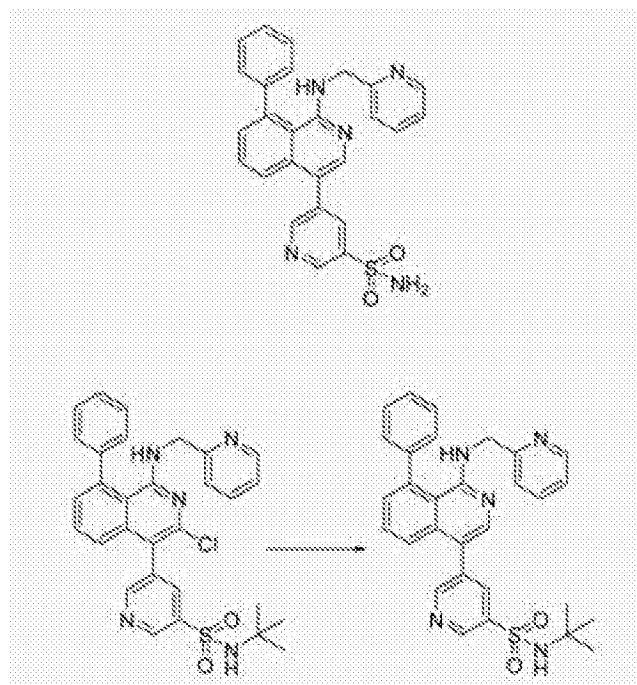
[0139] 用实施例 1 中描述的 Suzuki 交叉偶合,将 3-氯-4-碘-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.20 g, 0.42 mmol) 转化成 N-(叔丁基)-5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。用下述试剂进行该转化:N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.22 g, 0.64 mmol), 碳酸钾 (0.18 g, 1.3 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物 (0.02 g, 0.02 mmol)。所得残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 N-(叔丁基)-5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.13 g, 55%)。LCMS 方法 B-17:滞留时间 2.45 min, $[M-1] = 484.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.18 (s, 9H), 4.56 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.68 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.15-7.34 (m, 4 H), 7.0-7.55 (m, 5 H), 7.64-7.72 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 8.21 (m, 2 H), 8.81 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.08 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。



[0140] 用实施例1描述的步骤,在室温下,用TFA (10 mL) 将N-(叔丁基)-5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.13 g, 0.23 mmol) 转化成5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。通过制备型HPLC (条件B-64,如通用方法中所述) 纯化所得残余物,得到5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.080 g, 70%)。LCMS方法B-13:滞留时间 2.22 min, $[M+1] = 502.20$ 。HPLC方法B-5:滞留时间 7.43 min, 纯度 98.33%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.55 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.66 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.23-7.34 (m, 4 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.64-7.73 (m, 4 H), 8.19 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.81 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.08 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。

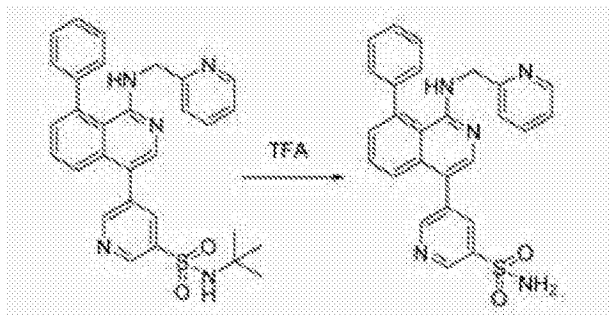
[0141] 实施例 11

5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺



向N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (制备描述于实施例10中) (0.30 g, 0.54 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中添加10% 钨/炭 (0.50 g, 4.70 mmol)。在氢气压力 (5 kg/cm^2) 下,在高压釜中搅拌反应混合物 8 h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液得到残余物。用

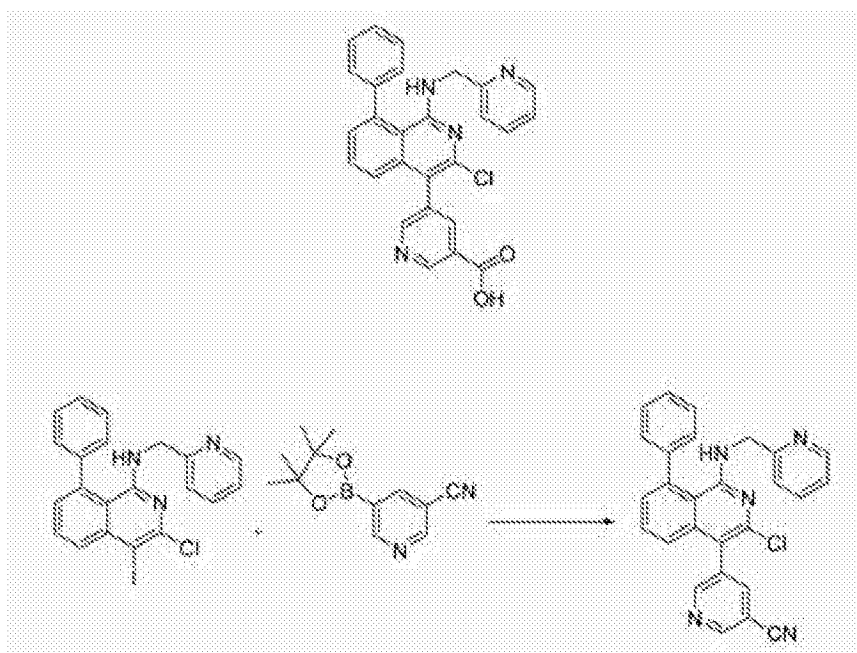
制备型 HPLC (条件 B-58, 如通用方法中所述) 纯化该残余物得到 N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.040 g, 10%)。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 1.18 min, $[M+1] = 524.38$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.19 (s, 9 H), 4.67 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.30-7.32 (m, 3 H), 7.48-7.7.62 (m, 7 H), 7.83-7.87 (m, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 8.27 (m 2 H), 8.93 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H)。



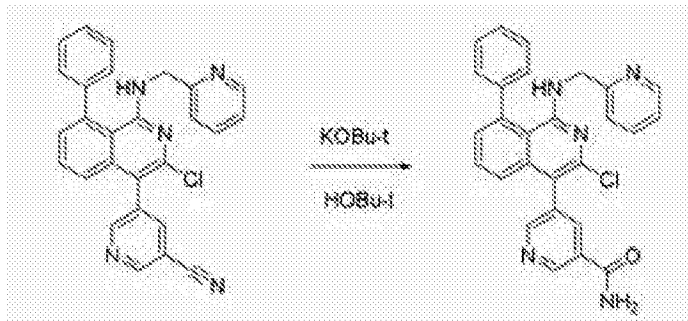
[0142] 如实施例 1 所述, 用 TFA (15 mL) 将 N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.04 g, 0.08 mmol) 转化成 5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。通过制备型 HPLC (条件 B-72, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 5-(8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.013 g, 36%)。LCMS 方法 B-13: 滞留时间 1.87 min, $[M+1] = 468.20$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 6.25 min, 纯度 99.65%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.57 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 6.27 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 2 H), 7.37 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.49-7.63 (m, 5 H), 7.64-7.74 (m, 5 H), 7.99 (s, 1 H), 8.25 (dd, $J = 1.6$, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.28 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.03 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。

[0143] 实施例 12

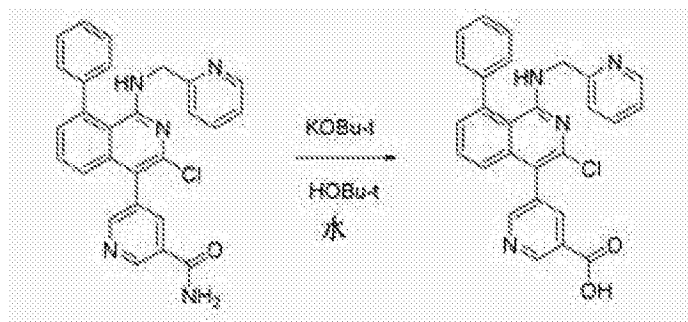
5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)烟酸



用实施例 1 描述的 Suzuki 交叉偶合反应, 将 3-氯-4-碘-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.10 g, 0.10 mmol) (如实施例 10 制备) 转化成 5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈。用下述试剂进行该转化: 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-甲腈 (0.040 g, 0.20 mmol), 碳酸钾 (0.040 g, 0.30 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯甲烷配合物 (0.02 g, 0.02 mmol)。通过制备型 HPLC (条件 B-70, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈 (0.030 g, 30%)。LCMS 方法 B-13: 滞留时间 2.07 min, $[M+1] = 448.20$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 9.20 min, 纯度 98.03%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 5.51 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 6.99-7.01 (m, 2 H), 7.23-7.28 (m, 2 H), 7.41 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.43-7.48 (m, 4 H), 7.55 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.75-7.82 (m, 2 H), 8.33 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 9.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。



[0144] 按照实施例 9 所述步骤, 用 *t*-BuOH (10 mL) 和叔丁醇钾 (0.05 g, 0.4 mmol) 在 80 °C、在密封管中 10 h, 将 5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈 (0.10 g, 0.22 mmol) 转化成 5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)烟酰胺。通过制备型 HPLC (条件 B-66, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)烟酰胺 (0.010 g, 10%)。LCMS 方法 B-17: 滞留时间 2.29 min, $[M+1] = 466.20$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 6.28 min, 纯度 97.48%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.54 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.61 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.19-7.32 (m, 4 H), 7.50-7.54 (m, 5 H), 7.63-7.73 (m, 3 H), 8.21 (dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 2 H), 8.24 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 9.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

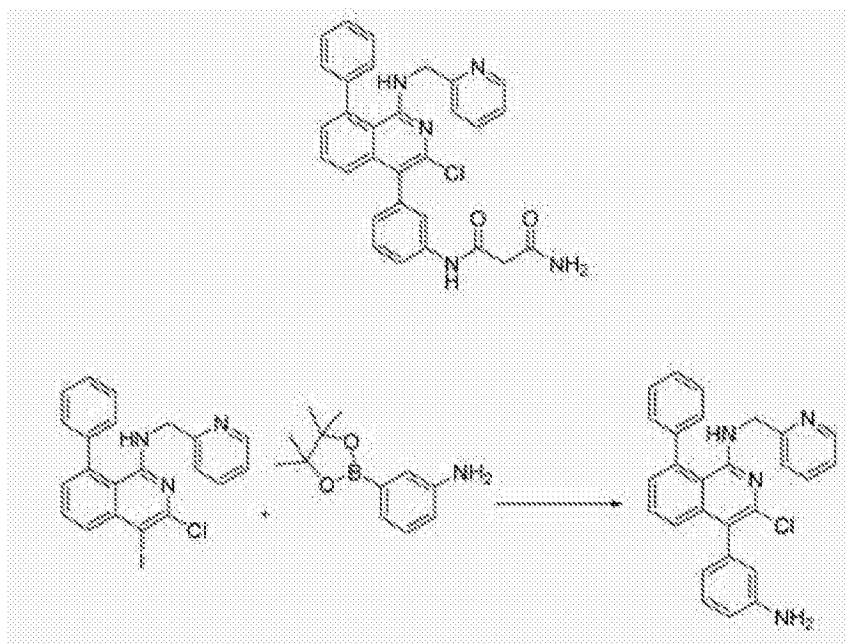


[0145] 向 5-(3-氯-8-苯基-1-((吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-4-基)烟酰胺 (0.10 g, 0.22 mmol) 的 *t*-BuOH (10 mL) 和水 (3 mL) 溶液中添加叔丁醇钾 (0.050 g, 0.45

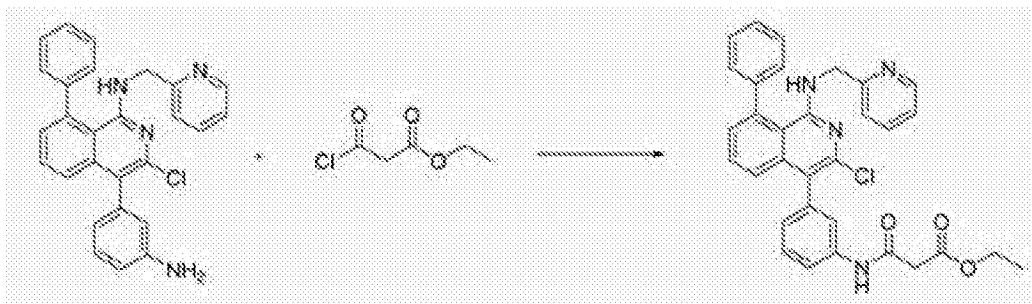
mmol)。在 80 °C、在密封管中加热反应物 10 h。用水 (50 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发。所得残余物通过制备型 HPLC (条件 B-61, 如通用方法中所述) 纯化得到 5-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)烟酸 (0.010 g, 16%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.09 min, $[M+1] = 467.20$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 7.08 min, 纯度 96.53%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 6.58 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 4 H), 7.50-7.53 (m, 5 H), 7.63 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.69 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 8.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 9.11 (br s, 1 H)。

[0146] 实施例 13

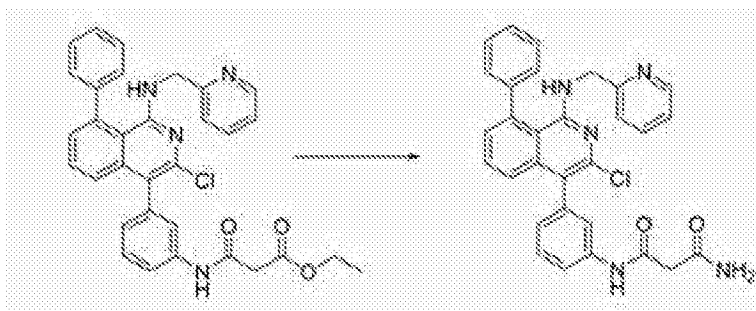
N1-(3-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)苯基)丙二酰胺



用实施例 1 描述的 Suzuki 交叉偶合反应, 将 3-氯-4-碘-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.500 g, 1.06 mmol) (如实施例 10 制备) 转化成 4-(3-氨基苯基)-3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺。用下述试剂进行该转化: 3,3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (0.302 g, 1.38 mmol), 碳酸钾 (0.439 g, 3.18 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物 (0.043 g, 0.053 mmol)。经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化所得残余物, 用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 4-(3-氨基苯基)-3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺 (0.400 g, 86.0%)。LCMS 方法 B-26: 滞留时间 1.81 min, $[M+1] = 437.20$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.34 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 6.7 (m, 2 H), 6.96 (m, 2 H), 7.20-7.27 (m, 3 H), 7.40 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.45-7.52 (m, 5 H), 7.58 (m, 1 H), 7.71 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H)。



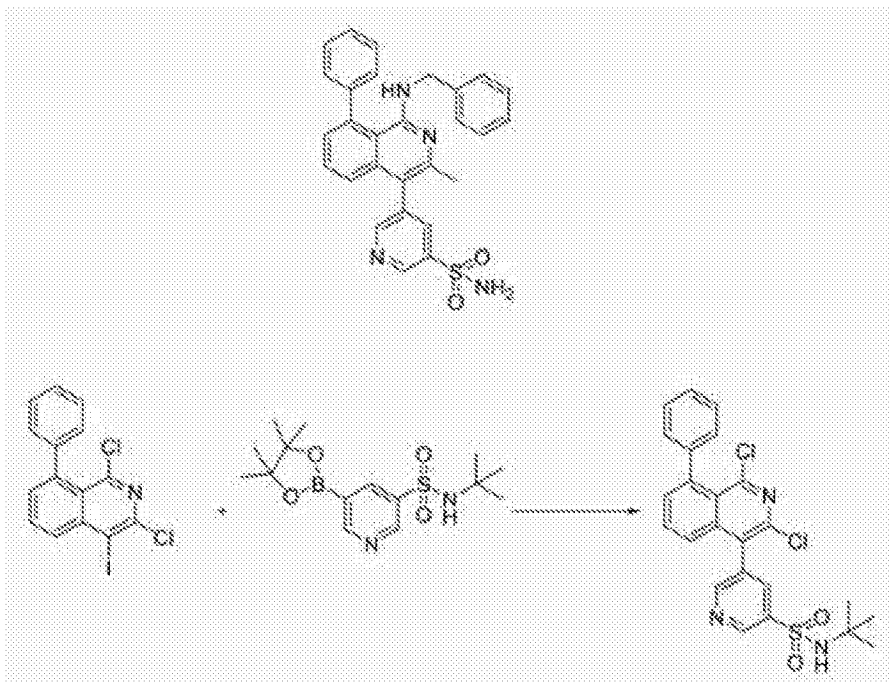
[0147] 在室温下,向4-(3-氨基苯基)-3-氯-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺(0.100 g, 0.229 mmol)的 CH_2Cl_2 (15 mL)溶液中添加吡啶(0.037 mL, 0.46 mmol),然后添加乙基丙二酰氯(0.052 g, 0.34 mmol)。搅拌该反应混合物2 h并用水(100 mL)稀释。用 CH_2Cl_2 (2x50 mL)萃取该水性混合物。合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到残余物。用制备型HPLC(条件B-69,如通用方法中所述)纯化该残余物得到3-(3-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)苯基氨基)-3-氧代丙酸乙基酯(0.060 g, 48%)。LCMS方法B-17:滞留时间2.45 min, $[\text{M}+1] = 551.20$ 。



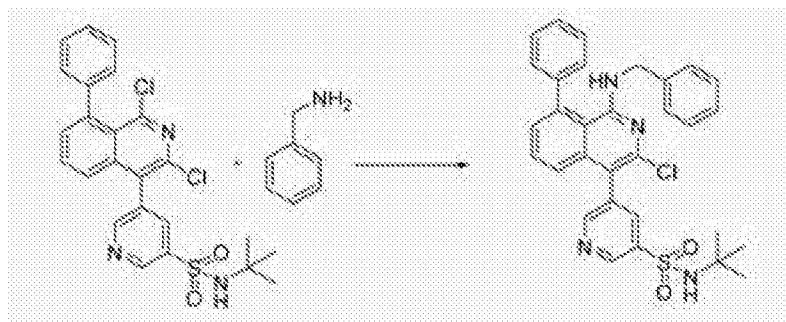
[0148] 在密封管中、在 -78°C 下,用氨气吹扫3-(3-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)苯基氨基)-3-氧代丙酸乙基酯(0.15 g, 0.37 mmol)的MeOH(15 mL)溶液10 min。在室温下搅拌该反应混合物48 h并浓缩得到残余物。通过制备型HPLC(条件B-64,如通用方法中所述)纯化该残余物得到N1-(3-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-4-基)苯基)丙二酰胺(0.030 g, 20%)。LCMS方法B-12:滞留时间1.90 min, $[\text{M}+1] = 522.20$ 。HPLC方法B-2:滞留时间7.27 min, 纯度96.96%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.13 (m, 3 H), 4.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 6.08 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 7.19-7.27 (m, 3 H), 7.46-7.51 (m, 5 H), 7.66-7.71 (m, 3 H), 7.90-7.92 (m, 1 H), 8.27-8.28 (m, 2 H), 8.72 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H)。

[0149] 实施例14

5-(1-(苯基氨基)-3-甲基-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺

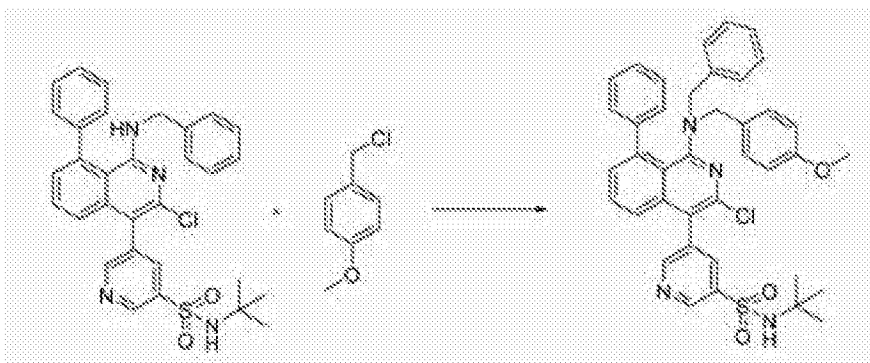


用实施例 1 描述的 Suzuki 交叉偶合反应,将 1,3-二氯-4-碘-8-苯基异喹啉 (0.20 g, 0.50 mmol) (如实施例 7 所述制备) 转化成 N-叔丁基-5-(1,3-二氯-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。用下述试剂进行该转化: N-(叔丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.22 g, 0.64 mmol), 碳酸钾 (0.18 g, 1.3 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物 (0.02 g, 0.02 mmol)。经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化所得残余物,用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 N-叔丁基-5-(1,3-二氯-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.12 g, 55%)。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 0.91 min, $[M+1] = 572.60$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.16 (s, 9 H), 7.40-7.42 (m, 3 H), 7.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 3 H), 7.69 (dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.87-7.92 (m, 2 H), 8.35 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 9.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

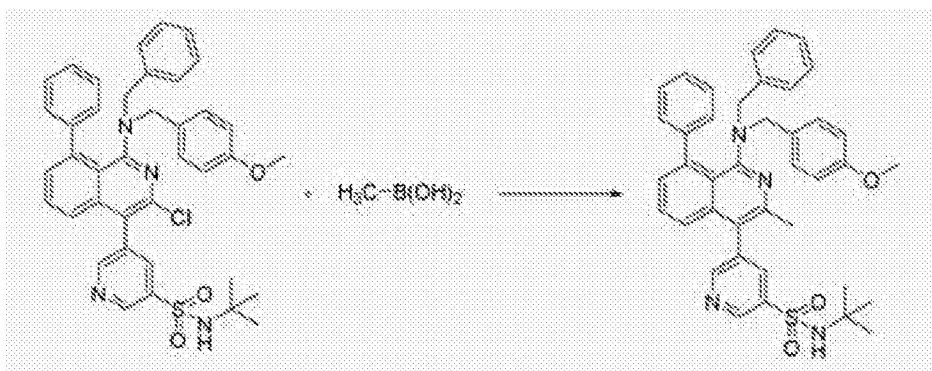


[0150] 在密封管中、在 100 °C 加热 N-(叔丁基)-5-(1,3-二氯-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.100 g, 0.200 mmol) 和苄基胺 (0.135 g, 1.26 mmol) 的 1,4-二噁烷 (10 mL) 溶液 12 h。将反应混合物冷却至室温并用饱和碳酸氢钠溶液 (300 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x300 mL) 萃取,合并的有机层用盐水溶液 (100 mL) 洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 30% 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂洗脱得到 5-(1-(苄基氨基)-3-氯-8-苯基异喹

啉-4-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺 (0.080 g, 70%)。LCMS方法B-12: 滞留时间 2.30 min, $[M+1] = 557.20$ 。

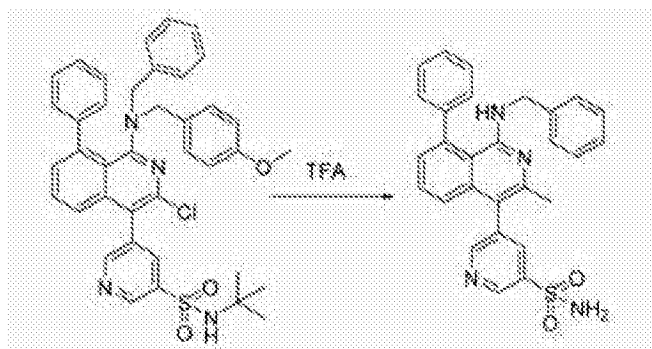


[0151] 在 0 °C 下, 向氢化钠 (10.77 mg, 0.4500 mmol 60% 于矿物油中) 的 DMF (2 mL) 溶液中滴加存在于 DMF (5 mL) 中的 5-(1-(苄基氨基)-3-氯-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.10 g, 0.18 mmol), 然后加入 4-甲氧基苄基氯 (0.02 mL, 0.2 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 30 min, 在 0 °C 下通过添加饱和的氯化铵溶液 (15 mL) 使反应混合物终止反应并用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 35% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.050 g, 40%)。LCMS方法B-40: 滞留时间 1.44 min, $[M+1] = 677.43$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.18 (s, 9 H), 3.72 (s, 3 H), 3.95-4.03 (m, 4 H), 6.60-6.90 (m, 6 H), 7.20-7.75 (m, 11 H), 7.88 (br s, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 8.87 (br s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H)。



[0152] 用氮气吹扫 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.15 g, 0.22 mmol), 二羟基甲基甲硼烷 (0.04 g, 0.7 mmol) 和碳酸钾 (0.09 g, 0.7 mmol) 的 1,4-二噁烷/水 (10/3 mL) 溶液 30 min。向该溶液中添加二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物 (0.01 g, 0.01 mmol)。在密封管中、100 °C 加热反应混合物 12 h。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。用水 (50 mL) 洗涤滤液并用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。用无水硫酸钠干燥有机层、过滤并在减压下蒸发得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.10

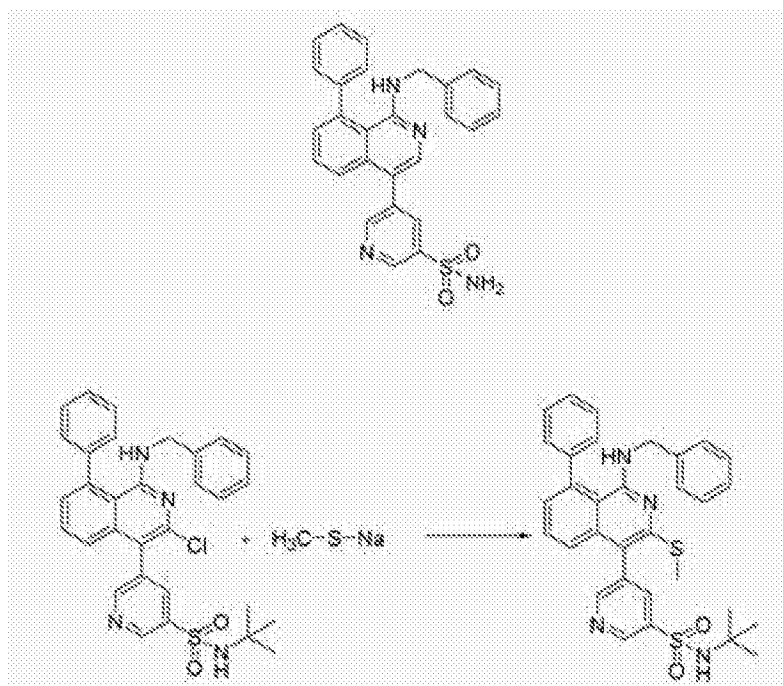
g, 59%)。LCMS 方法 B-18: 滞留时间 2.68 min, $[M+1] = 657.20$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.19 (s, 9 H), 2.26 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.85-4.03 (m, 4 H), 6.51-6.81 (m, 6 H), 7.16-7.24 (m, 6 H), 7.42-7.73 (m, 6 H), 8.20 (br s, 1 H), 8.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 9.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H)。



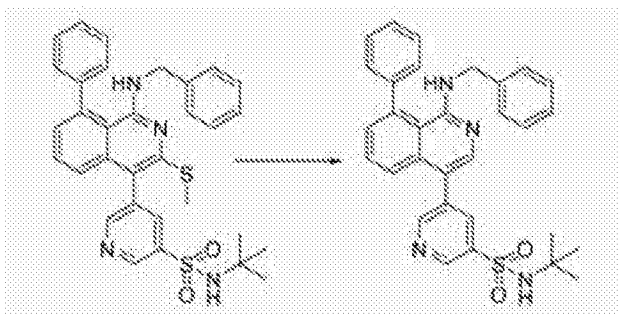
[0153] 将 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.10 g, 0.15 mmol) 溶解于 TFA (10 mL) 中并在 70 °C 下搅拌 2 h。在减压下除去 TFA 并用饱和的碳酸氢钠 (100 mL) 稀释反应混合物。用乙酸乙酯 (3x30 mL) 萃取水性混合物。合并的有机萃取液经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到残余物, 该残余物用制备型 HPLC (条件 B-68, 如通用方法所述) 纯化得到 5-(1-(苄基氨基)-3-甲基-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.02 g, 20%)。LCMS 方法 B-18: 滞留时间 2.37 min, $[M+1] = 481.20$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 7.05 min, 纯度 99.83%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.19 (s, 3 H), 4.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 5.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.12 (dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.21-7.27 (m, 4 H), 7.41-7.56 (m, 5 H), 7.51-7.67 (m, 3 H), 8.12 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.75 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H)。

[0154] 实施例 15

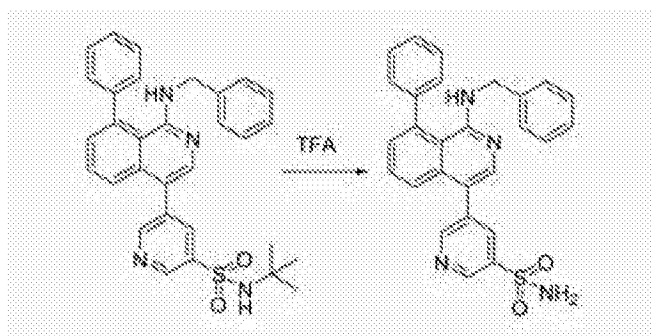
5-(1-(苄基氨基)-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺



向实施例 14 描述的 5-(1-(苄基氨基)-3-氯-8-苄基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.30 g, 0.54 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中添加甲基硫醇钠 (0.08 g, 1 mmol) 并在 100 °C 下加热反应物 12 h。将反应混合物冷却至室温并用冷水 (50 mL) 稀释。用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取该水性溶液。合并的有机层经饱和的盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 40% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂洗脱得到 5-(1-(苄基氨基)-3-(甲基硫基)-8-苄基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.20 g, 65%)。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 1.39 min, $[M+1] = 569.42$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.18 (s, 9 H), 2.39 (s, 3 H), 4.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 5.35 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.98-7.05 (m, 3 H), 7.17-7.57 (m, 10 H), 7.84 (s, 1 H), 8.12 (dd, $J = 2.0, J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 9.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。



[0155] 向 5-(1-(苄基氨基)-3-(甲基硫基)-8-苄基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.20 g, 0.35 mmol) 的乙醇 (15 mL) 溶液中添加阮内镍 (0.50 g) 和氢氧化铵溶液 (30%, 5 mL)。在 70 °C、在氢气 (5 kg/cm²) 压力下, 在高压釜中搅拌反应混合物 10 h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用甲醇 (30 mL) 洗涤该硅藻土垫。减压下蒸发滤液得到 5-(1-(苄基氨基)-8-苄基异喹啉-4-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺 (0.10 g, 54%), 其不经进一步纯化用于下一步。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 1.27 min, $[M+1] = 523.45$ 。

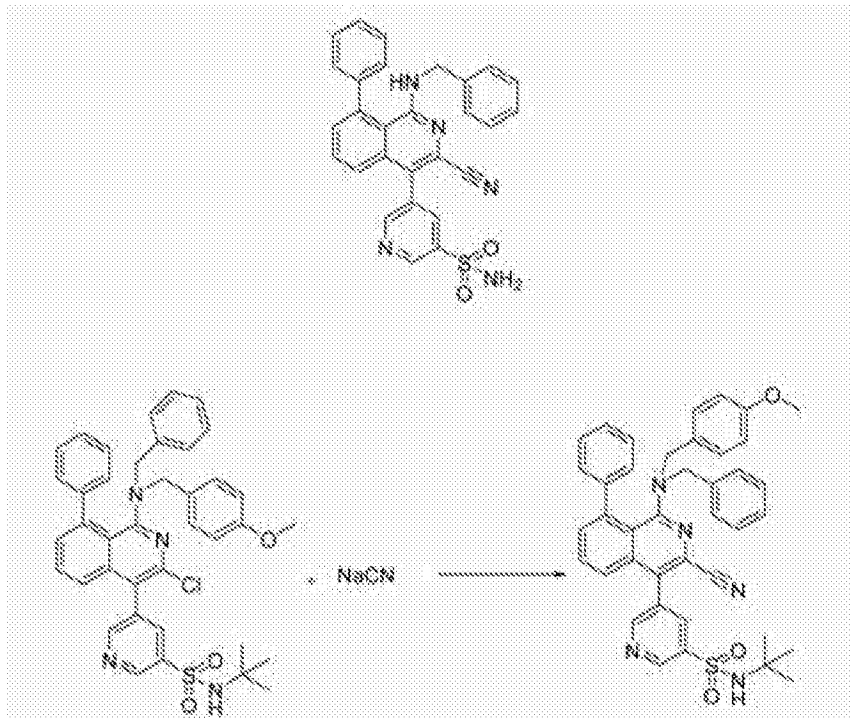


[0156] 按照实施例 14 描述的步骤, 在 70 °C 下用 TFA (10 mL) 反应 2 h, 将 5-(1-(苄基氨基)-8-苄基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.10 g, 0.19 mmol) 转化成 5-(1-(苄基氨基)-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。通过制备型 HPLC (方法 B-54, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 5-(1-(苄基氨基)-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.040 g, 50%)。LCMS 方法 B-13: 滞留时间 1.97 min, $[M+1] = 466.80$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 6.46 min, 纯度 98.79%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 5.22 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.17-7.57 (m, 10 H), 7.84 (s, 1 H), 8.12 (dd, $J = 2.0, J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 9.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

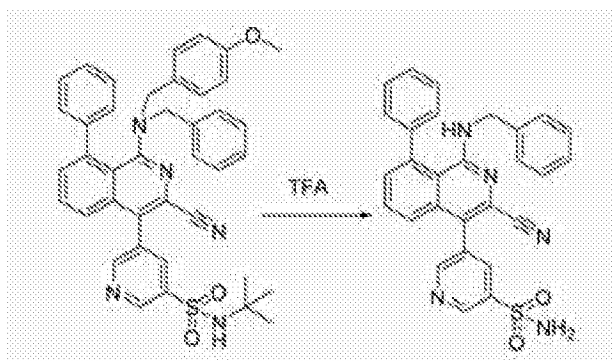
= 7.6 Hz, 2 H), 7.21-7.27 (m, 3 H), 7.36 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.41-7.48 (m, 5 H), 7.64-7.73 (m, 4 H), 7.97 (s, 1 H), 8.27 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 9.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

[0157] 实施例 16

5-(1-(苄基氨基)-3-氰基-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺



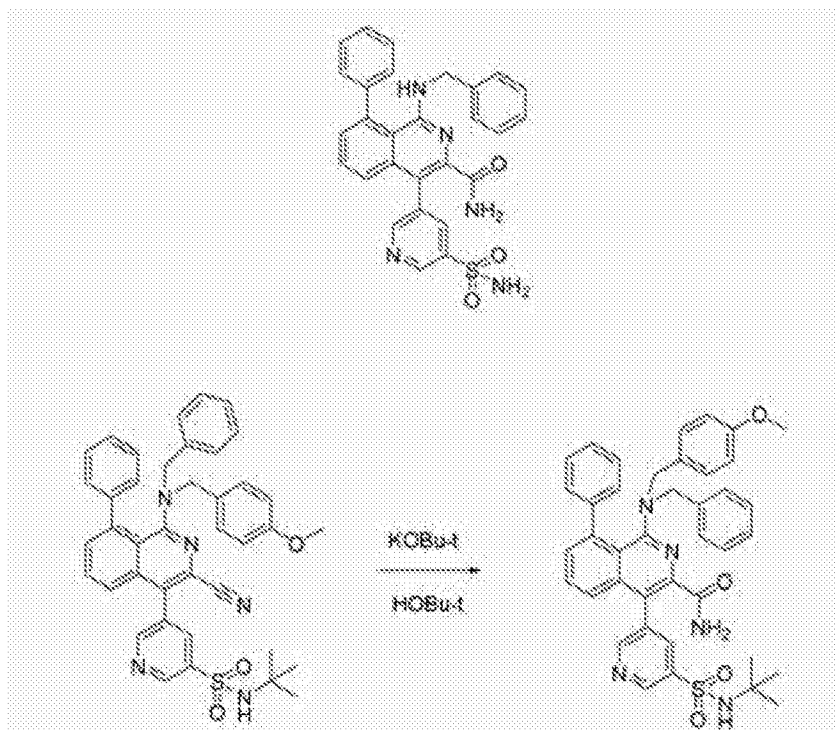
向 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氯-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.20 g, 0.29 mmol) (如实施例 14 所述制备) 的 DMF (15 mL) 溶液中添加氰化钠 (0.07 g, 1 mmol)。在 100 °C 加热反应混合物 12 h, 冷却至室温, 用冷水 (100 mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取。合并的有机层经盐水溶液 (50 mL) 洗涤并用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到残余物。该残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氰基-8-苯基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.12 g, 60%)。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 1.39 min, $[M+1] = 668.55$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (s, 9 H), 3.71 (s, 3 H), 3.90-4.08 (m, 4 H), 5.76-6.76 (m, 6 H), 7.19-7.21 (m, 3 H), 7.43-7.51 (m, 6 H), 7.71-7.92 (m, 3 H), 8.45 (br s, 1 H), 9.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 9.19 (br s, 1 H)。



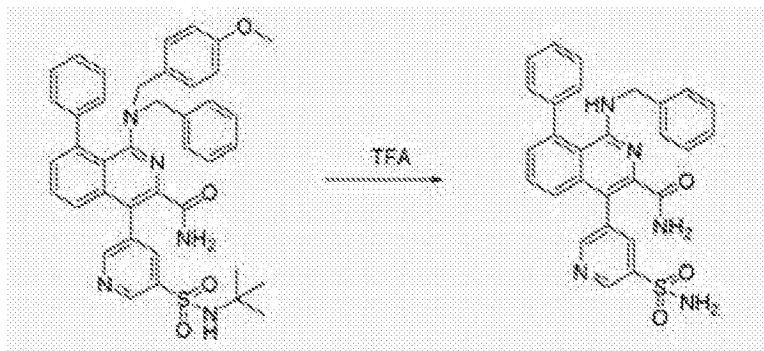
[0158] 按照实施例 14 描述的步骤,用 TFA (10 mL) 在 70 °C 反应 2 h,将 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氰基-8-苄基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.10 g, 0.15 mmol) 转化成 5-(1-(苄基氨基)-3-氰基-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。通过制备型 HPLC (条件 B-64,如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 5-(1-(苄基氨基)-3-氰基-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.03 g, 40%)。LCMS 方法 B-26: 滞留时间 2.60 min, $[M+1] = 492.00$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 20.28 min, 纯度 99.57%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.42 (d, $J = 4.80$ Hz, 2 H), 5.00 (t, $J = 5.20$ Hz, 1 H), 6.99-7.00 (m, 2 H), 7.00-7.01 (m, 3 H), 7.01-7.48 (m, 6 H), 7.53-7.56 (m, 1 H), 7.75-7.81 (m, 3 H), 8.33 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H)。

[0159] 实施例 17

1-(苄基氨基)-8-苄基-4-(5-氨磺酰基吡啶-3-基)异喹啉-3-甲酰胺



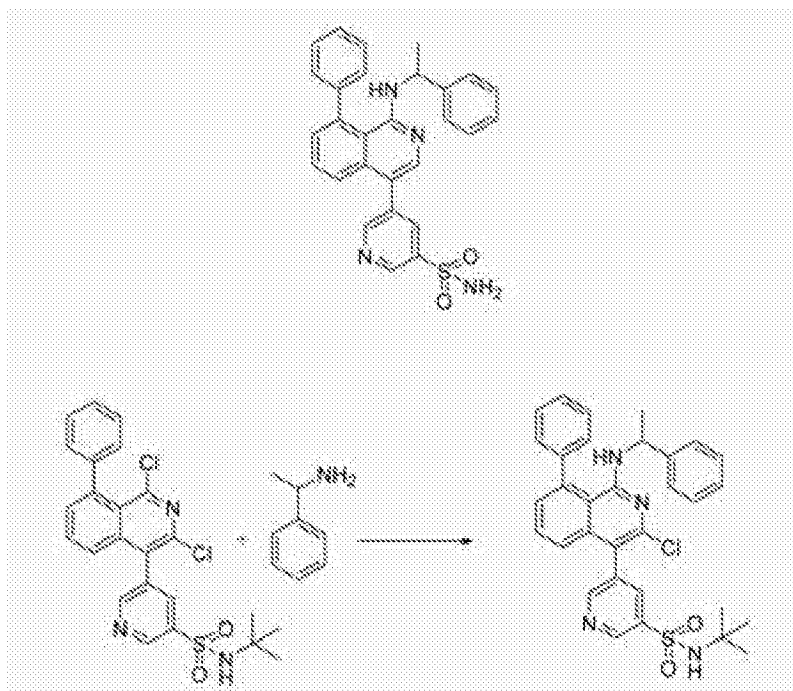
按照实施例 12 描述的步骤,在密封管中、85 °C,在 *t*-BuOH (15 mL) 中用叔丁醇钾 (0.04 g, 0.4 mmol) 反应 12 h,将 5-(1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-3-氰基-8-苄基异喹啉-4-基)-N-(叔丁基)吡啶-3-磺酰胺 (0.10 g, 0.15 mmol) 转化成 1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-4-(5-(N-(叔丁基)氨磺酰基)吡啶-3-基)-8-苄基异喹啉-3-甲酰胺。所得残余物 1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-4-(5-(N-(叔丁基)氨磺酰基)吡啶-3-基)-8-苄基异喹啉-3-甲酰胺 (0.090 g, 70%) 不经进一步纯化用于下一步。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 0.90 min, $[M+1] = 686.62$ 。



[0160] 按照实施例 14 中描述的步骤,在 70 °C 下用 TFA (10 mL) 反应 2 h,将 1-(苄基(4-甲氧基苄基)氨基)-4-(5-(N-(叔丁基)氨磺酰基)吡啶-3-基)-8-苯基异喹啉-3-甲酰胺 (0.09 g, 0.1 mmol) 转化成 1-(苄基氨基)-8-苯基-4-(5-氨磺酰基吡啶-3-基)异喹啉-3-甲酰胺。通过反相制备型 HPLC (条件 B-64,如通用方法所述) 纯化所得残余物得到 1-(苄基氨基)-8-苯基-4-(5-氨磺酰基吡啶-3-基)异喹啉-3-甲酰胺 (0.040 g, 50%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.01 min, $[M+1] = 510.00$ 。HPLC 方法 B-5: 滞留时间 10.49 min, 纯度 99.88%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 5.31 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.04-7.05 (m, 2 H), 7.19 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.22-7.28 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.39 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.44-7.50 (m, 6 H), 7.67 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.88 (br s, 1 H), 7.98 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H)。

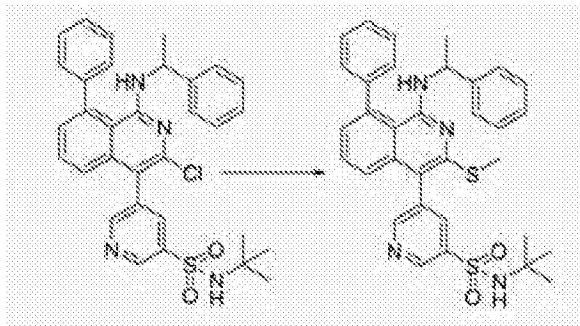
[0161] 实施例 18

5-(3-氯-8-苯基-1-(1-苄基乙基氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺

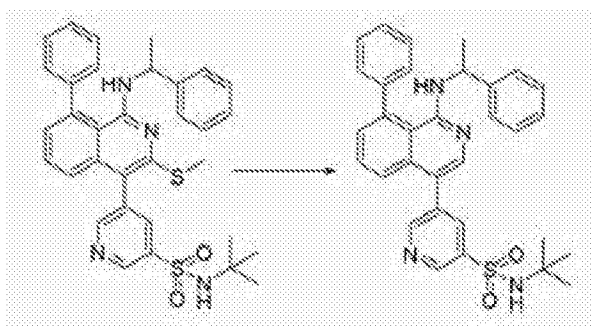


在密封管中、100 °C 下加热 N-(叔丁基)-5-(1,3-二氯-8-苯基异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.150 g, 0.300 mmol) (在实施例 14 中制备) 和 α -甲基苄基胺 (0.135 g, 0.920 mmol) 的 1,4-二噁烷 (10 mL) 溶液 12 h。将反应混合物冷却至室

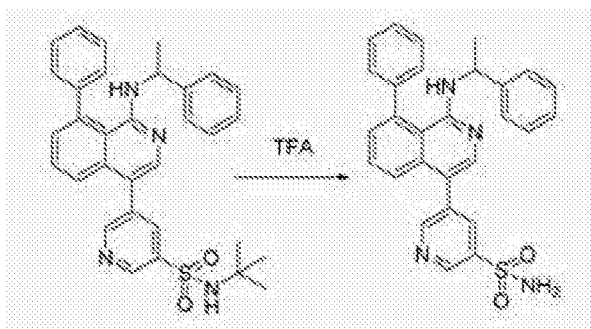
温,用饱和碳酸氢钠溶液 (300 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x300 mL) 萃取,合并的有机层经盐水溶液 (100 mL) 洗涤并经硫酸钠干燥、过滤和减压浓缩,所得残余物经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 30% 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂洗脱得到 N-(叔丁基)-5-(3-氯-8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.12 g, 63%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.31 min, $[M+H] = 572.2$ 。



[0162] 按照实施例 15 的步骤,用甲基硫醇钠 (0.09 g, 1 mmol) 在 DMF 中,在 100 °C 下反应 12 h,将 N-(叔丁基)-5-(3-氯-8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.38 g, 0.66 mmol) 转化成 N-(叔丁基)-5-(3-(甲基磺基)-8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。粗产物通过硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化,用 40% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 N-(叔丁基)-5-(3-(甲基磺基)-8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.25 g, 64%)。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 1.41 min, $[M+1] = 583.46$ 。



[0163] 按照实施例 15 描述的步骤,用阮内镍 (0.50 g) 和氨溶液 (30%, 5 mL) 在乙醇 (70 mL) 中,在 70 °C、氢气压力 (5 kg/cm²) 下于高压釜中反应 12 h,将 N-(叔丁基)-5-(3-(甲基磺基)-8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.25 g, 0.43 mmol) 转化成 N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-(1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.18 g, 66%) 不经进一步纯化用于下一步。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.42 min, $[M+1] = 537.20$ 。



[0164] 按照实施例 14 描述的步骤,用 TFA (10 mL) 在 70 °C 反应 2 h,将 N-(叔丁基)-5-(8-苯基-1-((1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.12 g, 0.22 mmol) 转化成 5-(8-苯基-1-((1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺。通过制备型 HPLC (条件 B-66,如通用方法中所述) 纯化所得残余物,通过 SFC (方法 B-52,如通用方法所述) 将外消旋体分离成对映异构体。LCMS 方法 B-12:滞留时间 2.11 min, $[M+1] = 481.00$ 。HPLC 方法 B-6:滞留时间 8.70 min, 纯度 96.70%。

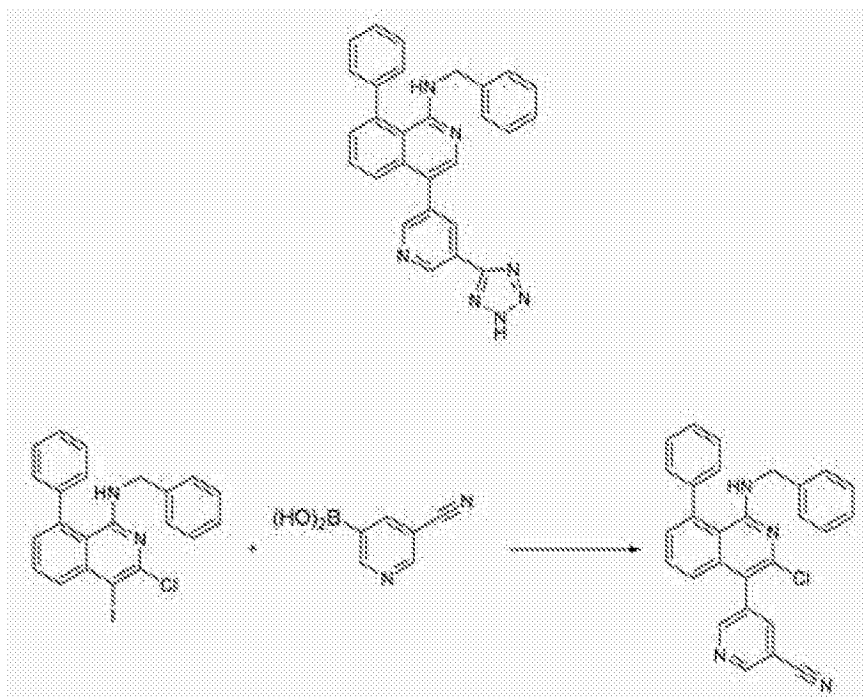
[0165] 5-(8-苯基-1-((1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.03 g, 28%) (异构体-I): LCMS 方法 B-12:滞留时间 2.11 min, $[M+1] = 481.20$ 。手性 HPLC 方法 B-81:滞留时间 2.46 min, 纯度 100%。

[0166] 5-(8-苯基-1-((1-苯基乙基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺 (0.03 g, 28%) (异构体-II): LCMS 方法 B-12:滞留时间 2.12 min, $[M+1] = 481.20$ 。手性 HPLC 方法 B-81:滞留时间 4.06 min, 纯度 99.45%。

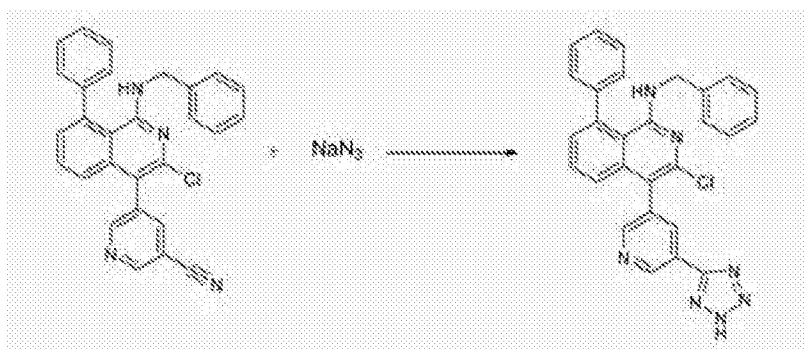
[0167] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 5.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.98-7.02 (m, 2 H), 7.15-7.25 (m, 3 H), 7.37 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.57-7.64 (m, 8 H), 7.69-7.73 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H)。8.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 9.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

[0168] 实施例 19

4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-8-苯基异喹啉-1-胺

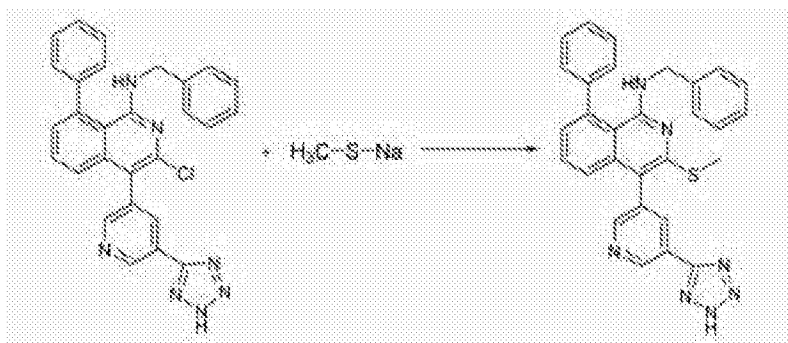


用实施例 1 中描述的 Suzuki 交叉偶合反应, 将用实施例 10 中描述的通用方法制备的 N-苄基-3-氯-4-碘-8-苄基异喹啉-1-胺 (1.01 g, 2.12 mmol) 转化成 5-(1-(苄基氨基)-3-氯-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈。用下述试剂进行该转化: 5-氰基吡啶-3-基硼酸 (0.33 g, 2.5 mmol), 碳酸钾 (0.58 g, 4.2 mmol) 和二氯化 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷配合物 (0.15 g, 0.21 mmol)。经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化所得残余物, 用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 5-(1-(苄基氨基)-3-氯-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈 (0.52 g, 55%)。LCMS 方法 B-40: 滞留时间 1.38 min, $[M+1] = 447.40$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 5.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.00-7.02 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 5 H), 7.31-7.47 (m, 4 H), 7.67-7.71 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.92 (m, 1 H), 9.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

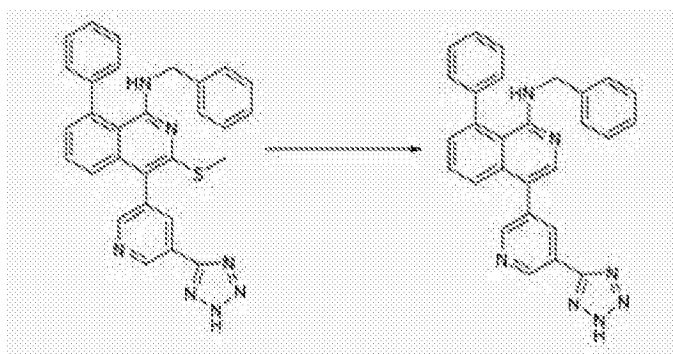


[0169] 向 5-(1-(苄基氨基)-3-氯-8-苄基异喹啉-4-基)吡啶-3-甲腈 (0.41 g, 0.89 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中添加叠氮化钠 (0.116 g, 1.79 mmol)。在 100 °C 下加热反应混合物 12 h。在减压下浓缩反应混合物, 用水 (50 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x50 mL) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下蒸发得到粗产物。通过制备型 HPLC (方法 B-62, 如通用方法中所述) 纯化所得残余物得到 4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-3-氯-8-苄基异喹啉-1-胺 (0.31 g, 71%)。LCMS 方法 B-12 滞

留时间 2.74 min, $[M+1] = 490.20$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 4.39 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2 H), 5.40 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1 H), 6.95–7.08 (m, 2 H), 7.21–7.32 (m, 6 H), 7.41–7.47 (m, 5 H), 7.64 (dd, $J = 7.6\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$, 1 H), 8.33 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1 H), 8.67 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1 H), 9.30 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1 H)。

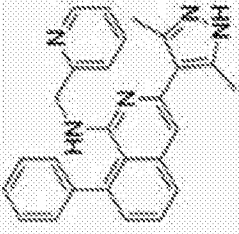
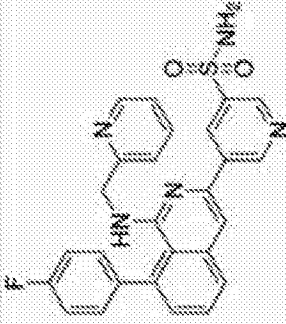


[0170] 按照实施例 15 中描述的步骤,用甲基硫化钠 (0.061 g, 1.2 mmol) 在 DMF 中于 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 12 h,将 4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-3-氯-8-苯基异喹啉-1-胺 转化成 4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-3-(甲基磺基)-8-苯基异喹啉-1-胺。经硅胶柱色谱 CombiFlash (12 g REDISEP® 柱) 纯化所得残余物,用 50% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂洗脱得到 4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-3-(甲基磺基)-8-苯基异喹啉-1-胺 (0.18 g, 65%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 2.09 min, $[M+1] = 502.20$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.39 (s, 3 H), 4.49 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2 H), 5.35 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1 H), 7.04–7.29 (m, 8 H), 7.43–7.75 (m, 6 H), 8.29 (t, $J = 2.0$, 1 H), 8.62 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1 H), 9.29 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1 H)。

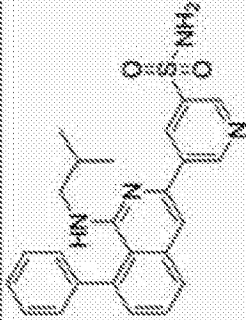
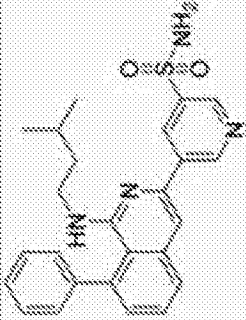


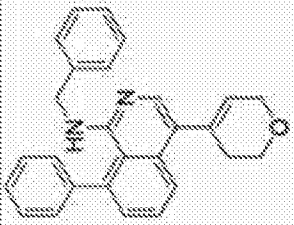
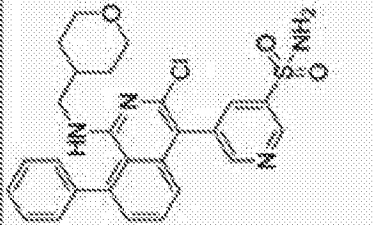
[0171] 向 4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-3-(甲基磺基)-8-苯基异喹啉-1-胺 (0.11 g, 0.19 mmol) 的乙醇 (15 mL) 溶液中添加阮内镍 (0.50 g) 和氢氧化铵溶液 (30%, 5 mL)。根据实施例 15 描述的步骤,在高压釜中,在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 、氢气压力 (5 kg/cm^2) 下搅拌反应混合物 10 h。通过制备型 HPLC (方法 B-61,如通用方法中所述) 纯化残余物得到 4-(5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)-N-苄基-8-苯基异喹啉-1-胺 (0.10 g, 54%)。LCMS 方法 B-12: 滞留时间 1.83 min, $[M+1] = 555.8$ 。HPLC 方法 B-2: 滞留时间 6.91 min, 纯度 98.90%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 4.44 ($J = 5.2\text{Hz}$, 2 H), 5.22 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1 H), 7.00 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, $J = 7.6\text{Hz}$, 2 H), 7.21–7.27 (m, 3 H), 7.35 (dd, $J = 1.2\text{Hz}$, $J = 6.8\text{Hz}$, 1 H), 7.41–7.49 (m, 5 H), 7.68–7.76 (m, 3 H), 8.01 (s, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.84 (br s 1 H), 9.27 (br s, 1 H)。

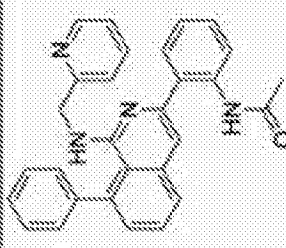
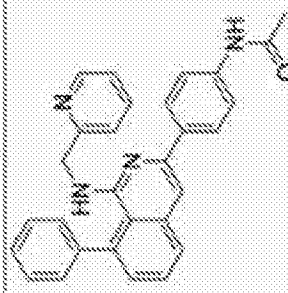
表 1

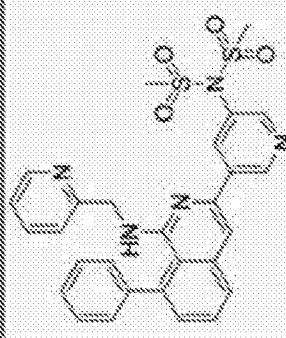
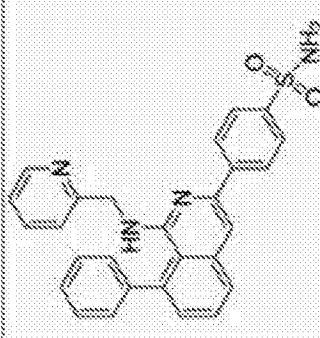
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LCMS Rt (min) 方法 M+H
20		3-(3,5-二甲基-1H-吲哚-4-基)-8- 甲基-N-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉- 1-羧	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.37 (s, 6 H), 4.53 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.83 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.12-7.20 (m, 3 H), 7.47 (s, 5 H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 12.22 (s, 1 H).	2.03 B-13 406.2
21		5-(8-(4-氟苯基)-1-(吡啶-2-基甲 基羧基)吡咯啉-3-基)吡啶-3-羧 酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.68 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2 H), 6.29 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.33-7.36 (m, 5 H), 7.51-7.55 (m, 2 H), 7.69-7.74 (m, 4 H), 7.91 (s, 1 H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 8.89 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.98 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).	1.93 B-11 486.2

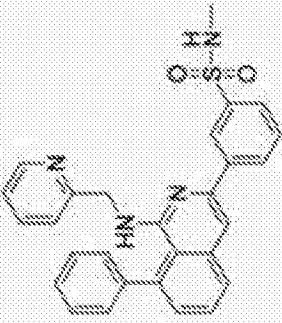
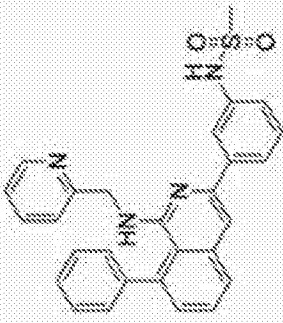
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
22		5-(1-(3-氟吡啶-2-基)甲基氨基)- 8-苯基异喹啉-3-基吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.72 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2 H), 6.34 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 2 H), 7.46-7.56 (m, 6 H), 7.65-7.74 (m, 3 H), 7.94-7.96 (m, 3 H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 9.00 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.03 B-12 486.3
23		8-苯基-3-(3H-吡啶-3-基)-N-(吡 啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.67 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2 H), 6.00 (t, <i>J</i> = 4.52 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 3 H), 7.45 - 7.83 (m, 11 H), 8.28 (d, <i>J</i> = 4.02 Hz, 1 H).	2.03 B-12 378.3


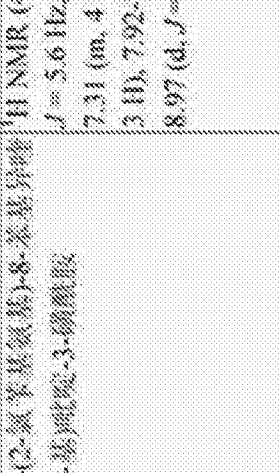
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
24		5-(1-(4-异丁基氨基)-8-苯基异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 1.51 (m, 1 H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 6.0 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 4.96 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.59-7.61 (m, 5 H), 7.70 (m, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.15 B-13 433.2
25		5-(1-(4-异戊基氨基)-8-苯基异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm: 0.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H), 1.17 (m, 1 H), 1.29 (m, 2 H), 3.41 (m, 2 H), 4.96 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.46-7.48 (m, 4 H), 7.59 (m, 3 H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 9.00 (dd, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2 H), 9.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.15 B-13 447.2

实施例 编号	结构	命名	¹ H-NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
28		N-甲基-4-(3,6-二甲基-2H-吡啶-4-基)-8-苯基吡啶-1-胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm: 2.39 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 3.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 4.35 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 4.97 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 5.83 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.19-7.26 (m, 5 H), 7.37-7.43 (m, 6 H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H).	2.18 B-13 393.2
29		5-(3-氯-8-苯基-1-(4-羟基-2H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)噻吩-3-磺酰胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm: 1.02-1.05 (m, 1 H), 1.30-1.43 (m, 4 H), 1.68-1.70 (m, 1 H), 2.99-3.08 (m, 3 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 3.2 Hz, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1 H), 5.50 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.46 (br s, 2 H), 7.56-7.66 (m, 6 H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.79 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 9.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	2.17 B-21 509.0

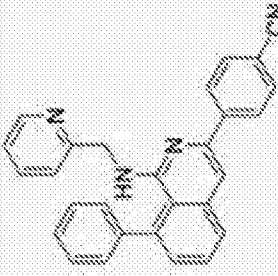
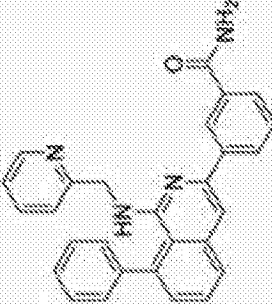
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
30		N-(2-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)-咪唑啉-3-基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.07 (s, 3 H), 4.62 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.42 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 7.18-7.29 (m, 4 H), 7.29-7.40 (m, 1 H), 7.49-7.52 (m, 6 H), 7.67-7.73 (m, 3 H), 7.91-7.93 (m, 1 H), 8.23-8.32 (m, 2 H), 11.20 (s, 1 H)	2.20 B-12 445.2
31		N-(4-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)-咪唑啉-3-基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.08 (s, 3 H), 4.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.98 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 3 H), 7.46-7.52 (m, 5 H), 7.61-7.70 (m, 5 H), 7.83-7.86 (m, 1 H), 8.08-8.28 (m, 2 H), 8.29-8.30 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H)	2.06 B-12 445.3

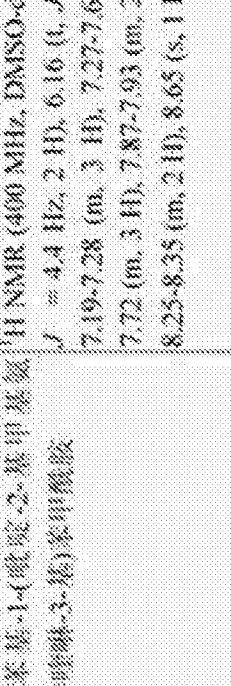
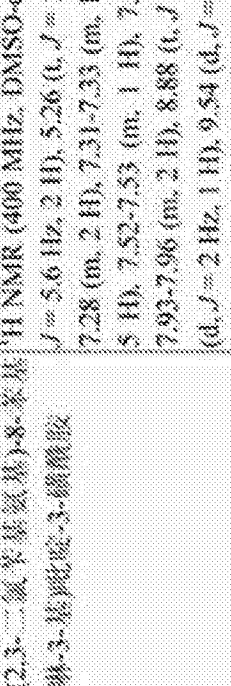
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
32		N-(甲基磺酰基)-N-(5-(8-苄基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)异喹啉-3-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.67 (s, 6 H), 4.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.12 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.18-7.30 (m, 2 H), 7.31-7.32 (m, 1 H), 7.50-7.55 (m, 5 H), 7.66-7.74 (m, 2 H), 7.89-7.91 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.23-8.32 (m, 1 H), 8.54 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.45 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)	2.06 B-11 560.2
33		4-(8-苄基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)-3-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.08 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.29 (m, 3 H), 7.38 (br s, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 5 H), 7.66-7.71 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.89-7.92 (m, 3 H), 8.29-8.34 (m, 3 H)	2.06 B-11 467.2

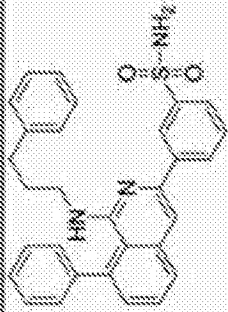
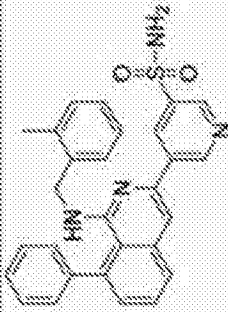
实施例编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
34		N-(3-(8-(8-甲基-3-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.47-2.52 (m, 3 H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.07 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 7 H), 7.66-7.73 (m, 3 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (br s, 1 H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H).	2.22 B-11 481.2
35		N-(3-(8-(8-甲基-3-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.31 (s, 3 H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.07 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 4 H), 7.41-7.50 (m, 6 H), 7.64-7.70 (m, 3 H), 7.87-7.90 (m, 2 H), 8.11-8.28 (m, 1 H), 8.28-8.29 (m, 1 H), 9.84 (br s, 1H)	2.19 B-12 481.3

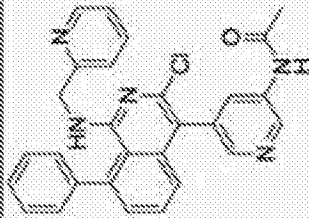
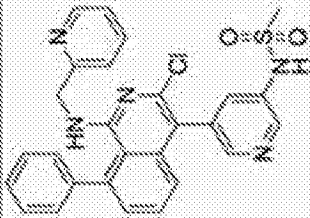
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
36		3-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)-5-基)喹啉-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.66 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 6.8 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.47-7.52 (m, 5 H), 7.66-7.71 (m, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.65 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H).	2.09 B-13 467.2
37		5-(1-(2-氯苯基)-8-氨基喹啉-3-基)喹啉-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.59 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 5.24 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 4 H), 7.37-7.47 (m, 6 H), 7.68-7.73 (m, 3 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).	2.21 B-11 499.1

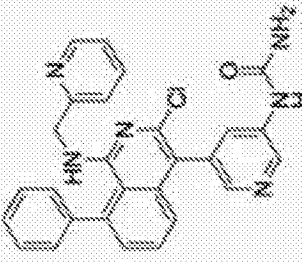
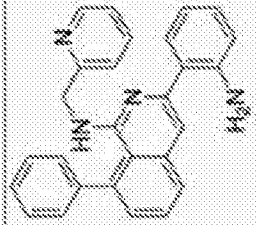
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LCMS Rt (min) 方法 M+H
38		1-(3-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-5-基)苯基)脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.64 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 5.99 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.20-7.29 (m, 3 H), 7.31-7.32 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 6 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62-7.70 (m, 3 H), 7.87-7.89 (m, 1 H), 8.14-8.15 (m, 1 H), 8.27-8.29 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H)	1.97 B-11 466.2
39		3-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)氨基)异喹啉-5-基)苯腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.10 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.66-7.68 (m, 3 H), 7.70-7.88 (m, 3 H), 8.24-8.29 (m, 1 H), 8.48-8.54 (m, 2 H)	2.26 B-12 413.2

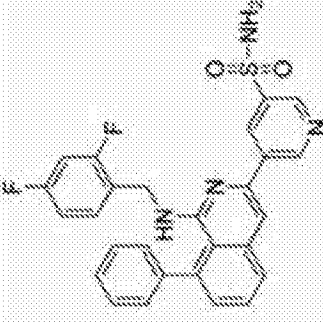
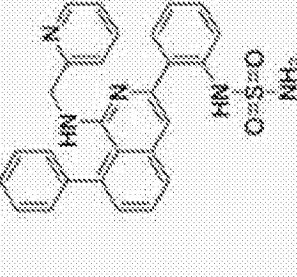
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
40		4-(8-苄基-1-(吡啶-2-基甲基)-3-基)吡啶-3-基)吡啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.64 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.16 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 5 H), 7.69-7.69 (m, 4 H), 7.72-7.89 (m, 2 H), 8.25-8.29 (m, 1 H), 8.49-8.57 (m, 2 H).	2.36 B-12 431.2
41		3-(8-苄基-1-(吡啶-2-基甲基)-3-基)吡啶-3-基)吡啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.66 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.06 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 7.27-7.68 (m, 7 H), 7.68-7.69 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.05 (m, 1 H), 8.25-8.35 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H).	2.03 B-12 431.2

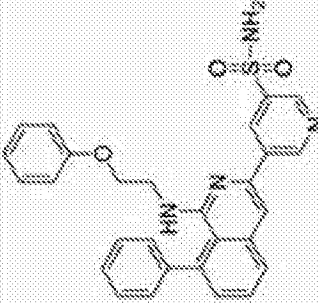
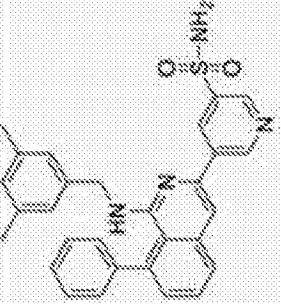
实施例编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
42		4-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基)-8-基)异喹啉-3-基)苯甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.16 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.19-7.28 (m, 3 H), 7.27-7.69 (m, 7 H), 7.68-7.72 (m, 3 H), 7.87-7.93 (m, 2 H), 8.05 (m, 1 H), 8.25-8.35 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H).	2.06 B-12 431.2
43		5-(1-(2,3-二氯苄基)-8-基)异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.62 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 5.26 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.40-7.48 (m, 5 H), 7.52-7.53 (m, 1 H), 7.54-7.74 (m, 3 H), 7.93-7.96 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).	2.29 B-12 536.3

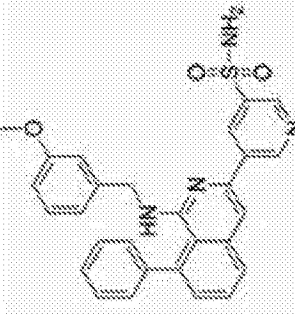
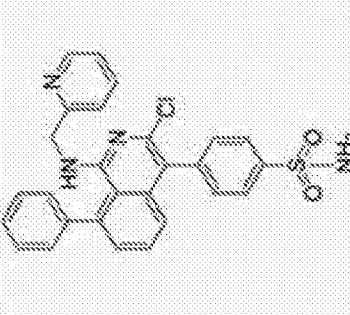
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
44		3-(8-甲基-1-(3-氨基丙基)吲哚-3-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm: 1.63 (m, 2H), 2.42 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.15-7.25 (m, 5H), 7.32 (dd, J=2.0, J=7.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.6, J=7.6 Hz, 2H), 7.59-7.68 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (dd, J=1.2, J=8.4 Hz, 1H), 9.01 (m, 2H), 9.50 (d, J=1.6 Hz, 1H).	2.0 B-9 495.4
45		5-(1-(2-甲基苯基)丙基)-8-甲基吲哚-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13 (s, 3H), 4.51 (d, J=4.0 Hz, 2H), 5.00 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.28-7.44 (m, 6H), 7.69-7.79 (m, 3H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.88 (t, J=2 Hz, 1H), 8.97 (d, J=2 Hz, 1H), 9.54 (d, J=2 Hz, 1H).	1.95 B-12 481.5

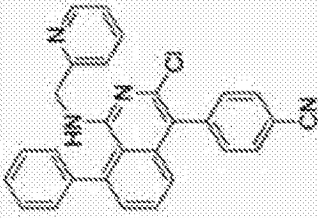
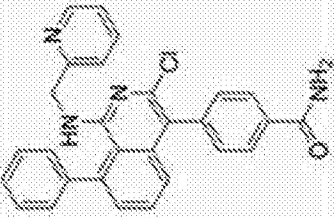
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
46		N-(5-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基 甲基氨基) 异咪唑-4-基)咪唑-3- 基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12 (s, 3 H), 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.57 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 4 H), 7.50-7.54 (m, 5 H), 7.62-7.73 (m, 2 H), 8.08 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.21- 8.22 (m, 2 H), 8.82 (s, 1 H), 10.30 (s, 1H)	1.94 B-12 480.3
47		N-(5-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基 甲基氨基) 异咪唑-4-基)咪唑-3- 基)甲磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm: 3.11 (s, 3 H), 4.57 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.03 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.22-7.32 (m, 4 H), 7.44-7.48 (m, 4 H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.70-7.75 (m, 4 H), 8.30 (br s, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.55 (br s, 1 H)	1.98 B-12 516.3

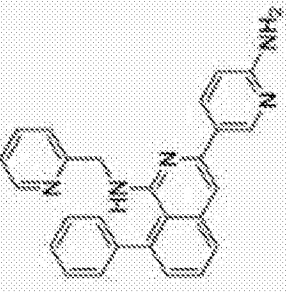
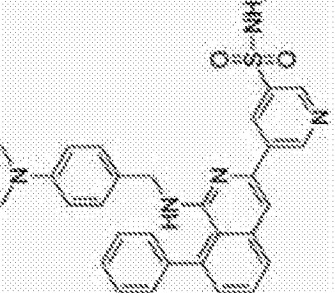
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
48		1-(5-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)-4-基吡啶-3-基)喹啉-2-基)异噻唑-4-基吡啶-3-基)脒	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.18 (s, 2 H), 6.54 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.49-7.51 (m, 5 H), 7.52-7.72 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H), 8.20- 8.25 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H)	1.84 B-12 481.1
49		3-(2-(氨基苯基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异噻唑-1-基)脒	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.51 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.05-6.10 (m, 3 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 6.73 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04-7.07 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.50-7.52 (m, 6 H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 7.84 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.27-8.29 (m, 1 H).	1.68 B-9 403.2

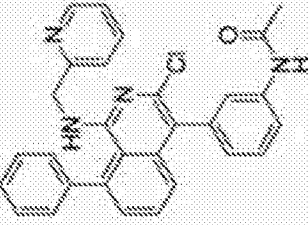
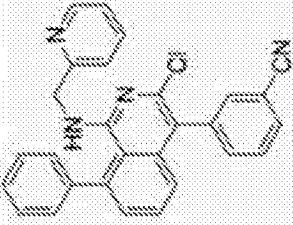
实施例 编号	结构	命名	H-NMR	LC/MS Rt (min) 方法
50		5-(1-(2,4-二氟苯基)-8-甲基-2-甲基喹啉-3-磺酰胺)	<p>H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 5.11 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.92-7.00 (m, 1 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 7.32 (dd, J = 1.2, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.41-7.46 (m, 5 H), 7.62 (br s, 2 H), 7.72 (dd, J = 7.2, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.93-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).</p>	1.95 B-9 503.1
51		3-(2-(8-甲基-2-甲基喹啉-3-基)乙基)-N-(2-苯基)丙胺-1-磺酰胺	<p>H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.65 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 6.66 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.17-7.28 (m, 5 H), 7.37-7.56 (m, 6 H), 7.64 (dd, J = 1.2, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.68-7.74 (m, 3 H), 7.92 (dd, J = 1.2, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 1.2, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 12.70 (s, 1 H).</p>	1.66 B-9 482.6

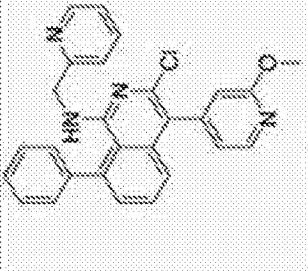
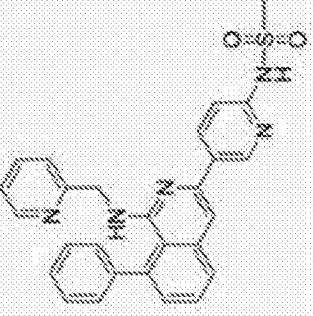
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
52		5-(1-(2-苯氧基乙基氨基)-8-苄基异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.90 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 5.21 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.81-6.83 (m, 2 H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27-7.46 (m, 8 H), 7.69-7.73 (m, 3 H), 7.91-7.94 (m, 2 H), 8.88 (t, J = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, J = 2 Hz, 1 H).	2.18 B-13 497.2
53		5-(1-(3,5-二甲氧苄基氨基)-8-苄基异喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.08 (s, 6 H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 5.20 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H), 7.68-7.73 (m, 3 H), 7.93-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, J = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, J = 2 Hz, 1 H).	2.20 B-13 495.2

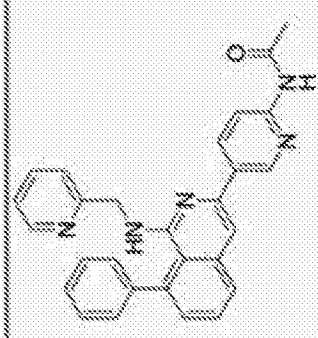
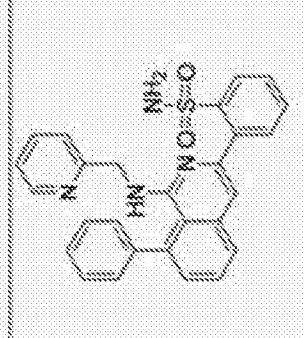
实施例 编号	结构	命名	H-NMR	LC/MS Rt (min) 方法
54		5-(1-(3-甲氧基苯基氨基)-8-氨基吡啶-3-基)苯酰胺	<p>H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.72 (s, 3 H), 4.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.62-6.76 (m, 2 H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 5 H), 7.67-7.73 (m, 3 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 8.88 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.54 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H).</p>	2.07 B-13 497.2
55		4-(3-氨基-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲氨基)咪唑-4-基)苯磺酰胺	<p>H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 3.6, 2 H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.48-7.65 (m, 11 H), 7.98-8.01 (m, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).</p>	2.04 B-13 501.2

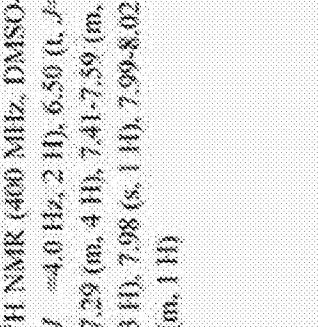
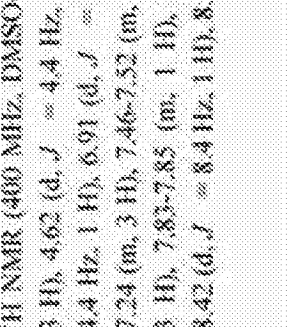
实施例 编号	结构	命名	¹ H-NMR	LC/MS Rt (min) 方法
56		4-(3-氯-8-(4-(吡啶-2-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.58 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.47-7.64 (m, 8 H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.04 (m, 2 H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H).	2.21 B-13 447.1
57		4-(3-氯-8-(4-(吡啶-2-基甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.51 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.20-7.29 (m, 4 H), 7.44-7.54 (m, 8 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.70 (dt, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2 H), 8.08 (br s, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H).	2.02 B-13 464.2

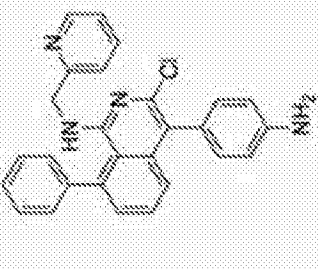
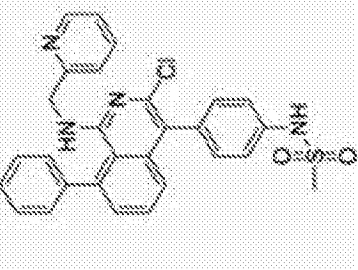
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
58		3-(6-氨基吡啶-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.93 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 6.12 (s, 2 H), 6.50 (dd, <i>J</i> =0.4, <i>J</i> =9.2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =7.2, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.46-7.51 (m, 6 H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 6.8, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (dt, <i>J</i> =1.6, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 8.11 (dd, <i>J</i> =2.4, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.28 (m, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H).	1.76 B-12 404.2
59		5-(1-(4-(二甲基氨基)苯基)吡啶-3-基)-8-苯基异喹啉-3-基吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.52 (s, 6 H), 4.38 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2 H), 5.14 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, <i>J</i> =2.8, <i>J</i> =11.6 Hz, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 H), 7.29 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 7.42-7.51 (m, 5 H), 7.68-7.72 (m, 3 H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H), 8.92 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 8.98 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 9.55 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H).	1.99 B-47 510.2

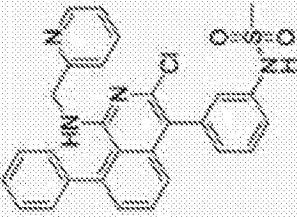
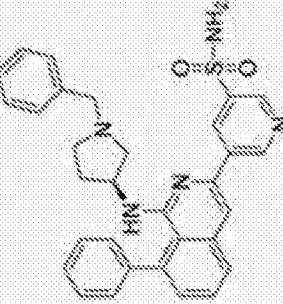
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
60		N-(3-(3-氯-8-甲基-1-(吡啶-2-基 甲基氨基)咪唑啶-4-基)苯基)乙 酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.07 (s, 3 H), 4.52 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.45 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.00-7.01 (m, 1 H), 7.20-7.28 (m, 4 H), 7.44-7.71 (m, 10 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H)	2.39 B-17 479.2
61		3-(3-氯-8-甲基-1-(吡啶-2-基甲 基氨基)咪唑啶-4-基)苯腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.50 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 3 H), 7.47-7.54 (m, 4 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.71-7.80 (m, 4 H), 7.95 (s, 1 H), 7.96-7.98 (m, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H)	2.24 B-13 447.0

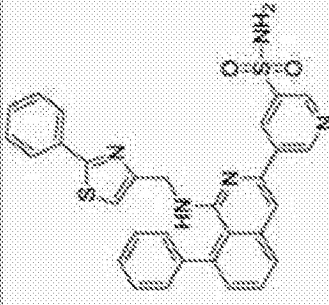
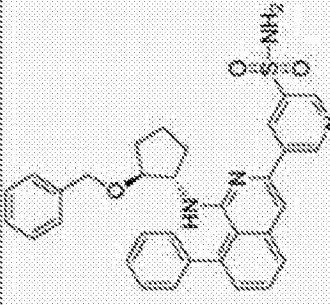
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
62		3-(3-(2-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)吡啶-2-基)吡啶-4-基胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 3.95 (s, 3 H), 4.52 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.51 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 4 H), 7.47-7.53 (m, 5 H), 7.61-7.73 (m, 3 H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.20-8.22 (m, 1H)	2.65 8-17 453.2
63		N-(5-(8-氨基-1-(吡啶-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 3.23 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 7.21-7.29 (m, 4 H), 7.46-7.51 (m, 6 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62-7.71 (m, 4 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H).	1.94 8-47 482.2

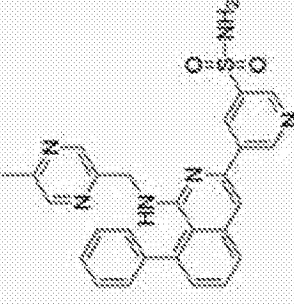
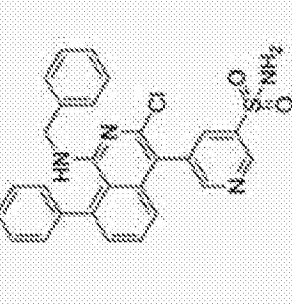
实施例编号	结构	命名	¹ H NMR	LCMS Rt (min) 方法 M+H
64		N-(5-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)-异喹啉-3-基)吡啶-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13 (s, 3 H), 4.62 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2 H), 6.04 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 2 H), 7.17-7.30 (m, 3 H), 7.49-7.53 (m, 4 H), 7.64-7.70 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.85 (dd, <i>J</i> =1.2, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 8.46 (dd, <i>J</i> =2.4, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 9.04 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H).	1.86 B-47 446.2
65		2-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)-异喹啉-3-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.47 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.19 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.21 (dt, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.44-7.50 (m, 7 H), 7.59-7.72 (m, 5 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 1.2, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (m, 1 H).	1.97 B-47 467.2

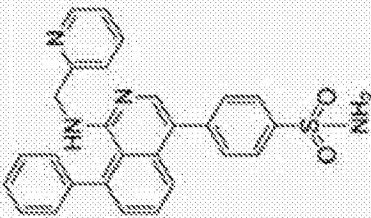
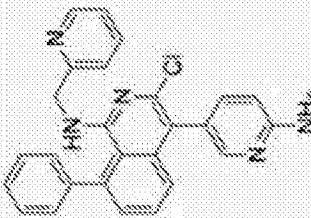
实施例 编号	结构	命名	H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
66		3-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基)苯甲酰胺-2-基)苯甲酰胺	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.50 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.19-7.29 (m, 4 H), 7.41-7.59 (m, 7 H), 7.61-7.88 (m, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 7.99-8.02 (m, 2 H), 8.21-8.23 (m, 1 H)	2.29 B-17 465.2
67		3-(6-甲氧基咪唑-3-基)-8-苯基-N-(吡啶-2-基)异喹啉-1-胺	H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.92 (s, 3 H), 4.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 6.08 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.18-7.24 (m, 3 H), 7.46-7.52 (m, 5 H), 7.63-7.69 (m, 3 H), 7.83-7.85 (m, 1 H), 8.20-8.26 (m, 1 H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H)	2.60 B-17 419.2

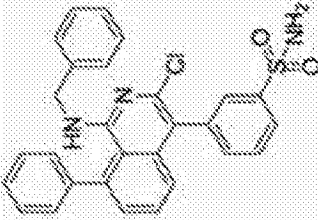
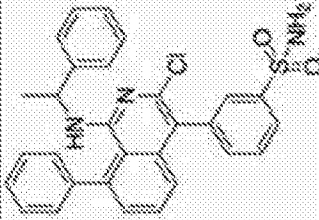
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
68		4-(4-氨基苯基)-3-氯-N-(吡啶-2-基) (吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.51(d, J = 4.0 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.34 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.71(ddd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.96 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.6 Hz, 2 H), 7.20-7.27 (m, 3 H), 7.40 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.45-7.52 (m, 5 H), 7.58 (dd, J = 8.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 9.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H).	1.79 B-26 437.2
69		N-(4-(3-氯-N-(吡啶-2-基) 氨基苯基)异喹啉-4-基)苯基)甲 酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.12 (s, 3 H), 4.52 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.45 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.16-7.38 (m, 8 H), 7.47-7.62 (m, 6 H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 9.94 (s, 1 H).	2.06 B-26 515.0

实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
70		N-(3-(3-氯-8-(2-(甲基氨基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.06 (s, 3 H), 4.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.37 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.01-7.17 (m, 2 H), 7.26-7.49 (m, 5 H), 7.50-7.53 (m, 6 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.82-7.84 (m, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 9.96 (s, 1 H)	1.92 B-26 467.2
71		(S)-5-(1-(1-(2-(甲基氨基)苯基)吡咯啉-3-基)苯基)-8-(2-(甲基氨基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.03 (m, 1 H), 1.21 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 2.32 (m, 2 H), 3.45 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 7.24-7.26 (m, 2 H), 7.31-7.33 (m, 3 H), 7.33-7.48 (m, 5 H), 7.57-7.80 (m, 3 H), 7.86-7.89 (m, 2 H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)	2.93 B-12 536.2

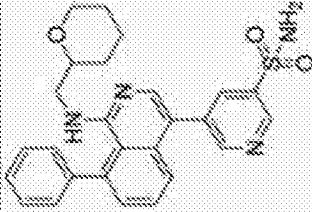
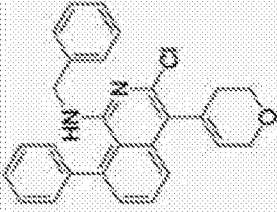
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
72		5-(8-苄基-1-(2-(苄基噻唑-4-基)甲基)咪唑-3-基)噻吩-3-基)嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 5.35 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.35 (br s, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 4 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.72 (m, 3 H), 7.90-7.95 (m, 4 H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H)	2.90 B-12 550.2
73		5-(1-(1S,2S)-2-(苄基氧基)吡咯基)-8-苄基咪唑啉-3-基)嘧啶-2-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.95 (m, 1 H), 1.13 (m, 1 H), 1.40-1.62 (m, 3 H), 3.42 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 4.44-4.45 (m, 4 H), 4.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 7.15-7.29 (m, 6 H), 7.49-7.62 (m, 6 H), 7.71-7.75 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H)	3.07 B-12 551.2

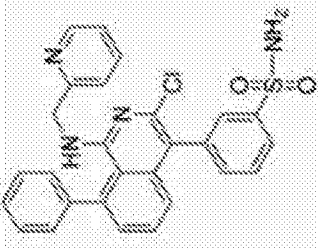
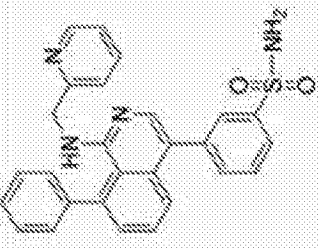
实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
74		5-(1-(5-氨基吲哚-2-基)甲基)-8-氨基吲哚-3-基)吡啶-3-羧酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.45 (s, 3 H), 4.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 5.88 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.33-7.52 (m, 5 H), 7.68-7.74 (m, 3 H), 7.93-7.96 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H)	2.18 8-12 483.2
75		5-(1-(4-氨基氨基)-3-氯-8-苯基吲哚-4-基)吡啶-3-羧酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.40 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 5.43 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 6.90 (br s, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.23-7.31 (m, 4 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.42-7.47 (m, 5 H), 7.64-7.66 (m, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)	2.12 8-15 501.2

实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
76		4-(8-氨基-1-(吡啶-2-基甲基)-2-基甲基苯磺酰胺基)异喹啉-4-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2 H), 6.58 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.47-7.64 (m, 10 H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.02-8.04 (m, 3 H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H).	1.03 B-41 467.3
77		4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氯-8-氨基-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-1-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 6.43 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.20-7.27 (m, 3 H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 1.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 5 H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (dt, <i>J</i> = 1.6 Hz, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.84-7.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H)	2.01 B-15 438.2

实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
78		3-(1-(4-氨基苯基)-3-氯-8-苯基喹啉-4-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.28-7.31 (m, 2 H), 7.49-7.55 (m, 7 H), 7.58-7.65 (m, 5 H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-8.01 (m, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H)	2.46 B-17 500.2
79		3-(3-氯-8-苯基-1-(1-(4-氨基苯基)-4-苯基吡啶-2-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.96 (m, 3 H), 5.03 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1 H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 7.14-7.33 (m, 3 H), 7.28-7.31 (m, 2 H), 7.42-7.46 (m, 2 H), 7.54-7.70 (m, 7 H), 7.71 (m, 2 H), 7.90-7.95 (m, 1 H)	2.44 B-18 512.0

实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
80		5-(3-氯-4-(2-甲基-1-(吡啶-2-基)丙基氨基)-8-苯基异唑啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.50 (m, 3 H), 0.61 (m, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 5.09 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.22 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.12-7.29 (m, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 7.57-7.70 (m, 9 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H).	2.10 B-15 544.2
81		5-(3-氯-4-(2-甲基-1-(吡啶-2-基)丙基氨基)-8-苯基异唑啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.50 (m, 3 H), 0.61 (m, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 5.09 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 6.22 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.12-7.29 (m, 2 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 7.57-7.70 (m, 9 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H).	2.16 B-15 544.0

实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法
82		5-(8-苄基-1-(4-噁氢-2H-吡喃-2-基)甲基氨基)异喹啉-4-基)吡啶-3-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.03-1.05 (m, 1 H), 1.32-1.40 (m, 4 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 3.01-3.08 (m, 3 H), 3.41-3.45 (m, 1 H), 3.62-3.65 (m, 1 H), 5.27 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.56-7.70 (m, 7 H), 7.92 (s, 1 H), 8.25 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 9.02 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H)	1.92 B-15 475.2
83		N-苄基-3-氯-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-8-苄基异喹啉-1-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17-2.39 (m, 2 H), 3.87-3.99 (m, 2 H), 4.24 (m, 4 H), 5.18 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 5.79 (br s, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 4.0 Hz, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 7.21-7.21 (m, 4 H), 7.37-7.45 (m, 5 H), 7.68-7.72 (m, 2 H)	2.62 B-21 427.2

实施例 编号	结构	命名	¹ H NMR	LC/MS Rt (min) 方法 M+H
84		3-(3-氯-8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基)-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-4-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 3.6, 2 H), 6.55 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.48-7.65 (m, 1 H), 7.98-8.01 (m, 2 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).	2.02 B-13 501.2
85		3-(8-苯基-1-(吡啶-2-基甲基)-2-甲基咪唑并[4,5-b]吡啶-4-基)苯磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.54 (d, <i>J</i> = 3.6, 2 H), 6.55 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.28-7.32 (m, 2 H), 7.49-7.63 (m, 1 H), 7.99-8.03 (m, 2 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H).	1.01 B-41 467.3

[0172] 需注意的是用于说明本发明的上述实施例并非是按照顺序并且可能缺少一些实施例编号。

[0173] 实用性

一般而言,本发明化合物,例如前述实施例中所公开的具体化合物,已显示抑制电

压 - 门控 K⁺通道的 K_v1 亚族 (例如, 通过在例如下述的测试中, 在 0.3 微摩尔浓度下显示 $\geq 29\%$ 、优选的 $\geq 30\%$ 、更优选 $\geq 40\%$ 、甚至更优选 $\geq 50\%$ 的 % 抑制率)。通过显示作为电压 - 门控 K⁺通道的 K_v1 亚族抑制剂的活性, 预期本发明化合物可用于治疗与电压 - 门控 K⁺通道的 K_v1 亚族相关的人类疾病。

[0174] 用以测定化合物作为 I_{Kur}抑制剂的活性程度的测试方法为本领域所熟知且描述于例如 *J. Gen. Physiol.*, 101(4):513-543 (1993 年 4 月) 和 *Br. J. Pharmacol.*, 115(2):267-274 (1995 年 5 月) 等参考文献中。

[0175] 用以测定化合物作为 K_v1 亚族的其它成员的抑制剂的活性程度的测试方法也为本领域所熟知。例如, K_v1.1、K_v1.2 和 K_v1.3 的抑制可使用由 Grissmer, S. 等人, *Mol Pharmacol.*, 45(6):1227-1234 (1994 年 6 月) 所述的步骤测定; K_v1.4 的抑制可使用由 Petersen, K.R. 等人, *Pflugers Arch.*, 437(3):381-392 (1999 年 2 月) 所述的步骤测定; K_v1.6 的抑制可使用由 Bowlby, M.R. 等人, *J. Neurophysiol.* 73(6):2221-2229 (1995 年 6 月) 所述的步骤测定; 以及 K_v1.7 的抑制可使用由 Kalman, K. 等人, *J. Biol. Chem.*, 273(10):5851-5857 (1998 年 3 月 6 日) 所述的步骤测定。

[0176] 测定了实施例 1-85 (如表 2 中所示) 对注射人类 K_v 1.5 mRNA 且稳定地表达 I_{Kur}蛋白的膜片钳制 (patch clamped) 的哺乳动物 L-929 细胞中 I_{Kur}电流的阻断 (如下文所述的参考文献中所述)。各实施例在 0.3 mM 浓度下的抑制数据示于表 2 中。

[0177] Synders, D.J. 等: "A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart: functional analysis after stable mammalian cell culture expression", *J. Gen. Physiol.*, 101:513-543(1993)。

[0178] Zhou, Z. 等, "Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethylastemizole and norastemizole". *Journal of Cardiovasc. Electrophysiol.*, 10(6), 836-843(1999)。

表 2

实施例	0.3 μ M 下的 KV1_5% Inh L929
1	95.10
2	66.17
3	71.91
4	88.70
5	75.60
6	92.22
7	34.80
8	61.44
9	81.32
9	50.45
10	98.98
11	98.91
12	52.33
13	97.68
14	93.24
15	96.25
16	88.63
17	93.45
18	97.21
异构体 1	
18	95.35
异构体 2	
19	89.96
20	64.51
21	50.62
22	94.00
23	80.21

实施例	0.3 μ M 下的 KVI_5% Inh L929
24	41.45
25	53.21
26	98.80
27	93.60
28	76.09
29	88.39
30	51.28
31	15.20
32	70.65
33	73.42
34	93.53
35	36.18
36	94.56
37	34.16
38	90.75
39	66.82
40	92.32
41	54.06
42	60.31
43	16.31
44	18.60
45	78.50
46	98.37
47	98.13
48	98.63
49	52.22
50	54.13
51	86.31

实施例	0.3 μ M 下的 KVI_5% Inh L929
52	55.80
53	40.11
54	82.36
55	97.61
56	89.68
57	98.61
58	22.83
60	96.20
61	95.06
62	95.61
63	53.21
64	57.49
65	50.46
66	99.33
67	96.86
68	98.33
69	98.44
70	95.69
71	67.73
72	16.09
73	56.30
74	79.48
75	97.35
76	97.15
77	99.05
78	91.00
79	67.47
80	92.54

实施例	0.3 μ M 下的 K _v 1.5% Inh I.929
81	96.22
异构体 1	
81	94.54
异构体 2	
82	86.94
异构体 1	
82	86.43
异构体 2	
82	84.97
83	19.28
84	98.43
85	99.03

[0179] 在本发明范围内的化合物抑制电压 - 门控 K⁺通道的 K_v1 亚族, 且因此相信可用于治疗和 / 或预防各种疾病: 心律不齐, 包括室上性心律不齐、房性心律不齐、心房扑动、心房纤维性颤动、心肌缺血并发症, 和用作心率控制剂, 包括维持正常窦性节律; 心绞痛, 包括变异性心绞痛症状 (Prinzmetal's symptom)、血管痉挛症状和变型症状的缓解; 胃肠疾病, 包括反流性食道炎、功能性消化不良、胃肠动力障碍 (包括便秘和腹泻) 和肠易激综合征; 血管和内脏平滑肌的疾病, 包括哮喘、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、周边血管疾病 (包括间歇性跛行)、静脉机能不全、性无能、大脑和冠状动脉痉挛和雷诺氏病 (Raynaud's disease); 炎性和免疫性疾病, 包括炎性肠病、类风湿性关节炎、移植物排斥、哮喘、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化和动脉粥样硬化; 细胞增殖性疾病, 包括再狭窄和癌症 (包括白血病); 听觉系统疾病; 视觉系统疾病, 包括黄斑变性和白内障; 糖尿病, 包括糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病和糖尿病性神经病; 肌肉疾病, 包括肌强直和消耗病; 周边神经病变; 认知障碍; 偏头痛; 记忆丧失, 包括阿兹海默氏病 (Alzheimer's) 和痴呆; CNS 介导的运动性功能障碍, 包括帕金森氏病 (Parkinson's disease) 和共济失调; 癫痫; 和其它离子通道介导的疾病。

[0180] 作为电压 - 门控 K⁺通道的 K_v1 亚族的抑制剂, 相信本发明化合物可用于治疗多种其它疾病, 包括因器官或组织移植所致的抵抗、由骨髓移植引起的移植物抗宿主疾病、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、多发性硬化、重症肌无力、I 型糖尿病性葡萄膜炎、幼发型或近发型糖尿病、后葡萄膜炎、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、由病原微生物引起的传染性疾病、炎性和增生性皮肤病、牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大包性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤性嗜酸性粒细胞增多症、红斑性狼疮、痤疮、斑秃、角膜结膜炎、春季结膜炎、与白塞氏病 (Behcet's disease) 相关的葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡 (Mooren's ulcer)、巩膜炎、格拉夫斯眼病 (Graves' ophthalmopathy)、小柳 - 原田

氏综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)、类肉瘤病、花粉过敏、可逆性阻塞性气道疾病、支气管哮喘、过敏性哮喘、内因性哮喘、外因性哮喘、尘埃性哮喘、慢性或长期哮喘、晚期哮喘和气道高反应性、支气管炎、胃溃疡、由缺血性疾病和血栓形成引起的血管损伤、缺血性肠病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、与热灼伤和白三烯 B₄- 介导疾病相关的肠性病灶、乳糜泄、直肠炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、偏头痛、鼻炎、湿疹、间质性肾炎、肺出血综合征 (Good-pasture's syndrome)、溶血性尿毒综合征、糖尿病性肾病、多发性肌炎、格巴二氏综合征 (Guillain-Barre syndrome)、美尼尔氏病 (Meniere's disease)、多神经炎、多发性神经炎、单神经炎、神经根病变、甲状腺机能亢进、巴西多氏病 (Basedow's disease)、纯红血球发育不全、再生障碍性贫血、再生不良性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自体免疫性溶血性贫血、粒性白血球缺乏症、恶性贫血、巨幼细胞性贫血、红细胞发生不能、骨质疏松症、类肉瘤病、肺纤维变性、特发性间质性肺炎、皮炎、寻常性白斑病、寻常性鱼鳞癣、光过敏性敏感 (photoallergic sensitivity)、皮肤 T 细胞淋巴瘤、动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合征、结节性多动脉炎、心肌病、硬皮症、韦格纳氏肉芽肿 (Wegener's granuloma)、干燥综合征 (Sjögren's syndrome)、肥胖症、嗜酸性筋膜炎、牙龈病变、牙周膜、齿槽骨、牙骨质损伤 (substantia osseas dentis)、肾小球肾炎、通过预防脱发或得到毛发萌发和 / 或促进毛发生成和毛发生长的男性型秃发或老年性秃发、肌肉萎缩症；脓皮病和西扎利氏综合征 (Sezary's syndrome)、艾迪森氏病 (Addison's disease)、保藏时发生的器官缺血 - 再灌注损伤、移植或缺血性疾病、内毒素休克、假膜性结肠炎、由药物或辐射引起的结肠炎、缺血性急性肾机能不全、慢性肾机能不全、由肺部氧或药物引起的中毒、肺癌、肺气肿、白内障、铁质沉着症、视网膜炎、色点 (pigmentosa)、老年性黄斑变性、玻璃体瘢痕化 (vitreal scarring)、角膜碱灼伤、多形性红斑皮炎、线性 IgA 大疱性皮炎和牙骨质皮炎 (cement dermatitis)、牙龈炎、牙周炎、败血症、胰腺炎、由环境污染引起的疾病、衰老、癌发生、癌转移和低气压病、由组胺或白三烯 -C₄ 释放引起的疾病、白塞氏病、自体免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝坏死、由毒素引起的坏死、病毒性肝炎、休克或缺氧症、B- 病毒肝炎、非 -A/ 非 -B 肝炎、肝硬化、酒精性肝硬化、肝衰竭、暴发性肝衰竭、迟发性肝衰竭、“慢加急性”肝衰竭、化疗效果强化、巨细胞病毒感染、HCMV 感染、AIDS、癌症、老年性痴呆、创伤和慢性细菌性感染。

[0181] 本发明化合物很可能成为用于预防和治疗（包括部分缓解或治愈）心律不齐的抗心律不齐药。作为 K_v1.5 的抑制剂，在本发明范围内的化合物尤其可用于选择性预防和治疗室上性心律不齐，例如心房纤维性颤动和心房扑动。“选择性预防和治疗室上性心律不齐”是指预防或治疗其中心房有效不应期的延长与心室有效不应期的延长的比率大于 1:1 的室上性心律不齐。该比率也可大于 4:1，甚至大于 10:1。另外，该比率可达到心房有效不应期的延长，而无显著可检测的心室有效不应期的延长。

[0182] 另外，在本发明范围内的化合物阻断 I_{Kur}，并因此可用于预防和治疗所有 I_{Kur} 相关疾病。“I_{Kur} 相关疾病”是可通过施用 I_{Kur} 阻断剂来预防、部分缓解或治愈的疾病。已知 K_v1.5 基因在胃组织、肠 / 结肠组织、肺动脉和胰脏 β 细胞中表达。因此，施用 I_{Kur} 阻断剂可提供对于例如反流性食道炎、功能性消化不良、便秘、哮喘和糖尿病等疾病的有用治疗。另外，已知 K_v1.5 在前垂体中表达。因此，施用 I_{Kur} 阻断剂可刺激生长激素分泌。I_{Kur} 抑制剂另外可

用于细胞增殖性疾病,例如白血病;和自体免疫疾病,例如类风湿性关节炎和移植物排斥。

[0183] 因此本发明提供预防或治疗一种或多种上述疾病的方法,其包括向有此需要的个体施用有效量的至少一种式(I)、式(Ia)的化合物或实施例中所例示的化合物的步骤。可在本方法中采用其它治疗剂(例如下文所述的那些)与本发明化合物联用。在本发明方法中,这些其它治疗剂可在施用本发明化合物之前、与其同时或在其之后施用。

[0184] 剂量和剂型(配方)

本发明也提供药物组合物,其包含至少一种能够预防或治疗一种或多种上述疾病的有效量的式(I)、(Ia)的化合物或实施例之一或其盐和可药用的赋形剂或稀释剂。本发明组合物可含有如下文所述的其它治疗剂,并可例如通过采用常规固体或液体赋形剂或稀释剂以及适于所需的给药方式的类型的药用添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等),根据药物制剂领域周知的技术来进行配制。

[0185] 式(I)、(Ia)的化合物或实施例之一可通过任一合适的方式施用,例如,口服给药,如以片剂、胶囊、颗粒剂或粉剂形式;舌下给药;经颊给药;肠外给药,如皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液剂或混悬剂);鼻腔给药,例如吸入喷雾剂;局部给药,例如以霜剂或软膏剂形式;或直肠给药,例如以栓剂形式;以含有可药用的无毒赋形剂或稀释剂的剂量单位调配物施用。本发明化合物可例如以适于速释或缓释的形式施用。速释或缓释可通过含有本发明化合物的适宜药物组合物达到,或尤其在缓释的情况下通过使用例如皮下植入体或渗透泵等装置达成。在施用式(I)化合物或实施例之一预防或治疗心律不齐的情况下,可施用所述化合物以达成向正常窦性节律的化学转化,或其可任选结合心脏电复律(electrical cardioconversion)使用。

[0186] 口服施用的典型组合物包括悬浮剂,其可含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或海藻酸钠、作为增黏剂的甲基纤维素和本领域已知的甜味剂或矫味剂;和速释片剂,其可含有例如,微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它本领域已知的赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。式(I)、(Ia)的化合物或者实施例之一亦可通过口腔经舌下和/或颊给药。模制片、压缩片或冷冻-干燥片剂是可使用的典型形式。典型的组合物含有快速溶解稀释剂例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制的本发明化合物。高分子量赋形剂例如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG)亦可包含在这些制剂中。这些制剂亦可含有辅助黏膜黏附的赋形剂,例如羟基丙基纤维素(HPC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物(例如,Gantrez);和用以控制释放的试剂,例如聚丙烯酸共聚物(例如,Carbopol 934)。为便于制备和使用,亦可添加润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂。

[0187] 鼻腔气雾剂或吸入剂的典型组合物包括盐水溶液,其可含有例如苯基醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂和/或其它本领域已知的增溶剂或分散剂。

[0188] 非肠道给药的典型组合物包括注射液或混悬剂,其可含有例如合适的非肠道可接受的无毒稀释剂或溶剂,如甘露醇、1,3丁二醇、水、林格氏液(Ringer's solution)、等渗氯化钠溶液或其它合适的分散剂或湿润剂和助悬剂,包括合成的甘油单酯或甘油二酯和脂肪酸,包括油酸。

[0189] 直肠给药的典型的组合物包括在常温下为固体但在直肠腔中液化和/或溶解而释放药物的栓剂,其可含有例如合适的非刺激性赋形剂,如可可脂、合成的甘油酯或聚乙二

醇。

[0190] 局部给药的典型组合物含有局部载体,例如Plastibase (用聚乙烯胶凝化的矿物油)。

[0191] 本发明化合物的有效量可由本领域普通技术人员确定,且对于成人的典型剂量每天约 0.001 mg/kg 体重至 100 mg/kg 体重的活性化合物,可以单剂量或以个别剂量的形式(例如每天 1 至 4 次)施用。应理解,任一特定患者的具体剂量和给药频率可能有所不同且将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、该个体的物种、年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合和特定疾病的严重程度。用于治疗的优选的个体包括患有上述疾病的动物,最优选哺乳类动物,例如人类和家养动物,如狗、猫等等。

[0192] 本发明化合物可单独使用,或与本发明其他化合物联合使用,和/或与可用于治疗上述疾病或其它疾病的其它适宜治疗剂联合使用,所述其它适宜治疗剂包括:其它抗心律不齐剂,例如 I 类药剂(如,普罗帕酮)、II 类药剂(如,卡维地洛和普萘洛尔)、III 类药剂(如,索他洛尔、多非利特、胺碘酮、阿齐利特和伊布利特)、IV 类药剂(如,地尔硫卓和维拉帕米)、5HT 拮抗剂(如,舒兰色罗(sulamserod)、色拉林(serraline)和特罗普色隆(tropsetron))和决奈达隆;钙通道阻断剂(L型与T型),例如地尔硫卓、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平和米贝地尔(mybefradil);环氧合酶抑制剂(即,COX-1和/或COX-2抑制剂),例如,阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、吡罗昔康、萘普生、CELEBREX®、VIOXX®和NSAID;抗血小板剂,例如,GPIIb/IIIa 阻断剂(如,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)、P2Y₁₂拮抗剂(例如,氯吡格雷、坎格雷洛、噻氯匹定和CS-747)、P2Y₁拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂(如,伊非曲班)、阿司匹林和含有或不含有阿司匹林的PDE-III抑制剂(如,双嘧达莫);利尿剂,例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸三克那芬(ethacrynic acid tricrynafen)、氯噻酮、呋塞米、木索丽敏(musolimine)、布美他尼、胺苯蝶啶(triamtrenene)、阿米洛利和螺内酯;抗高血压剂,例如, α 肾上腺素能阻断剂、 β 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂、利尿剂、肾素抑制剂、ACE抑制剂(如,卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、色拉诺普利、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利)、A II拮抗剂(如,氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET拮抗剂(如,西他生坦、阿特生坦(atrsentan)和公开于美国专利第5,612,359号和第6,043,265号中的化合物)、双重性ET/AII拮抗剂(如,公开于WO 00/01389中的化合物)、中性内肽酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双重性NEP-ACE抑制剂)(如,奥马曲拉和格莫曲拉)、硝酸盐和这些抗高血压剂的组合;抗血栓剂/溶血栓剂,例如组织纤维蛋白溶酶原活化剂(tPA)、重组tPA、替奈普酶(TNK)、拉诺替普酶(nPA)、VIIa因子抑制剂、Xa因子抑制剂(如阿哌沙班)、XIa抑制剂、凝血酶抑制剂(如,水蛭素和阿加曲班)、PAI-1抑制剂(即,组织纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂的灭活剂)、 α 2-抗血纤维蛋白溶酶抑制剂、链球菌激酶、尿激酶、前尿激酶、茴香酰化纤维蛋白溶酶原链球菌激酶活化剂复合物和动物或唾液腺纤维蛋白溶酶原活化剂;抗凝血剂,例如杀鼠灵和肝素(包括未经分级分离的肝素和低分子量肝素,例如依诺肝素和达肝素);HMG-CoA还原酶抑制剂,例如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104(a.k.a.伊伐他汀或尼伐他汀或尼巴他汀(nisbastatin))和ZD-4522(a.k.a.罗伐他汀或阿他伐他汀(atavastatin)或维沙他

汀 (visastatin)) ;其它胆固醇 / 降脂剂, 例如角鲨烯合成酶抑制剂、贝特类和胆酸螯合剂 (如, QUESTRAN®) ;抗增殖剂, 例如环孢菌素 A、TAXOL®、FK 506 和阿霉素 ;抗肿瘤剂, 例如 TAXOL®、阿霉素、埃博霉素、顺铂和卡铂 ;抗糖尿病剂, 例如双胍 (如, 二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂 (例如, 阿卡糖)、胰岛素、美格列奈 (如, 瑞格列奈)、磺酰脲 (例如, 格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、双胍 / 格列本脲的组合 (即, GLUCOVANCE®)、噻唑烷二酮 (例如, 曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)、PPAR- γ 激动剂、 α 2 抑制剂和 DP4 抑制剂 ;甲状腺模拟物 (包括甲状腺受体拮抗剂) (例如, 促甲状腺素、多甲状腺素 (polythyroid)、KB-130015 和决奈达隆) ;矿物皮质激素受体拮抗剂, 例如螺内酯和依普利酮 ;生长激素促分泌素 ;抗骨质疏松剂 (例如, 阿伦膦酸盐和雷洛昔芬) ;激素取代治疗剂, 例如雌激素 (包括倍美力的结合雌激素) 和雌二醇 ;抗忧郁剂, 例如奈法唑酮和舍曲林 ;抗焦虑剂, 例如地西洋、劳拉西洋、丁螺环酮和双羟萘酸羟嗪 ;口服避孕药 ;抗溃疡和胃与食道回流疾病的药剂, 例如法莫替丁、雷尼替丁和奥美拉唑 ;抗肥胖剂, 例如奥利司他 ;强心苷, 包括洋地黄和乌巴苷 ;磷酸二酯酶抑制剂, 包括 PDE III 抑制剂 (如, 西洛他唑) 和 PDE V 抑制剂 (如, 西地那非) ;蛋白质酪氨酸激酶抑制剂 ;类固醇抗炎剂, 例如泼尼松和地塞米松 ;和其它抗炎剂, 例如 ENBREL®。所述组合可经共配制或以合适剂量的套组形式联合施用。

[0193] 当与本发明化合物联合用药时, 上述其它治疗剂可例如以那些在 *Physicians' Desk Reference* (PDR) 中指示或以其它方式由本领域普通技术人员确定的量使用。

[0194] 本说明书中所引用的出版物和参考文献 (包括但不限于专利和专利申请) 以引用的整个部分的全文以引用方式并入本文中, 如同明确地且个别地指示将每一个别出版物或参考文献如同全部陈述一般以引用方式并入本文中。本申请所要求优先权的任一专利申请也以上文针对出版物和参考文献所述的方式以引用方式并入本文中。

[0195] 尽管已着重于特定实施方案描述了本发明, 但对于本领域普通技术人员将显而易见, 可使用特定化合物和方法的变体并且本发明可以不同于本文所明确描述的方式来实施。因此, 本发明包括涵盖在如后面权利要求书所定义的精神和范围内的所有变体。