



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102245593 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 16

(21) 申请号 200980148170. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 10. 01

C07D 401/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/472 (2006. 01)

61/101, 764 2008. 10. 01 US

A61K 31/4725 (2006. 01)

61/179, 417 2009. 05. 19 US

A61K 31/496 (2006. 01)

A61K 31/55 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 11/06 (2006. 01)

2011. 06. 01

C07D 217/24 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2009/000432 2009. 10. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02010/039079 EN 2010. 04. 08

(71) 申请人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 斯蒂芬. J. 布拉夫 蒂莫西. J. 卢克

布赖恩. G. 罗伯茨

斯蒂芬. A. 圣-加莱

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

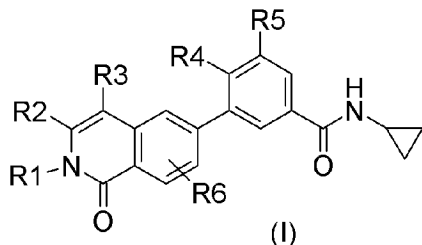
权利要求书 4 页 说明书 100 页 附图 6 页

(54) 发明名称

异喹啉酮衍生物

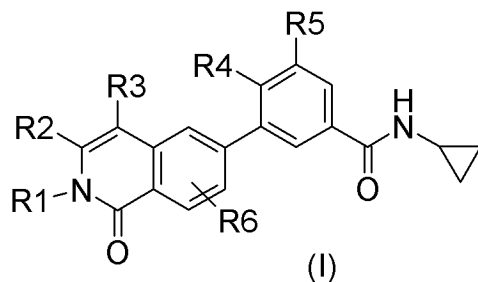
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的异喹啉酮衍生物, 其中如本申请所定义; 涉及它们的制备方法, 含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。



(I)

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物：



其中：

R1 为 (C_1-C_6) 烷基，其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团： $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-HN(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_1-C_6) 烷氧基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-羟基，并且其中 R1 取代基上的一个独立 $-(C_1-C_6)$ 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立 $-(C_1-C_6)$ 烷基稠合形成饱和碳环，所述饱和碳环可任选被 1 或 2 个独立选自以下的基团进一步取代： $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-HN(C_1-C_6)$ 烷基和 $-N$ -二- (C_1-C_6) 烷基；

R2 为 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基；

R3 为 $(CH_2)_d-Y$ ，并且 R3 独立任选地被一个或多个以下的基团取代： $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-HN(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二- (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- NH_2 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- N -二- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-羟基和 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_1-C_6) 烷氧基；

Y 选自杂环烷基、 $-O$ -杂环烷基、 $-S-(O)_e$ -杂环烷基、 $-S-(O)_e-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、 $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_1-C_6) 烷基；

d 为 0、1、2 和 3；

e 为 0、1 或 2；

R4 和 R5 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 CN；

R6 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和卤素；

杂环烷基为 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环，

当杂环烷基为 C- 联 3 至 7 元非芳族环时，其含有

一个或两个 NR7 部分，或者

一个 NR7 部分和一个 S 或 O 原子，或者

一个 S 原子，或者

一个 O 原子，

以及当杂环烷基为 N- 联 3 至 7 元非芳族环时，其含有

一个 N- 原子，或者

一个 N- 原子和一个 NR7 部分，或者

一个 N- 原子和一个 S 或 O 原子，

并且如果可能，所述 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环可任选含有 1 或 2 个双键，并且其中所述非芳族环状环中的任意 S 原子可任选被氧化成 SO 或 SO_2 ；

R7 为 H、 (C_1-C_6) 烷基和 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选取代有 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-OH$ 、卤素和 (C_3-C_7) 环烷基。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物, 其中

R1 为 (C_1-C_6) 烷基, 其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-HN(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二- (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_1-C_6) 烷氧基, 并且其中 R1 取代基上的一个独立 $-(C_1-C_6)$ 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立 $-(C_1-C_6)$ 烷基稠合形成饱和碳环;

R2 为 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基;

R3 为 $(CH_2)_d-Y$, 并且 R3 独立任选地被一个或多个以下的基团取代: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-HN(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N$ -二- (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-羟基和 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_1-C_6) 烷氧基; Y 选自杂环烷基、 $-O$ -杂环烷基、 $-S(O)_e$ -杂环烷基和 (C_1-C_6) 烷基;

d 为 0、1、2 和 3;

e 为 0、1 或 2;

R4 和 R5 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 CN;

R6 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和卤素;

杂环烷基为 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环,

当杂环烷基为 C- 联 3 至 7 元非芳族环时, 其含有

一个或两个 NR7 部分, 或者

一个 NR7 部分和一个 S 或 O 原子, 或者

一个 S 原子, 或者

一个 O 原子,

以及当杂环烷基为 N- 联 3 至 7 元非芳族环时, 其含有

一个 N- 原子, 或者

一个 N- 原子和一个 NR7 部分, 或者

一个 N- 原子和一个 S 或 O 原子,

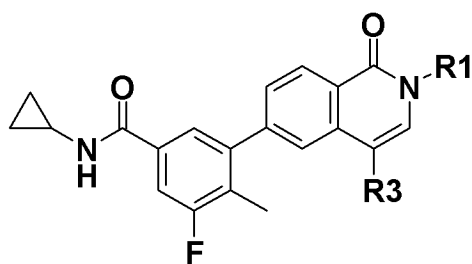
并且如果可能, C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环可任选含有 1 或 2 个双键, 并且所述非芳族环状环中的任意 S 原子可任选被氧化成 SO 或 SO_2 ;

R7 为 H、 (C_1-C_6) 烷基和 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选取代有 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-OH$ 、卤素和 (C_3-C_7) 环烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R1 为 (C_1-C_4) 烷基, 其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基和 $-OH$, 并且其中 R1 取代基上的一个独立 $-(C_1-C_6)$ 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立 $-(C_1-C_6)$ 烷基稠合形成饱和碳环。

4. 权利要求 1、2 或 3 的化合物, 其中 R3 为 $(CH_2)_d-Y$, 并且其独立任选被一个或多个以下的基团取代: 甲基、甲氧基、- 甲基-羟基和 - 甲基-甲氧基和 Y 为杂环烷基。

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐或 N- 氧化物, 其为式 (IA)



(IA)

其中

R1 为乙基、丙基或丁基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和 -OH,并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基可以或不可以与 R1 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环;

R3 为 $(\text{CH}_2)_d\text{-Y}$ 和 R3 独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代:甲基、甲氧基、-甲基-羟基、-甲基-甲氧基和氨基;

d 为 1;以及 Y 为选自哌啶、哌嗪和高哌嗪的杂环烷基。

6. 权利要求 5 的化合物或其可药用盐或 N-氧化物,其为式 (IA),其中

R1 为丙基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:甲基和 -OH;

R3 为 $(\text{CH}_2)_d\text{-Y}$,并且 R3 独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代:甲基和 -甲基-羟基;

d 为 1;和

Y 为选自哌嗪和高哌嗪的 N-联杂环烷基。

7. 权利要求 1 的化合物,其为 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N-氧化物。

8. 权利要求 1 的化合物,其为 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N-氧化物。

9. 权利要求 1 的化合物,其为 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N-氧化物。

10. 权利要求 1 的化合物,其为 N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N-氧化物。

11. 权利要求 1 至 10 中任一项所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物,用于治疗。

12. 权利要求 1 至 10 中任一项所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物在制备用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 的药物中的用途。

13. 权利要求 1 至 10 中任一项所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

14. 药物组合物,其包含权利要求 1 至 10 中任一项所定义的式 (I) 化合物或其可药用

盐或 N- 氧化物和可药用助剂、稀释剂或载体。

15. 药物产品,其包含第一活性成分和至少一种其它活性成分的组合,所述第一活性成分为权利要求 1 至 10 中任一项所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物,所述至少一种其它活性成分选自:

- 磷酸二酯酶抑制剂
- β 2 肾上腺素受体激动剂,
- 趋化因子受体功能的调节剂,
- 蛋白酶抑制剂,
- 甾类糖皮质激素受体激动剂,
- 抗胆碱能药,和
- 非甾类糖皮质激素受体激动剂。

异喹啉酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及异喹啉酮衍生物,它们的制备方法,含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。

背景技术

[0002] 肺的本质功能要求一种脆弱的结构广泛暴露于包括污染物、微生物、变应原(allergen)和致癌物在内的环境中。起因于生活方式选择和遗传组成的相互作用的宿主因素影响了对这种暴露的响应。对肺的伤害或感染能够产生广泛的呼吸系统疾病(呼吸疾病)。这些疾病中的多种具有巨大的公共卫生重要性。呼吸疾病包括急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、职业性肺病、肺癌、结核、纤维化、尘肺、肺炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘。

[0003] 最常见的呼吸疾病是哮喘。哮喘一般被定义为气道的炎性病症,其临床症状由间歇性气流阻塞引起,其临床特征为喘鸣、呼吸困难和咳嗽的发作。它是一种慢性衰竭性病症,其患病率和严重性似乎一直在增加。据估计在发达国家的人口中,15%的儿童和5%的成人患有哮喘。因此,治疗应该针对症状的控制,从而使正常的生活成为可能,同时为治疗根本性炎症提供基础。

[0004] COPD 是表示一大类能够干扰正常呼吸的肺病的术语。目前的临床准则将 COPD 定义为以不完全可逆的气流受限为特征的病症。气流受限通常既是进行性的,又与肺对有害颗粒和气体的异常炎性响应有关。上述颗粒和气体的最重要贡献来源至少在西方世界是吸烟。COPD 患者具有多种症状,包括咳嗽、呼吸短促和痰生成过多;上述症状源于大量细胞腔隙(包括嗜中性粒细胞、巨噬细胞和上皮细胞)的功能障碍。COPD 涵盖的两种最重要的病症是慢性支气管炎和肺气肿。

[0005] 慢性支气管炎是支气管的长期炎症,其导致粘液生成增加及其它变化。患者的症状为咳嗽和咳痰。慢性支气管炎可引起更频繁和更严重的呼吸系统感染、支气管变窄和堵塞、呼吸困难和能力丧失。

[0006] 肺气肿是影响肺泡和/或最小支气管末梢的慢性肺病。肺丧失其弹性,因此肺的这些区域变得肿大。这些肿大的区域困住陈腐的气体,且不能有效地使陈腐的气体与新鲜的空气进行交换。这导致呼吸困难,且可能导致对血液的供氧不足。肺气肿患者的主要症状是呼吸短促。

[0007] 用于治疗呼吸系统疾病的治疗药物包括皮质激素。皮质激素(也称为糖皮质类固醇或糖皮质激素)是强效的抗炎药。尽管它们的确切作用机理尚不清楚,但皮质激素治疗的最后结果是炎症细胞的数目、活性和进入支气管粘膜下层(bronchial submucosa)的运动性降低,导致降低的气道反应性。皮质激素还可引起支气管上皮衬层脱落(shedding of bronchial epithelial lining)减少、血管渗透性减少和粘液分泌的减少。尽管糖皮质激素治疗能够产生重要的益处,不过这些药物的功效经常远远不能令人满意,特别是在治疗 COPD 中。而且,尽管类固醇的使用可以引起治疗效果,不过期望的是能够使用低剂量的类固

醇,以使可能与常规给药有关的不期望的副作用的发生和严重性最小化。最近的研究也已经突出了患有呼吸系统疾病的患者中产生类固醇耐药性的问题。例如,已经发现患有哮喘的吸烟者对短期吸入的皮质激素疗法不敏感,但是吸烟者与非吸烟者之间的响应差异似乎因高剂量吸入的皮质激素而减小 (Tomlinson 等人, Thorax 2005 ;60 :282-287)。

[0008] 用于治疗呼吸系统疾病的另一类治疗药物是支气管扩张剂。支气管扩张剂可用于通过松弛支气管平滑肌、降低气道阻塞、降低肺充气过度和降低呼吸短促来减轻呼吸系统疾病的症状。在临床使用的支气管扩张剂包括 β_2 肾上腺素受体激动剂、毒蕈碱性受体拮抗剂和甲基黄嘌呤 (methylxanthine)。支气管扩张剂主要针对症状缓解,并不认为它们可改变呼吸系统疾病的自然历史。

[0009] 丝氨酸/苏氨酸激酶 p38 是应激活化蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶家族 (SAPK/MAPK) 中的一员,并参与涉及与炎症性过程相关的各种响应的细胞内信号传导级联。已知存在 p38 激酶的四种同工型,鉴定为 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 。

[0010] p38 途径是通过应激 (包括烟草烟雾、感染或氧化产物) 和促炎细胞因子 (例如 IL-1 或 TNF- α) 活化的,并牵涉通过细菌脂多糖 (LPS) 诱导细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 和基质金属蛋白酶。通过位于活化环 (activation loop) 中的 thr180 和 tyr182 的双重磷酸化来活化 p38 是通过两种双重特异性上游 MAP 激酶激酶 (MKK) 即 MKK3 和 MKK6 实现的。p38 随后磷酸化多种靶标,包括其它激酶和转录因子。除了对转录的作用外, p38 还牵涉对若干细胞因子 (包括 TNF- α 、IL-3、IL-6 和 IL-8) 的 mRNA 稳定性的控制。由此通过这种级联, p38 激酶被认为在对转录和翻译的控制中起着显著作用,所述转录和翻译是诱导促炎基因以及随后促炎细胞因子如 TNF- α 从细胞中释放的原因。已通过研究抑制 p38 激酶对慢性炎症和关节炎的作用对这种机理进行了验证 (Kumar 等人, Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2 :717-725)。具体而言, p38 激酶抑制剂已被描述为治疗类风湿性关节炎的潜在药物。

[0011] 除了 p38 活化和慢性炎症和关节炎之间的联系外,也存在牵涉 p38 在气道疾病特别是 COPD 和哮喘的发病学中的数据。应激刺激物 (包括烟草烟雾、感染或氧化产物) 可在肺环境中引起炎症。已显示 p38 的抑制剂抑制 LPS 和卵清蛋白 (ovalbumin) 诱导的气道 TNF- α 、IL-1- β 、IL-6、IL-4、IL-5 和 IL-13 (Haddad 等人 Br J Pharmacol, 2001, 132 (8), 1715 ;Underwood 等人, Am J Physiol Lung cell Mol 200, 279, L895 ;Duan 等人, 2005 Am J Respir Crit Care Med, 171, 571 ;Escott 等人 Br J Pharmacol., 2000, 131, 173 ;Underwood 等人, J Pharmacol Exp Ther. 293, 281)。此外,它们在 LPS、臭氧或吸烟烟雾模型中显著抑制中性粒细胞增多症 (neutrophilia) 和 MMP-9 的释放。也存在一批显著的临床前数据,其强调了抑制可能在肺中相关的 p38 激酶的潜在益处 (Lee et al. Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200)。由此,对 p38 活化的治疗性抑制在气道炎症的调节中可能是重要的。当 p38 激酶抑制剂局部给药至肺 (例如经吸入给药和鼻内递送) 或经由全身途径 (例如,口服、静脉内和皮下递送) 时,预期发生了功效。

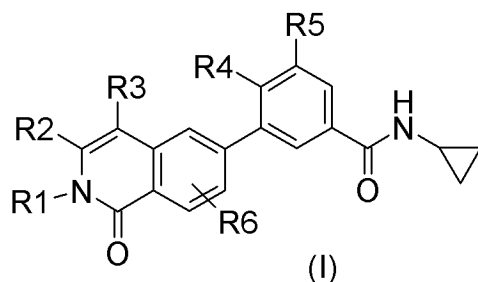
[0012] 本发明的一个具体的方面涉及被配制成允许本申请所述的化合物局部给药至肺的药物组合物。与这种吸入药物递送有关的优点包括对于剂量吸收较大的肺表面积 ;快速药物吸收、快速发挥作用 ;避免胃肠道代谢和首过代谢 (first-pass metabolism)、较低的剂量和降低的副作用。

[0013] 已知的 p38 激酶抑制剂已经综述于 G. J. Hanson 的 Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733, J Hynes 等人的 Current Topics in Medicinal chemistry 2005, 5, 967-985, C Dominguez 等人的 Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2005, 15, 801-816 中。

发明内容

[0014] 本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物：

[0015]



[0016] 其中：

[0017] R1 为 (C₁-C₆) 烷基，其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团：-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N-二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基或 -(C₁-C₆) 烷基-羟基，并且其中 R1 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环，所述碳环可任选被 1 或 2 个独立选自以下的基团进一步取代：-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基和 -N-二-(C₁-C₆) 烷基；

[0018] R2 为 H、卤素、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷氧基；

[0019] R3 为 (CH₂)_d-Y，以及 R3 独立任选地被一个或多个以下的基团取代：-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N-二-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷基-NH₂、-(C₁-C₆) 烷基-NH(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷基-N-二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-羟基和 -(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基；

[0020] Y 选自杂环烷基、-O-杂环烷基、-S-(O)_e-杂环烷基、-S-(O)_e-(C₁-C₆) 烷基-杂环烷基、-SO₂NH-(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷基；

[0021] d 为 0、1、2 和 3；

[0022] e 为 0、1 或 2；

[0023] R4 和 R5 独立地选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、CF₃ 和 CN；

[0024] R6 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和卤素；

[0025] 杂环烷基为 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环、

[0026] 其中，当杂环烷基为 C- 联 3 至 7 元非芳族环时，其含有：

[0027] 一个或两个 NR₇ 部分，或者

[0028] 一个 NR₇ 部分和 S 或 O 原子，或者

[0029] 一个 S 原子，或者

[0030] 一个 O 原子，

[0031] 并且当杂环烷基为 N- 联 3 至 7 元非芳族环时，其含有：

[0032] 一个 N- 原子,或者

[0033] 一个 N- 原子和一个 NR⁷ 部分,或者

[0034] 一个 N- 原子和 S 或 O 原子,

[0035] 并且其中,如果可能, C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环可任选含有 1 或 2 个双键,并且其中所述非芳族环状环中的任意 S 原子可任选被氧化成 SO 或 SO₂;

[0036] R⁷ 为 H、(C₁-C₆) 烷基和 -C(O)O-(C₁-C₆) 烷基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选取代有 (C₁-C₆) 烷氧基、-OH、卤素和 (C₃-C₇) 环烷基。

[0037] 本发明另一个方面提供如本申请所定义的式 (I) 化合物的前药或其可药用盐。

[0038] 本发明另一个方面提供如本申请所定义的式 (I) 化合物的 N- 氧化物或其前药或可药用盐。

[0039] 应该理解的是,某些本发明化合物可以按溶剂化(例如水合)形式和非溶剂化形式存在。应该理解的是,本发明包括所有这些溶剂化形式。也能理解的是,某些本发明化合物可作为与其它分子的共晶体存在,并且本发明包括所述共晶体。

[0040] 某些式 (I) 化合物能够按立体异构形式存在。应当理解的是,本发明包括式 (I) 化合物的所有几何异构体和光学异构体和它们的混合物(包括外消旋体)。互变异构体和它们的混合物也形成了本发明的一个方面。

[0041] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、d 和 e 的其它定义如下所述。当适当时,这些定义可与本申请之前或之后定义的任意定义、权利要求或实施方案一起使用。

[0042] R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N- 二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基和 -(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基,并且其中 R¹ 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基可任选与 R¹ 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环,所述饱和碳环可任选被进一步取代。

[0043] R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N- 二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基和 -(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基,并且其中 R¹ 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基可任选与 R¹ 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环。

[0044] R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基和 -OH,并且其中 R¹ 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基可任选与 R¹ 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环,所述饱和碳环可任选被进一步取代。

[0045] R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基和 -OH,并且其中 R¹ 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基可任选与 R¹ 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环。

[0046] R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基和 -OH,并且其中 R¹ 取代基上的一个独立甲基与 R¹ 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环。

[0047] R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基和 -OH,并且其中 R¹ 取代基上的一个独立甲基与另一个独立的乙基 R¹

取代基稠合形成环丁基环。

[0048] R1 为乙基、丙基或丁基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基和 $-OH$,并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基与 R1 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环。

[0049] R1 为乙基、丙基或丁基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基和 $-OH$,并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基与 R1 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丁基环。

[0050] R1 为乙基、丙基或丁基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和 $-OH$,并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基与 R1 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环。

[0051] R1 为乙基、丙基或丁基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和 $-OH$ 。

[0052] R1 为丙基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基和 $-OH$,并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基与 R1 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环。

[0053] R1 为丙基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基、乙基和 $-OH$,并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基与另一个独立的乙基 R1 取代基稠合形成环丁基环。

[0054] R1 为丙基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基和 $-OH$ 。

[0055] R1 为 。

[0056] R2 为 H、卤素、甲基和甲氧基。

[0057] R2 为 H 和卤素。

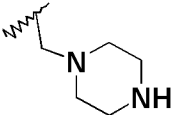
[0058] R2 为 H。

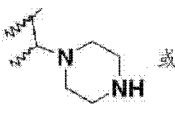
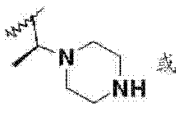
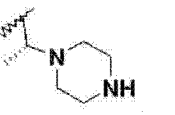
[0059] R3 为 $(CH_2)_d-Y$,其独立任选被一个或多个以下的基团取代: $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-羟基和 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-(C_1-C_6)$ 烷氧基。

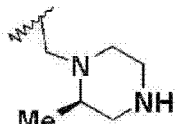
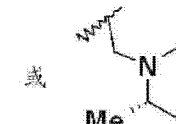
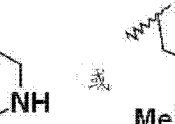
[0060] R3 为 $(CH_2)_d-Y$,其独立任选被一个或多个以下的基团取代: 甲基、甲氧基、-甲基-羟基(即, $-CH_2OH$)、-甲基-甲氧基(即, $-CH_2OCH_3$)和氨基。

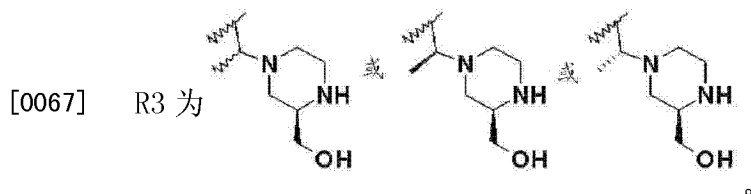
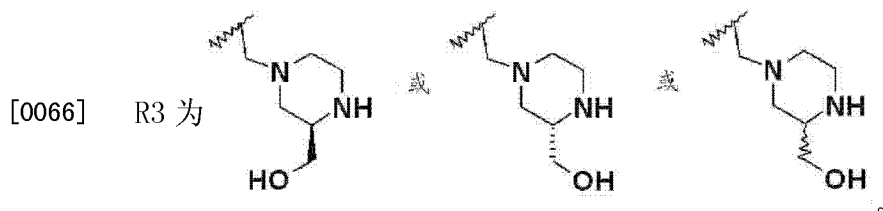
[0061] R3 为 $(CH_2)_d-Y$,其独立任选被一个或多个以下的基团取代: 甲基、甲氧基、-甲基-羟基和 -甲基-甲氧基。

[0062] R3 为 $(CH_2)_d-Y$,其独立任选被一个或多个以下的基团取代: 甲基、-甲基-羟基和 -甲基-甲氧基。

[0063] R3 为 。

[0064] R3 为  或  或 。

[0065] R3 为  或  或 。



[0068] Y 选自杂环烷基、 $-S-(O)_e-$ 杂环烷基和 $-S-(O)_e-(C_1-C_6)$ 烷基 - 杂环烷基。

[0069] Y 为杂环烷基。

[0070] Y 为 $-S-(O)_e-$ 杂环烷基。

[0071] Y 为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基、高吗啉基和硫吗啉基。

[0072] Y 为 $-S-(O)_e-$ 吡咯烷、 $-S-(O)_e-$ 哌啶、 $-S-(O)_e-$ 高哌啶、 $-S-(O)_e-$ 哌嗪和 $-S-(O)_e-$ 高哌嗪。

[0073] Y 为 $-S-(O)_e-$ 高哌嗪。

[0074] Y 为哌啶基、高哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基。

[0075] Y 为哌啶基、哌嗪基和高哌嗪基。

[0076] Y 为哌啶基。

[0077] d 选自 0、1、2 和 3。

[0078] d 为 0。

[0079] d 为 1。

[0080] d 为 2。

[0081] d 为 3。

[0082] d 为 0、1 或 2。

[0083] d 为 1 或 2。

[0084] e 为 0、1 或 2。

[0085] e 为 0。

[0086] e 为 1。

[0087] e 为 2。

[0088] R4 和 R5 独立地选自 H、甲基、乙基、甲氧基、卤素、 CF_3 和 CN。

[0089] R4 和 R5 独立地选自甲基、卤素、 CF_3 和 CN。

[0090] R4 和 R5 独立地选自甲基和卤素。

[0091] R4 和 R5 独立地选自甲基和氟。

[0092] R4 为甲基。

[0093] R5 为氟。

[0094] R6 选自 H、甲基、甲氧基和卤素。

[0095] R6 选自 H、甲基和卤素。

- [0096] R6 为 H。
- [0097] R6 为甲基。
- [0098] R6 为卤素。
- [0099] R7 为 H 和 (C₁-C₆) 烷基。
- [0100] R7 为 H 和甲基。
- [0101] R7 为 H。
- [0102] R7 为甲基。
- [0103] 在一个实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物,
- [0104] 其中
- [0105] R1 为 (C₁-C₈) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N-二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基和 -(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基,并且其中 R1 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环;
- [0106] R2 为 H、卤素、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷氧基;
- [0107] R3 为 (CH₂)_d-Y, 并且 R3 独立任选地被一个或多个以下的基团取代:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N-二-(C₁-C₆) 烷基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-羟基和 -(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基;
- [0108] Y 选自杂环烷基、-O-杂环烷基、-S-(O)_e-杂环烷基和 (C₁-C₆) 烷基;
- [0109] d 为 0、1、2 和 3;
- [0110] e 为 0、1 或 2;
- [0111] R4 和 R5 独立地选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、CF₃ 和 CN;
- [0112] R6 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和卤素;
- [0113] 杂环烷基为 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环、
- [0114] 当杂环烷基为 C- 联 3 至 7 元非芳族环时,其含有:
- [0115] 一个或两个 NR7 部分,或者
- [0116] 一个 NR7 部分和 S 或 O 原子,或者
- [0117] 一个 S 原子,或者
- [0118] 一个 O 原子,
- [0119] 并且当杂环烷基为 N- 联 3 至 7 元非芳族环时,其含有:
- [0120] 一个 N- 原子,或者
- [0121] 一个 N- 原子和一个 NR7 部分,或者
- [0122] 一个 N- 原子和 S 或 O 原子,
- [0123] 并且其中,如果可能, C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环可任选含有 1 或 2 个双键,并且其中所述非芳族环状环中的任意 S 原子可任选被氧化成 SO 或 SO₂;
- [0124] R7 为 H、(C₁-C₆) 烷基和 -C(O)O-(C₁-C₆) 烷基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选取代有 (C₁-C₆) 烷氧基、-OH、卤素和 (C₃-C₇) 环烷基。
- [0125] 在一个实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物,
- [0126] 其中:

[0127] R1 为 (C₁-C₈) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N- 二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基或-(C₁-C₆) 烷基-羟基,并且其中 R1 取代基上的一个独立-(C₁-C₆) 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立-(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环,所述饱和碳环可任选被进一步取代;

[0128] R2 为 H、卤素、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷氧基;

[0129] R3 为 (CH₂)_d-Y, 并且 R3 独立任选地被一个或多个以下的基团取代:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N- 二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-羟基和-(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基;

[0130] Y 选自杂环烷基、-O- 杂环烷基、-S-(O)_e- 杂环烷基、-S-(O)_e-(C₁-C₆) 烷基-杂环烷基、-SO₂NH-(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷基;

[0131] d 为 0、1、2 和 3;

[0132] e 为 0、1 或 2;

[0133] R4 和 R5 独立地选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、CF₃ 和 CN;

[0134] R6 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和卤素;

[0135] 杂环烷基为 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环,其含有 1 至 2 个 NR7 部分,或含有一个 NR7 部分和 S 或 O 原子,或含有一个 S 原子,或含有一个 O 原子;如果可能,任选含有 1 或 2 个双键,以及其中杂环烷基原子中的任意 S 原子可任选被氧化成 SO 或 SO₂。

[0136] R7 为 H、(C₁-C₆) 烷基和 -C(O)O-(C₁-C₆) 烷基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选取代有 (C₁-C₆) 烷氧基、-OH、卤素和 (C₃-C₇) 环烷基。

[0137] 在上面的实施方案中,其中 R1 取代有 R1 取代基上的一个独立-(C₁-C₆) 烷基,该 R1 的取代基中的-(C₁-C₆) 烷基与 R1 取代基上的另一个独立-(C₁-C₆) 烷基稠合形成可任选被进一步取代的饱和碳环,所述饱和碳环状环可例如任选进一步取代有 1 或 2 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基和 -N- 二-(C₁-C₆) 烷基。此外,应当理解的是,在上面的实施方案中,其中杂环烷基为含有 1 至 2 个 NR7 部分的 N- 联 3 至 7 元非芳族环,NR7 部分中的一个为 N 环原子,所述环在该 N 环原子处与式 (I) 结构相连,并且在该 N 原子处基团 R7 不存在。

[0138] 在另一个实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物,其中

[0139] R1 为 (C₁-C₈) 烷基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N- 二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基和-(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基,并且其中 R1 取代基上的一个独立-(C₁-C₆) 烷基可任选与 R1 取代基上的另一个独立-(C₁-C₆) 烷基稠合形成饱和碳环,所述饱和碳环可任选被进一步取代;

[0140] R2 为 H、卤素、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 烷氧基;

[0141] R3 为 (CH₂)_d-Y, 并且 R3 独立任选地被一个或多个以下的基团取代:-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基、-N- 二-(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-羟基和-(C₁-C₆) 烷基-(C₁-C₆) 烷氧基;

[0142] Y 选自杂环烷基、-O- 杂环烷基、-S-(O)_e- 杂环烷基和 (C₁-C₆) 烷基;

[0143] d 为 0、1、2 和 3;

[0144] e 为 0、1 或 2；

[0145] R4 和 R5 独立地选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、CF₃ 和 CN；

[0146] R6 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和卤素；

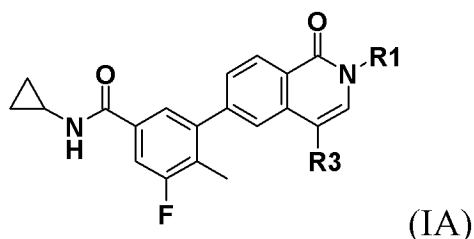
[0147] 杂环烷基为 C- 或 N- 联 3 至 7 元非芳族环, 其含有 1 至 2 个 NR7 部分, 或含有一个 NR7 部分和 S 或 O 原子, 或含有一个 S 原子, 或含有一个 O 原子; 如果可能, 任选含有 1 或 2 个双键, 并且其中杂环烷基原子中的任意 S 原子可任选被氧化成 SO 或 SO₂；

[0148] R7 为 H、(C₁-C₆) 烷基和 -C(O)O-(C₁-C₆) 烷基, 其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选取代有 (C₁-C₆) 烷氧基、-OH、卤素和 (C₃-C₇) 环烷基。

[0149] 在上面实施方案中, 其中 R1 取代有 R1 取代基上的一个独立 -(C₁-C₆) 烷基, 该 R1 的取代基中的 -(C₁-C₆) 烷基与 R1 取代基上的另一个独立 -(C₁-C₆) 烷基稠合形成可任选被进一步取代的饱和碳环, 所述饱和碳环状环可例如任选取代有 1 或 2 个独立选自以下的基团: -(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、-OH、-NH₂、-HN(C₁-C₆) 烷基和 -N- 二 -(C₁-C₆) 烷基。此外, 应当理解的是, 在上面实施方案中, 其中杂环烷基为含有 1 至 2 个 NR7 部分的 N- 联 3 至 7 元非芳族环, 一个 NR7 部分为 N 环原子, 所述环在该 N 环原子处与式 (I) 结构相连, 并且在该 N 原子处基团 R7 不存在。

[0150] 在一个实施方案中, 本发明提供式 (IA) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物,

[0151]



[0152] 其中

[0153] R1 为乙基、丙基或丁基, 其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和 -OH, 并且其中 R1 取代基上的一个独立甲基可以或不可以与 R1 取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环；

[0154] R3 为 (CH₂)_d-Y, 并且 R3 独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 甲基、甲氧基、- 甲基 - 羟基、- 甲基 - 甲氧基和氨基；

[0155] d 为 1; 以及 Y 为杂环烷基, 其选自哌啶、哌嗪和高哌嗪。

[0156] 在一个实施方案中, 本发明提供式 (IA) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物, 其中

[0157] R1 为丙基, 其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基和 -OH；

[0158] R3 为 (CH₂)_d-Y, 并且 R3 独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 甲基和 - 甲基 - 羟基；

[0159] d 为 1; 和 Y 为 N- 联杂环烷基, 其为高哌嗪基。

[0160] 在一个实施方案中, 本发明提供式 (IA) 化合物或其可药用盐或 N- 氧化物,

[0161] 其中

[0162] R1 为丙基, 其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团: 甲基和 -OH；

[0163] R3 为 (CH₂)_d-Y, 并且 R3 独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 甲基和 - 甲基 - 羟基；

[0164] d 为 1 ; 以及 Y 为 N- 联杂环烷基, 其为哌嗪。

[0165] 在一个实施方案中, 本发明提供化合物, 其为 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N- 氧化物。在该实施方案的一个方面, 所述化合物为 R 和 S 对映异构体的外消旋混合物。在另一个方面, 所述化合物为 S 对映异构体, 即, N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2S) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺。在另一个方面, 所述化合物为 R 对映异构体, 即, N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺。

[0166] 本发明一个实施方案提供化合物, 其为 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N- 氧化物。

[0167] 本发明另一个实施方案提供化合物, 其为 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺乙酸盐。在该实施方案的一个方面, 乙酸与 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺的化学计量为 1 : 1。

[0168] 在上面实施方案的其它方面, 乙酸与 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺的化学计量比可发生变化, 这是因为在一些情况下, 各个分子可形成共晶体 (其中所述组分利用分子间相互作用结合并形成结晶物质)。当存在共晶体时, 乙酸与 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺的化学计量比可在例如 1 : 3 至 3 : 1 范围内, 并且在一个方面, 所述比例为 3 : 2。如果存在共晶体, 所有乙酸和 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺分子可作为共晶体结合, 或者可选择地, 所述物质可包含共晶体和乙酸盐的混合物。

[0169] 本发明另一个实施方案提供化合物, 其为 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -4- {[(2R) -2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基} -1- 氧代 -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺二氢溴酸盐。

[0170] 在一个实施方案中, 本发明提供化合物, 其为 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -1- 氧代 -4- (1- (哌嗪 -1- 基) 乙基) -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N- 氧化物。在该实施方案的一个方面, 所述化合物为 R 和 S 对映异构体的外消旋混合物。在另一个方面, 所述化合物为 S 对映异构体, 即, N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -1- 氧代 -4- [(1S) -1- (哌嗪 -1- 基) 乙基] -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺。在另一个方面, 所述为 R 对映异构体, 即, N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2, 2- 二甲基丙基) -1- 氧代 -4- [(1R) -1- (哌嗪 -1- 基) 乙基] -1, 2- 二氢异喹啉 -6- 基] -4- 甲基苯甲酰胺。

[0171] 本发明一个实施方案提供化合物, 其为

[0172] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或N-氧化物。在该实施方案的一个方面,所述化合物为SR和RR非对映异构体的混合物。在另一个方面,所述化合物为SR非对映异构体,即,N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{(1S)-1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺。在另一个方面,所述化合物为RR非对映异构体,即,N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{(1R)-1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺。

[0173] 在一个实施方案中,本发明提供(IA)化合物或其可药用盐或N-氧化物,其中

[0174] 其中

[0175] R1为乙基、丙基或丁基,其任选取代有1、2、3或4个独立选自以下的基团:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和-OH,并且其中R1取代基上的一个独立甲基可与R1取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环;

[0176] R3为 $(\text{CH}_2)_d\text{-Y}$ 和R3独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代:甲基、甲氧基、-甲基-羟基、-甲基-甲氧基和氨基;

[0177] d为0;

[0178] Y为 $-\text{S}-(\text{O})_e\text{-}$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基为N-联杂环,其选自哌嗪和高哌嗪;和

[0179] e为2。

[0180] 在一个实施方案中,本发明提供化合物,其为N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或N-氧化物。

[0181] 在一个实施方案中,本发明提供式(IA)化合物或其可药用盐或N-氧化物,其中

[0182] R1为丙基,其任选取代有1、2、3或4个独立选自以下的基团:甲基和-OH;

[0183] R3为 $(\text{CH}_2)_d\text{-Y}$,并且R3独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代:甲基和-甲基-羟基;

[0184] d为0;Y为 $-\text{S}-(\text{O})_e\text{-}$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基为N-联哌啶或吡咯烷,所述哌啶或吡咯烷进一步取代有取代基,所述取代基选自氨基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、 $-\text{N-二}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 和 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{N-二}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$;

[0185] e为2。

[0186] 在一个实施方案中,本发明提供式(IA)化合物或其可药用盐或N-氧化物,其中

[0187] R1为乙基、丙基或丁基,其任选取代有1、2、3或4个独立选自以下的基团:甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和-OH,并且其中R1取代基上的一个独立甲基可与R1取代基上的另一个独立甲基稠合形成环丙基环;

[0188] R3为 $(\text{CH}_2)_d\text{-Y}$ 和R3独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代:甲基、-甲基-羟基、氨基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 、 $-\text{N-二}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}$ 和 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{烷基}-\text{N-二}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$;

[0189] d为0;Y为 $-\text{S}-(\text{O})_e\text{-}$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基为选自哌啶和吡咯烷的C-联杂环烷基;和

[0190] e 为 0、1 或 2。

[0191] 在一个实施方案中,本发明提供式 (IA) 化合物或其可药用盐或 N-氧化物,其中

[0192] R1 为丙基,其任选取代有 1、2、3 或 4 个独立选自以下的基团:甲基和 -OH;

[0193] R3 为 $(CH_2)_d-Y$ 和 R3 独立任选地被一个或多个选自以下的基团取代:甲基、-甲基-羟基、氨基、-NH(C₁-C₃) 烷基、-N-二-(C₁-C₃) 烷基₂、-(C₁-C₃) 烷基-NH₂、-(C₁-C₃) 烷基-NH(C₁-C₃) 烷基和 -(C₁-C₃) 烷基-N-二-(C₁-C₆) 烷基;

[0194] d 为 0; Y 为 -S-(O)_e-杂环烷基,其中所述杂环烷基为选自哌啶和吡咯烷的 C-联杂环烷基;和

[0195] e 为 0、1 或 2。

[0196] 在一个实施方案中,本发明提供化合物,其为 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N-氧化物。

[0197] 在一个实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物,其选自:

[0198] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺;

[0199] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺;

[0200] N-环丙基-3-氟-5-(4-(((3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(3-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0201] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基丙基)-4-(((3S)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0202] N-环丙基-3-氟-5-(2-(2-羟基乙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0203] N-环丙基-3-氟-5-(2-(2-羟基乙基)-4-(((3S)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0204] N-环丙基-3-氟-5-(2-(2-羟基乙基)-4-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0205] N-环丙基-3-氟-5-{2-(4-羟基丁基)-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺;

[0206] N-环丙基-3-氟-5-{2-[(3S)-3-羟基丁基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺;

[0207] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基丙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺;

[0208] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-(((3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0209] N-环丙基-3-氟-5-(2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-4-(((3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0210] N-环丙基-3-氟-5-(4-((3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(((3R)-3-甲氧基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

- [0211] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基-3-甲基丁基)-4-(((3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0212] N-环丙基-3-氟-5-(2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-4-(((3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0213] N-环丙基-3-氟-5-(2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-4-(((2R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0214] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-(((3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺；
- [0215] N-环丙基-3-氟-5-{2-[(2S)-3-羟基-2-甲基丙基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺；
- [0216] N-环丙基-3-氟-5-[2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0217] N-环丙基-3-氟-5-{2-[(2R)-3-羟基-2-甲基丙基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺；
- [0218] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0219] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0220] N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；
- [0221] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺；
- [0222] 3-[4-{[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]甲基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；
- [0223] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0224] N-环丙基-3-氟-5-[2-{[1-(羟基甲基)环丁基]甲基}-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0225] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0226] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐；
- [0227] 3-[4-{[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]甲基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；
- [0228] 3-{4-[(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)甲基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；
- [0229] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；
- [0230] N-环丙基-3-氟-5-(2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-4-{[(2R)-2-甲基哌

嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0231] N-环丙基-3-氟-5-(2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0232] N-环丙基-3-氟-5-(2-[3-羟基-2-(羟基甲基)丙基]-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0233] N-环丙基-3-氟-5-(2-[3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙基]-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0234] N-环丙基-3-氟-5-(2-[2-(羟基甲基)-2-甲基丁基]-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0235] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺外消旋体;

[0236] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-[(1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0237] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-[(1R)-1-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0238] 3-{4-[1-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0239] 3-[4-{1-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]乙基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0240] N-环丙基-3-{4-[1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0241] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(1S)-1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0242] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(1R)-1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0243] N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0244] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0245] N-环丙基-3-{2-(环丙基甲基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0246] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺;

[0247] 3-{4-[(4-氨基哌啶-1-基)磺酰基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0248] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0249] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-4-{4-(甲基氨基)哌啶-1-基]磺酰基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0250] 3-[4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]磺酰基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0251] 3-[4-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]磺酰基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0252] 3-[4-[(2R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]磺酰基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0253] N-环丙基-3-[4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨磺酰基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0254] N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)-2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0255] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0256] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基亚磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0257] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0258] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0259] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0260] N-环丙基-3-氟-5-(2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-4-{[(3R)-哌啶-3-基甲基]磺基}-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺；

[0261] N-环丙基-3-氟-5-[2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0262] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-[(3R)-吡咯烷-3-基磺基]-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺；

[0263] N-环丙基-3-氟-5-{2-[3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙基]-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺；和

[0264] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2S,4S)-2-(羟基甲基)哌啶-4-基]磺基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0265] 或其可药用盐或N-氧化物。

[0266] 在本说明书中,当化合物被称为具有具体立体化学构型时,应当理解所指的立体异构体可作为与一种或多种所述化合物可形成的其它立体异构体的混合物存在。

[0267] 在另一个实施方案中,本发明提供光学纯的式(I)化合物。在本说明书中,就对映异构体过量(e.e)和非对映异构体过量(d.e.)定义术语“光学纯”,如下计算所述对映异构体过量(e.e)和非对映异构体过量(d.e.):所存在的对映异构体/非对映异构体各自量的差与这些量的和的比,表达为百分比。举例而言,含有95%一种对映异构体和5%另一种对映异构体的制剂具有90%对映异构体过量(e.e)[即,(95-5)/(95+5)x100]。与对映异构体过量类似地来定义非对映异构体过量。本发明的光学纯化合物具有至少90%的e.e。在

本发明的一个实施方案中,光学纯化合物具有至少 95% e. e.。在本发明另一个实施方案中,光学纯化合物具有至少 98% e. e.。当所述化合物具有非对映异构体时,光学纯化合物具有至少 90% e. e 和至少 90% 非对映异构体过量 (d. e.)。在本发明的一个实施方案中,光学纯化合物具有至少 95% e. e 和至少 95% d. e.。在本发明另一个实施方案中,光学纯化合物具有至少 98% e. e 和至少 98% d. e.。

[0268] 在一个实施方案中,本发明提供光学纯 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基)-4-[(2R)-2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基]-1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基]-4- 甲基苯甲酰胺或其可药用盐或 N- 氧化物。

[0269] 定义

[0270] 在本说明书的上下文中,当指出基团可任选被一个或多个取代基取代时,所述基团可为未取代的或经取代的;当为经取代的时,所述基团通常被 1、2、3 或 4 个取代基取代。

[0271] 除非另有说明,卤素为 Cl、F、Br 或 I;

[0272] 除非另有说明,环烷基为含有必要数目碳原子的非芳族碳环状环,如果可能,其任选含有至多 3 个双键,以及任选取代有 1 至 3 个取代基,所述取代基选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-OH、-CN 和卤素,并且其中每个取代基可以相同或不同。合适的环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯,环戊 -1,3- 二烯、环己烯和环己 -1,4- 二烯(如上所述任选被取代)。

[0273] 合适的杂环烷基的实例包括环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、N- 甲基哌啶基、氮杂莖基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、1,2,3,6- 四氢吡啶基和 1,2,3,4- 四氢吡啶基(如上所述任选被取代)。

[0274] 除非另有说明,含有必要数目碳原子的烷基和烷氧基可为支链的或非支链的。合适的烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。合适的烷氧基的实例包括甲氧基 (-OCH₃)、乙氧基 (-OCH₂CH₃)、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0275] 除非另有说明,-N- 二-(C₁-C₆) 烷基中的烷基可以相同或不同。

[0276] 为了避免引起疑虑,R3 基团上的取代基可以在 Y 部分上或在 R3 基团的 (CH₂)_d- 部分上。

[0277] 术语' C- 联的' (例如在' C- 联杂环烷基' 中)是指所述杂环烷基通过环碳原子连接。

[0278] 术语' N- 联的' (例如在' N- 联杂环烷基' 或' N- 联 3 至 7 元非芳族环' 中)是指所述杂环烷基通过环氮原子连接。

[0279] " 可药用盐" 是指生理学或毒理学可耐受的盐,并且如果需要包括可药用碱加成盐和可药用酸加成盐。例如 (i) 当本发明化合物含有一个或多个酸性基团例如羧基时,可形成可药用碱加成盐,包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铵盐,或与有机胺形成的盐,所述有机胺为例如二乙胺、N- 甲基- 葡萄糖胺、二乙醇胺或氨基酸(例如,赖氨酸)等;(ii) 当本发明化合物含有碱性基团例如氨基时,可形成可药用酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、马来酸盐、富马酸盐、昔萘酸盐、对乙酰氨基苯甲酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、硫酸氢盐、糠酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、羟乙基磺酸盐等。

[0280] 在一个实施方案中,可药用盐可包括可药用有机酸特别是可药用羧酸和可药用磺酸的盐,包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、枸橼酸盐、对氯苯磺酸盐、环戊酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconate)、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、葡萄糖酸盐、葡庚酸盐(glucoheptanoate)、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、乳清酸盐(orotate)、草酸盐、泛酸盐(pantothenate)、扑酸盐(pamoate)、巴莫盐(pamoic)、果胶酸盐(pectinate)、3-苯基丙酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、新戊酸盐、糖精酸盐(saccharin)、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、反式肉桂酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐、二甲苯磺酸盐(对二甲苯-2-磺酸盐)、十一酸盐;以及包括无机酸的盐如氢溴酸盐(例如,一氢溴酸盐和二氢溴酸盐)、盐酸盐(例如,一盐酸盐和二盐酸盐)、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐、磷酸盐和磺酸盐。

[0281] 非可药用盐的盐作为中间体仍然是有价值的。

[0282] 也可形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。

[0283] 对于合适的盐的综述,参见"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Stahl 和 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

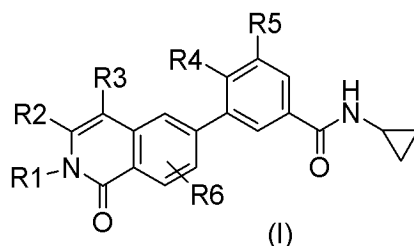
[0284] “前药”是指可在体内通过代谢方式(例如通过水解、还原或氧化)转化为本发明化合物的化合物。用于形成前药的合适基团描述在 The Practice of Medicinal Chemistry, 第2版. pp561-585 (2003) 和 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379. (1987) 中。

[0285] 本发明化合物可呈非溶剂化和溶剂化形式存在。本申请使用的术语“溶剂化物”用于描述分子复合物,其包含本发明化合物和化学计量的一种或多种药用溶剂分子例如乙醇。当溶剂为水时采用术语“水合物”。

[0286] 当本发明化合物以一种或多种几何异构、光学异构、对映异构、非对映异构和互变异构形式存在(包括但不限于顺式和反式形式、E-和Z-形式、R-、S-和内消旋形式、酮和烯醇形式)时,除非另有说明,提及具体化合物时包括所有这些异构形式,包括其外消旋形式及其它混合物。适当时所述异构体可从它们的混合物中通过应用或调整已知方法(例如色谱技术和重结晶技术)分离。适当时所述异构体可应用或调整已知方法(例如不对称合成)制备。

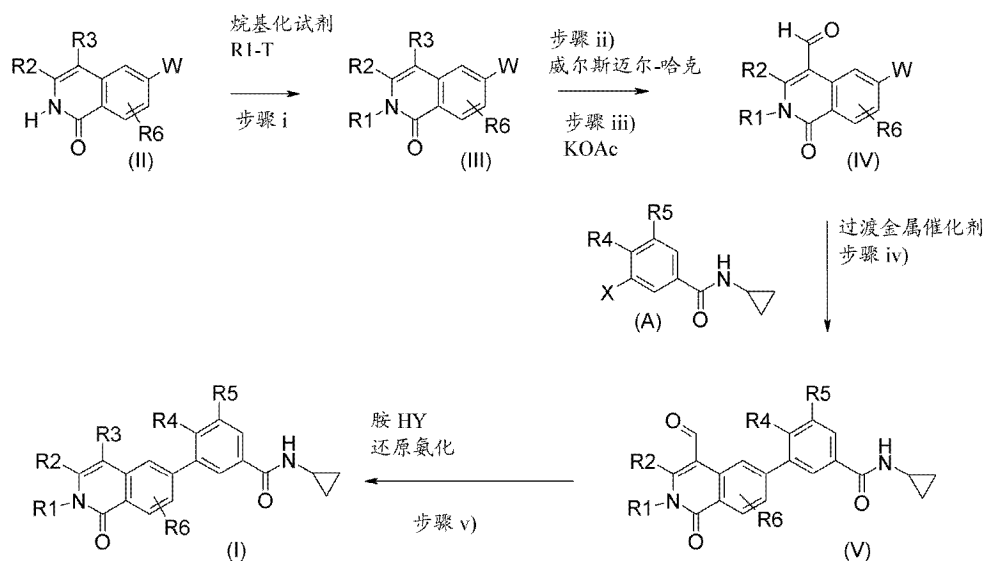
[0287] 本领域的技术人员应该理解本发明化合物可按已知方式以各种方法制备。以下的途径仅仅阐述了可用于合成式(I)化合物的一些方法。

[0288]



[0289] 可如下面方案 1 所示制备式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R1、R2、R3、R4、R5 和 R6 如前面所定义。

[0290]



[0291] 方案 1

[0292] 方案 1 步骤 i)

[0293] 可通过以下方法制备式 (III) 化合物, 其中 R1、R2、R3 和 R6 如前面式 (I) 中所定义, 其中 W 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘) 或磺酸酯基 (例如三氟甲磺酸酯基) 或硼酸酯基或硼酸基: 在惰性溶剂中和在 -20°C 至 150°C 的温度, 在碱存在下用式 R1-T 化合物处理式 (II) 化合物。

[0294] 通常所述方法在以下情况下进行, 其中 T 为碘、溴、氯、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基, W 为离去基团例如卤素例如溴或碘, 并且所述碱为氢氧化钠、碳酸钾或碳酸铯, 并且所述反应在 N, N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中在 100°C 进行。

[0295] 方案 1 步骤 ii)

[0296] 可通过以下方法由式 (III) 化合物 (其中 R3 为 H) 制备式 (IV) 化合物, 其中 R1、R2 和 R6 如前面式 (I) 中所定义, 以及 W 如上面所描述: 首先在溶剂中和在 -20°C 至 80°C 的温度使甲酰胺例如 N, N-二甲基甲酰胺或 N-苯基-N-甲基甲酰胺与活化剂例如三氯氧化磷或草酰氯反应, 然后在 25°C 至 100°C 的温度用式 (III) 化合物处理。优选地, 所述反应在 N, N-二甲基甲酰胺中和在 0°C 用 N, N-二甲基甲酰胺和三氯氧化磷进行, 然后在 (III) 存在下在 80°C 加热。可选择地, 所述反应可在 (III) 存在下, 在 N, N-二甲基甲酰胺中和在 80°C 使用 (氯亚甲基) 二甲基氯化铵进行。

[0297] 方案 1 步骤 iii)

[0298] 本领域的技术人员应当认识到, 在由式 (III) 化合物制备式 (IV) 化合物的过程中, 可伴随发生 R1 中羟基和经保护的羟基取代基 (例如叔丁基二甲基甲硅烷基保护的) 的氯化。随后在 25°C 至 150°C 的温度和在溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、DMSO 或 1-甲基-2-吡咯烷酮中用例如乙酸钠或乙酸钾处理这些化合物形成 R1 中经保护的醇, 其为 O-乙酸酯形式。例如, 在方案 1 步骤 ii) 中 R1 = CH₂C(Me)₂CH₂OSiMe₂^tBu 被转化为 R1 = CH₂C(Me)₂CH₂Cl, 并随后在方案 1 步骤 iii) 中其被转化成 R1 = CH₂C(Me)₂CH₂OAc。

[0299] 方案 1 步骤 iv)

[0300] 可通过用式 (A) 化合物 (其中 R4 和 R5 如前面式 (I) 中所定义, 并且其中 X 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘) 或磺酸酯基 (例如三氟甲磺酸酯基) 或硼酸酯基或硼酸基) 处理式 (IV) 化合物 (其中 R1、R2 和 R6 如前面式 (I) 中所定义, 以及 W 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘) 或磺酸酯基 (例如三氟甲磺酸酯基) 或硼酸酯基或硼酸基) 制备式 (V) 化合物。所述反应可在过渡金属催化剂例如四 (三苯基膦) 合钯 (0) 或 1,1-二 (二叔丁基膦基) 二茂铁·二氯化钯 (Pd-118) 存在下, 在惰性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中和在 0°C 至 150°C 的温度在碱例如碳酸钾存在下进行。

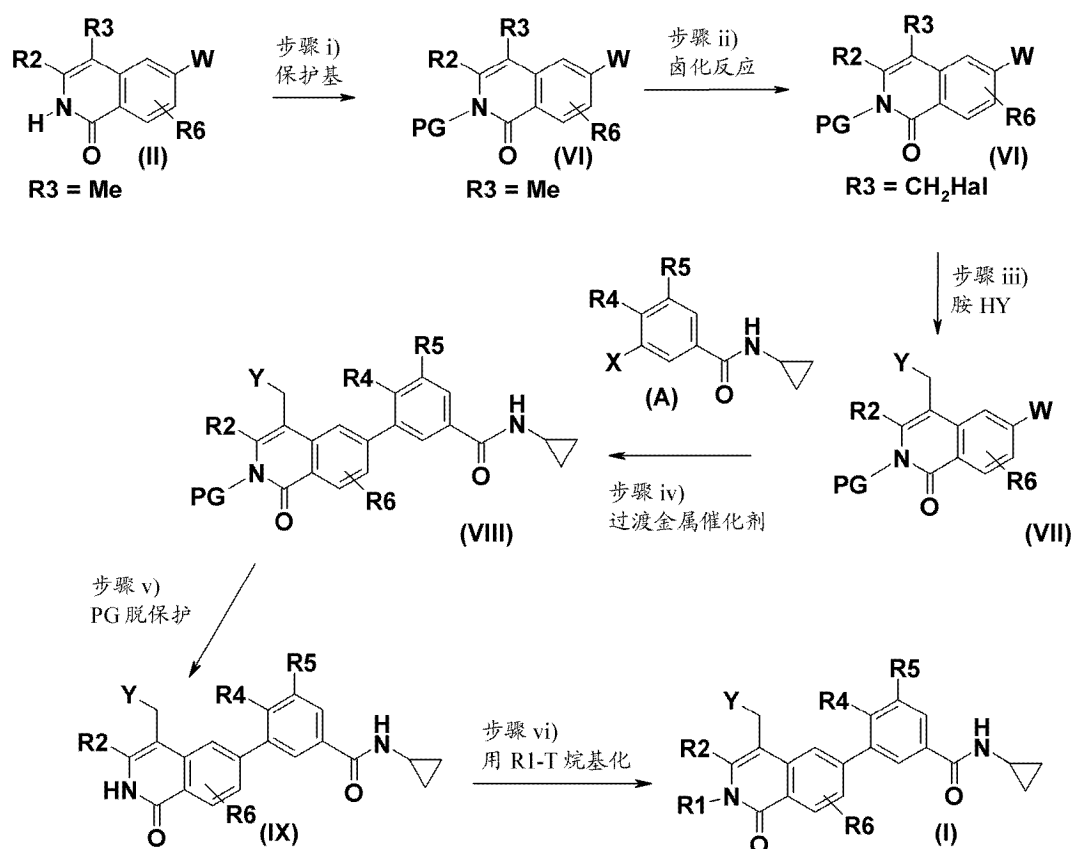
[0301] 通常, 所述反应可在以下情况下进行, 其中 W 为溴和 X 为 B(OH)₂ 或 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环, 温度为 70°C -80°C 和在 1,1-二 (二叔丁基膦基) 二茂铁·二氯化钯 (Pd-118) 存在下。

[0302] 方案 1 步骤 v)

[0303] 可通过式 (V) 化合物和伯胺或仲胺 HY 之间的还原氨化反应制备式 (I) 化合物, 其中 R1、R2、R3、R4、R5 和 R6 如前面所定义。所述还原氨化反应在无溶剂情况下或在溶剂例如甲醇、乙醇、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷中在合适的还原剂例如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠存在下进行。所述反应可单独进行或与乙酸或异丙氧基钛 (IV) 结合。通常, 所述反应在室温使用三乙酰氧基硼氢化钠进行。

[0304] 可如方案 2 所示制备式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中 R1、R2、R3、R4、R5 和 R6 如前面所定义。

[0305]



[0306] 方案 2

[0307] 方案 2 步骤 i)

[0308] 可通过以下方法制备式 (VI) 化合物, 其中 R₂、R₃ 和 R₆ 如前面式 (I) 中所定义, W 如上所定义, 以及 PG 为合适的保护基例如苯磺酰基: 为了引入保护基, 在惰性溶剂中和在 -20℃至 150℃的温度, 在碱存在下用合适的试剂例如 PhSO₂Cl 处理式 (II) 化合物。通常, 在以下情况下进行所述反应, 其中 W 为离去基团例如卤素例如溴或碘, 所述碱为氢氧化钠或 N, N- 二甲基氨基吡啶, 以及用于引入 PG = PhSO₂ 的 PhSO₂Cl, 并且所述反应在 THF、N, N- 二甲基甲酰胺或甲苯中和在室温至 110℃之间的温度进行。

[0309] 方案 2 步骤 ii)

[0310] 可通过以下方法制备式 (VI) 化合物 (其中 R₂、R₃ 和 R₆ 如前面式 (I) 中所定义, 并且 W 和 PG 如上面所定义, 其中 Hal 表示卤素例如氯、溴或碘): 在惰性溶剂例如苯或氯仿中和在室温至 150℃之间的温度, 在催化剂例如过氧化二苯甲酰或氯化铝 (IV) 存在下, 用卤化试剂例如 N- 卤代琥珀酰亚胺处理式 (VI) 化合物 (其中 R₃ = 烷基, 例如甲基)。通常, 所述反应使用 N- 溴代琥珀酰亚胺和过氧化苯甲酰在苯中和在 80℃进行 2-3 小时。

[0311] 方案 2 步骤 iii)

[0312] 可通过以下方法制备式 (VII) 化合物, 其中 R₂ 和 R₆ 如前面式 (I) 中所定义, 并且其中 W、PG 如上面所定义: 用胺 HY (其中 Y 为如前面式 (I) 中所定义的杂环烷基) 处理式 (VI) 化合物 (其中 R₃ = CH₂Hal)。所述反应可在惰性溶剂例如 THF 中在 0℃至 150℃的温度进行。所述反应可包括存在额外碱例如 Hunig' s 碱 (iPr₂EtN)。

[0313] 方案 2 步骤 iv)

[0314] 可通过以下方法使用偶联反应制备式 (VIII) 化合物, 其中 R₂、R₄、R₅、R₆ 和 Y 如前面式 (I) 中所定义, 以及其中 PG 如前面所定义: 用式化合物 (A) (其中 X 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘) 或磺酸酯基 (例如三氟甲磺酸酯基) 或硼酸酯基或硼酸基) 处理式 (VII) 化合物 (其中 W 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘) 或磺酸酯基 (例如三氟甲磺酸酯基) 或硼酸酯基或硼酸基)。所述反应可在过渡金属催化剂例如四 (三苯基膦) 合钯 (0) 或 1,1- 二 (二叔丁基膦基) 二茂铁 • 二氯化钯 (Pd-118) 存在下在惰性溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺或 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮中在 0℃至 150℃的温度在碱例如碳酸钾存在下进行。通常, 在以下情况下进行所述反应, 其中 W 为溴, 以及 X 为 B(OH)₂ 或 4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环, 温度为 80℃, 并且在 1,1- 二 (二叔丁基膦基) 二茂铁 • 二氯化钯 (Pd-118) 和碳酸钾存在下。

[0315] 本领域的技术人员会认识到, 用于偶联反应的条件可导致 PG 基团 (特别是其中 PG = PhSO₂) 被部分或完全除去, 直接得到式 (IX) 化合物而不需要方案 2 步骤 v)。

[0316] 方案 2 步骤 v)

[0317] 可通过以下方法制备式 IX) 化合物, 其中 R₂、R₄、R₅、R₆ 和 Y 如前面式 (I) 中所定义: 在溶剂混合物 (例如所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、水或 THF) 中和在 0℃至 150℃的温度, 用碱例如氢氧化钠或氢氧化钾; 碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯处理式 (VIII) 化合物。通常, 所述反应在含水乙醇中在室温使用氢氧化钠 (1 当量) 来进行或在乙醇中在室温使用碳酸钾 (1 当量) 来进行。

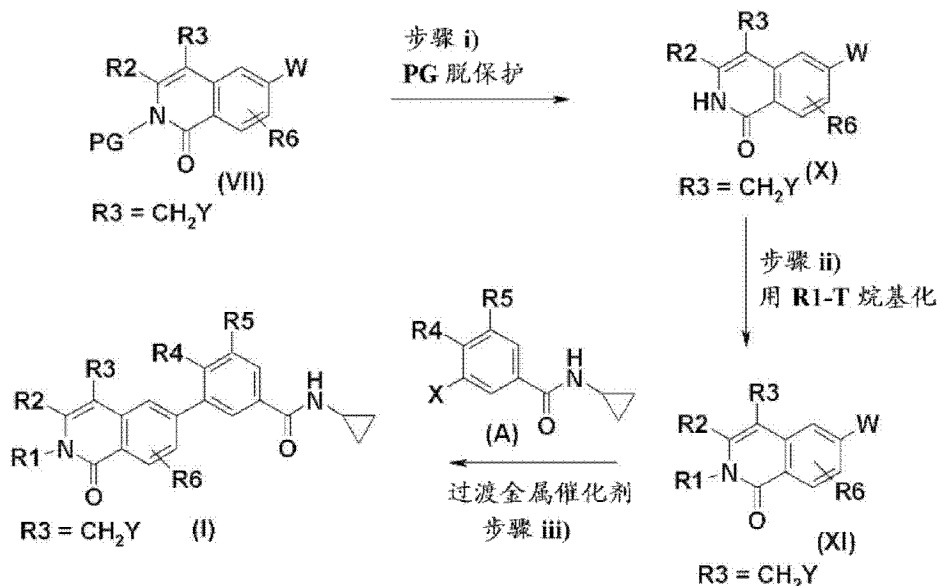
[0318] 方案 2 步骤 vi)

[0319] 可通过以下方法制备式 (I) 化合物, 其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 Y 如前面式 (I)

中所定义：在惰性溶剂中，在碱存在下和在 -20°C 至 150°C 的温度，用式 R1-T 化合物处理式 (IX) 化合物。通常所述反应在以下情况下进行，其中 T 为碘、溴、氯、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基，所述碱为氢化钠、碳酸钾或碳酸铯，并且所述反应在 N, N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中在 100°C 进行。

[0320] 可如方案 3 所示制备式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R1、R2、R4、R5 和 R6 如前面所定义。

[0321]



[0322] 方案 3

[0323] 方案 3 步骤 i)

[0324] 可通过以下方法制备式 (X) 化合物，其中 W、R2、R3 和 R6 如前面所定义：在 0°C 至 150°C 和在溶剂混合物（例如所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、水或 THF）中，用碱例如氢氧化钠或氢氧化钾；碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯处理式 (VII) 化合物。通常，所述反应在室温使用于含水甲醇中的氢氧化钠（1 当量）来进行或者在室温使用于甲醇中的碳酸钾（1 当量）来进行。

[0325] 方案 3 步骤 ii)

[0326] 可通过以下方法制备式 (XI) 化合物，其中 R1、R2、R3 和 R6 和 W 如前面所定义：在惰性溶剂中和在 -20°C 至 150°C 的温度，在碱存在下用式 R1-T 化合物处理式 (X) 化合物。通常，所述反应在以下情况下进行，其中 T 为碘、溴、氯、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基，并且所述碱为氢化钠、碳酸钾或碳酸铯，所述反应在 N, N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中在 100°C 进行。

[0327] 方案 3 步骤 iii)

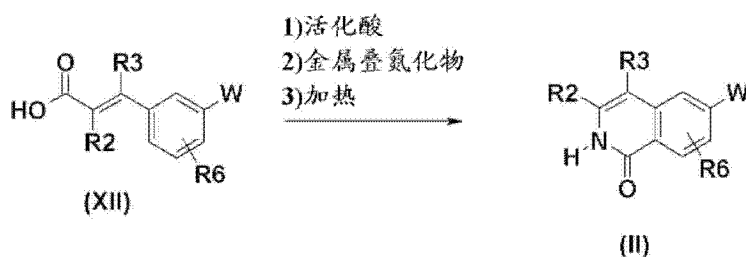
[0328] 可通过以下方法经由偶联反应制备式 (I) 化合物，其中 R1、R2、R4、R5 和 R6 如前所述：用式 (A) 化合物（其中 X 为离去基团例如卤素（例如溴或碘）或磺酸酯基（例如三氟甲磺酸酯基）或硼酸酯基或硼酸基）处理式 (XI) 化合物，其中 W 为离去基团例如卤素（例如溴或碘）或磺酸酯基（例如三氟甲磺酸酯基）或硼酸酯基或硼酸基。所述反应可在过渡金属催化剂例如四（三苯基膦）合钯 (0) 或 1,1-二（二叔丁基膦基）二茂铁·二氯化钯 (Pd-118) 存在下，在惰性溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中在 0°C 至

150℃的温度在碱例如碳酸钾存在下进行。通常,在以下情况下进行所述反应,其中W为溴,X为 $B(OH)_2$ 或4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环,温度为70-80℃,并且在1,1-二(二叔丁基膦基)二茂铁·二氯化钯(Pd-118)和碳酸钾存在下。

[0329] 可如文献中所述制备式(A)化合物(其中X为硼酸酯基或硼酸基),参见例如W007000339、W006134382、W006118256、W006110173、W006104889、W006104915、W006104917, J. Med. Chem. 2006, 49, 5671, W005073217、W005073189、W005014550或W00368747。式R1-T化合物和胺HY为商购的或者通过已知的实验方法制备。

[0330] 可如方案4所示由式(XII)化合物制备式(II)化合物,其中R2、R3和R6如前面式(I)中所定义,W为离去基团例如卤素(例如溴或碘)。

[0331]



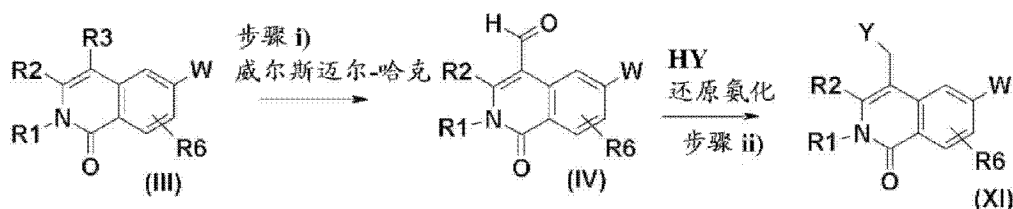
[0332] 方案4

[0333] 通常,通过以下方法将酸(XII)转化成酰氯而将其活化:在惰性溶剂例如二氯甲烷中用草酰氯处理所述酸(XII)。通常,然后在惰性溶剂例如四氢呋喃/水中用无机叠氮化物例如叠氮化钠处理所述酰氯。通常,在惰性溶剂例如二氯苯中在190℃进行重排/环化。

[0334] 式(XII)化合物为商购的或通过已知的实验方法制备。

[0335] 可如下面方案5-7所示制备式(I)化合物或其可药用盐,其中R1、R2、R3、R4、R5和R6如前面所定义。

[0336]



[0337] 方案5

[0338] 方案5 步骤 i)

[0339] 可通过甲酰化反应由式(III)化合物(其中R3为H)制备式(IV)化合物(其中R1含有经保护的醇基团(其为特戊酸酯基团),例如 $R1 = CH_2CMe_2CH_2OC(O)CMe_3$, R2和R6如前面式(I)中所定义,以及W如上面所描述。在溶剂中和在-20℃至80℃的温度,甲酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺或N-苯基-N-甲基甲酰胺与活化剂例如三氯氧化磷或草酰氯反应,然后在25℃至100℃的温度,该混合物与式(III)化合物反应。优选地,所述反应通过在0℃将预形成的N,N-二甲基甲酰胺和三氯氧化磷于N,N-二甲基甲酰胺中的混合物加至(III)中,然后在75℃加热来进行。在该反应过程中,R¹中的特戊酸酯被保留,避免了不期望的氯化反应(方案1步骤iii)。

[0340] 式(IV)化合物(其中R1含有用特戊酸酯基团保护的醇基团)是很有用的合成

中间体,因为发现可便利地取代有特戊酸酯保护基和便利地将其除去,并且所述保护基在用于制备式 (I) 化合物的一系列进一步反应步骤中通常是稳定的。在这方面,所述特戊酸酯保护基优于其它醇保护基例如叔丁基二甲基甲硅烷基。具体地,所述特戊酸酯保护基可便利地用在其中 R1 为 $\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 的式 (I) 化合物的制备中。因此,本发明进一步提供式 (IV) 化合物,其中 R1 为 $\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CMe}_3$; R2 和 R6 如式 (I) 中所定义,以及 W 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘)。在一个实施方案中,式 (IV) 化合物为特戊酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯。

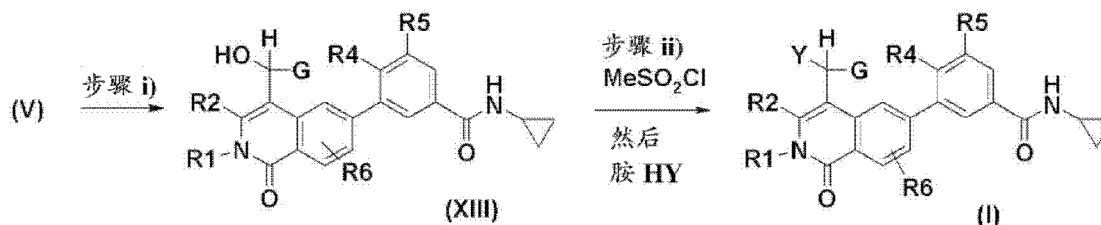
[0341] 方案 5 步骤 ii)

[0342] 可通过式 (IV) 化合物和胺 HY (其中 Y 为含氮基团,落在本申请上面提供的 Y 的定义内,并且在 HY 中, H 与氮原子相连) 之间的还原氨化反应制备式 (XI) 化合物,其中 R1、R2、R6 和 W 如前面所定义。所述还原氨化反应在合适的还原剂例如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠的存在下进行,在无溶剂条件下进行或在溶剂例如甲醇、乙醇、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷或 2-甲基四氢呋喃中进行。优选地,所述反应在 2-甲基四氢呋喃中在硫酸镁、三乙胺和三甲基氯硅烷 (优选 K_2CO_3 新鲜蒸馏,并在氮气中储存) 存在下进行。

[0343] 优选地,在硫酸镁和三乙胺存在下和在 0°C 的温度,所述胺 HY 首先与三甲基氯硅烷反应。温热至室温 (23°C) 后,将经过滤的混合物一次性加至式 (IV) 化合物、三乙胺和硫酸镁的混合物中。然后一次性加入三甲基氯硅烷。反应结束后 ($\sim 1\text{h}$),加入还原剂 (优选为三乙酰氧基硼氢化钠) 以使所述过程结束。任选地,可加入硼氢化钠以还原任意未反应的 (IV),从而有助于纯化。

[0344] 可使用与方案 1-3 的那些操作类似的操作将式 (XI) 化合物转化成式 (I) 化合物。

[0345]



[0346] 方案 6

[0347] 方案 6 步骤 i)

[0348] 可使用还原反应 ($\text{G} = \text{H}$) 或加成反应 ($\text{G} = \text{烷基}$, 例如甲基) 由式 (V) 化合物 (方案 1) 制备式 (XIII) 化合物,其中 R1、R2、R4、R5 和 R6 如前面所定义。通常,所述还原反应在醇溶剂例如乙醇中在 -20°C 至 40°C 的温度使用硼氢化钠来进行。通常,所述加成反应在四氢呋喃中和在 0°C 使用格氏试剂 (GMgX , 其中 X 为卤素,以及 G 为烷基例如甲基氯化镁) 来进行。

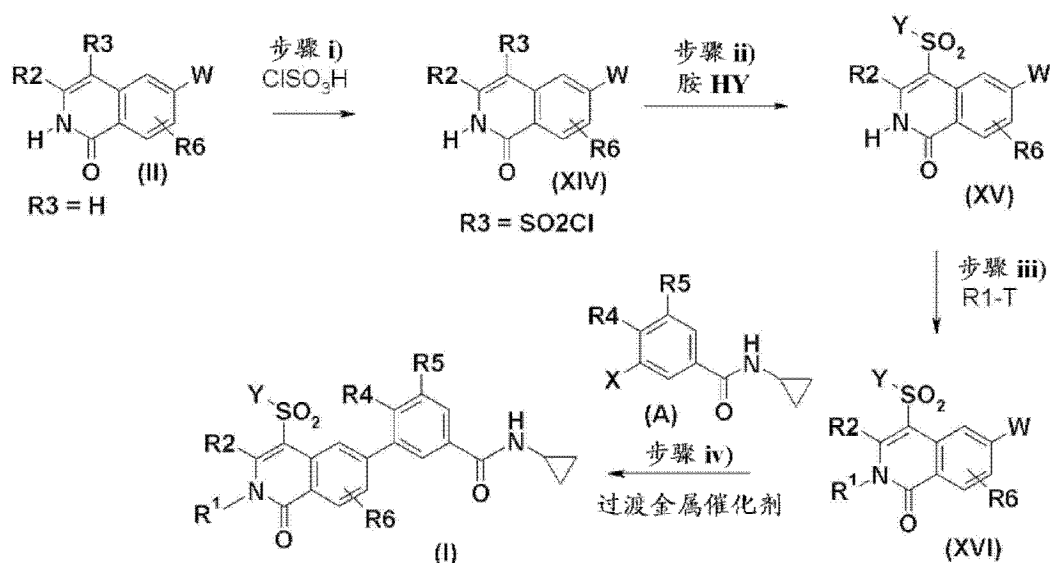
[0349] 方案 6 步骤 ii)

[0350] 可通过以下方法制备式 (I) 化合物,其中 R1、R2、R4、R5、R6 和 Y 如前面式 (I) 中所定义:用试剂处理式 (XIII) 化合物,从而将 R3 中的醇转化成离去基团 (例如甲磺酸酯基或卤素),然后用胺 HY 处理,其中 Y 为如前面式 (I) 中所定义的杂环烷基。

[0351] 通常,在惰性溶剂例如二氯甲烷中,在碱例如三乙胺存在下和在 -20°C 至 40°C 的温度, (XIII) 与甲磺酰氯反应。然后该混合物直接用胺 HY (其中 Y 为如前面式 (I) 中所定

义的杂环烷基)处理。所述反应可在惰性溶剂例如二氯甲烷中在 0℃至 50℃的温度进行。

[0352]



[0353] 方案 7

[0354] 方案 7 步骤 i)

[0355] 可通过氯磺酰化反应由式 (II) 化合物 (其中 $\text{R}_3 = \text{H}$) 制备式 (XIV) 化合物, 其中 R_2 和 R_6 如前面式 (I) 中所定义, W 如上面所描述和 $\text{R}_3 = \text{SO}_2\text{Cl}$ 。通常, 该反应在 0℃至 150℃优选在 90℃的温度使用氯磺酸进行。

[0356] 方案 7 步骤 ii)

[0357] 可通过用胺 HY (其中 Y 为如前面式 (I) 中所定义的杂环烷基) 处理式 (XIV) 化合物制备式 (XV) 化合物 (其中 R_2 、 R_6 和 Y 如前面式 (I) 中所定义, W 如上面所描述)。通常, 所述反应在惰性溶剂例如四氢呋喃中, 在碱例如存在下和在 -20℃至 40℃的温度进行。

[0358] 方案 7 步骤 iii)

[0359] 可通过以下方法制备式 (XVI) 化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_6 和 Y 如前面式 (I) 中所定义, 以及 W 如上面所描述: 在惰性溶剂中和在 -20℃至 150℃的温度, 在碱存在下用式 R1-T 化合物处理式 (XV) 化合物。

[0360] 通常, 所述反应在以下情况下进行, 其中 T 为碘、溴、氯、甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基, W 为离去基团例如卤素例如溴或碘, 以及所述碱为碳酸钾或碳酸铯, 并且所述反应在 N, N-二甲基甲酰胺或 1-甲基-2-吡咯烷酮中在 110℃进行。

[0361] 方案 7 步骤 iv)

[0362] 可通过以下方法经由偶联反应制备式 (I) 化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 Y 如前面所述: 用式 (A) 化合物 (其中 X 为离去基团例如硼酸酯基或硼酸基) 处理式 (XVI) 化合物 (其中 W 为离去基团例如卤素 (例如溴或碘))。通常, 所述反应在过渡金属催化剂例如 1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁·二氯化钯 (Pd-118) 存在下, 在惰性溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺中在 0℃至 150℃的温度和在碱例如碳酸钾的存在下进行。通常在以下情况下进行所述反应, 其中 W 为溴, X 为 $\text{B}(\text{OH})_2$ 或 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环, 温度为 70-80℃。

[0363] 本领域技术人员应该理解, 在本发明的方法中, 起始试剂或中间体化合物中

的某些官能团如羟基、羧基、氨基或内酰胺可能需要被保护基保护。因此,式(I)化合物的制备可能涉及在某一阶段脱除一种或多种保护基。官能团的保护和脱保护描述在'Protective Groups in Organic Synthesis',第2版,T.W.Greene 和 P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience(1991) 和 'Protecting Groups', P.J.Kocienski, Georg Thieme Verlag(1994) 中。

[0364] 本发明化合物具有作为药物的活性,特别是具有作为 p38 激酶抑制剂的活性。可用所述化合物治疗的疾病和病症包括:

[0365] 1. 呼吸道:气道阻塞性疾病,包括哮喘,包括支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发性哮喘、药物诱发性(包括阿司匹林和 NSAID 诱发的)哮喘和粉尘诱发性哮喘、间歇性哮喘和持续性哮喘,以及各种严重的哮喘,及其它原因引起的气道高反应性;慢性阻塞性肺病(COPD);支气管炎,包括传染性支气管炎和嗜酸性支气管炎;肺气肿;支气管扩张;囊性纤维化;结节病;农民肺及相关疾病;超敏感性肺炎;肺纤维化,包括隐源性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、抗肿瘤治疗和慢性感染(包括结核病和曲霉病及其它真菌感染)并发的纤维化;肺移植的并发症;肺血管的血管炎和血栓形成疾病及肺动脉高压;镇咳活性,包括治疗与气道炎症和分泌情况相关的慢性咳嗽及医源性咳嗽;急性鼻炎和慢性鼻炎,包括药物性鼻炎和血管运动性鼻炎;常年性(perennial)变应性鼻炎和季节性变应性鼻炎,包括神经性鼻炎(花粉症);鼻息肉病;急性病毒感染,包括普通感冒和由呼吸道合胞病毒、流行性感冒、冠状病毒(包括 SARS)和腺病毒引起的感染;

[0366] 2. 骨和关节:与骨关节炎/骨关节病相关或包括骨关节炎/骨关节病的关节炎,包括原发性和继发性关节炎,例如先天性髋关节发育不良;颈和腰脊椎炎及腰背痛和颈部疼痛;类风湿性关节炎和斯蒂尔病(Still's disease);血清阴性脊柱关节病,包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病;脓毒性关节炎和其它感染相关的关节病和骨疾病,例如结核病,包括波特病(Potts'disease)和蓬塞综合征(Poncet's syndrome);晶体诱发的急性和慢性滑膜炎,包括尿酸盐沉积病、焦磷酸钙沉积病和钙磷灰石相关的腱、粘液囊和滑膜炎;贝切特病(Behcet's disease);原发性和继发性斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome);全身性硬化和局限性硬皮病;系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病和未分化结缔组织病;炎性肌病,包括皮肌炎和多肌炎;风湿性多肌痛;幼年型关节炎,包括分布在任何关节的特发性炎性关节炎及相关综合征和风湿热及其全身性并发症;血管炎(vasculitis),包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、丘-施综合征(Churg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎、显微镜性多动脉炎和与病毒感染、超敏反应、冷球蛋白和异蛋白相关的血管炎;腰背痛;家族性地中海热、穆-韦综合征(Muckle-Wells syndrome)和家族性爱尔兰热(Familial Hibernian Fever)、菊池病(Kikuchi disease);药物诱发性关节痛、腱炎和肌病;

[0367] 3. 由损伤(例如运动损伤)或疾病引起的疼痛和结缔组织再造的肌肉骨骼疾病:关节炎(例如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或晶体性关节炎)、其它关节疾病(例如椎间盘变性或颞下颌关节变性)、骨再造疾病(例如骨质疏松、佩吉特病(Paget's disease)或骨坏死)、多软骨炎、硬皮病、混合性结缔组织病、脊椎关节病或牙周病(例如牙周炎);

[0368] 4. 皮肤:牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病及迟发型超敏反应;植物性和光照性皮炎;脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔藓、萎缩性硬化性苔藓、坏疽性

脓皮症、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、斑秃、男性型脱发、斯威特综合征 (Sweet's syndrome)、韦-克综合征 (Weber-Christian syndrome)、多形性红斑；蜂窝组织炎，包括传染性和非传染性蜂窝组织炎；脂膜炎；皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良性损伤；药物诱发的疾病，包括固定性药疹；

[0369] 5. 眼：睑炎；结膜炎，包括常年性变应性结膜炎或春季变应性结膜炎；虹膜炎；前色素层炎和后色素层炎；脉络膜炎；自身免疫；影响视网膜的变性或炎性疾病；眼炎，包括交感性眼炎；结节病；感染，包括病毒、真菌和细菌感染；

[0370] 6. 胃肠道：舌炎、龈炎、牙周炎；食管炎，包括返流；嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩病 (Crohn's disease)、结肠炎包括溃疡性结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒；腹部疾病、肠应激综合征，以及具有远离肠作用的食物相关的变态反应（例如偏头痛、鼻炎或湿疹）；

[0371] 7. 腹部：肝炎，包括自身免疫性、酒精性和病毒性肝炎；肝纤维化和硬化；胆囊炎；胰腺炎，包括急性和慢性胰腺炎；

[0372] 8. 生殖泌尿系统：肾炎，包括间质性肾炎和肾小球性肾炎；肾病综合征；膀胱炎，包括急性和慢性（间质性）膀胱炎和杭纳溃疡 (Hunner's ulcer)；急性和慢性尿道炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎和输卵管炎；女阴阴道炎；佩伦涅病 (Peyronie's disease)；勃起功能障碍（男性和女性）；

[0373] 9. 同种异体移植物排斥：在例如肾脏、心脏、肝脏、肺脏、骨髓、皮肤或角膜移植后或在输血后出现的急性和慢性同种异体移植物排斥；或慢性移植物抗宿主病；

[0374] 10. CNS：阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 和其它痴呆疾病包括 CJD 和 nvCJD；淀粉样变性病；多发性硬化和其它脱髓鞘综合征；脑动脉粥样硬化和血管炎；颞动脉炎；重症肌无力；急性和慢性疼痛（急性、间歇性或持续性疼痛，无论是中枢源性的还是外周源性的），包括内脏痛、头痛、偏头痛、三叉神经痛、不典型面痛、关节和骨痛、由癌症和肿瘤侵入引起的疼痛、神经性疼痛综合征包括糖尿病性、疱疹后和 HIV 相关的神经病；神经性肉样瘤病；恶性、感染性或自身免疫性过程的中枢和外周神经系统并发症；

[0375] 11. 其它自身免疫性和变态反应性疾病，包括桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病 (Graves' disease)、阿狄森病 (Addison's disease)、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜酸性筋膜炎、高 IgE 综合征、抗磷脂综合征；

[0376] 12. 其它带有炎性或免疫性组成的疾病，包括获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、麻风病、塞扎里综合征 (Sezary syndrome) 和瘤外综合征；

[0377] 13. 心血管：影响冠脉和外周循环的动脉粥样硬化；心包炎；心肌炎；炎性和自身免疫性心肌病，包括心肌结节病；缺血性再灌注损伤；心内膜炎、心瓣炎和主动脉炎，包括传染性（例如梅毒性）的；血管炎；近端和外周静脉的疾病，包括静脉炎和血栓形成包括深静脉血栓形成及静脉曲张的并发症；

[0378] 14. 肿瘤：对一般癌症的治疗，包括前列腺、乳腺、肺、卵巢、胰腺、肠和结肠、胃、皮肤和脑肿瘤及影响骨髓（包括白血病）和淋巴增生系统（例如何杰金 (Hodgkin's) 和非何杰金淋巴瘤）的恶性肿瘤；包括对转移性疾病和肿瘤复发及瘤外综合征的预防和治疗；和

[0379] 15. 胃肠道：腹部疾病、直肠炎、嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增生、克罗恩病、溃疡性

结肠炎、显微镜性结肠炎、不确定性结肠炎、肠应激病、肠应激综合征、非炎性腹泻、具有远离肠作用的食物相关的变态反应（例如偏头痛、鼻炎或湿疹）。

[0380] 因此，本发明还提供了如上文定义的式 (I) 化合物，其用于治疗。

[0381] 在另一个方面，本发明提供了如上文定义的式 (I) 化合物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0382] 在另一个方面，本发明提供如上文定义的式 (I) 化合物，其用作药物。

[0383] 在本说明书的上下文中，除非另有与此相反的说明，术语“治疗”也包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”也相应地解释。

[0384] 本发明另一方面提供了在患有疾病或面临感染疾病危险的哺乳动物中治疗所述病症的方法，其包括给予需要所述治疗的哺乳动物治疗有效量的如上文定义的式 (I) 化合物。

[0385] 本发明还提供了如上文定义的式 (I) 化合物在制备用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)（如不可逆 COPD）的药物中的用途。

[0386] 本发明还提供了如上文定义的式 (I) 化合物在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

[0387] 本发明还提供了如上文定义的式 (I) 化合物，其用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)（如不可逆 COPD）。

[0388] 本发明还提供了如上文定义的式 (I) 化合物，其用于治疗哮喘。

[0389] 本发明还提供了在温血动物如人中治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)（如不可逆 COPD）的方法，其包括给予需要所述治疗的哺乳动物有效量的如上文定义的式 (I) 化合物。

[0390] 本发明还提供了在温血动物如人中治疗哮喘的方法，其包括给予需要所述治疗的哺乳动物有效量的如上文定义的式 (I) 化合物。

[0391] 为了使用本发明化合物对温血动物如人进行治疗性处置，通常根据标准药学实践将所述成分配制成药物组合物。

[0392] 因此在另一方面本发明提供了药物组合物，其包含如上文定义的本发明化合物以及药用辅料、稀释剂或载体。在另一方面本发明提供了制备所述组合物的方法，其包括将活性成分与药用辅料、稀释剂或载体混合。取决于给药模式，所述药物组合物将包含例如 0.05 至 99% w（重量百分数），如 0.05 至 80% w，例如 0.10 至 70% w，如 0.10 至 50% w 活性成分，所有重量百分数都是基于总的组合物。

[0393] 对于期望治疗的病症，可以标准的方式，例如通过局部（例如给药至肺和 / 或气道或给药至皮肤）、口服、直肠或肠胃外给药本发明化合物。出于这些目的，可通过在本领域中已知的方法将本发明的化合物配制成以下形式，例如，气雾剂、干粉制剂、片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂、水性或油性溶液剂或混悬剂、（液体）乳剂、可分散粉剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、滴剂 and 无菌可注射水性或油性溶液剂或混悬剂。

[0394] 合适的本发明药物组合物为适于以单位剂型（例如片或胶囊）进行口服给药的药物组合物，所述单位剂型包含 0.1mg 至 1g 的活性成分。

[0395] 在另一方面，本发明的药物组合物是适于静脉内、皮下或肌肉注射的药物组合物。每位患者可接受的静脉内、皮下或肌肉剂量为例如 0.01mgkg^{-1} 至 100mgkg^{-1} 化合物，例如为 0.1mgkg^{-1} 至 20mgkg^{-1} 本发明化合物，将组合物每日给药 1 至 4 次。静脉内、皮下或肌肉剂量

可通过推注的方式给予。可供选择地,静脉内剂量可通过历时一段时间连续输注给予。可供选择地,每位患者接受的每日口服剂量约等于每日肠胃外剂量,将组合物每日给药 1 至 4 次。

[0396] 另一种合适的本发明药物组合物为适于吸入给药的药物组合物,当治疗呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺病 (COPD) 或哮喘时,吸入是特别有用的给予本发明化合物的方法。当吸入给药时,式 (I) 化合物在 μg 范围的剂量可有效使用,例如 0.1 至 500 μg 、0.1 至 50 μg 、0.1 至 40 μg 、0.1 至 30 μg 、0.1 至 20 μg 、0.1 至 10 μg 、5 至 10 μg 、5 至 50 μg 、5 至 40 μg 、5 至 30 μg 、5 至 20 μg 、5 至 10 μg 、10 至 50 μg 、10 至 40 μg 、10 至 30 μg 或 10 至 20 μg 活性成分。

[0397] 在本发明的一个实施方案中,其提供了药物组合物,所述药物组合物包含如上文定义的本发明化合物,以及结合有药用辅料、稀释剂或载体,将所述组合物配制成用于吸入给药。

[0398] 当吸入给药时,计量吸入装置可以用于给予分散在适合的推进剂中的活性成分,其中含有或没有额外的赋形剂(例如乙醇)、表面活性剂、润滑剂、抗氧化剂或稳定剂。适合的推进剂包括烃、氯氟碳和氢氟烷(例如七氟烷)推进剂,或者任意所述推进剂的混合物。优选的推进剂是 P134a 和 P227,它们各自可以单独使用或者与其他推进剂和/或表面活性剂和/或其他赋形剂组合使用。也可以使用单位剂量或多剂量制剂形式的雾化含水混悬剂,或者优选为溶液剂,其中含有或没有适合的 pH 调节剂和/或张力调节剂。

[0399] 干粉吸入剂(dry powder inhalers)可以用于单独地给予活性成分或者给予活性成分与药用载体的组合,在给予活性成分与药用载体的组合情况时,以微细粉碎的粉末或者有序混合物的形式给药。干粉吸入剂可以是单剂量或多剂量,并且可以采用干粉或含有粉末的胶囊。计量吸入剂装置、雾化剂装置和干粉吸入剂装置是公知的,多种这类装置是可获得的。

[0400] 本发明还涉及组合治疗,其中将本发明化合物或包括本发明化合物的药物组合物或制剂与另一种或多种治疗剂同时或先后给予,或作为与另一种或多种治疗剂在一起的组合制剂而给予,以用于治疗所列病症中的一种或多种。

[0401] 具体地,为了治疗炎症疾病,例如(但不局限于)类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癣和炎性肠病,可将本发明的化合物与以下列出的治疗剂组合。

[0402] 非甾体抗炎药(在下文中为 NSAIDs),包括无论局部应用还是全身应用的非选择性环氧合酶 COX-1/COX-2 抑制剂(例如吡罗昔康;双氯芬酸;丙酸类,例如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬;芬那酸类,例如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗(azapropazone);吡唑酮类,例如保泰松;水杨酸盐(酯),例如阿司匹林);选择性 COX-2 抑制剂(例如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔(lumaprocoxib)、帕瑞考昔和艾托考昔);抑制环氧合酶的一氧化氮供体(CINODs);糖皮质激素(无论通过局部、口服、肌内、静脉内途径还是通过关节内途径来给药);甲氨蝶呤;来氟米特;羟氯喹;d-青霉胺;金诺芬或其它肠胃外或口服金制剂;镇痛药;双醋瑞因(diacerein);关节内治疗剂,例如透明质酸衍生物;和营养补剂,例如葡萄糖胺。

[0403] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:细胞因子或细胞因子功能的激动

剂或拮抗剂（包括作用于细胞因子信号传导路径的药物，例如 SOCS 系统的调节剂），包括 α -、 β - 和 γ -干扰素；I 型胰岛素样生长因子（IGF-1）；白介素（IL），包括 IL1 至 17 和白介素拮抗剂或抑制剂（例如阿那白滞素）； α 肿瘤坏死因子（TNF- α ）抑制剂，例如抗 TNF 单克隆抗体（例如英夫利昔单抗（infliximab）、阿达木单抗（adalimumab）和 CDP-870）和 TNF 受体拮抗剂（包括免疫球蛋白分子（例如依那西普）和低分子量药物（例如己酮可可碱（pentoxifylline）））。

[0404] 此外本发明涉及本发明化合物与以下物质的组合：靶向于 B 淋巴细胞的单克隆抗体（例如 CD20（利妥昔单抗（rituximab））、MRA-aIL16R）或靶向于 T 淋巴细胞的单克隆抗体（例如 CTLA4-Ig、HuMax IL-15）。

[0405] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：趋化因子受体功能调节剂，例如 CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 和 CCR11（C-C 家族）的拮抗剂；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5（C-X-C 家族）的拮抗剂；和 CX₃CR1（C-X₃-C 家族）的拮抗剂。

[0406] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：基质金属蛋白酶（MMPs），即溶基质蛋白酶（stromelysin）、胶原酶和明胶酶及蛋白聚糖酶（aggrecanase）（特别是胶原酶 -1（MMP-1）、胶原酶 -2（MMP-8）、胶原酶 -3（MMP-13）、溶基质蛋白酶 -1（MMP-3）、溶基质蛋白酶 -2（MMP-10）和溶基质蛋白酶 -3（MMP-11）及 MMP-9 和 MMP-12）的抑制剂，包括药物，例如多西环素。

[0407] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：白三烯生物合成抑制剂、5-脂氧合酶（5-LO）抑制剂或 5-脂氧合酶活化蛋白（FLAP）拮抗剂，例如齐留通；ABT-761；芬留顿；替泊沙林；Abbott-79175；Abbott-85761；N-（5-取代的）-噻吩-2-烷基磺酰胺；2,6-二-叔丁基苯酚脲；甲氧基四氢吡喃，例如 ZenecaZD-2138；化合物 SB-210661；吡啶基取代的 2-氰基萘化合物，例如 L-739,010；2-氰基喹啉化合物，例如 L-746,530；或吡啶或喹啉化合物，例如 MK-591、MK-886 或 BAYx1005。

[0408] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：白三烯（LT）B₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 的受体拮抗剂，选自吩噻嗪-3-基化合物，例如 L-651,392；脒基化合物，例如 CGS-25019c；苯并噁胺（benzoxalamine），例如昂唑司特；苯甲脒（benzenecarboximidamide），例如 BIIL 284/260；或化合物，例如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特（MK-679）、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特（CGP 45715A）或 BAYx7195。

[0409] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：磷酸二酯酶（PDE）抑制剂，例如甲基黄嘌呤（methylxanthanine），包括茶碱和氨茶碱；选择性 PDE 同工酶抑制剂，包括 PDE4 抑制剂、同工型 PDE4D 抑制剂或 PDE5 抑制剂。

[0410] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：组胺 1 型受体拮抗剂，例如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、氯苯那敏、异丙嗪、赛克力嗪（cyclizine）或咪唑斯汀；口服、局部或肠胃外给药。

[0411] 本发明还涉及本发明化合物与质子泵抑制剂（例如奥美拉唑）或胃保护性组胺 2 型受体拮抗剂的组合。

[0412] 本发明还涉及本发明化合物与组胺 4 型受体拮抗剂的组合。

[0413] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合： $\alpha 1/\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂、血管收缩药、拟交感神经药，例如丙己君 (propylhexedrine)、苯福林、苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸木甲唑啉、盐酸曲马唑啉或盐酸乙基去甲肾上腺素。

[0414] 本发明还涉及本发明化合物或其药用盐与以下物质的组合：抗胆碱能药，包括毒蕈碱受体 (M1、M2 和 M3) 拮抗剂，例如阿托品、东莨菪碱、格隆铵 (glycopyrrrolate)、异丙托溴铵 (ipratropium bromide)、噻托溴铵 (tiotropiumbromide)、氧托溴铵 (oxitropium bromide)、哌仑西平 (pirenzepine) 或替仑西平 (telenzepine)。

[0415] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合： β -肾上腺素受体激动剂 (包括 β 受体亚型 1-4)，例如异丙去甲肾上腺素 (isoprenaline)、沙丁胺醇 (salbutamol)、福莫特罗 (formoterol)、沙美特罗 (salmeterol)、特布他林 (terbutaline)、奥西那林 (orciprenaline)、甲磺酸比托特罗 (bitolterol mesylate)、吡布特罗 (pirbuterol) 或 indacaterol 或它们的手性对映异构体。

[0416] 本发明还涉及本发明化合物与色原酮，例如色甘酸钠或奈多罗米钠的组合。

[0417] 本发明还涉及本发明化合物与糖皮质激素，例如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯美松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松的组合。

[0418] 本发明还涉及本发明化合物与调节核激素受体 (例如 PPARs) 的药物的组合。

[0419] 本发明还涉及本发明化合物与免疫球蛋白 (Ig) 或 Ig 制品；或调节 Ig 功能的拮抗剂或抗体，例如抗 IgE (例如奥马珠单抗 (omalizumab)) 的组合。

[0420] 本发明还涉及本发明化合物与其它全身或局部应用的抗炎药，例如沙利度胺 (thalidomide) 或其衍生物、类维生素 A、地蒽酚 (dithranol) 或卡泊三醇 (calcipotriol) 的组合。

[0421] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：氨基水杨酸盐 (酯) 和磺胺吡啶 (例如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉嗪)；和免疫调节药，例如硫代嘌呤和皮质类固醇 (例如布地奈德)。

[0422] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：抗菌药，例如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 β -内酰胺、氟喹诺酮、甲硝唑、吸入性氨基糖苷；抗病毒药，包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、金刚烷胺、金刚乙胺、利巴韦林、扎那米韦 (zanamavir) 和特敏服 (oseltamavir)；蛋白酶抑制剂，例如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂，例如去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定 (stavudine)、扎西他宾或齐多夫定；或非核苷逆转录酶抑制剂，例如奈韦拉平 (nevirapine) 或依法韦仑 (efavirenz)。

[0423] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：心血管药，例如钙通道阻滞剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素 2 受体拮抗剂；降脂药，例如他汀类 (statin) 或贝特类 (fibrate)；血细胞形态学调节剂，例如配妥西菲林 (pentoxifylline)；溶栓药或抗凝药，例如血小板聚集抑制剂。

[0424] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合：CNS 药，例如抗抑郁药 (例如舍曲林)、抗帕金森药 (例如丙炔苯丙胺、L-多巴、罗匹尼罗、普拉克索、MAOB 抑制剂 (例如司来吉兰和雷沙吉兰)、comP 抑制剂 (例如托卡朋 (tasmar))、A-2 抑制剂、多巴胺重摄取抑制

剂、NMDA 拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂或神经元一氧化氮合酶抑制剂)或抗阿尔茨海默药(例如多奈哌齐(donepezil)、利伐斯的明、他克林、COX-2 抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酸酯)。

[0425] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:用于治疗急性或慢性疼痛的药物,例如在中枢或外周发挥作用的止痛药(例如阿片样物质或其衍生物)、卡马西平、苯妥英、丙戊酸钠、阿米替林(amitryptiline)或其它抗抑郁药、对乙酰氨基酚或非甾类抗炎药。

[0426] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:肠胃外或局部应用的(包括吸入的)局麻药,例如利诺卡因或其衍生物。

[0427] 本发明化合物也可与抗骨质疏松药,包括激素药物(例如雷洛昔芬(raloxifene))或二膦酸盐(例如阿伦膦酸盐(alendronate))组合使用。

[0428] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:(i)类胰蛋白酶(tryptase)抑制剂;(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗剂;(iii)白介素转化酶(ICE)抑制剂;(iv)IMPDH 抑制剂;(v)粘附分子抑制剂,包括 VLA-4 拮抗剂;(vi)组织蛋白酶;(vii)激酶抑制剂,例如酪氨酸激酶(例如 Btk、Itk、Jak3 或 MAP)抑制剂(例如吉非替尼(gefitinib)或甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如 MAP 激酶(例如 p38, JNK, 蛋白激酶 A、B 或 C, 或 IKK)抑制剂)或在细胞周期调节中牵涉的激酶(例如细胞周期蛋白依赖性激酶)的抑制剂;(viii)葡萄糖-6 磷酸脱氢酶抑制剂;(ix)激肽 B₁ 受体或激肽 B₂ 受体拮抗剂;(x)抗痛风药,例如秋水仙碱;(xi)黄嘌呤氧化酶抑制剂,例如别嘌醇;(xii)利尿药,例如丙磺舒、磺吡酮或苯溴马隆;(xiii)生长激素促分泌剂;(xiv)转化生长因子(TGF β);(xv)血小板源性生长因子(PDGF);(xvi)成纤维细胞生长因子,例如基本的成纤维细胞生长因子(bFGF);(xvii)粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);(xviii)辣椒素油(capsaicin cream);(xix)速激肽 NK₁ 受体或速激肽 NK₃ 受体拮抗剂,例如 NKP-608C、SB-233412(他奈坦(talnetant))或 D-4418;(xx)弹性酶抑制剂,例如 UT-77 或 ZD-0892;(xxi)TNF- α 转化酶抑制剂(TACE);(xxii)诱导的一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂;(xxiii)TH2 细胞上表达的化学引诱物受体同源分子(例如 CRTH2 拮抗剂);(xxiv)p38 的抑制剂;(xxv)调节 Toll 样受体(TLR)功能的药物;(xxvi)调节嘌呤能受体活性的药物,例如 P2X7;或(xxvii)转录因子活化抑制剂,例如 NF κ B、API 或 STATS。

[0429] 本发明化合物也可与现有的治疗癌症的治疗剂组合使用,例如合适的药物包括:

[0430] (i)在医用肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤药或其组合,例如烷基化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安或亚硝基脲);抗代谢剂(例如抗叶酸剂,例如氟嘧啶样 5-氟尿嘧啶或替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素,例如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、更生霉素或光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花属生物碱,例如长春新碱、长春碱、长春地辛或长春瑞滨;或紫杉烷,例如泰素(taxol)或泰索帝(taxotere));或拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,例如依托泊苷、替尼泊苷、安沙可林、托泊替康或喜树碱);

[0431] (ii)细胞生长抑制药,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或 idoxyfene);雌激素受体下调剂(例如氟维司群);抗雄激素药(例如比卡鲁胺、

氟他胺、尼鲁米特或乙酸环丙孕酮) ;LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林) ;孕激素 (例如乙酸甲地孕酮) ;芳香酶 (aromatase) 抑制剂 (例如为阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 或依西美坦) ;或 5 α -还原酶抑制剂 (例如非那雄胺) ;

[0432] (iii) 抑制癌细胞侵入的药物 (例如金属蛋白酶抑制剂 (例如马立马司他) 或尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能抑制剂) ;

[0433] (iv) 生长因子功能抑制剂,例如 :生长因子抗体 (例如抗 erb b2 抗体曲妥单抗或抗 erb b1 抗体西妥昔单抗 [C225]) ;法尼基转移酶抑制剂 ;酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂 ;表皮生长因子家族抑制剂 (例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂,例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (吉非替尼, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-胺 (埃罗替尼 (erlotinib), OSI-774) 或 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (CI 1033)) ;血小板源性生长因子家族抑制剂 ;或肝细胞生长因子家族抑制剂 ;

[0434] (v) 抗血管生成药,例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成药 (例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗、在 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 或 WO 98/13354 中披露的化合物) ;或通过其它机制发挥作用的化合物 (例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂或血管生长抑素) ;

[0435] (vi) 血管损伤剂,例如考布他汀 A4 或在 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或 WO 02/08213 中披露的化合物 ;

[0436] (vii) 在反义治疗中使用的药物,例如指向以上所列靶标之一的反义治疗药物,例如 ISIS 2503、抗 ras 反义物 ;

[0437] (viii) 在例如以下基因治疗方法中使用的药物 :置换异常基因 (例如异常的 p53 或异常的 BRCA1 或 BRCA2) 的方法 ;GDEPT (基因介导的酶前药治疗) 方法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的 GDEPT 方法 ;和提高患者化疗或放疗耐受的方法,例如多种药物抵抗基因治疗 ;或

[0438] (ix) 在例如以下免疫治疗方法中使用的药物 :提高患者肿瘤细胞免疫原性的离体和在体方法,例如用细胞因子 (例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子) 转染 ;降低 T 细胞无反应性的方法 ;使用转染的免疫细胞 (例如细胞因子转染的树突细胞) 的方法 ;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法 ;和使用抗个体基因型抗体的方法。

[0439] 在另一方面,本发明提供了一种药物产品 (pharmaceutical product),其包含第一活性成分,即如上所述的式 (I) 化合物或其药用盐或 N-氧化物,与至少另一种选自下列的活性成分的组合 :

- [0440] • 磷酸二酯酶抑制剂
- [0441] • $\beta 2$ 肾上腺素受体激动剂,
- [0442] • 趋化因子受体功能的调节剂,
- [0443] • 蛋白酶抑制剂,
- [0444] • 甾类糖皮质激素受体激动剂,
- [0445] • 抗胆碱能药,以及
- [0446] • 非甾类糖皮质激素受体激动剂。

[0447] 本实施方案的药物产品例如可为药物组合物,其包含第一活性成分和其它活性成分的混合物。可供选择地,药物产品例如可包含单独的药物制剂形式的第一活性成分和其它活性成分,以适于向需要所述治疗的患者同时、先后或顺序给药。

[0448] 本实施方案的药物产品特别用于治疗呼吸系统疾病,如哮喘、COPD 或鼻炎。

[0449] 可用于本实施方案的药物产品的磷酸二酯酶抑制剂的实例包括 PDE4 抑制剂,如同工型 PDE4D 抑制剂、PDE3 抑制剂和 PDE5 抑制剂。所述实例包括以下化合物:

[0450] (Z)-3-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2-[4-(2-茛满基氧基-5-甲氧基-吡啶-2-基)]丙烯腈,

[0451] N-[9-氨基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-3(R)-基]吡啶-3-甲酰胺 (CI-1044),

[0452] 3-(苯甲氧基)-1-(4-氟苯甲基)-N-[3-(甲基磺酰基)苯基]-1H-吡啶-2-甲酰胺,

[0453] (1S-外)-5-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯基]四氢-2(1H)-嘧啶酮 (Atizoram),

[0454] N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-2-[1-(4-氟苯甲基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺 (AWD-12-281),

[0455] β -[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-丙酰胺 (CDC-801),

[0456] N-[9-甲基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-3(R)-基]吡啶-4-甲酰胺 (CI-1018),

[0457] 顺式-[4-氰基-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸(西洛司特)],

[0458] 8-氨基-1,3-二(环丙基甲基)黄嘌呤(西潘茶碱),

[0459] N-(2,5-二氯-吡啶-3-基)-8-甲氧基-5-喹啉甲酰胺 (D-4418),

[0460] 5-(3,5-二叔丁基-4-羟基亚苄基)-2-亚氨基噻唑烷-4-酮(达布非酮),

[0461] 2-甲基-1-[2-(1-甲基乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-丙酮(异丁司特(Ibudilast)),

[0462] 甲磺酸 2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲基苯并呋喃-6-基酯 (Lirimilast),

[0463] (-)-(R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (Mesopram),

[0464] (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-苯并[c][1,6]二氮杂萘(普马芬群),

[0465] 3-(环丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺(罗氟司特),

[0466] 罗氟司特的 N-氧化物,

[0467] 5,6-二乙氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸(硫苯司特),

[0468] 2,3,6,7-四氢-2-(均三甲基苯基亚氨基)-9,10-二甲氧基-3-甲基-4H-嘧啶并[6,1-a]异喹啉-4-酮(曲喹辛)和

[0469] 3-[[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-甲基]-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-嘌呤-6-胺 (V-11294A)。

[0470] 可用于本实施方案的药物产品的 β_2 肾上腺素受体激动剂的实例包括间羟异丙肾上腺素、异丙去甲肾上腺素 (isoproterenol)、异丙肾上腺素 (isoprenaline)、沙丁胺醇 (albuterol)、柳丁胺醇 (例如为硫酸盐)、福莫特罗 (例如为富马酸盐)、沙美特罗 (例如为昔萘酸盐)、特布他林、奥西那林、比托特罗 (例如为甲磺酸盐)、吡布特罗或茚达特罗 (indacaterol)。本实施方案的 β_2 肾上腺素受体激动剂可为长效的 β_2 激动剂, 例如沙美特罗 (例如为昔萘酸盐)、福莫特罗 (例如为富马酸盐)、班布特罗 (例如为盐酸盐)、卡莫特罗 (carmoterol, TA 2005, 以化学方法鉴定为 2(1H)-喹诺酮;8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-氨基]乙基]-一盐酸盐, [R-(R*, R*)] 也是通过化学摘要服务登记号 (Chemical Abstract Service Registry Number) 137888-11-0 鉴定的, 并披露于美国专利 4,579,854 中)、茚达特罗 (CAS 号 312753-06-3; QAB-149)、甲酰氨基苯衍生物例如 WO 2002/76933 中披露的 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(甲酰氨基)-4-羟基苯基]-2-羟基乙基}氨基)己基]氧基}-丁基)-苯磺酰胺、苯磺酰胺衍生物例如 WO 2002/88167 披露的 3-(4-{[6-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基-甲基)苯基]乙基}氨基)-己基]氧基}-丁基)苯磺酰胺、如 WO 2003/042164 和 WO 2005/025555 中披露的芳基苯胺受体激动剂、如 WO 2004/032921 和 US2005/222144 中披露的吲哚衍生物, 以及化合物 GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444 和 GSK 678007。

[0471] 可用于本实施方案的药物产品的趋化因子受体功能调节剂的实例包括 CCR1 受体拮抗剂。

[0472] 可用于本实施方案的药物产品的蛋白酶抑制剂的实例包括中性白细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase) 抑制剂或 MMP12 抑制剂。

[0473] 可用于本实施方案的药物产品的甾类糖皮质激素受体激动剂的实例包括布地奈德、氟替卡松 (例如为丙酸酯)、莫米松 (例如为糠酸酯)、倍氯米松 (例如为 17-丙酸酯或 17,21-二丙酸酯)、环索奈德、氯替泼诺 (例如为依碳酸盐)、依替泼诺 (etiprednol) (例如为二氯乙酸盐)、曲安西龙 (例如为丙酮化合物)、氟尼缩松、zoticasone、氟莫奈德、罗氟奈德、布替可特 (例如为丙酸酯)、泼尼松龙、泼尼松、替泼尼旦、甾类酯例如 6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-(2-氧代-四氢呋喃-3S-基)酯和 6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸 S-氟甲酯、DE4129535 披露的甾类酯、WO 2002/00679、WO 2005/041980 中披露的甾类, 或甾类 GSK 870086, GSK 685698 和 GSK 799943。

[0474] 可用于本实施方案的药物产品的抗胆碱能药的实例包括例如毒蕈碱受体拮抗剂 (例如 M1、M2 和 M3 拮抗剂, 如 M3 拮抗剂)、例如异丙托铵 (例如异丙托溴铵)、噻托铵 (例如为噻托溴铵)、氧托铵 (例如为氧托溴铵)、托特罗定、哌仑西平、替仑西平、格隆溴铵 (诸如 R,R-格隆溴铵或 R,S-和 S,R-格隆溴铵的混合物)、溴美喷酯 (例如为溴化物)、奎宁环衍生物, 如 US2003/0055080 中披露的 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻烯-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷溴化物; 如 WO 2003/087096 和 WO 2005/115467 和 DE 10050995 中披露的奎宁环衍生物; 或 GSK 656398 或 GSK 961081。

[0475] 可用于本实施方案的药物产品的非甾类糖皮质激素受体激动剂的实例包括

W02006/046916 中披露的药物。

[0476] 式 (I) 化合物抑制 p38 激酶的能力可使用以下生物学测定确定：

[0477] P38 α 酶测定

[0478] 在聚丙烯 96 孔板中进行酶测定。将以下溶液加至每孔中：10 μ L 化合物于含有 1% (v/v) DMSO (二甲基亚砷) 的缓冲液 (20mM HEPES (pH 7.4, 含有 20mM 乙酸镁)、0.005% (w/v) 吐温 -20、10mM DTT) 中的稀释物, 或 10 μ L 化合物于仅含有 1% (v/v) DMSO 的测定缓冲液中的稀释物, 70 μ L 含有 36nM 底物 (生物素化的 ATF2) 的测定缓冲液和 10 μ L 适当的 p38 α -6His 标记的人活性重组体稀释物。取决于 p38 的批次, 适当的稀释物通常为 5nM 溶液, 从而得到 0.5nM 的最终酶浓度。在此阶段, 背景对照孔也接受 50 μ L AlphaScreen 淬灭缓冲液 (10mM HEPES (pH 7.4, 其含有 100mM EDTA)、0.2% (w/v) 牛血清白蛋白)。将板覆盖, 在 37°C 预孵育 4 小时, 然后通过加入 10 μ L 1mM 的 ATP 开始酶反应。在 37°C 再孵育 45 分钟后, 通过加入 50 μ L 淬灭试剂来停止反应, 然后将 50 μ L 淬灭的反应混合物转移至不透明白色 96-孔板中。在暗室中将检测试剂, 即 25 μ L 的 10mM HEPES (pH 7.4, 含有 100mM EDTA、0.2% (w/v) 牛血清白蛋白、0.3nM 抗 phosphoATF2 抗体和 25 μ g/mL AlphaScreen 蛋白 A 受体) 和供体小珠, 加至所有孔中, 将板密封, 避光放置至少 5 小时, 然后使用 Perkin Elmer EnVision 读数器进行 AlphaScreen 读数。由在每个测定板中进行的测定确定总的未被抑制活性。从每个孔减去不存在 p38 活性的平均对照。将数据用公式 1 表达为对总活性的抑制百分比。

[0479] 抑制百分比 = $100 * (1 - \text{试验} / \text{对照})$ 公式 1

[0480] 其中...

[0481] 试验 = 在化合物存在下的 p38 激酶活性

[0482] 对照 = 不存在化合物的 p38 激酶活性。

[0483] 将 pIC_{50} 定义为 p38 激酶总活性减少 50% 所需的化合物浓度的倒数的对数。

[0484] 使用该测定, 本发明化合物全部表现出大于 8.0 的效力 (表达为 pIC_{50})。在下面的表中给出效力值。

[0485]

实施例编号	p38 抑制 平均 pIC ₅₀	实施例编号	p38 抑制 平均 pIC ₅₀	实施例编号	p38 抑制 平均 pIC ₅₀
1	9.9	24	9.2	47	9.6
2	9.6	25	8.8	48	9.4
3	9.8	26	9.6	50	9.7
4	9.3	27	9.5	51	10.0
5	9.7	28	9.1	52	9.7
6	9.0	29	9.1	53	9.4
7	9.3	30	9.9	54	9.6
8	9.6	31	9.1	55	8.6
9	8.8	32	9.1	56	9.1
10	10.1	33	9.8	57	9.8
11	9.8	34	9.0	49	9.3
12	9.4	35	8.3	58	9.5
13	9.3	36	8.5	59	9.3
14	9.3	37	9.5	60	9.4
15	9.3	38	9.7	61	10.0
16	9.6	39	9.2	62	9.7
17	9.6	40	10.1	63	9.4
18	9.1	41	9.2	64	10.0
19	9.4	42	9.1	65	>10.2
20	9.1	43	9.3	66	9.7
21	9.6	44	8.9	67	9.6
22	9.8	45	9.9		
23	9.5	46	9.8		

[0486] p38 酶抑制测定的标准偏差为 0.2 至 0.3 个对数单位。上表中 pIC₅₀ 值是重复测量的均值,其在彼此的 2×SD(95%置信度)范围内。

[0487] LPS 激发测定 (LPS Challenge Assay)

[0488] 以下描述的测定可用于评价在 Han Wistar(HW) 大鼠中用脂多糖 (LPS) 气雾剂激发后化合物对嗜中性白细胞迁移到气道中的活性。

[0489] HW 大鼠中的 LPS 激发导致炎症细胞流入肺中。将大鼠用 0.9% w/v 盐水气雾剂或 0.5mg/mL LPS 于 0.9% 盐水中的气雾剂激发 30 分钟。在不同时间点通过仅鼻腔吸入给药向大鼠给予媒介物或试验化合物,然后根据实验方案激发。试验化合物组可为不同剂量的相同化合物或单一计量的不同化合物。将试验化合物与可得到的合适参考化合物比较,所述化合物经适当给药即口服给药或吸入给药。

[0490] 在激发后的不同时间点(取决于研究的性质,但通常在 LPS 激发后的 4 小时),将大鼠用 200mg 戊巴比妥钠处死。进行气管切开术并插入套管。然后在室温使用 3mL 无菌

Isoton (Beckman Coulter) 对气道进行灌洗。使所述 Isoton 在所述气道中停留 10 秒, 然后将其移出并随后放置在于冰上的 15mL 离心管中。将该过程再重复两次并将 BAL 液放置在第二个管中。在 4°C, 将来自每只大鼠的两个 BAL 灌洗管在 1800rpm 离心 10 分钟, 保留来自第一个管的所述灌洗液上清液并在 -80°C 储存以用于可能的细胞因子分析。弃去来自第二个管的灌洗液上清液, 合并两个细胞沉淀, 重新悬浮在 1mL Isoton 中并补足至最终体积为 5mL。取出一份 BAL 液等分液, 在 Sysmex XT2000Vet 自动细胞计数器 (Sysmex UK, Milton Keynes) 上计数。将结果表示为细胞 /Lx10⁹。细胞被分类为嗜酸性粒细胞、嗜中性白细胞或单核的细胞 (mononuclear cell) (单核的细胞包括单核细胞 (monocyte)、巨噬细胞和淋巴细胞) 并表示为细胞总计数的百分比。

[0491] 如果观察到对 LPS- 诱导的 BAL 嗜中性白细胞应答具有统计学显著 (即, $p < 0.05$) 的抑制, 则将化合物评分为活性的。

[0492] 当在 LPS 激发测定中试验时, 当在 LPS 激发前的 0.5 小时给药时, 喷雾器浓度 < 1mg/mL 的实施例 26 化合物为活性的。

[0493] 体外微核测定

[0494] 以下描述的测定可用于评价化合物的遗传毒性, 该测定使用小鼠淋巴瘤 L5178T 细胞。

[0495] 所述体外微核测定 (IVM) 通过测量小的内部细胞膜 - 结合的 DNA 片段的形成来检测诱导染色体损失的化学品。在 AstraZeneca, 使用 L5178Y 细胞, 因为这些是在体外细胞毒性筛选中因继承调解哺乳动物细胞而选择的细胞。所述试验系统操作简单并快速产生结果。在化合物选择之前, 所述 IVM 适于作为初级遗传毒性 - 筛选测定。

[0496] 对大范围试验化学品浓度 (高至 1mmol/L 或所述化学品溶解度极限值) 进行试验。使用四倍溶剂对照培养物、二倍阳性对照培养物和单试验化学品培养物。向细胞培养物中以 1% v/v 加入对照或试验化学品溶液。在存在或不存在外源性代谢系统 (Aroclor 诱导的 S9mix) 条件下, 使处理暴露 3 小时。如果可能, 在处理暴露 20 小时后选择三个给出可接受毒性水平 (大于 10% 存活率, 如通过两天相对悬浮生长所测量) 的浓度来分析微核细胞。对于所选择的培养物, 通过以下方法制备显微镜载玻片: 在 Cytospin 3 (Shandon) 离心机 (800rpm, 持续 8 分钟) 中离心 2×10^4 细胞并用 90% 甲醇固定。用 DAPI 使载玻片染色。使用 MetaSystems' Metafer 4 (包括 Zeiss Axioplan 成像仪 Z1) 对载玻片进行初始扫描, 从而发现微核细胞。通过目测证实: 所有识别的微核细胞为分开的并在细胞质中、具有完整的细胞质膜并且小于主要细胞核直径的三分之一。如果可能, 对每种培养物的总共至少 1000 个细胞进行评分。

[0497] 对于任意浓度, 如果微核细胞数目的增加为并行溶剂对照水平的至少 2 倍, 则认为所述增加是显著的, 并且对大于 8 个微核细胞 /1000 个细胞进行评分。

[0498] 当在所述微核测定中试验时, 实施例 26 化合物为无活性的。

[0499] 通过以下的非限定实施例进一步说明本发明。

[0500] 在所述实施例中, 在 Varian Unity Inova 光谱仪上测量 NMR 谱, 质子频率为 300 或 400MHz。通过微波辐射加热的反应使用 CEM Discover 微波仪来进行。具有手性中性的实施例在 NMR 中可作为旋转异构体的混合物出现。在 Agilent 1100 MSD G1946D 光谱仪或 Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A 光谱仪上测量 MS 谱。使用 Waters Symmetry® 或

Xterra®或 Xbridge 柱或 Phenomenex Gemini®进行制备性 HPLC 分离（使用所指示的洗脱剂）。使用化学命名软件包 IUPAC Name (ACD) v10.06 产生化合物命名。

[0501] 使用以下缩写：

[0502]

DMF *N,N*-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲基亚砷

THF 四氢呋喃

[0503]

DMA *N,N*-二甲基乙酰胺

DCM 二氯甲烷

HATU *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

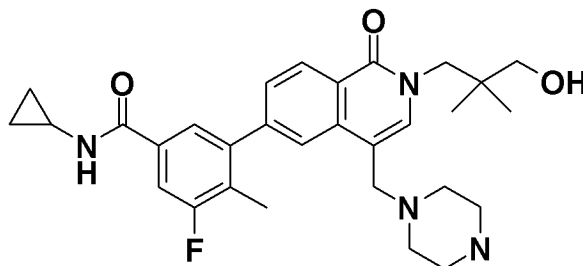
Pd-118 1,1-二(二叔丁基膦基)二茂铁·二氯化钯

Pd(dppf)₂Cl₂ [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与 CH₂Cl₂ 的络合物

[0504] 实施例 1

[0505] *N*-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0506]



[0507] a) 4-溴-2-[(*E*)-2-(二甲基氨基)乙烯基]苯甲腈

[0508] 将 4-溴-2-甲基苯甲腈 (1.0g) 溶于 1-叔丁氧基-*N,N,N',N'*-四甲基甲二胺 (2.11ml) 中的溶液在 140℃ 搅拌 2 小时（烧瓶开口以蒸发叔丁醇）。反应混合物用水 (250ml) 稀释并用乙酸乙酯 (350ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物，过滤并蒸发，得到粗制产物。将所述粗制产物用异己烷研磨过夜，得到副标题化合物 (0.75g)，其为固体。

[0509] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05–6.96 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 2.94 (s, 6H)

[0510] b) 6-溴异喹啉-1(2H)-酮

[0511] 在氮气气氛中，将 4-溴-2-[(*E*)-2-(二甲基氨基)乙烯基]苯甲腈（实施例 1a, 1.0g）于 33% 氢溴酸 / 乙酸 (10ml) 中的溶液在 80℃ 搅拌 4 小时。用水 (250ml) 稀释反应混合物，过滤出棕色固体，用乙醚洗涤并干燥，得到副标题化合物 (0.70g)，其为固体。

[0512] ¹H NMR δ (DMSO-*d*₆) 11.43 (s, 1H), 8.12–8.03 (m, 1H), 7.98–7.88 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.27–7.18 (m, 1H), 6.57–6.47 (m, 1H)

[0513] c) 6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0514] 在氮气气氛中,将 6-溴异喹啉-1(2H)-酮(实施例 1b,1.5g)溶于 NMP(15ml)中的溶液用碳酸钾(1.48g)和(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(2.26g)处理。将所得混合物在 70℃搅拌 10 小时(低转化率),接着继续在 100℃加热 10 小时。反应混合物用水(250ml)稀释,用乙酸乙酯(300ml)萃取。干燥(MgSO₄)有机物,过滤并蒸发得到粗制产物。纯化粗制产物(SiO₂ 色谱法,用 20%乙醚/异己烷洗脱),得到副标题化合物(1.30g),其为油状物。

[0515] MS:APCI(+ve)424/6(M+H)⁺。

[0516] d)6-溴-2-(3-氯-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛

[0517] 将三氯化磷(2.57ml)加至冷却的 DMF(10ml)溶液中,将反应混合物在室温搅拌 2 小时,然后氮气气氛中用于 DMF(10ml)中的 6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮(实施例 1c,1.3g)处理。将所得溶液在 70℃搅拌 10 小时。然后混合物用水(300ml)稀释,用乙酸乙酯(300ml)萃取。干燥(MgSO₄)有机物,过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物(SiO₂ 色谱法,用 50%乙醚/异己烷洗脱),得到副标题化合物(0.45g),其为固体。

[0518] ¹H NMR δ(CDCl₃)9.77(s,1H),9.26(s,1H),8.26(d,1H),7.84(s,1H),7.69(d,1H),4.18(s,2H),3.47(s,2H),1.16(s,6H)

[0519] e) 乙酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯。

[0520] 在氮气气氛中,将 6-溴-2-(3-氯-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛(实施例 1d,0.45g)于二甲基亚砷(10ml)中的溶液用乙酸钠(0.343g)处理。将所得混合物在 100℃搅拌 10 小时。加入碘化钠(1 当量),将反应混合物在 120℃加热 30 小时。反应混合物用水(250ml)稀释,过滤出固体并干燥,得到副标题化合物(0.25g),其为固体。

[0521] ¹H NMR δ(CDCl₃)9.81(s,1H),9.28(s,1H),8.29(d,1H),7.73-7.66(m,2H),4.04(s,2H),3.20(s,2H),1.07(s,6H)

[0522] f)N-环丙基-3-氟-5-(4-甲酰基-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0523] 在氮气气氛中,乙酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯(实施例 1e,0.25g)于 DMF(10ml)中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺(0.28g)、Pd-118(0.024g)和碳酸钾(0.31g)处理。将所得混合物在 70℃搅拌 6 小时。加入甲醇(10mL)并在室温搅拌 1 小时。反应混合物用水(250ml)稀释,用乙酸乙酯(300ml)萃取。干燥(MgSO₄)有机物,过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物(SiO₂ 色谱法,用 100%乙酸乙酯洗脱),得到副标题化合物(0.30g),其为油状物。

[0524] MS:APCI(+ve)451(M+H)⁺。

[0525] g)N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0526] 在氮气气氛中,N-环丙基-3-氟-5-(4-甲酰基-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺(实施例 1f,0.15g)于 DCE(5ml)中的溶液用 1-Boc-哌嗪(0.19g)和异丙氧基钛(IV)(0.30ml)处理。将所得混合物在 20℃

搅拌 16 小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.28g)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后加入 TFA (5ml)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 蒸干。混合物用 10% 氨水 (5ml) 淬灭并用乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。通过制备性 HPLC 纯化所述粗制产物 (Phenomenex Gemini 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水 / 乙腈作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0.065g), 其为白色固体。

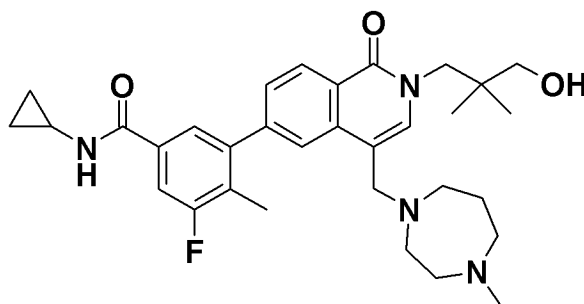
[0527] MS :APCI (+ve) 521 (M+H)⁺。

[0528] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.38-2.22 (m, 7H), 0.84 (s, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.61-0.53 (m, 2H)

[0529] 实施例 2

[0530] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0531]



[0532] a) 6-溴-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0533] 在氮气气氛中, 6-溴异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 1b, 2.5g) 溶于 NMP (20ml) 中的溶液用碳酸铯 (7.27g) 和 3-溴-2,2-二甲基丙-1-醇 (2.75ml) 处理。将所得混合物在 100℃ 搅拌 8 小时。加入更多的碳酸铯 (1 当量)、3-溴-2,2-二甲基丙-1-醇 (1 当量) 和水 (5mL), 将所得混合物在 130℃ 搅拌 10 小时。不完全反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。将所述粗制产物溶于 NMP (20ml) 中, 氮气气氛中用碳酸铯 (7.27g) 和 3-溴-2,2-二甲基丙-1-醇 (2.75ml) 和碘化钠 (0.167g) 处理并在 130℃ 加热 10 小时。反应混合物用水 (250ml) 稀释, 用乙酸乙酯 (300ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 60% 乙醚 / 异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.93g), 其为固体。

[0534] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.30 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.66 (t, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.09 (d, 2H), 1.02 (s, 6H)

[0535] b) 6-溴-2-(3-氯-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛

[0536] 在密封管中, 6-溴-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 2a, 0.92g) 溶于 DMF (5ml) 中的溶液用 (氯亚甲基) 二甲基氯化铵 (1.90g) 处理。将所得混合物在 80℃ 搅拌 20 小时。反应混合物用水 (200ml) 稀释, 用乙酸乙酯 (300ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 50% 乙醚 / 异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.50g) 其为固体。

[0537] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.78 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d,

1H), 4.19 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.16 (s, 6H)

[0538] c) N-环丙基-3-氟-5-(4-甲酰基-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0539] 在氮气气氛中, 6-溴-2-(3-氯-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛 (实施例 2b, 0.50g) 溶于 NMP (5ml) 中的溶液用乙酸钾 (0.17g) 处理。将所得混合物在 130℃ 搅拌 20 小时。然后在氮气气氛中, 混合物用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基) 苯甲酰胺 (0.63g)、Pd-118 (0.046g) 和碳酸钾 (0.43g) 处理并在 80℃ 搅拌 4 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (10mL), 将混合物搅拌 1 小时。反应混合物用水 (250ml) 稀释, 用乙酸乙酯 (250ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 100% 乙酸乙酯洗脱), 得到副标题化合物 (0.55g), 其为油状物。

[0540] ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 6.39-6.29 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.67-0.59 (m, 2H)

[0541] d) N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0542] 在氮气气氛中, 向 N-环丙基-3-氟-5-(4-甲酰基-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 2c, 0.20g) 和异丙氧基钛 (IV) (2ml) 的混合物中加入 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (0.17ml)。将所得混合物在 20℃ 搅拌 2 小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.38g)。将混合物在室温搅拌 2 小时。加入 TFA (5mL), 将混合物在室温搅拌 72 小时, 然后蒸干。混合物用 10% 氨水 (5ml) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。通过制备性 HPLC 纯化所述粗制产物 (Phenomenex Gemini 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水 / 乙腈作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0.055g), 其为白色固体。

[0543] MS : APCI (+ve) 549 (M+H)⁺。

[0544] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.93-4.79 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.02-2.52 (m, 12H), 2.17 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H), 0.81 (s, 6H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)

[0545] 使用与与实施例 1 和 2 所描述的那些方法类似的方法, 使用合适的烷基化剂 (对于 R1) 和合适的 (经保护的) 胺 (对于 Y) 由 6-溴异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 1b) 制备以下实施例 3 至 9 (表 1):

[0546] 实施例 3

[0547] N-环丙基-3-氟-5-(4-(((3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基) 甲基)-2-(3-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0548] 实施例 4

[0549] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基丙基)-4-(((3S)-3-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0550] 实施例 5

[0551] N-环丙基-3-氟-5-(2-(2-羟基乙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0552] 实施例 6

[0553] N-环丙基-3-氟-5-(2-(2-羟基乙基)-4-(((3S)-3-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0554] 实施例 7

[0555] N-环丙基-3-氟-5-(2-(2-羟基乙基)-4-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0556] 实施例 8

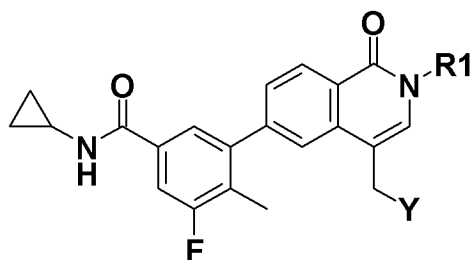
[0557] N-环丙基-3-氟-5-{2-(4-羟基丁基)-4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0558] 实施例 9

[0559] N-环丙基-3-氟-5-{2-[(3S)-3-羟基丁基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0560] 表 1

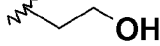
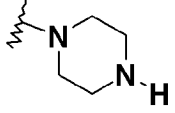
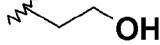
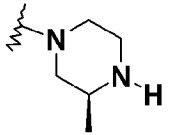
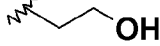
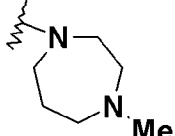
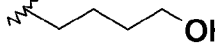
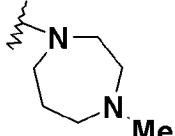
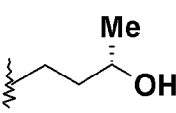
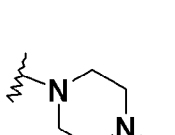
[0561]



[0562]

实施例	R1	Y	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
3			523	8.59-8.49(m, 1H), 8.34(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.70-7.63(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.45(s, 1H), 4.65(s, 1H), 4.53(s, 1H), 4.12-3.95(m, 2H), 3.52-3.40(m, 4H), 3.29-3.18(m, 2H), 2.89-2.77(m, 3H), 2.74-2.54(m, 3H), 2.21(s, 3H), 2.03-1.78(m, 4H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.62-0.53(m, 2H)
4			507	8.56-8.50(m, 1H), 8.33(d, 1H), 7.94(s, 1H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.48(s, 1H), 4.65-4.56(m, 1H), 4.03(t, 2H), 3.59-3.42(m, 4H), 3.13-2.72(m, 5H), 2.25(s, 3H), 1.84(t, 2H), 1.06(d, 3H), 0.72-0.67(m, 2H), 0.60-0.54(m, 2H)

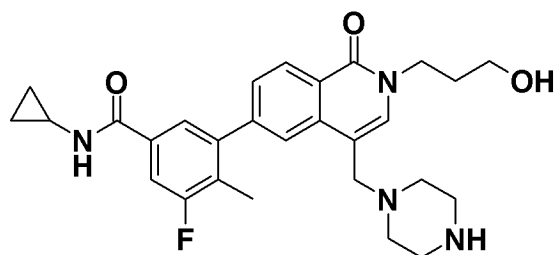
[0563]

5			479	8.54(d, 1H), 8.33(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.32(s, 1H), 4.97-4.77(m, 1H), 4.03(t, 2H), 3.69(t, 2H), 3.42(s, 2H), 2.90-2.83(m, 1H), 2.67-2.60(m, 4H), 2.37-2.30(m, 4H), 2.21(s, 3H), 0.73-0.66(m, 2H), 0.61-0.54(m, 2H)
6			493	8.50(d, 1H), 8.31(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.37(s, 1H), 4.91-4.80(m, 1H), 4.01(t, 2H), 3.67(t, 2H), 3.46(s, 2H), 2.87-2.80(m, 1H), 2.77-2.51(m, 4H), 2.24(s, 3H), 1.84(t, 2H), 1.51(t, 1H), 0.85(d, 3H), 0.70-0.63(m, 2H), 0.57-0.49(m, 2H)
7			507	8.56(d, 1H), 8.33(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.71-7.66(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.39(s, 1H), 4.94-4.84(m, 1H), 4.10-3.99(m, 2H), 3.73-3.64(m, 4H), 3.04-2.65(m, 9H), 2.55(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.86-1.80(m, 2H), 0.73-0.66(m, 2H), 0.60-0.54(m, 2H)
8			535	8.54(d, 1H), 8.33(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.44(s, 1H), 4.44(s, 1H), 3.98(t, 2H), 3.62(s, 2H), 3.42(s, 2H), 2.88-2.82(m, 1H), 2.67-2.44(m, 8H), 2.21(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.75-1.66(m, 4H), 1.48-1.39(m, 2H), 0.72-0.66(m, 2H), 0.59-0.54(m, 2H)
9			507	8.54(d, 1H), 8.33(d, 1H), 7.96(s, 1H), 7.69-7.64(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.41(s, 1H), 4.67-4.62(m, 1H), 4.13-3.91(m, 2H), 3.39-3.27(m, 4H), 2.89-2.81(m, 1H), 2.69-2.63(m, 3H), 2.55-2.46(m, 3H), 2.41-2.30(m, 3H), 2.25(s, 3H), 1.82-1.65(m, 2H), 1.12-1.06(m, 2H), 0.73-0.67(m, 2H), 0.59-0.55(m, 2H)

[0564] 实施例 10

[0565] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基丙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0566]



[0567] a) 6-溴-2-(3-氯丙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0568] 在氮气气氛中, 6-溴异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 1b) (2g) 溶于 NMP (20ml) 中的溶

液用碳酸钾 (1.974g) 和 1-溴-3-氯丙烷 (8.83ml) 处理。将所得混合物在 70℃ 搅拌 10 小时。冷却的反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物并蒸发。纯化残余物 (SiO₂ 色谱法,用 DCM 和异己烷的混合物洗脱),得到副标题化合物 (1.70g)。

[0569] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.12 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.10-4.03 (2H, m), 3.67 (1H, t), 3.54 (1H, t), 2.30-2.08 (2H, m)

[0570] b) 6-溴-2-(3-氯丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛

[0571] 向在 0℃ 搅拌的 DMF (10ml) 中滴加三氯氧磷 (2.37ml)。将所得混合物历史 2 小时温热至室温,然后用 6-溴-2-(3-氯丙基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 10a, 0.85g) 于 DMF (10ml) 中的溶液处理。将所得溶液在 80℃ 加热 10 小时。冷却的反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机物用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩,得到副标题化合物 (0.91g)。

[0572] ¹H NMR δ (CDCl₃) d 9.74 (s, 1H), 9.27-9.22 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H)

[0573] c) 乙酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)丙基酯

[0574] 在氮气气氛中,6-溴-2-(3-氯丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛 (实施例 10b, 0.90g) 于 DMSO (10ml) 中的溶液用乙酸钠 (0.45g) 处理。将所得混合物在 70℃ 搅拌 10 小时。冷却的反应混合物用水 (250ml) 稀释,用乙酸乙酯 (250ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物,过滤并蒸发,得到副标题化合物 (0.91g)。

[0575] ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.80 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)

[0576] d) 乙酸 3-{6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基}丙基酯

[0577] 在氮气气氛中,将于 DMF (10ml) 中的乙酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)丙基酯 (实施例 10c, 0.90g)、碳酸钾 (1.06g)、N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺 (0.82g) 和 Pd-118 (0.050g) 在 70℃ 加热 12 小时。冷却的反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO₄) 有机层,过滤并蒸发。纯化残余物 (SiO₂ 色谱法,用乙酸乙酯洗脱),得到副标题化合物。

[0578] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.38 (d, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 4.23-4.02 (m, 4H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)

[0579] e) N-环丙基-3-氟-5-[4-甲酰基-2-(3-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0580] 乙酸 3-(6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)丙基酯 (实施例 10d, 0.75g) 用甲醇 (15mL) 和碳酸钾 (0.25g) 处理,将所得混合物在室温搅拌 30 分钟,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。干燥有机层 (MgSO₄),过滤并蒸发,得到副标题化合物 (0.67g)。

[0581] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 4.65 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.50 (q, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.16 (s, 3H),

1. 93 (t, 2H), 0. 73-0. 66 (m, 2H), 0. 59-0. 54 (m, 2H)

[0582] f) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基丙基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0583] 将 N-环丙基-3-氟-5-(4-甲酰基-2-(3-羟基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 10e, 0. 34g) 和 1-Boc-哌嗪 (0. 30g) 一起在 DCE (10ml) 中搅拌, 通过滴加冰醋酸将反应混合物的总 pH 调整至 pH 6。将混合物搅拌 24 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0. 51g), 将所得混合物在室温搅拌 24 小时。加入 HCl 的二噁烷溶液 (5mL of 4M), 将反应混合物搅拌 2 小时, 蒸干, 残余物通过反相制备性 HPLC 纯化 (Phenomenex 柱, 使用 0. 2% 氨水 / 乙腈的梯度作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0. 11g)。

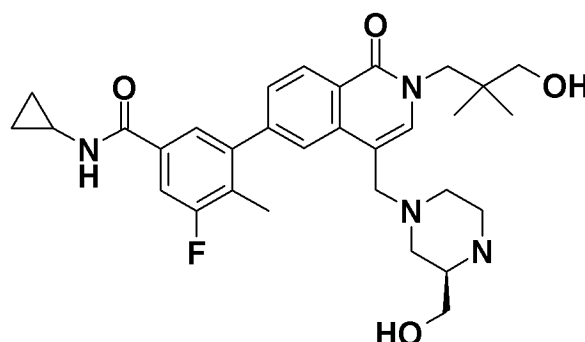
[0584] MS : APCI (+ve) 493 (M+H)⁺。

[0585] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8. 53 (d, 1H), 8. 33 (d, 1H), 8. 00 (s, 1H), 7. 69-7. 61 (m, 2H), 7. 54 (d, 1H), 7. 45 (s, 1H), 4. 64-4. 56 (m, 1H), 4. 02 (t, 2H), 3. 49-3. 41 (m, 4H), 2. 89-2. 81 (m, 1H), 2. 67-2. 59 (m, 4H), 2. 36-2. 28 (m, 4H), 2. 28 (s, 3H), 1. 88-1. 81 (m, 2H), 0. 73-0. 65 (m, 2H), 0. 61-0. 52 (m, 2H)

[0586] 实施例 11

[0587] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-(((3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0588]



[0589] a) (E)-3-(3-溴苯基)丁-2-烯酸

[0590] 在氮气气氛中和在 0℃, 向搅拌的 60% 氢化钠 (2. 01g) 于无水 THF (100ml) 中的混合物中加入膦酰乙酸三乙酯 (10. 1ml)。在回流温度, 将所得混合物滴至 1-(3-溴苯基)乙酮 (10. 0g) 于 THF (100ml) 中的溶液中, 将反应混合物回流加热过夜。反应混合物用水 (300ml) 稀释, 用二氯甲烷 (350ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到黄色油状物。将所述油状物溶于甲醇 (100mL) 中, 加入氢氧化钠 (6. 03g) 和水 (50mL), 将混合物在 50℃ 加热 2 小时。蒸发反应混合物至剩余水溶液, 用乙醚将所述水溶液萃取两次, 弃去有机萃取物。水溶液用 2M HCl 水溶液酸化, 然后用乙酸乙酯 (300ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发, 得到副标题化合物 (11. 70g), 其为固体。

[0591] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 12. 38 (s, 1H), 7. 75-7. 14 (m, 4H), 6. 03 (s, 1H), 2. 41 (s, 3H)

[0592] b) 6-溴-4-甲基异喹啉-1(2H)-酮

[0593] 向冷却至 0℃ 的 (E)-3-(3-溴苯基)丁-2-烯酸 (实施例 11a, 11. 70g) 于 DCM (100ml) 和 DMF (几滴) 中的悬浮液中缓慢加入草酰氯 (6. 77ml) 于 DCM (100ml) 中的溶液, 使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。蒸发反应混合物, 将残余物吸收在二噁烷 (50ml)

中。冷却至 0℃后,滴加叠氮化钠 (9.47g) 的水 (30ml) 溶液。使所得悬浮液温热至室温并搅拌 2 小时。反应混合物用水 (300ml) 稀释并用乙酸乙酯 (2x300ml) 萃取,合并的有机物用饱和碳酸氢钠溶液 (300ml) 和水 (300ml) 洗涤并干燥 (MgSO₄)。过滤有机溶液,加入 1,2-二氯苯 (50ml),将溶液真空浓缩至恒定体积 [小心! - 不要浓缩至完全干燥]。在 120℃ (内部温度),历时 30 分钟将酰基叠氮化物于 1,2-二氯苯 (~ 50ml) 中的溶液滴至碘 (0.90g) 于 1,2-二氯苯 (50ml) 中的溶液中。加入结束后,将深色溶液在 190℃加热 24 小时。使反应混合物冷却,然后加入异己烷 (500ml),将混合物搅拌 1 小时。过滤收集所得沉淀物,用乙醚洗涤并真空干燥,得到副标题化合物 (5.50g),其为米色固体。

[0594] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.74-7.58 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.26 (s, 3H)

[0595] c) 6-溴-4-甲基-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮

[0596] 6-溴-4-甲基异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11b, 5.4g) 溶于 THF (10ml) 中的溶液用 60% 氢化钠 (1.00g) 处理,搅拌 1 小时,然后蒸干。在氮气气氛中,将残余物溶于 THF (10ml) 中,然后加入苯磺酰氯 (3.22ml)。将所得混合物在室温搅拌 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机层,过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法,用 50% DCM/ 异己烷洗脱)。蒸干纯馏分,得到副标题化合物 (4.65g),其为黄色固体。

[0597] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.18-8.03 (m, 3H), 7.79-7.42 (m, 6H), 2.33 (s, 3H)

[0598] d) 6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮

[0599] 在氮气气氛中,6-溴-4-甲基-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11c, 4.55g) 于苯 (40ml) 中的溶液用 N-溴代琥珀酰亚胺 (3.00g) 和过氧化苯甲酰 (0.291g) 处理。将所得溶液在 80℃加热 3 小时。蒸干冷却的反应混合物。纯化 (SiO₂ 色谱法,用 60% DCM/ 异己烷洗脱),得到副标题化合物 (3.40g),其为白色固体。

[0600] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.29-7.19 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.74-7.54 (m, 4H), 4.61 (s, 2H)

[0601] e) (2R)-4-((6-溴-1-氧代-2-(苯磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0602] 在氮气气氛中,6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11d, 1.75g) 于 THF (20ml) 中的溶液用 (R)-(1-羟基-3-(甲基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁乙基酯 (0.98g) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.80ml) 处理。将所得溶液在 50℃搅拌 1 小时。反应混合物用水 (300ml) 稀释,用乙酸乙酯 (250mlx2) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机物,过滤并蒸发。用乙醚 / 异己烷 (1 : 1) 研磨,得到副标题化合物 (2.30g),其为固体。

[0603] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.16-8.10 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.21-3.02 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.33-2.09 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)

[0604] f) (2R)-4-((6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0605] 在氮气气氛中,(2R)-4-((6-溴-1-氧代-2-(苯磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 11e, 2.3g) 于 DMF (20ml) 中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)

苯甲酰胺 (1.24g)、Pd-118 (0.08g) 和碳酸钾 (0.86g) 处理。将所得混合物在 80℃ 加热 10 小时。反应混合物用水 (300ml) 稀释,用乙酸酸化 (至 ~ pH 5),并用乙酸乙酯 (300ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物,过滤并蒸发得到粗制产物。纯化 (SiO₂ 色谱法,用 1% AcOH/ 乙酸乙酯洗脱),得到副标题化合物 (0.60g),其为固体。

[0606] MS :APCI (+ve) 565 (M+H)⁺。

[0607] g) N- 环丙基 -3- 氟 -5-(2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基) -4-(((3R)-3-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基) -4- 甲基苯甲酰胺

[0608] 在氮气气氛中, (R)-4-((6-(5-(环丙基氨基甲酰基) -3- 氟 -2- 甲基苯基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -4- 基) 甲基) -2-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯 (实施例 11f, 0.15g) 溶于 NMP (3ml) 中的溶液用碳酸铯 (0.43g) 和 3- 溴 -2,2- 二甲基丙 -1- 醇 (0.22g) 处理,将反应混合物在 100℃ 加热 8 小时。反应混合物用水 (200ml) 稀释并用乙酸乙酯 (200ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物,过滤并蒸发。粗制产物用 DCM : TFA (1 : 1, 5mL) 处理并在室温搅拌 1 小时,然后蒸干。将粗制物溶于甲醇 (5ml) 中,用乙酸 (1ml) 酸化并负载在 10g SCX 柱上。所述柱用甲醇 (50ml) 洗脱 (弃去),然后用 20% 880 氨的甲醇溶液 (50ml) 洗脱,蒸发相关馏分后得到副标题产物。通过制备性 HPLC 纯化 (Phenomenex Gemini 柱,使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水 / 乙腈作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0.055g),其为白色固体。

[0609] MS :APCI (+ve) 551 (M+H)⁺。

[0610] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.53 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.92-2.53 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.65-1.58 (t, 1H), 0.82 (s, 6H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.61-0.52 (m, 2H)。

[0611] 使用与实施例 11 中描述的方法类似的方法,先后用 6- 溴 -4-(溴甲基) -2-(苯磺酰基) 异喹啉 -1(2H) - 酮 (实施例 11d)、合适的胺 (对于 Y) 和合适的烷基化剂 (对于 R1) 制备以下实施例 12 至 25 (表 2)。

[0612] 实施例 12

[0613] N- 环丙基 -3- 氟 -5-(2-((1-(羟基甲基) 环丙基) 甲基) -4-(((3R)-3-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基) -4- 甲基苯甲酰胺

[0614] 实施例 13

[0615] N- 环丙基 -3- 氟 -5-(4-((3-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -2-(((3R)-3- 甲氧基丙基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基) -4- 甲基苯甲酰胺

[0616] 实施例 14

[0617] N- 环丙基 -3- 氟 -5-(2-(3- 羟基 -3- 甲基丁基) -4-(((3R)-3-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基) -4- 甲基苯甲酰胺

[0618] 实施例 15

[0619] N- 环丙基 -3- 氟 -5-(2-((1-(羟基甲基) 环丙基) 甲基) -4-(((3S)-3-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基) -4- 甲基苯甲酰胺

[0620] 实施例 16

[0621] N- 环丙基 -3- 氟 -5-(2-((1-(羟基甲基) 环丙基) 甲基) -4-(((2R)-2-(羟基甲基) 哌嗪 -1- 基) 甲基) -1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基) -4- 甲基苯甲酰胺

[0622] 实施例 17

[0623] N-环丙基-3-氟-5-(2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-(((3S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0624] 实施例 18

[0625] N-环丙基-3-氟-5-{2-[(2S)-3-羟基-2-甲基丙基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0626] 实施例 19

[0627] N-环丙基-3-氟-5-[2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0628] 实施例 20

[0629] N-环丙基-3-氟-5-{2-[(2R)-3-羟基-2-甲基丙基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0630] 实施例 21

[0631] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2S)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0632] 实施例 22

[0633] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0634] 实施例 23

[0635] N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0636] 实施例 24

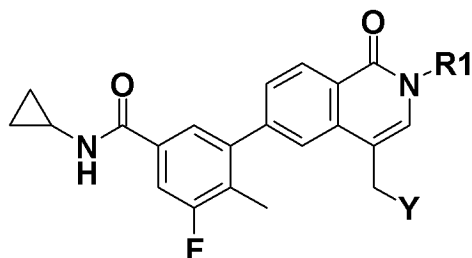
[0637] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[0638] 实施例 25

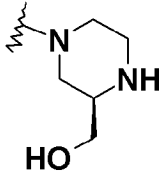
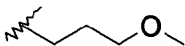
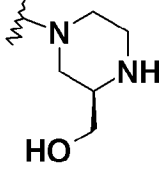
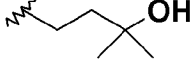
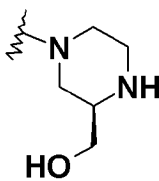
[0639] 3-[4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]甲基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0640] 表 2

[0641]



[0642]

实施例	R1	Y	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆), 除非指出
12			549	8.54(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.73-7.62(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.47(s, 1H), 4.75-4.65(m, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 4.03(q, 2H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.27-3.17(m, 5H), 2.92-2.54(m, 7H), 2.19(s, 3H), 0.75-0.64(m, 4H), 0.62-0.51(m, 2H), 0.47-0.36(m, 2H)
13			537	8.55(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.97(s, 1H), 7.66-7.61(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.38(s, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 3.99(t, 2H), 3.50-3.39(m, 2H), 3.16(s, 6H), 2.86-2.51(m, 7H), 2.20(s, 3H), 1.95-1.84(m, 4H), 0.71-0.64(m, 2H), 0.58-0.51(m, 2H)
14			551	8.55(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.69-7.63(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.44(s, 1H), 4.51-4.39(m, 2H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.54-3.42(m, 2H), 3.27-3.18(m, 2H), 2.91-2.54(m, 6H), 2.28(s, 3H), 2.04-1.72(m, 4H), 1.22(s, 6H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.60-0.53(m, 2H)

[0643]

15			549	8.53(d, 1H), 8.34(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.69-7.65(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.44(s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.50-4.42(m, 1H), 4.04(q, 2H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.26-3.18(m, 5H), 2.89-2.78(m, 2H), 2.73-2.54(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.02-1.89(m, 2H), 1.63(t, 1H), 0.73-0.65(m, 4H), 0.59-0.54(m, 2H), 0.45-0.40(m, 2H)
16			549	8.52(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.46(s, 1H), 4.73-4.68(m, 1H), 4.59-4.52(m, 1H), 4.24(d, 1H), 4.00(s, 2H), 3.71-3.51(m, 2H), 3.25-3.16(m, 5H), 2.90-2.77(m, 2H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.08-2.01(m, 2H), 0.73-0.65(m, 4H), 0.59-0.53(m, 2H), 0.45-0.39(m, 2H)
17			551	8.53(d, 1H), 8.35(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.68-7.63(m, 2H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 4.86(t, 1H), 4.46(t, 1H), 3.92(t, 2H), 3.53-3.44(m, 2H), 3.25-3.09(m, 5H), 2.89-2.77(m, 4H), 2.72-2.54(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.92(t, 1H), 1.62(t, 1H), 0.90(s, 6H), 0.72-0.65(m, 2H), 0.60-0.53(m, 2H)
18			507	8.35(d, 1H), 8.28-8.24(m, 1H), 7.87(s, 1H), 7.65-7.63(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.41(s, 1H), 4.05-3.85(m, 4H), 3.36-3.35(m, 1H), 3.08-3.01(m, 2H), 2.89-2.85(m, 1H), 2.67-2.65(m, 2H), 2.49-2.47(m, 6H), 2.32-2.30(m, 3H), 2.22(s, 3H), 0.89(d, 2H), 0.72-0.67(m, 2H), 0.60-0.56(m, 2H)
19			519	8.54(d, 1H), 8.34(d, 1H), 7.97(s, 1H), 7.68-7.65(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.42(s, 1H), 4.73-4.69(m, 1H), 4.04(s, 2H), 3.52-3.44(m, 2H), 3.23-3.21(m, 2H), 2.89-2.81(m, 1H), 2.68-2.56(m, 3H), 2.51-2.49(m, 3H), 2.37-2.29(m, 3H), 2.26(s, 3H), 0.73-0.64(m, 4H), 0.62-0.54(m, 2H), 0.44-0.41(m, 2H)
20			507	8.55(d, 1H), 8.33(d, 1H), 7.97(s, 1H), 7.68-7.65(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.38(s, 1H), 4.67-4.57(m, 1H), 3.98-3.81(m, 2H), 3.47-3.17(m, 4H), 2.89-2.83(m, 1H), 2.63(s, 2H), 2.54-2.47(m, 6H), 2.34-2.28(m, 3H), 2.26(s, 3H), 1.29-1.19(m, 2H), 0.86(d, 2H), 0.73-0.64(m, 1H), 0.59-0.54(m, 1H)
21			551	8.57-8.50(m, 1H), 8.38-8.31(m, 1H), 7.98-7.89(m, 1H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.57-7.49(m, 1H), 7.39(s, 1H), 3.98-3.85(m, 2H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.26-3.08(m, 7H), 2.90-2.66(m, 3H), 2.22(s, 3H), 1.64-1.50(m, 2H), 0.85(s, 6H), 0.72-0.64(m, 2H), 0.61-0.52(m, 2H)
22			551	8.68-8.58(m, 1H), 8.34(d, 1H), 8.08(s, 1H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.43(s, 1H), 3.99-3.84(m, 2H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.24-3.06(m, 9H), 2.91-2.62(m, 3H), 2.30(s, 3H), 1.65-1.50(m, 2H), 0.90(s, 6H), 0.70-0.65(m, 2H), 0.61-0.56(m, 2H)

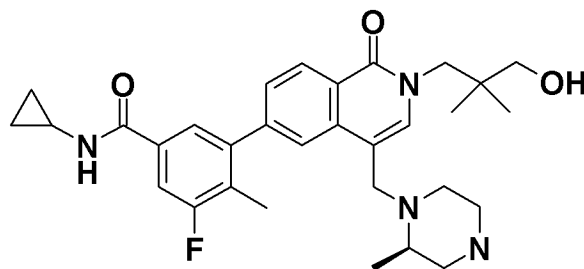
[0644]

23			535	8.52(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.00-7.96(m, 1H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.39(s, 1H), 4.90(s, 1H), 3.95(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.15(s, 2H), 2.89-2.59(m, 9H), 2.26(s, 3H), 1.68-1.62(m, 2H), 0.91(s, 6H), 0.72-0.66(m, 2H), 0.59-0.53(m, 2H)
24			535	(CD ₃ OD) 8.38(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.33(s, 1H), 3.96(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.29(五重峰, 1H), 3.18(s, 2H), 2.82(d 五重峰, 1H), 2.67-2.27(m, 8H), 2.24-2.22(m, 6H), 0.95(s, 6H), 0.80-0.73(m, 2H), 0.64-0.58(m, 2H)
25			535	(CD ₃ OD) 8.38(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.32(s, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.55(s, 2H), 3.19(s, 2H), 2.82(dq, 2H), 2.79-2.71(m, 1H), 2.70-2.62(m, 1H), 2.22(d, 3H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.97-1.87(m, 1H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.72-1.63(m, 1H), 1.55-1.41(m, 1H), 1.22-1.09(m, 1H), 0.96(s, 6H), 0.77(td, 2H), 0.64-0.58(m, 2H)

[0645] 实施例 26

[0646] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0647]



[0648] a) 6-溴异喹啉-1(2H)-酮

[0649] 将 4-溴-2-甲基苯甲腈 (26g) 溶于 1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺 (47.9ml) 中的溶液在 140℃ 搅拌 2 小时 (烧瓶开口以蒸发叔丁醇)。将反应混合物冷却至室温,用水 (600ml) 稀释,用乙酸乙酯 (500ml) 萃取。水溶液进一步用乙酸乙酯 (250ml) 萃取,合并的有机物用水 (500ml)、盐水 (150ml) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发。在 80℃,将残余的油状物溶于乙醇 (250ml) 中并用 37% 盐酸 (250ml) 处理,处理速度是维持其为溶液。将反应混合物在 110℃ 搅拌 3 小时,冷却至室温,用水 (600ml) 稀释,将所得悬浮液搅拌 2 小时,过滤。将过滤的固体在乙醚 (400ml) 中浆化 2 小时,过滤并干燥,得到副标题化合物 (26.4g) 其为固体。

[0650] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11.43(s, 1H), 8.12-8.03(m, 1H), 7.98-7.88(m, 1H), 7.62(d, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 6.57-6.47(m, 1H)

[0651] b) 6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0652] 在氮气气氛中和在室温,在搅拌下将碳酸铯 (53.3g) 和 (3-溴-2,2-二甲基丙氧

基)(叔丁基)二甲基硅烷(27.62g)加至6-溴异喹啉-1(2H)-酮(实施例26a,18.33g)于DMF(125ml)中的溶液中。将所得混合物在100℃搅拌6小时,用水(300ml)稀释,用乙醚(300mlx3)萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机萃取物,过滤并蒸发。

[0653] 纯化残余物(SiO₂色谱法,用0-8%乙酸乙酯/异己烷洗脱),得到副标题化合物(24.8g),其为固体。

[0654] MS:APCI(+ve)424/6(M+H)⁺

[0655] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.20(d,1H),7.58(d,1H),7.47(dd,1H),7.19(d,1H),6.25(d,1H),3.90(s,2H),3.23(s,2H),0.88(s,9H),0.86(s,6H),0.02(s,6H)

[0656] c)6-溴-2-(3-氯-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛

[0657] 历时1小时,将三氯化磷(104ml)加至冰冷冷却的DMF溶液(180ml)中,将所得混合物在室温搅拌1.5小时,然后在氮气气氛中滴至6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)异喹啉-1(2H)-酮(实施例26b,31.7g)于DMF(70ml)中的溶液中。将所得溶液在85℃搅拌20小时。将冷却的反应混合物倒入冰/水(2L)中,搅拌1小时。

[0658] 滗出上清液,将残余的固体溶于DCM(1L)中,将有机层与残余的水分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并蒸发。残余物用乙醚(200ml)研磨1小时,过滤并干燥,得到副标题化合物(22.7g),其为固体。

[0659] ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.77(s,1H),9.26(s,1H),8.26(d,1H),7.84(s,1H),7.69(d,1H),4.18(s,2H),3.47(s,2H),1.16(s,6H)

[0660] d)6-溴-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛

[0661] 在氮气气氛中,将6-溴-2-(3-氯-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛(实施例26c,20g)于DMSO(140ml)中的溶液用乙酸钠(55g)处理。将所得混合物在135℃搅拌48小时,在此期间,经过以下时间后加入更多的乙酸钠:6小时(55g)、24小时(55g)和30小时(22.5g)。

[0662] 将反应混合物冷却至100℃并倒在水(2L)上,萃取到DCM(3x600ml)中。合并的有机物用水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并蒸发。将残余物悬浮在甲醇(120ml)中,用碳酸钾(7.7g)处理。在室温搅拌1小时后,该混合物用硅胶(30g)处理并蒸干。纯化该残余物(SiO₂色谱法,用0至8%甲醇/DCM洗脱),得到副标题化合物(12.7g),其为固体。

[0663] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.73(s,1H),9.12(d,1H),8.35(s,1H),8.20(d,1H),7.80(dd,1H),4.89(t,1H),4.02(s,2H),3.18(d,2H),0.87(s,6H)

[0664] e)N-环丙基-3-氟-5-[4-甲酰基-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0665] 在氮气气氛中,将于DMF(140ml)中的6-溴-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛(实施例26d 16.8g)、N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺(20.61g)、Pd-118(1.619g)和碳酸钾(17.16g)加热至70℃,保持4小时。冷却混合物,用水(250ml)稀释,用乙酸乙酯(300ml)萃取。干燥(MgSO₄)分离的有机层,过滤并蒸发。纯化残余物(SiO₂色谱法,用50至100%乙酸乙酯/DCM洗脱)得到固体,将所述固体用异己烷乙醚=1:1(200ml)研磨1小时。过滤悬浮液并干燥,得到副标题化合物(14.5g),其为固体。

[0666] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 9.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41–8.34 (m, 2H), 7.72–7.62 (m, 3H), 4.94–4.87 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.24–3.17 (m, 2H), 2.89–2.82 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.73–0.65 (m, 2H), 0.60–0.53 (m, 2H)

[0667] f) 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-甲酰基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0668] 在氮气气氛中, N-环丙基-3-氟-5-[4-甲酰基-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺(实施例 26e, 14.54g) 于 DMF(120ml) 中的溶液用叔丁基二甲基氯硅烷(4.86g) 和咪唑(2.19g) 处理。将所得混合物在室温搅拌 1 小时。加入更多的叔丁基二甲基氯硅烷(1.2g), 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 用水(300ml) 稀释并用 DCM(250mLx2) 萃取。干燥(MgSO_4) 有机物, 过滤并蒸发。纯化残余物(SiO_2 色谱法, 用 100% 乙醚洗脱), 得到副标题化合物(15.20g), 其为胶状物。

[0669] MS: APCI(+ve) 565 (M+H) $^+$

[0670] ^1H NMR δ (CDCl_3) 9.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.93–2.87 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.95 (s, 6H), 0.89 (s, 2H), 0.66–0.60 (m, 2H), 0.11 (d, 6H)

[0671] g) 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-(羟基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0672] 在室温和氮气气氛中, 将硼氢化钠(0.804g) 加至搅拌的 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-甲酰基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 26f, 8g) 于乙醇(80ml) 中的溶液中。5 分钟后, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液(40ml), 混合物用乙酸乙酯(100ml) 萃取。有机层用水(40ml) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发。纯化残余物(SiO_2 色谱法, 用 5–50% 乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物(5.72g), 其为固体。

[0673] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.52 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69–7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.19 (d, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 6H), 0.72–0.66 (m, 2H), 0.59–0.54 (m, 2H), 0.08 (s, 6H)

[0674] h) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0675] 在 -20°C , 将甲磺酰氯(0.55ml) 加至 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-(羟基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 26g, 3.65g) 和三乙胺(1.79ml) 于 DCM(10ml) 中的溶液中。30 分钟后, 将溶液温热至 0°C , 加入 (3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.58g)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时, 蒸发, 纯化残余物(SiO_2 色谱法, 用 20 至 80% 乙酸乙酯/异己烷洗脱)。蒸发含产物的馏分, 溶于 THF(100ml) 中并用 4M HCl 的二噁烷溶液(5ml) 处理, 在室温搅拌 60 小时, 蒸干, 纯化残余物(SiO_2 色谱法, 用 5 至 10% 7N NH_3 /甲醇于 DCM 中的溶液洗脱) 得到标题化合物(1.53g), 其为固体。

[0676] MS: APCI(+ve) 535 (M+H) $^+$

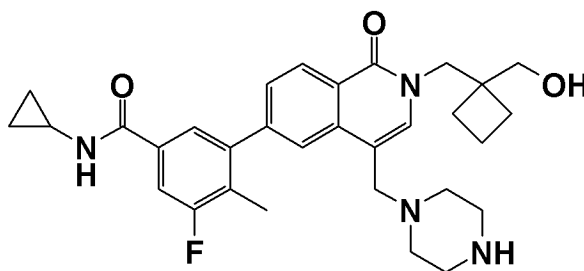
[0677] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.52 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.71–7.63 (m, 2H),

7.56 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.02 (d, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.79-2.59 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.27 (d, 3H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H)

[0678] 实施例 27

[0679] N-环丙基-3-氟-5-[2-[[1-(羟基甲基)环丁基]甲基]-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0680]



[0681] a) 4-[[6-溴-1-氧代-2-(苯磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0682] 使用实施例 11d 的方法由 6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11d) 和哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备副标题化合物。

[0683] MS: APCI (+ve) 563 (M+H)⁺

[0684] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.15-8.11 (m, 4H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

[0685] b) 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0686] 向 4-[[6-溴-1-氧代-2-(苯磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 27a, 1.35g) 于 THF (10ml) 中的溶液中加入氢氧化钠 (0.29g)/水 (5ml)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后将反应混合物加热至 50°C, 保持 2 小时。减压除去挥发物, 残余物在乙酸乙酯 (100ml) 和水 (100ml) 之间分配。水溶液用乙酸乙酯 (2x100ml) 进一步纯化, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机物, 过滤并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯研磨, 得到副标题化合物, 其为白色固体 (0.29g)。

[0687] ¹H NMR δ (DMSO) 11.36 (d, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 4H), 2.35 (t, 4H), 1.39 (s, 9H)

[0688] c) 4-[(6-溴-2-[[1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]环丁基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0689] 在氮气气氛中, 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 27b, 0.171g) 溶于 DMF (5ml) 中的溶液用碳酸铯 (0.264g) 和甲磺酸 [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]环丁基]甲基酯 [Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), 2005, 338 (11), 522-7] (0.187g) 处理。将所得混合物在 70°C 搅拌 7 小时。反应混合物用水 (300ml) 稀释, 用乙醚 (300mlx3) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 6-12% 乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.153g)。

[0690] ^1H NMR δ (CDCl_3) 8.18 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 6H), 2.33-2.26 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)

[0691] d) 4-[(2-{[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)环丁基]甲基}-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0692] 在氮气气氛中, 4-[(6-溴-2-{[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)环丁基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例 27c, 0.153g) 于 DMF (4ml) 中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺 (0.077g)、Pd-118 (4.71mg) 和碳酸钾 (0.067g) 处理。将所得混合物在 75℃ 搅拌 8 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。水溶液用乙酸乙酯 (2x100ml) 萃取, 然后用水 (3x100ml) 和盐水 (3x100ml) 洗涤有机物。干燥 (MgSO_4) 有机物, 过滤并减压蒸发, 得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO_2 色谱法, 用 30% 乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.099g), 其为油状物。

[0693] MS :APCI (+ve) 747 (M+H) $^+$

[0694] ^1H NMR δ (CDCl_3) 8.51 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 4H), 2.25 (d, 3H), 2.13-2.02 (m, 2H), 2.03-1.81 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H), 0.11 (s, 6H)

[0695] e) N-环丙基-3-氟-5-[2-{[1-(羟基甲基)环丁基]甲基}-1-氧代-4-(哌嗪-1-基甲基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0696] 在室温, 将三氟乙酸 (3ml, 38.94mmol) 加至 4-[(2-{[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)环丁基]甲基}-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例 27d 0.099g) 于 DCM (9ml) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后与甲苯 (3x10ml) 共沸。使残余物通过 SCX 树脂(用甲醇洗脱)以除去杂质, 然后用 ~0.7N 甲醇氨洗脱产物, 随后通过制备性 HPLC 纯化所述产物 (Sunfire 柱, 使用 95-30% 梯度的 0.3% 氨水/乙腈作为洗脱剂)。除去溶剂, 残余物用乙醚研磨得到标题化合物 (0.022g), 其为白色固体。

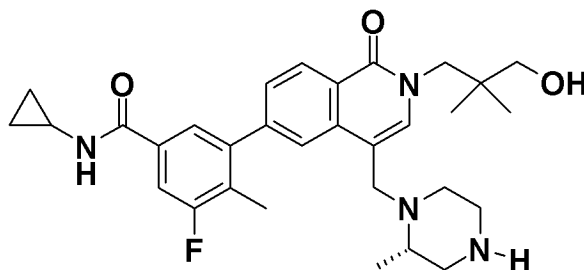
[0697] MS :APCI (+ve) 533 (M+H) $^+$

[0698] ^1H NMR δ (CD_3OD) 8.42 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H), 0.64-0.58 (m, 2H)

[0699] 实施例 28

[0700] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0701]



[0702] 通过与实施例 26h 类似的方法合成标题化合物,使用 3-[2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(羟基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺 (0.54g) 和 (3S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.191g)。通过制备性 HPLC 纯化 (Waters Xbridge 柱,使用 95-5%梯度的 0.2%氨水/乙腈作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0.072g),其为固体。

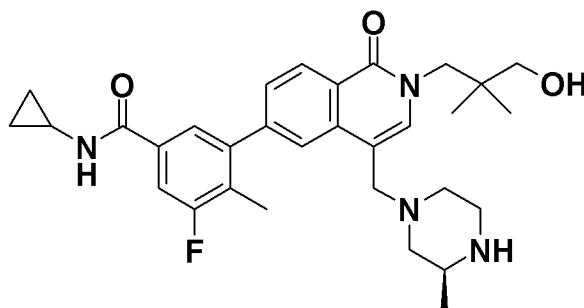
[0703] MS :APCI (+ve) 535 (M+H)⁺

[0704] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72-7.54 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.22-3.76 (m, 4H), 3.24-2.59 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.73-0.65 (m, 2H), 0.59-0.53 (m, 2H)

[0705] 实施例 29

[0706] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

[0707]



[0708] 使用与实施例 26h 类似的方法,由 3-[2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(羟基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 26g, 190mg) 开始,通过相继与甲磺酰氯 (57 μl) 和 (2S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (240mg) 反应,制备副标题化合物,得到标题化合物 (58mg),其为白色固体。

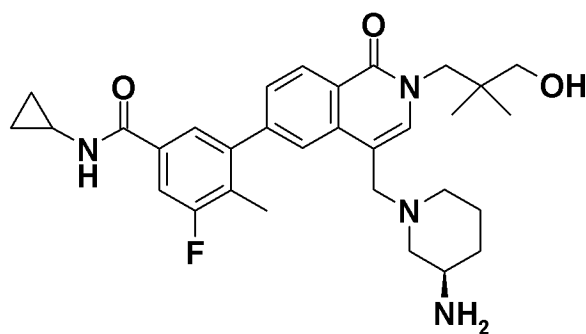
[0709] MS :APCI (+ve) 535 (M+H)⁺

[0710] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.09-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.88-3.42 (m, 8H), 3.17 (s, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.73-0.59 (m, 4H)

[0711] 实施例 30

[0712] 3-[4-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]甲基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0713]



[0714] 在 0℃和氮气气氛中,3-[2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(羟基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 26g,390mg)和三乙胺(0.192ml)于 DCM(15ml)中的溶液用甲磺酰氯(0.059ml)处理。30 分钟后,加入水(15ml),剧烈搅拌混合物并温热至室温。分层,通过使其通过固体 Na_2SO_4 塞并蒸发来干燥有机层。将残余物溶于乙腈(5ml)中,将该溶液的等分液不经进一步纯化即直接用于制备实施例 30 和 31。

[0715] 在室温和氮气气氛中,用上述原液(2ml)处理(3R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg)。将混合物搅拌 18 小时,然后蒸发。将残余物溶于 DCM(3ml)中并用 4M 盐酸的二噁烷溶液(1.9ml)处理。加入甲醇(3ml)得到溶液。10 分钟后,蒸发溶液,残余物在饱和水溶液 NaHCO_3 (20ml)和 DCM(30ml)之间分配。分层,水溶液用 DCM(2x30ml)洗涤。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物,过滤并蒸发,纯化所述粗制产物(SiO_2 色谱法,用 0-7% 7NNH_3 /甲醇于 DCM 中的溶液洗脱)得到标题化合物(63mg),其为白色固体。

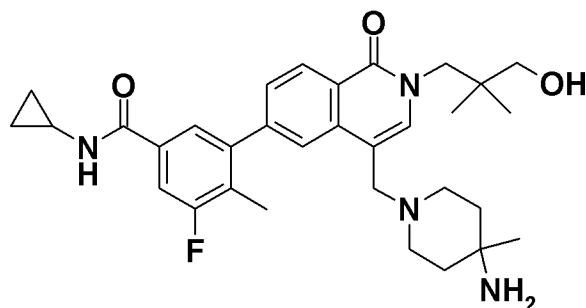
[0716] MS:APCI(+ve) 535 (M+H)⁺

[0717] ¹H NMR δ (CDCl_3) 8.51 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.24 (d, 3H), 2.32-2.06 (m, 1H), 1.83-1.19 (m, 5H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)

[0718] 实施例 31

[0719] 3-{4-[(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)甲基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0720]



[0721] 在室温和氮气气氛中,用实施例 30 描述的原液的等分液(2ml)处理(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(107mg)。将混合物搅拌 18 小时,然后蒸发。将残余物(240mg)溶于 DCM(3ml)中并用 4M 盐酸的二噁烷溶液(1.9ml)处理。加入甲醇(3ml)得到溶液。10 分钟后,蒸发溶液,残余物在饱和水溶液 NaHCO_3 (20ml)和 DCM(30ml)之间分配。分层,水溶

液用 DCM(2x30ml) 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 0-7% 7N NH₃/MeOH 于 DCM 中的溶液洗脱) 得到标题化合物 (86mg), 其为白色固体。

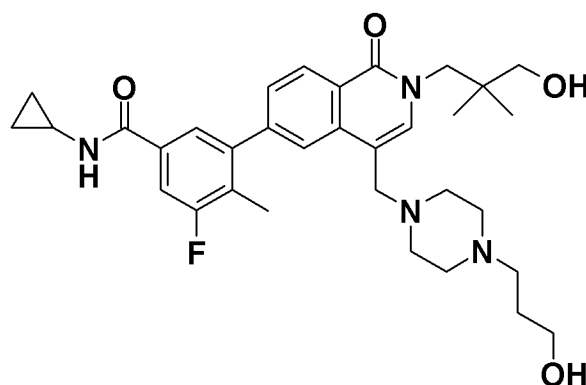
[0722] MS :APCI (+ve) 550 (M+H)⁺

[0723] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.52 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.90 (octet, 1H), 2.52-2.39 (m, 4H), 2.25 (d, 3H), 1.65-1.39 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)

[0724] 实施例 32

[0725] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0726]



[0727] a) 6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-{[4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基]甲基}异喹啉-1(2H)-酮

[0728] 在室温, 将 6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11d, 1.0g)、3-哌嗪-1-基丙-1-醇 (0.315g) 和三乙胺 (0.305ml) 一起在 THF (20ml) 中搅拌 3 小时, 加入 2M NaOH (3mL), 将反应混合物在室温搅拌 16 小时, 酸化 (2M HCl) 并萃取到乙酸乙酯中, 碱化 (饱和水溶液 NaHCO₃) 水层并萃取到乙酸乙酯 (3x20ml) 中, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机物, 过滤并蒸发。将残余物溶于 DMF (10ml) 中, 用碳酸铯 (0.49g) 和 (3-溴-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (0.269g) 处理。在 80°C 和氮气气氛中, 将所得混合物搅拌 72 小时, 冷却, 用饱和盐水 (30ml) 稀释并萃取到乙酸乙酯 (3x30ml) 中, 合并的萃取物用盐水 (3x30ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到副标题化合物 (0.3g)。

[0729] MS :APCI (+ve) 580/581 (M+H)⁺

[0730] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.14 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.47-3.34 (m, 8H), 2.43-2.25 (m, 6H), 1.60-1.49 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 2H), 0.05 (s, 6H)

[0731] b) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0732] 在 80°C 和氮气气氛中, 将 6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-{[4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基]甲基}异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 32a, 1.0g)、N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)

苯甲酰胺 (0.165g)、碳酸钾 (0.143g) 和 Pd-118 (0.034g) 的溶液在 DMF (10ml) 中搅拌 2 小时。冷却反应混合物,用饱和盐水稀释并萃取到乙酸乙酯 (3x30ml) 中,合并的萃取物用盐水 (3x30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发。将残余物溶于 DCM (20ml) 中,用三氟乙酸 (3ml) 处理并在室温搅拌 3 小时,蒸发并通过制备性 HPLC 纯化 (Waters Xbridge 柱,使用 95-5%梯度的 0.2%氨水 / 乙腈作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0.052g),其为固体。

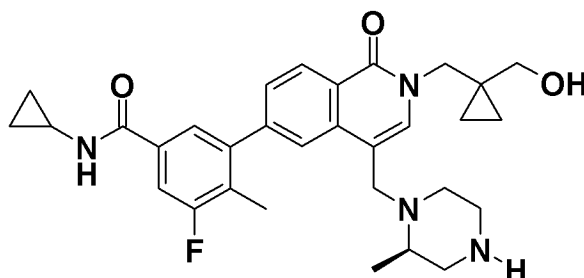
[0733] MS :APCI (+ve) 579 (M+H)⁺

[0734] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.98-4.79 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 7H), 2.30 (t, 2H), 2.26 (d, 3H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.88 (s, 6H), 0.73-0.67 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)

[0735] 实施例 33

[0736] N-环丙基-3-氟-5-(2-([1-(羟基甲基)环丙基]甲基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0737]



[0738] a) (3R)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0739] 将 6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11d, 2.0g)、(3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.946g) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.143ml) 溶于 THF (10ml) 中并在室温和氮气气氛中搅拌 16 小时。反应混合物用甲醇 (10ml) 稀释并用氢氧化钠 (0.35g) 处理,在室温搅拌 1 小时后,加入水 (200ml),将反应混合物萃取到乙酸乙酯 (250ml) 中。干燥 (MgSO₄) 分离的有机层,过滤并蒸发,纯化残余物 (SiO₂ 色谱法,用乙酸乙酯洗脱),得到副标题化合物 (0.75g),其为固体。

[0740] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11.35 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.45-2.97 (m, 5H), 2.25-1.97 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.14 (d, 3H)

[0741] b) N-环丙基-3-氟-5-(2-([1-(羟基甲基)环丙基]甲基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0742] 在氮气气氛中,将 (3R)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 33a, 0.75g)、甲磺酸 [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]环丙基]甲基酯 (0.56g) 和碳酸铯 (1.68g) 一起在 DMF (15ml) 中在 80 °C 搅拌 2 小时,冷却,用水 (100ml) 稀释并萃取到乙酸乙酯 (3x20ml) 中,合并的有机物用饱和盐水 (3x20ml) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发。将残余物溶于 DMF (10ml) 中,用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺

(0.165g)、碳酸钾 (0.143g) 和 Pd-118 (0.034g) 处理,将所得混合物一起在 80℃ 和氮气气氛中搅拌 2 小时,冷却,用饱和盐水稀释并萃取到乙酸乙酯 (3x30ml) 中,合并的萃取物用盐水 (3x30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发。将残余物溶于 DCM (20ml) 中,用三氟乙酸 (3ml) 处理,在室温搅拌 3 小时,蒸发并通过制备性 HPLC 纯化 (Waters Xbridge 柱,使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水 / 乙腈作为洗脱剂) 得到标题化合物 (0.057g) 其为固体。

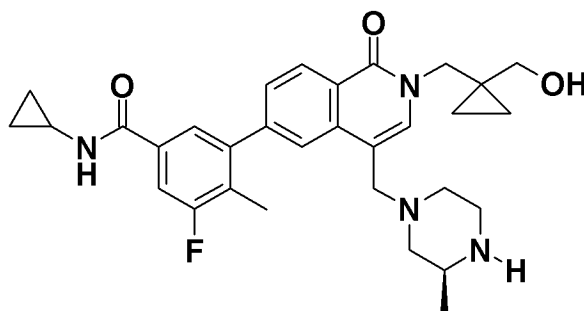
[0743] MS :APCI (+ve) 533 (M+H)⁺

[0744] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.53 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71-7.53 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.26-3.13 (m, 4H), 3.04 (d, 1H), 2.91-2.59 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 0.90-0.79 (m, 1H), 0.76-0.62 (m, 4H), 0.59-0.53 (m, 2H), 0.46-0.38 (m, 2H)

[0745] 实施例 34

[0746] N-环丙基-3-氟-5-(2-([1-(羟基甲基)环丙基]甲基)-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0747]



[0748] a) (2S)-4-([6-溴-1-氧代-2-(苯磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0749] 通过实施例 11e 的方法制备副标题化合物,使用 (S)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯和 6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11d)。

[0750] ¹H NMR δ (CDCl₃) 10.03-9.90 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68-7.48 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.60-3.36 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.86-2.62 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.21 (d, 3H)

[0751] b) (2S)-4-([6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0752] 在氮气气氛中, (2S)-4-([6-溴-1-氧代-2-(苯磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-4-基]甲基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 34a, 3.2g) 溶于 DMF (20ml) 中的溶液用氢氧化钠 (0.444g) / 水 (20ml) 处理。将所得混合物在 20℃ 搅拌 2 小时。反应混合物用水 (20ml) 稀释,用乙酸乙酯 (25ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物,过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法,用 100% 乙醚洗脱)。蒸干纯馏分,得到副标题化合物 (0.780g) 其为固体。

[0753] MS :APCI (+ve) 438 (M+H)⁺

[0754] c) [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]甲基)环丙基]甲醇

[0755] 在 0℃ 和氮气气氛中,环丙烷-1,1-二基二甲醇 (3.7g) 溶于乙二醇二甲醚 (50ml) 中的溶液用 60% 氢化钠 (1.449g) 处理。将所得混合物在 20℃ 搅拌 1 小时,用叔丁基氯二

甲基硅烷 (5.46g) 处理并在室温搅拌过夜。反应混合物用水 (250ml) 稀释, 用乙酸乙酯 (2x250ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 100% DCM 洗脱)。蒸干纯馏分, 得到副标题化合物 (5.50g), 其为油状物。

[0756] ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.65-3.51 (m, 4H), 2.79-2.65 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 9H), 0.54-0.40 (m, 4H), 0.14-0.03 (m, 6H)

[0757] d) 甲磺酸 [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]环丙基]甲基酯

[0758] 在 0°C, 将 [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]环丙基]甲醇 (实施例 34c, 5.37g) 溶于 DCM (20ml) 中的溶液用三乙胺 (6.92ml) 处理, 然后在氮气气氛中加入甲磺酰氯 (2.321ml)。将所得混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。反应混合物用水 (100ml) 稀释, 用 DCM (250ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 50% 异己烷 / 乙醚洗脱)。蒸干纯馏分, 得到副标题化合物 (5.37g), 其为油状物。

[0759] ¹H NMR δ (CDCl₃) 4.18-4.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.86-2.73 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

[0760] e) N-环丙基-3-氟-5-(2-[1-(羟基甲基)环丙基]甲基)-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0761] 在氮气气氛中, (2S)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基]-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 34b, 0.26g) 溶于 DMF (5ml) 中的溶液用甲磺酸 [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基]环丙基]甲基酯 (实施例 34d, 0.351g) 和碳酸铯 (0.582g) 处理。将所得混合物在 75°C 搅拌 3 小时。混合物用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺 (0.266g) 和 Pd-118 (0.019g) 处理, 然后在 80°C 加热 1 小时。反应混合物用水 (250ml) 稀释, 用乙酸乙酯 (250ml) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并蒸发。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 100% 乙酸乙酯洗脱)。蒸干 [(2S)-4-[(6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-[1-(羟基甲基)环丙基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基]-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯] 的纯馏分。混合物用三氟乙酸 / DCM (1 : 1, 10ml) 处理并在室温搅拌 1 小时。蒸干混合物, 将粗制物溶于乙腈 (25ml) 中并负载在 10g SCX 柱上。用乙腈 (50ml) 充分洗涤杂质并丢弃。产物用 1N 甲醇氨 (100ml) 洗脱并真空蒸发。通过制备性 HPLC 纯化所述产物 (XBridge 柱, 使用 95-40% 梯度的 0.1% 氨水 / 乙腈作为洗脱剂)。蒸发馏分得到标题化合物 (0.050g)。

[0762] MS : APCI (+ve) 533 (M+H)⁺

[0763] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.11 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.48-2.12 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.14 (t, 1H), 0.47 (d, 3H), 0.31-0.24 (m, 4H), 0.18-0.11 (m, 2H), 0.05-0.02 (m, 2H)

[0764] 使用与实施例 34 描述的方法类似的方法, 先后用 6-溴-4-(溴甲基)-2-(苯磺酰基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 11d)、合适的胺 (对于 Y) 和合适的烷基化剂 (对于 R1) 制备以下实施例 35 至 37 (表 3)。

[0765] 实施例 35

[0766] N-环丙基-3-氟-5-(2-[3-羟基-2-(羟基甲基)丙基]-4-[(3S)-3-甲基哌

嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0767] 实施例 36

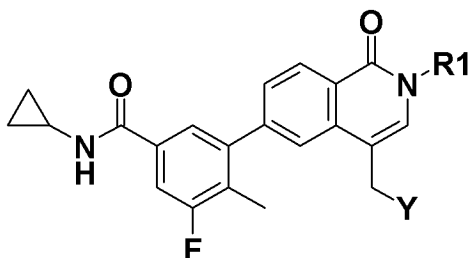
[0768] N-环丙基-3-氟-5-(2-[3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙基]-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0769] 实施例 37

[0770] N-环丙基-3-氟-5-(2-[2-(羟基甲基)-2-甲基丁基]-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0771] 表 3

[0772]



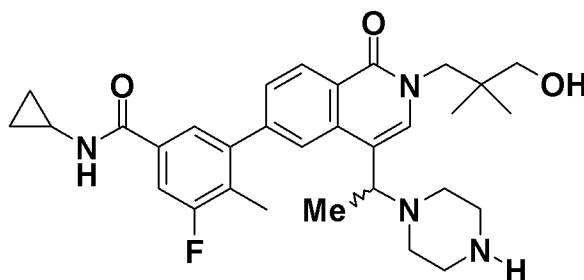
[0773]

实施例	R1	Y	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆), 除非指出
35			537	8.57(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.42(s, 1H), 4.58-4.51(m, 2H), 4.04-3.91(m, 2H), 3.49-3.39(m, 6H), 2.89-2.53(m, 5H), 2.21(s, 3H), 2.09-1.99(m, 1H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.55(t, 1H), 0.88(d, 3H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.61-0.52(m, 2H)
36			551	8.56-8.49(m, 1H), 8.37(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.57(d, 1H), 7.44(s, 1H), 4.78-4.69(m, 2H), 4.00-3.91(m, 2H), 3.56-3.47(m, 2H), 3.29-3.15(m, 5H), 3.01-2.66(m, 5H), 2.28(s, 3H), 0.99(d, 2H), 0.86-0.80(m, 6H), 0.73-0.66(m, 2H), 0.60-0.53(m, 2H)
37			535	8.56-8.49(m, 1H), 8.35(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.69-7.64(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.40(s, 1H), 4.83(t, 1H), 3.96-3.88(m, 2H), 3.50(s, 2H), 3.15(s, 2H), 2.90-2.82(m, 1H), 2.69-2.62(m, 4H), 2.38-2.30(m, 4H), 2.28(s, 3H), 1.40-1.20(m, 2H), 0.87(t, 3H), 0.79(s, 3H), 0.72-0.66(m, 2H), 0.59-0.54(m, 2H)

[0774] 实施例 38

[0775] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(1-(哌

嗪-1-基)-乙基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺外消旋体
[0776]



[0777] a) 6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(1-羟基乙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0778] 在 0℃, 将甲基氯化镁 (3M 于 THF 中) (0.89ml) 滴至 6-溴-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲醛 (实施例 26d, 1.10g) 于 THF (15ml) 中的溶液中。从冷却浴中移出反应混合物并使其搅拌 1 小时。用饱和氯化铵溶液 (10ml) 淬灭反应并在乙酸乙酯 (30ml) 和水 (30ml) 之间分配。分离有机物, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到副标题化合物 (1.10g), 其为黄色固体。

[0779] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.12 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.90 (五重峰, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.37 (d, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.79 (d, 6H), 0.00 (s, 6H)

[0780] b) 6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(1-羟基乙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0781] 在 0℃, 将甲磺酰氯 (0.22ml) 加至 6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(1-羟基乙基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 38a, 1.10g) 和三乙胺 (0.82ml) 于 DCM (15ml) 中的溶液中。将溶液在 0℃ 搅拌 10 分钟, 然后在室温搅拌 1 小时, 接着加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.88g), 将反应混合物搅拌 3 小时, 然后减压除去挥发物。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 10 至 20% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.51g), 其为白色固体。

[0782] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.57 (q, 1H), 3.42-3.34 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (d, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (d, 6H), 0.09 (s, 6H)

[0783] c) 4-(1-{2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0784] 通过实施例 26e 的方法使 6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-4-(1-羟基乙基)异喹啉-1(2H)-酮 (实施例 38b, 0.50g) 与 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺 (0.301g) 反应, 得到副标题化合物 (0.30g), 其为黄色油状物。

[0785] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.52 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.24 (d, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (d, 3H),

0.97 (d, 9H), 0.95 (d, 6H), 0.87 (td, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H), 0.10 (t, 6H)。

[0786] d) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺外消旋体

[0787] 将 4-(1-{2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例 38c, 80mg) 于 4M HCl 的二噁烷溶液(1ml) 和乙醇(3ml) 中的溶液在室温搅拌过夜, 然后真空除去挥发物。将粗制物溶于甲醇(2ml) 中并负载在 10g SCX 柱上。用甲醇(50ml) 充分洗涤杂质并丢弃。用 1N 甲醇氨(50ml) 洗涤产物并真空蒸发, 得到标题化合物(58mg)。

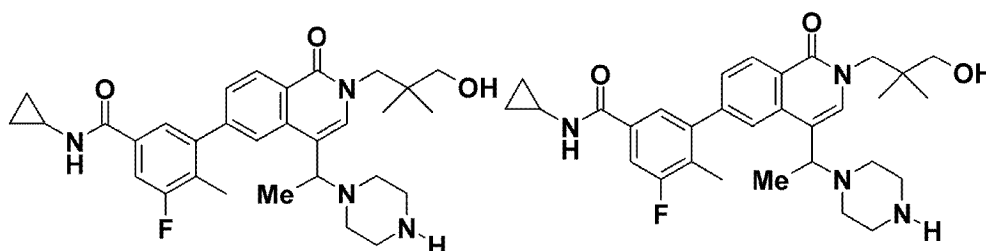
[0788] MS: APCI(+ve) 535 (M+H)⁺

[0789] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.08 (q, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.17 (d, 2H), 3.11 (d, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.24 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)

[0790] 实施例 39 和实施例 40

[0791] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺-对映异构体 1 和对映异构体 2

[0792]



[0793] 对映异构体 1 : 对映异构体 2

[0794] 通过超临界流体色谱法(SFC) (250x20mm Chiralpak IA, 在 40°C, 使用 40% 异丙醇于超临界 CO₂ 中 : 0.1% 二乙胺, 流速为 50ml/ 分钟 (压力为 135 巴), 运行时间为 14 分钟) 分离 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺外消旋体 (实施例 38, 49mg), 得到经分离的标题化合物 (分别为对映异构体 1 (10mg) 和对映异构体 2 (10mg)), 其为白色固体。

[0795] 异构体 1 :

[0796] MS: APCI(+ve) 535 (M+H)⁺

[0797] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.14 (dd, 2H), 2.85 (双六重峰, 1H), 2.70-2.58 (m, 4H), 2.47-2.30 (m, 4H), 2.24 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.69 (td, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)。

[0798] 异构体 2 :

[0799] MS: APCI(+ve) 535 (M+H)⁺

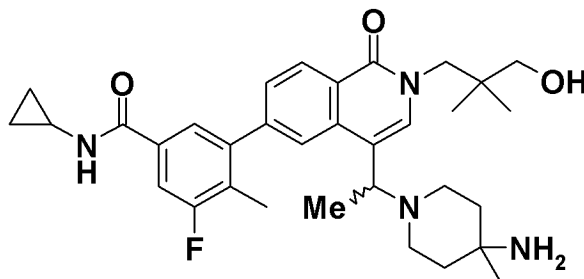
[0800] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.53 (dd,

1H), 7.35 (s, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.76 (q, 1H), 3.14 (dd, 2H), 2.85 (dq, 1H), 2.70-2.30 (m, 8H), 2.24 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.69 (td, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)。

[0801] 实施例 41

[0802] 3-{4-[1-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0803]



[0804] a) 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-(1-羟基乙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0805] 通过实施例 38a 的方法使 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-甲酰基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 26f, 1.10g) 与甲基氯化镁 (3M in THF) (1.62ml) 反应, 得到副标题化合物 (1.10g), 其为黄色固体。

[0806] MS :APCI (+ve) 581 (M+H)⁺

[0807] b) 3-{4-[1-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)乙基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0808] 在 0°C, 将甲磺酰氯 (0.18ml) 加至 3-[2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-4-(1-羟基乙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 41a, 1.1g) 和三乙胺 (0.66ml) 于 DCM (9ml) 中的溶液中。将溶液 (总体积为 11ml) 搅拌 10 分钟, 然后在室温搅拌 1 小时, 得到原液 (11ml)。将该原液的等分液不经进一步纯化即直接用于制备实施例 41-45。

[0809] 将 (4-甲基哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (74mg) 于 DCM (1ml) 中的溶液加至上述原液的 1ml 等分液中, 将反应混合物搅拌 20 小时。加入 4M HCl 的二噁烷溶液 (1ml), 使反应混合物再搅拌 20 小时。真空除去挥发物, 将所述粗制物溶于甲醇 (2ml) 中并负载至 10g SCX 柱上。用甲醇 (75ml) 彻底洗涤杂质并丢弃。产物用 1N 甲醇氨 (75ml) 洗涤并真空蒸发。通过制备性 HPLC 纯化 (Gemini-NXC18 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.1% 氨水 / 甲醇作为洗脱剂) 得到标题化合物 (10mg), 其为固体。

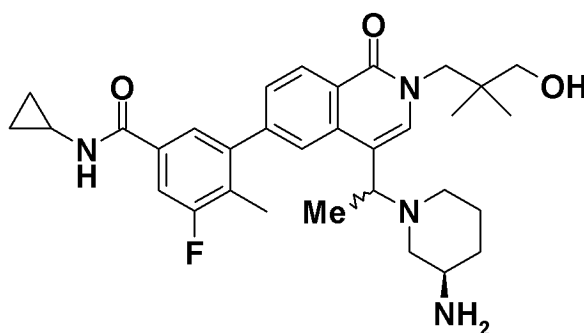
[0810] MS :APCI (+ve) 563 (M+H)⁺

[0811] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.94 (dd, 2H), 3.84 (q, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.17 (s, 1H), 3.11 (d, 2H), 2.85 (sextet, 1H), 2.60-2.32 (m, 4H), 2.23 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.69 (td, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)

[0812] 实施例 42

[0813] 3-[4-{1-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]乙基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧

代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
[0814]



[0815] 通过实施例 41b 的方法由 (3R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (69mg) 和 1ml 原液等分液 (实施例 41b) 制备标题化合物, 得到标题产物 (7mg), 其为固体。

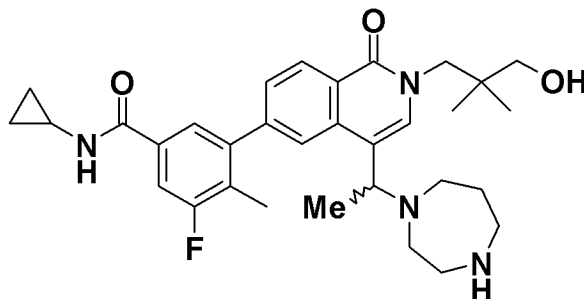
[0816] MS :APCI (+ve) 549 (M+H)⁺

[0817] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.53 (t, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.22 (t, 3H), 2.15 (t, 1H), 1.98 (t, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)

[0818] 实施例 43

[0819] N-环丙基-3-{4-[1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0820]



[0821] 通过实施例 41b 的方法由 1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (69mg) 和 1ml 原液等分液 (实施例 41b) 制备标题化合物, 得到标题化合物 (13mg) 其为固体。

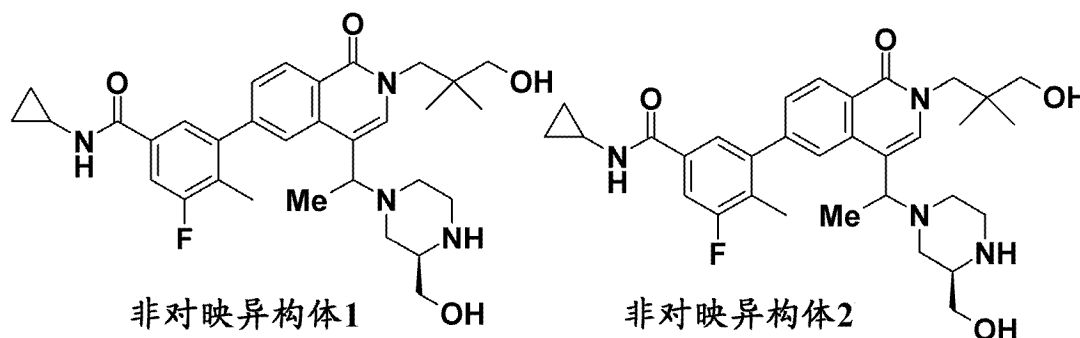
[0822] MS :APCI (+ve) 549 (M+H)⁺

[0823] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.53 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.19 (q, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 5H), 2.21 (d, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 0.88 (d, 6H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)

[0824] 实施例 44 (非对映异构体 1) 和 45 (非对映异构体 2)

[0825] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{1-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]乙基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0826]



[0827] 通过实施例 41b 的方法使 (2R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.41g) 与 8ml 原液等分液 (实施例 41b) 反应得到粗制产物, 其为外消旋体 (60mg)。通过制备性 HPLC (Chiralpak AD (10x250mm) 柱, 使用含有 0.1% 二乙胺的 90 : 10 = 异己烷 : 乙醇作为洗脱剂) 或通过制备性 SFC (Chiralpak IA (20x250mm) 柱, 使用含有 0.1% 二乙胺的 30% 异丙胺作为洗脱剂) 纯化所述粗制产物。蒸干相关馏分得到分离的标题化合物 : 非对映异构体 1 (16mg) 和非对映异构体 2 (10mg), 其为白色固体。

[0828] 非对映异构体 1 :

[0829] MS : APCI (+ve) 565 (M+H)⁺

[0830] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.17 (d, 2H), 3.11 (d, 2H), 2.88-2.68 (m, 4H), 2.24 (d, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)

[0831] 非对映异构体 2 :

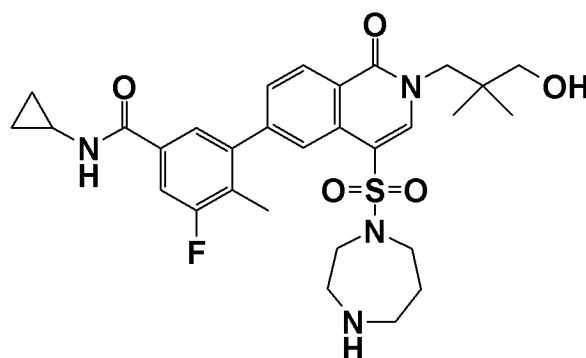
[0832] MS : APCI (+ve) 565 (M+H)⁺

[0833] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.17 (d, 2H), 3.11 (d, 2H), 2.89-2.75 (m, 4H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.24 (d, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.31 (d, 3H), 0.87 (d, 6H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)

[0834] 实施例 46

[0835] N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0836]



[0837] a) 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯

[0838] 将 6-溴异喹啉-1(2H)-酮 (10g) 于氯化磺酰 (29.9ml) 中的溶液在 90℃ 加热 2 小时。加入氯化磺酰 (29.9ml), 将反应混合物倒在冰上 (小心!)。过滤所得固体, 用水洗涤, 真空干燥 (25℃), 得到副标题化合物, 其为米色固体 (12.31g)。

[0839] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 9.68 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H)

[0840] b) 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[0841] 向 1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (0.621g) 和三乙胺 (0.864ml) 于 THF (12ml) 中的溶液中滴加 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯 (实施例 46a, 1g) 于 THF (20ml) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。减压浓缩所得溶液, 用 2M HCl 酸化并萃取到乙酸乙酯中。干燥 (MgSO_4) 合并的有机物, 过滤并减压蒸发, 得到副标题化合物 (1.097g), 将其不经进一步纯化即使用。

[0842] MS :APCI (-ve) 486/8 (M-H) $^-$

[0843] c) 4-{[6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[0844] 在氮气气氛中, 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (实施例 46b, 0.082g) 溶于 DMF (2ml) 中的溶液用碳酸铯 (0.110g) 和 (3-溴-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (0.057g) 处理。将所得混合物在 100℃ 搅拌 6 小时。冷却的反应混合物用水 (300ml) 稀释并用乙醚 (300mlx3) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机物, 过滤并蒸发。纯化所述粗制产物 (SiO_2 色谱法, 先后用 30% 乙醚/异己烷洗脱和 50% DCM/异己烷洗脱), 得到副标题化合物, 其为黄色固体 (83mg), 将其不经进一步分析即用于下一步骤中。

[0845] d) 4-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[0846] 在氮气气氛中, 4-{[6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (实施例 46c, 83mg) 于 DMF (2ml) 中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺 (39mg)、Pd-118 (2.4mg) 和碳酸钾 (33mg) 处理。将所得混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。冷却的反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。水溶液用乙酸乙酯 (2x100ml) 萃取。合并的有机物用水 (3x100ml)、盐水 (3x100ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压蒸发。纯化所述粗制产物 (SiO_2 色谱法, 用 50% 乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.055g)。

[0847] MS :APCI (+ve) 699/700/701 (M+H-BOC) $^+$

[0848] e) N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0849] 向 4-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)-1,

4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(实施例 46d, 0.055g) 于 DCM(4ml) 中的溶液中加入三氟乙酸(1ml), 将反应混合物在室温搅拌过夜。加入甲苯(6ml), 真空除去挥发物(重复三次)。将残余物溶于甲醇中并通过 SCX 纯化(用甲醇冲洗(针对杂质), 和用 0.7N 甲醇氨洗脱产物)。通过制备性 HPLC 纯化(Phenomenex Gemini 柱, 使用 95-5%梯度的 0.2%三氟乙酸水溶液/乙腈作为洗脱剂), 蒸发溶剂并用乙醚研磨得到标题化合物(0.011g), 其为白色固体。

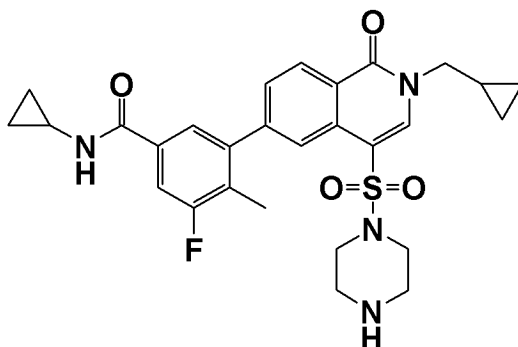
[0850] MS :APCI(+ve) 585 (M+H)⁺

[0851] ¹H NMR δ (CD₃OD) 8.54 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.88 (双五重峰, 1H), 2.27 (d, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.05 (t, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.70-0.63 (m, 2H)

[0852] 实施例 47

[0853] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0854]



[0855] a) 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0856] 向哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.67g)和三乙胺(1.0ml)于 THF(20ml)中的溶液滴加 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯(实施例 46a, 1.16g)于 THF(30ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。将该反应混合物与另一份相似的反应混合物(规模:0.119g 磺酰氯)合并, 减压浓缩所得溶液, 用 2M HCl 酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。合并有机物, 干燥(MgSO₄), 过滤并减压蒸发, 得到副标题化合物(1.70g)。

[0857] MS :APCI(-ve) 470/4 (M-H)⁻

[0858] b) 4-[(6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0859] 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例 47a, 1.70g)于 1-甲基-2-吡咯烷酮(10ml)中的溶液用(溴甲基)环丙烷(0.41ml)和碳酸钾(0.796g)处理。将所得混合物在 70℃搅拌过夜。冷却的反应混合物在水(250ml)和乙酸乙酯之间分配。分离有机物, 水溶液用更多的乙酸乙酯萃取。合并的有机物用水(2x200ml)和盐水(100ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸干。纯化残余物(SiO₂ 色谱法, 先后用 10%乙酸乙酯/异己烷和 50%乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到副标题化合物(0.890g), 其为浅黄色固体。

[0860] MS :APCI(+ve) 426 (M+H-BOC)⁺

[0861] ^1H NMR δ (CDCl_3) 8.34-8.30 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 10H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 2H)

[0862] c) 4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基} 磺酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0863] 4-{[6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基] 磺酰基} 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 47b, 0.890g) 于 DMF (10ml) 中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基) 苯甲酰胺 (0.491g)、Pd-118 (0.030g) 和碳酸钾 (0.425g) 处理。将混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。冷却的反应混合物用水 (100ml) 稀释, 萃取到乙酸乙酯 (3x100ml) 中。合并的有机萃取物用盐水 (3x100ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。纯化所述粗制产物 (SiO_2 色谱法, 用 10% 乙酸乙酯 / DCM 洗脱), 得到副标题化合物 (0.713g), 其为米色泡沫, 将其不经分析即使用。

[0864] d) N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0865] 向 4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基} 磺酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 47c, 0.141g) 溶于 DCM (10ml) 中的溶液中加入三氟乙酸 (0.5ml)。将反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物通过 SCX 纯化 (用甲醇冲洗 (针对杂质), 并用 0.7N 甲醇氨洗脱产物)。通过制备性 HPLC 纯化 (Xbridge 柱, 使用 95-5% 梯度的氨水 / 乙腈作为洗脱剂), 然后减压浓缩得到白色固体。将该固体与来自另一反应混合物的物质 (规模: 0.097g 起始物质) 合并得到标题化合物 (0.034g), 其为白色固体。

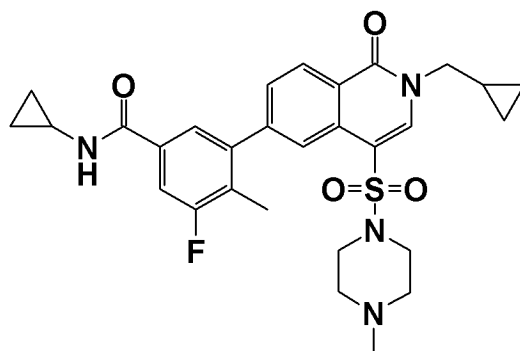
[0866] MS : APCI (+ve) 539 (M+H) $^+$

[0867] ^1H NMR δ (CD_3OD) 8.56-8.46 (m, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.69-7.55 (m, 3H), 4.05 (d, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 2.91-2.70 (m, 5H), 2.28-2.18 (m, 3H), 1.46-1.27 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.87-0.74 (m, 2H), 0.71-0.57 (m, 4H), 0.56-0.46 (m, 2H)

[0868] 实施例 48

[0869] N-环丙基-3-{2-(环丙基甲基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0870]



[0871] 将乙酸 (3 滴) 加至 N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌嗪-1-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 47d, 0.047g) 和低聚甲

醛 (7.9mg) 于 1,2-二氯乙烷 (1ml) 中的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (18.5mg), 将反应混合物在室温搅拌 1 小时。加入 DCM (10ml), 溶液用水 (3x10ml) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并减压浓缩, 然后通过制备性 HPLC 纯化 (Xbridge 柱, 使用 95-5% 梯度的三氟乙酸水溶液 / 乙腈), 然后蒸干。使产物通过离子交换柱 (通过 Polymer Laboratories 的 StratoSpheres™ SPE PL-HC03 MP SPE, 用甲醇洗脱), 用乙醚研磨后得到标题化合物 (0.032g), 其为白色固体。

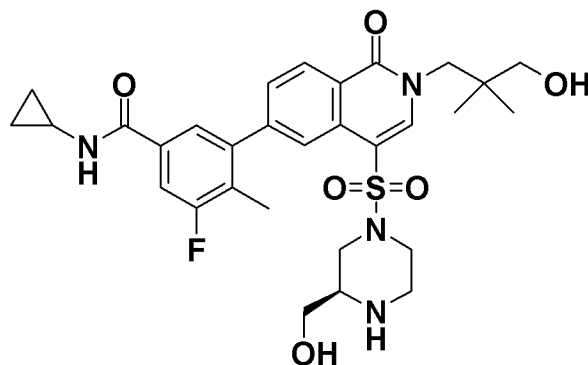
[0872] MS: APCI (+ve) 553 (M+H)⁺

[0873] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.40 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.54 (dd, 1.5Hz, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.20 (t, 4H), 2.92 (双六重峰, 1H), 2.41 (t, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (d, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.84 (td, 2H), 0.70-0.63 (m, 4H), 0.49-0.43 (m, 2H)

[0874] 实施例 49

[0875] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]磺酰基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0876]



[0877] a) (2R)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0878] 向 (2R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.479g) 和三乙胺 (0.618ml) 于 THF (6ml) 中的溶液中滴加 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯 (实施例 46a, 0.715g) 于 THF (10ml) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。减压浓缩所得溶液, 然后加入水并萃取到乙酸乙酯中。干燥 (MgSO₄) 合并的有机物, 过滤并减压蒸发。用乙酸乙酯研磨, 得到副标题化合物 (0.855g)。

[0879] MS: APCI (-ve) 500/504 (M-H)⁻

[0880] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.34 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.63 (d, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.84 (td, 2H), 1.44 (s, 9H)

[0881] b) (2R)-4-[(6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0882] (2R)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 49a, 0.855g) 溶于 DMF (20ml) 中的溶液用 (3-溴-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (0.718g) 和碳酸铯 (1.109g) 处理。将反应混合物在 110°C

加热 107 小时。冷却反应混合物并在乙酸乙酯和盐水之间分配。有机物用盐水 (x3) 洗涤,干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发得到粗制产物。纯化该粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 先后用 100% DCM 和 10-50% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.580g)。

[0883] MS :APCI (+ve) 602 (M+H-BOC)⁺

[0884] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.31 (d, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 6H), 3.70 (d, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.14 (td, 1H), 2.85-2.63 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.93 (s, 6H), 0.10 (s, 4H)。

[0885] c) (2R)-4-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0886] (2R)-4-{{6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 49b, 0.58g) 于 DMF (10ml) 中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺 (0.263g), Pd-118 (0.016g) 和碳酸钾 (0.228g) 处理。将所得混合物在 75℃ 搅拌 6 小时。减压浓缩冷却的反应混合物, 然后纯化 (SiO₂ 色谱法, 负载在 DCM 中, 先后用异己烷 (100ml)、DCM (200ml) 和 10-100% 梯度的乙酸乙酯 / 异己烷冲洗), 得到副标题化合物 (0.537g)。

[0887] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.53 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 2.08 (dd, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.24 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H), 0.11 (s, 6H)

[0888] d) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-{[(8aR)-3-氧代四氢[1,3]噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基}磺酰基]-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0889] 将 (2R)-4-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (实施例 49c, 0.537g) 溶于 DCM (10ml) 中并用三氟乙酸 (3ml) 处理。反应混合物用甲苯 (5ml) 稀释并减压蒸发。

[0890] MS :APCI (+ve) 627 (M+H)⁺

[0891] e) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基}磺酰基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0892] 将 2N NaOH 水溶液 (2ml) 加至 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-{[(8aR)-3-氧代四氢[1,3]噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(1H)-基}磺酰基]-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 49d, 0.291g) 于甲醇 (2ml) 中的溶液中, 将混合物在 90℃ 搅拌 45 分钟。反应混合物用乙酸中和, 减压除去挥发物, 然后在水和 DCM 之间分配。分离有机层, 进一步萃取水溶液 (2x), 干燥合并的有机物 (MgSO₄), 过滤并蒸发。通过 SCX 纯化残余物 (用甲醇洗脱以除去杂质, 然后用甲醇氨冲洗以洗脱产物)。通过制备

性 HPLC 进一步纯化 (Xbridge 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.3% 氨水 / 乙腈), 加压蒸发溶剂并用乙醚研磨, 得到标题化合物 (0.059g)。

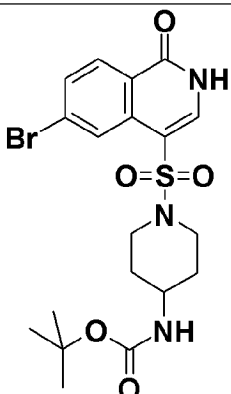
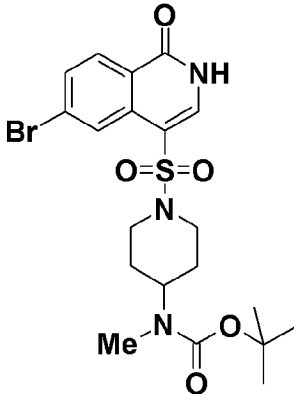
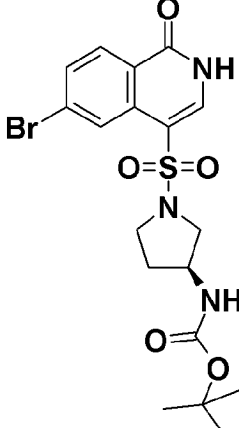
[0893] MS :APCI (+ve) 601 (M+H)⁺

[0894] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.53 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (d, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.29-1.17 (m, 1H), 1.04 (d, 6H), 0.89 (d, 2H), 0.68-0.60 (m, 2H)

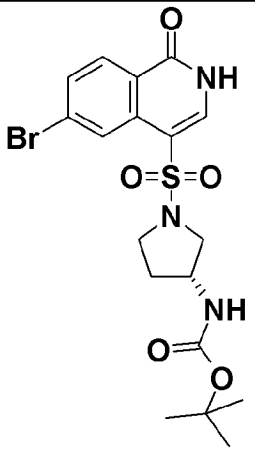
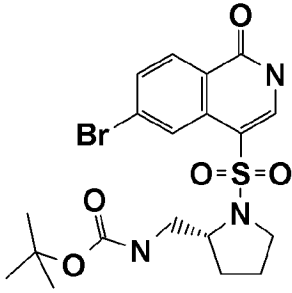
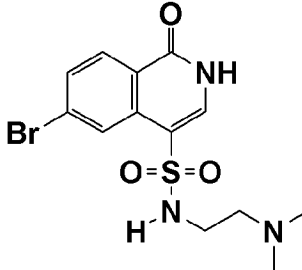
[0895] 使用实施例 46b 的方法, 由 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯 (实施例 46a) 和合适的胺制备以下中间体磺酰胺 (表 4)。

[0896] 表 4

[0897]

命名	结构	MS m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) , 除非指出
{1-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 484/488 (M-H) ⁻	8.24-8.22(m, 1H), 8.19(d, 1H), 7.86-7.83(m, 1H), 7.81(dd, 1H), 3.59-3.50(m, 2H), 2.86-2.77(m, 2H), 1.91(s, 2H), 1.78-1.70(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.33-1.21(m, 2H)
{1-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]哌啶-4-基}甲基氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 498/502 (M-H) ⁻	
{(3S)-1-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 470/472 (M-H) ⁻	

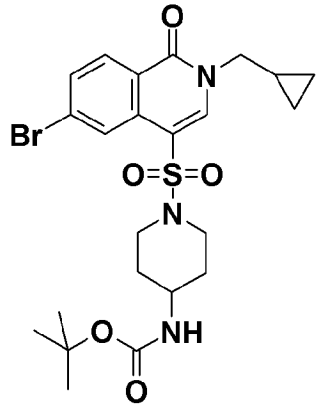
[0898]

{(3 <i>R</i>)-1-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 470/472 (M-H) ⁻	
{{(2 <i>R</i>)-1-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]吡咯烷-2-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 485(M-H) ⁻	(CDCl ₃) 8.48(s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.72(dd, 1H), 4.90-4.84(m, 1H), 3.47-3.23(m, 4H), 1.95-1.49(m, 4H), 1.45-1.39(m, 9H)
6-溴-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺		APCI(+ve) 375(M+H) ⁺	(CDCl ₃) 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.04(s, 1H), 7.73(dd, 1H), 2.98-2.94(m, 2H), 2.34-2.29(m, 2H), 2.06(s, 6H)

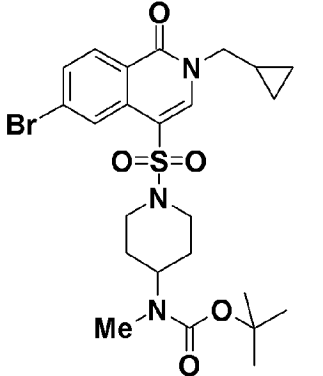
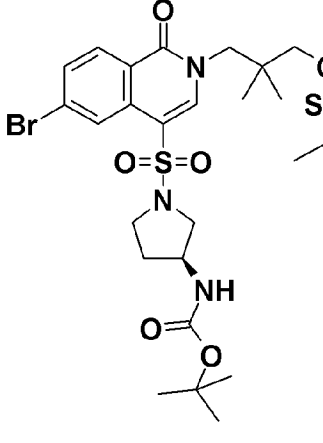
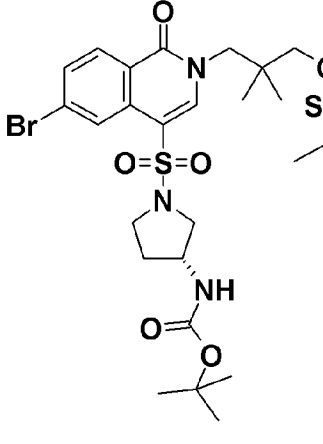
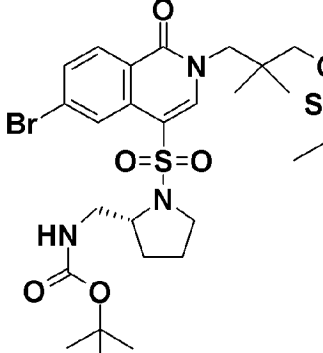
[0899] 使用实施例 46-49 描述的方法制备以下中间体 (表 5)。

[0900] 表 5

[0901]

命名	结构	MS m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆) 除非指出
(1-{[6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯			(CDCl ₃) 8.32(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68(dd, 1H), 4.48-4.39(m, 1H), 3.91(d, 2H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.00(s, 1H), 2.92-2.85(m, 3H), 2.72(s, 2H), 1.66(s, 9H), 1.33-1.21(m, 1H), 0.70-0.62(m, 2H), 0.47-0.40(m, 2H)

[0902]

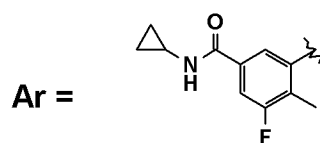
(1-{[6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}哌啶-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 454(M+H-B OC)⁻	
[(3<i>S</i>)-1-{[6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 573(M+H-B OC)⁻	
[(3<i>R</i>)-1-{[6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 672(M-H)⁻	
{[(2<i>R</i>)-1-{[6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}吡咯烷-2-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 587(M+H-B OC)⁻	

[0903]

6-溴-2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺		APCI(+ve) 574/576(M+H) ⁺	(CDCl ₃) 8.35-8.28(m, 2H), 8.15(s, 1H), 7.67(d, 1H), 4.05(s, 2H), 3.32(s, 2H), 2.94-2.87(m, 2H), 2.30(t, 2H), 2.04(s, 6H), 1.26(s, 6H), 0.94(d, 9H), 0.10(d, 6H)
6-溴-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰胺(通过用三氟乙酸对上面表中 TBS 类似物脱保护来制备)		APCI(-ve) 458/462(M-H) ⁻	
4-{[6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]磺酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 442(M+H-B OC) ⁺	(CDCl ₃) 8.32(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.13(s, 1H), 7.70-7.64(m, 1H), 3.91(d, 2H), 3.57-3.46(m, 4H), 3.46-3.34(m, 4H), 2.08-1.91(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.33-1.21(m, 1H), 0.70-0.62(m, 2H), 0.47-0.41(m, 2H).

[0904] 使用实施例 46-49 描述的方法制备以下中间体(表 6)。

[0905]

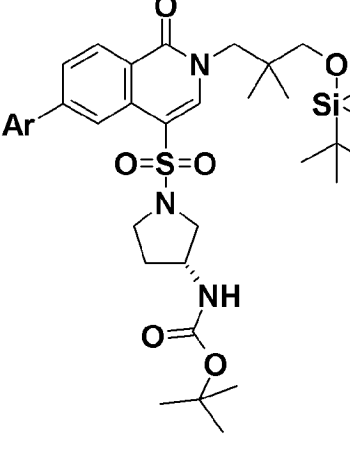
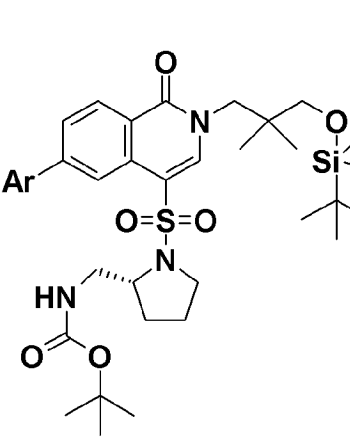
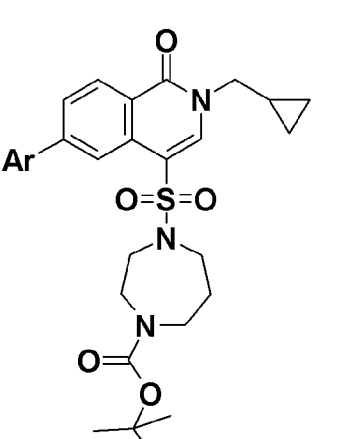


[0906] 表 6

[0907]

命名	结构	MS m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆) 除非指出
[1-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 651(M ⁻ H) ⁻	8.57-8.54(m, 1H), 8.43(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.73-7.67(m, 2H), 7.63(s, 1H), 6.88-6.83(m, 1H), 4.01(d, 2H), 3.62-3.53(m, 2H), 2.90-2.75(m, 3H), 2.19(d, 3H), 1.79-1.70(m, 2H), 1.40-1.25(m, 11H), 0.72-0.65(m, 2H), 0.60-0.50(m, 4H), 0.47-0.42(m, 2H)
[1-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)哌啶-4-基]甲基氨基甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 665(M ⁻ H) ⁻	
[(3S)-1-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 685(M+H-BOC) ⁺	(CD ₃ OD) 8.38(d, 1H), 8.17-8.14(m, 2H), 7.55-7.48(m, 3H), 4.03(d, 2H), 3.93-3.85(m, 1H), 3.40-3.33(m, 2H), 3.32-3.29(m, 2H), 3.05-2.99(m, 1H), 2.75(d 五重峰, 1H), 2.61-2.49(m, 1H), 2.15(d, 3H), 2.08-1.95(m, 1H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.22(s, 9H), 1.09(s, 6H), 0.88-0.83(m, 9H), 0.72-0.66(m, 2H), 0.56-0.50(m, 2H), 0.00(s, 6H)

[0908]

[(3<i>R</i>)-1-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 785(M+H)⁺	(CDCl₃) 8.50(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.17-8.14(m, 1H), 7.52-7.46(m, 3H), 4.17-4.03(m, 4H), 3.54-3.32(m, 7H), 2.96-2.86(m, 1H), 2.26-2.16(m, 4H), 1.30(s, 9H), 0.96-0.96(m, 15H), 0.90-0.83(m, 3H), 0.62(d, 2H), 0.11(s, 6H)
{[(2<i>R</i>)-1-({2-(3-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯		APCI(+ve) 698(M+H-BOC)⁺	(CD₃OD) 8.38(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.54-7.47(m, 3H), 4.13-3.97(m, 2H), 3.83-3.74(m, 1H), 3.40-3.28(m, 3H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.77-2.63(m, 2H), 2.13(d, 3H), 1.83-1.72(m, 1H), 1.71-1.61(m, 3H), 1.25(s, 9H), 1.09(s, 2H), 0.89-0.83(m, 14H), 0.73-0.66(m, 2H), 0.55-0.50(m, 2H), 0.00(d, 6H)
4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯		APCI(-ve) 651(M-H)⁻	(CDCl₃) 8.53-8.48(m, 1H), 8.20-8.12(m, 1H), 8.04-7.72(m, 2H), 7.65-7.42(m, 3H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.64-3.50(m, 2H), 3.50-3.34(m, 5H), 3.34-3.27(m, 1H), 2.23-2.11(m, 3H), 1.89-1.77(m, 2H), 1.65(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.09(s, 5H), 0.89-0.77(m, 2H), 0.70-0.60(m, 4H), 0.50-0.43(m, 2H)

[0909] 使用与实施例 47-49 所描述的那些方法类似的方法由上面的中间体制备以下实施例 50 至 56 (表 7) :

[0910] 实施例 50

[0911] 3-{4-[(4-氨基哌啶-1-基) 磺酰基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0912] 实施例 51

[0913] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基磺酰基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0914] 实施例 52

[0915] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-4-{[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]磺酰基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0916] 实施例 53

[0917] 3-[4-{[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]磺酰基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0918] 实施例 54

[0919] 3-[4-{[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]磺酰基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0920] 实施例 55

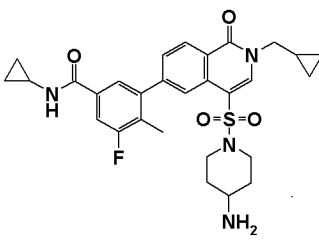
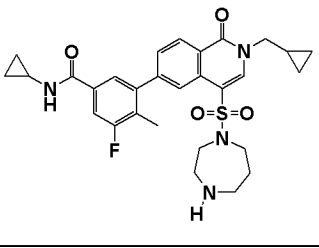
[0921] 3-[4-{[(2R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]磺酰基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0922] 实施例 56

[0923] N-环丙基-3-[4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨磺酰基}-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0924] 表 7

[0925]

实施例	结构	MS m/z [M+H] +	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆), 除非另有指出
50		553	(CD ₃ OD) 8.42(dd, 1H), 8.27(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.60-7.53(m, 3H), 3.99(d, 2H), 3.71(d, 2H), 2.83(d 五重峰, 1H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.66(ddd, 1H), 2.19(s, 3H), 1.85-1.77(m, 2H), 1.38-1.23(m, 3H), 0.80-0.74(m, 2H), 0.64-0.57(m, 4H), 0.49-0.44(m, 2H)
51		553	(CD ₃ OD) 8.38(d, 1H), 8.26(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.59-7.51(m, 3H), 3.97(d, 2H), 3.54-3.43(m, 4H), 3.05-2.95(m, 4H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.15(d, 3H), 1.93-1.85(m, 2H), 1.37-1.24(m, 1H), 0.80-0.72(m, 2H), 0.65-0.55(m, 4H), 0.48-0.42(m, 2H)

[0926]

52		567	(CD ₃ OD) 8.48(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.19(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 4.01(d, 2H), 3.77-3.70(m, 2H), 2.86-2.74(m, 3H), 2.46-2.33(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.22(d, 3H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.39-1.20(m, 3H), 0.78(td, 2H), 0.65-0.59(m, 4H), 0.50-0.45(m, 2H)
53		571	8.54(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.72-7.63(m, 3H), 4.97-4.87(m, 1H), 4.12-3.97(m, 3H), 3.48-3.34(m, 3H), 3.19-3.15(m, 4H), 2.92(dd, 1H), 2.86(dq, 1H), 2.20(d, 3H), 1.94(td, 1H), 1.58(td, 1H), 0.88(d, 6H), 0.73-0.67(m, 2H), 0.59-0.53(m, 2H)
54		571	8.53(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.73-7.63(m, 3H), 4.96-4.90(m, 1H), 4.05(dd, 2H), 3.47-3.35(m, 3H), 3.29(s, 2H), 3.19-3.15(m, 2H), 2.92(dd, 1H), 2.86(双六重峰, 1H), 2.20(d, 3H), 1.94(td, 1H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.63-1.52(m, 1H), 0.88(d, 6H), 0.73-0.67(m, 2H), 0.59-0.54(m, 2H)
55*		585	8.57(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.28(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.73-7.66(m, 2H), 7.63(s, 1H), 4.99(s, 1H), 4.12-4.02(m, 2H), 3.74-3.65(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.24-3.15(m, 3H), 2.85(dq, 1H), 2.61(dd, 1H), 2.47-2.42(m, 1H), 2.19(d, 3H), 1.90-1.61(m, 4H), 0.88(d, 6H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.59-0.52(m, 2H)
56**		573	8.53(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.91-7.81(m, 1H), 7.71-7.61(m, 3H), 4.91(t, 1H), 4.04(s, 2H), 3.17(d, 2H), 2.92-2.81(m, 3H), 2.18(s, 3H), 2.14(t, 2H), 1.92(s, 6H), 0.87(s, 6H), 0.74-0.66(m, 2H), 0.59-0.53(m, 2H)

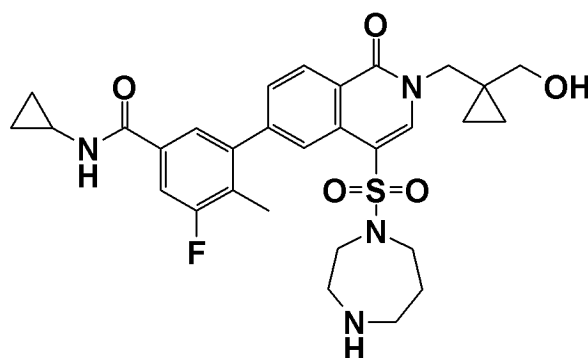
[0927] *实施例 55, 通过 RPHPLC 进行的最终纯化需要避免三氟乙酸水溶液, 从而排除不期望的三氟乙酰胺形成

[0928] **实施例 56, 最终的苏楚基偶联反应直接在非甲硅烷基化中间体上进行 (表 5)。

[0929] 实施例 57

[0930] N-环丙基-3-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)-2-[[1-(羟基甲基)环丙基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0931]



[0932] 在 110℃ 和氮气气氛中,将 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(实施例 46b, 0.40g)、甲磺酸[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)环丙基]甲基酯(0.24g)和碳酸铯(0.536g)一起在 DMF(20ml)中搅拌 72 小时,冷却至室温,用水(100ml)稀释并萃取到乙酸乙酯(3x20ml)中。合并的有机物用饱和盐水(3x20ml)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,纯化残余物(SiO₂ 色谱法,用 10% 乙酸乙酯/DCM 洗脱)得到(4-[(6-溴-2-({[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯),其为固体。将该固体溶于 DMF(10ml)中,用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺(0.089g)、碳酸钾(0.077g)和 Pd-118(0.006g)处理,将所得混合物在 70℃ 和氮气气氛中搅拌 1 小时。冷却至室温后,将其用饱和盐水稀释并萃取到乙酸乙酯(3x30ml)中。合并的有机物用盐水(3x30ml)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。将残余物溶于 THF(20ml)中,用 4M HCl 的二噁烷溶液(3ml)处理,在室温搅拌 3 小时,蒸发并通过制备性 HPLC 纯化(Waters Xbridge 柱,使用 95-5%梯度的 0.2%氨水/乙腈作为洗脱剂)得到标题化合物(0.019g) 其为固体。

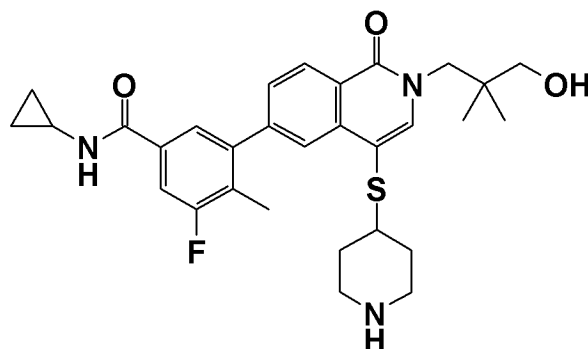
[0933] MS :APCI(+ve) 583 (M+H)⁺

[0934] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.45-3.29 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.18 (d, 3H), 1.68-1.58 (m, 2H), 0.95-0.78 (m, 1H), 0.74-0.63 (m, 4H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.51-0.46 (m, 2H).

[0935] 实施例 58

[0936] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0937]



[0938] a) 6-溴-4-硫基异喹啉-1(2H)-酮

[0939] 向 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯(实施例 46a, 1g) 于 THF (12ml) 中的溶液中加入三苯基膦 (2.85g)。5 分钟后, 先后加入水 (0.48ml) 和 DMF (0.6ml), 将反应混合物搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯和 2M HCl (水溶液), 将混合物剧烈震荡。过滤出固体并用更多的水和乙酸乙酯洗涤, 然后在室温真空干燥 2 小时, 得到副标题化合物 (0.2g)。

[0940] MS :APCI (-ve) 254/258 (M-H)⁻

[0941] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11.61 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.87 (s, 1H)

[0942] b) 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基) 硫基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0943] 向 6-溴-4-硫基异喹啉-1(2H)-酮(实施例 58a, 0.62g) 中加入 4-[(甲基磺酰基) 氧基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.676g) 和碳酸钾 (0.769g)。用氮气充分吹洗后, 加入 DMF (6ml), 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。加入更多的 DMF (9ml), 将反应混合物在 40℃ 搅拌 1 小时。加入更多的 DMF (10ml), 将反应混合物在 50℃ 搅拌 16 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。水溶液用更多的乙酸乙酯 (3x) 萃取, 合并的有机物用饱和盐水 (3x100ml) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并减压蒸发。加入 DCM, 过滤所得悬浮液。减压浓缩滤液, 溶于最小体积的 DCM 中并纯化 (SiO₂ 色谱法, 用 50% -100% 乙醚 / 异己烷洗脱, 然后用乙酸乙酯冲洗), 得到副标题化合物 (0.353g)。

[0944] MS :APCI (-ve) 437/441 (M-H)⁻

[0945] ¹H NMR δ (CDCl₃) 10.20 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.99-2.76 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.92-0.78 (m, 2H)

[0946] c) 4-{[6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基] 氧基]-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基] 硫基} 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0947] 将 4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基) 硫基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 58b, 0.353g) 于 DMF (5ml) 中的混合物用 (3-溴-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基) 二甲基硅烷 (0.452g) 和碳酸铯 (0.785g) 处理。将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时, 然后在 90℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 反应混合物在水 (250ml) 和乙酸乙酯 (3x250ml) 之间分配。合并的有机物用水 (3x200ml) 和盐水 (3x100ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗制产物溶于最小量的 DCM 中并纯化 (SiO₂ 色谱法, 首先用异己烷洗脱, 然后用 25% 乙醚 / 异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (0.248g)。

[0948] MS :APCI (+ve) 640 (M+H)⁺

[0949] d) 4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基] 氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基} 硫基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0950] 将 4-{[6-溴-2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基] 氧基]-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基] 硫基} 哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 58c, 0.248g) 于 DMF (4ml) 中的溶液用 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基) 苯甲酰胺 (0.124g), Pd-118 (0.007g) 和碳酸钾 (0.107g) 处理。将反应混合物在 80℃ 搅拌 6 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。水溶液用乙酸乙酯 (2x100ml) 萃取, 合并的有机物用水 (3x100ml) 和盐水 (3x100ml) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并减压蒸发。纯化所述粗制产物 (SiO₂ 色谱法, 用 10-50% 乙酸乙酯 / 异己烷洗

脱),得到副标题化合物(0.123g)。

[0951] MS:APCI(-ve)750(M-H)⁻

[0952] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.50(d,1H),8.01(d,1H),7.71(s,1H),7.51-7.48(m,1H),7.45-7.41(m,2H),6.24-6.20(m,1H),4.03(s,1H),3.32(s,1H),2.22(d,3H),1.87-1.79(m,2H),1.43(s,9H),1.34-1.23(m,7H),0.98(s,9H),0.90-0.84(m,4H),0.64-0.60(m,2H),0.12(s,5H),0.07(s,8H)

[0953] e)N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0954] 将三氟乙酸(1ml)加至4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例58d,0.123g)于DCM(3ml)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌30分钟。加入甲苯(5ml),减压除去挥发物。将残余物溶于MeOH(1ml)/DMF(1ml)中并通过制备性HPLC纯化(Xbridge柱,使用95-5%梯度的0.2%氨水/乙腈),除去溶剂后,残余物用乙醚研磨。将该残余物溶于甲醇中并通过制备性HPLC纯化(Sunfire C18柱,使用95-30%梯度的0.1%甲酸水溶液/甲醇,运行历时16分钟)。将相关馏分冷冻干燥,然后将固体溶于甲醇中并使其通过Stratospheres PL-HC03柱。从所得滤液中减压除去溶剂,用乙醚研磨后得到标题化合物(0.035g)。

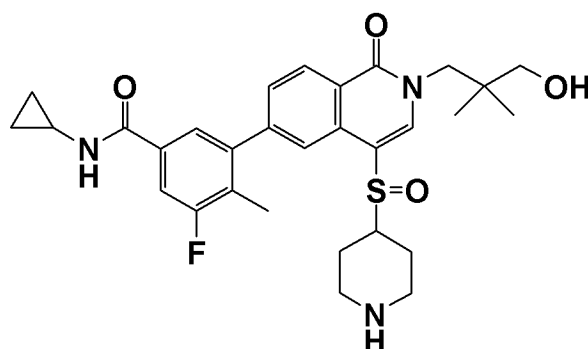
[0955] MS:APCI(+ve)538(M+H)⁺

[0956] ¹H NMR δ (CD₃OD) 8.46(d,1H),8.16(s,1H),7.82(s,1H),7.65-7.52(m,3H),4.06(s,2H),3.26(s,2H),3.07-2.94(m,3H),2.92-2.82(m,1H),2.61-2.46(m,2H),2.25(d,3H),1.96-1.84(m,2H),1.61-1.38(m,2H),1.00(s,6H),0.86-0.77(m,2H),0.68-0.61(m,2H)

[0957] 实施例59

[0958] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基亚磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0959]



[0960] a)4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}亚磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0961] 将mCPBA(0.025g,77% Max)加至4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例58d,0.1g)于DCM(2ml)中的

溶液中。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。反应混合物先后用饱和 NaHCO_3 溶液 (3x5ml) 和盐水 (3x5ml) 洗涤。减压浓缩有机层,得到副标题化合物 (0.060g)。

[0962] MS :APCI (+ve) 768 (M+H)⁺

[0963] b) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基亚磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0964] 将三氟乙酸 (1ml) 加至 4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基} 磺基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 59a, 0.06g) 于 DCM (2ml) 中的溶液中,将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。加入甲苯 (10ml), 减压除去挥发物 (重复 3 次)。通过制备性 HPLC 纯化残余物 (Phenomenex Gemini 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.1% NH_3 水溶液 / 乙腈), 除去溶剂并用乙醚研磨后得到标题化合物 (0.01g)。

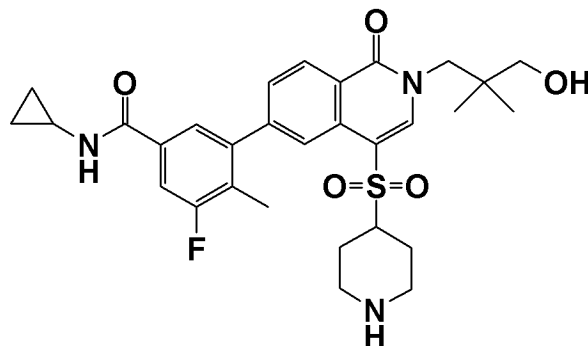
[0965] MS :APCI (+ve) 554 (M+H)⁺

[0966] ¹H NMR δ (CDCl_3) 8.54 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.29-3.11 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.88 (dq, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.88-1.59 (m, 5H), 1.02 (s, 6H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.67-0.59 (m, 2H)。

[0967] 实施例 60

[0968] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0969]



[0970] a) 4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基} 磺酰基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0971] 将 mCPBA (0.023g, 77% Max) 加至 4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基} 磺基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 58d, 0.093g) 于 DCM (2ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。加入更多的 mCPBA (0.030g), 将反应混合物在室温搅拌 1 小时。反应混合物先后用饱和 NaHCO_3 溶液 (3x5ml) 和盐水 (3x5ml) 洗涤。减压浓缩有机物, 得到副标题化合物 (0.116g)。

[0972] MS :APCI (+ve) 684/685/686 (M+H-BOC)⁺

[0973] b) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[0974] 将三氟乙酸 (1ml) 加至 4-({2-(3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-2,2-二

甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例60a,0.116g)于DCM(2ml)中的溶液中,将反应混合物在室温搅拌30分钟。然后将反应混合物与甲苯(3x10ml)共沸,将残余物溶于甲醇中并通过制备性HPLC纯化(Phenomenex Gemini柱,使用95-5%梯度的0.2% NH₃的水溶液/MeCN)。除去溶剂并用乙醚研磨得到标题化合物(0.026g)。

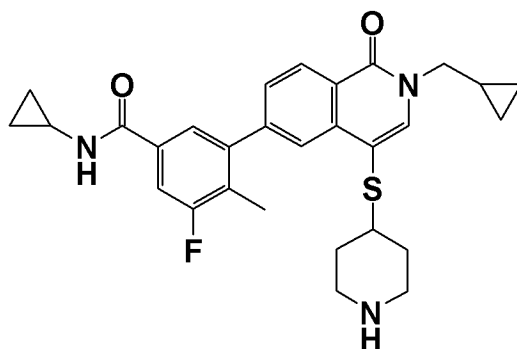
[0975] MS:APCI(+ve)570(M+H)⁺

[0976] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.56(d,1H), 8.20(d,1H), 8.00(s,1H), 7.56(dd,1H), 7.48(dd,1H), 7.46-7.43(m,1H), 6.45(s,1H), 4.01(s,2H), 3.24-3.09(m,5H), 2.89(dq,1H), 2.56(td,2H), 2.21(d,3H), 1.98(d,2H), 1.71(qd,4H), 1.03(s,6H), 0.87(td,2H), 0.65-0.60(m,2H)

[0977] 实施例61

[0978] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0979]



[0980] a) 4-{{6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}硫基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0981] 使用实施例58c的方法,由4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例58b)和环丙基甲基溴化物制备副标题化合物。

[0982] MS:APCI(+ve)393/395(M+H)⁺

[0983] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.22(d,1H), 8.19(d,1H), 7.99(s,1H), 7.74(dd,1H), 3.88-3.76(m,5H), 2.91-2.76(m,1H), 2.08-2.02(m,1H), 1.86-1.73(m,3H), 1.37(s,9H), 0.88-0.79(m,2H), 0.51-0.45(m,2H), 0.44-0.38(m,2H)

[0984] b) 4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0985] 使用实施例58d的方法由4-{{6-溴-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}硫基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例61a)制备副标题化合物。

[0986] MS:APCI(+ve)506(M+H-BOC)⁺

[0987] c) N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0988] 使用实施例58e的方法由4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}硫基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例61b)制备标题化合物。

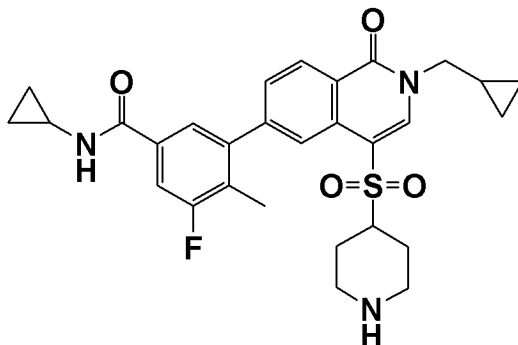
[0989] MS :APCI (+ve) 506 (M+H)⁺

[0990] ¹H NMR δ (CD₃OD) 8.41 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 3.94 (d, 2H), 2.99 (dt, 2H), 2.96–2.88 (m, 1H), 2.83 (d 五重峰, 1H), 2.55–2.46 (m, 2H), 2.21 (d, 3H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.48 (ddd, 2H), 1.37–1.25 (m, 1H), 0.78 (td, 2H), 0.64–0.55 (m, 4H), 0.49–0.43 (m, 2)

[0991] 实施例 62

[0992] N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0993]



[0994] a) 4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0995] 使用实施例 60a 的方法由 4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 61b) 制备副标题化合物。

[0996] MS :APCI (+ve) 538 (M+H-BOC)⁺

[0997] b) N-环丙基-3-[2-(环丙基甲基)-1-氧代-4-(哌啶-4-基磺酰基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[0998] 使用实施例 60b 的方法由 4-({6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-2-(环丙基甲基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基}磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 62a) 制备标题化合物。

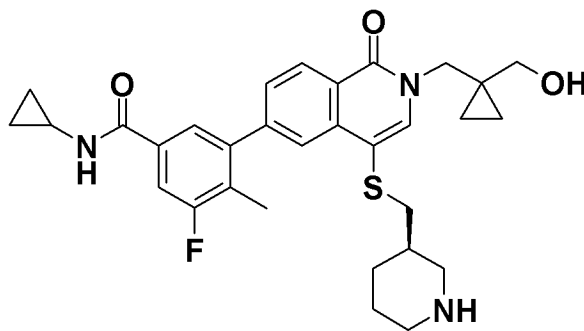
[0999] MS :APCI (+ve) 538 (M+H)⁺

[1000] ¹H NMR δ (CD₃OD) 8.46 (d, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.65–7.54 (m, 3H), 4.04 (d, 2H), 3.40–3.27 (m, 1H), 3.11 (d, 2H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.52 (dd, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.99 (d, 2H), 1.77–1.60 (m, 2H), 1.43–1.28 (m, 1H), 0.84–0.77 (m, 2H), 0.69–0.61 (m, 4H), 0.54–0.47 (m, 2H)

[1001] 实施例 63

[1002] N-环丙基-3-氟-5-(2-{{1-(羟基甲基)环丙基}甲基}-1-氧代-4-{{(3R)-哌啶-3-基甲基}磺基}-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[1003]



[1004] a) 4,4'-二硫二基二(6-溴异喹啉-1(2H)-酮)

[1005] 向于 THF (35ml) 中的 6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-磺酰氯 (实施例 46a, 3.0g) 中加入三苯基膦 (8.54g)。5 分钟后, 先后加入水 (1.5ml) 和 DMF (2ml), 将反应混合物搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯和 2M HCl, 剧烈搅拌混合物。过滤出固体并用水和乙酸乙酯洗涤, 然后在室温真空干燥 20 小时, 得到副标题化合物 (2.05g), 其为褐色固体。

[1006] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 11.76 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.69 (dd, 2H), 7.38 (d, 2H)

[1007] b) (3S)-3-[(甲基磺酰基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1008] 在 0°C 和氮气气氛中, 将甲磺酰氯 (0.48ml) 加至 (S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.10g) 和三乙胺 (1.42ml) 于 DCM (20ml) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后在 DCM (200ml) 和水 (100ml) 之间分配。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤并蒸发得到副标题产物 (1.20g), 其为黄色油状物。

[1009] ^1H NMR δ (CDCl_3) 4.14-4.04 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.27 (m, 1H)

[1010] c) (3S)-3-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]甲基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1011] 使氮气鼓泡通过 4,4'-二硫二基二(6-溴异喹啉-1(2H)-酮) (实施例 63a, 140mg) 于乙醇 (15ml) 中的悬浮液, 保持 20 分钟。在室温加入硼氢化钠 (24mg), 将混合物搅拌 10 分钟, 然后在 45°C 加热 1 小时, 得到橙色溶液。在 45°C, 一次性加入经脱气的 (3S)-3-[(甲基磺酰基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 63b, 177mg) 于乙腈 (3ml) 中的溶液, 将反应混合物搅拌 2 小时。真空除去挥发物, 将残余物悬浮在 DCM 中并过滤。纯化滤液 (SiO_2 色谱法, 用 10 至 50% 梯度的乙酸乙酯/异己烷洗脱) 得到副标题产物 (190mg), 其为橙色胶状物。

[1012] MS: APCI (-ve) 452 (M-H) $^+$

[1013] d) (3S)-3-[(6-溴-2-[[1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基]-环丙基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1014] 通过实施例 58c 的方法使 (3S)-3-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]甲基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 63c, 190mg) 与甲磺酸 [1-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基]环丙基]甲基酯 (136mg) 反应, 得到副标题化合物 (110mg), 其为无色油状物。

[1015] MS: APCI (+ve) 652 (M+H) $^+$ 。

[1016] e) (3R)-3-{[(2-{[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-环丙基]甲基}-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1017] 通过实施例 58d 的方法使 (3S)-3-{[(6-溴-2-{[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-环丙基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 63d, 109mg) 与 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺(45mg) 反应, 得到副标题化合物(110mg), 其为无色油状物。

[1018] MS: APCI(+ve) 665 (M+H-Boc)⁺

[1019] f) N-环丙基-3-氟-5-(2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-4-[(3R)-哌啶-3-基甲基]硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基)-4-甲基苯甲酰胺

[1020] 将 (3R)-3-{[(2-{[1-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-环丙基]甲基}-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 63e, 110mg) 于 4N HCl 的二噁烷溶液(1ml) 和乙醇(3ml) 中的溶液中搅拌 20 小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于甲醇(2ml) 中并负载在 10g SCX 柱上。用甲醇(50ml) 充分洗涤杂质并弃去。产物用 1N 甲醇氨(50ml) 洗脱并真空蒸发, 得到标题化合物(63mg), 其为白色固体。

[1021] MS: APCI(+ve) 550 (M+H)⁺

[1022] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54(d, 1H), 8.37(d, 1H), 7.94(d, 2H), 7.68(d, 2H), 7.59(d, 1H), 4.13(d, 1H), 4.03(d, 1H), 3.27-3.14(m, 4H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.88-2.81(m, 1H), 2.69-2.54(m, 2H), 2.53-2.37(m, 3H), 2.19(s, 3H), 1.89-1.80(m, 1H), 1.73-1.60(m, 2H), 1.50-1.37(m, 1H), 1.20-1.08(m, 1H), 0.74-0.62(m, 4H), 0.59-0.53(m, 2H), 0.45(s, 2H)

[1023] 使用与实施例 63 所描述的那些方法类似的方法, 用 4,4'-二硫二基二(6-溴异喹啉-1(2H)-酮)(实施例 63a)、合适的烷基化剂(对于 R1) 和合适的(经保护的)胺(对于 Y) 制备以下实施例 64 至 66(表 8):

[1024] 实施例 64

[1025] N-环丙基-3-氟-5-[2-{[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1026] 实施例 65

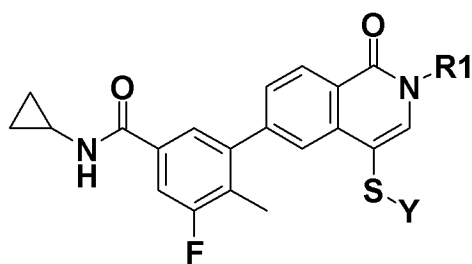
[1027] N-环丙基-3-氟-5-{2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-4-[(3R)-吡咯烷-3-基硫基]-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[1028] 实施例 66

[1029] N-环丙基-3-氟-5-{2-[3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙基]-1-氧代-4-(哌啶-4-基硫基)-1,2-二氢异喹啉-6-基}-4-甲基苯甲酰胺

[1030] 表 8

[1031]



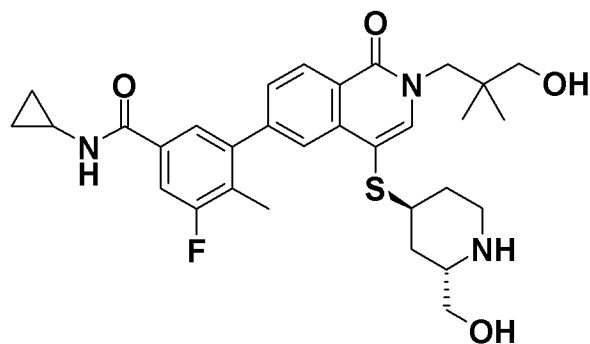
[1032]

实施例	R1	Y	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
64			536	8.54(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.71-7.64(m, 2H), 7.61-7.58(m, 1H), 4.72(s, 1H), 4.09(s, 2H), 3.35-3.27(m, 1H), 3.23(s, 2H), 2.97-2.82(m, 4H), 2.40(t, 2H), 2.21(d, 3H), 1.77(d, 2H), 1.40-1.29(m, 2H), 0.73-0.67(m, 4H), 0.59-0.55(m, 2H), 0.45(s, 2H)
65			524	8.54(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.60(dd, 1H), 4.89(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.43-3.36(m, 1H), 3.18-3.13(m, 3H), 2.92(dd, 1H), 2.89-2.83(m, 1H), 2.76-2.70(m, 1H), 2.63(dd, 1H), 2.20(d, 3H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.60-1.52(m, 1H), 0.88(s, 6H), 0.72-0.67(m, 2H), 0.59-0.54(m, 2H)
66			554	8.53(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.61(dd, 1H), 4.73(t, 2H), 4.01(s, 2H), 3.29-3.16(m, 4H), 2.97-2.83(m, 4H), 2.42-2.34(m, 2H), 2.21(d, 3H), 1.80-1.71(m, 2H), 1.39-1.28(m, 2H), 0.81(s, 3H), 0.72-0.67(m, 2H), 0.59-0.54(m, 2H)

[1033] 实施例 67

[1034] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2S,4S)-2-(羟基甲基)哌啶-4-基]硫基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1035]



[1036] a) (1S,5R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-6-氧杂-2-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮在 60 °C, 历时 1.5 小时的一段时间, 将乙醛酸 (7.43ml) 滴至 (R)-N-(1-苯基乙基)

丁-3-烯-1-胺 (7.80g) 于四氢呋喃 (30ml) 中的溶液中。将反应混合物在 60℃ 再加热 7 小时。加入水 (30ml) 和盐水 (30ml), 用 2M NaOH 溶液将 pH 调整至 pH9。水溶液用乙酸乙酯 (3x50ml) 萃取, 合并有机物, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发得到橙色油状物 (9.5g)。纯化 (SiO₂ 色谱法, 使用 25% 梯度的乙酸乙酯 / 异己烷洗脱) 得到副标题产物 (3.10g), 其为橙色油状物。

[1037] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.41-7.23 (m, 5H), 4.77 (t, 1H), 3.70 (q, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.47 (td, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.82 (d, 1H), 1.33 (d, 3H)

[1038] b) (2S, 4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1039] (1S, 5R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-6-氧杂-2-氮杂二环 [3.2.1] 辛烷-7-酮 (实施例 67a, 3.10g) 于甲醇 (30ml) 中的溶液用 4M HCl 的二噁烷溶液 (3.35ml) 处理, 加至 20% 氢氧化钡 / 炭 (0.50g) 于甲醇 (5ml) 中糊状物中, 在氢气气氛 (3 巴) 中搅拌 20 小时。过滤反应混合物, 固体用甲醇 (3x20ml) 洗涤, 真空浓缩合并的滤液。将残余物悬浮在 DCM (70ml) 中, 用三乙胺 (2.80ml) 处理。在室温, 向所述溶液中加入 BOC-酸酐 (3.42ml), 搅拌 20 小时, 然后真空除去挥发物。纯化 (SiO₂ 色谱法, 用 50 至 80% 梯度的乙酸乙酯 / 异己烷洗脱) 得到副标题产物 (3.40g), 其为无色油状物。

[1040] ¹H NMR δ (CDCl₃) 4.87-4.62 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.94-3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45-3.24 (m, 1H), 2.42 (d, 1H), 1.91 (ddd, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

[1041] c) (2S, 4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1042] 在 0℃, 将硼氢化钠 (3.28g) 滴至 (2S, 4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 67b, 3.40g) 于乙醇 (200ml) 中的溶液中。1 小时后移去冷却浴, 将反应混合物搅拌 20 小时, 然后加入 1M NaOH 溶液 (25ml)。真空浓缩混合物, 加入水和乙酸乙酯, 干燥有机层 (和 2 份额外萃取物), 真空除去挥发物。纯化 (SiO₂ 色谱法, 用 50% 梯度的乙酸乙酯 / 异己烷洗脱) 得到无色油状物 (2.31g), 将其用 DMF (40ml) 稀释。在室温, 向该溶液中加入 TBDPS-Cl (3.60ml) 和咪唑 (2.04g), 将反应混合物搅拌 20 小时, 然后蒸干。纯化 (SiO₂ 色谱法, 用 35% 梯度的乙酸乙酯 / 异己烷洗脱) 得到副标题产物 (3.50g), 其为无色油状物。

[1043] MS :APCI (+ve) 370 (M+H-Boc)⁺

[1044] d) (2S, 4R)-2-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4-[(甲基磺酰基)-氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1045] 使用实施例 63b 的方法使 (2S, 4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (实施例 67c, 1.0g) 与甲磺酰氯 (0.50ml) 反应, 得到副标题化合物 (1.10g), 其为黄色油状物。

[1046] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.66 (ddd, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.06 (t, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.77 (五重峰, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (s, 9H).

[1047] e) (2S, 4S)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]-2-([叔丁基(di 苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1048] 在室温和在沸腾情况下, 将硼氢化钠 (97mg) 加至经脱气的 6-溴-4-硫基异喹

啉-1(2H)-酮(实施例 58a, 0.54g)于乙醇(20ml)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌 10 分钟,然后加热至 85℃。将经脱气的(2S,4R)-2-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4-[(甲基磺酰基)-氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 67d, 1.17g)于乙醇(3ml)中的溶液和碳酸钾(0.353g)加至橙色溶液中,将反应混合物加热 1 小时,冷却至室温并真空浓缩。纯化(SiO₂ 色谱法,洗脱梯度为 25%至 40%乙酸乙酯/异己烷)得到副标题产物(0.68g),其为白色泡沫。

[1049] MS:APCI(-ve) 705, 707 (M-H)⁺

[1050] f) N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2S,4S)-2-(羟基甲基)哌啶-4-基]硫基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1051] 通过实施例 58c 的方法使(2S,4S)-4-[(6-溴-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)硫基]-2-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例 67e, 0.68g)与甲磺酸 3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基丙基酯(0.315g)反应,得到粗制(2S,4S)-4-[(6-溴-2-(3-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]硫基)-2-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.87g),其为无色油状物。通过实施例 58d 的方法使该油状物与 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺(0.306g)反应,得到(2S,4S)-4-([2-(3-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)-2,2-二甲基丙基)-6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基]硫基)-2-([叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,其为无色油状物。将该油状物在乙醇(3ml)中稀释并用 4M HCl 的二噁烷溶液(1ml)处理,在室温搅拌 20 小时。真空除去挥发物。将粗制物溶于甲醇(2ml)中并负载在 10g SCX 柱上。用甲醇(50ml)充分洗涤杂质并弃去。产物用 1N 甲醇氨(75ml)洗脱,真空蒸发溶剂。通过制备性 HPLC 纯化(Gemini-NX C18 柱,使用 95-5%梯度的 0.1%氨水/甲醇作为洗脱剂)得到标题化合物(32mg),其为白色固体。

[1052] MS:APCI(-ve) 568 (M+H)⁺

[1053] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.53 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.14 (d, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.20 (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.40 (m, 4H), 0.87 (s, 6H), 0.70 (dd, 2H), 0.57 (dd, 2H)。

[1054] 盐形式和物理形式数据

附图说明

[1055] 图 1:实施例 26 游离碱形式 A 的 X 射线粉末衍射图

[1056] 图 2:实施例 26 游离碱形式 B 的 X 射线粉末衍射图

[1057] 图 3:实施例 26 游离碱形式 C 的 X 射线粉末衍射图

[1058] 图 4:实施例 26 乙酸盐形式 A 的 X 射线粉末衍射图

[1059] 图 5:实施例 26 二氢溴酸盐形式 A 的 X 射线粉末衍射图

[1060] 图 6:实施例 26 游离碱形式 D 的 X 射线粉末衍射图

[1061] 设备细节:

[1062] 除非另有说明,使用 PANalytical CubiX PRO 仪器收集 XRPD 数据。

[1063] XRPD-PANalytical CubiX PRO

[1064] 用 θ - 2θ 构造的 PANalytical CubiX PRO 仪器收集数据,扫描范围为 2° 至 40° 2θ ,100 秒暴露 / 0.02° 增量。X 射线通过以 45kV 和 40mA 运行的铜制长小焦点管来产生。铜 X 射线的波长为 $1.5418\text{\AA}$ 。数据在零背景容器上收集,在所述容器上放置 $\sim 2\text{mg}$ 化合物。容器由单晶硅制成,所述单晶硅已沿非衍射平面进行切割,然后在光学平面抛光机上进行抛光。在该表面上入射的 X 射线被 Bragg 消光所抵消。

[1065] 当指出时,也使用 PANalytical X'pert 仪器收集 XRPD 数据。

[1066] XRPD-PANalytical X'pert

[1067] 用 θ - 2θ 构造的 PANalytical X'pert 仪器收集数据,扫描范围为 2° 至 40° 2θ ,100 秒暴露 / 0.02° 增量。X 射线通过以 45kV 和 40mA 运行的铜制长小焦点管来产生。铜 X 射线的波长为 $1.5418\text{\AA}$ 。数据在零背景容器上收集,在所述容器上放置 $\sim 2\text{mg}$ 化合物。容器由单晶硅制成,所述单晶硅已沿非衍射平面进行切割,然后在光学平面抛光机上进行抛光。在该表面上入射的 X 射线被 Bragg 消光所抵消。

[1068] 实施例 26 游离碱的制备和分析:N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺结晶形式 A

[1069] 通过以下方法获得 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺形式 A 的结晶样品:在不同温度,将无定形 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺(由实施例 26h 获得)在一系列溶剂中浆化,然后通过 XRPD 进行分析。

[1070] 生成多晶型物 A 的浆化条件是:

[1071] 将约 $60\mu\text{l}$ 乙腈/丁醚溶剂混合物(1:4 混合物)加至约 9mg 无定形化合物(实施例 26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1072] 将约 $60\mu\text{l}$ 乙腈/丁醚溶剂混合物(1:4 混合物)加至约 11mg 无定形化合物(实施例 26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在 $40^\circ\text{C}(\pm 5^\circ\text{C})$ 浆化 7 天。

[1073] 将约 $30\mu\text{l}$ 甲醇/丁醚溶剂混合物(1:4 混合物)加至约 9mg 无定形化合物(实施例 26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1074] 将约 $30\mu\text{l}$ 甲醇/丁醚溶剂混合物(1:4 混合物)加至约 9mg 无定形化合物(实施例 26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在 $40^\circ\text{C}(\pm 5^\circ\text{C})$ 浆化 7 天。

[1075] 将约 $80\mu\text{l}$ 乙醇/丁醚溶剂混合物(1:4 混合物)加至约 9mg 无定形化合物(实施例 26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1076] 将约 $80\mu\text{l}$ 乙醇/丁醚溶剂混合物(1:4 混合物)加至约 9mg 无定形化合物(实施例 26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在 $40^\circ\text{C}(\pm 5^\circ\text{C})$ 浆化 7 天。

[1077] 更大规模制备 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺结晶形式 A

[1078] 在室温,将无定形 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙

基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺(2.2g,使用实施例26h描述的操作制备)在4:1=丁醚:乙腈(40mL)中浆化3天。过滤出固体并重新悬浮在庚烷(40mL)中,在室温搅拌3天,过滤出来并在40℃真空干燥,得到标题化合物(1.22g)。

[1079] MS:APCI(+ve)535(M+H)⁺

[1080] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52(d,1H),8.35(d,1H),8.05(d,1H),7.71-7.63(m,2H),7.56(dd,1H),7.38(s,1H),4.86(t,1H),4.15(d,1H),3.92(q,2H),3.12(d,2H),3.02(d,1H),2.93-2.80(m,1H),2.79-2.59(m,2H),2.59-2.44(m,2H),2.40-2.31(m,2H),2.27(d,3H),2.04-1.89(m,1H),1.09-1.05(m,3H),0.87(s,6H),0.74-0.65(m,2H),0.60-0.52(m,2H)

[1081] 实施例26游离碱结晶形式A的XRPD衍射图示于图1中。

[1082] 实施例26游离碱的制备和分析:N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺结晶形式B

[1083] 通过以下方法获得N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺形式B的结晶样品:在不同温度,将由实施例26h获得的无定形N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺在乙酸乙酯中浆化,然后通过XRPD进行分析。

[1084] 产生形式B的浆化条件是:

[1085] 将约20 μl 乙酸乙酯加至约9mg无定形化合物(实施例26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化7天。

[1086] 将约15 μl 乙酸乙酯加至约9mg无定形化合物(实施例26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在40℃(±5℃)浆化7天。

[1087] 实施例26游离碱结晶形式B的XRPD衍射图示于图2中。

[1088] 实施例26游离碱的制备和分析:N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺结晶形式C

[1089] 通过以下方法获得N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺形式C的结晶样品:在不同温度,将由实施例26h获得的无定形N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺在2-丁酮中浆化,然后通过XRPD进行分析。

[1090] 产生形式C的浆化条件是:

[1091] 将约10 μl 2-丁酮加至约9mg无定形化合物(实施例26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化7天。

[1092] 将约10 μl 2-丁酮加至约9mg无定形化合物(实施例26h)中,然后使用机械搅拌子将混合物在40℃(±5℃)浆化7天。

[1093] 实施例 26 游离碱结晶形式 C 的 XRPD 衍射图示于图 3 中。

[1094] 实施例 26 乙酸盐的制备和分析 :N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基)-4-[(2R)-2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基]-1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基]-4- 甲基苯甲酰胺乙酸盐结晶形式 A

[1095] 将 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基)-4-[(2R)-2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基]-1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基]-4- 甲基苯甲酰胺 1 (0.10g) 溶于甲醇 (2mL) 中,用乙酸 (0.11ml) 处理,真空除去挥发物。加入甲苯 (5-10ml) 并真空除去挥发物,将该过程重复 3 次得到固体,将所述固体在室温在丙酮 (3ml) 中研磨 7 天,过滤出来并在 40℃真空干燥 48 小时,得到标题化合物 (0.08g)。

[1096] MS :APCI (+ve) 535 (M+H)⁺

[1097] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H-2H, 部分被 DMSO 遮蔽) 2.43-2.32 (m, 2H), 2.27 (d, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)。

[1098] 元素分析 - 实测值 (经计算的) : % C :65.5 (66.7) ;H :7.3 (7.3) ;N :9.3 (9.4)。

[1099] Karl Fischer 分析 :1.2% 水。

[1100] 通过 NMR 确定乙酸与 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基)-4-[(2R)-2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基]-1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基]-4- 甲基苯甲酰胺的比例为 1 : 1。

[1101] 1 如通过 HPLC/UV 所确定,纯度大于 98%。

[1102] 也进行更大规模的所述乙酸盐的制备 :

[1103] 将 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基)-4-[(2R)-2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基]-1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基]-4- 甲基苯甲酰胺 1 (2g) 溶于甲醇 (10mL) 中,用乙酸 (1.1ml) 处理并真空除去挥发物。加入甲苯 (30-50ml),真空除去挥发物,将该过程再额外重复 3 次,得到固体,将所述固体在丙酮 (30ml) 中在室温研磨 7 天,过滤出来并在 40℃真空干燥 48 小时,得到标题化合物 (1.95g)。

[1104] MS :APCI (+ve) 535 (M+H)⁺

[1105] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H-2H, 部分被 DMSO 遮蔽) 2.43-2.32 (m, 2H), 2.27 (d, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.87s, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)

[1106] 元素分析 - 实测值 (经计算的) : % C :65.9 (66.7) ;H :7.3 (7.3) ;N :9.4 (9.4)

[1107] Karl Fischer 分析 :0.2% 水。

[1108] 如通过 NMR 所确定,乙酸与 N- 环丙基 -3- 氟 -5-[2-(3- 羟基 -2,2- 二甲基丙基)-4-[(2R)-2- 甲基哌嗪 -1- 基] 甲基]-1- 氧代 -1,2- 二氢异喹啉 -6- 基]-4- 甲基苯甲酰胺的比例为 1 : 1。

[1109] 1 如通过 HPLC/UV 所确定,纯度大于 98%。

[1110] 在室温,将如上所述获得的 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺乙酸盐结晶形式 A 样品在各种溶剂中浆化,这没有导致结晶形式的变化。以下给出了进行浆化的条件的细节:

[1111] 将约 90 μ l 庚烷加至约 16mg 所述结晶乙酸盐中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1112] 将约 100 μ l 乙酸乙酯加至约 15mg 所述结晶乙酸盐中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1113] 将约 100 μ l 乙腈加至约 9mg 所述结晶乙酸盐中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1114] 将约 200 μ l 10.9% NaCl (水溶液) 加至约 16mg 所述结晶乙酸盐中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1115] 实施例 26 乙酸盐结晶形式 A 的 XRPD 衍射图示于图 4 中。

[1116] 实施例 26 二氢溴酸盐的制备和分析:N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺二氢溴酸盐结晶形式 A

[1117] 在 0°C,将 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺 (2g) 溶于 2-丙醇 (30ml) 中,用 HBr (1.69ml, 48% 于乙酸中的溶液) 逐滴处理,使其温热至室温并搅拌 5 天。过滤出所得固体并在 40°C 真空干燥,得到标题化合物 (1.35g)。[注意! 对于该盐的形成,在室温使用甲醇代替在 0°C 使用 2-丙醇导致 ~4% 降解]。

[1118] MS:APCI (+ve) 535 (M+H)⁺

[1119] ¹H NMR δ (CD₃OD) 8.47 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.65-3.32 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.16-2.95 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 3H), 1.13 (d, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.82-0.75 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[1120] 元素分析-实测值 (经计算的): % :C:53.1 (53.2); H:6.2 (6.0); N:7.7 (8.0)。

[1121] Karl Fischer 分析:0.1% 水。

[1122] 如通过元素分析所证实,氢溴酸根与 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺的比例为 2 : 1。

[1123] 实施例 26 二氢溴酸盐的结晶形式 A 的 XRPD 衍射图示于图 5 中。使用 PANalytical X'pert 仪器产生该图。

[1124] 实施例 26 游离碱的制备和分析:N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺结晶形式 D

[1125] 特戊酸 3-溴-2,2-二甲基丙基酯

[1126] 将 3-溴-2,2-二甲基-1-丙醇 (26.9ml)、4-(二甲基氨基)吡啶 (2.67g) 和三乙胺 (33.5ml) 溶于甲苯 (250ml) 中并冷却至 0°C。历时 30 分钟滴加新戊酰氯 (温度升至

15℃),一旦结束,使反应混合物温热至 23℃,搅拌 1 小时。过滤反应混合物,滤液用 2N HCl 水溶液 (250ml)、碳酸氢钠水溶液 (250ml) 和盐水 (250ml) 洗涤。分离有机层,蒸发溶剂,得到副标题化合物 (53.0g)。

[1127] ^1H NMR δ (CDCl_3) 3.91 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.07 (s, 6H)

[1128] 特戊酸 3-(6-溴-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯

[1129] 将 6-溴异喹啉-1(2H)-酮 (43g) 和特戊酸 3-溴-2,2-二甲基丙基酯 (53.0g) 溶于 DMF (400ml) 中,加入碳酸铯 (125g, 在钵杵和研钵中微细粉碎),将反应混合物在 90℃ 加热 15 小时。冷却至室温后,将反应混合物搅拌 72 小时,然后倒入水 (3L) 中。混合物用叔丁基甲基醚 (2x2.5L) 萃取,合并有机物,用盐水 (2.5L) 洗涤。分离有机物并干燥 (Na_2SO_4),过滤并蒸发溶剂。将残余物溶于乙醚中,过滤出所得固体 (并弃去)。收集滤液,蒸发溶剂,并纯化残余物 (SiO_2 色谱法,用 0-15% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱),得到副标题化合物 (51.3g)。

[1130] ^1H NMR δ (CDCl_3) 8.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.03 (s, 6H)。

[1131] 特戊酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯

[1132] 在 75℃,历时~20 分钟将搅拌的特戊酸 3-(6-溴-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯 (51.3g) 于 DMF (150ml) 中的溶液 (安装有 CaCl_2 干燥管的烧瓶) 用新鲜制备的威尔斯迈尔-哈克 (Vilsmeier Haak) 试剂溶液 [通过以下方法新鲜制备:在 0℃,历时~40 分钟将 POCl_3 (182ml) 滴至 DMF (302ml) 中,然后在室温搅拌 1 小时] 逐滴处理。继续加热 8 小时,然后将反应混合物冷却至室温,搅拌过夜。将混合物倒在冰水 (6L) 上 [当心! :放热] 并用叔丁基甲基醚 (2x2.5L) 萃取。合并的有机物用 20% w/v 盐水 (2.5L) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。纯化残余物 (SiO_2 色谱法,用 10% 至 20% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱) 得到副标题产物 (41.5g)。

[1133] ^1H NMR δ (CDCl_3) 9.70 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.06 (s, 6H)

[1134] (3R)-4-((6-溴-2-(2,2-二甲基-3-(特戊酰基氧基)丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1135] 将 (3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (26.1g) 溶于 2-甲基四氢呋喃 (200ml) 中,然后加入硫酸镁 (57g) 和三乙胺 (18.17ml),将所得混合物冷却至 0℃。滴加三甲基氯硅烷 (16.66ml, 用 K_2CO_3 新鲜蒸馏并储存在氮气中)。将反应混合物在 23℃ 搅拌 1 小时,过滤,将滤液一次性加入至搅拌的特戊酸 3-(6-溴-4-甲酰基-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)-2,2-二甲基丙基酯 (36.7g)、三乙胺 (12.11ml) 和硫酸镁 (57g) 于 2-甲基四氢呋喃 (200ml) 中的混合物中。一次性加入三甲基氯硅烷 (11.11ml),搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (27.6g) (观察到轻微冒泡),将反应混合物在室温搅拌过夜。加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠 (0.5 当量),将反应混合物搅拌 3 天。加入硼氢化钠 (0.5 当量),搅拌 30 分钟后,用饱和碳酸氢钠水溶液 (250ml) 淬灭反应并剧烈搅拌 10 分钟。分离水层,用 2-甲基四氢呋喃 (200ml) 萃取,合并的有机物用盐水 (250ml) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并蒸发溶剂,得到副标题化合物 (58g),将其不经额外纯化即使用。

[1136] MS :APCI (+ve) 608 (M+H) $^+$

[1137] (3R)-4-((6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-2-(2,2-二甲

基-3-(特戊酰基氧基)丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1138] 在氮气气氛中,将Pd-118(0.688g)在乙腈(80ml)中搅拌,5分钟后,加入N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰胺(9.26g)。5分钟后,加入碳酸钾(7.29g)的水(80ml)溶液,10分钟后加入(3R)-4-((6-溴-2-(2,2-二甲基-3-(特戊酰基氧基)丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16g)于乙腈(80ml)中的溶液,将反应混合物在70℃加热1.5小时。冷却至室温后,加入盐水(200ml),混合物用乙酸乙酯(2x125mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物,过滤并蒸发溶剂。纯化残余物(SiO_2 色谱法,用20%-35%乙酸乙酯/2%三乙胺于异己烷中洗脱),得到副标题化合物(14.20g)。

[1139] MS:APCI(+ve) 719 (M+H)⁺

[1140] (3R)-4-((6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1141] 将(3R)-4-((6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-2-(2,2-二甲基-3-(特戊酰基氧基)丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50.8g)溶于甲醇(600ml)中,加入碳酸钾(29.3g)的水(100ml)溶液。将反应混合物回流加热(内部温度为67℃)16小时。冷却至50℃后,缓慢加入更多的水直到混合物变为不透明,历时1小时将混合物冷却至23℃。过滤收集沉淀物,用水(100ml)和异己烷(100ml)洗涤并在45℃真空干燥,得到副标题产物(32.4g)。

[1142] ¹H NMR δ (DMSO- d_6) 8.53(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.72-7.62(m, 2H), 7.57(dd, 1H), 7.41(s, 1H), 4.87(t, 1H), 4.05(d, 1H), 3.92(dd, 2H), 3.50-3.38(m, 1H), 3.26-3.16(m, 2H), 3.12(d, 2H), 2.99(s, 1H), 2.90-2.81(m, 1H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.26(d, 3H), 2.12(s, 1H), 1.39(s, 9H), 1.06(d, 3H), 0.88(s, 6H), 0.74-0.64(m, 2H), 0.58-0.51(m, 2H)。

[1143] N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1144] 将(3R)-4-((6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(27g)溶于2-丙醇(200ml)中,加入HCl(54.1ml, 5-6N于2-丙醇中的溶液)。将反应混合物在50℃加热4小时,冷却至室温并搅拌过夜。真空蒸发挥发物,通过加入甲苯除去过量HCl,然后逐份加入碳酸氢钠(7.15g)直到pH7。逐份加入更多的碳酸氢钠(7.15g),混合物用DCM(500ml+200ml)萃取。合并的有机物用盐水(250ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发挥发物,得到标题产物(22g)。

[1145] ¹H NMR δ (DMSO- d_6) 8.54(d, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.02(d, 1H), 7.73-7.63(m, 2H), 7.60-7.55(m, 1H), 7.41(s, 1H), 4.88(s, 1H), 4.18(d, 1H), 4.01-3.83(m, 2H), 3.12(m, 2H), 3.02(d, 1H), 2.93-2.62(m, 3H), 2.58-2.45(m, 2H), 2.42-2.30(d, 2H), 2.27(t, 3H), 2.08(t, 1H), 1.11(d, 3H), 0.88(s, 6H), 0.75-0.66(m, 2H), 0.62-0.52(m, 2H) (进一步分析显示按以下水平(约w/w)存在残余溶剂:甲苯(1.6% w/w)/2-丙醇(3.9%)和DCM(0.4%))。

[1146] Karl Fischer 分析:2.5%水

[1147] XRPD 显示无定形形式。

[1148] 通过以下方法获得 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺游离碱结晶形式 D 的样品：在不同温度，将无定形 N-环丙基-3-氟-5-[2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基]-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-6-基]-4-甲基苯甲酰胺（如上获得）在一系列溶剂中浆化，然后通过 XRPD 进行分析（使用 PANalytical X'pert 仪器）。

[1149] 以下给出了用于产生结晶形式 D 的浆化 / 重结晶的条件细节：-

[1150] 将约 500 μ l 丙酮加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 50°C ($\pm$ 5°C) 浆化 7 天。

[1151] 将约 500 μ l THF 加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 50°C ($\pm$ 5°C) 中浆化 7 天。

[1152] 将约 500 μ l 乙酸乙酯加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 72°C ($\pm$ 5°C) 浆化 7 天。

[1153] 将约 500 μ l 甲基乙基酮加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 72°C ($\pm$ 5°C) 中浆化 7 天。

[1154] 将约 500 μ l 乙腈加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 72°C ($\pm$ 5°C) 浆化 7 天。

[1155] 将约 500 μ l 乙酸异丙酯加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 77°C ($\pm$ 5°C) 浆化 7 天。

[1156] 约 500 μ l 甲基叔丁基酮加至约 10mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在 77°C ($\pm$ 5°C) 浆化 7 天。

[1157] 将约 3000 μ l 乙酸乙酯 / 乙醚 (1 : 4 混合物 - 乙酸乙酯是通过之前用水洗涤然后分离而潮湿制备的) 加至约 100mg 无定形化合物中，然后将混合物加热至 77°C ($\pm$ 5°C)，接着使用机械搅拌子在室温搅拌 7 天。

[1158] 将约 3000 μ l DCM/ 异己烷 (1 : 4 混合物 - DCM 是通过之前用水洗涤然后分离而潮湿制备的) 加至约 100mg 无定形化合物中，然后将混合物加热至 40°C ($\pm$ 5°C)，接着使用机械搅拌子在室温搅拌 7 天。

[1159] 将约 3000 μ l 乙酸乙酯 / 异己烷 (1 : 4 混合物 - 乙酸乙酯是通过之前用水洗涤然后分离而潮湿制备的) 加至约 100mg 无定形化合物中，然后将混合物加热至 77°C ($\pm$ 5°C)，接着使用机械搅拌子在室温搅拌 7 天。

[1160] 将约 3000 μ l 乙酸乙酯（通过之前用水洗涤然后分离而潮湿制备的）加至约 100mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子在室温浆化 7 天。

[1161] 将约 3000 μ l 丁醚加至约 100mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1162] 将约 3000 μ l 丁醚 / 乙腈 (4 : 1 混合物) 加至约 100mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1163] 将约约 3000 μ l 异丙醚 / 乙腈 (4 : 1 混合物) 加至约 100mg 无定形化合物中，然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1164] 将约 3000 μ l 乙酸乙酯加至约 100mg 无定形化合物中,然后使用机械搅拌子将混合物在室温浆化 7 天。

[1165] 实施例 26 游离碱结晶形式 D 的 XRPD 衍射图示于图 6 中。

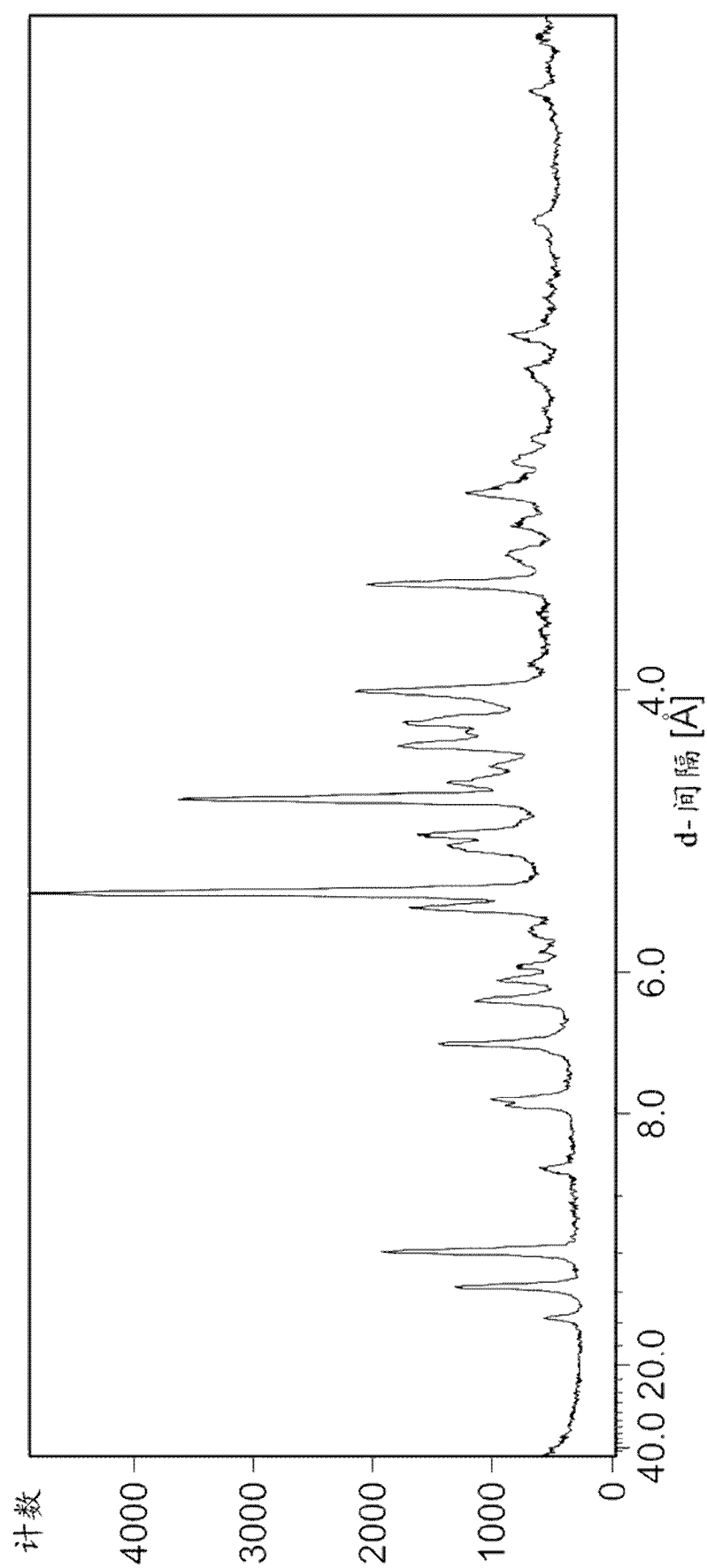


图 1: 实施例 26 游离碱结晶形式 A 的 XRPD

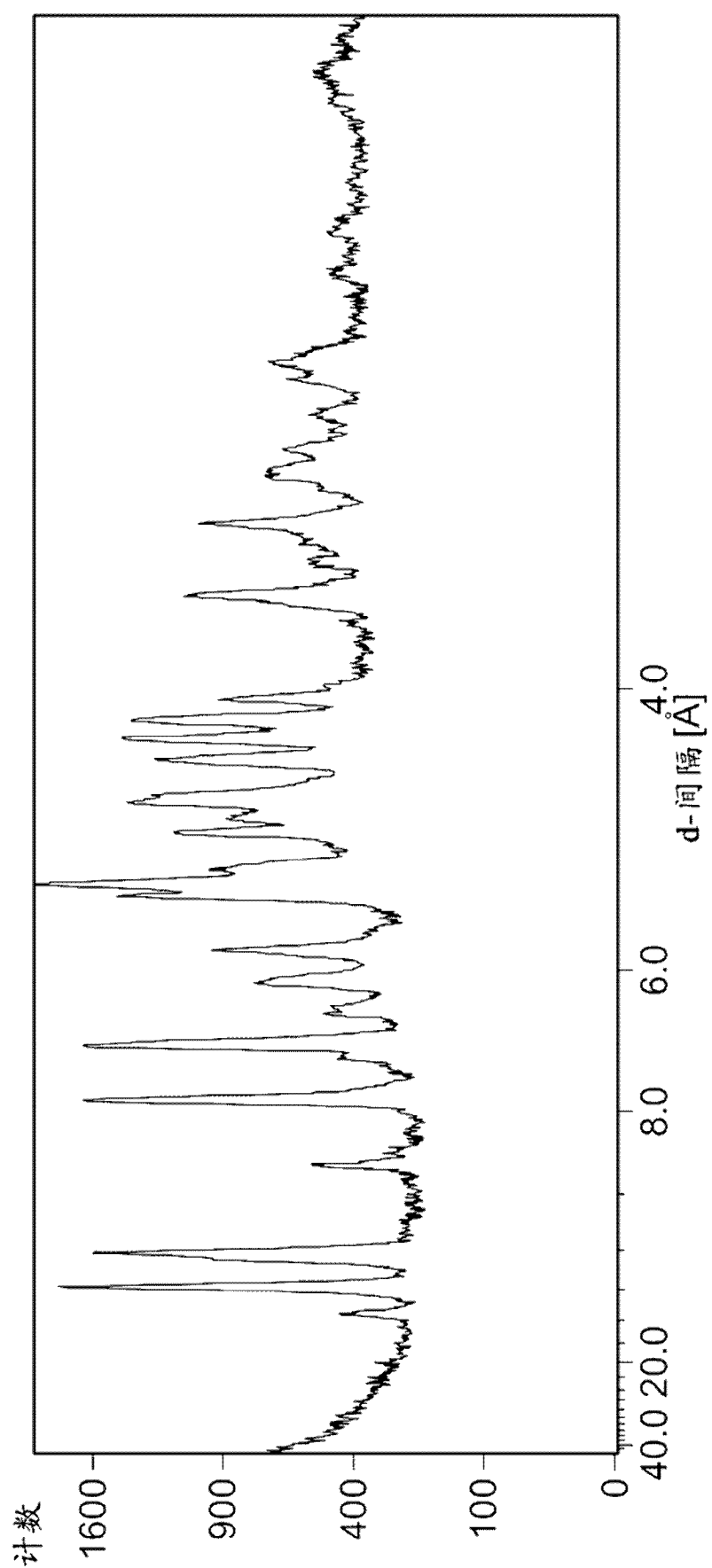


图 2: 实施例 26 游离碱结晶形式 B 的 XRPD

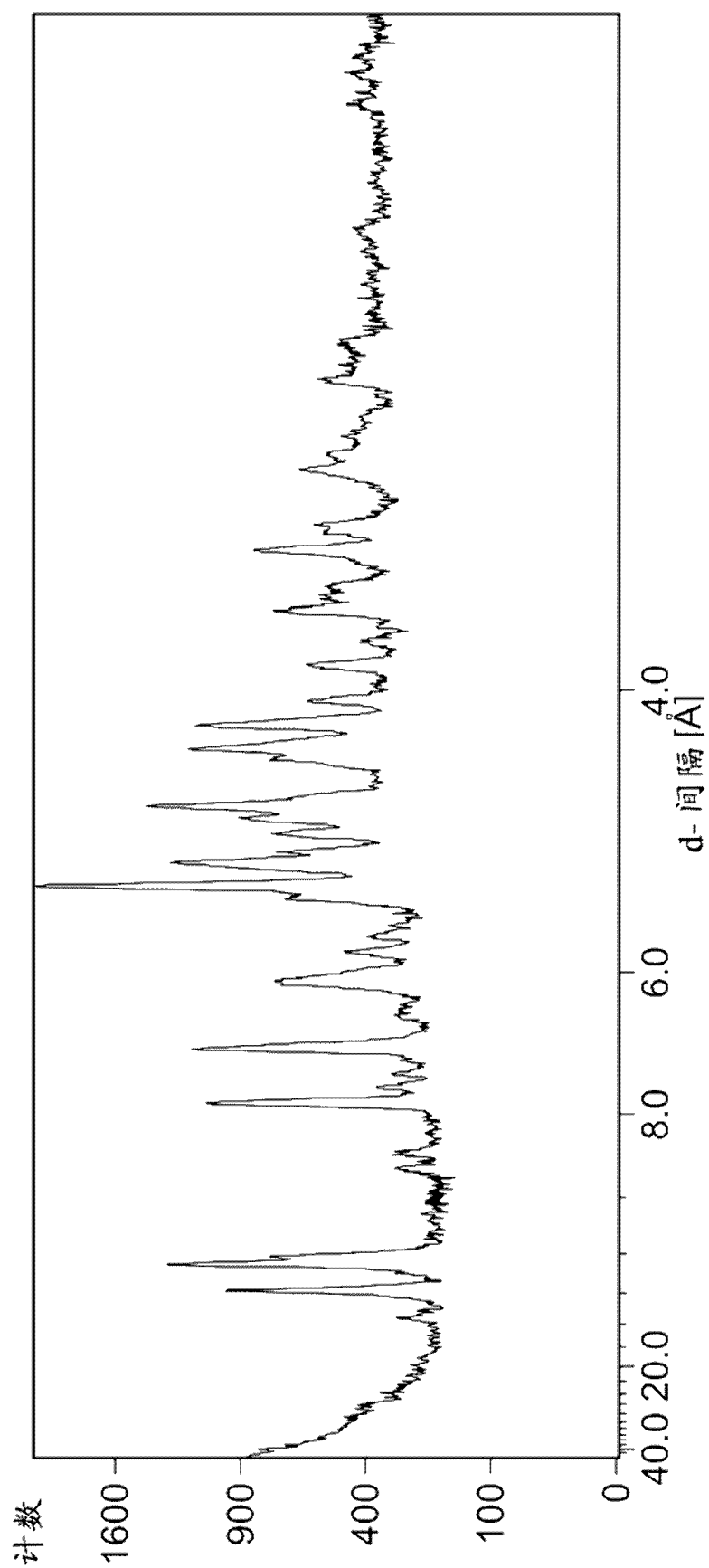


图3:实施例26游离碱结晶形式C的XRPD

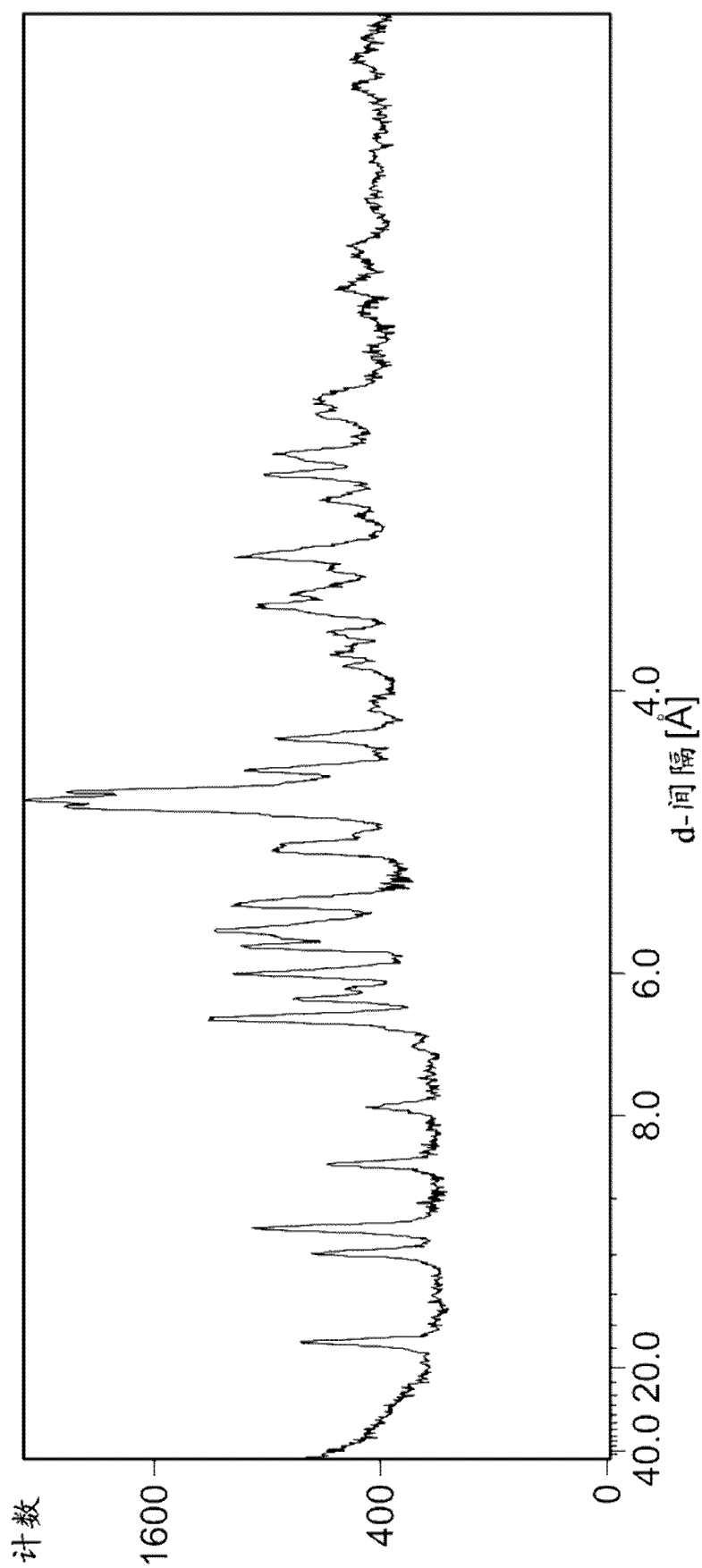


图4:实施例26 乙酸盐结晶形式A的XRPD

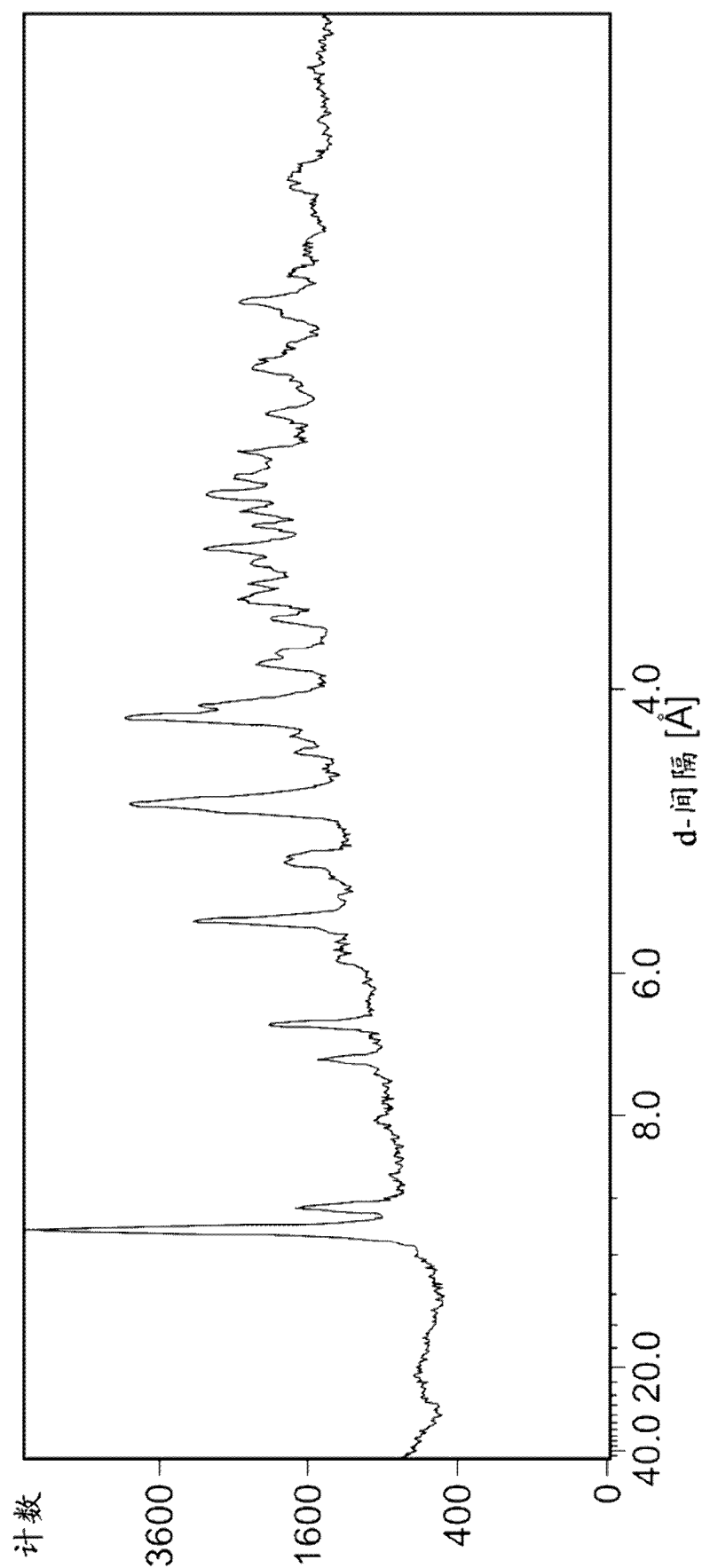


图 5 : 实施例 26 二氢溴酸盐结晶形式 A 的 XRPD

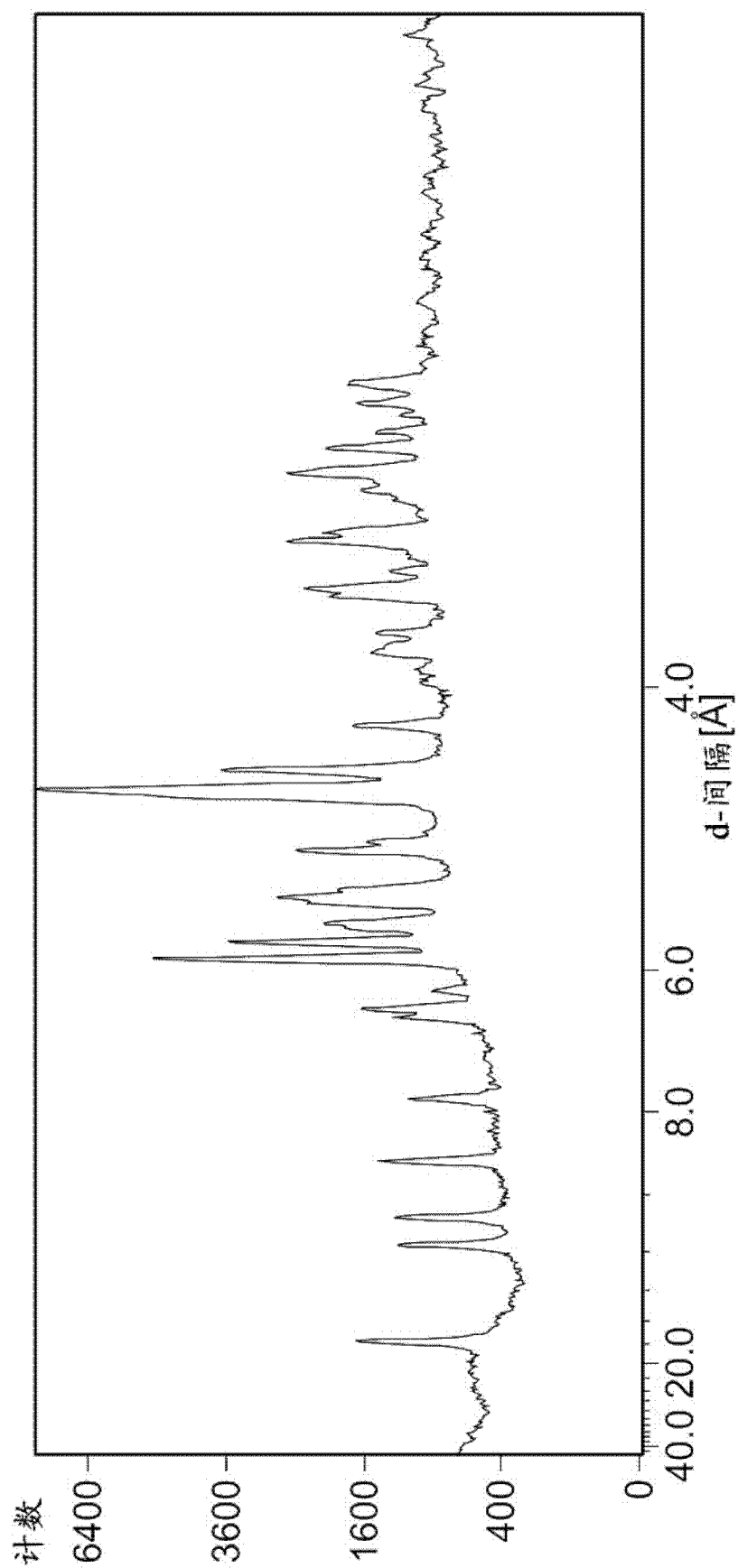


图 6 : 实施例 26 游离碱结晶形式 D 的 XRPD