



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104487420 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201380038300. 2

C07D 401/12(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 07. 17

A61K 31/472(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00(2006. 01)

10-2012-0078904 2012. 07. 19 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 01. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2013/006392 2013. 07. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/014270 KO 2014. 01. 23

(71) 申请人 韩美药品株式会社

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 裴仁焕 韩祥美 郭垠周 安永吉

徐贵贤

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司 72003

代理人 崔香丹 李英艳

(51) Int. Cl.

C07D 217/12(2006. 01)

权利要求书3页 说明书31页

(54) 发明名称

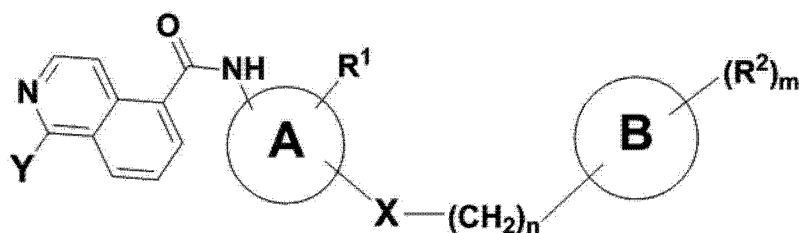
具有蛋白激酶抑制活性的异噻啉-5-甲酰胺
衍生物

(57) 摘要

选自于化学式 1 的异噻啉-5-甲酰胺衍生物
以及其药学上可接受的盐、异构体、水合物和溶剂
化物中的化合物在预防或治疗异常细胞生长疾病
方面有用。

1. 一种化合物,其选自于由下述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物及其药学上可接受的盐、异构体、水合物和溶剂化物所组成的组中,

[化学式 1]



上述化学式 1 中,

A 是 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-10} 杂芳基;

B 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-10} 杂芳基;

X 是 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 或者 $-SO_2NH-$;

Y 是氢、 C_{1-3} 烷基或者 NR^3R^4 , 其中, R^3 和 R^4 分别独立地表示氢、 C_{1-6} 烷基或者 $-(CH_2)_q-Z-$, 其中, Z 是 NR^5R^6 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-10} 杂芳基, 其中, R^5 和 R^6 分别独立地表示氢、 $-NH_2$ 或者未取代或被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{3-6} 杂环烷基, q 是 0 至 3 的整数;

R^1 是氢、卤素或者未取代或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基;

R^2 是 氢、 卤 素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷 氧 基、 C_{1-6} 烷 基、 C_{2-4} 烯 基、 C_{2-4} 炔基、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)OR^{13}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{5-10} 杂芳基或者 C_{5-10} 杂芳氧基, 所述 R^2 能够通过 $-(CH_2)_p-$ 连接于 B, 能够被卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷基羰基取代, 其中, R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 分别独立地表示氢、 $-NH_2$ 或者未取代或被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{3-6} 杂环烷基, p 是 1 或者 2;

m 是 0 至 5 的整数;

n 是 0 至 2 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

A 是苯基或者异喹啉。

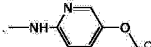
3. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

B 是芳基或者杂芳基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

X 是 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或者 $-NHC(O)NH-$ 。

5. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

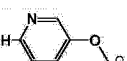
Y 是氢、氨基、 $-NHCH(CH_3)_3$ 或者 $-NH$ .

6. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

A 是苯基或者异喹啉;

B 是芳基或者杂芳基;

X 是 -NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)- 或者 -NHC(O)NH-；

Y 是氢、氨基、-NHCH(CH₃)₃ 或者 .

7. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于,

其选自由下述化合物所组成的组,

- 1) 1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 2) 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 3) 1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 4) 1-氨基-N-(5-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 5) 1-氨基-N-(5-((3-(2-氰丙基-2-基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 6) 1-(叔丁氨基)-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 7) 1-氨基-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 8) 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(苯基氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 9) 1-氨基-N-(2-甲基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 10) 1-氨基-N-(5-((4,6-二甲基吡啶-2-基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 11) 1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 12) 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 13) 1-氨基-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 14) 1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 15) 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 16) 1-氨基-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 17) 1-氨基-N-(3-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 18) 1-氨基-N-(6-甲基-1-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺;
- 19) 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

20) 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

21) 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

22) N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;以及

23) N-(1-((4-氯苯基)氨基)-6-甲基异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺。

8. 一种药物组合物,其用于预防或者治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病,所述药物组合物作为有效成分包含权利要求1所述的化合物。

9. 如权利要求8所述的药物组合物,其特征在于,

所述蛋白激酶选自于由A-RAF、B-RAF、C-RAF、PDGFR alpha、PDGFR beta、VEGRF以及它们的组合所组成的组。

10. 如权利要求8所述的药物组合物,其特征在于,

所述异常细胞生长疾病选自于由胃癌、肺癌、肝癌、大肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳房癌、硬化性腺病、子宫癌、子宫颈癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、血癌、淋巴瘤、纤维腺瘤、炎症、糖尿、肥胖、干癣、类风湿性关节炎、血管瘤、急性或慢性肾病、冠状动脉再狭窄症、自身免疫疾病、哮喘、神经退行性疾病、急性感染以及血管增生引起的眼部疾病所组成的组。

11. 一种预防或者治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的方法,所述方法包含对所需对象施用权利要求1所述的化合物。

12. 权利要求1所述的化合物在预防或者治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病中的应用。

具有蛋白激酶抑制活性的异喹啉-5-甲酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有蛋白激酶抑制活性的异喹啉-5-甲酰胺衍生物以及作为有效成分含有所述异喹啉-5-甲酰胺衍生物的、用于预防和治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的药物组合物。

背景技术

[0002] 蛋白激酶 (proteinkinase) 是, 在通过蛋白质的酪氨酸 (tyrosine)、丝氨酸 (serine) 或者苏氨酸 (threonine) 残基中存在的羟基 (hydroxyl) 的磷酸化 (phosphorylation) 反应进行的细胞内信号传递过程中起到重要作用的酶, 其对细胞的生长、分化以及增殖等关联较深。

[0003] 细胞为了维持恒定性, 需要使细胞内信号传递过程的开和闭构成平衡。当特定蛋白激酶的过表达或者突变使正常细胞内的信号传递过程发生崩溃 (主要是细胞内信号传递持续的状态) 时会引发各种癌、炎症性疾病、代谢性疾病或者脑疾病等各种疾病。推测认为蛋白激酶存在 518 种, 其相当于人体全部基因的约 1.7% [Manning et al., Science, 298, (2002), 1912], 大体分为酪氨酸蛋白激酶 (90 种以上) 和丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶。酪氨酸蛋白激酶可分成区分为 20 个亚科 (subtype) 的 58 种受体酪氨酸激酶和区分为 10 个亚科的 32 种细胞质 (cytoplasmic) / 非受体酪氨酸激酶。受体酪氨酸激酶具有可在细胞表面上容纳生长因子 (growth factor) 的结构域 (domain) 和可在细胞质中对酪氨酸残基实施磷酸化的活性部位。当生长因子结合于细胞表面的生长因子受体位置时, 受体酪氨酸激酶则形成聚合物, 细胞质内活性部位上的酪氨酸残基则发生自磷酸化。其后, 下位系列的细胞质蛋白激酶依次磷酸化, 并且细胞外信号向核内传递, 从而关联于生长、分化以及增殖等的各种基因转录并合成。已知此时, 若蛋白激酶异常地过表达或者蛋白激酶通过突变等异常地活性化时, 引发癌等各种疾病。

[0004] 一方面, 在众多细胞质激酶中的 Raf 是, 从通过生长因子活性化的受体蛋白激酶向 Ras-Raf-MEK (丝裂素活化蛋白激酶: mitogen-activated proteinkinase kinase)-ERK (胞外信号调节激酶: extracellular signal-regulated kinase) 的一系列阶段传递信号的 MAPK (丝裂素活化蛋白激酶: mitogen-activated proteinkinase) 的信号传递体系的激酶中的一种 [Solit, D. B. et al., Nature, 439, (2006), 358], 至今为止, 已知有 A-Raf、B-Raf 以及 C-Raf 等三种亚型 (isoforms) [Jansen HW, et al., EMBO. J., 2, (1983), 1969; Marais R. et al., Cancer Surv., 27, (1996), 101]。在人体癌组织的约 30% 左右的组织中观察到 MAPK 信号传递体系的异常活化, 另外, 在癌组织中确认到活性异常增加的 B-Raf 和 C-Raf 的基因突变, 由此可知癌组织的 MAPK 信号传递体系中 Raf 起到非常重要的作用。

[0005] 因此, 使用抑制 Raf 激酶的异常活化的化合物则可治疗癌, 并开发出了几种 Raf 以及 Raf 突变激酶抑制剂, 这些为了癌治疗正处于临床使用中, 或者, 处于开发中。例如, 可举出: 作为代表性的 Raf 激酶抑制剂的用于肝癌治疗的拜耳公司的索拉非尼 (Sorafenib, 商品名 Nexava)、最近作为黑素瘤 (melanoma) 治疗剂得到认可的罗氏公司的威罗菲尼

(Vemurafenib, PLX-4032, RG7204)、临床试验中的拜耳公司的瑞戈非尼 (Regorafenib) 和 RDEA119、诺华公司的 RAF265、ADVAN 化学公司的 E3810、Deciphera 制药公司的 DCC2036、中外制药公司 (ChugaiPharma) 的 CKI-27 以及罗氏公司 (Roche) 的 RO-5126766 等。

[0006] 但是,很多癌对于上述抑制剂表现出耐受性。作为其原因公知有:Raf 的突变带来的 MAPK 信号传递体系的异常活化、Raf 的各亚型之间的互补信号体系活性化,或者,由 K-Ras、N-Ras 以及 H-Ras 的亚型构成的 MAPK 信号传递上位阶段蛋白质 Ras 根据各个亚型改变信号传递体系,进一步,Ras 的突变带来的 MAPK 以外的信号传递体系活性化。

[0007] 与此关联,已证明有如下内容:当阻碍对用于抑制细胞增殖的 Raf/MEK/ERK 信号体系和用于抑制肿瘤血管形成的 VEGFR2/PDGFR- β 连锁信号起到作用的机制时,能够有效地作用于由 Raf 以及 Ras 的突变引起的疾病 [Allen, E. et al., Clin. Cancer Res., 17, (2011), 5299]。

发明内容

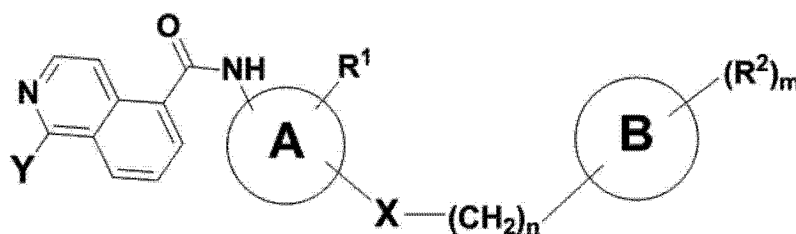
[0008] 本发明的目的在于,提供一种与 Raf 抑制剂不同的、不仅能够抑制细胞的生长、分化的信号传递过程中起到重要作用的 Raf 还能够抑制 VEGFR2/PDGFR- β 等的另一激酶的化合物。

[0009] 本发明的另一目的在于,提供一种作为有效成分含有上述化合物的、用于预防或治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的药物组合物。

[0010] 根据上述目的,本发明提供选自于由下述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物及其药学上可接受的盐、异构体、水合物和溶剂化物所组成的组中的化合物:

[0011] [化学式 1]

[0012]



[0013] 上述式中,A、B、X、Y、R¹、R²、m 以及 n 如本申请说明所述。

[0014] 根据上述另一目的,本发明提供作为有效成分含有上述化合物的、用于预防或治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的药物组合物。

[0015] 根据本发明,选自于异喹啉-5-甲酰胺衍生物以及其药学上可接受的盐、异构体、水合物和溶剂化物中的化合物,能够有效应用于因蛋白激酶过度活动引起的异常细胞生长疾病的预防或者治疗用途中。

具体实施方式

[0016] 下面,更详细说明本发明。

[0017] 在没有其它说明时,本说明书中使用的用语“卤素”是指氟、氯、溴或者碘。

[0018] 在没有其它说明时,本说明书中使用的用语“烷基”表示直链型、环型或者支链型烃残基。

[0019] 在没有其它说明时,本说明书中使用的用语“环烷基”表示包含环丙基等的环状烷基。

[0020] 在没有其它说明时,本说明书中使用的用语“芳基”表示包含苯基、萘基等的芳香族基团。

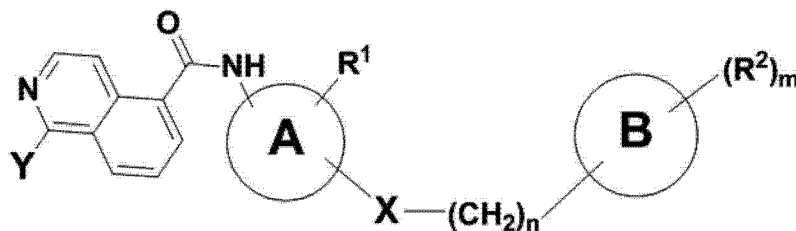
[0021] 在没有其它说明时,本说明书中使用的用语“杂环烷基”表示含有选自于O、N以及S中的一种以上的单环或者双环以上的环状烷基,例如,含有一个至四个杂原子的单环或者双环以上的环状烷基。作为单杂环烷基的例,可举出:哌啶基、吗啉基、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃、哌嗪基及其类似基团,但并非限于此。

[0022] 在没有其它说明时,本说明书中使用的用语“杂芳基”是指含有选自于O、N以及S中的杂原子的单环或者双环以上的芳香族基团。作为单环杂芳基的例,可举出:噁唑基、恶唑基(oxazolyl)、苯硫基、呋喃基(furanyl)、吡咯基、咪唑基、异恶唑基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基、恶二唑基(oxadiazolyl)、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基及其类似基团,但并非限于此。作为双环杂芳基的例,可举出:吲哚基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、呋喃基、呋喃并吡啶基(furopyridinyl)及其类似基团,但并非限于此。

[0023] 本发明提供选自于由下述化学式1的异喹啉-5-甲酰胺衍生物、以及其药学上可接受的盐、异构体、水合物和溶剂化物所组成的组中的化合物,

[0024] [化学式1]

[0025]



[0026] 上述式中,

[0027] A 是 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-10} 杂芳基;

[0028] B 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-10} 杂芳基;

[0029] X 是 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-NHC(S)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 或者 $-SO_2NH-$;

[0030] Y 是氢、 C_{1-3} 烷基或者 NR^3R^4 , 其中, R^3 以及 R^4 分别独立地表示氢、 C_{1-6} 烷基或者 $-(CH_2)_q-Z-$, 其中, Z 是 NR^5R^6 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-10} 杂芳基, 其中, R^5 以及 R^6 分别独立地表示氢、 $-NH_2$ 或者未取代或被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{3-6} 杂环烷基, q 是 0 至 3 的整数;

[0031] R^1 是氢、卤素或者未取代或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基;

[0032] R^2 是 氢、 卤 素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷 氧 基、 C_{1-6} 烷 基、 C_{2-4} 烯 基、 C_{2-4} 炔基、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NHC(O)R^{12}$ 、 $-NHC(O)OR^{13}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{5-10} 杂芳基或者 C_{5-10} 杂芳氧基, 所述 R^2 能够通过 $-(CH_2)_p-$ 连接在 B 上, 能够被卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷基羰基取代, 其中, R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 以及 R^{13}

分别独立地表示氢、 $-\text{NH}_2$ 或者未取代或被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{3-6} 杂环烷基, p 是 1 或者 2;

[0033] m 是 0 至 5 的整数;

[0034] n 是 0 至 2 的整数。

[0035] 本发明的化合物还可以形成药学上可接受的盐。对于该药学上可接受的盐而言, 只要是形成含有药学上可接受的阴离子的无毒性酸加成盐 (acidadditionsalt) 的酸即可, 对其并不特别限定。例如, 可举出通过下述酸形成的酸加成盐: 盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸、氢碘酸等的无机酸; 酒石酸、甲酸、柠檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、马来酸等的有机羧酸; 甲烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸等的磺酸等。其中, 作为优选例包含: 由硫酸、甲烷磺酸或者氢卤酸等形成的酸加成盐。

[0036] 一方面, 所述化学式 1 的化合物的异构体化合物也属于本发明的范畴内。例如, 由于可能会有不对称碳中心, 因此, 可能会存在包含 R 或者 S 异构体的光学异构体、外消旋化合物、非对映异构体混合物, 或者可以以各自非对映异构体存在, 这些所有的立体异构体以及混合物均属于本发明的范畴内。

[0037] 除此之外, 化学式 1 的化合物的溶剂化物以及水合物形态也属于本发明范畴内。

[0038] 本发明的一个具体例中, 所述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物化合物可以是, A 为苯基或者异喹啉的化合物。

[0039] 本发明的另一具体例中, 所述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物化合物可以是, B 为芳基或者杂芳基的化合物。

[0040] 本发明又一具体例中, 所述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物化合物可以是, X 为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或者 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 的化合物。

[0041] 本发明又一具体例中, 所述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物化合物可以是, Y 为氢、氨基、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_3$ 或者 $-\text{NH}$  的化合物。

[0042] 本发明又一具体例中, 所述化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物化合物可以是, A 为苯基或者异喹啉; B 为芳基或者杂芳基; X 为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或者 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$; Y 为氢、氨基、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_3$ 或者 $-\text{NH}$  的化合物。

[0043] 本发明的更加优选的异喹啉-5-甲酰胺衍生物的具体例如下, 其药学上可接受的盐、异构体、水合物或者溶剂化物也属于本发明的范畴内:

[0044] 1) 1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0045] 2) 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0046] 3) 1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0047] 4) 1-氨基-N-(5-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0048] 5) 1-氨基-N-(5-((3-(2-氰丙基-2-基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0049] 6) 1-(叔丁氨基)-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0050] 7) 1-氨基-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0051] 8) 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(苯基氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0052] 9) 1-氨基-N-(2-甲基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0053] 10) 1-氨基-N-(5-((4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0054] 11) 1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0055] 12) 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0056] 13) 1-氨基-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0057] 14) 1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0058] 15) 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0059] 16) 1-氨基-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0060] 17) 1-氨基-N-(3-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0061] 18) 1-氨基-N-(6-甲基-1-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0062] 19) 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0063] 20) 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0064] 21) 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;

[0065] 22) N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺;以及

[0066] 23) N-(1-((4-氯苯基)氨基)-6-甲基异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺。

[0067] 下面,对本发明的化合物的制造方法进行说明。

[0068] 以下的制造例、制造方法以及实施例中使用的简称分别表示如下含义:

[0069] DECP;氯磷酸二乙酯

[0070] DIPEA;N,N-二异丙基乙胺

[0071] HATU;[2-(1H-9-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯]

[0072] HOBT;N-羟基苯并三唑

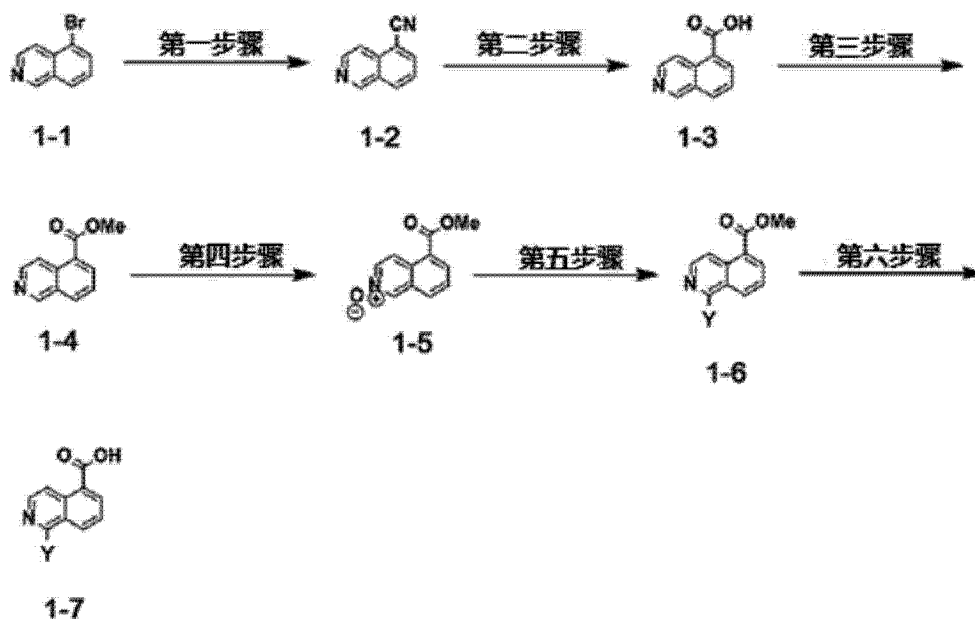
[0073] DMF;N,N-二甲基甲酰胺

- [0074] DMSO ; 二甲基亚砷 EA ; 乙酸乙酯
 [0075] CH_2Cl_2 ; 二氯甲烷 EtOAc ; 乙酸乙酯
 [0076] Na_2SO_4 ; 无水硫酸钠 NaOH ; 氢氧化钠
 [0077] $\text{Zn}(\text{CN})_2$; 氰化锌 THF ; 四氢呋喃
 [0078] Cs_2CO_3 ; 碳酸铯 AIBN ; 偶氮二异丁腈 (azobisisobutyronitrile)
 [0079] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0080] 本发明的化学式 1 的化合物可通过如下方法制造: 利用由下述反应式 1 和下述反应式 2 表示的合成方法获得的中间体或者商业上可利用的中间体, 并通过反应式 3 以及反应式 4 的方法进行制造。

[0081] [反应式 1]

[0082]



[0083] 所述反应式 1 可适用于化学式 1 的化合物的制造, 化学式 1 的化合物中 Y 为 $-\text{NH}_2$ 的化合物, 可由 Y 为 $-\text{NH}(\text{tBu})$ 的所述化合物 1-7 制造得到。

[0084] 下面, 按照步骤例示上述反应过程。

[0085] 第一步骤

[0086] 混合 5- 溴异喹啉 (1.0 当量, 基准当量) (化合物 1-1) 以及二甲基甲酰胺 (以基准当量为基准, 2.5 ~ 2.8L/mol), 并进行搅拌。在所述反应溶液中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.6 ~ 0.7 当量) 以及 $\text{Ph}(\text{PPH})_4$ (0.04 ~ 0.05 当量) 之后, 在 90 ~ 110℃ 温度下搅拌约 3.5 ~ 4.5 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后, 用乙酸乙酯稀释, 之后用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 1-2。

[0087] 第二步骤

[0088] 混合所述化合物 1-2 (1.0 当量, 基准当量) 以及蒸馏水 (以基准当量为基准, 2.8 ~ 3.3L/mol), 并进行搅拌。在所述反应溶液中添加浓 HCl (以基准当量为基准, 0.3 ~ 0.5L/mol) 之后, 在 90 ~ 110℃ 温度条件下搅拌约 4 ~ 7 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后, 添加 DIPEA (以基准当量为基准, 1.0 ~ 1.2L/mol) 使反应混合物的 pH 调整至 5 ~

6. 对所生成的固体混合物,在常温下搅拌约 2.5 ~ 3.5 小时之后进行过滤。在 45 ~ 55℃ 烘箱中干燥过滤物而获得化合物 1-3。

[0089] 第三步骤

[0090] 混合所述化合物 1-3(1.0 当量,基准当量)以及甲醇(以基准当量为基准,3.0 ~ 4.0L/mol),并进行搅拌。在所述反应溶液中缓慢添加硫酸(7.5 ~ 8.5 当量)之后,回流约 18 ~ 22 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后减压蒸馏溶剂。浓缩液中添加蒸馏水,并用 DIPEA 使反应混合物的 pH 调整至 10 ~ 11。用乙酸乙酯稀释所述溶液之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 1-4。

[0091] 第四步骤

[0092] 混合所述化合物 1-4(1.0 当量,基准当量)以及二氯甲烷(以基准当量为基准,2.0 ~ 2.5L/mol),并进行搅拌。在所述反应溶液中添加 mCPBA(1.4 ~ 1.6 当量)之后,在 45 ~ 55℃ 温度条件下搅拌约 4.5 ~ 5.5 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后,添加饱和碳酸氢钠使反应混合物的 pH 调整至 9 ~ 10。用二氯甲烷稀释所述溶液之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 1-5。

[0093] 第五步骤

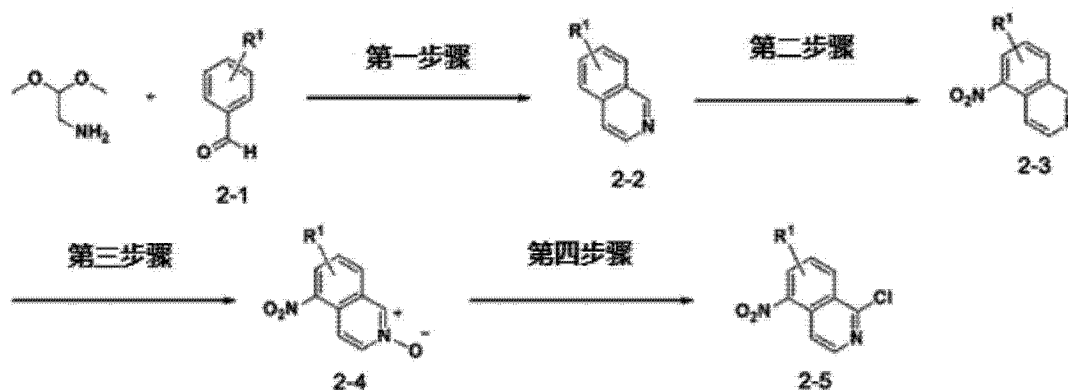
[0094] 混合所述化合物 1-5(1.0 当量,基准当量)以及三氟甲苯(以基准当量为基准,9.0 ~ 12.0L/mol),并进行搅拌。对于所述反应溶液,在约 0 ~ 7℃ 温度条件下缓慢添加对应于化学式 1 的 Y 的胺(3.0 ~ 5.0 当量)以及对甲苯磺酸酐(p-toluenesulfonic acid anhydride)(1.9 ~ 2.1 当量)之后,在相同温度(0 ~ 7℃)条件下搅拌约 1.5 ~ 2.5 小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 1-6。

[0095] 第六步骤

[0096] 对于所述化合物 1-6(1.0 当量,基准当量),在四氢呋喃(以基准当量为基准,2.0 ~ 3.5L/mol)以及蒸馏水(以基准当量为基准,2.0 ~ 3.5L/mol)溶剂条件下进行搅拌。在所述反应溶液中添加 LiOH(2.0 ~ 2.5 当量)之后,在 70 ~ 90℃ 温度条件下搅拌约 11 ~ 13 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后添加 1N HCl 水溶液使反应混合物的 pH 调整至 1 ~ 2。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用蒸馏水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 1-7。

[0097] [反应式 2]

[0098]



[0099] 所述反应式 2 是 A 为异喹啉的情况下的反应式, R^1 相同于所述化学式 1 中的定义。下面, 按照步骤例示所述反应过程。

[0100] 第一步骤

[0101] 在三氯甲烷 (以基准当量为基准, 1.6 ~ 2.0L/mol) 溶剂条件下一边搅拌用 R^1 取代的苯甲醛 (1.0 当量, 基准当量) (化合物 2-1), 一边缓慢添加氨基乙醛二甲基乙缩醛 (1.0 ~ 1.2 当量) 之后, 在 80 ~ 95℃ 温度条件下搅拌至反应溶液的一半蒸发掉。将所述反应溶液的温度降低至常温, 并将黄色的反应溶液溶解于三氯甲烷 (以基准当量为基准, 0.8 ~ 1.0L/mol) 之后, 冷却至 0 ~ 5℃ 温度以下。向所述反应溶液中用 0.5 ~ 1.0 小时时间缓慢添加氯甲酸乙酯 (1.0 ~ 1.2 当量) 以及亚磷酸三乙酯 (1.2 ~ 1.4 当量), 在常温下搅拌 20 ~ 28 小时。将所述反应溶液冷却至 0 ~ 5℃ 以下之后, 用 0.5 ~ 1.0 小时时间缓慢添加四氯化钛 (3.8 ~ 4.2 当量) 并回流 10 ~ 14 小时以上。将所述反应溶液冷却至常温并搅拌 10 ~ 14 小时以上。将所述反应混合物倒入冰水中而分离水层和有机层之后, 用二氯甲烷洗涤水层。将水层倒入饱和酒石酸钠钾溶液中, 添加氨水调整至 pH8.0 ~ 9.5 之后, 用 CH_2Cl_2 进行提取。用无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 2-2。

[0102] 第二步骤

[0103] 在所述化合物 2-2 (1.0 当量, 基准当量) 中混合硫酸 (以基准当量为基准, 300 ~ 400L/mol) 并进行搅拌。将所述反应溶液的温度冷却至 0 ~ 5℃ 以下之后, 以分量方式缓慢添加硝酸钾 (2.0 ~ 2.2 当量), 在 0 ~ 5℃ 温度条件下搅拌 3 ~ 4 小时以上。冰水中倒入所述反应混合物之后, 添加 5N NaOH 水溶液调整至 pH11 ~ 12, 并在常温下搅拌 11 ~ 13 小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体, 用水洗涤过滤的固体。对过滤的固体在暖风烘箱 (35 ~ 45℃) 中干燥 3 ~ 4 小时以上而获得化合物 2-3。

[0104] 第三步骤

[0105] 将所述化合物 2-3 (1.0 当量, 基准当量) 溶解于 CH_2Cl_2 (以基准当量为基准, 2.8 ~ 3.3L/mol) 之后, 将反应溶液的温度冷却至 0 ~ 5℃ 以下。对所述反应溶液, 以分量方式用 0.5 ~ 1 小时缓慢添加 mCPBA (1.5 ~ 1.7 当量) 之后, 在 0 ~ 5℃ 温度条件下搅拌 10 ~ 11 小时以上。在所述反应混合物中添加 1N NaOH 水溶液调整至 pH10 ~ 11, 并用 CH_2Cl_2 进行提取。用无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并在减压条件下进行浓缩而获得化合物 2-4。

[0106] 第四步骤

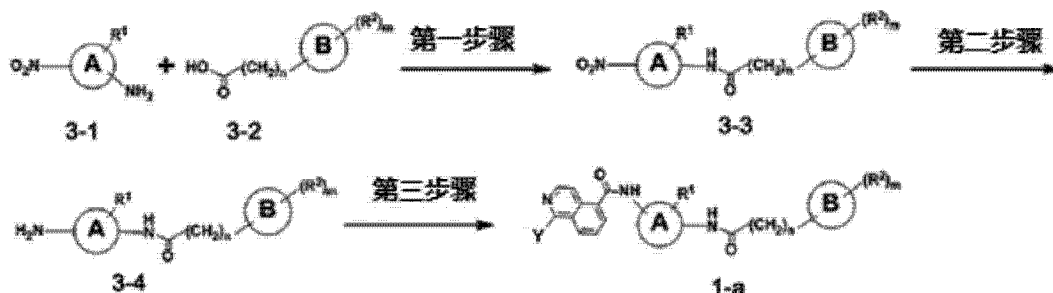
[0107] 将所述化合物 2-4 (1.0 当量, 基准当量) 溶解于 1,2-二氯乙烷 (以基准当量为基准, 8 ~ 9L/mol) 之后, 在常温下添加 $POCl_3$ (4.5 ~ 5.5 当量), 并回流 6 ~ 7 小时以上。将

所述反应溶液的温度降低至常温,减压蒸馏溶剂并进行浓缩。将浓缩的固体溶解于二氯甲烷之后,添加冰水,并用二氯甲烷提取混合液。用无水硫酸钠干燥合并的有机层,并在减压条件下进行浓缩。浓缩的固体中添加乙酸乙酯/己烷=1/1(v/v),并在常温下搅拌2.0~2.5小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体,并用乙酸乙酯/己烷=1/1(v/v)进行洗涤。将过滤的固体在暖风烘箱(35~45℃)中干燥3~4小时以上而获得化合物2-5。

[0108] 本发明的化学式1的化合物中,当X为-NHC(O)-的情况下,可以用反应式3的方法进行合成;当X为-C(O)NH-的情况下,可以用反应式4的方法进行合成;X为-NH-或者-NHC(O)NH-的情况,在实施例中更加详细地叙述。

[0109] [反应式3]

[0110]



[0111] 所述反应式3表示X为-NHC(O)-的化学式1的化合物(化合物1-a)的制造过程,上述式中,A、B、Y、R¹、R²、m以及n相同于化学式1中的定义。另外,Y为NH₂的化学式1的化合物可由Y为NH(tBu)的所述化合物1-a制造得到。

[0112] 第一步骤

[0113] 在二氯甲烷(基准当量为基准,3.0~4.0L/mol)溶剂条件下搅拌所述化合物3-1(1.0当量,基准当量)。在所述反应溶液中添加DIPEA(1.9~2.4当量)以及所述化合物3-2(1.0~1.1当量)之后,在常温下搅拌约1.0~1.5小时。用1M HCl水溶液、碳酸氢钠水溶液以及盐水洗涤所述反应混合物。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得化合物3-3。

[0114] 第二步骤

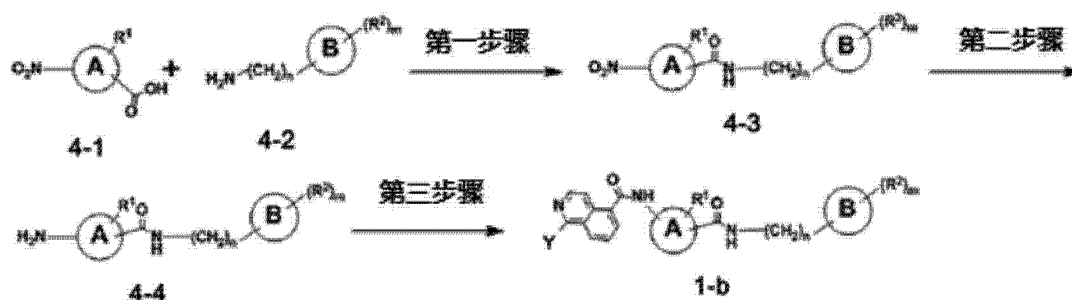
[0115] 在甲醇(基准当量为基准,0.8~2.0L/mol)溶剂条件下搅拌所述化合物3-3(1.0当量,基准当量)。在所述反应溶液中混合Pd/C(0.25~0.35当量),并在氢条件下、在常温中搅拌约1.5~2.5小时。在硅藻土垫(celitepad)中减压过滤所述反应混合物,并用甲醇进行洗涤。在减压条件下浓缩所获得的滤液而获得化合物3-4。

[0116] 第三步骤

[0117] 将反应式1的第六步骤中获得的化合物1-7(1.0当量,基准当量)溶解于二甲基甲酰胺(以基准当量为基准,2.0~3.5L/mol)之后,添加HATU(1.0~2.0当量)以及DIPEA(2.0~4.0当量)并搅拌8~20分钟。在所述反应混合物中添加化合物3-4(1.0~1.2当量),并在常温下搅拌11~13小时以上。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩。用硅胶柱层析提纯浓缩的化合物而获得化合物1-a。

[0118] [反应式4]

[0119]



[0120] 所述反应式 4 表示 X 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 的化学式 1 的化合物 (1-b) 的制造过程, 上述式中, A、B、Y、 R^1 、 R^2 、m 以及 n 相同于化学式 1 中的定义。另外, Y 为 NH_2 的化学式 1 的化合物可由 Y 为 $\text{NH}(\text{tBu})$ 的所述化合物 1-b 制造得到。下面, 按照步骤例示所述反应过程。

[0121] 第一步骤

[0122] 在二甲基甲酰胺 (以基准当量为基准, 1.8 ~ 2.6L/mol) 溶剂条件下搅拌所述化合物 4-1 (1.0 当量, 基准当量 14.6g, 81.0mmol)。在所述反应溶液中添加 HATU (1.2 ~ 1.8 当量)、DIPEA (1.4 ~ 2.2 当量) 以及所述化合物 4-2 (1.2 ~ 1.8 当量) 之后, 在常温下搅拌约 11 ~ 13 小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩。在浓缩的固体中添加乙酸乙酯, 并搅拌 1.5 ~ 2.5 小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体, 并用乙酸乙酯以及甲醇进行洗涤。对过滤的固体在暖风烘箱 (35 ~ 45℃) 中干燥 2 ~ 4 小时以上而获得化合物 4-3。

[0123] 第二步骤

[0124] 在甲醇 (以基准当量为基准, 0.8 ~ 2.0L/mol) 溶剂条件下搅拌所述化合物 4-3 (1.0 当量, 基准当量)。在所述反应溶液中混合 Pd/C (0.25 ~ 0.35 当量), 并在氢条件下、在常温中搅拌约 1.5 ~ 2.5 小时。在硅藻土垫中减压过滤所述反应混合物, 并用甲醇进行洗涤。在减压条件下浓缩所获得的滤液而获得化合物 4-4。

[0125] 第三步骤

[0126] 将反应式 1 的第六步骤中获得的化合物 1-7 (1.0 当量, 基准当量) 溶解于二甲基甲酰胺 (以基准当量为基准, 2.0 ~ 3.5L/mol) 之后, 添加 HATU (1.0 ~ 2.0 当量) 以及 DIPEA (2.0 ~ 4.0 当量) 并搅拌 8 ~ 20 分钟。在所述反应混合物中添加化合物 4-4 (1.0 ~ 1.2 当量), 并在常温下搅拌 11 ~ 13 小时以上。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩。用硅胶柱层析提纯所浓缩的化合物而获得化合物 4-5。

[0127] 本发明的类似物的合成, 可使用如反应式 1、反应式 2、反应式 3 以及反应式 4 所示的常规反应模式进行实施。

[0128] 一方面, 本发明提供作为有效成分包含选自于所述本发明的化学式 1 的异喹啉-5-甲酰胺衍生物以及其药学上可接受的盐、异构体、水合物以及溶剂化物的化合物的、用于预防和治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的药物组合物。

[0129] 所述蛋白激酶, 所述蛋白激酶可选自于由 A-RAF、B-RAF、C-RAF、PDGFR α 、PDGFR β 、VEGRF 以及它们的组合所组成的组中, 本发明的药物组合物对这些激酶的抑制活性优异。

[0130] 另外,本发明的药物组合物起到效果的异常细胞生长疾病,可选自于由胃癌、肺癌、肝癌、大肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳房癌、硬化性腺病、子宫癌、子宫颈癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、白血病、多发性骨髓瘤、血癌、淋巴瘤、纤维腺瘤、炎症、糖尿、肥胖、干癣、类风湿性关节炎、血管瘤、急性或者慢性肾病、冠状动脉再狭窄症、自身免疫疾病、哮喘、神经退行性疾病、急性感染以及血管增生引起的眼部疾病所组成的组。

[0131] 本发明的药物组合物可通过常规的方法制剂,可制造成片剂、丸剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、微乳剂等各种口服给药形式,或者可制造成肌肉内、静脉内或者皮下给药等非口服给药形式。

[0132] 当将本发明的药物组合物制造成口服剂型的形式时,作为所使用的载体的例,可举出:纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、凝胶、滑石、表面活性剂、悬浮剂、乳化剂、稀释剂等。当将本发明的药物组合物制造成注射剂的形式时,作为所述载体,可举出:水、盐水、葡萄糖水溶液、糖溶液类似物(glucose solution analogs)、醇、二醇、醚(例:聚乙二醇 400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、悬浮剂、乳化剂等。

[0133] 本发明的化学式 1 的化合物或者其药学上可接受的盐等的有效成分的给药量是,根据处理的对象、疾病或状态的严重程度、给药的速度以及处方医生的判断而决定。作为有效成分的化学式 1 的化合物可通过如下方式给药:对于包含人类的哺乳动物,以一天 0.01 ~ 200mg/kg(体重)的量,优选以 10 ~ 100mg/kg(体重)的量,采用一天 1 ~ 2 次或者给药/不给药(On/Off)的方式,通过口服或非口服的途径实施给药。对于部分情况来说,可能是比上述的范围更小的给药量值更加适合,也可以使用不引起有害副反应的更多的给药量,在更多的给药量的情况下,一天内多次分配少量的给药量。

[0134] 进而,本发明提供包含所述本发明的化合物、其盐、异构体、水合物以及溶剂化物中的一个以上的化合物库。

[0135] 另外,本发明提供预防或者治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的方法,所述方法包含对需要本发明的化学式 1 的化合物的对象实施给药。进而,本发明提供用于预防或者治疗由蛋白激酶的异常活化引起的异常细胞生长疾病的化学式 1 的化合物的应用。

[0136] 下面,根据实施例详细说明本发明。但是,下述实施例仅用于例示本发明,本发明的内容并不限定于下述实施例。

[0137] 制造例 1:1-氨基异喹啉-5-羧酸的制造

[0138] 步骤(1):5-氰基异喹啉(isoquinoline-5-carbonitrile)的制造

[0139] 混合 5-溴异喹啉(8g, 38.65mmol)以及二甲基甲酰胺(100mL)并进行搅拌。在所述反应溶液中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.72g, 23.19mmol)以及 $\text{Ph}(\text{PPH})_4$ (1.78g, 1.55mmol)之后,在 100℃温度条件下搅拌约 4 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后用乙酸乙酯进行稀释,之后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物(5.8g, 97%)。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ 谱(300MHz, DMSO-d_6): δ 9.45(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.39(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.85(t, 1H)。

[0141] MS(ESI^+ , m/z): 155 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0142] 步骤 (2): 异喹啉-5-羧酸的制造

[0143] 混合所述步骤 (1) 中获得的 5-氰基异喹啉 (6g, 38.62mmol) 以及蒸馏水 (90mL) 并进行搅拌。在所述反应溶液中添加浓 HCl (15mL) 之后, 在 100℃ 温度条件下搅拌约 6 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后添加 DIPEA (约 40mL) 使 pH 调整至 5 ~ 6。将所生成的固体混合物在常温下搅拌约 3 小时之后进行过滤。在 50℃ 烘箱中干燥过滤物而获得标题化合物 (5.6g, 84%)。

[0144] MS(ESI^+ , m/z): 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0145] 步骤 (3): 异喹啉-5-羧酸甲酯的制造

[0146] 混合所述步骤 (2) 中获得的异喹啉-5-羧酸 (5.6g, 32.36mmol) 以及甲醇 (90mL) 并进行搅拌。在所述反应溶液中缓慢添加硫酸 (15mL, 259mmol) 之后, 回流约 20 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后减压蒸馏溶剂。浓缩液中添加蒸馏水并用 DIPEA 使 pH 调整至 10 ~ 11。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物 (5.8g, 96%)。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 8.73 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0148] MS(ESI^+ , m/z): 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0149] 步骤 (4): 5-(甲氧基羰基)异喹啉-2-氧化物 (5-(methoxycarbonyl)isoquinoline-2-oxide) 的制造

[0150] 混合所述步骤 (3) 中获得的异喹啉-5-羧酸甲酯 (5.8g, 31.0mmol) 以及二氯甲烷 (60mL) 并进行搅拌。在所述反应溶液中添加 mCPBA (8.02g, 46.2mmol) 之后, 在 50℃ 温度条件下搅拌约 5 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后, 添加饱和碳酸氢钠使 pH 调整至 9 ~ 10。用二氯甲烷稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物 (4g, 63.5%)。

[0151] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0152] MS(ESI^+ , m/z): 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0153] 步骤 (5): 1-(叔丁氨基)异喹啉-5-羧酸甲酯的制造

[0154] 混合所述步骤 (4) 中获得的 5-(甲氧基羰基)异喹啉-2-氧化物 (2.0g, 9.84mmol) 以及三氟甲苯 (20mL) 并进行搅拌。对于所述反应溶液, 在约 5℃ 温度条件下缓慢添加叔丁胺 (3.6g, 49.25mmol) 以及对甲苯磺酸酐 (6.42g, 19.68mmol) 之后, 在相同温度 (~ 5℃) 下搅拌约 2 小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物 (1.6g, 64%)。

[0155] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0156] MS(ESI^+ , m/z): 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0157] 步骤 (6) :1-(叔丁氨基)异喹啉-5-羧酸的制造

[0158] 在四氢呋喃 (16mL) 以及蒸馏水 (16mL) 溶剂条件下搅拌所述步骤 (5) 中获得的 1-(叔丁氨基)异喹啉-5-羧酸甲酯 (1.6g, 6.20mmol)。在所述反应溶液中添加 LiOH (0.57g, 13.6mmol) 之后, 在 80℃ 温度条件下搅拌约 12 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后添加 1N HCl 水溶液使 pH 调整至 1 ~ 2。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用蒸馏水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物 (0.6g, 40%)。

[0159] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, CDCl_3) : δ 11.7 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 1.52 (s, 9H)。

[0160] MS (ESI^+ , m/z) : 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0161] 步骤 (7) :1-氨基异喹啉-5-羧酸盐的制造

[0162] 在蒸馏水 (0.4mL) 溶剂条件下搅拌所述步骤 (6) 中获得的 1-(叔丁氨基)异喹啉-5-羧酸 (35mg, 0.28mmol)。在所述反应溶液中添加浓 HCl (0.15mL) 之后, 在 90℃ 温度条件下搅拌约 3 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后减压蒸馏溶剂。浓缩液中添加甲苯之后, 进行 2 ~ 3 次的减压蒸馏, 从而获得标题化合物 (30mg, 66%)。

[0163] MS (ESI^+ , m/z) : 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0164] 制造例 2 :1-氯-6-甲基-5-硝基异喹啉的制造

[0165] 步骤 (1) :6-甲基异喹啉的制造

[0166] 在三氯甲烷 (900mL) 溶剂条件下一边搅拌对甲基苯甲醛 (53mL, 0.486mol) 一边缓慢添加氨基乙醛二甲基乙缩醛 (59.3mL, 0.486mol) 之后, 在 90℃ 温度条件下搅拌至反应溶液的一半蒸发掉。将所述反应溶液的温度降低至常温, 并将黄色的反应溶液溶解于三氯甲烷 (400mL) 中之后, 冷却至 0℃ 以下。在所述反应溶液中缓慢添加氯甲酸乙酯 (48mL, 0.486mol) 以及亚磷酸三乙酯 (104mL, 0.583mol), 并在常温下搅拌 24 小时。将所述反应溶液冷却至 0℃ 以下之后, 缓慢添加四氯化钛 (213.6mL, 1.94mol) 并回流 12 小时以上。将所述反应溶液的温度降低至常温, 并搅拌 12 小时以上。冰水中倒入所述反应混合物而分离水层和有机层之后, 用二氯甲烷洗涤水层。在饱和酒石酸钠钾溶液中倒入水层并添加氨水调整至 pH9 之后, 用二氯甲烷进行提取。用无水硫酸钠干燥合并的有机层, 并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物 (46.3g, 66%)。

[0167] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.23 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 2.49 (s, 3H)

[0168] 步骤 (2) :6-甲基-5-硝基异喹啉的制造

[0169] 将所述步骤 (1) 中获得的 6-甲基异喹啉 (46.3g, 0.323mol) 与硫酸 (400mL) 混合并进行搅拌。将所述反应溶液的温度冷却至 0℃ 以下之后, 以分量方式缓慢添加硝酸钾 (65.3g, 0.646mol), 并在 0℃ 温度条件下搅拌 3 小时以上。冰水中倒入所述反应混合物之后, 添加 5N NaOH 水溶液调整至 pH12, 并在常温下搅拌 12 小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体, 并用水洗涤过滤的固体。对过滤的固体, 在暖风烘箱 (40℃) 中干燥 3 小时以上, 由此获得标题化合物 (43.3g, 71%)。

[0170] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.46 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 2.54 (s, 3H)

[0171] 步骤(3):6-甲基-5-硝基异喹啉-2-氧化物的制造

[0172] 二氯甲烷(650mL)中溶解所述步骤(2)中获得的6-甲基-5-硝基异喹啉(43.3g, 0.230mol)之后,将反应溶液的温度冷却至0℃以下。在所述反应溶液中,以分量方式缓慢添加mCPBA(67.5g,0.390mol)之后,在0℃温度条件下搅拌10小时以上。在所述反应混合物中添加1N NaOH水溶液调整至pH10,并用二氯甲烷进行提取。用无水硫酸钠干燥合并的有机层,并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物(46.5g,99%)。

[0173] ¹H-NMR 谱(300MHz, CDCl₃): δ 8.80(s, 1H), 8.24(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.56(d, 1H), 2.55(s, 3H)

[0174] 步骤(4):1-氯-6-甲基-5-硝基异喹啉的制造

[0175] 在1,2-二氯乙烷(1.8L)中溶解所述步骤(3)中获得的6-甲基-5-硝基异喹啉(46.5g,0.228mol)之后,在常温下添加POCl₃(107mL,1.14mol),并回流7小时以上。将所述反应溶液的温度降低至常温,减压蒸馏溶剂而进行浓缩。将所浓缩的固体溶解于二氯甲烷中之后,添加冰水,并用二氯甲烷进行提取。用无水硫酸钠干燥合并的有机层,并在减压条件下进行浓缩。在浓缩的固体中添加乙酸乙酯/己烷=1/1(v/v),并在常温下搅拌2小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体,用乙酸乙酯/己烷=1/1(v/v)进行洗涤。对过滤的固体,在暖风烘箱(40℃)中干燥3小时以上,从而获得标题化合物(28g,55%)。

[0176] ¹H-NMR 谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.53(m, 2H), 7.92(d, 1H), 7.67(d, 1H), 2.72(s, 3H)

[0177] 实施例1:1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0178] 步骤(1):N-(4-甲基-3-硝基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺的制造

[0179] 在二氯甲烷(150mL)溶剂条件下搅拌4-甲基-3-硝基苯胺(5g,32.9mmol)。在所述反应溶液中添加DIPEA(11.48mL,65.7mmol)以及3-(三氟甲基)苯甲酰氯(4.86mL, 32.9mmol)之后,在常温下搅拌约1小时。用1M HCl水溶液、碳酸氢钠水溶液以及盐水洗涤所述反应混合物。用无水硫酸钠干燥有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物(10.6g,99%)。

[0180] ¹H-NMR 谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 10.8(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.32(m, 2H), 8.03(m, 2H), 7.84(t, 1H), 7.53(d, 1H).

[0181] MS(ESI⁺, m/z):325[M+H]⁺

[0182] 步骤(2):N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺的制造

[0183] 在甲醇溶剂条件下搅拌所述步骤(1)中获得的N-(4-甲基-3-硝基苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(10.6g,32.7mmol)。所述反应溶液中混合Pd/C(1g,9.40mmol),并在氢条件下、在常温中搅拌约2小时。对于所述反应混合物,在硅藻土垫中进行减压过滤并用甲醇进行洗涤。在减压条件下浓缩所获得的滤液而获得标题化合物(8.9g,93%)。

[0184] ¹H-NMR 谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.24(s, 2H), 7.93(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.10(s, 1H), 6.85(d, 2H), 4.90(s, 2H), 2.02(s, 3H).

[0185] MS(ESI⁺, m/z):295[M+H]⁺

[0186] 步骤(3):1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0187] 在二甲基甲酰胺 (3mL) 中溶解制造例 1 的步骤 (6) 中制造的 1-(叔丁氨基) 异喹啉-5-羧酸 (0.33g, 1.35mmol) 之后, 添加 HATU (0.62g, 1.62mmol) 以及 DIPEA (0.47mL, 2.70mmol) 并搅拌 10 分钟。在所述反应混合物中添加由所述步骤 (2) 获得的 N-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基) 苯甲酰胺 (0.40g, 1.35mmol), 并在常温下搅拌 12 小时以上。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩。用硅胶柱层析提纯所浓缩的化合物而获得标题化合物 (0.13g, 18%)。

[0188] MS (ESI⁺, m/z) : 521.21 [M+H]⁺

[0189] 步骤 (4) : 1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基) 苯基) 异喹啉-5-甲酰胺) 苯基) 异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0190] 在四氢呋喃 (1mL) 中溶解由所述步骤 (3) 获得的 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基) 苯基) 异喹啉-5-甲酰胺 (0.13g, 0.25mmol) 之后, 在 0℃ 温度条件下缓慢添加 TFA (3mL), 在 70℃ 温度条件下搅拌约 4 小时。将所述反应混合物冷却至室温之后添加饱和碳酸氢钠水溶液使反应混合物的 pH 调整至 10 ~ 11。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用蒸馏水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩。用硅胶柱层析提纯所浓缩的化合物而获得标题化合物 (10mg, 8%)。

[0191] ¹H-NMR 谱 (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10.61 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 7.92 (m, 4H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[0192] MS (ESI⁺, m/z) : 465 [M+H]⁺

[0193] 实施例 2 : 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基) 苯基) 氨甲酰基) 苯基) 异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0194] 步骤 (1) : 4-甲基-3-硝基-N-(3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺的制造

[0195] 在二甲基甲酰胺 (40mL) 溶剂条件下搅拌 4-甲基-3-硝基苯甲酸 (14.6g, 81.0mmol)。在所述反应溶液中添加 HATU (47.2g, 124mmol)、DIPEA (32.5mL, 186mmol) 以及 3-(三氟甲基) 苯胺 (7.72mL, 62.1mmol) 之后, 在常温下搅拌约 12 小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩。在浓缩的固体中添加乙酸乙酯并搅拌 2 小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体, 并用乙酸乙酯以及甲醇进行洗涤。对过滤的固体, 在暖风烘箱 (40℃) 中干燥 3 小时以上而获得标题化合物 (14.9g, 74%)。

[0196] ¹H-NMR 谱 (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 2.68 (s, 3H)。

[0197] MS (ESI⁺, m/z) : 325 [M+H]⁺

[0198] 步骤 (2) : 3-氨基-4-甲基-N-(3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺的制造

[0199] 对于所述步骤 (1) 中获得的 4-甲基-3-硝基-N-(3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺, 实施与所述实施例 1 的步骤 (2) 相同的工序而获得标题化合物 (9.1g, 67%)。

[0200] ¹H-NMR 谱 (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[0201] MS(ESI⁺, m/z) :295 [M+H]⁺

[0202] 步骤 (3) :1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0203] 对于制造例 1 的步骤 (6) 中制造的 1-(叔丁氨基)异喹啉-5-羧酸 (0.33g, 1.35mmol) 以及所述步骤 (2) 中制造的 3-氨基-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺, 实施与实施例 1 的步骤 (3) 相同的工序而获得标题化合物 (88mg, 100%)。

[0204] MS(ESI⁺, m/z) :521 [M+H]⁺

[0205] 实施例 3 :1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0206] 对于实施例 2 的步骤 (3) 中获得的 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺, 实施与实施例 1 的步骤 (4) 相同的工序而获得标题化合物 (5.0mg, 11%)。

[0207] ¹H-NMR 谱 (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10.66 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.40 (s, 3H).

[0208] MS(ESI⁺, m/z) :465 [M+H]⁺

[0209] 实施例 4 :1-氨基-N-(5-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0210] 除了使用 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺来代替实施例 2 的步骤 (1) 中使用的苯胺以外, 依次实施与实施例 2 的步骤 (1)、(2)、(3) 以及实施例 1 的步骤 (4) 相同的工序而获得标题化合物 (30mg, 24%)。

[0211] ¹H-NMR 谱 (300MHz, DMSO-d₆) : δ 10.66 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.13 (m, 2H), 7.89 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.93 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

[0212] MS(ESI⁺, m/z) :499 [M+H]⁺

[0213] 实施例 5 :1-氨基-N-(5-((3-(2-氰丙基-2-基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0214] 步骤 (1) :2-甲基-2-(3-硝基苯基)丙腈的制造

[0215] 在 0℃ 温度条件下, 在四氢呋喃 (20mL) 溶剂条件下搅拌 NaH (4.34g, 90.4mmol)。在所述反应溶液中缓慢添加 2-(3-硝基苯基)乙腈 (2.2g, 13.6mmol) 之后, 在 0℃ 温度条件下搅拌约 30 分钟。在所述反应溶液中添加 MeI (6.67mL, 107mmol) 之后, 在常温下搅拌约 12 小时。在所述反应混合物中加入冰水之后, 分离有机层并用乙酸乙酯提取水层。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩。用硅胶柱层析 (EA : HEX = 1 : 9) 提纯所浓缩的化合物而获得标题化合物 (0.6g, 23%)。

[0216] ¹H-NMR 谱 (300MHz, DMSO-d₆) : δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 1.81 (s, 6H).

[0217] MS(ESI⁺, m/z) :191 [M+H]⁺

[0218] 步骤 (2) :2-(3-氨基苯基)-2-甲基丙腈的制造

[0219] 在甲醇溶剂条件下搅拌所述步骤 (1) 中获得的 2-甲基-2-(3-硝基苯基)丙腈

(0.6g, 3.15mmol)。在所述反应溶液中混合 Pd/C(0.06g, 0.56mmol), 并在氢条件下、在常温中搅拌约 2 小时。在硅藻土垫中减压过滤所述反应混合物, 并用甲醇进行洗涤。在减压条件下浓缩所获得的滤液而获得标题化合物 (0.48g, 95%)。

[0220] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.06 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 1.61 (s, 6H)。

[0221] MS (ESI $^+$, m/z): 161 [M+H] $^+$

[0222] 步骤 (3): 1-氨基-N-(5-((3-(2-氰丙基-2-基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0223] 除了使用所述步骤 (2) 的 2-(3-氨基苯基)-2-甲基丙腈来代替实施例 2 的步骤 (1) 中使用的苯胺以外, 依次实施与所述实施例 2 的步骤 (1)、(2)、(3) 以及实施例 1 的步骤 (4) 相同的工序而获得标题化合物 (14mg, 20%)。

[0224] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.36 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 5H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

[0225] MS (ESI $^+$, m/z): 464 [M+H]

[0226] 实施例 6: 1-(叔丁氨基)-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0227] 步骤 (1): 1-(溴甲基)-4-硝基-2-(三氟甲基)苯的制造

[0228] 在二氯乙烷 (300mL) 溶剂条件下搅拌 1-甲基-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 (25g, 122mmol)。在所述反应溶液中添加 NBS (21.7g, 122mmol) 以及 AIBN (2.0g, 12.2mmol) 之后, 在 80°C 温度条件下搅拌约 12 小时。在减压条件下过滤所生成的固体, 并在暖风烘箱 (40°C) 中干燥 3 小时以上而获得标题化合物 (34g, 98%)。

[0229] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.53 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 4.88 (s, 2H)。

[0230] MS (ESI $^+$, m/z): 283 [M+H]

[0231] 步骤 (2): 1-乙基-4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪的制造

[0232] 在二氯甲烷 (300mL) 溶剂条件下搅拌所述步骤 (1) 中获得的 1-(溴甲基)-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 (34g, 120mmol)。在所述反应溶液中添加 1-乙基哌嗪 (15.97mL, 126mmol) 以及 DIPEA (27.2mL, 156mmol) 之后, 在常温下搅拌约 3 小时。用二氯甲烷稀释所述反应混合物之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤, 并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物 (21.7g, 57%)。

[0233] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.52 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.35 (m, 10H), 1.00 (t, 3H)。

[0234] MS (ESI $^+$, m/z): 318 [M+H] $^+$

[0235] 步骤 (3): 4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺的制造

[0236] 在甲醇溶剂条件下搅拌所述步骤 (2) 中获得的 1-乙基-4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪 (21.7g, 68.3mmol)。所述反应溶液中混合 Pd/C (1.8g, 17.08mmol), 并在氢条件下、常温中搅拌约 12 小时。在硅藻土垫中减压过滤所述反应混合物并用甲醇进行洗涤。在减压条件下浓缩所获得的滤液而获得标题化合物 (19.4g, 99%)。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6) : δ 7.30 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.33 (m, 10H), 1.01 (t, 3H).

[0238] MS (ESI^+ , m/z) : 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0239] 步骤 (4) : 1-(叔丁氨基)-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0240] 除了使用所述步骤 (3) 的 4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺来代替实施例 2 的步骤 (1) 中使用的苯胺以外, 依次实施与所述实施例 2 的步骤 (1)、(2) 以及 (3) 相同的工序而获得标题化合物 (0.032g, 12%)。

[0241] MS (ESI^+ , m/z) : 647 $[\text{M}+\text{H}]$

[0242] 实施例 7 : 1-氨基-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0243] 除了使用实施例 6 的步骤 (4) 中获得的 1-(叔丁氨基)-N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺以外, 实施与实施例 1 的步骤 (4) 相同的工序而获得标题化合物 (3.0mg, 11%)。

[0244] MS (ESI^+ , m/z) : 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0245] 实施例 8 : 1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(苯基氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0246] 除了使用苯胺来代替实施例 2 的步骤 (1) 中使用的 3-三氟-苯胺以外, 依次实施与所述实施例 2 的步骤 (1)、(2) 以及 (3) 相同的工序而获得标题化合物 (1.2mg, 3%)。

[0247] MS (ESI^+ , m/z) : 453 $[\text{M}+\text{H}]$

[0248] 实施例 9 : 1-氨基-N-(2-甲基-5-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0249] 除了使用 2-氨基-4-(三氟甲基)吡啶来代替实施例 2 的步骤 (1) 中使用的苯胺以外, 依次实施与所述实施例 2 的步骤 (1)、(2)、(3) 以及实施例 1 的步骤 (4) 相同的工序而获得标题化合物 (3.5mg, 7%)。

[0250] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6) : δ 11.29 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

[0251] MS (ESI^+ , m/z) : 466 $[\text{M}+\text{H}]$

[0252] 实施例 10 : 1-氨基-N-(5-((4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0253] 除了使用 2-氨基-4,6-二甲基吡啶来代替实施例 2 的步骤 (1) 中使用的苯胺以外, 依次实施与所述实施例 2 的步骤 (1)、(2)、(3) 以及实施例 1 的步骤 (4) 相同的工序而获得标题化合物 (2.8mg, 8%)。

[0254] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.59 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.57 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0255] MS (ESI^+ , m/z) : 426 $[\text{M}+\text{H}]$

[0256] 实施例 11 : 1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲

基) 苯基) 氨基甲酰基) 苯基) 异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0257] 步骤(1): 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺的制造

[0258] 在二甲基乙酰胺(10mL)溶剂条件下搅拌 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺(0.2mL, 1.43mmol)。在所述反应溶液中添加 4-甲基-1H-咪唑(0.35g, 4.26mmol)、 K_2CO_3 (0.20g, 5.23mmol)、Cu(0.022g, 0.346mmol)以及 CuI(0.068g, 0.115mmol)之后,在 140℃温度条件下搅拌约两天。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物(0.23g, 67%)。

[0259] 1H -NMR 谱(300MHz, DMSO- d_6): δ 8.06(s, 1H), 7.36(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.80(s, 1H), 5.86(s, 2H), 2.14(s, 3H)。

[0260] MS(ESI $^+$, m/z): 242[M+H] $^+$

[0261] 步骤(2): 1-氨基-N-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0262] 除了使用所述步骤(1)中获得的 3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺来代替实施例 2 的步骤(1)中使用的苯胺以外,依次实施与所述实施例 2 的步骤(1)、(2)、(3)以及实施例 1 的步骤(4)相同的工序而获得标题化合物(3.0mg, 7.5%)。

[0263] 1H -NMR 谱(300MHz, DMSO- d_6): δ 10.73(s, 1H), 10.38(s, 1H), 8.92(m, 2H), 8.68(d, 1H), 8.56(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.17(m, 2H), 7.92(m, 2H), 7.77(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.49(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

[0264] MS(ESI $^+$, m/z): 545[M+H]

[0265] 实施例 12: 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0266] 步骤(1): 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲的制造

[0267] 在四氢呋喃(100mL)溶剂条件下搅拌 1-氯-4-异氰酸酯基(异氰酸根基)-2-三氟甲基苯(1-Chloro-4-isocyanato-2-(trifluoromethyl)benzene)(9.97g, 45.0mmol)。在所述反应溶液中添加 4-甲基-3-硝基苯胺(6.52g, 42.9mmol)之后,在常温下搅拌约 6 小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩。在浓缩的固体中添加乙酸乙酯/己烷(1/5)并搅拌 2 小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体,并用乙醚(diethylether)进行洗涤。对过滤的固体在暖风烘箱(40℃)中干燥 3 小时以上而获得标题化合物(14g, 87%)。

[0268] 1H -NMR 谱(300MHz, DMSO- d_6): δ 9.28(s, 2H), 8.27(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.69(m, 3H), 7.42(d, 1H), 2.45(s, 3H)。

[0269] MS(ESI $^+$, m/z): 374[M+H]

[0270] 步骤(2): 1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲的制造

[0271] 在乙醇(100mL)溶剂条件下搅拌所述步骤(1)中获得的 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲(7g, 18.7mmol)。在所述反应溶液中添加氯化亚锡(II)二水合物(12.68g, 56.2mmol)之后,在 80℃温度条件下搅拌约 4 小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得

的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩。对所浓缩的固体添加乙酸乙酯/己烷(1/1)并搅拌2小时以上。在减压条件下过滤所生成的固体,用乙醚进行洗涤之后,对过滤的固体,在暖风烘箱(40℃)中干燥3小时以上而获得标题化合物(3.9g,61%)。

[0272] $^1\text{H-NMR}$ 谱(300MHz, DMSO-d_6): δ 8.97(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.59(s, 2H), 6.81(dd, 2H), 6.52(dd, 1H), 5.02(s, 2H), 1.97(s, 3H)。

[0273] MS(ESI^+ , m/z): 344[M+H]

[0274] 步骤(3): 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0275] 除了使用1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲来代替实施例1的步骤(3)中使用的苯胺以外,实施与实施例1的步骤(3)相同的工序而获得标题化合物(50mg, 41%)。

[0276] MS(ESI^+ , m/z): 570[M+H]

[0277] 实施例13: 1-氨基-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0278] 对于实施例12的步骤(3)中获得的1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺,实施与实施例1的步骤(4)相同的工序而获得标题化合物(23mg, 45%)。

[0279] $^1\text{H-NMR}$ 谱(300MHz, DMSO-d_6): δ 10.60(s, 1H), 9.48(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.04(m, 1H), 7.98(m, 1H), 7.85(d, 1H), 7.63(m, 3H), 7.53(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.20(d, 1H), 2.43(s, 3H)。

[0280] MS(ESI^+ , m/z): 514[M+H] $^+$

[0281] 实施例14: 1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0282] 除了使用1-异氰酸酯基-3-(三氟甲基)苯(1-isocyanato-3-(trifluoromethyl)benzene)来代替实施例12的步骤(1)中使用的苯以外,依次实施与实施例12的步骤(1)、(2)、(3)以及实施例1的步骤(4)相同的工序而获得标题化合物(4.0mg, 9%)。

[0283] $^1\text{H-NMR}$ 谱(300MHz, DMSO-d_6): δ 9.89(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.79(m, 1H), 8.24(m, 1H), 7.94(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.45(m, 3H), 7.20(m, 2H), 7.10(m, 2H), 6.83(s, 2H), 2.20(s, 3H)。

[0284] MS(ESI^+ , m/z): 480[M+H]

[0285] 实施例15: 1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0286] 除了使用1-氟-2-异氰酸酯基-4-三氟甲基苯(1-fluoro-2-isocyanato-4-trifluoromethylbenzene)来代替实施例12的步骤(1)中使用的苯以外,依次实施与实施例12的步骤(1)、(2)以及(3)相同的工序而获得标题化合物(60mg, 42%)。

[0287] MS(ESI^+ , m/z): 554[M+H]

[0288] 实施例16: 1-氨基-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0289] 对于实施例15中获得的1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺,实施与实施例1的步骤(4)相同的工序而获得标题化合物(23mg, 45%)。

脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺,实施与实施例1的步骤(4)相同的工序而获得标题化合物(62mg,43%)。

[0290] MS(ESI⁺, m/z):498[M+H]⁺

[0291] 实施例17:1-氨基-N-(3-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0292] 除了使用3-硝基苯甲酸来代替实施例2的步骤(1)中使用的苯甲酸以外,依次实施与实施例2的步骤(1)、(2)、(3)以及实施例1的步骤(4)相同的工序而获得标题化合物(10mg,11%)。

[0293] ¹H-NMR谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 10.81(s, 1H), 10.47(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.27(s, 1H), 8.08(m, 3H), 7.93(d, 2H), 7.87(d, 2H), 7.63(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.94(s, 2H).

[0294] MS(ESI⁺, m/z):451[M+H]

[0295] 实施例18:1-氨基-N-(6-甲基-1-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0296] 步骤(1):6-甲基-5-硝基-N-(3-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺的制造

[0297] 在2-丙醇(20mL)中溶解由制造例2的步骤(4)获得的1-氯-6-甲基-5-硝基异喹啉(1g, 4.50mmol)之后,在常温下添加3-(三氟甲基)苯胺(0.61mL, 4.95mmol)。密封所述反应溶液并在90℃温度条件下搅拌12小时以上。将反应混合物的温度降低至常温,在减压条件下过滤所生成的固体之后,用乙酸乙酯进行洗涤。对过滤的固体在暖风烘箱(40℃)中干燥3小时以上而获得标题化合物(1.47g, 94%)。

[0298] ¹H-NMR谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.07(s, 1H), 9.03(d, 1H), 8.16(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69(t, 1H), 7.56(s, 1H), 6.95(d, 1H).

[0299] MS(ESI⁺, m/z):348[M+H]⁺

[0300] 步骤(2):6-甲基-N¹-(3-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1,5-二胺的制造

[0301] 在乙醇(10mL)溶剂条件下搅拌所述步骤(1)中获得的6-甲基-5-硝基-N-(3-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1-胺(1.49g, 4.29mmol)。在所述反应溶液中添加氯化亚锡(II)(4.06g, 21.46mmol)之后,在90℃温度条件下搅拌约5小时。用乙酸乙酯稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物(0.42g, 31%)。

[0302] ¹H-NMR谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 9.15(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.88(m, 2H), 7.66(d, 1H), 7.49(m, 2H), 7.28(d, 1H), 5.53(s, 2H), 2.25(s, 3H).

[0303] MS(ESI⁺, m/z):318[M+H]⁺

[0304] 步骤(3):1-氨基-N-(6-甲基-1-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0305] 除了使用所述步骤(2)中获得的6-甲基-N¹-(3-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1,5-二胺来代替实施例1的步骤(3)中使用的苯胺以外,依次实施与实施例2的步骤(3)、(4)相同的工序而获得标题化合物(1.0mg, 2%)。

[0306] MS(ESI⁺, m/z):488[M+H]⁺

[0307] 实施例19:1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯

甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0308] 步骤(1):1-氯异喹啉-5-羧酸甲酯(methyl 1-chloroisoquinoline-5-carboxylate)的制造

[0309] 在二氯甲烷(20mL)中溶解由制造例1的步骤(4)获得的5-(甲氧基羰基)异喹啉-2-氧化物(5-(Methoxycarbonyl)isoquinoline-2-oxide)(2g,9.84mmol)之后,在常温下添加POCl₃(20mL),在90℃温度条件下搅拌4小时以上。将所述反应混合物的温度降低至常温,用蒸馏水进行冷却(quenching)。用二氯甲烷稀释所述反应混合物之后,用饱和碳酸氢钠水溶液以及盐水进行洗涤。用无水硫酸钠干燥所获得的有机层之后进行过滤,并在减压条件下进行浓缩而获得标题化合物(1.86g,86%)。

[0310] ¹H-NMR 谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.64(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.44(d, 1H), 7.94(t, 1H), 3.97(s, 3H)。

[0311] MS(ESI⁺, m/z): 222[M+H]⁺

[0312] 步骤(2):1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)异喹啉-5-羧酸甲酯的制造

[0313] 在2-丙醇(5mL)中溶解由所述步骤(1)获得的1-氯异喹啉-5-羧酸甲酯(0.5g, 2.26mmol)之后,在常温下添加5-氨基-对甲氧基苯胺(0.33g, 2.74mmol)。密封所述反应溶液并在90℃温度条件下搅拌4小时以上。将所述反应混合物的温度降低至常温,减压蒸馏溶剂。在浓缩的固体中添加乙醚,并在减压条件下过滤所生成的固体。对过滤的固体在暖风烘箱(40℃)中干燥3小时以上而获得标题化合物(0.42g,61%)。

[0314] ¹H-NMR 谱(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.07(s, 1H), 9.04(d, 1H), 8.49(d, 1H), 8.40(s, 1H), 8.01(m, 3H), 7.77(d, 1H), 7.02(dd, 1H), 3.95(s, 3H), 3.84(s, 3H)。

[0315] MS(ESI⁺, m/z): 310[M+H]⁺

[0316] 步骤(3):1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)异喹啉-5-羧酸的制造

[0317] 除了使用所述步骤(2)中获得的1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)异喹啉-5-羧酸甲酯来代替实施例1的步骤(6)中使用的羧酸酯以外,实施与实施例1的步骤(6)相同的工序而获得标题化合物(0.11g,50%)。

[0318] ¹H-NMR 谱(300MHz, CDCl₃): δ 11.25(s, 1H), 9.01(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.41(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.93(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.07(d, 1H), 3.93(s, 3H)。

[0319] MS(ESI⁺, m/z): 296[M+H]⁺

[0320] 步骤(4):1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0321] 除了使用所述步骤(3)中获得的1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)异喹啉-5-羧酸来代替实施例1的步骤(3)中使用的羧酸以外,实施相同的工序而获得标题化合物(18mg,22%)。

[0322] ¹H-NMR 谱(300MHz, CDCl₃): δ 10.51(s, 1H), 10.12(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.65(d, 1H), 8.54(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.02(m, 4H), 7.96(m, 4H), 7.44(d, 1H), 7.30(d, 1H), 6.86(d, 1H), 3.85(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

[0323] MS(ESI⁺, m/z): 572[M+H]⁺

[0324] 实施例20:1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0325] 除了使用所述实施例 19 的步骤 (3) 中获得的 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)异喹啉-5-羧酸以及实施例 14 中获得的 1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲来代替实施例 1 的步骤 (3) 中使用的羧酸以及苯胺以外,实施与实施例 18 相同的工序而获得标题化合物 (48mg,65%)。

[0326] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, CDCl_3): δ 10.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[0327] MS (ESI^+ , m/z): 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0328] 实施例 21: 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0329] 除了使用所述实施例 19 的步骤 (3) 中获得的 1-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)异喹啉-5-羧酸以及实施例 3 中获得的 3-氨基-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺来代替实施例 1 的步骤 (3) 中使用的羧酸以及苯胺以外,实施与实施例 1 相同的工序而获得标题化合物 (24mg,33%)。

[0330] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, CDCl_3): δ 10.55 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0331] MS (ESI^+ , m/z): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0332] 实施例 22: N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0333] 除了使用异喹啉-5-羧酸来代替实施例 1 的步骤 (3) 中使用的羧酸以外,实施与实施例 1 相同的工序而获得标题化合物 (75mg,67%)。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, CDCl_3): δ 10.70 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.33 (m, 3H), 8.14 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.34 (s, 3H)。

[0335] MS (ESI^+ , m/z): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0336] 实施例 23: N-(1-((4-氯苯基)氨基)-6-甲基异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0337] 步骤 (1): N^1 -(4-氯苯基)-6-甲基异喹啉-1,5-二胺的制造

[0338] 除了使用 4-氯苯胺来代替实施例 18 的步骤 (1) 中使用的苯胺以外,依次实施与实施例 18 的步骤 (1)、(2) 相同的工序而获得标题化合物 (0.83g,50%)。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.95 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

[0340] MS (ESI^+ , m/z): 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0341] 步骤 (2): N-(1-((4-氯苯基)氨基)-6-甲基异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺的制造

[0342] 除了使用所述步骤 (1) 中获得的 N^1 -(4-氯苯基)-6-甲基异喹啉-1,5-二胺来代替实施例 22 中使用的苯胺以外,实施与实施例 18 相同的工序而获得标题化合物 (45mg,48%)。

[0343] $^1\text{H-NMR}$ 谱 (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.90 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.39 (m, 3H), 2.50 (s, 3H).

[0344] MS (ESI^+ , m/z) : 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0345] 下述表 1 中表示上述实施例 1 至 23 中获得的化合物的结构式。

[0346] 表 1

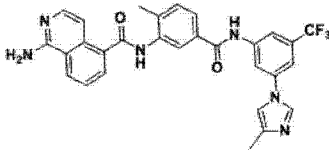
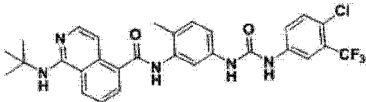
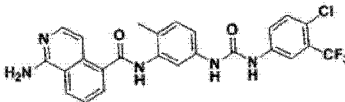
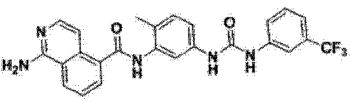
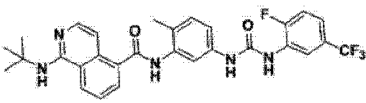
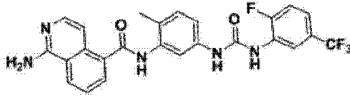
[0347]

实施例	名称	结构
1	1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-amino-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl) benzamido) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
2	1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-(t-butylamino)-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
3	1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-amino-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
4	1-氨基-N-(5-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-amino-N-(5-(4-chloro-3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl) -2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
5	1-氨基-N-(5-(3-(2-氰丙基-2-基)苯基)氨甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-amino-N-(5-(3-(2-cyanopropan-2-yl) phenyl) carbamoyl) -2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	

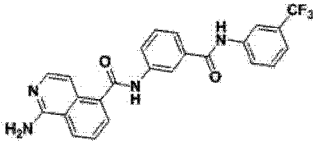
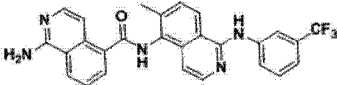
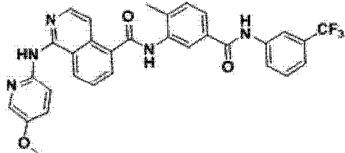
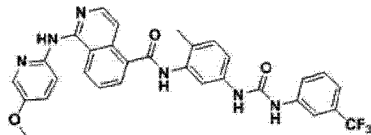
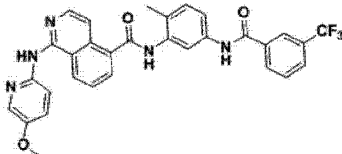
[0348]

6	1-(叔丁氨基)-N-(5-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-(t-butylamino)-N-(5-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl) methyl)-3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
7	1-氨基-N-(5-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(5-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl) methyl)-3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
8	1-(叔丁氨基)-N-(2-甲基-5-(苯基氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-(t-butylamino)-N-(2-methyl-5-(phenylcarbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
9	1-氨基-N-(2-甲基-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(2-methyl-5-(4-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl) carbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
10	1-氨基-N-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(5-(4,6-dimethylpyridin-2-yl) carbamoyl)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	

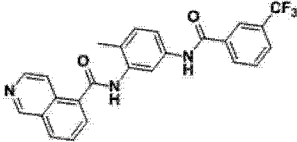
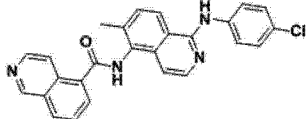
[0349]

11	1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(2-methyl-5-(3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
12	1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-(t-butylamino)-N-(5-(3-(4-chloro-3-(trifluoromethyl) phenyl) ureido)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
13	1-氨基-N-(5-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(5-(3-(4-chloro-3-(trifluoromethyl) phenyl) ureido)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
14	1-氨基-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(2-methyl-5-(3-(3-(trifluoromethyl) phenyl) ureido) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
15	1-(叔丁氨基)-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-(t-butylamino)-N-(5-(3-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl) ureido)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
16	1-氨基-N-(5-(3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲)-2-甲基苯基)异喹啉-5-甲酰胺(1-amino-N-(5-(3-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl) ureido)-2-methylphenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	

[0350]

	isoquinoline-5-carboxamide)	
17	1-氨基-N-(3-(3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-amino-N-(3-(3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
18	1-氨基-N-(6-甲基-1-(3-(三氟甲基)苯基)氨基)异喹啉-5-基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-amino-N-(6-methyl-1-((3-(trifluoromethyl) phenyl) amino) isoquinolin-5-yl) isoquinoline-5-carboxamide)	
19	1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-(5-methoxypyridin-2-yl) amino)-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl) benzamido)phenyl)isoquinoline-5-carboxamide)	
20	1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(3-(三氟甲基)苯基)脲)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-(5-methoxypyridin-2-yl) amino)-N-(2-methyl-5-(3-(3-(trifluoromethyl) phenyl) ureido) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
21	1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)氨甲酰基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (1-(5-methoxypyridin-2-yl) amino)-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl) phenyl) carbamoyl) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	

[0351]

22	N-(2-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)异喹啉-5-甲酰胺 (N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl) benzamido) phenyl) isoquinoline-5-carboxamide)	
23	N-(1-(4-氯苯基)氨基)-6-甲基异喹啉-5-甲酰胺 (N-(1-(4-chlorophenyl) amino) -6-methylisoquinolin-5-yl) isoquinoline-5-carboxamide)	

[0352] 对于在上述实施例中制造的化合物,实施如下的生物鉴定试验。

[0353] 试验例 1 :C-Raf 激酶活性评价

[0354] 将上述合成的实施例的化合物作为对象,实施了对作为三种亚型的 RAF 酶的 RAF1 Y340D Y341D、BRAF 正常类型以及 BRAF V600E 活性抑制药效评价。所述实验是,通过英杰 (Invitrogen) 公司的激酶分析服务 (kinase profiling service) 实施,实验方法采用了相应企业的规定模式。所提供的结果是用百分比 (%) 抑制 (inhibition) 来评价所需浓度下的酶活性抑制程度的结果,利用得到的百分比 (%) 抑制结果值,绘制浓度依赖性药效曲线之后,利用统计分析作图 (GraphPad Prism) 软件而得到 IC₅₀ 值。将代表性化合物对 C-Raf 的 IC₅₀ 值表示在下述表 2 中,作为对照物质使用了罗氏公司的威罗菲尼 (vemurafnib, PLX-4032)。

[0355] 表 2

[0356]

实施例	C-Raf (IC ₅₀ , nM)
对照物质	128
1	6.1
2	11
3	2.8
4	10.7
6	6.4
8	20.5
11	94.8

14	107.8
----	-------

[0357] 从上述表 2 可知,本发明的化学式 1 的化合物对于 C-Raf 蛋白激酶的抑制活性非常优异。

[0358] 试验例 2 :各种激酶活性评价

[0359] 通过与试验例 1 类似的方式,利用英杰 (Invitrogen) 公司的激酶筛选 & 分析服务 (Screening and Profiling Service),测定了实施例 1 中制造的化合物对各种激酶的百分比 (%) 抑制活性 (化合物 1.0 μ M 浓度) 以及 IC₅₀ 值,其结果表示在下述表 3 以及表 4 中。

[0360] 表 3

[0361]

蛋白激酶	1.0 μ M 浓度下的抑制活性 (%)
VEGFR1	9%
FGFR4	7%
Tie-2	20%
c-Kit	34%
CDK1	9%
CDK2	6%
PLK1	-1%
PLK2	7%
PLK3	9%
Aurora A	62%
Aurora B	23%

[0362] 表 4

[0363]

蛋白激酶	抑制活性 (IC ₅₀ , nM)
B-Raf (WT)	87
B-Raf (V600E)	61
EGFR	>2500
Her-2	>2500

PDGFR- α	393
PDGFR- β	66
VEGFR-2	261
FGFR-1	>2500
FGFR-2	>2500
FLT-3	>2500
IGF-1R	>2500
Src	>2500
Abl	>2500

[0364] 从上述表 3 以及表 4 可知,本发明的化合物可对 Raf 酶、PDGFR 酶以及 VEGFR 酶发挥选择性的作用。

[0365] 试验例 3 :HepG2 (肝癌) 细胞株的增殖抑制活性评价

[0366] 为了在细胞阶段中测定本发明的异喹啉-5-甲酰胺衍生物对异常细胞增殖的抑制活性,实施了如下所述的实验。

[0367] 从美国菌种保藏中心购买了作为肝癌细胞株的 HepG2 (ATCC#HB-8065TM;美国菌种保藏中心-American type culture collection;罗克维尔-Rockville,MD)。在含有 10% FBS (Gibco) 以及 1% 青霉素 / 链霉素 (Gibco) 的 MEM 培养基中,在 37℃、5% CO₂ 以及 95% 大气条件下培养 HepG2 细胞。将生长培养基中生长的癌细胞以 5000 细胞 / 孔 (HepG2) 的密度转移至 96-孔板之后培养 18 小时以上,对其以 10 μ M ~ 0.1nM 的浓度处理试验物质并培养 72 小时。之后,用 10% TCA (三氯乙酸:trichloroacetic acid) 固定细胞之后用 SRB (磺酰罗丹明 B:sulforhodamine B) 溶液进行染色,并在 540nm 下测定吸光度,由其算出药物减少癌细胞生长 50% 时的浓度,即算出 IC₅₀ 值。根据下述数学式 1 或者 2 算出癌细胞生长率。

[0368] [数学式 1]

[0369] $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 (Ti \geq Tz \text{ 时})$

[0370] [数学式 2]

[0371] $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 (Ti < Tz \text{ 时})$

[0372] 所述数学式 1 以及 2 中,Tz 是 0% 细胞生长群状中的吸光度,是指试验药物处理之前细胞状态下的吸光度;C 是 100% 细胞生长群中的吸光度,是指只添加培养基进行培养的细胞群状态下的吸光度;Ti 是指处理试验药物的细胞群中的吸光度。

[0373] IC₅₀ 值是所述数学式 1 的值成为 50 时的试验药物处理浓度,是指对癌细胞生长抑制 50% 时的浓度。每次测定时,与对照物质进行比较而对各个细胞株实施了对照以及均衡的试验。对照物质使用了罗氏公司的威罗菲尼 (vemurafenib, PLX-4032)。对抑制活性的 IC₅₀

值的测定结果表示在下述表 5 中。

[0374] 表 5

[0375]

实施例	HepG2 增殖抑制效果 (IC ₅₀ , nM)
对照物质	>10000
1	210
2	365
3	131

[0376] 从所述试验例的结果可知,本发明的具有各种蛋白激酶抑制活性的新型异噻啉-5-甲酰胺衍生物具有如下优点:能够选择性地抑制Raf激酶蛋白和一部分激酶,对蛋白质的过表达以及蛋白激酶的过度活动为起因的异常细胞生长疾病的预防或者治疗等能够实施单独或联合疗法,能够使副作用最小化。