



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106795154 B

(45)授权公告日 2019.07.05

(21)申请号 201580047253.7

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限

(22)申请日 2015.09.02

公司 11314

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 程伟 刘彬娜

申请公布号 CN 106795154 A

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

(43)申请公布日 2017.05.31

A61K 31/519(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 35/00(2006.01)

14306352.7 2014.09.02 EP

(56)对比文件

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

WO 2013/041539 A1, 2013.03.28,

2017.03.02

WO 2013/126656 A1, 2013.08.29,

(86)PCT国际申请的申请数据

Nathalie Fresneau, et al.. Synthesis
of substituted diazino[c]quinolin-5(6H)-
ones, diazino[c]isoquinolin-6(5H)-ones,
diazino[c]naphthyridin-6(5H)-ones and
diazino[c]naphthyridin-5(6H)-ones.

PCT/EP2015/070082 2015.09.02

《Tetrahedron》.2013, 第69卷(第26期), 5393-
5400.

(87)PCT国际申请的公布数据

审查员 于治萍

W02016/034642 EN 2016.03.10

权利要求书5页 说明书56页

(73)专利权人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅-比扬古

(72)发明人 E·B·卡卢 P·施米特

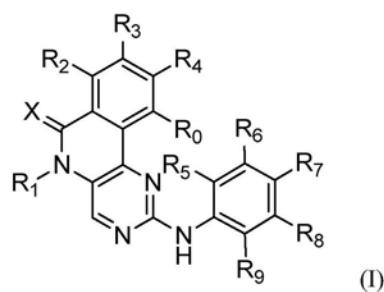
A·克鲁琴斯基

(54)发明名称

用于治疗癌症的异喹啉酮衍生物

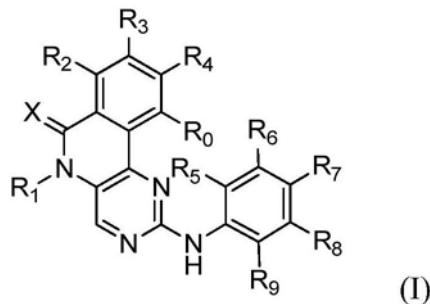
(57)摘要

本发明涉及一种下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物,其尤其作为药物尤其是在治疗癌症中的用途,以及含有这种化合物的药物组合物,和制备这种化合物的方法。



(I)

1. 一种下式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐，

其中：

-X选自O、NH和S，

-R₀和R₅彼此独立地为H或卤素，

-R₁选自H和(C₁-C₃)烷基，

-R₂选自H和卤素，

-R₃选自OH、NH₂和SH，

-R₄选自H、卤素、OR₁₁、SR₁₂、和NR₁₅R₁₆，-R₆、R₇、R₈和R₉彼此独立地选自H、卤素、OR₁₁、SR₁₂、NR₁₅R₁₆、和3至7元饱和的或不饱和的杂环，所述杂环包含一个至三个选自O、N和S的杂原子，任选被选自卤素、氧代(=O)、(C₁-C₆)烷基、OH、(C₁-C₆)烷氧基、和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代，

-R₁₁、R₁₂、R₁₅和R₁₆彼此独立地为H或任选被选自卤素、OH、(C₁-C₆)烷氧基、和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代的(C₁-C₆)烷基，

-R₂₄、R₂₅和R₂₇彼此独立地为H或(C₁-C₆)烷基，或者

R₂₆和R₂₇连同携带它们的氮原子一起形成3至7元饱和的或不饱和的杂环，所述杂环除氮原子以外任选包含一个或两个选自O、N和S的杂原子，任选被选自卤素、氧代(=O)和(C₁-C₆)烷基的一个或多个基团取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中X为O。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中R₉选自H和卤素。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R₄选自H、卤素、和OR₁₁，其中R₁₁为H或(C₁-C₆)烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中R₃选自OH和NH₂。

6. 根据权利要求5所述的化合物，其中：

R₆选自H和卤素。

7. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

-R₇和R₈彼此独立地选自H、卤素、OR₁₁、NR₁₅R₁₆、和5或6元饱和的杂环，所述杂环包含一个或两个选自O和N的杂原子，任选被选自卤素和(C₁-C₆)烷基的一个或多个基团取代；其中：

R₁₁为H或任选被选自卤素、OH、(C₁-C₆)烷氧基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代的(C₁-C₆)烷基，和

R₁₅和R₁₆彼此独立地为H或(C₁-C₆)烷基，和

R₂₆和R₂₇连同携带它们的氮原子一起形成5或6元饱和的杂环，所述杂环除携带R₂₆和R₂₇

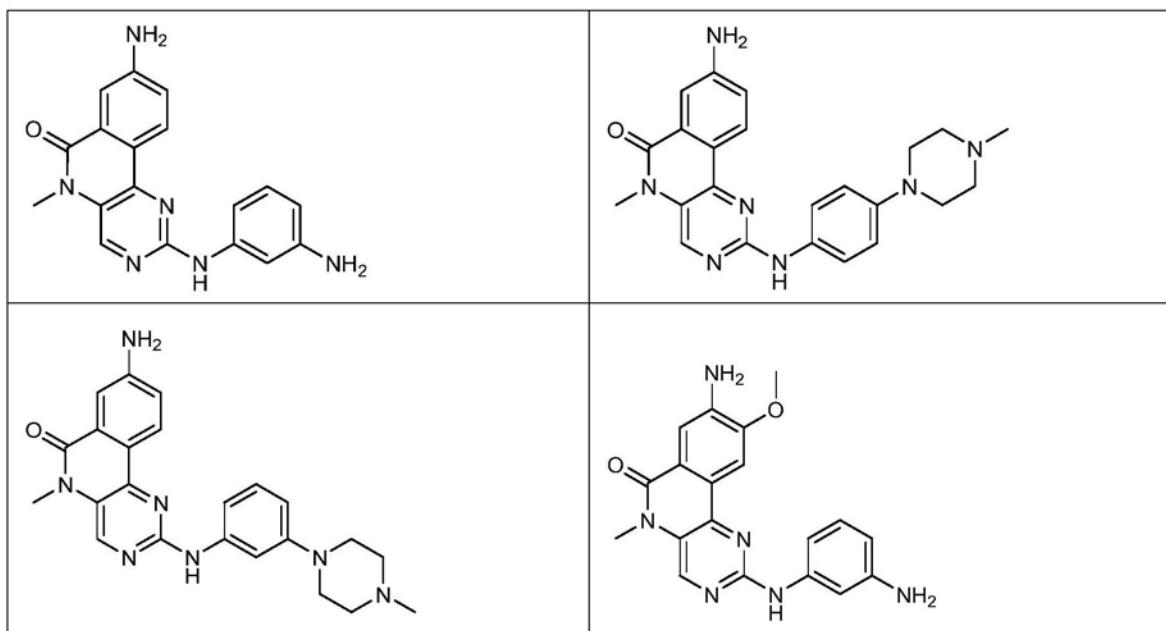
基团的氮原子以外任选包含一个选自O和N的杂原子。

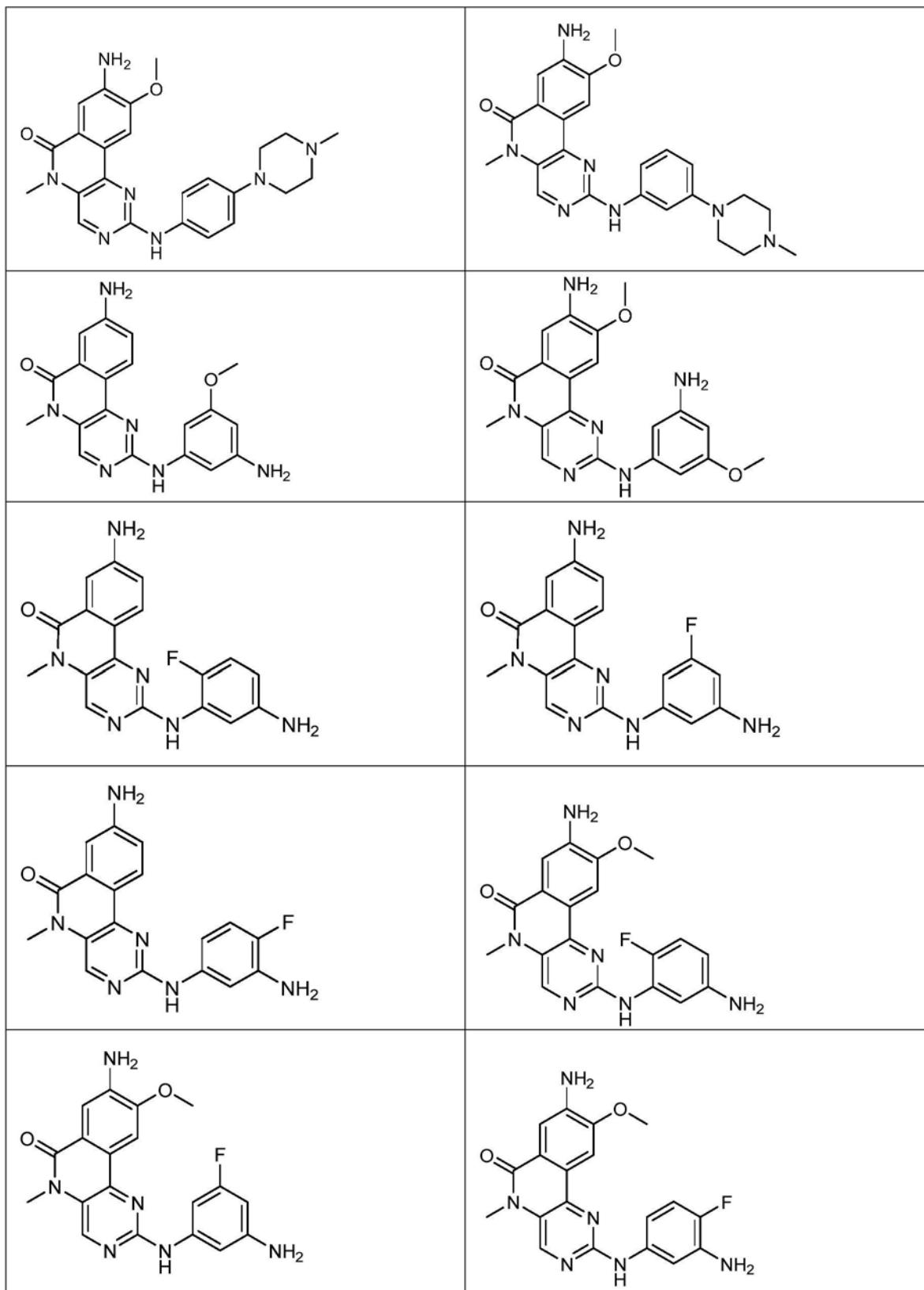
8. 根据权利要求1所述的化合物,其中在R₆、R₇、R₈和R₉的定义中,所述杂环选自吡咯烷、四氢呋喃、哌啶、四氢吡喃、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷,和

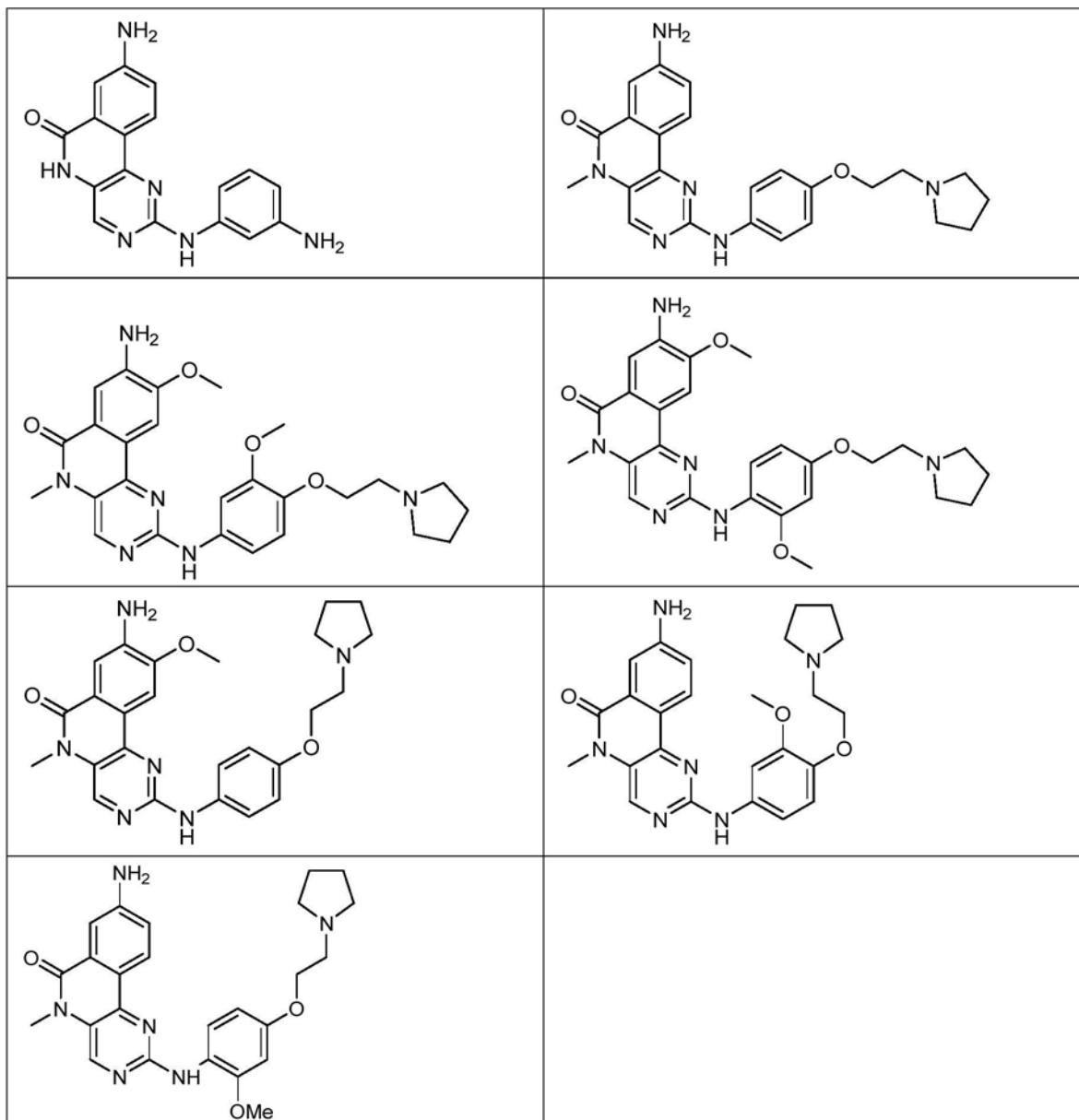
在R₂₆和R₂₇的定义中,所述杂环选自吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中在R₆、R₇、R₈、R₉、R₂₆和R₂₇的定义中,所述杂环选自吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中其选自以下化合物



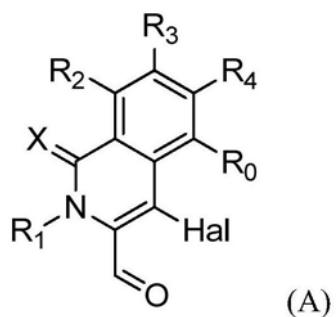




及其药学上可接受的盐。

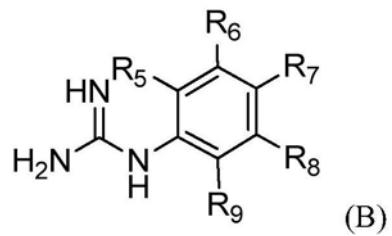
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。
12. 一种药物组合物, 其包含至少一种根据权利要求1至10中任一项所述的化合物, 和至少一种药学上可接受的赋形剂。
13. 根据权利要求12所述的药物组合物, 其中其进一步包含至少另一种活性成分。
14. 根据权利要求13所述的药物组合物, 其中所述至少另一种活性成分为抗癌剂。
15. 一种药物组合物, 其包含:
 - (i) 至少一种根据权利要求1至10中任一项所述的化合物, 和
 - (ii) 至少另一种活性成分,
 作为用于同时、分开或顺序使用的组合产品。
16. 根据权利要求15所述的药物组合物, 其中所述至少另一种活性成分为抗癌剂。
17. 一种制备根据权利要求1所述的化合物的方法, 其包含:

-下式(A)的化合物:



其中X、R₀、R₁、R₂、R₃和R₄如在权利要求1中所定义，R₂、R₃和R₄基团任选为受保护的形式，且Hal为卤素原子，和

-下式(B)的化合物：



其中R₅、R₆、R₇、R₈和R₉如在权利要求1中所定义，所述基团任选为受保护的形式，在碱的存在下的偶联反应，

然后当R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和/或R₉基团为受保护的形式时，将它们脱保护。

18. 根据权利要求17所述的方法，其中Hal是Br。

用于治疗癌症的异喹啉酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及异喹啉酮(isoquinolinone)衍生物,特别是其作为药物尤其是在治疗癌症中的用途,用于制备它们的合成方法,和含有这种化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 受体酪氨酸激酶中的突变在许多癌症的发病机理中占据非常核心的作用。例如,在急性骨髓性白血病中FLT3经常突变(约30%的患者)(AML:Gilliland等人Blood 2002,100,1532-1542)。这些突变促进相应的酶的酶活性,所述酶恰好是肿瘤细胞增殖和存活的关键驱动子。由于这些原因,在肿瘤学中这些突变的蛋白质代表经验证的靶点。

[0003] 现在已知AML有三种主要的FLT3活化突变:在约20%的患者中的FLT3-ITD(内部串联重复),在约6至8%的患者中的FLT3-TKD(酪氨酸激酶结构域),和罕见的在近膜区(juxtamembrane)和细胞外结构域中的精确突变(punctual mutation)(2%:Kayser等人Leukemia&Lymphoma 2014,55,243-255)。

[0004] 最新一代FLT3抑制剂的近期的临床评价已经在FLT3突变的AML中显示出有前途的结果。虽然令人鼓舞,但这些应答仍然不完全、短暂以及与高复发率有关(Kayser等人Leukemia&Lymphoma 2014,55,243-255)。

[0005] 复发是由多种机制引起的。FLT3受体内的继发突变产生对所施用的抑制剂的耐受和替代的(alternate)信号传导通路的活化,所述信号传导通路绕过(by-pass)被抑制的激酶,并重新激活FLT3的下游效应子。

[0006] 此外,鉴于自由循环的白血病细胞可能对TKI(酪氨酸激酶抑制剂)相对敏感,位于患者骨髓中的细胞,特别是白血病干细胞(LSC)可以从有利的生存基质微环境中获益,这使得它们对治疗较不敏感,且更易于复发(Weisberg等人Leukemia 2012,26,2233-2244)。在骨髓保护区(sanctuary)中存在的存活因子中,IL-6/JAK/STAT通路已经被提出作为与突变的FLT3相关的AML中目前TKI的复发率的主要贡献者(Bhatia等人Blood 2014,123,2826-2837)。

[0007] JAK和FLT3抑制剂的药物组合已经显示出协同作用,以及克服基质诱导的耐受建立的能力(Weisberg等人Leukemia 2012,26,2233-2244);从实验上强调了FLT3-JAK双重抑制剂的增加的医疗益处的建议。

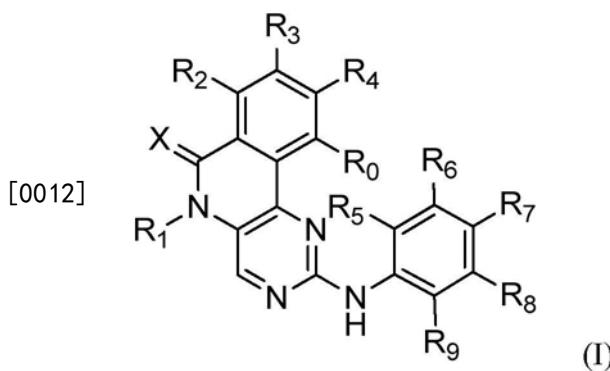
[0008] 为了使副作用最小化并增加耐受性,相比于目前的较小选择性的药物,预计对野生型FLT3同种型具有最小活性同时对突变的同种型具有最大功效的药物可呈现出改进。

[0009] 综合地,这些数据表明新的且更有效的FLT3-JAK双重抑制剂可以证明为具有高风险AML的患者提供更好的结果。

[0010] 因此,本发明提供具有作为JAK抑制剂和FLT3抑制剂的双重活性的化合物。

发明内容

[0011] 因此,本发明涉及一种下式(I)的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，

[0014] 其中：

[0015] -X选自O、NH和S，

[0016] -R₀为H、卤素(F、Cl、Br或I)、(C₁—C₆)烷基、(C₁—C₆)卤代烷基、(C₁—C₆)烷氧基或(C₁—C₆)卤代烷氧基，

[0017] -R₁选自H和(C₁—C₃)烷基，

[0018] -R₂、R₃、R₅、R₇、R₈和R₉彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、SR₁₂、S(0)R₁₃、SO₂R₁₄、NR₁₅R₁₆、C(0)R₁₇、CO₂R₁₈、OC(0)R₁₉、C(0)NR₂₀R₂₁、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的杂环，所述杂环包含一至三个选自O、N和S的杂原子，任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代，

[0019] -R₄和R₆彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、SR₁₂、S(0)R₁₃、SO₂R₁₄、NR₁₅R₁₆、C(0)R₁₇、CO₂R₁₈、OC(0)R₁₉、C(0)NR₂₀R₂₁、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的杂环，所述杂环包含一至三个选自O、N和S的杂原子，任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代，或者

[0020] R₄和R₆一起形成包含4至10个碳原子的烃链，其任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)和(C₁—C₆)烷基的一个或多个基团取代，其中饱和烃链的一个或多个，尤其是一个至五个不相邻的碳原子任选被O、S或NR₃₀替代，优选被O替代，

[0021] -R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₂、R₂₃和R₃₀彼此独立地为H或任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代的(C₁—C₆)烷基、(C₂—C₆)烯基或(C₂—C₆)炔基，

[0022] -R₁₅、R₁₆、R₂₀和R₂₁彼此独立地为H或任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代的(C₁—C₆)烷基、(C₂—C₆)烯基或(C₂—C₆)炔基，或者

[0023] R₁₅和R₁₆和/或R₂₀和R₂₁连同携带它们的氮原子一起形成3至7元饱和的或不饱和的杂环，所述杂环除氮原子以外任选包含一个或两个选自O、N和S的杂原子，任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₈R₂₉的一个或多个基团取代，和

[0024] -R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈和R₂₉彼此独立地为H或(C₁—C₆)烷基，或者

[0025] R₂₄和R₂₅和/或R₂₆和R₂₇和/或R₂₈和R₂₉连同携带它们的氮原子一起形成3至7元饱和

的或不饱和的杂环,所述杂环除氮原子以外任选包含一个或两个选自O、N和S的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)和(C₁–C₆)烷基的一个或多个基团取代。

[0026] 对于本发明的目的,术语“药学上可接受的”是指可用于制备药物组合物的,并且对于药物用途通常是安全且无毒的。

[0027] 在本发明的框架内,术语“药学上可接受的盐和/或溶剂化物”是指化合物的盐和/或溶剂化物,其是如上面所定义的药学上可接受的,并且其具有相应化合物的药理活性。

[0028] 药学上可接受的盐包含:

[0029] (1)与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等形成的酸加成盐;或者与有机酸如乙酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸(glucoheptonic)、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基萘甲酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸(muconic)、2-萘磺酸、丙酸、琥珀酸、二苯甲酰基-L-酒石酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸和三氟乙酸等形成的酸加成盐,和

[0030] (2)当化合物中存在的酸质子被金属离子如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代时形成的盐,或者与有机碱或无机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包含二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、氨基丁三醇等。可接受的无机碱包含氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠。

[0031] 用于本发明化合物的治疗用途的可接受的溶剂化物包括常规的溶剂化物,如由于溶剂的存在,而在本发明化合物的制备的最后步骤期间形成的那些。作为示例,可以提及由于水(这些溶剂化物也被称作水合物)或乙醇的存在而形成的溶剂化物。

[0032] 如本发明所使用,术语“卤素”是指溴、氯、碘或氟。

[0033] 如本发明所使用,术语“(C₁–C₃)烷基”是指含有1至3个碳原子的直链或支链饱和烃链,因此包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0034] 如本发明所使用,术语“(C₁–C₆)烷基”是指含有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃链,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

[0035] 如本发明所使用,术语“(C₁–C₆)卤代烷基”是指被一个或多个卤原子,特别是一个或多个氟原子取代的如上面所定义的(C₁–C₆)烷基。其可以特别地为三氟甲基。

[0036] 如本发明所使用,术语“(C₂–C₆)烯基”是指含有2至6个碳原子且包含至少一个双键的直链或支链不饱和烃链,包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

[0037] 如本发明所使用,术语“(C₂–C₆)炔基”是指含有2至6个碳原子且包含至少一个三键的直链或支链不饱和烃链,包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0038] 如本发明所使用,术语“(C₁–C₆)烷氧基”是指经由氧原子与分子结合的如上面所定义的(C₁–C₆)烷基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。

[0039] 如本发明所使用,术语“(C₁–C₆)卤代烷氧基”是指被一个或多个卤原子,特别是一个或多个氟原子取代的如上面所定义的(C₁–C₆)烷氧基。其可以特别地为三氟甲氧基。

[0040] 如本发明所使用,术语“(C₁–C₆)烷基氨基”是指式-NHAlk的基团,其中Alk表示如上面所定义的(C₁–C₆)烷基。其可以为例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、正己基氨基等。

[0041] 如本发明所使用,术语“二(C_1-C_6)烷基氨基”是指式- $NHAlk_1Alk_2$ 的基团,其中 Alk_1 和 Alk_2 彼此独立地表示如上面所定义的(C_1-C_6)烷基。其可以为例如二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基、正丙基甲基氨基、异丙基甲基氨基、正丁基甲基氨基、异丁基甲基氨基、仲丁基甲基氨基、叔丁基甲基氨基、正戊基甲基氨基、正己基甲基氨基等。

[0042] 如本发明所使用,术语“((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基”是指式- $OCOAlk$ 的基团,其中 Alk 表示如上面所定义的(C_1-C_6)烷基。其可以为例如甲基羧基氨基(乙酰氨基)、乙基羧基氨基、正丙基羧基氨基、异丙基羧基氨基、正丁基羧基氨基、异丁基羧基氨基、仲丁基羧基氨基、叔丁基羧基氨基、正戊基羧基氨基、正己基羧基氨基等。

[0043] 如本发明所使用,术语“((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基”是指式- $NHCOAlk$ 的基团,其中 Alk 表示如上面所定义的(C_1-C_6)烷基。其可以为例如甲基羧基氨基、乙基羧基氨基、正丙基羧基氨基、异丙基羧基氨基、正丁基羧基氨基、异丁基羧基氨基、仲丁基羧基氨基、叔丁基羧基氨基、正戊基羧基氨基、正己基羧基氨基等。

[0044] 如本发明所使用,术语“((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基)氨基”是指式- $NA1k_1COAlk_2$ 的基团,其中 Alk_1 和 Alk_2 彼此独立地表示如上面所定义的(C_1-C_6)烷基。其可以为例如(甲基羧基)甲基氨基,(甲基羧基)乙基氨基,(乙基羧基)甲基氨基,(乙基羧基)乙基氨基,正丙基羧基甲基氨基,异丙基羧基甲基氨基,正丁基羧基甲基氨基,异丁基羧基甲基氨基,仲丁基羧基甲基氨基,叔丁基羧基甲基氨基,正戊基羧基甲基氨基,正己基羧基甲基氨基等。

[0045] 如本发明所使用,术语“芳基”是指优选包含6至10个碳原子且包含一个或多个稠环的芳香族烃基如,例如苯基或萘基。有利地,其将为苯基。

[0046] 如本发明所使用,术语“芳基- (C_1-C_6) 烷基”是指经由如上面所定义的(C_1-C_6)烷基与分子结合的如上面所定义的芳基。特别地,其为苄基。

[0047] 如本发明所使用,术语“(C_1-C_6)烷基-芳基”是指经由如上面所定义的芳基与分子结合的如上面所定义的(C_1-C_6)烷基。特别地,其可以为甲苯基(CH_3Ph)。

[0048] 如本发明所使用,术语“3至7元杂环”是指3至7元烃环,其中一个至三个,优选一个或两个碳原子已被选自O、N和S,优选选自O和N的杂原子替代。其尤其包括以下环:氮丙啶、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫氧杂环丁烷(thiooxetane)、吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、二氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、噻喃(thiopyrane)、二氢噻喃(dihydrothiopyrane)、四氢噻喃(tetrahydrothiopyrane)、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷(azepane)、二氮杂环庚烷(diazepane)、咪唑、咪唑啉、吡咯、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、六氢哒嗪(piperidazine)和嘧啶。

[0049] 如本发明所使用,术语“不饱和的”杂环是指包含一个或多个双键但无芳香性的杂环。

[0050] 有利地,X为氧原子或硫原子,优选氧原子。

[0051] R_0 更特别地为H或卤素,尤其为H。

[0052] R_1 更特别地为氢原子或甲基。

[0053] 当 R_4 和 R_6 一起形成链时,该链为烃链,优选为饱和的,包含任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代的4至10个碳原子,其中饱和烃链的一个或多个,尤其是一个至五个不相邻的碳原子任选被O、S或NR₃₀替代,优选被O替代。

[0054] 有利地,该链包含4至10个碳原子,其中饱和烃链的一个或多个,尤其是一个至五个不相邻的碳原子任选被O、S或NR₃₀替代,优选被O替代。该链可以更特别地为直链。

[0055] 由R₄和R₆一起形成的这种链可以尤其为式-X₁-A-X₂-的链,其中:

[0056] -X₁和X₂彼此独立地为O、S或NR₃₀,且优选为O,和

[0057] -A为烃链,优选为饱和的,其包含任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)和(C₁-C₆)烷基的一个或多个基团取代的2至8个碳原子,其中饱和烃链的一个或多个,尤其是一个至五个不相邻的碳原子任选被O、S或NR₃₀替代,优选被O替代。

[0058] 特别地,A可以为包含2至8个碳原子的饱和烃链,其中饱和烃链的一个或多个,尤其是一个至五个不相邻的碳原子任选被O、S或NR₃₀替代,优选被O替代。该链更特别地为直链。

[0059] 优选地,由R₄和R₆一起形成的链为式-(OCH₂CH₂)_nO-的链,其中n表示1至3之间的整数,且更特别地n=2。

[0060] 在第一实施方案中,R₂、R₃、R₅、R₇、R₈和R₉彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、SR₁₂、S(0)R₁₃、SO₂R₁₄、NR₁₅R₁₆、C(0)R₁₇、CO₂R₁₈、OC(0)R₁₉、C(0)NR₂₀R₂₁、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的(尤其是5或6元饱和的)杂环,所述杂环包含一至三个选自O、N和S的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁-C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁-C₆)烷氧基、CO₂-(C₁-C₆)烷基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代,和

[0061] R₄和R₆彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、SR₁₂、S(0)R₁₃、SO₂R₁₄、NR₁₅R₁₆、C(0)R₁₇、CO₂R₁₈、OC(0)R₁₉、C(0)NR₂₀R₂₁、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的(尤其是5或6元饱和的)杂环,所述杂环包含一至三个选自O、N和S的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁-C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁-C₆)烷氧基、CO₂-(C₁-C₆)烷基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代,或者

[0062] R₄和R₆一起形成如前面所定义的链,如式-X₁-A-X₂-或-(OCH₂CH₂)_nO-的链。

[0063] 在第二个实施方案中,R₂、R₃、R₅、R₇、R₈和R₉彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、NR₁₅R₁₆、C(0)R₁₇、CO₂R₁₈、OC(0)R₁₉、C(0)NR₂₀R₂₁、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的(尤其是5或6元饱和的)杂环,所述杂环包含一至三个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁-C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁-C₆)烷氧基、CO₂-(C₁-C₆)烷基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代,和

[0064] R₄和R₆彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、NR₁₅R₁₆、C(0)R₁₇、CO₂R₁₈、OC(0)R₁₉、C(0)NR₂₀R₂₁、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的(尤其是5或6元饱和的)杂环,所述杂环包含一至三个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁-C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁-C₆)烷氧基、CO₂-(C₁-C₆)烷基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代,或者

[0065] R₄和R₆一起形成如前面所定义的链,如式-X₁-A-X₂-或-(OCH₂CH₂)_nO-的链。

[0066] 在第三个实施方案中,R₂、R₃、R₅、R₇、R₈和R₉彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、NR₁₅R₁₆、OC(0)R₁₉、NR₂₂C(0)R₂₃、和3至7元饱和的或不饱和的(尤其是5或6元饱和的)杂环,所述杂环包含一至三个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁-C₆)烷基、OH、(C₁-C₆)烷氧基和NR₂₄R₂₅

的一个或多个基团取代,和

[0067] R_4 和 R_6 彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO_2)、氰基(CN)、 R_{10} 、 OR_{11} 、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $OC(O)R_{19}$ 、 $NR_{22}C(O)R_{23}$ 、和3至7元饱和的或不饱和的(尤其是5或6元饱和的)杂环,所述杂环包含一至三个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO_2)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C_1-C_6)烷基、OH、(C_1-C_6)烷氧基和 $NR_{24}R_{25}$ 的一个或多个基团取代,或者

[0068] R_4 和 R_6 一起形成如前面所定义的链,如式 $-X_1-A-X_2-$ 或 $-(OCH_2CH_2)_nO-$ 的链。

[0069] 在上面提及的实施方案中, R_5 可以更特别地为H、卤素(F、Cl、Br或I)、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基;优选为H或卤素(F、Cl、Br或I),如H或F。

[0070] 在上面提及的实施方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 和 R_9 可以彼此独立地为H、卤素(F、Cl、Br或I)、(C_1-C_6)烷基、OH、(C_1-C_6)烷氧基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基、 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基或((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基氨基);特别地为H、卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C_1-C_6)烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基或((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基氨基)。更特别地, R_6 和 R_9 彼此独立地表示H、卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C_1-C_6)烷氧基、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基或二(C_1-C_6)烷基氨基, R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立地表示H、卤素(F、Cl、Br或I)、(C_1-C_6)烷基、OH、(C_1-C_6)烷氧基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基、 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基或((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基氨基);特别地表示H、卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C_1-C_6)烷氧基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基、 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基或((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基氨基);尤其表示H、OH、(C_1-C_6)烷氧基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基、 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基或((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基氨基)。更特别地, R_2 表示H, R_3 表示H、 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基或((C_1-C_6)烷基)-羧基((C_1-C_6)烷基氨基),和 R_4 表示H、OH、(C_1-C_6)烷氧基或((C_1-C_6)烷基)-羧基氨基;尤其表示H、OH或(C_1-C_6)烷氧基;如H或(C_1-C_6)烷氧基。

[0071] 在上面的实施方案中, R_7 和 R_8 可以彼此独立地为H、卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO_2)、氰基(CN)、 R_{10} 、 OR_{11} 、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $OC(O)R_{19}$ 、 $NR_{22}C(O)R_{23}$ 、或5或6元饱和的或不饱和的(尤其是饱和的)杂环,所述杂环包含一个或两个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)、(C_1-C_6)烷基、OH、(C_1-C_6)烷氧基、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基和二(C_1-C_6)烷基氨基的一个或多个基团取代;尤其为H、卤素(F、Cl、Br或I)、氰基(CN)、 R_{10} 、 OR_{11} 、 $NR_{15}R_{16}$ 、或5或6元饱和的杂环,所述杂环包含一个或两个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)、(C_1-C_6)烷基、OH、(C_1-C_6)烷氧基、 NH_2 、(C_1-C_6)烷基氨基和二(C_1-C_6)烷基氨基的一个或多个基团取代;其中:

[0072] R_{10} 、 R_{11} 、 R_{19} 、 R_{22} 和 R_{23} 有利地彼此独立地表示H或任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C_1-C_6)烷氧基和 $NR_{26}R_{27}$ 的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基,和

[0073] R_{15} 和 R_{16} 有利地彼此独立地表示H或任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C_1-C_6)烷氧基和 $NR_{26}R_{27}$ 的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基,或者

[0074] R_{15} 和 R_{16} 连同携带它们的氮原子一起形成5或6元饱和的或不饱和的(优选饱和的)杂环,所述杂环除携带 R_{15} 和 R_{16} 基团的氮原子以外任选包含一个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)、(C_1-C_6)烷基、OH、(C_1-C_6)烷氧基和 $NR_{28}R_{29}$ 的一个或多个

基团取代。

[0075] 在上面提及的对于R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉的实施方案中,所述杂环可以为3至7元饱和的或不饱和的杂环,其包含一个至三个,尤其是一个或两个选自O、N和S,优选选自O和N的杂原子。特别地,其为5至7元(尤其是5或6元)饱和的或不饱和的(优选饱和的)杂环,其包含一个或两个选自O和N的杂原子。所述杂环可以选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、二氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、噻喃、二氢噻喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、咪唑、咪唑啉、吡咯、吡唑、哌啶、吡嗪、六氢哒嗪和嘧啶。特别地,所述杂环选自吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、二氢呋喃、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、咪唑、咪唑啉、吡咯、吡唑、哌啶、吡嗪、六氢哒嗪和嘧啶。所述杂环尤其可以选自吡咯烷、四氢呋喃、哌啶、四氢吡喃、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷。特别地,所述杂环选自吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪。

[0076] 在上面提及的对于R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉的实施方案中,R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₂、R₂₃和R₃₀基团如前面所定义,并且有利地彼此独立地为H或(C₁—C₆)烷基,所述(C₁—C₆)烷基任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代,尤其被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代,特别地被选自卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代,和

[0077] R₁₅、R₁₆、R₂₀和R₂₁基团如前面所定义,并且有利地彼此独立地为H或(C₁—C₆)烷基,所述(C₁—C₆)烷基任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代,尤其被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代,特别地被选自卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₆R₂₇的一个或多个基团取代,或者

[0078] R₁₅和R₁₆和/或R₂₀和R₂₁连同携带它们的氮原子一起形成5至7元,尤其是5或6元饱和的或不饱和的(优选饱和的)杂环,所述杂环除氮原子以外任选包含一个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、CO₂H、(C₁—C₆)烷氧基、CO₂—(C₁—C₆)烷基和NR₂₈R₂₉的一个或多个基团取代,尤其被选自卤素(F、Cl、Br或I)、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₈R₂₉的一个或多个基团取代,特别地被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₈R₂₉的一个或多个基团取代。

[0079] 当R₁₅和R₁₆和/或R₂₀和R₂₁连同携带它们的氮原子一起形成杂环时,所述杂环可以选自氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、咪唑、咪唑啉、吡咯、吡唑和六氢哒嗪。特别地,所述杂环选自吡咯烷、吡咯啉、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷。所述杂环尤其可以选自吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷。特别地,所述杂环选自吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪。

[0080] 在上面提及的对于R₁₀至R₂₃和R₃₀的实施方案中,R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈和R₂₉基团如前面所定义,并且有利地彼此独立地为H或(C₁—C₆)烷基,或者

[0081] R₂₄和R₂₅和/或R₂₆和R₂₇和/或R₂₈和R₂₉连同携带它们的氮原子一起形成3至7元饱和

的或不饱和的杂环,所述杂环除氮原子以外任选包含一个或两个选自O、N和S的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)和(C₁—C₆)烷基的一个或多个基团取代;特别地形成5或6元饱和的杂环,所述杂环除氮原子以外任选包含一个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素(F、Cl、Br或I)、氧代(=O)和(C₁—C₆)烷基的一个或多个基团取代。

[0082] 当R₂₄和R₂₅和/或R₂₆和R₂₇和/或R₂₈和R₂₉连同携带它们的氮原子一起形成杂环时,所述杂环可以选自氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、哌啶、二氢哌啶、四氢哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、咪唑、咪唑啉、吡咯、吡唑和六氢哒嗪。特别地,所述杂环选自吡咯烷、吡咯啉、哌啶、二氢哌啶、四氢哌啶、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷。所述杂环尤其可以选自吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷。特别地,所述杂环选自吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪。

[0083] R₃₀可以特别地表示H或(C₁—C₆)烷基。

[0084] 根据第一个实施方案,R₄和R₆一起形成如前面所定义的链。特别地,R₄和R₆彼此独立地选自H、卤素、硝基(NO₂)、氰基(CN)、R₁₀、OR₁₁、NR₁₅R₁₆、OC(O)R₁₉、NR₂₂C(O)R₂₃、和5至7元饱和的或不饱和的杂环,所述杂环包含一个或两个选自O和N的杂原子,任选被选自卤素、硝基(NO₂)、氰基(CN)、氧代(=O)、(C₁—C₆)烷基、OH、(C₁—C₆)烷氧基和NR₂₄R₂₅的一个或多个基团取代。R₄和R₆更特别地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、OR₁₁和NR₁₅R₁₆;优选选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、OH、(C₁—C₆)烷氧基、NH₂、(C₁—C₆)烷基氨基和二(C₁—C₆)烷基氨基。

[0085] 根据第二个实施方案,R₄和R₆一起形成如前面所定义的链,如式-X₁—A—X₂—的链,特别是如前面所定义的式-(OCH₂CH₂)_nO-的链。

[0086] 根据本发明的化合物可以特别地选自以下实施例的化合物C1至C47及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0087] 本发明还涉及一种如前面所定义的式(I)的化合物,其作为药物,尤其是旨在用于治疗癌症的药物的用途。

[0088] 本发明还涉及如前面所定义的式(I)的化合物用于制备药物,尤其是旨在用于治疗癌症的药物的用途。

[0089] 本发明还涉及一种用于治疗癌症的方法,其包括向需要其的人施用有效量的如前面所定义的式(I)的化合物。

[0090] 在这种情况下,癌症可以更特别地为结肠癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、淋巴瘤、白血病、炎性肌纤维母细胞瘤、骨髓增生异常综合征或骨髓纤维变性。

[0091] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含至少一种如前面所定义的式(I)的化合物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0092] 可以将活性成分与常规药物载体混合以单一剂型施用至动物和人。

[0093] 根据本发明的药物组合物更特别地旨在被口服或肠胃外(例如静脉内)施用,尤其是施用至包括人类的哺乳动物。

[0094] 用于施用的合适的单位剂型包括用于口服施用的形式,如片剂、明胶胶囊、粉剂、颗粒剂和口服溶液或混悬剂。

[0095] 当以片剂形式制备固体组合物时,将主要活性成分与药物载体混合,所述药物载体如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石粉、阿拉伯树胶等。可以用蔗糖或用其它合适的材料

将片剂包衣,或者可以以这样的方式处理它们,即使它们具有延长的或延迟的活性和使它们连续释放预定量的活性成分。

[0096] 通过将活性成分与稀释剂混合,并将获得的混合物倒入软或硬明胶胶囊中,来获得明胶胶囊中的制剂。

[0097] 糖浆或酏剂形式的制剂可以含有活性成分以及甜味剂、防腐剂或味道增强剂或合适的着色剂。

[0098] 水分散性粉末剂或颗粒剂可以含有活性成分,所述活性成分与分散剂或润湿剂,或悬浮剂,和矫味剂或甜味剂混合。

[0099] 对于肠胃外施用,使用含有药理学相容的分散剂和/或润湿剂的水性混悬剂、等渗盐水溶液或无菌且可注射溶液。

[0100] 还可以将活性成分任选与一种或多种载体添加剂配制为微胶囊的形式。

[0101] 可以以每天0.01mg至1000mg的剂量在药物组合物中使用本发明的化合物,每天仅施用一剂或一天内施用多剂,例如每天两次。每日施用剂量有利地包含5mg至500mg,更有利地10mg至200mg。然而,可能需要使用在这些范围之外的剂量,本领域技术人员可以注意到该剂量。

[0102] 根据本发明的药物组合物可以进一步包含至少另一种活性成分,如抗癌剂。

[0103] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含:

[0104] (i) 至少一种如前面所定义的式(I)的化合物,和

[0105] (ii) 至少另一种活性成分,如抗癌剂,

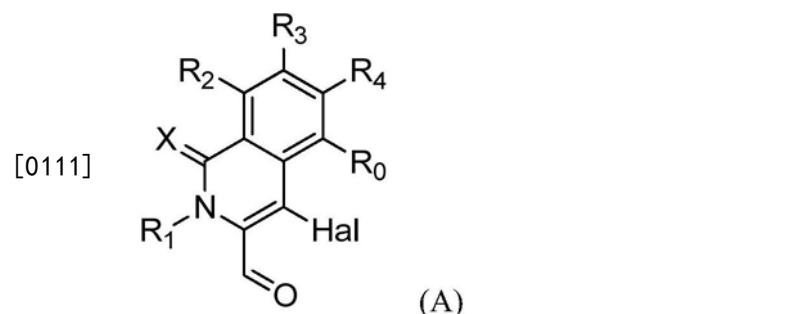
[0106] 作为用于同时、分开或顺序使用的组合产品。

[0107] 本发明还涉及一种如前面所定义的药物组合物,其用于治疗癌症的用途。

[0108] 本发明还涉及一种用于治疗癌症的方法,其包括向需要其的人施用有效量的根据本发明的药物组合物。

[0109] 本发明还涉及制备如前面所定义的式(I)的化合物的第一方法,其包括:

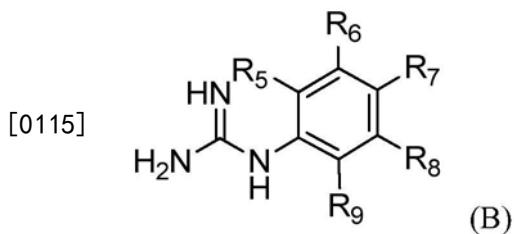
[0110] -下式(A)的化合物:



[0112] 其中X、R₀、R₁、R₂、R₃和R₄如前面所定义,R₂、R₃和R₄基团任选为受保护

[0113] 的形式,且Hal为卤素原子如Br,和

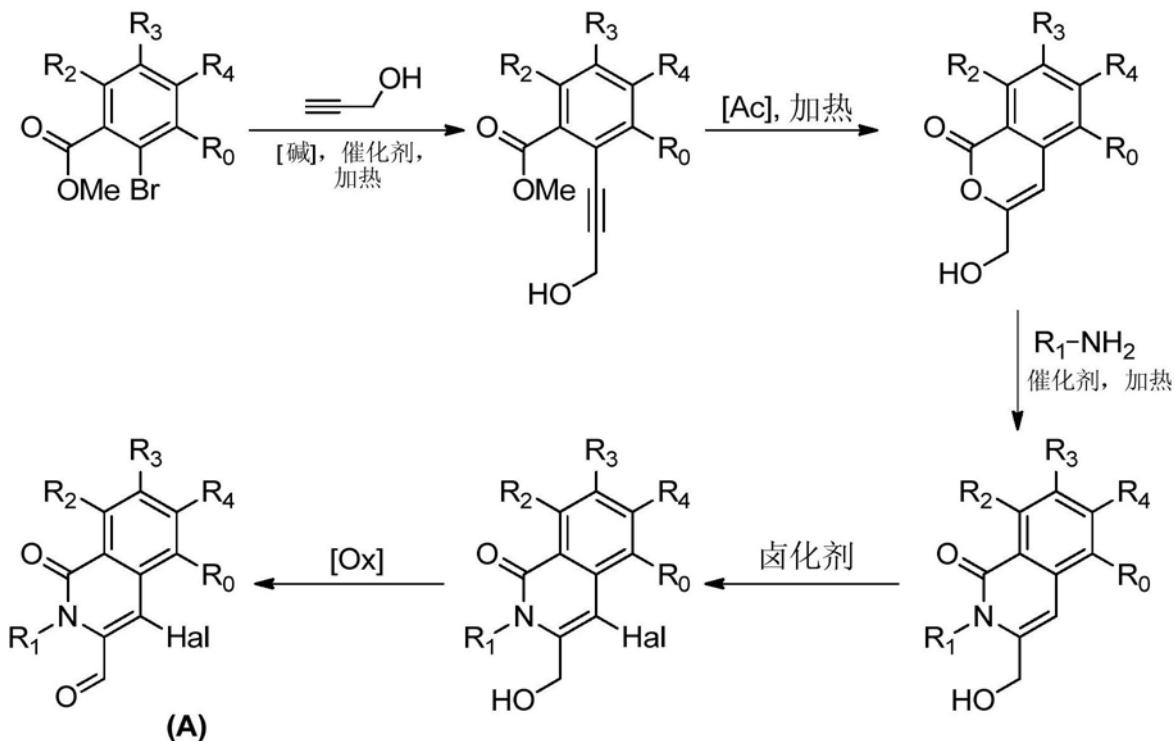
[0114] -下式(B)的化合物:



- [0116] 其中R₅、R₆、R₇、R₈和R₉如前面所定义,所述R₅至R₉基团任选为受保护的形式,
 [0117] 在碱的存在下的偶联反应,
 [0118] 然后当R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和/或R₉基团为受保护的形式时,将它们脱保护。
 [0119] 在偶联反应中使用的碱可以特别地为无机碱,如K₂CO₃、Cs₂CO₃或Na₂CO₃。
 [0120] 该反应可以尤其在室温至150℃的温度,尤其在50至120℃的温度,典型地在约90℃的温度进行。
 [0121] 可以使用溶剂如ACN(乙腈)、DMA(二甲基乙酰胺)、DMF(二甲基甲酰胺)、丙酮或其混合物。其可以特别地为DMF。
 [0122] 在典型的实验中,使式(A)的化合物与过量的式(B)的化合物反应。
 [0123] 在该反应中,必须保护在式(A)和(B)的化合物之间的偶联反应条件下可以反应的任何R₂至R₉基团。通常尤其是以NO₂基团的形式保护NH₂基团。在这种情况下,脱保护步骤可以通过还原NO₂基团进行,尤其是通过使用雷尼镍或Pd/C在氢气气下在甲醇中的催化氢化;在NaSH的存在下在DMSO中;或在铁粉的存在下在热乙酸中。然而,可以使用任何其他的保护基,保护基和脱保护条件是本领域技术人员熟知的。
 [0124] 尤其可以通过下面所描述的方法1A至3A之一合成式(A)的中间体。

[0125] • 方法1A:

[0126]



- [0127] 主要在R₁不为氢时使用该方法,其改编自在WO 2012/102985中所描述的方法。主

要的改变涉及由脱卤素的内酯中间体和脱卤素的内酰胺逐步合成卤代内酰胺衍生物,所述脱卤素的内酰胺在单独的后续反应中被卤化。最初,在报道中在一个一步反应中进行环化和卤化。

[0128] 因此,经典地经由如下所示例的Sonogashira反应实现第一步。

[0129] 典型地,在酸性催化剂如TFA(三氟乙酸)的存在下,在高沸点溶剂如甲苯中,通过加热取代炔丙醇实现环化的第二步。

[0130] 通过在催化剂如pTSA(对甲苯磺酸)的存在下,在加热下内酯与过量的对应胺的反应,实现内酯向内酰胺的转化。

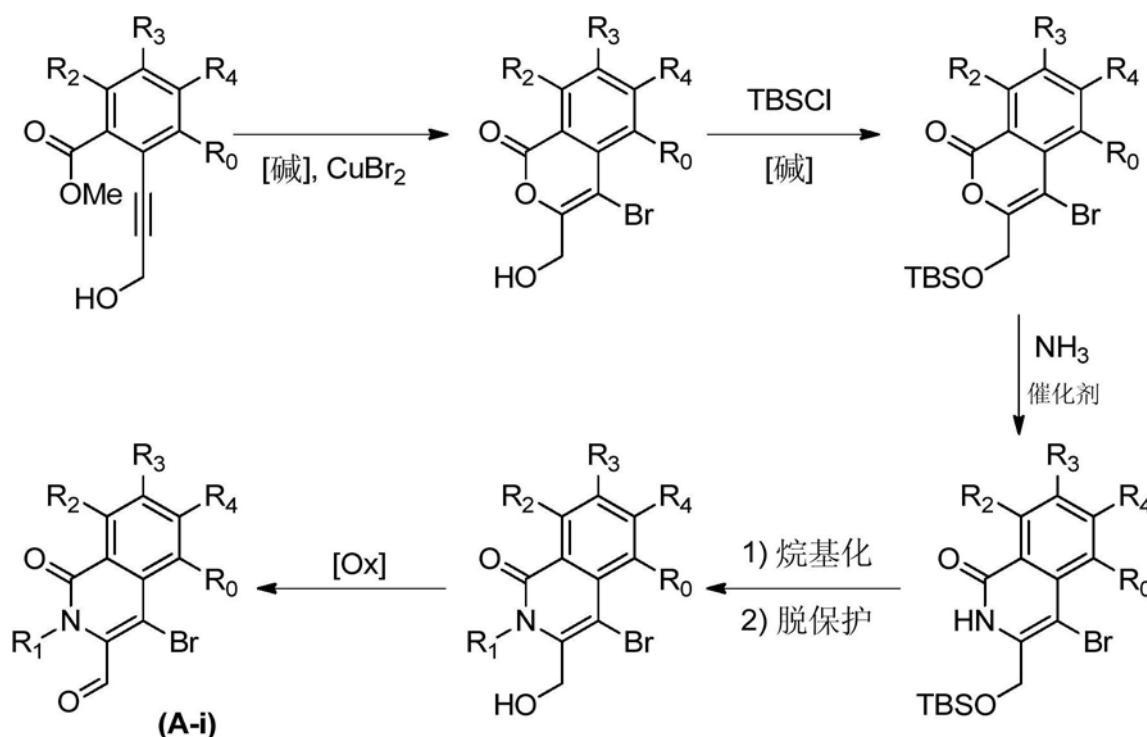
[0131] 在常规卤化剂的存在下实现卤化。溴化反应的情况下,可以使用与离子机理相容的条件,用NBS(N-溴-琥珀酰亚胺)进行反应。

[0132] 最后,可以使用熟知的氧化方法实现醇向醛的转化。尤其可以在PCC(氯铬酸吡啶鎓)的存在下在热的二氯甲烷中进行该反应。

[0133] • 方法2A:

[0134] 可选地,可以如下列方案所报道,合成中间体(A),其中Hal=Br(中间体(A-i))。

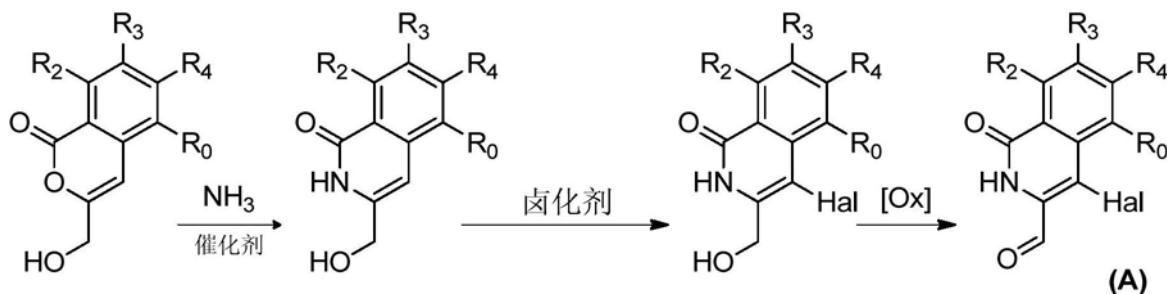
[0135]



[0136] ● 方法3A:

[0137] 当R₁为氢时,优选的合成路线为下面方案中所描述的路线。

[0138]



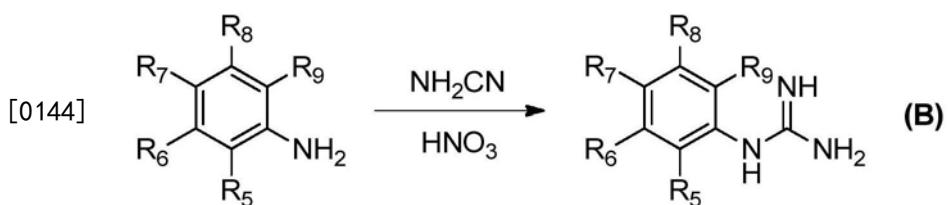
[0139] 最好地,在酸性催化剂如pTSA的存在下,在室温使用氨饱和的THF(四氢呋喃)溶液进行内酯向内酰胺的转化。

[0140] 在常规卤化剂的存在下实现卤化。当Hal=Br时,溴化优选为不催化的,并用NBS在THF中进行。

[0141] 优选在THF中使用戴斯-马丁高碘烷进行氧化步骤。

[0142] 尤其可以通过下面所描述的方法1B和2B之一合成式(B)的中间体。

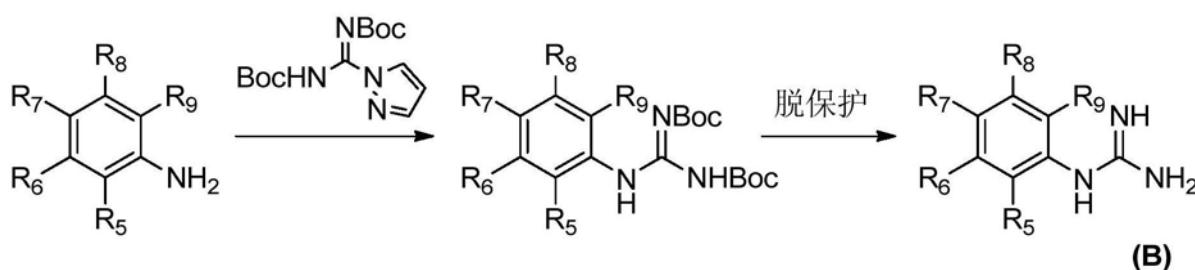
[0143] • 方法1B:



[0145] 如尤其在下面实施例中所描述,在热的乙醇中将官能化的苯胺与氰胺和化学计量的(stoechiometric)硝酸反应。

[0146] • 方法2B:

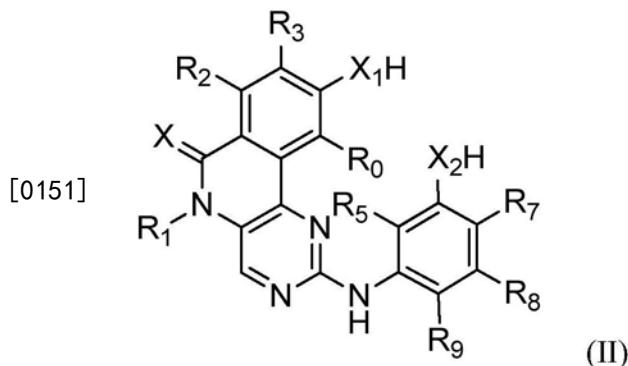
[0147]



[0148] 可选地,通过对应的苯胺与(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯或另一种活化的脒试剂反应,然后通过使用常规方法如在二氯甲烷中用三氟乙酸的脱保护步骤,可以逐步合成胍。

[0149] 本发明还涉及制备如前面所定义的式(I)的化合物的第二方法,所述化合物中R₄和R₆一起形成如上面所定义的式-X₁-A-X₂-的链,所述方法包括:

[0150] –下式(II)的化合物:



[0152] 其中X₁、X₂、R₀、R₁、R₂、R₃、R₅、R₇、R₈和R₉如前面所定义,和

[0153] -下式(III)的化合物:

[0154] LG₁-A-LG₂ (III)

[0155] 其中A如前面所定义,且LG₁和LG₂彼此独立地为离去基,

[0156] 在碱的存在下的偶联反应。

[0157] 如本发明所使用,术语“离去基”是指在亲核取代反应期间可以容易地被亲核试剂替代的化学基团,在本发明的情况中亲核试剂为醇(即携带基团OH的分子)、硫醇(即携带基团SH的分子)或胺(即携带基团NH的分子)。这种离去基可以特别地为卤素原子或磺酸酯。磺酸酯特别地为-OSO₂-R₃₁基团,其中R₃₁表示(C₁-C₆)烷基、芳基、芳基-(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷基-芳基,所述基团任选被一个或多个卤素原子如氟原子取代。磺酸酯尤其可以为甲磺酸酯(CH₃-S(O₂)O⁻)、三氟甲磺酸酯(CF₃-S(O₂)₂O⁻)或对甲苯磺酸酯(p-Me-C₆H₄-S(O₂)₂O⁻)。

[0158] 有利地,LG₁和LG₂彼此独立地为卤素原子如Br。

[0159] 在偶联反应中使用的碱可以特别地为K₂CO₃、Cs₂CO₃或Na₂CO₃。

[0160] 尤其可以通过前面所描述的方法制备式(II)的化合物,并且可以通过本领域技术人员熟知的方法制备式(III)的化合物。

[0161] 在上面所描述的两种方法中,可以进行另外的保护/脱保护步骤或官能化步骤,这些步骤和它们的反应条件是本领域技术人员熟知的。

[0162] 可以通过本领域技术人员熟知的方法,如通过萃取、蒸发溶剂或通过沉淀或结晶(然后过滤),将所获得的化合物从反应介质中分离。

[0163] 如果需要,还可以通过本领域技术人员熟知的方法,如通过重结晶、通过蒸馏、通过硅胶柱色谱法或通过高效液相色谱法(HPLC)纯化化合物。

[0164] 通过以下非限制性实施例阐明本发明。

具体实施方式

[0165] 实施例:

[0166] 1.根据本发明的化合物的合成:

[0167] 在以下实施例中使用以下缩写:

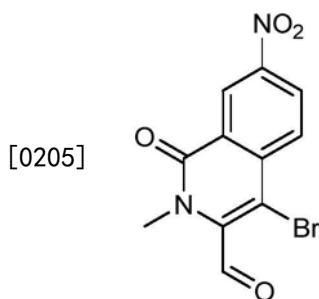
[0168] Boc = 叔丁氧羰基

[0169] br = 宽峰

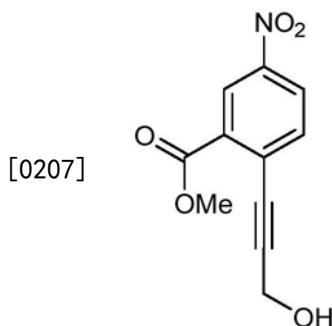
[0170] d = 双峰

[0171] DMF = N,N-二甲基甲酰胺

[0172]	DMSO	=	N,N-二甲基亚砜
[0173]	g	=	克
[0174]	h或hr	=	小时
[0175]	HPLC	=	高效液相色谱
[0176]	Hz	=	赫兹
[0177]	J	=	偶合常数
[0178]	LCMS	=	液相色谱-质谱
[0179]	m	=	多重峰
[0180]	M	=	摩尔
[0181]	M+H ⁺	=	母质谱峰加H ⁺
[0182]	mg	=	毫克
[0183]	mL	=	毫升
[0184]	mM	=	毫摩尔
[0185]	mmol	=	毫摩尔
[0186]	MS	=	质谱
[0187]	NBS	=	N-溴-琥珀酰亚胺
[0188]	nM	=	纳摩尔
[0189]	NMR	=	核磁共振
[0190]	PCC	=	氯铬酸吡啶鎓
[0191]	Pd/C	=	钯炭
[0192]	ppm	=	百万分之一
[0193]	RT	=	室温
[0194]	s	=	单峰
[0195]	sat.	=	饱和的
[0196]	t	=	三重峰
[0197]	TBS	=	叔丁基-二甲基-甲硅烷基
[0198]	TEA	=	三乙胺
[0199]	TFA	=	三氟乙酸
[0200]	TLC	=	薄层色谱法
[0201]	μL	=	微升
[0202]	μM	=	微摩尔
[0203]	<u>1.1. 中间体化合物的合成:</u>		
[0204]	<u>化合物A1:4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛</u>		



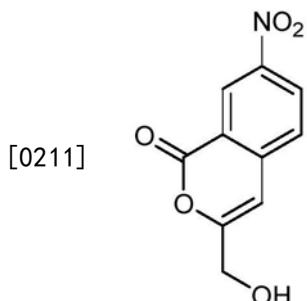
[0206] 步骤1:2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯



[0208] 向2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(30克,0.1162摩尔)的乙腈(300ml)溶液中加入丙-2-烯-1-醇(9.72克,0.1735摩尔)和TEA(23.48克,0.2325摩尔)。反应混合物在氩气下脱气30分钟。在氩气下加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.4克,0.0034摩尔)和碘化铜(0.438克,0.0022摩尔),并加热至60℃保持2小时。蒸发溶剂,加入水(150ml),将固体过滤并用水(50ml×3)洗涤。将固体真空干燥以得到标题化合物(25克,产率:92.14%)。

[0209] ^1H NMR (400MHz, MeOD) : δ 8.72 (s, 1H), 8.39 (dd, 1J=2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H) ppm。

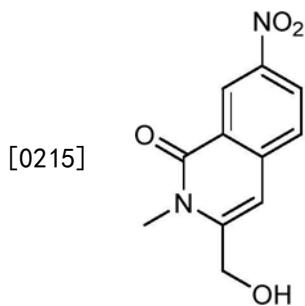
[0210] 步骤2:3-(羟甲基)-7-硝基-1H-异色烯-1-酮



[0212] 向2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(11.9克,0.050摩尔)的甲苯(120ml)溶液中加入TFA(4ml),并将混合物加热过夜回流。蒸发溶剂,并且将粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到标题化合物(7.5克,产率:83.32%)。

[0213] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 8.77 (s, 1H), 8.59 (dd, 1J=2.4Hz, 8.8Hz 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.81 (t, J=6Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.6Hz, 2H) ppm。

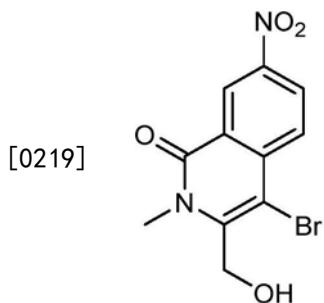
[0214] 步骤3:3-(羟甲基)-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮



[0216] 将3-(羟甲基)-7-硝基-1H-异色烯-1-酮(8.5克,0.038摩尔)在2M的甲胺的THF(60ml)溶液中的溶液于室温搅拌2小时。加入对甲苯磺酸(1g),并将混合物于50℃搅拌2小时。真空蒸发溶剂,并加入水(80ml)。将固体过滤,用水(25ml×3)洗涤并真空干燥以得到标题化合物(7.5,产率:83.32%)。

[0217] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d^6) : δ 8.92 (s, 1H), 8.43 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H) ppm。

[0218] 步骤4:4-溴-3-(羟甲基)-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮



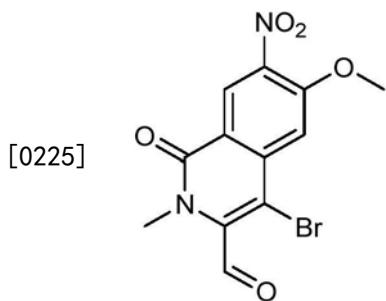
[0220] 于0℃向3-(羟甲基)-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮(7.4克,0.031摩尔)的THF(100ml)溶液中加入NBS(5.6克,0.0316摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌2小时。加入对甲苯磺酸(1.5g),并于50℃搅拌2小时。真空蒸发溶剂,加入水(50ml),将固体过滤并用水(25ml×3)洗涤。将固体物质真空干燥以得到标题化合物(7.0克,产率:70.76%)。

[0221] 步骤5:化合物A1

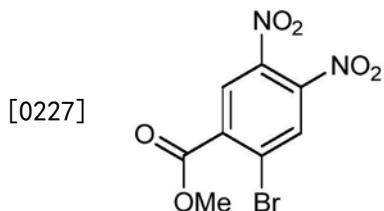
[0222] 于室温向4-溴-3-(羟甲基)-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮(7克,0.022摩尔)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入PCC(7.2克,0.033摩尔)。将反应混合物于40℃搅拌3小时,过滤,将固体用二氯甲烷(30ml×3)洗涤。将合并的滤液用水(25ml×3)和盐水(25ml×2)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并蒸发至干。将所得粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到纯的标题A1化合物(1.5克,产率:21.57%)。

[0223] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d^6) : δ 10.20 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.66 (dd, $J=2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) 3.61 (s, 3H) ppm。

[0224] 化合物A2:4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛



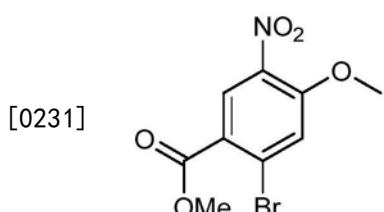
[0226] 步骤1:2-溴-4,5-二硝基苯甲酸甲酯



[0228] 于0℃将硝酸(15ml)滴加到2-溴-4-硝基苯甲酸甲酯(10克,0.03846摩尔)的硫酸(30ml)溶液中。将反应混合物于50℃加热1小时,冷却并倒入冰冷的水(300ml)中。将固体过滤,用水(50ml×3)洗涤并真空干燥以得到标题化合物(10克,产率:85.25%)。

[0229] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 8.74 (s, 1H) , 8.63 (s, 1H) , 3.94 (s, 3H) ppm。

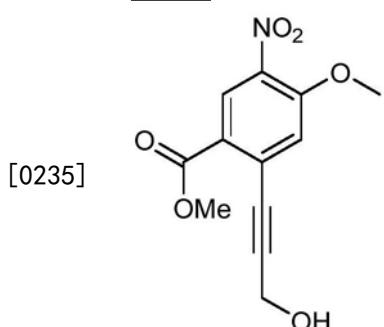
[0230] 步骤2:2-溴-4-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯



[0232] 于0℃向2-溴-4,5-二硝基苯甲酸甲酯(10克,0.0327摩尔)的甲醇(80ml)溶液中滴加KOH(3.68克,0.0655摩尔)的甲醇(20ml)溶液。将反应混合物于室温搅拌1小时。将溶剂蒸发至干,加入水(300ml),将固体过滤并用水(50ml×3)洗涤。将固体真空干燥以得到标题化合物(7克,产率:73.61%)。

[0233] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 8.39 (s, 1H) , 7.76 (s, 1H) , 4.04 (s, 3H) , 3.86 (s, 3H) ppm。

[0234] 步骤3:2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-4-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯

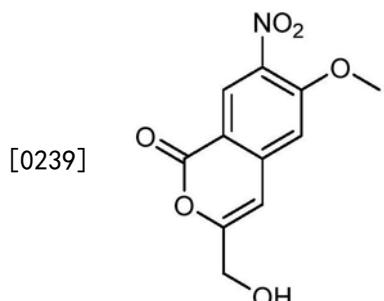


[0236] 向2-溴-4-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(4.7克,0.01482摩尔)的乙腈(50ml)溶液中加入丙-2-烯-1-醇(1.2克,0.0224摩尔)和TEA(2.9克,0.029摩尔)。将反应混合物脱气30分钟并置于氩气下。然后加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.31克,0.00044摩尔)和碘化铜

(0.056克,0.00029摩尔),将混合物加热至90℃保持2小时。蒸发溶剂并加入水(150ml)。将固体过滤并用水(50ml×3)洗涤。将固体真空干燥以得到标题化合物(3.7克,产率:94.11%)。

[0237] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.61 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.22 (s, 1H) ppm。

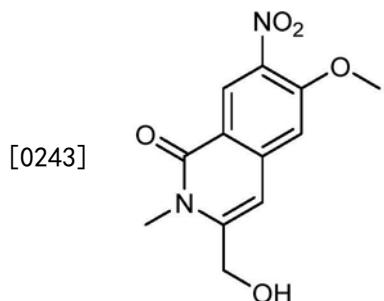
[0238] 步骤4:3-(羟甲基)-6-甲氧基-7-硝基-1H-异色烯-1-酮



[0240] 向2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-4-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(3.7克,0.0013摩尔)甲苯(50ml)溶液中加入TFA(2ml),并且将混合物加热至回流过夜。将溶剂蒸发至干,并且将所得粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到标题化合物(3.3克,产率:94.17%)。

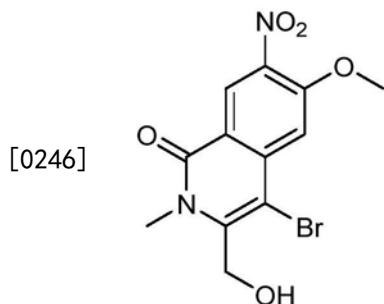
[0241] LCMS: 95.90% ESI-MS (m/z) : 249.9 [M-1]⁻。

[0242] 步骤5:3-(羟甲基)-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮



[0244] 向搅拌的3-(羟甲基)-6-甲氧基-7-硝基-1H-异色烯-1-酮(3.3克,0.015摩尔)在2M的甲胺的THF(30ml)溶液中的溶液中加入对甲苯磺酸(1g)。将混合物于50℃搅拌2小时。将溶剂在干燥下蒸发,加入水(50ml),将由此得到的固体过滤并用水(25ml×3)洗涤。将固体真空干燥以得到标题化合物(2.8克,产率:80.66%)。

[0245] 步骤6:4-溴-3-(羟甲基)-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮



[0247] 于0℃向3-(羟甲基)-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮(2.8克,0.0106摩尔)的THF(30ml)溶液中加入NBS(1.8克,0.0106摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌2小时。

加入对甲苯磺酸(1.5g),将混合物于50℃搅拌2小时。真空蒸发溶剂并加入水(50ml)。将固体过滤,用水(25ml×3)洗涤,并真空干燥以得到标题化合物(2.5克,产率:68.76%)。

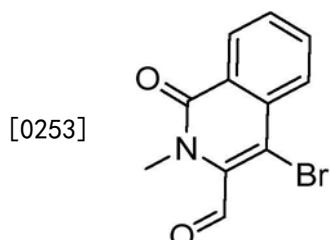
[0248] LCMS:84.33%ESI-MS (m/z) :242.9 [M+1]⁺。

[0249] 步骤7:化合物A2

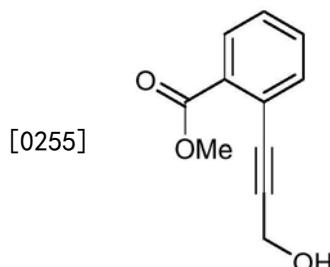
[0250] 向4-溴-3-(羟甲基)-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮(2.5克,0.0025摩尔)的THF(100ml)中的溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(5.9克,0.05摩尔)。将反应混合物于室温搅拌3小时,过滤并将残余物用二氯甲烷(30ml×3)洗涤。将合并的滤液用饱和NaHCO₃水溶液(25ml×3)和盐水(25ml×2)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空下蒸发以得到粗物质。将由此得到的粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到纯的标题化合物(1.7克,产率:68.40%)。

[0251] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) :δ10.18 (s, 1H) ,8.72 (s, 1H) ,7.66 (s, 1H) ,5.76 (s, 1H) ,4.14 (s, 3H) ,3.57 (s, 3H) ppm。

[0252] 化合物A3:4-溴-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛



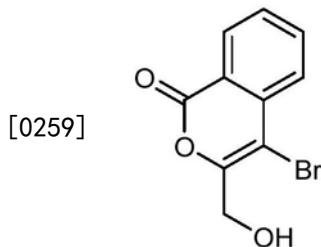
[0254] 步骤1:2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯



[0256] 向2-溴苯甲酸甲酯(30克,0.14摩尔)的乙腈(300ml)溶液中加入丙-2-烯-1-醇(11.72克,0.21摩尔)和TEA(58mL,0.417摩尔)。将反应混合物在氩气下脱气30分钟。在氩气下加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.9克,0.00417摩尔)和碘化铜(0.52克,0.00278摩尔),并加热至60℃保持4小时。蒸发溶剂,加入水(500ml),并且产物用乙酸乙酯(300ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并蒸发至干。将所得粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到纯的标题化合物(10克,产率:37.69%)。

[0257] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) :δ7.84 (d, J=0.8Hz, 1H) ,7.61-7.55 (m, 2H) ,7.50-7.46 (m, 1H) ,5.36 (t, J=6, 1H) ,4.33 (d, J=6Hz, 2H) ,3.86 (s, 3H) ppm。

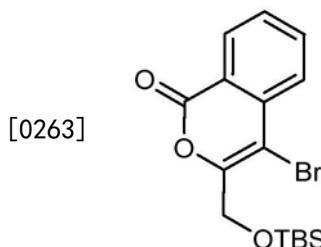
[0258] 步骤2:4-溴-3-(羟甲基)-1H-异色烯-1-酮



[0260] 向搅拌的2-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(5克,0.0263摩尔)的1,2-二氯乙烷(50ml)溶液中加入二环己基胺(0.56克,0.00263摩尔)和溴化铜(II)(8.8克,0.0394摩尔)。将反应混合物加热至回流3小时。蒸发溶剂以得到粗物质,将其通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到标题化合物(2.5克,产率:37.28%)。

[0261] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : 88.21 (d, $J=8\text{Hz}$ 1H), 8.00 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8\text{Hz}$ 1H) 7.72 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.75 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H) ppm。

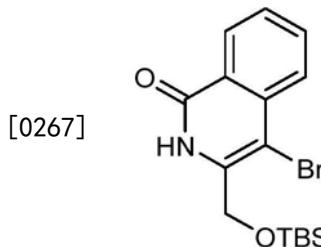
[0262] 步骤3:4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-异色烯-1-酮



[0264] 向4-溴-3-((羟甲基)-1H-异色烯-1-酮(1.8克,7.06毫摩尔)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入TBSCl(1.06克,7.06毫摩尔)和咪唑(0.9克,14.12毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌2小时。加入水(200ml),并用乙酸乙酯(100ml×3)萃取产物。将有机层用盐水(30ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,真空蒸发以得到纯的标题化合物(2.2克,产率:84.41%)。

[0265] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : 88.33 (d, $J=8.4\text{Hz}$ 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm。

[0266] 步骤4:4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮

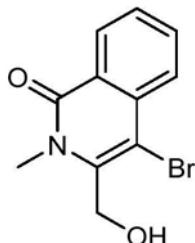


[0268] 向4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-异色烯-1-酮(2.2克,5.96毫摩尔)的搅拌溶液中加入乙醇氨(30ml)。将混合物搅拌2小时,然后加入对甲苯磺酸(250毫克),并且将混合物于室温搅拌2小时。将溶剂蒸发至干,加入3N HCl的乙酸乙酯(30ml)溶液。将有机层用盐水溶液(20ml×3)洗涤并经无水硫酸钠干燥。在真空下蒸发溶剂以得到纯的标题化合物(1.5克,产率:68.36%)。

[0269] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : 89.15 (bs, 1H), 8.44 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.22 (s, 6H) ppm。

[0270] 步骤5:4-溴-3-(羟甲基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮

[0271]



[0272] 于室温向4-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(1.5克,4.07毫摩尔)的甲醇(15ml)加入K₂CO₃(1.66克,6.52毫摩尔)和硫酸二甲酯(2.57克,0.0203摩尔)。将反应混合物于60℃搅拌3小时。加入水(200ml),并且粗产物用乙酸乙酯(20ml×3)萃取。将有机层合并,用盐水溶液(20ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到纯的标题化合物(0.9克,产率:82.43%)。

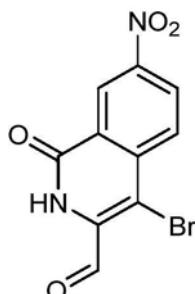
[0273] 步骤6:化合物A3

[0274] 于室温向4-溴-3-(羟甲基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(0.9克,0.0036摩尔)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(2.1克,0.0056摩尔)。将反应混合物于室温搅拌3小时,过滤并用二氯甲烷(30ml×3)洗涤。将滤液用饱和NaHCO₃溶液(20ml×3)和盐水(25ml×2)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空下蒸以得到粗物质。将所得粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到纯的标题化合物(0.8克,产率:89.56%)。

[0275] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶):810.25(s,1H),8.35(d,J=7.2Hz,1H),8.14(d,J=8Hz,1H),7.98(t,J=7.2Hz,1H),7.81(t,J=7.2Hz,1H),3.61(s,3H)ppm。

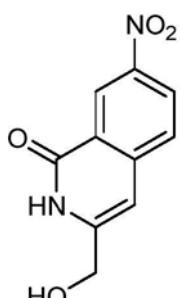
[0276] 化合物A4:4-溴-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛

[0277]



[0278] 步骤1:3-(羟甲基)-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮

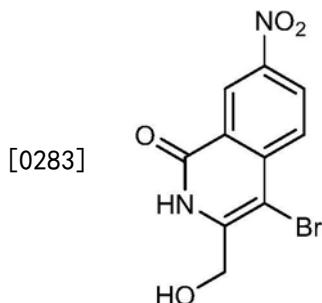
[0279]



[0280] 将3-(羟甲基)-7-硝基-1H-异色烯-1-酮(3克,0.0135摩尔)在2M氨的THF(60ml)溶液中的溶液于室温搅拌2小时。加入对甲苯磺酸(1g),并且将混合物于50℃搅拌2小时。真空蒸溶剂并加入水(80ml)。将固体过滤,用水(50ml×3)洗涤,并真空干燥以得到标题化合物(2.8克,产率:93.75%)。

[0281] LCMS: 97.41% ESI-MS (m/z) : 220.9 [M-1]⁻。

[0282] 步骤2: 4-溴-3-(羟甲基)-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮



[0284] 于0℃向3-(羟甲基)-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮(1克, 0.0044摩尔)的THF(10ml)溶液中加入NBS(0.8克, 0.0044摩尔)。将反应混合物于室温搅拌1小时。真空蒸发溶剂并加入水(50ml)。将固体过滤, 用水(25ml×3)洗涤, 并真空干燥以得到标题化合物(0.9克, 产率: 66.26%)。

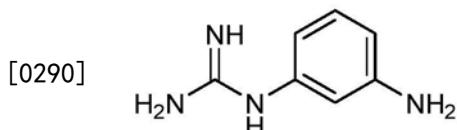
[0285] LCMS: 99.38% ESI-MS (m/z) : 296.9 [M-1]⁻。

[0286] 步骤3: 化合物A4

[0287] 在室温(10ml)下向4-溴-3-(羟甲基)-7-硝基异喹啉-1(2H)-酮(0.9克, 3.03毫摩尔)的THF溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(2.5克, 6.1毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌3小时。将反应粗产物过滤, 并且将固体用乙酸乙酯(30ml×3)洗涤。将滤液合并, 用饱和NaHCO₃溶液(100ml×3)和盐水(100ml×2)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发至干。将所得粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化以得到纯的标题化合物(0.5克, 产率: 55.93%)。

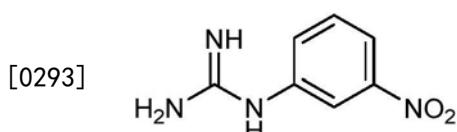
[0288] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 10.12 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.69 (dd, J=2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.8Hz, 1H) ppm。

[0289] 化合物B1: 1-(3-氨基苯基)胍



[0291] 方法1)

[0292] 步骤1: 1-(3-硝基苯基)胍



[0294] 向搅拌的3-硝基苯胺(1克, 7.24毫摩尔)的乙醇(10ml)溶液中加入氨腈(0.35克, 8.33毫摩尔)和70%硝酸(0.65ml, 7.24毫摩尔)。将反应混合物加热回流过夜。通过TLC(二氯甲烷:甲醇9:1)监测反应, 冷却至室温并浓缩溶剂。将反应混合物倒入乙醚中, 将所得沉淀物过滤并干燥以得到为灰色固体的标题化合物(0.9克, 产率: 69%)。LCMS: 98.3% ESI-MS (m/z) : 180.91 [M+1]⁺。

[0295] 步骤2: 化合物B1

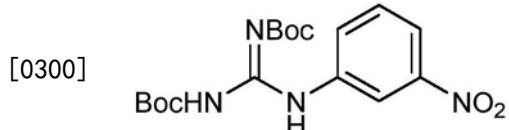
[0296] 向搅拌的Pd/C(400毫克)的甲醇(30ml)悬浮液中加入1-(3-硝基苯基)胍(4.2克,

23.3毫摩尔)。氢气吹扫2小时。将反应物料通过Celite®床过滤,并用甲醇(3×20ml)洗涤。将滤液真空蒸发以得到标题化合物(3.5克,产率:99.97%)。

[0297] LCMS:84.55%ESI-MS (m/z) :151.10 [M+1]⁺。

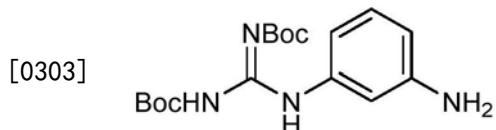
[0298] 方法2)

[0299] 步骤1:2-(3-硝基苯基)-1,3-二Boc-胍



[0301] 向搅拌的3-硝基苯胺(1克,7.24毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.25克,7.24毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜。加入水(15ml),将固体过滤,用水(3×15ml)洗涤,并真空干燥以得到标题化合物(2.1克,产率:76.25%)。

[0302] 步骤2:2-(3-氨基苯基)-1,3-二Boc-胍



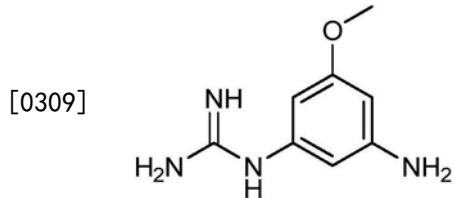
[0304] 向Pd/C(200毫克)的甲醇(20ml)悬浮液中加入2-(3-硝基苯基)-1,3-二Boc-胍(2.1克,5.52毫摩尔),并且氢气吹扫2小时。将反应物料通过Celite®床过滤,并用甲醇(3×20ml)洗涤。将滤液在真空下蒸发以得到标题化合物(1.8克,产率:93.05%)。

[0305] LCMS:100%ESI-MS (m/z) :351.23 [M+1]⁺。

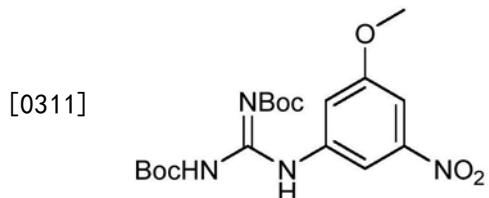
[0306] 步骤3:化合物B1

[0307] 向搅拌的2-(3-氨基苯基)-1,3-二Boc-胍(1.8克,5.14毫摩尔)的二氯甲烷(25ml)溶液中加入TFA(5ml),并且将混合物于室温搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物用乙酸乙酯研磨,过滤并真空干燥以得到标题化合物的TFA盐,其按原样使用(1.8克,产率:100%)。

[0308] 化合物B2:1-(3-氨基-5-甲氧基苯基)胍



[0310] 步骤1:2-(3-硝基苯基)-1,3-二Boc-胍



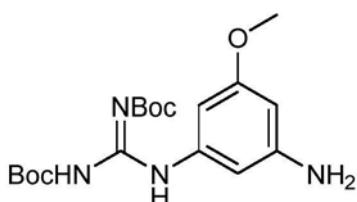
[0312] 向搅拌的3-甲氧基-5-硝基苯胺(1克,5.95毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.8克,5.95毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌48小时。加入水(15ml),将固体过滤,并用水(3×15ml)洗涤。将分离的

固体真空干燥以得到标题化合物(500毫克,产率:20.49%)。

[0313] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 11.60 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.03 (t, J=2Hz, 1H), 7.80 (t, J=2Hz, 1H), 7.51 (t, J=2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.55 (s, 18H) ppm。

[0314] 步骤2:1-(3-氨基-5-甲氧基苯基)-2,3-二Boc-胍

[0315]



[0316] 向Pd/C(200毫克)的甲醇(20ml)悬浮液中加入2-(3-硝基苯基)-1,3-二Boc-胍(500毫克,1.22毫摩尔)。氢气吹扫2小时。将反应物料通过Celite®床过滤,并用甲醇(3×20ml)洗涤。真空蒸发滤液以得到标题化合物(400毫克,产率:86.30%)。

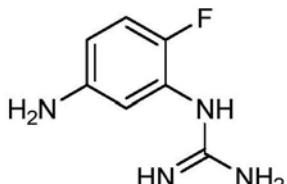
[0317] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 11.62 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.03 (t, J=2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (s, 18H) ppm。

[0318] 步骤3:化合物B2

[0319] 向搅拌的1-(3-氨基-5-甲氧基苯基)-2,3-二Boc-胍(400毫克,1.05毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(3ml),并且将由此得到的混合物于室温搅拌过夜。蒸发溶剂,并且将固体用乙酸乙酯研磨,真空干燥以得到标题化合物的TFA盐,其原样使用(300毫克,产率:100%)。

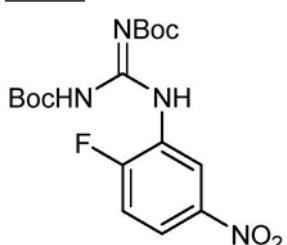
[0320] 化合物B3:1-(5-氨基-2-氟苯基)胍

[0321]



[0322] 步骤1:1-(2-氟-5-硝基苯基)-2,3-二Boc-胍

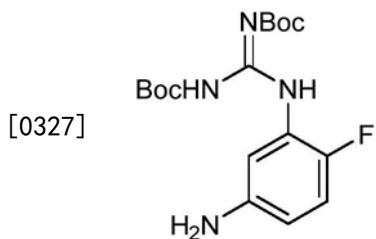
[0323]



[0324] 向搅拌的2-氟-5-硝基苯胺(1克,6.41毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入Z-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2克,6.41毫摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌48小时,加入水(15ml),并且将粗产物用乙酸乙酯(20ml×3)萃取。将合并的有机层用水(20ml×3)和盐水(20ml×3)洗涤,并经硫酸钠干燥。将有机级分真空蒸发以得到粗物质,其通过用乙酸乙酯和己烷研磨纯化以得到纯的标题化合物(860毫克,产率:33.70%)。

[0325] LCMS: 85.92% ESI-MS (m/z) : 399 [M+1]⁺。

[0326] 步骤2:1-(5-氨基-2-氟苯基)-2,3-二Boc-胍



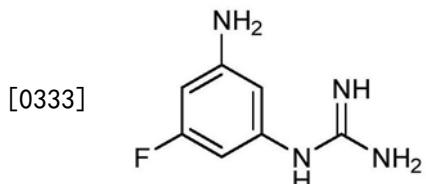
[0328] 向搅拌的Pd/C(100毫克)的甲醇(20ml)悬浮液中加入1-(2-氟-5-硝基苯基)-2,3-二Boc-胍(860毫克,2.16毫摩尔)。氢气吹扫2小时。将反应物料通过Celite®床过滤,并用甲醇(3×20ml)洗涤。在真空下蒸发滤液以得到标题化合物(750毫克,产率:94.33%)。

[0329] LCMS:87.59%ESI-MS (m/z) :369.1 [M+1]⁺。

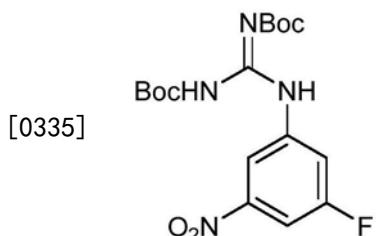
[0330] 步骤3:化合物B3

[0331] 向搅拌的1-(5-氨基-2-氟苯基)-2,3-二Boc-胍(750毫克,2.03毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(2ml),并且将混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂,将粗混合物用乙酸乙酯研磨,过滤并在真空下干燥以得到标题化合物的TFA盐(500毫克,产率:定量)。

[0332] 化合物B4:1-(3-氨基-5-氟苯基)胍



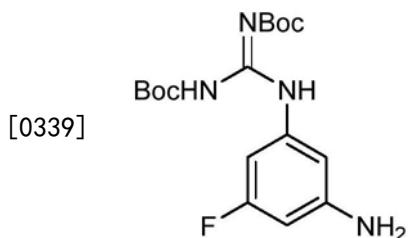
[0334] 步骤1:1-(3-氟-5-硝基苯基)-2,3-二Boc-胍



[0336] 向3-氟-5-硝基苯胺(1克,6.41毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入((Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2克,6.41毫摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌48小时。加入水(15ml),并且将粗产物用乙酸乙酯(20ml×3)萃取。将合并的有机层用水(20ml×3)和盐水(20ml×3)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质。将所得粗物质通过柱色谱法纯化以得到纯的标题化合物(590毫克,产率:23.13%)。

[0337] LCMS:89.45%ESI-MS (m/z) :399.1 [M+1]⁺。

[0338] 步骤2:1-(3-氨基-5-氟苯基)-2,3-二Boc-胍



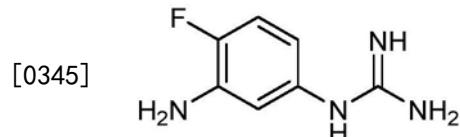
[0340] 向Pd/C(100毫克)的甲醇(20ml)悬浮液中加入1-(3-氟-5-硝基苯基)-2,3-二Boc-胍(590毫克,1.48毫摩尔),并且氢气吹扫2小时。将反应物料通过Celite®床过滤,并用甲醇(20ml×3)洗涤。在真空下蒸发滤液以得到标题化合物(520毫克,产率:95.41%)。

[0341] LCMS:93.21%ESI-MS (m/z) :369.3 [M+1]⁺。

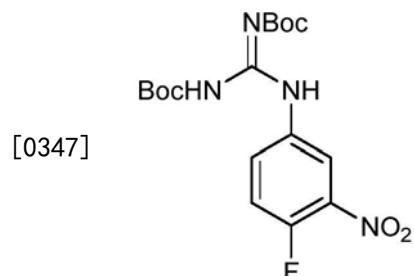
[0342] 步骤3:化合物B4

[0343] 于室温向搅拌的1-(3-氨基-5-氟苯基)-2,3-二Boc-胍(520毫克,1.41毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(2ml)。将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物用乙酸乙酯研磨,过滤,真空干燥以得到标题化合物的TFA盐(500毫克,产率:定量)。

[0344] 化合物B5:1-(3-氨基-4-氟苯基)胍



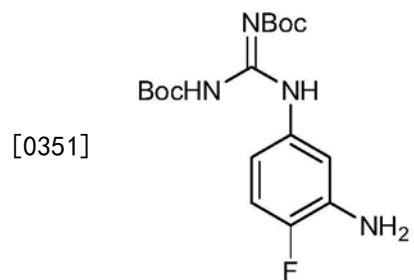
[0346] 步骤1:1-(4-氟-3-硝基苯基)-2,3-二Boc-胍



[0348] 向4-氟-3-硝基苯胺(1克,6.41毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2克,6.41毫摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌48小时。加入水(15ml),并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取预期产物。将合并的有机层用水(20ml×3)和盐水(20ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发至干。将所得粗产物通过用乙酸乙酯和己烷研磨纯化以得到纯的标题化合物(930毫克,产率:36.40%)。

[0349] LCMS:88.16%ESI-MS (m/z) :399.2 [M+1]⁺。

[0350] 步骤2:1-(3-氨基-4-氟苯基)-2,3-二Boc-胍



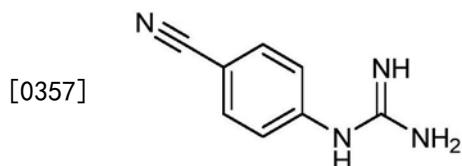
[0352] 向搅拌的Pd/C(100毫克)的甲醇(20ml)悬浮液中加入1-(4-氟-3-硝基苯基)-2,3-二Boc-胍(930毫克,2.33毫摩尔)。氢气吹扫混合物2小时。将反应物料通过Celite®过滤并用甲醇(20ml×3)洗涤。将滤液合并,并蒸发至干以得到标题化合物(850毫克,产率:98.83%)。

[0353] LCMS:91.67%ESI-MS (m/z) :369.1 [M+1]⁺。

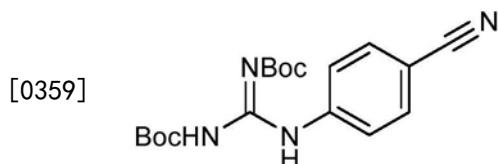
[0354] 步骤3:化合物B5

[0355] 向搅拌的1-(3-氨基-4-氟苯基)-2,3-二Boc-胍(850毫克,2.30毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(2ml)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将溶剂浓缩,将沉淀物用乙酸乙酯研磨,过滤,在真空下干燥以得到标题化合物的TFA盐(530毫克,产率:定量)。

[0356] 化合物B6:1-(4-氰基苯基)胍



[0358] 步骤1:1-(4-氰基苯基)-2,3-二Boc-胍



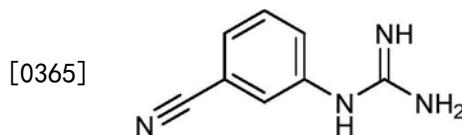
[0360] 向搅拌的4-氨基苯腈(980毫克,8.29毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入((Z)-((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.5克,8.29毫摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌48小时。加入水(15ml),并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取粗产物。将合并的有机层用水(20ml×3)和盐水(20ml×3)洗涤,浓缩至干,经硫酸钠干燥并真空浓缩以得到粗物质。将所得固体通过柱色谱法纯化(400毫克,产率:13.37%)。

[0361] LCMS:99.65%ESI-MS (m/z) :361 [M+1]⁺。

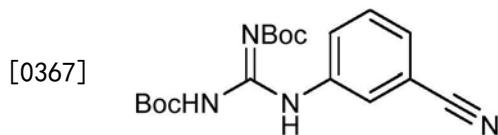
[0362] 步骤2:化合物B6

[0363] 向搅拌的1-(4-氰基苯基)-2,3-二Boc-胍(400毫克,1.10毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(2ml)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将溶剂浓缩至干,并且将固体残余物用乙酸乙酯研磨,过滤,在真空下干燥以得到标题化合物的TFA盐(350毫克,产率:定量)。

[0364] 化合物B7:1-(3-氰基苯基)胍



[0366] 步骤1:1-(3-氰基苯基)-2,3-二Boc-胍



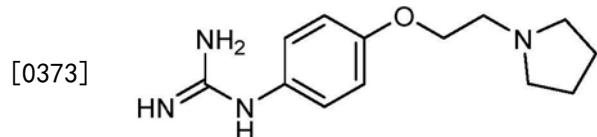
[0368] 向搅拌的4-氨基苯腈(950毫克,8.04毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入((Z)-((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.5克,8.04毫摩尔)。将反应混合物于50℃搅拌36小时。加入水(15ml),并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取预期产物。将合并的有机层用水(20ml×3)和盐水(20ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩以得到粗物质。将所得粗物质通过柱色谱法纯化以得到纯的标题化合物(980毫克,产率:33.91%)。

[0369] LCMS:84.39%ESI-MS (m/z) :361.1 [M+1]⁺。

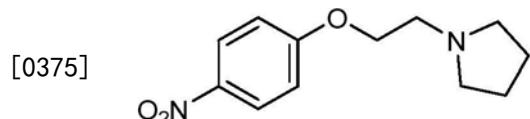
[0370] 步骤2:化合物B7

[0371] 向搅拌的1-(3-氨基苯基)-2,3-二Boc-胍(980毫克,2.72毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(2ml)。将反应混合物于室温搅拌过夜。浓缩溶剂,并且将残余物用乙酸乙酯研磨,过滤,真空干燥以得到标题化合物的TFA盐(820毫克,产率:定量)。

[0372] 化合物B8:1-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍



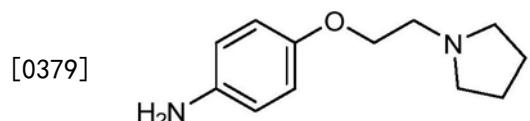
[0374] 步骤1:1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)吡咯烷



[0376] 向搅拌的1-氟-4-硝基苯(10克,0.0708摩尔)的DMF(40ml)溶液中加入Cs₂CO₃(34.6克,0.1063摩尔)。加入2-(吡咯烷-1-基)乙-1-醇(9.79gm,0.0850摩尔),并于90℃搅拌3小时。加入水(40ml),并用乙酸乙酯(150ml×3)萃取预期产物。将合并的有机层用盐水(150ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩以得到粗物质。将所得粗物质通过柱色谱法纯化以得到纯的标题化合物(10克,产率:59.77%)。

[0377] LCMS:99.43% ESI-MS (m/z) :237.05 [M+1]⁺。

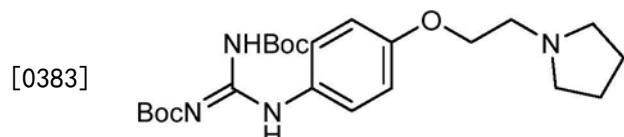
[0378] 步骤2:4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺



[0380] 50℃向搅拌的Pd/C(220毫克)的甲醇悬浮液中加入1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)吡咯烷(2.2克,0.0093摩尔)。将氢气冲洗反应混合物3小时。将反应物料通过Celite®过滤,并用甲醇(3×15ml)洗涤。将滤液合并,并真空蒸发以得到标题化合物(1.8克,产率:93.71%)。

[0381] LCMS:97.52% ESI-MS (m/z) :206.87 [M+1]⁺。

[0382] 步骤3:1-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-2,3-二Boc-胍



[0384] 向搅拌的4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺(4克,0.0165摩尔)的DMF(20ml)溶液中加入(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.12克,0.0165摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜。加入水(50ml),过滤由此得到的固体,用水(3×20ml)洗涤,并真空干燥以得到标题化合物(6.5克,产率:74.73%)。

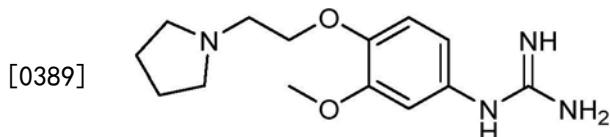
[0385] LCMS:86.41%, ESI-MS (m/z) :449.3 [M+1]⁺。

[0386] 步骤4:化合物B8

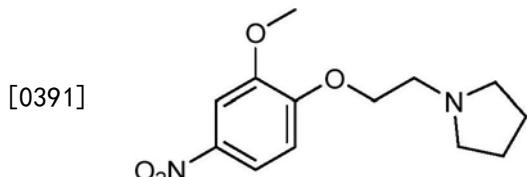
[0387] 向1-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-2,3-二Boc-胍(600毫克,1.33毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(5ml),并且将混合物于室温搅拌2小时。将溶剂浓缩并用

乙酸乙酯研磨。将过滤的固体真空干燥以得到标题化合物的TFA盐 (500毫克, 产率:定量)。

[0388] 化合物B9:1-(3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍



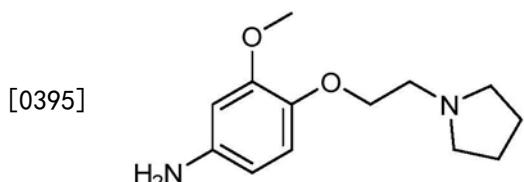
[0390] 步骤1:1-(2-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)乙基)吡咯烷



[0392] 向搅拌的1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (1克, 5.84毫摩尔) 的DMF (10ml) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.85克, 8.76毫摩尔) 和2-(吡咯烷-1-基)乙-1-醇 (807毫克, 7.012毫摩尔)。将反应混合物在90°C下搅拌2小时。加入水 (25ml), 并且将粗产物用乙酸乙酯 (25ml × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25ml × 3) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空蒸发以得到粗物质。将所得粗物质通过快速色谱法纯化以得到纯的标题化合物 (840毫克, 产率:54.19%)。

[0393] LCMS: 99.65% ESI-MS (m/z) : 266.97 [$\text{M}+1$]⁺。

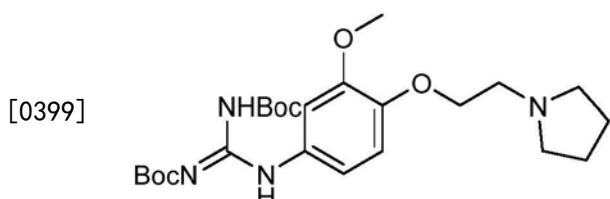
[0394] 步骤2:3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺



[0396] 向搅拌的Pd/C (100毫克) 的甲醇 (10ml) 悬浮液中加入1-(2-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)乙基)吡咯烷 (840毫克, 3.15毫摩尔)。在50°C下氢气吹扫反应混合物3小时。将反应物料通过Celite®过滤, 并用甲醇 (10ml × 3) 洗涤。将滤液合并, 真空蒸发以得到标题化合物 (710毫克, 产率:95.30%)。

[0397] LCMS: 100% , ESI-MS (m/z) : 237.08 [$\text{M}+1$]⁺。

[0398] 步骤3:1-(3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-2,3-二Boc-胍



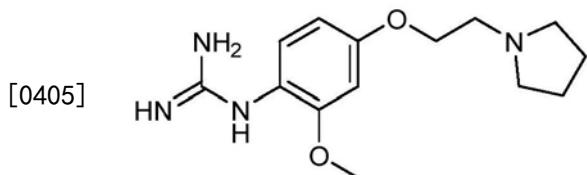
[0400] 向搅拌的3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (710毫克, 3.008毫摩尔) 的DMF (10ml) 溶液中加入 (Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基) (1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (932毫克, 3.008毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜。加入水 (20ml), 并用乙酸乙酯 (20ml × 3) 萃取预期产物。将合并的有机层用盐水 (25ml × 3) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空蒸发以得到粗物质。将所得粗物质通过快速色谱法纯化以得到纯的标题化合物 (800毫克, 产率: 55.94%)。

[0401] LCMS: 98.16% , ESI-MS (m/z) : 479.46 [M+1]⁺。

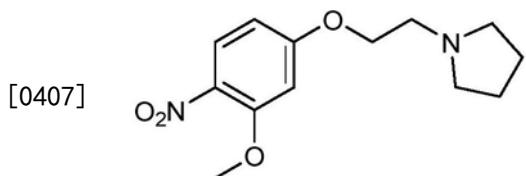
[0402] 步骤4: 化合物B9

[0403] 向搅拌的1-(3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-2,3-二Boc-胍(800毫克, 1.67毫摩尔)的二氯甲烷(20ml)中加入TFA(3ml)。将反应混合物于室温搅拌2小时。蒸发溶剂, 将残余物用乙酸乙酯研磨, 过滤并真空干燥以得到标题化合物的TFA盐(750毫克, 产率: 定量)。

[0404] 化合物B10: 1-(2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍



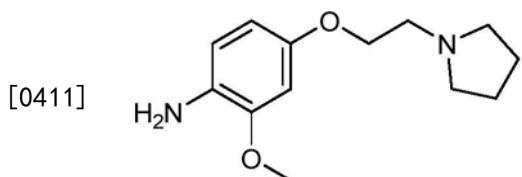
[0406] 步骤1: 1-(2-(3-甲氧基-4-硝基苯氧基)乙基)吡咯烷



[0408] 向搅拌的4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(5克, 0.0292摩尔)的DMF(20ml)溶液中加入Cs₂CO₃(14.3克, 0.0438摩尔)和2-(吡咯烷-1-基)乙-1-醇(4gm, 0.0351摩尔)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将溶剂蒸发至干, 并加入水(50ml)。用乙酸乙酯(50ml×3)萃取由此得到的粗沉淀物。将合并的有机层用盐水(50ml×3)洗涤, 经硫酸钠干燥并真空蒸发。将所得粗产物通过柱色谱法纯化(3.92克, 产率: 51%)。

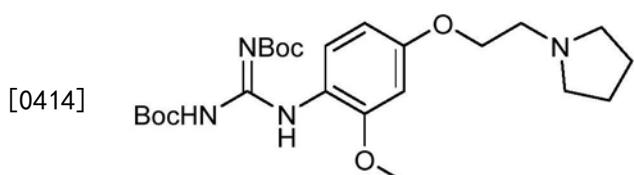
[0409] LCMS: 99.58% ESI-MS (m/z) : 267.48 [M+1]⁺。

[0410] 步骤2: 2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺



[0412] 向搅拌的Pd/C(390毫克)的甲醇(30ml)悬浮液中加入1-(2-(3-甲氧基-4-硝基苯氧基)乙基)吡咯烷(3.9克, 0.0146摩尔)。在50℃下氢气吹扫反应混合物3小时。将反应物料通过Celite®过滤, 并用甲醇(15ml×3)洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发以得到标题化合物(3.2克, 产率: 92.21%)。

[0413] 步骤3: 1-(2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-2,3-二Boc-胍



[0415] 向2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺(4.4克, 0.0186摩尔)的DMF(30ml)溶液中加入(Z)-((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(5.77克,

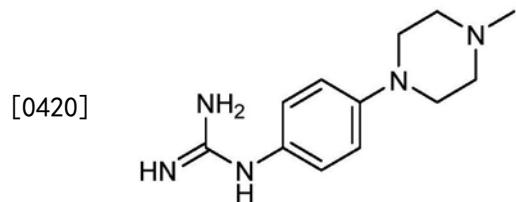
0.0186摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜。然后加入水(100ml),并用乙酸乙酯(100ml×3)萃取粗产物。将合并的有机层用盐水(100ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到标题化合物(6克,产率:67.34%)。

[0416] LCMS:88.62%ESI-MS (m/z) :479 [M+1]⁺。

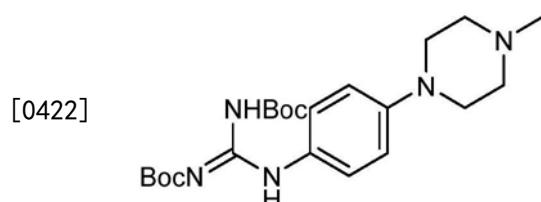
[0417] 步骤4:化合物B10

[0418] 向搅拌的1-(2-甲氨基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-2,3-二Boc-胍(500毫克,0.0010摩尔)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入TFA(1ml)。将反应混合物于室温搅拌2小时。蒸发溶剂,残余物用乙酸乙酯研磨,过滤并真空干燥以得到标题化合物的TFA盐(500克,产率:定量)。

[0419] 化合物B11:1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍



[0421] 步骤1:1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,3二Boc-胍



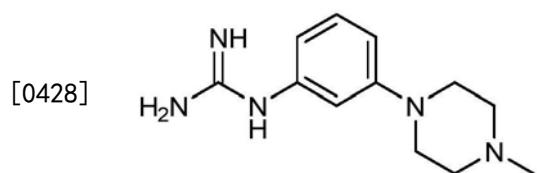
[0423] 向搅拌的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.7克,3.66毫摩尔)的DMF(20ml)溶液中加入(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.90克,2.9毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜。然后加入水(50ml),将固体残余物过滤,并用水(20ml×3)洗涤。将固体真空干燥以得到标题化合物(1克,产率:63.03%)。

[0424] LCMS:98.31%ESI-MS (m/z) :434.3 [M+1]⁺。

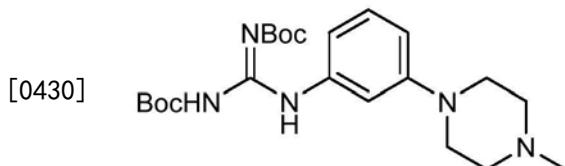
[0425] 步骤2:化合物B11

[0426] 向搅拌的1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,3-二Boc-胍(1克,0.0022摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(5ml)。然后将混合物于室温搅拌2小时。蒸发溶剂,将固体用乙酸乙酯研磨,过滤并在真空下干燥以得到标题化合物的TFA盐(700毫克,产率:定量)。

[0427] 化合物B12:1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍



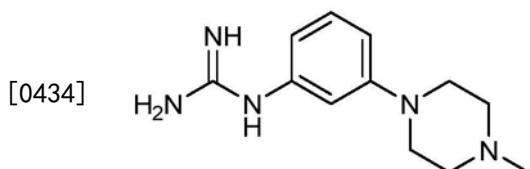
[0429] 步骤1:1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,3-二Boc-胍



[0431] 向搅拌的3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.7克,3.66毫摩尔)的DMF(20ml)溶液中加入(Z)-(((叔丁氧羰基)亚氨基)(1H-吡唑-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.90克,2.9毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌过夜。然后加入水(50ml),将由此得到的固体过滤,并用水(20ml×3)洗涤。将固体真空干燥以得到标题化合物(1克,产率:63.03%)。

[0432] LCMS:100%ESI-MS (m/z) :434.2 [M+1]⁺。

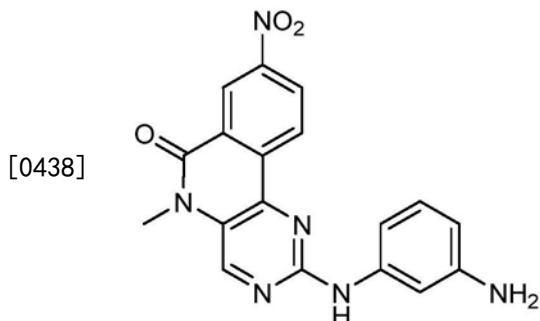
[0433] 步骤2:化合物B12



[0435] 向搅拌的1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,3-二Boc-胍(1克,0.22毫摩尔)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入TFA(5ml)。然后将反应混合物于室温搅拌2小时。然后蒸发溶剂,将残余物用乙酸乙酯研磨,过滤并在真空下干燥以得到标题化合物的TFA盐(700毫克,产率:定量)。

[0436] 1.2. 本发明化合物的合成:

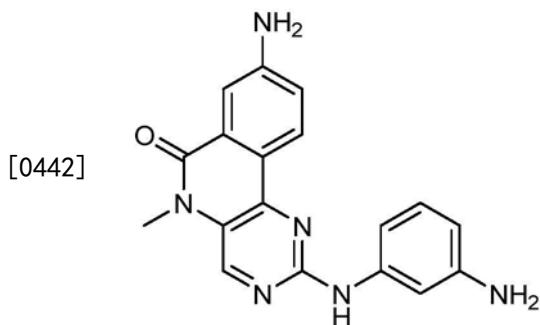
[0437] 化合物C1:2-((3-氨基苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0439] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(1.5克,0.0048摩尔)的DMF(10mL)溶液加入1-(3-氨基苯基)胍(B1)(1.09克,0.0072摩尔)。然后加入K₂CO₃(1.31克,0.0096摩尔),并且将反应混合物在90℃加热2小时。加入水,将固体过滤,用水(25ml×3)洗涤,研磨到己烷中,并真空干燥以得到粗产物(1.35克,产率:77.27%)。

[0440] LCMS:77.91%ESI-MS (m/z) :363.12 [M+1]⁺。

[0441] 化合物C2:8-氨基-2-((3-氨基苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

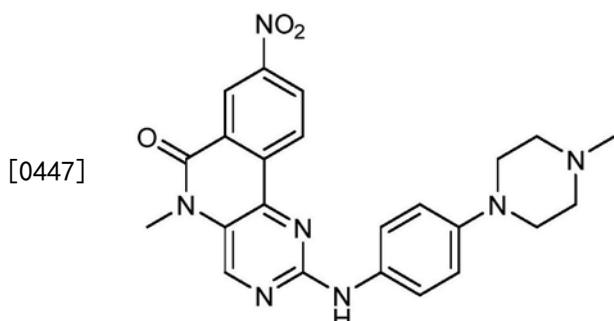


[0443] 向搅拌的2-((3-氨基苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C1)(1.35gm, 0.0037摩尔)的DMSO溶液中加入NaSH(1.04gm, 0.0186摩尔)。将反应混合物在80℃加热1小时。然后加入水，并用乙酸乙酯(100ml×2)萃取粗产物。将合并的有机层用盐水(50ml×2)洗涤，经硫酸钠干燥，并真空蒸发。将所得粗物质研磨到乙醚中，并过滤以得到纯的标题化合物(642毫克，产率：51.85%)。

[0444] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d^6) : δ 9.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45–8.43 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.47–7.46 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15–7.13 (dd, J =2.4, 8.8Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.20–6.18 (d, J =7.6Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.68 (s, 3H) ppm。

[0445] LCMS: 92.39% ESI-MS (m/z) : 333.16 [M+1] $^+$ 。HPLC: 90.38%。

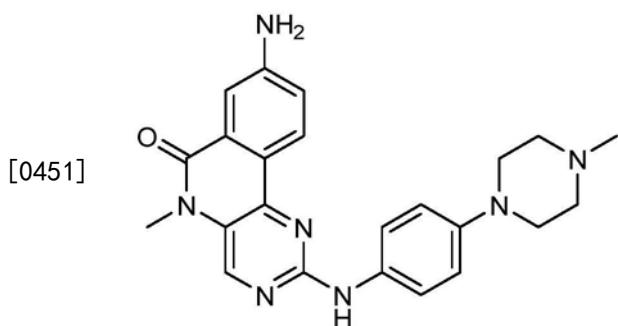
[0446] 化合物C3: 5-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0448] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(150毫克, 0.482毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)脲(B11)(225毫克, 0.964毫摩尔)。然后加入K₂CO₃(199毫克, 1.4毫摩尔)，并且将反应混合物在90℃下加热2小时。加入水(10ml)，将由此得到的固体过滤，用水(10ml×3)洗涤，并真空干燥以得到粗物质。将该粗物质悬浮并研磨到己烷中，过滤并干燥以得到标题化合物(150毫克，产率：46.55%)。

[0449] LCMS: 100% ESI-MS (m/z) : 446.15 [M+1] $^+$ 。

[0450] 化合物C4: 8-氨基-5-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

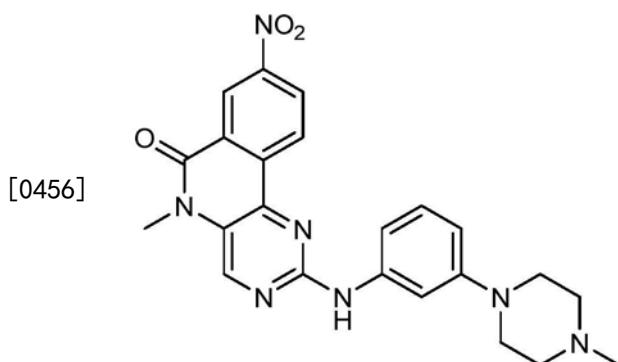


[0452] 向搅拌的5-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮(C3)(150毫克,0.336毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(94毫克,1.68毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。然后加入乙酸乙酯(10ml),并过滤固体。滤液用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质,将其用己烷研磨,并过滤以得到标题化合物(100毫克,产率:71.48%)。

[0453] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶):89.29(s,1H),8.65(s,1H),8.38(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=8.8Hz,2H),7.46(d,J=2Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),6.26(s,2H),3.67(s,3H),3.08(s,4H),2.47(s,4H),2.23(s,3H)ppm。

[0454] LCMS:99.52%ESI-MS(m/z):416.45[M+1]⁺.HPLC:98.99%。

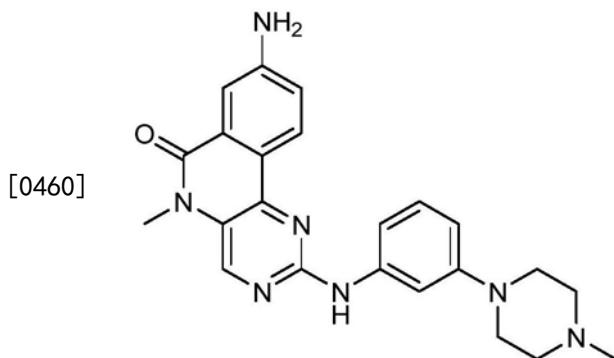
[0455] 化合物C5:5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮



[0457] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1,2-二氢异唑啉-3-甲醛(A1)(150毫克,0.482毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍(B12)(225毫克,0.964毫摩尔)。然后加入K₂CO₃(199毫克,1.4毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。加入水(10ml),将由此得到的固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,干燥并用己烷研磨以得到标题化合物(150毫克,产率:46.55%)。

[0458] LCMS:97.72%ESI-MS(m/z):446.15[M+1]⁺。

[0459] 化合物C6:8-氨基-5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮

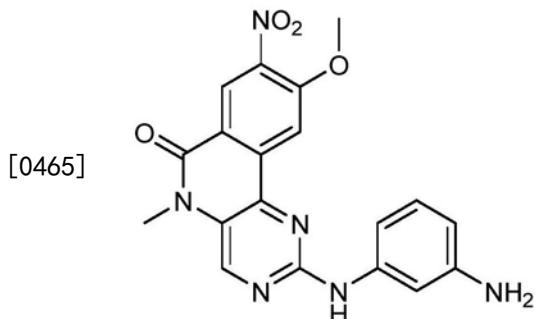


[0461] 向搅拌的5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮(C5)(150毫克,0.336毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(94毫克,1.68毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。加入乙酸乙酯(10ml),并过滤固体。滤液用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质,将其用己烷和乙酸乙酯研磨以得到标题化合物(100毫克,产率:71.48%)。

[0462] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶):89.40(s,1H),8.69(s,1H),8.41(d,J=8.8Hz,1H),7.74(s,1H),7.47(d,J=2Hz,1H),7.23(d,J=8Hz,1H),7.16-7.10(m,2H),6.55(d,J=7.2Hz,1H),6.28(s,2H),3.68(s,3H),3.19(s,4H),2.47(s,4H),2.26(s,3H)ppm。

[0463] LCMS:98.13%ESI-MS(m/z):416.19[M+1]⁺.HPLC:97.11%。

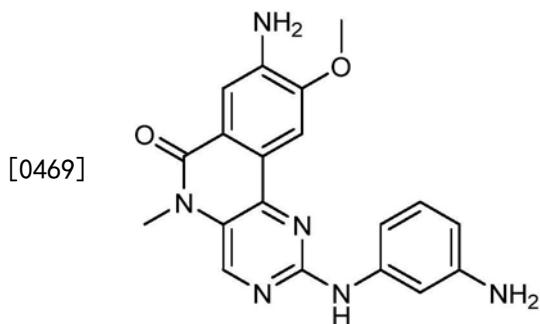
[0464] 化合物C7:2-((3-氨基苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮



[0466] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异唑啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(3-氨基苯基)胍(B1)(132毫克,0.879毫摩尔)。加入K₂CO₃(182毫克,1.32毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。加入水(10ml),并过滤固体。将固体用水(10ml×3)洗涤,真空干燥,并用己烷研磨以得到标题化合物(80毫克,产率:46.37%)。

[0467] LCMS:81.89%ESI-MS(m/z):393.14[M+1]⁺。

[0468] 化合物C8:8-氨基-2-((3-氨基苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮

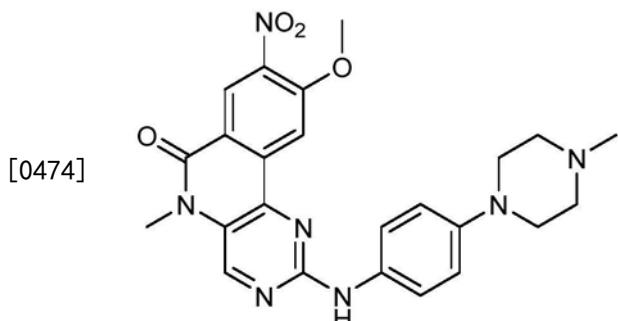


[0470] 向搅拌的2-((3-氨基苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C7)(80毫克,0.203毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(56.93毫克,1.02毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。加入乙酸乙酯(10ml),并过滤固体。将滤液合并,用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化(水:乙腈,用TFA作为改性剂:15毫克,产率:20.30%)。

[0471] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 9.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97–6.91 (q, J=7.6Hz, 15.6Hz, 2H), 6.19 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm。

[0472] LCMS: 97.80% ESI-MS (m/z) : 363.13 [M+1]⁺。HPLC: 97.87%。

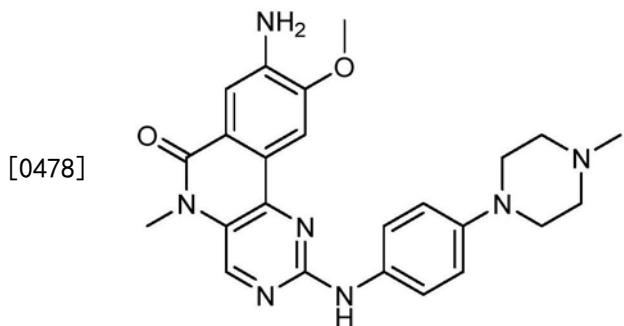
[0473] 化合物C9:9-甲氧基-5-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0475] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍(B11)(205毫克,0.879毫摩尔)。然后加入K₂CO₃(182毫克,1.32毫摩尔),并且将混合物在90℃下加热2小时。加入水(10ml),将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥以得到粗物质,将其用己烷研磨以得到标题化合物(90毫克,产率:43.04%)。

[0476] LCMS: 97.29% ESI-MS (m/z) : 476.36 [M+1]⁺。

[0477] 化合物C10:8-氨基-9-甲氧基-5-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

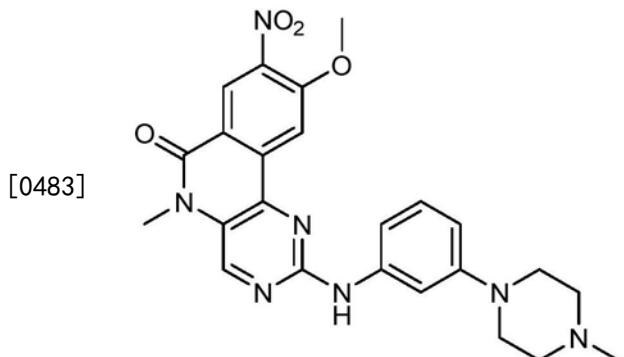


[0479] 向搅拌的9-甲氧基-5-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮(C9)(90毫克,0.189毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(52毫克,0.946毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。加入乙酸乙酯(10ml),并过滤固体。将合并的滤液用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质,将其用己烷和乙酸乙酯研磨以得到标题化合物(40毫克,产率:47.44%)。

[0480] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶): δ 9.31 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (t, J=5.2Hz, 4H), 2.47 (t, J=5.2Hz, 4H), 2.23 (s, 3H) ppm。

[0481] LCMS: 97.56% ESI-MS (m/z): 446.20 [M+1]⁺. HPLC: 98.29%。

[0482] 化合物C11:9-甲氧基-5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮



[0484] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异唑啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍(B12)(205毫克,0.879毫摩尔)。然后加入K₂CO₃(182毫克,1.32毫摩尔),并且将混合物在90℃下加热2小时。加入水(10ml),将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,真空干燥以得到粗物质,将其用己烷研磨以得到标题化合物(90毫克,产率:43.04%)。

[0485] LCMS: 96.82% ESI-MS (m/z): 476.31 [M+1]⁺.

[0486] 化合物C12:8-氨基-9-甲氧基-5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮

[0487]

Chemical structure of compound 487:

Structure: CN1C=NC2=C1C(=O)c3cc(O)cc(N)cc3=C2Nc4ccccc4N5CCNCCN5

[0488] 向搅拌的9-甲氧基-5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C11)(90毫克,0.189毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(52毫克,0.946毫摩尔),并且将混合物在90℃加热2小时。加入乙酸乙酯(10ml),并过滤固体。将合并的滤液用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质,将其用己烷和乙酸乙酯研磨以得到标题化合物(40毫克,产率:47.44%)。

[0489] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d^6) : 89.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J =7.2Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (t, J =8Hz, 1H), 6.56 (d, J =7.6Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.23 (s, 3H) ppm.

[0490] LCMS:97.01%ESI-MS (m/z) :446.30 [M+1]⁺。HPLC:95.62%。

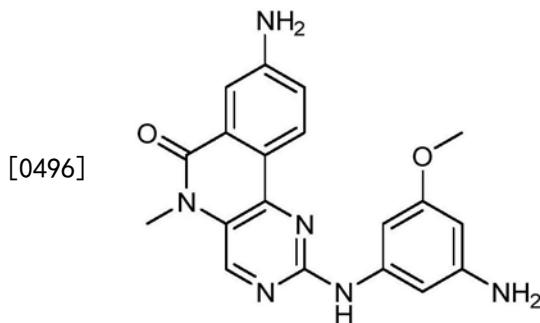
[0491] 化合物C13:2-((3-氨基-5-甲氧基苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

[0492]

[0493] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(150毫克,0.485毫摩尔)的DMF(3ml)溶液中加入1-(3-氨基-5-甲氧基苯基)胍(B2)(250毫克,0.481毫摩尔)和K₂CO₃(230毫克,1.66毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水,将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥。将粗产物用己烷研磨并干燥以得到标题化合物(160毫克,产率:84.21%)。

[0494] LCMS:89.47%ESI-MS (m/z) :393.24 [M+1]⁺。

[0495] 化合物C14:8-氨基-2-((3-氨基-5-甲氧基苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

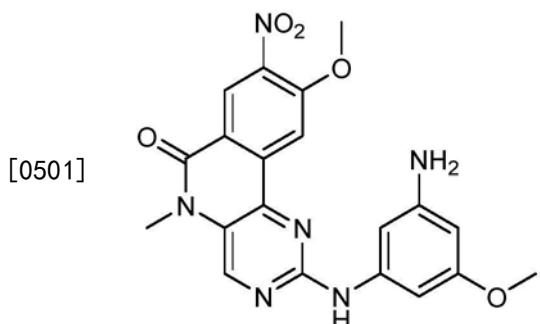


[0497] 向搅拌的2-((3-氨基-5-甲氧基苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C13)(160毫克,0.407毫摩尔)的DMSO(2ml)溶液中加入NaSH(68.4毫克,1.22毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌2小时。然后加入水(10ml),并用乙酸乙酯(10ml×2)萃取粗混合物。将合并的有机层用盐水(10ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发以得到粗物质。将所得粗物质通过柱色谱法纯化(8毫克,产率:5.4%)。

[0498] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J =8.4Hz, 2.4Hz 1H), 6.80 (d, J =9.6Hz, 2H) 6.25 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm。

[0499] LCMS: 98.48% ESI-MS (m/z): 363.33 [M+1]⁺。HPLC: 98.47%。

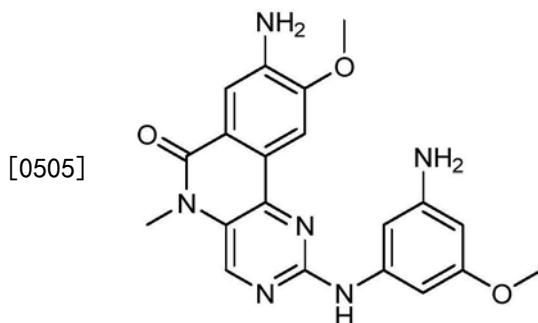
[0500] 化合物C15:2-((3-氨基-5-甲氧基苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0502] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439摩尔)的DMF(2ml)溶液中加入1-(3-氨基-5-甲氧基苯基)胍(B2)(158毫克,0.879毫摩尔)和K₂CO₃(182mg,1.32毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热2小时。加入水(10ml),将由此得到的固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥以得到粗物质,将其用己烷研磨以得到标题化合物(80毫克,产率:43.07%)。

[0503] LCMS: 90.25% ESI-MS (m/z): 423.3. [M+1]⁺。

[0504] 化合物C16:8-氨基-2-((3-氨基-5-甲氧基苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

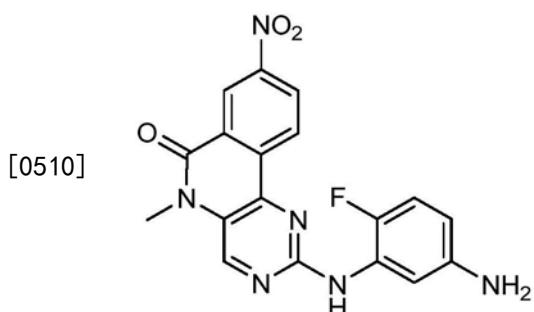


[0506] 向搅拌的2-((3-氨基-5-甲氧基苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C15)(80毫克,0.189毫摩尔)的DMSO(5ml)溶液中加入NaSH(53.08毫克,0.94毫摩尔),并且将反应混合物于室温搅拌1小时。然后加入水(10ml),用乙酸乙酯(20ml×3)萃取粗产物。将有机层用盐水(20ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并减压蒸发以得到粗物质,将其通过柱色谱法纯化(15毫克,产率:20.18%)。

[0507] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d^6):89.27(s,1H),8.68(s,1H),8.00(s,1H),7.53(s,1H),6.81(d,J=2Hz,2H),5.93(s,2H),5.83(d,J=2Hz,1H),4.98(s,2H),4.04(s,3H),3.68(s,3H),3.67(s,3H)ppm。

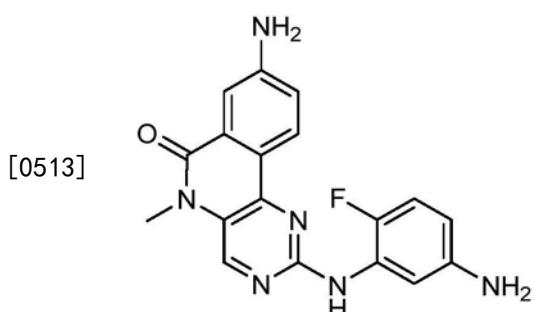
[0508] LCMS:99.32%ESI-MS(m/z):393.49[M+1]⁺。HPLC:98.91%。

[0509] 化合物C17:2-((5-氨基-2-氟苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0511] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(120毫克,0.387毫摩尔)的DMF(2ml)溶液中加入1-(5-氨基-2-氟苯基)胍(B3)(77毫克,0.464毫摩尔)和K₂CO₃(106毫克,0.774毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水(5ml),将由此得到的固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥。将粗产物用己烷研磨以得到标题化合物(50毫克,产率:34.08%)。

[0512] 化合物C18:8-氨基-2-((5-氨基-2-氟苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

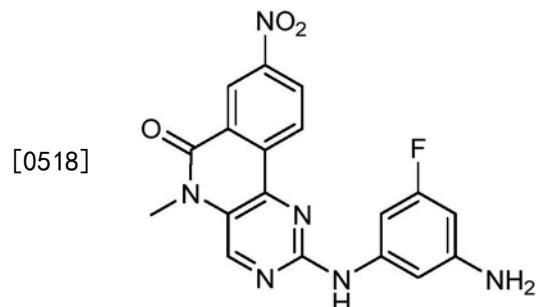


[0514] 向搅拌的2-((5-氨基-2-氟苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C17)(50毫克,0.131毫摩尔)的DMSO(1ml)溶液中加入NaSH(36毫克,0.657毫摩尔)。将反应混合物搅拌1小时。加入水(2ml),并用乙酸乙酯(10ml×2)萃取粗产物。将合并的有机层用盐水(10ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发以得到粗物质,将其通过柱色谱法纯化(12毫克,产率:26.05%)。

[0515] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): 88.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ 1H), 7.09 (dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H) 6.91–6.83 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H) ppm。

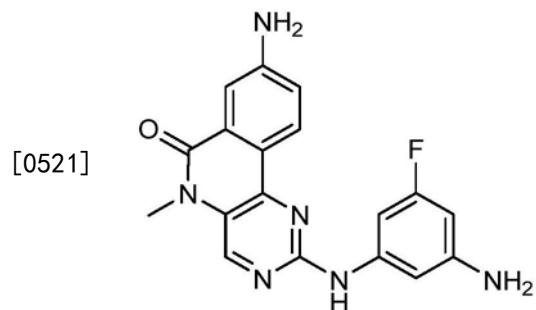
[0516] LCMS: 97.26% ESI-MS (m/z): 351.33 [M+1]⁺。HPLC: 97.01%。

[0517] 化合物C19:2-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0519] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(100毫克,0.322毫摩尔)的DMF(2ml)溶液中加入1-(3-氨基-5-氟苯基)胍(B4)(77毫克,0.387毫摩尔)和K₂CO₃(88毫克,0.645毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热2小时,加入水(3ml),并过滤由此得到的沉淀。将固体用水(10ml×3)洗涤,真空干燥,并用己烷(80毫克,产率:65.43%)研磨。

[0520] 化合物C20:8-氨基-2-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

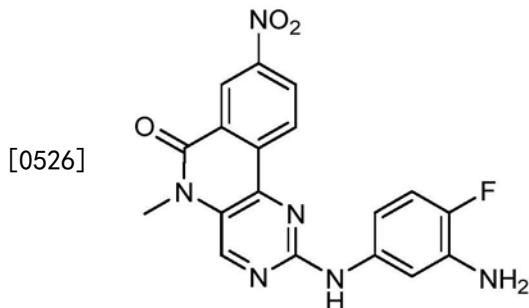


[0522] 向搅拌的2-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C19)(80毫克,0.21毫摩尔)的DMSO(1ml)溶液中加入NaSH(59毫克,1.05毫摩尔)。将反应混合物搅拌1小时。加入水,并用乙酸乙酯(20ml×2)萃取粗混合物。将合并的有机层用盐水(20ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发以得到粗物质,将其通过柱色谱法纯化(12毫克,产率:26.05%)。

[0523] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): 89.47 (s, 1H) 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ 1H), 6.97–6.93 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 5.95 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H) ppm。

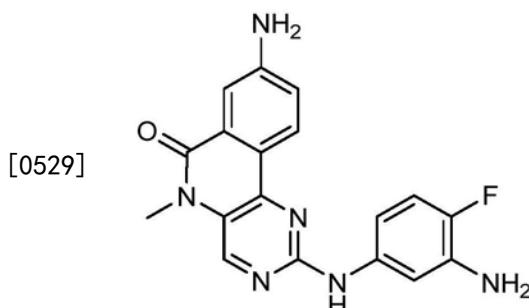
[0524] LCMS:99.42%ESI-MS (m/z) :351.07 [M+1]⁺。HPLC:98.85%。

[0525] 化合物C21:2-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮



[0527] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异唑啉-3-甲醛 (A1) (80毫克, 0.258毫摩尔) 的DMF (1ml) 溶液中加入1-(3-氨基-4-氟苯基)胍 (B5) (52毫克, 0.309毫摩尔) 和K₂CO₃ (71.2毫克, 0.516毫摩尔)。将混合物在90℃加热2小时。加入水 (5ml) , 将由此得到的固体过滤, 用水 (10ml×3) 洗涤, 并真空干燥。将粗产物用己烷研磨以得到标题化合物 (75毫克, 产率: 76.53%)。

[0528] 化合物C22:8-氨基-2-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮

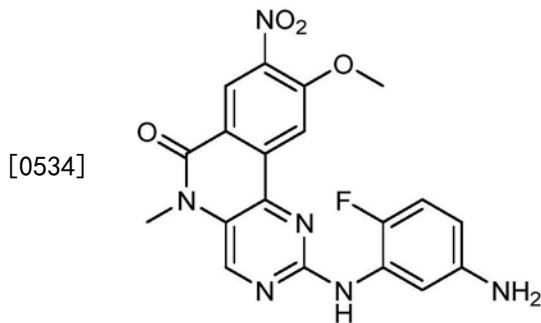


[0530] 向搅拌的2-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮 (C21) (75毫克, 0.197毫摩尔) 的DMSO (1ml) 溶液中加入NaSH (55.26毫克, 0.986毫摩尔)。将反应混合物搅拌1小时。加入水 (3ml) , 并用乙酸乙酯 (20ml×3) 萃取粗产物。将合并的有机层用盐水 (20ml×3) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空蒸发以得到粗物质, 将其用乙酸乙酯和己烷研磨以得到纯的预期化合物 (35毫克, 产率: 50.72%)。

[0531] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) : 89.29 (s, 1H) , 8.65 (s, 1H) , 8.43 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.47 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.38 (dd, J=8Hz, 2.4Hz 1H) , 7.13 (dd, J=8.4Hz, 2.4Hz, 1H) 6.96-6.89 (m, 2H) , 6.26 (s, 2H) , 5.11 (s, 2H) , 3.69 (s, 3H) ppm。

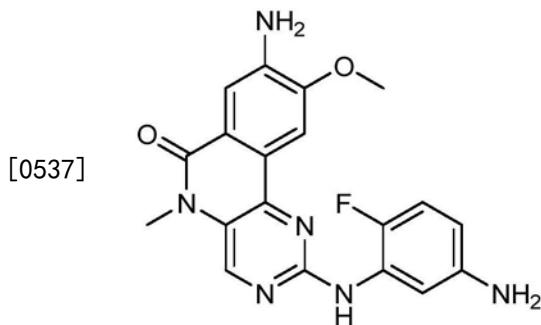
[0532] LCMS:91.06%ESI-MS (m/z) :351.13 [M+1]⁺。HPLC:91.33%。

[0533] 化合物C23:2-((5-氨基-2-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮



[0535] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(5-氨基-2-氟苯基)胍(B3)(147毫克,0.879毫摩尔)和K₂CO₃(182毫克,1.32毫摩尔)。将混合物在90℃加热2小时。加入水(10ml),将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,真空干燥以得到粗物质,将其用己烷研磨以得到预期化合物(80毫克,产率:46.37%)。

[0536] 化合物C24:8-氨基-2-((5-氨基-2-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

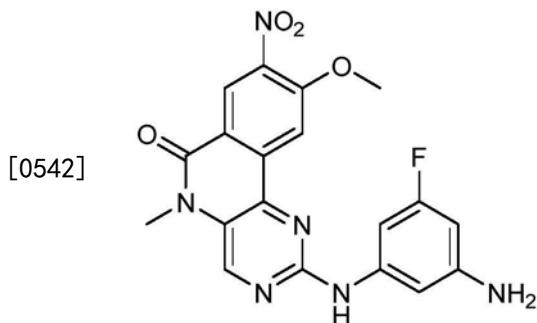


[0538] 向搅拌的2-((5-氨基-2-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C23)(80毫克,0.194毫摩尔)的DMSO(5ml)溶液中加入NaSH(56.93毫克,1.02毫摩尔),并且将混合物于室温搅拌1小时。然后加入水(20ml),并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取粗产物。将合并的有机层用盐水(20ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并减压蒸发以得到粗物质,将其通过柱色谱法纯化以得到预期化合物(15毫克,产率:20.30%)。

[0539] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶):88.66(d,J=9.6Hz,2H),7.95(s,1H),7.52(s,1H),7.40(dd,J=2.8Hz,7.2Hz,1H),6.87(dd,J=8.8Hz,11.2Hz,1H),6.26-6.22(m,1H),5.93(s,2H),4.93(s,2H),4.01(s,3H),3.67(s,3H)ppm。

[0540] LCMS:97.25%ESI-MS(m/z):381.28[M+1]⁺.HPLC:97.19%。

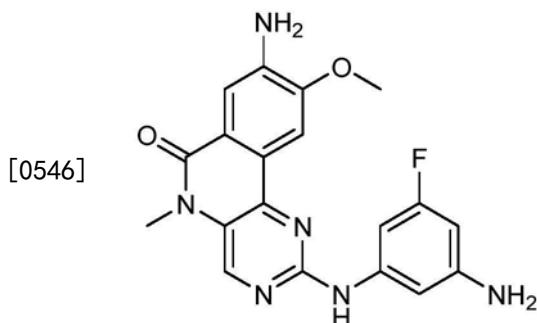
[0541] 化合物C25:2-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0543] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(3-氨基-5-氟苯基)胍(B4)(147毫克,0.879毫摩尔)和K₂CO₃(182毫克,1.32毫摩尔)。将混合物在90℃加热2小时,加入水(10ml),将由此得到的固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,真空干燥以得到粗物质,将其用己烷研磨,得到预期的化合物(80毫克,产率:46.37%)。

[0544] LCMS:88.18%ESI-MS (m/z) :411.15 [M+1]⁺。

[0545] 化合物C26:8-氨基-2-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

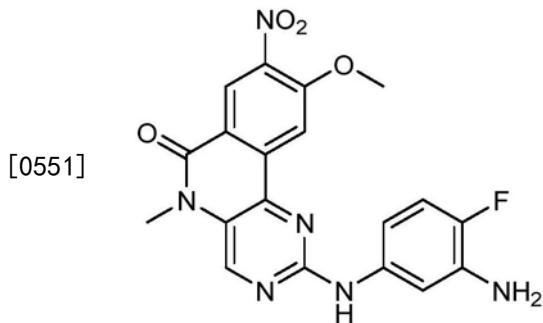


[0547] 向搅拌的2-((3-氨基-5-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C25)(80毫克,0.194毫摩尔)的DMSO(5ml)溶液中加入NaSH(56.93毫克,1.02毫摩尔),并且将混合物于室温搅拌1小时。然后加入水(10ml),并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取粗产物。将合并的有机层用盐水(20ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩以得到粗物质,将其通过快速色谱法纯化(30毫克,产率:40.60%)。

[0548] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) :δ9.53 (s, 1H) ,8.71 (s, 1H) ,7.98 (s, 1H) ,7.53 (s, 1H) ,7.12 (d, J=12Hz, 1H) ,6.88 (s, 1H) ,5.96 (s, 2H) ,5.30 (s, 2H) ,4.04 (s, 3H) ,3.68 (s, 3H) ppm。

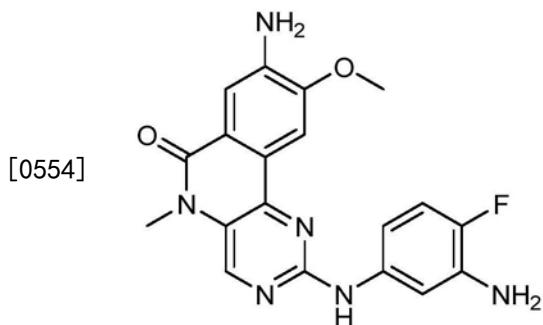
[0549] LCMS:98.58%ESI-MS (m/z) :381.19 [M+1]⁺。HPLC:95.92%。

[0550] 化合物C27:2-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0552] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(150毫克,0.439毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(3-氨基-4-氟苯基)胍(B5)(147毫克,0.879毫摩尔)和K₂CO₃(182毫克,1.32毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热2小时。然后加入水(10ml),将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥。将粗物质用己烷研磨以得到预期的化合物(80毫克,产率:46.37%)。

[0553] 化合物C28:8-氨基-2-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

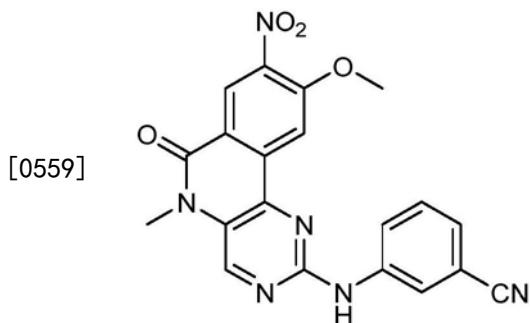


[0555] 向搅拌的2-((3-氨基-4-氟苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C27)(80毫克,0.194毫摩尔)的DMSO(5ml)溶液中加入NaSH(56.93毫克,1.02毫摩尔),并且将反应混合物于室温搅拌1小时。然后加入水(20ml),并用乙酸乙酯(20ml×3)萃取所得粗产物。将合并的有机层用盐水(20ml×3)洗涤,经硫酸钠干燥并减压蒸发以得到粗物质,将其通过快速色谱法纯化(15毫克,产率:20.30%)。

[0556] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶):89.34(s,1H),8.67(s,1H),7.99(s,1H),7.53(s,1H),7.44(d,J=7.6Hz,1H),6.93-6.91(m,2H),5.93(s,2H),5.05(s,2H),4.05(s,3H),3.67(s,3H)ppm。

[0557] LCMS:99.39%ESI-MS(m/z):381.09[M+1]⁺.HPLC:98.61%。

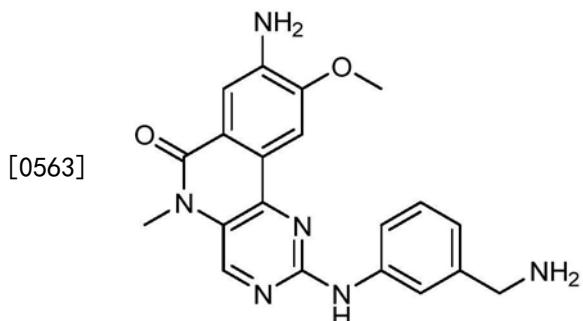
[0558] 化合物C29:3-((9-甲氧基-5-甲基-8-硝基-6-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4-c]异喹啉-2-基)氨基)苯甲腈



[0560] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛 (A2) (150毫克, 0.439毫摩尔) 的DMF (2ml) 溶液中加入1-(3-氰基苯基)胍 (B7) (140毫克, 0.879毫摩尔) 和K₂CO₃ (180毫克, 1.31毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水 (3ml), 将由此得到的固体过滤, 用水 (10ml × 3) 洗涤, 真空干燥以得到粗产物, 将其用己烷研磨以得到纯的预期化合物 (80毫克, 产率: 45.21%)。

[0561] LCMS: 68.27% ESI-MS (m/z) : 401.20 [M-1]⁻。

[0562] 化合物C30:8-氨基-2-((3-(氨基甲基)苯基)氨基)-9-甲氧基-5-甲基噁唑并[5,4-c]异噁唑-6(5H)-酮

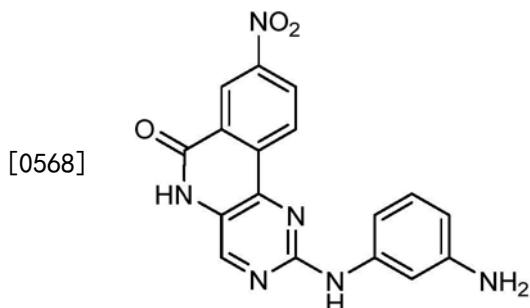


[0564] 向搅拌的雷尼镍(30毫克)的甲醇(2ml)悬浮液中加入甲醇氨(10ml)中的3-((9-甲氧基-5-甲基-8-硝基-6-氧代-5,6-二氢嘧啶并[5,4-c]异喹啉-2-基)氨基)苯甲腈(C29)(80毫克,0.206毫摩尔)。将反应混合物于室温在50psi H₂气体下搅拌过夜。将反应混合物通过Celite®过滤,并用甲醇(20ml×3)洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发以得到粗物质,将其通过快速色谱法纯化(20毫克,产率:25.79%)。

[0565] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) : 89.77 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.73 (m, 3H) , 7.55 (s, 1H) , 7.37 (s, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 5.99 (s, 2H) , 4.07 (s, 3H) , 3.99 (s, 2H) , 3.69 (s, 3H) ppm.

[0566] LCMS:96.33%ESI-MS (m/z):377.19[M+1]⁺。HPLC:95.18%。

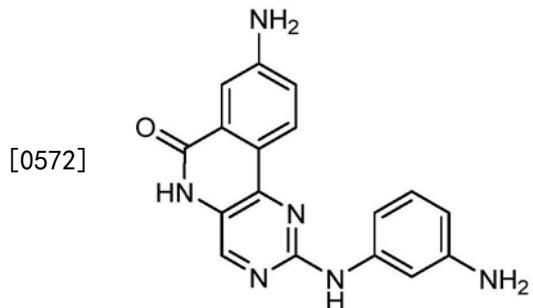
[0567] 化合物C31:2-((3-氨基苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0569] 向搅拌的4-溴-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A4)(0.15克,0.54毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入1-(3-氨基苯基)胍(B1)(0.151克,1.1毫摩尔)和K₂CO₃(0.209克,1.51毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水(10ml),并过滤固体。然后将固体用水(15ml×3)洗涤,真空干燥,并用己烷研磨以得到预期化合物(0.08克,产率:45.48%)。

[0570] LCMS:67.08%ESI-MS (m/z) :347.12 [M-1]⁻。

[0571] 化合物C32:8-氨基-2-((3-氨基苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

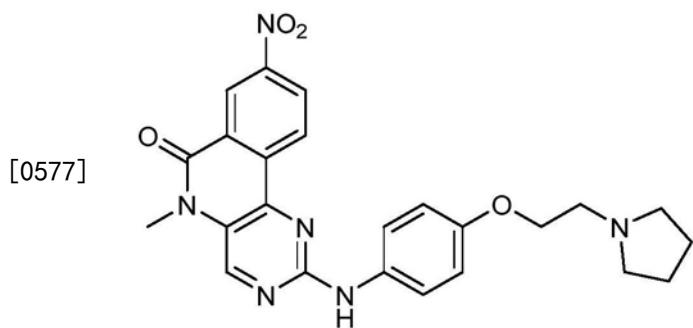


[0573] 向搅拌的2-((3-氨基苯基)氨基)-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C32)(80毫克,0.22毫摩尔)的DMSO(1ml)溶液中加入NaSH(61毫克,1.1毫摩尔)。将反应混合物于室温搅拌1小时。然后加入水(8ml),并用乙酸乙酯(10ml×2)萃取由此得到的悬浮液。将合并的有机层用盐水(10ml×2)洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发以得到粗物质,将其通过快速色谱法纯化(15毫克,产率:20.40%)。

[0574] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 11.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.40 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.97-9.93 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.17 (d, J=6Hz, 1H), 5.03 (s, 2H) ppm。

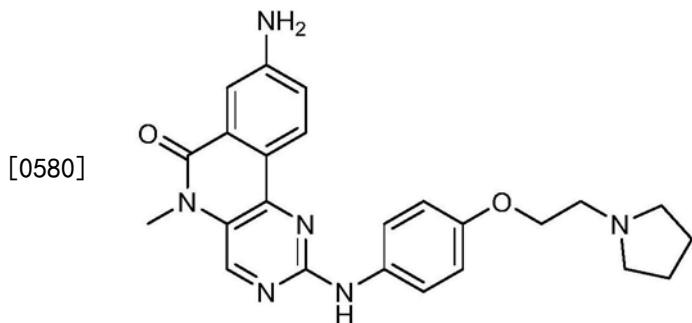
[0575] LCMS:98.25%ESI-MS (m/z) :319 [M+1]⁺。HPLC:97.08%。

[0576] 化合物C33:5-甲基-8-硝基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0578] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(800毫克,2.58毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入1-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍(B8)(830毫克,3.36毫摩尔)和K₂CO₃(1.06gm,7.74毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水,将固体过滤,用水(25ml×3)洗涤,真空干燥,并用己烷研磨以得到预期化合物(550毫克,产率:46.21%)。

[0579] 化合物C34:8-氨基-5-甲基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

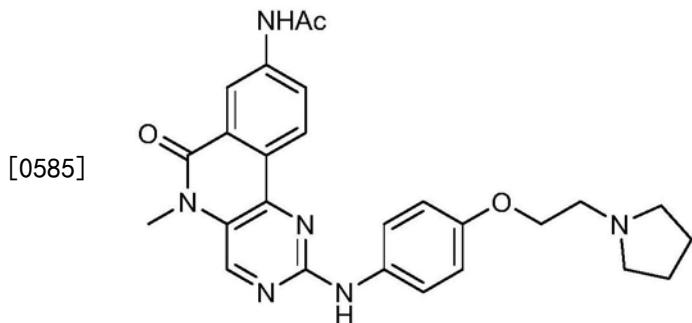


[0581] 向搅拌的5-甲基-8-硝基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮(C33)(400毫克,0.86毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(200毫克,4.34毫摩尔)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时。然后加入乙酸乙酯,将固体过滤,并用乙酸乙酯(ml×3)洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发,将所得固体用乙酸乙酯和己烷研磨以得到纯的预期化合物(300毫克,产率:80.42%)。

[0582] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : 89.36 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.26 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.79 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.69 (s, 4H) ppm。

[0583] LCMS: 98.09% ESI-MS (m/z) : 431.45 [M+1]⁺。HPLC: 97.53%。

[0584] 化合物C35:N-(5-甲基-6-氧代-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5,6二氢嘧啶并[5,4-c]异唑啉-8-基)乙酰胺

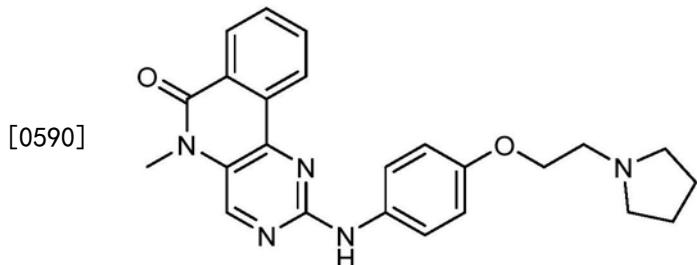


[0586] 将搅拌的8-氨基-5-甲基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮(C34)(150毫克,0.348毫摩尔)的乙酸酐(2ml)溶液在90℃下加热2小时。真空除去溶剂,并且将粗物质用己烷和乙酸乙酯研磨以得到预期化合物(40毫克,产率:24.29%)。

[0587] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : 810.54 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 2H), 8.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.06 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.14 (s, 4H) ppm。

[0588] LCMS: 96.03% ESI-MS (m/z) : 473.21 [M+1]⁺。HPLC: 95.80%。

[0589] 化合物C36:5-甲基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异唑啉-6(5H)-酮(C37)

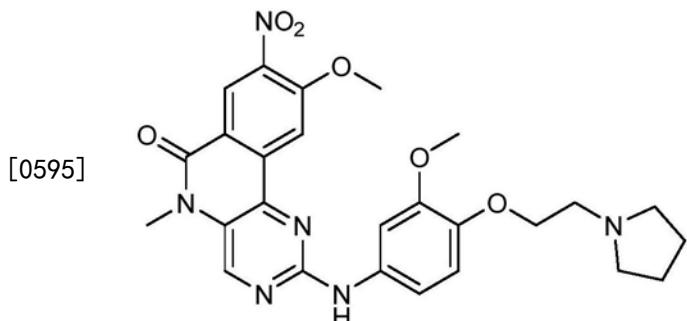


[0591] 向搅拌的4-溴-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A3)(0.15克,0.566毫摩尔)的DMF(10ml)溶液中加入1-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍(B8)(0.28克,1.13毫摩尔)和Cs₂CO₃(0.55gm,1.69毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水,将由此得到的固体过滤,用水(25ml×3)洗涤,真空干燥,并用己烷和乙酸乙酯研磨以得到预期化合物(0.03克,产率:12.80%)。

[0592] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d^6) : δ 9.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.45 (d, J =7.2Hz, 1H), 8.28 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.82 (t, J =8Hz, 1H), 7.72 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.54 (t, J =6.8Hz, 1H), 6.95 (d, J =8.4Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.76 (s, 4H), 1.99 (s, 4H), 1.70 (s, 4H) ppm.

[0593] LCMS:91.48%ESI-MS (m/z) :461.19[M+1]⁺。HPLC:92.36%。

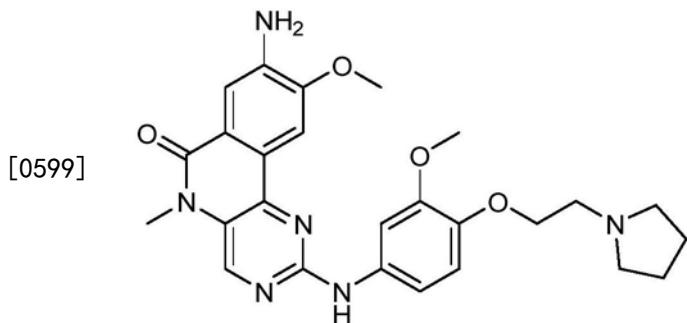
[0594] 化合物C37:9-甲氧基-2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基噁唑并[5,4-c]异噁啉-6(5H)-酮



[0596] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛 (A2) (200毫克, 0.586毫摩尔) 的DMF (2ml) 溶液中加入1-(3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍 (B9) (326毫克, 1.17毫摩尔) 和K₂CO₃ (243毫克, 1.76毫摩尔)。将反应混合物在90 °C 加热2小时。加入水 (10ml), 将由此得到的固体过滤, 用水 (10ml × 3) 洗涤, 并真空干燥以得到粗混合物, 将用己烷研磨以得到预期化合物 (150毫克, 产率: 49.15%)。

[0597] LCMS: 77.14% ESI-MS (m/z) : 521.29 [M+1]⁺。

[0598] 化合物C38:8-氨基-9-甲氧基-2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

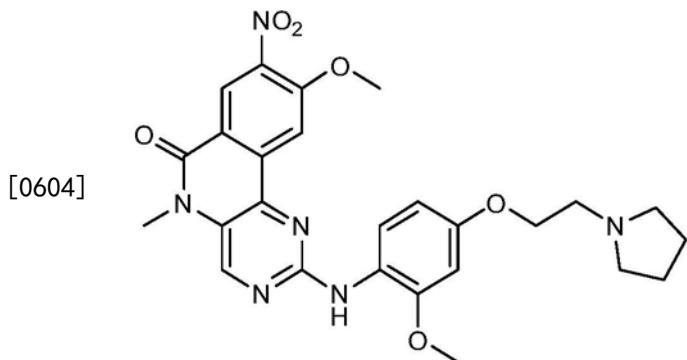


[0600] 向搅拌的9-甲氧基-2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C38)(150毫克,0.288毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(80毫克,1.44毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热2小时。加入乙酸乙酯(10ml),并过滤固体。将合并的滤液用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化(15毫克,产率:10.16%)。

[0601] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : δ 9.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.77 (s, 4H), 1.72 (s, 4H) ppm。

[0602] LCMS:100%ESI-MS (m/z) :491.62[M+1]⁺。HPLC:100%。

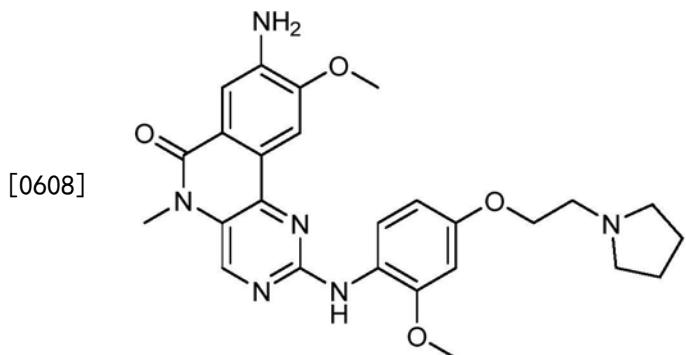
[0603] 化合物C39:9-甲氧基-2-((2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0605] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(200毫克,0.586毫摩尔)的DMF(2ml)溶液中加入1-(2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍(B10)(326毫克,1.17毫摩尔)和K₂CO₃(243毫克,1.76毫摩尔)。将反应在90℃加热2小时。然后加入水(15ml),将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥以得到粗物质,将其用己烷研磨(150毫克,产率:49.15%)。

[0606] LCMS:80.43%ESI-MS (m/z) :521.19[M+1]⁺。

[0607] 化合物C40:8-氨基-9-甲氧基-2-((2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

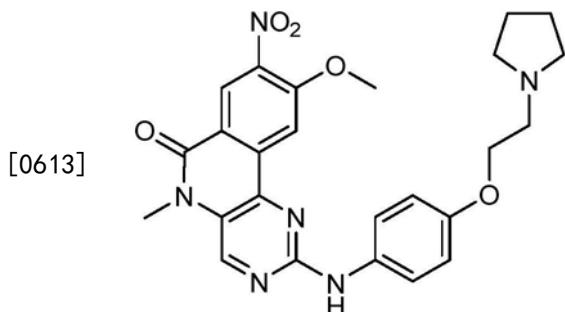


[0609] 向搅拌的9-甲氧基-2-((2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C39)(150毫克,0.288毫摩尔)的乙酸(5ml)中的溶液中加入铁粉(80毫克,1.44毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热2小时。然后加入乙酸乙酯(10ml),将固体过滤,并用饱和NaHCO₃溶液(10ml×3)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并真空蒸发以得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化(15毫克,产率:10.16%)。

[0610] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d⁶):88.64(s,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.93(s,2H),7.53(s,1H),6.75(s,1H),6.67(t,J=7.6Hz,1H),5.95(s,2H),4.30(s,2H),4.02(s,3H),3.88(s,3H),3.66(s,3H),3.57-3.51(m,4H),1.93(s,4H)ppm。

[0611] LCMS:100%ESI-MS(m/z):491.33[M+1]⁺。HPLC:99.42%。

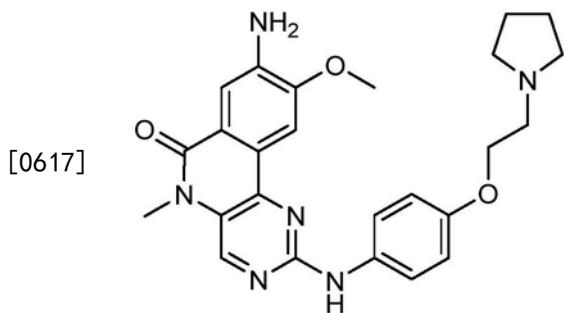
[0612] 化合物C41:9-甲氧基-5-甲基-8-硝基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0614] 向搅拌的4-溴-6-甲氧基-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A2)(100毫克,0.294毫摩尔)的DMF(2ml)溶液中加入1-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)脲(B8)(87.5毫克,0.352毫摩尔)和K₂CO₃(81.1毫克,0.588毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热2小时。然后加入水(10ml),将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤,并真空干燥以得到粗产物,将其用己烷研磨以得到预期化合物(75毫克,产率:52.16%)。

[0615] LCMS:92.90%ESI-MS(m/z):491.47[M+1]⁺。

[0616] 化合物C42:8-氨基-9-甲氧基-5-甲基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

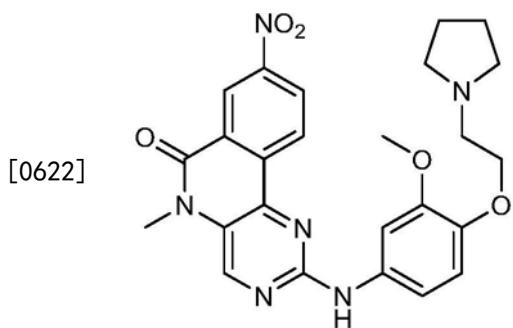


[0618] 向搅拌的9-甲氧基-5-甲基-8-硝基-2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C41)(75毫克,0.153毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(42.7毫克,0.765毫摩尔)。将反应混合物在90℃加热1小时。加入乙酸乙酯(10ml),将固体过滤并用乙酸乙酯(10ml×3)洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发以得到粗产物,将其用乙酸乙酯和己烷研磨以得到纯的预期化合物(35毫克,产率:50%)。

[0619] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶): δ 9.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (d, J =8.8Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.31 (t, J =4.4Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (br, 4H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.03 (Br, 2H), 1.91 (Br, 2H) ppm。

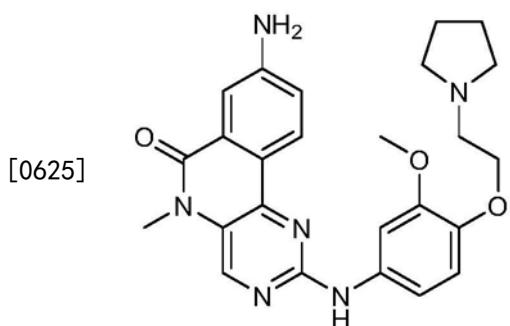
[0620] LCMS: 89.90% ESI-MS (m/z): 461.61 [M+1]⁺。HPLC: 89.33%。

[0621] 化合物C43:2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0623] 向4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧化代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(200毫克,0.6451毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)胍(B9)(270毫克,0.9676毫摩尔)。加入K₂CO₃(176毫克,1.29毫摩尔),并在90℃下加热2小时。加入水,将固体过滤,用水(10ml×3)洗涤固体,并真空干燥以得到粗产物,将其用己烷研磨以得到标题化合物。(100毫克产率:31.71%)。

[0624] 化合物C44:8-氨基-2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮

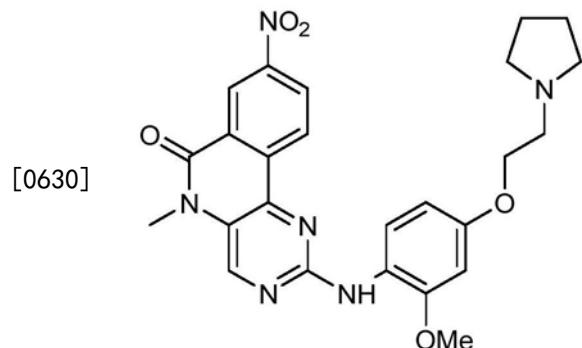


[0626] 向搅拌的2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C43)(100毫克,0.2040毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(100毫克,2.040毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热并搅拌1小时。然后加入乙酸乙酯(10ml),将固体过滤并用乙酸乙酯(10ml×3)洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化(60毫克,产率:63.61%)。

[0627] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : 89.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.05 (s, 2H), 1.91 (s, 2H) ppm。

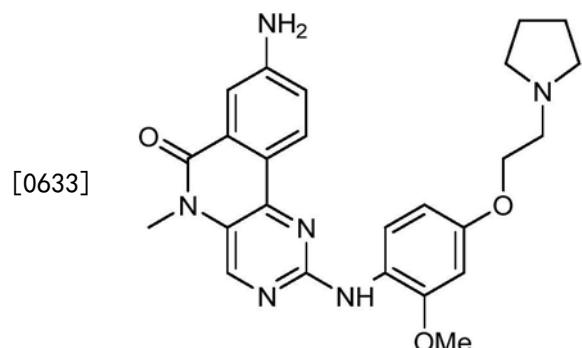
[0628] LCMS: 97.23% ESI-MS (m/z) : 461.26 [M+1]⁺. HPLC: 96.33%。

[0629] 化合物C45:2-((2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0631] 向搅拌的4-溴-2-甲基-7-硝基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-甲醛(A1)(100毫克,0.3225毫摩尔)的DMF(1ml)溶液中加入1-(2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)脲(B10)(134毫克,0.4838毫摩尔)和K₂CO₃(88毫克,0.6451毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热2小时。然后加入水,将固体过滤,用另外的水(10ml×3)洗涤,并真空干燥以得到粗产物,将其用己烷研磨(107毫克,产率:67.86%)。

[0632] 化合物C46:8-氨基-2-((3-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮



[0634] 向搅拌的2-((2-甲氧基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-5-甲基-8-硝基嘧啶并[5,4-c]异喹啉-6(5H)-酮(C45)(100毫克,0.2040毫摩尔)的乙酸(5ml)溶液中加入铁粉(100毫克,2.040毫摩尔)。将反应混合物在90℃下加热1小时。加入乙酸乙酯(10ml),将固体过滤并用乙酸乙酯(10ml×3)洗涤。将合并的滤液在真空下蒸发以得到粗产物,将其用甲醇研磨以得到纯的预期化合物(18毫克,产率:17.92%)。

[0635] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) : 89.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18

(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.75–6.69 (m, 2H), 4.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.65–3.59 (m, 2H), 3.18–3.13 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.91 (s, 2H) ppm。

[0636] LCMS: 99.43% ESI-MS (m/z) : 461.26 [M+1]⁺。HPLC: 98.01%。

[0637] 2.根据本发明的化合物的生物活性:

[0638] 在以下实施例中使用以下缩写:

[0639] EC₅₀ = 观测到50%其最大效果的化合物的浓度

[0640] FCS = 胎牛血清

[0641] IC₅₀ = 产生50%抑制的化合物浓度

[0642] IMDM = Iscove氏改良的Dulbecco氏培养基

[0643] PSFG = 青霉素链霉素两性霉素

[0644] RPMI = 罗斯威尔公园纪念所培养基

[0645] 2.1.酶法测定

[0646] 重组FLT3 (#PV3182), JAK2 (#PV4210) 和JAK3 (#PV3855) 酶购自LifeTechnologies。FLT3-ITD (#0778-0000-1) 和FLT3^{D835Y} (#14-610) 分别购自Proquinase和Merck Millipore。

[0647] 基于Life Technologies Lanthascreen® TR-FRET方法在384孔板中进行测定。

[0648] FLT3-ITD或FLT3^{D835Y}测定: 将15nM的FLT3-ITD或FLT3^{D835Y}, 3nM的236激酶跟踪器 (Life Technologies#PV5592) 和6nM的铕标记的抗GST Lanthascreen® 抗体混合到15μL总体积的反应混合物。

[0649] FLT3测定: 将15nM的FLT3, 3nM的236激酶跟踪器 (Life Technologies#PV5592) 和6nM的铕标记的抗His Lanthascreen® 抗体混合到15μL总体积的反应混合物中。

[0650] JAK2测定: 将15nM JAK2, 150nM的236激酶跟踪器 (Life Technologies#PV5592) 和6nM的铕标记的抗GST Lanthascreen® 抗体混合到15μL总体积的反应混合物中。

[0651] JAK3测定: 将15nM JAK2, 3nM的236激酶跟踪器 (Life Technologies#PV5592) 和6nM的铕标记的抗GST Lanthascreen® 抗体混合到15μL总体积的反应混合物中。

[0652] 使用10mM化合物储备溶液至纯DMSO (Sigma#D8418), 从跨越>1000倍浓度范围的8点的剂量-反应曲线确定IC₅₀。测试溶液的总DMSO浓度为1%。在25℃下进行1小时反应, 并根据Life Technologies推荐用Perkin Elmer Envision光谱仪显示反应。

[0653] 使用软件Prism (Graphpad) 生成IC₅₀。结果存在于表1中。

[0654]

实施例	酶学 (IC ₅₀)				
	FLT3 wt	FLT3- ITD	FLT3 D835Y	JAK2	JAK3
C2	B	A	A	B	B
C4	B	A	A	C	B
C6	B	A	A	C	B
C10	B	A	A	C	B
C22	C	A	A	C	B

[0655]

C26	C	B	B	C	C
C28	C	A	B	C	C
C34	B	A	A	C	C
C42	C	A	A	C	C

[0656] 表1: IC₅₀<25nM:A; 25nM≤IC₅₀<100nM:B; 100nM≤IC₅₀<1μM:C; IC₅₀≥1μM:D。

[0657] 2.2. 抗增殖活性测定

[0658] 细胞系MV4-11和MOLM-13根据提供者推荐在表2中描述的条件生长。

[0659] 表2:生长条件

[0660]

细胞系	提供者	病理学	癌基因状态	培养基	接种密度
MV4-11	DSMZ	急性骨髓性白血病 (AML)	FLT3-ITD	IMDM, 10% FCS, PSFG	0.4 10 ⁵ 细胞/孔 (100μl)
MOLM-13	DSMZ	急性骨髓性白血病 (AML)	FLT3-ITD	RPMI 1640, 15% FCS, PSFG	0.3 10 ⁵ 细胞/孔 (100μl)

[0661] 测定在96孔板中进行。细胞在第0天传代,在第1天接种,并加入渐增量的化合物以评价。将板在37℃,5%CO₂气氛下孵育72小时。

[0662] 进行化合物储备溶液在DMSO (Sigma#D8414) 中的半对数稀释,以获得0.1%DMSO溶液。

[0663] 在第4天用ATPLite (Perkin Elmer#6016947) 试剂盒测量细胞活力。

[0664] 使用内部开发的曲线拟合软件计算EC₅₀,并呈现在表3中。

[0665]

化合物	增殖抑制 (EC50)	
	MV411	MOLM13
C2	B	B
C4	A	A
C6	B	B
C10	A	C
C22	C	C
C26	B	B
C28	B	C
C34	C	C
C42	C	C

[0666] 表3 $EC_{50} < 25\text{nM}$:A; $25\text{nM} \leq EC_{50} < 100\text{nM}$:B; $100\text{nM} \leq EC_{50} < 1\mu\text{M}$:C; $EC_{50} \geq 1\mu\text{M}$:D。