



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103108871 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 201180044494. 8

(22) 申请日 2011. 09. 14

(30) 优先权数据

2719/CHE/2010 2010. 09. 16 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 03. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/065965 2011. 09. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/035078 EN 2012. 03. 22

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·G·博克 C·高尔

V·R·古马迪 H·莫彼茨

S·森古普塔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 贾士聪 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 471/14 (2006. 01)

C07D 495/04 (2006. 01)

A61K 31/435 (2006. 01)

A61K 31/4725 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

NJAR V 等. INHIBITORS OF

17ALPHA-HYDROXYLASE/17,20-LYASE (CYP17).

《CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN》. 1999, 第 5 卷 (第 3 期), 163-180.

审查员 王颖

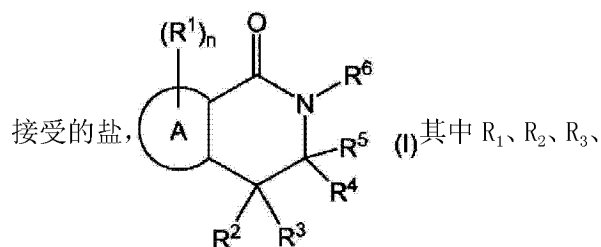
权利要求书4页 说明书157页

(54) 发明名称

17 α -羟化酶 /C_{17,20}-裂合酶抑制剂

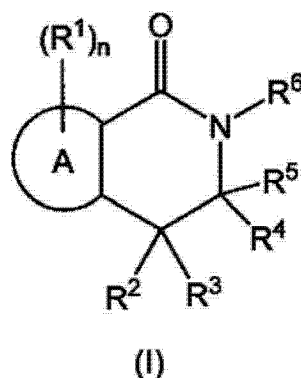
(57) 摘要

本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可



R₄、R₅、R₆、A 和 n 如本发明所定义。还提供了式 (I) 的化合物的氘化衍生物。

1. 式 (I) 的化合物



其中：

环 A 是苯基、萘基或含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子并任选与苯基或含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5- 至 6- 元杂芳基稠合的 5- 至 6- 元杂芳基；

n 是 0、1、2 或 3；

R¹ 是卤素、(C₁-C₄) 烷基、卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基、-OH、CN、-NR^{1a}R^{1b}、-O-R^{1c} 或任选被 1 至 3 个选自卤素、(C₁-C₄) 烷基或卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基的取代基取代的苯基，其中 R^{1a} 是 H 或 (C₁-C₄) 烷基，R^{1b} 是 (C₁-C₄) 烷基、-C(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)-(C₃-C₆) 环烷基、苯基或 -CH₂-(C₃-C₆) 环烷基，R^{1c} 是 (C₁-C₄) 烷基、卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基、-CH₂-(C₃-C₆) 环烷基或含有 1 至 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子并任选被 1 至 3 个选自卤素、(C₁-C₄) 烷基或卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基的取代基取代的 5- 至 6- 元杂芳基；

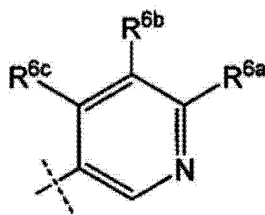
R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是 H 或 (C₁-C₄) 烷基，或者 R² 或 R³ 与 R⁴ 或 R⁵ 一起形成双键或环丙基；

R⁶ 是吡啶 -3- 基或 1H- 咪唑 -5- 基，其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、-OH、-CN、(C₁-C₄) 烷基、卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基、羟基取代的 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₅) 环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选被羟基、-NH₂、-NH(C₁-C₄) 烷基、-N((C₁-C₄) 烷基)₂、-NHC(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄) 烷基、-C(O)-N((C₁-C₄) 烷基)₂、-C(O)-O(C₁-C₄) 烷基、-(CH₂)_r-O(C₁-C₄) 烷基、-(CH₂)_r-CH(O(C₁-C₄) 烷基)₂、-(CH₂)_r-NH-(C₃-C₆) 环烷基或吡咯烷 -1- 基 -(CH₂)_r- 取代，其中 r 是 0、1 或 2；

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁶ 是吡啶 -3- 基，其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、-OH、-CN、(C₁-C₄) 烷基、卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基、羟基取代的 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₅) 环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选被羟基、-(CH₂)_r-O(C₁-C₄) 烷基、-(CH₂)_r-CH(O(C₁-C₄) 烷基)₂、-NH₂、-NH(C₁-C₄) 烷基、-N((C₁-C₄) 烷基)₂、-NHC(O)-(C₁-C₄) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄) 烷基、-C(O)-N((C₁-C₄) 烷基)₂ 或 -C(O)-O(C₁-C₄) 烷基取代。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁶ 是式 (6) 的基团：



(6)

其中 R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H、卤素、甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)OCH_3$; R^{6c} 是卤素、 $-CN$ 、甲基、乙基、甲氧基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、二甲氧基甲基、环丙基, 其中所述环丙基任选被羟基、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)CH_3$ 取代。

4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H; R^{6c} 是甲基或环丙基。

5. 权利要求 1 至 4 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 A 是苯基或萘基。

6. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:

- 7-氯-2-吡啶-3-基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 7-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[h]异喹啉-1-酮;
- 6-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 6-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 7-三氟甲基-3,4-二氢-[2,4']联异喹啉-1-酮;
- 7-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 7-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 7-氯-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 8-氯-7-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮;
- 3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 8-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;
- 6,7-二氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 2-(4-((环丙基氨基)甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 6,7-二氯-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;
- 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;

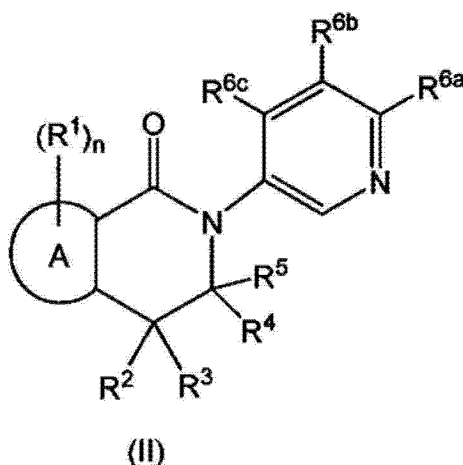
- 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 7-氯-2-(4-乙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 6-氟-7-碘-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 7-氯-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 6-氯-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 7-氯-6-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；
 7-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈；
 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；和
 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈。

7. 权利要求1至4中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中环A是含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子并任选与苯基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子的5-至6-元杂芳基稠合的5-至6-元杂芳基。

8. 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

- 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮；
 1-乙基-6-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮；
 9-乙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮；
 9-乙基-3-甲基-2-(吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮；
 9-乙基-3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-b-吡啶-1-酮；
 2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮；
 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮；
 5-乙基-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮；
 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮；
 2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮；
 8-(4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮；
 7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮；和
 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1(2H)-酮。

9. 式(II)的化合物：



其中：

环 A 是苯基、萘基或含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子并任选与苯基或含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5- 至 6- 元杂芳基稠合的 5- 至 6- 元杂芳基；

n 是 0、1、2 或 3；

R^1 是卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、-OH、CN、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1c}$ 或任选被 1 至 3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代的苯基，其中 R^{1a} 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基， R^{1b} 是 (C_1-C_4) 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_3-C_6)$ 环烷基、苯基或 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基， R^{1c} 是 (C_1-C_4) 烷基、 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基或含有 1 至 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子并任选被 1 至 3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代的 5- 至 6- 元杂芳基；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 (C_1-C_4) 烷基，或者 R^2 或 R^3 与 R^4 或 R^5 一起形成双键或环丙基；

R^{6a} 是 H；

R^{6b} 是 H；且

R^{6c} 是氘取代的 (C_1-C_4) 烷基或氘取代的环丙基；

或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{6c} 是 d_3 - 甲基。

11. 权利要求 9 或 10 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或甲基。

12. 权利要求 11 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自是 H。

13. 药物组合物，其包含权利要求 1 至 12 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

14. 权利要求 1 至 12 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途，所述药剂用于治疗由 Cyp17 抑制介导的疾病、障碍或综合征。

15. 权利要求 13 的药物组合物在制备药剂中的用途，所述药剂用于治疗由 Cyp17 抑制介导的疾病、障碍或综合征。

17 α -羟化酶/C_{17,20}-裂合酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及芳基和杂芳基稠合的吡啶酮、吡啶、吡咯烷酮和吡咯烷衍生物以及它们用于治疗由调节 17 α -羟化酶/C_{17,20}-裂合酶介导的各种疾病情况的用途。

背景技术

[0002] 世界范围内被诊断为患有癌症的人的数量已经显著增加并且以令人担忧的速度持续升高。癌症的特征在于源自给定正常组织的异常细胞的数量增加、这些异常细胞侵入毗邻组织或者恶性细胞通过淋巴或血液扩散到局部淋巴结和远部位（即，转移）。

[0003] 特别值得关注的是被诊断为患有雄激素依赖性病症如前列腺癌和雌激素依赖性病症如乳腺癌、子宫癌和卵巢癌的个体。

[0004] 前列腺癌目前是最常见的非皮肤癌，是排在肺癌之后的第二位与癌症相关的男性死因。被诊断为器官局限性前列腺癌的患者主要治疗过程通常是前列腺切除术或放射疗法。用于前列腺癌和乳癌的这些治疗是高侵入性的，以不希望的和严重的副作用为特征。此外，接受局部治疗如手术或放射疗法的个体中很大比例的个体可能出现癌症复发和广泛的转移。与手术和放射疗法一样，化学疗法也具有多种缺点，包括几乎所有化疗剂都有毒的事实，化学疗法造成显著的并且常常是危险的副作用，如严重的恶心、骨髓抑制和免疫抑制。此外，许多肿瘤细胞通过多药耐药性对化疗剂具有抗性或变得具有抗性。

[0005] 治疗如激素疗法是被诊断为患有激素依赖性、激素响应性 (hormone-responsive) 或激素敏感性癌症如前列腺癌或乳癌的个体的另一种选择。然而，已经被施用了目前的激素疗法治疗的一些个体对这类治疗可能不显示出明显的响应，并且一些个体可能出现癌症的复发。

[0006] 目前化疗难治性和激素难治性癌症患者剩下的治疗选择非常少，仍然需要更有效的治疗癌症的方法，所述癌症包括但不限于前列腺癌和乳癌。

[0007] Huggins 和 Hodges C. V. (Cancer Res., 1941, 1, 293) 以及 Huggins 等人在 Arch. Surg., 1941, 43, 209 中的论证导致雄激素去除被认为是一种可能的治疗方法。已经证明，通过睾丸切除术或通过施用 GnRH 类似物（促性腺激素释放激素）降低睾酮水平。GnRH 类似物可能具有副作用如心血管变性和骨质疏松，它们是由连续存在 GnRH 诱导的两种可能最严重的情况。此外，这些治疗选择仅消除了来自睾丸的睾酮产生，并不能消除由肾上腺产生的睾酮。

[0008] 在肾上腺中，生物合成级联也导致糖皮质激素和盐皮质激素的形成。

[0009] 因为雄激素和雌激素是具有多种生理学活性（如细胞的分化和增殖等）的激素，认为抑制睾丸、肾上腺和其它组织中的雄激素合成的有效的特异性化合物可能更有效地治疗 PCa (Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., “17 α -羟化酶-C_{17,20}-裂合酶 (CYP17) 的抑制剂：治疗前列腺癌的潜在活性剂 (Inhibitors of 17 α -hydroxylase-C_{17,20}-lyase (CYP17) : Potential agents for the treatment of prostate cancer)”, Current Pharm. Design, 1999, 5 : 163-180)。

[0010] 为了避免不希望副作用,雄激素生物合成抑制剂必需具有足够的特异性以便不影响皮质类固醇生物合成。治疗前列腺癌的一种有前景的新策略是开发 CYP17 的强效的选择性抑制剂,因为这将导致雄激素生物合成的完全的和排他性的消除,如 Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 1623-1629 中所提出的那样。

[0011] 甾类化合物和非甾类化合物已经作为甾类 C_{17,20}-裂合酶抑制剂被已知。在例如 W092/15404、W093/20097、EP-A288053、EP-A413270 等中公开了甾类化合物。就非甾类化合物而言,例如在 W094/27989、W096/14090 和 W097/00257 中被公开,在 W095/09157 中描述了吡咯衍生物,在 US5,491,161 中描述了 1H- 苯并咪唑衍生物,在 W099/18075 中描述了二氢萘衍生物,在 W099/54309 中披露了萘衍生物。

[0012] 已经报道了多种有效的 CYP17 的甾类和非甾类抑制剂,一些抑制剂已经在啮齿动物模型中被证明是有效的睾酮产生的抑制剂 (Njar 和 Brodie, 同上)。Jarman 及其同事已经描述了其最有效的 CYP17 抑制剂阿比特龙在前列腺癌患者中的激素影响 (O' Donnell 等人, "17 α -羟化酶 /C17,20-裂合酶抑制剂乙酸阿比特龙 (CB7630) 在前列腺癌患者中的激素影响 (Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer)", Br. J. Cancer, 2004, 90 :2317-2325)。阿比特龙已经在专利如 W0200900132、W02008024485、W02006021776、W009509178、W009320097 中被讨论。

[0013] 非甾类小分子抑制剂已经例如在 BMC2004, 12, (4313) 中被讨论, YM116、2-(1H-咪唑-4-基甲基)-9H-吡唑和它们通过抑制 NCI-H295 人肾上腺皮质癌细胞中的 C17-20 裂合酶活性来降低肾上腺雄激素合成的作用已经被 Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, Shikama H 在 "Jpn. J. Pharmacol.", 1999, 79 :No. 2 (213-20) 中描述。Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, Shikama H Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1998, 39 :89Meet. (384) 已经报道了细胞色素 P450 (17 α -羟化酶 /C17-20 裂合酶) 的新的非甾类抑制剂 YM116 以及其在大鼠中通过降低睾酮和肾上腺雄激素的血清浓度来降低前列腺重量的作用。

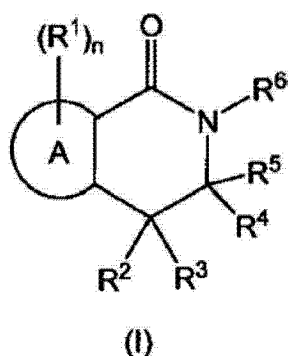
[0014] Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura Y 在 Abstr. Pap. Am. Chem. Soc., 1997, 213Meet. :Pt. 2 (MEDI206) 中描述了甾类 17,20 裂合酶的新的非甾类抑制剂的合成和生物学评价。

[0015] 本发明的背景的另一一些说明是专利申请如 US20080280864A1 或 W028154382A1。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明提供了已经被证明是 17 α -羟化酶 /C_{17,20}-裂合酶的抑制剂的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0018]



[0019] 其中：

[0020] 环A是苯基、萘基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子并任选与苯基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子的5-至6-元杂芳基稠合的5-至6-元杂芳基；

[0021] n 是 0、1、2 或 3；

[0022] R^1 是卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、 $-OH$ 、 CN 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-O-R^{1c}$ 或任选被 1 至 3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代的苯基，其中 R^{1a} 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基， R^{1b} 是 (C_1-C_4) 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_3-C_6)$ 环烷基、苯基或 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基， R^{1c} 是 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基或含有 1 至 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子并任选被 1 至 3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代的 5-至 6-元杂芳基；

[0023] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 (C_1-C_4) 烷基，或者 R^2 或 R^3 与 R^4 或 R^5 一起形成双键或环丙基；

[0024] R^6 是喹啉-3-基、吡啶-3-基或 1H-咪唑-5-基，其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、羟基取代的 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_5) 环烷基的取代基取代，其中所述环烷基任选被羟基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)烷基$ 、 $-C(O)-N((C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-C(O)-O(C_1-C_4)烷基$ 、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)烷基$ 、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4)烷基)_2$ 、 $-(CH_2)_r-NH-(C_3-C_6)$ 环烷基或吡咯烷-1-基- $-(CH_2)_r$ 取代，其中 r 是 0、1 或 2。

[0025] 提供了式 (I) 的化合物的另一个实施方案或其药学上可接受的盐，其中环A是苯基、萘基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子并 任选与苯基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子的5-至6-元杂芳基稠合的5-至6-元杂芳基；

[0026] n 是 1、2 或 3；

[0027] R^1 是卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、 $-OH$ 、 CN 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-O-R^{1c}$ 或任选被 1 至 3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代的苯基，其中 R^{1a} 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基， R^{1b} 是 (C_1-C_4) 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-(C_3-C_6)$ 环烷基、苯基或 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基， R^{1c} 是 (C_1-C_4) 烷基、 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 环烷基或含有 1 至 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子并任选被 1 至 3 个选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基或卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基的取代基取代的 5-至 6-元杂芳基；

[0028] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是 H 或 (C_1-C_4) 烷基，或者 R^2 或 R^3 与 R^4 或 R^5 一起形成双键；

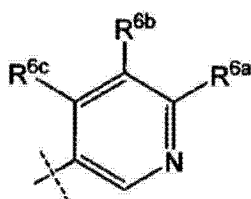
[0029] R^6 是喹啉-3-基或吡啶-3-基,其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、-OH、-CN、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、羟基取代的 (C_1-C_4) 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 的取代基取代,其中 r 是 0、1 或 2。

[0030] 在式 (I) 的一个特定的实施方案中, R^6 是吡啶-3-基,其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、-OH、-CN、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、羟基取代的 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_5) 环烷基的取代基取代,其中所述环烷基任选被羟基、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 或 $-C(O)-O(C_1-C_4)$ 烷基取代;或其药学上可接受的盐。

[0031] 在式 (I) 的另一个特定的实施方案中, R^6 是吡啶-3-基,其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、-OH、-CN、 (C_1-C_4) 烷基、卤素取代的 (C_1-C_4) 烷基、羟基取代的 (C_1-C_4) 烷基、 $-(CH_2)_r-O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(CH_2)_r-CH(O(C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)-N((C_1-C_4) \text{ 烷基})_2$ 或 $-C(O)-O(C_1-C_4)$ 烷基的取代基取代;或其药学上可接受的盐。

[0032] 更优选地, R^6 是式 (6) 的基团

[0033]



(6)

[0034] 其中 R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H、卤素、甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)OCH_3$; R^{6c} 是卤素、-CN、甲基、乙基、甲氧基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、环丙基,其中所述环丙基任选被羟基、二氟甲基、三氟甲基、二甲氧基甲基、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)CH_3$ 取代。优选地, R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H; R^{6c} 是甲基或环丙基。

[0035] 在一个特定的实施方案中, R^6 是式 (6) 的基团,其中 R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H、卤素、甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)OCH_3$; R^{6c} 是卤素、-CN、甲基、乙基、甲氧基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、二甲氧基甲基、环丙基,其中所述环丙基任选被羟基、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)CH_3$ 取代;或其药学上可接受的盐。

[0036] 或者, R^6 是式 (6) 的基团,其中 R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H、卤素、甲基、三氟甲基、甲氧基或 $-C(O)OCH_3$; R^{6c} 是卤素、-CN、甲基、乙基、甲氧基、羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、二甲氧基甲基、 $-NH_2$ 或 $-NHC(O)CH_3$;或其药学上可接受的盐。

[0037] 优选地, R^{6a} 是 H; R^{6b} 是 H; R^{6c} 是甲基或环丙基。在一个特定的实施方案中, R^{6c} 是甲基。在另一个特定的实施方案中, R^{6c} 是环丙基。

[0038] 在任何一个上述实施方案的一个特定的实施方案中,环 A 是苯基或萘基;或其药学上可接受的盐。

[0039] 其中环 A 是苯基或萘基的优选的式 (I) 化合物包括 7-氯-2-吡啶-3-基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;7-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[h]异喹啉-1-酮;6-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;6-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;2-(4-甲基-吡啶-3-基)-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;7-三氟甲基-3,4-二氢-[2,4']联异喹啉-1-酮;7-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;7-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;7-氯-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;8-氯-7-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮;3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;8-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮;6,7-二氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;2-(4-((环丙基氨基)甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;6,7-二氯-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;2-(4-环丙基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;6-氟-7-碘-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;7-氯-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;6-氯-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;7-氯-6-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;7-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈;7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;和 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈;或其药学上可接受的盐。

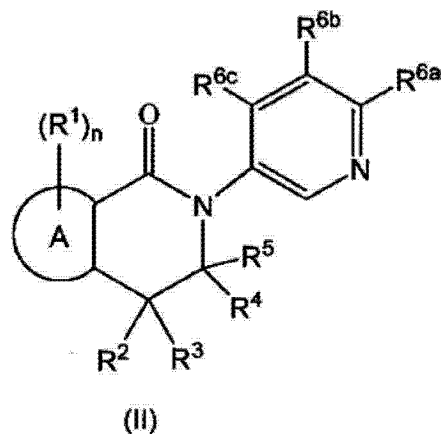
[0040] 在任何一个上述实施方案的另一个特定的实施方案中,提供了式 (I) 的化合物,其中环 A 是含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子并任选与苯基或含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-至 6-元杂芳基稠合的 5-至 6-元杂芳基;或其药学上可接受的盐。

[0041] 其中环 A 是杂芳基的优选的式 (I) 化合物包括 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮;1-乙基-6-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮;9-乙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮;9-乙基-3-甲基-2-(吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮;9-乙基-3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-b-咔啉-1-酮;2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,

2-c] 吡啶-1-酮;8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮;5-乙基-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮;8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮;2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮;8-(4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮;7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮;和2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1(2H)-酮;或其药学上可接受的盐。

[0042] 在本发明的另一个方面,提供了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0043]



[0044] 其中:

[0045] 环A是苯基、萘基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子并任选与苯基或含有1至3个各自独立地选自N、O或S的杂原子的5-至6-元杂芳基稠合的5-至6-元杂芳基;

[0046] n是0、1、2或3;

[0047] R¹是卤素、(C₁-C₄)烷基、卤素取代的(C₁-C₄)烷基、-OH、CN、-NR^{1a}R^{1b}、-O-R^{1c}或任选被1至3个选自卤素、(C₁-C₄)烷基或卤素取代的(C₁-C₄)烷基的取代基取代的苯基,其中R^{1a}是H或(C₁-C₄)烷基,R^{1b}是(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、-C(O)-(C₃-C₆)环烷基、苯基或-CH₂-(C₃-C₆)环烷基,R^{1c}是(C₁-C₄)烷基、卤素取代的(C₁-C₄)烷基、-CH₂-(C₃-C₆)环烷基或含有1至3个选自O、N或S的杂原子并任选被1至3个选自卤素、(C₁-C₄)烷基或卤素取代的(C₁-C₄)烷基的取代基取代的5-至6-元杂芳基;

[0048] R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地是H或(C₁-C₄)烷基,或者R²或R³与R⁴或R⁵一起形成双键或环丙基;

[0049] R^{6a}是H;

[0050] R^{6b}是H;且

[0051] R^{6c}是氘取代的(C₁-C₄)烷基或氘取代的环丙基。

[0052] 在一个优选的实施方案中,提供了其中R^{6c}是d₃-甲基的式(II)的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0053] 优选地,R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地是H或甲基。更优选地,R²、R³、R⁴和R⁵各自是H。

[0054] 在本发明的另一个方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物(包括本

文下面描述的式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 和 (I-E) 的化合物) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。所述药物组合物任选包含至少一种另外的药学活性剂 (适合的药学活性剂在下文有描述)。

[0055] 在本发明的另一个方面, 提供了治疗由 Cyp17 抑制介导的疾病、障碍或综合征的方法, 该方法包括给需要这类治疗的个体施用式 (I) 的化合物 (包括本文下面描述的式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 和 (I-E) 的化合物) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐或者包含式 (I) 的化合物 (包括本文下面描述的式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 和 (I-E) 的化合物) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0056] 或者, 所述的用于治疗由 Cyp17 抑制介导的疾病、障碍或综合征的方法可包括组合治疗, 其包括以下步骤:

[0057] (i) 施用包含权利要求 1 至 12 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂的第一组合物; 和

[0058] (ii) 施用包含至少一种另外的药学活性剂和药学上可接受的载体或赋形剂的第二组合物;

[0059] 其中所述的至少一种另外的药学活性剂是抗癌剂、化疗剂或抗增殖化合物。

[0060] 所述的第一组合物和第二组合物可以同时或以任何顺序相继施用。

[0061] 优选地, 所述的疾病、障碍或综合征在个体中是过度增殖性的, 其中所述个体是动物, 包括人, 并且所述的疾病、障碍或综合征选自癌症和炎症。

[0062] 本发明的另一个方面包括用于治疗的式 (I) 的化合物 (包括本文下面描述的式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 和 (I-E) 的化合物) 或式 (II) 的化合物 (例如, 式 (I) 的化合物用于治疗由 Cyp17 抑制介导的疾病、障碍或综合征的用途)。

[0063] 定义

[0064] 本文所用的术语“烷基”是指通式 C_nH_{2n+1} 的烃基。该链烷烃基可以是直链或支链的。例如, 术语“(C₁-C₆) 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的单价的直链或支链的脂族基团 (例如, 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、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等)。类似地, 烷氧基、酰基 (例如, 烷酰基)、烷基氨基、二烷基氨基和烷硫基中的烷基部分 (即, 烷基组成部分) 具有上面所定义的含义。

[0065] “卤素取代的烷基”是指被至少一个卤素原子取代的上文所定义的烷基。例如, 当卤素原子是氟时, 常见的卤代烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2,1,1-五氟乙基等。还包括混合的卤素取代 (例如, 氯氟甲基)。

[0066] “氘取代的烷基”是指被至少一个氘原子 (“D”) 取代的上文所定义的烷基。例如, 氘取代的甲基将用 $-CH_2D$ (也称为“d₁-甲基”)、 $-CHD_2$ (也称为“d₂-甲基”) 或 $-CD_3$ (也称为“d₃-甲基”) 表示。

[0067] 术语“链烯基”是指衍生自具有至少一个碳-碳双键的烃的单价基团。术语“C₂-C₆-链烯基”是指衍生自具有 2 至 6 个碳原子并包含至少一个碳-碳双键的烃的单价基团。链烯基可以是无支链的或支链的。链烯基的代表性实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁

烯基、2-丁烯基、3-丁烯基等。

[0068] 术语“炔基”是指衍生自具有至少一个碳-碳三键的烃的单价基团。术语“C₂-C₆-炔基”是指衍生自具有 2 至 6 个碳原子并包含至少一个碳-碳三键的烃的单价基团。烃基可以是无支链的或支链的。代表性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基等。

[0069] 术语“羟基取代的烷基”是指被一个或多个羟基(-OH)取代的上文所定义的烷基(例如, -CH₂OH、-CH(OH)₂、-CH(OH)-CH₂OH、-CH(OH)-CH₃等)。优选地, 烷基被 1 至 2 个羟基取代, 更优选地, 被一个羟基取代。

[0070] “卤素”或“卤代”可以是氟、氯、溴或碘(作为取代基的优选的卤素是氟和氯)。

[0071] 术语“氧代”或 -C(O)- 是指羰基。例如, 酮、醛或者酸、酯、酰胺、内酯或内酰胺基团的一部分。

[0072] 术语“部分或完全饱和的碳环”(也称为“部分或完全饱和的环烷基”)是指被部分或完全氢化的并且可以以单环、二环或螺环的形式存在的非芳族环。除非另有说明, 否则所述碳环通常是 3- 至 8- 元环。例如, 部分或完全饱和的碳环(或环烷基)包括诸如以下基团: 环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、降冰片基(二环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、二环[2.2.2]辛基等。

[0073] 术语“稠合的苯基”是指与另一个环如另一个苯基(即, 萘基)或杂芳基(例如, 吲哚基、苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、喹喔啉基、苯并噁唑基、苯并[d]异噁唑基、1H-苯并咪唑基、1H-苯并三唑基等)稠合的苯基。当被取代时, 稠合的苯基可以在稠合系统内的任何一个原子上被取代。例如, 苯并呋喃基可以在苯并呋喃基的苯基或呋喃基部分上被取代。

[0074] 术语“杂芳基”或“杂芳族环”是指在 5- 或 6- 元芳族环系内含有至少一个杂原子(例如氧、硫、氮或其组合)的芳族基团(例如, 吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻啶基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基等)。典型的单环杂芳基环通常是含有 1 至 3 个各自独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5- 至 6- 元环。

[0075] 术语“稠合的杂芳基”是指与另一个环如另一个杂芳基稠合的杂芳基(例如, 嘌呤基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、异喹啉基、苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基等)。当被取代时, 稠合的杂芳基可以在该稠合系统内的任何一个原子上被取代。例如, 咪唑并[1,2-a]吡啶基可以在该稠合系统的咪唑或吡啶部分上被取代。

[0076] 短语“治疗有效量”是指(i)治疗或预防特定的疾病、病症或障碍、(ii)减轻、改善或消除特定的疾病、病症或障碍的一种或多种症状、或者(iii)防止或延迟本文所述的特定的疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作的本发明的化合物的量。术语“动物”是指人(男性或女性)、伴侣动物(例如, 狗、猫和马)、动物园动物、海洋动物、鸟和其它类似的动物种类。优选的动物是人。

[0077] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物必需是在化学上和/或毒理学上与制剂包含的其它组分和/或用其治疗的哺乳动物相容的。

[0078] 术语“治疗”包括防止性的(即, 预防性的)和治标性的治疗。

[0079] 术语“本发明的化合物”(除非另外特别指明)是指式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)和(II)的化合物和所述化合物的药学上可接受的盐以及所有的立体异构体

(包括非对映异构体和对映体)、互变异构体和同位素标记的化合物。

[0080] 发明详述

[0081] 本发明提供了用于治疗由抑制 17α -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂合酶调控的疾病、病症和/或障碍的化合物及其药物制剂。

[0082] 本发明的化合物可以由包括与化学领域众所周知的那些方法类似的方法的合成途径来合成,特别是根据本文所包括的说明来合成。起始材料通常可从商业来源如Aldrich Chemicals(Milwaukee, Wis.) 获得或者可用本领域技术人员众所周知的方法容易地制备(例如,用以下文献中一般性地描述的方法制备:Louis F. Fieser和Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1-19卷, Wiley, 纽约(1967-1999编辑)或Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. 编辑Springer-Verlag, Berlin, 包括增刊(也可通过Beilstein在线数据库获得))。

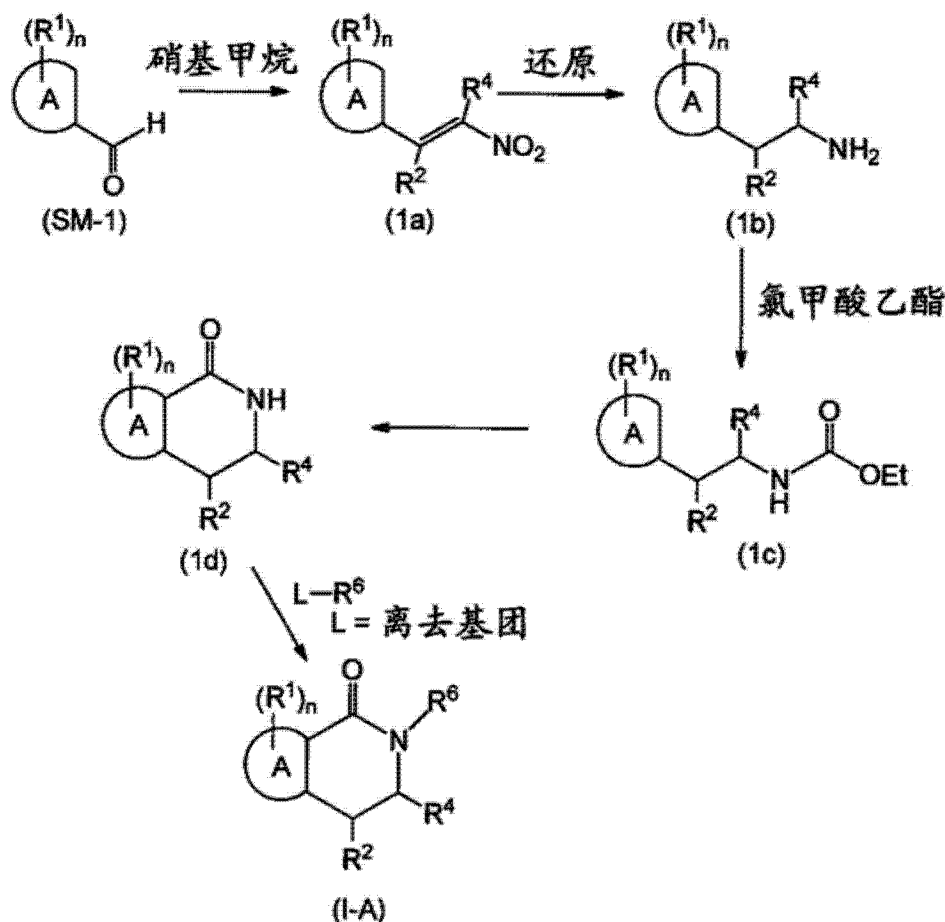
[0083] 作为举例说明,下面所描绘的反应流程图提供了合成本发明的化合物以及关键中间体的可能途径。对于各反应步骤的更详细的描述,参见下面的实施例部分。本领域技术人员将意识到,可以用其它合成途径来合成本发明的化合物。虽然在流程图中描述了并且在下面讨论了特定的起始材料和试剂,但是可以容易地用其它起始材料和试剂替代它们,从而提供多种衍生物和/或反应条件。此外,可以根据本公开物用本领域技术人员众所周知的常规化学来进一步修饰用下面所述的方法制备的许多化合物。

[0084] 下面详述的流程图显示了用于合成本发明的化合物(例如,式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)和(I-E)或(II)的化合物)的通用流程图。

[0085] 通用流程图

[0086] 下面的流程图I提供了一种制备本发明的化合物、尤其是其中 R^2 和 R^4 不是氢的本发明的化合物的合成途径。

[0087]

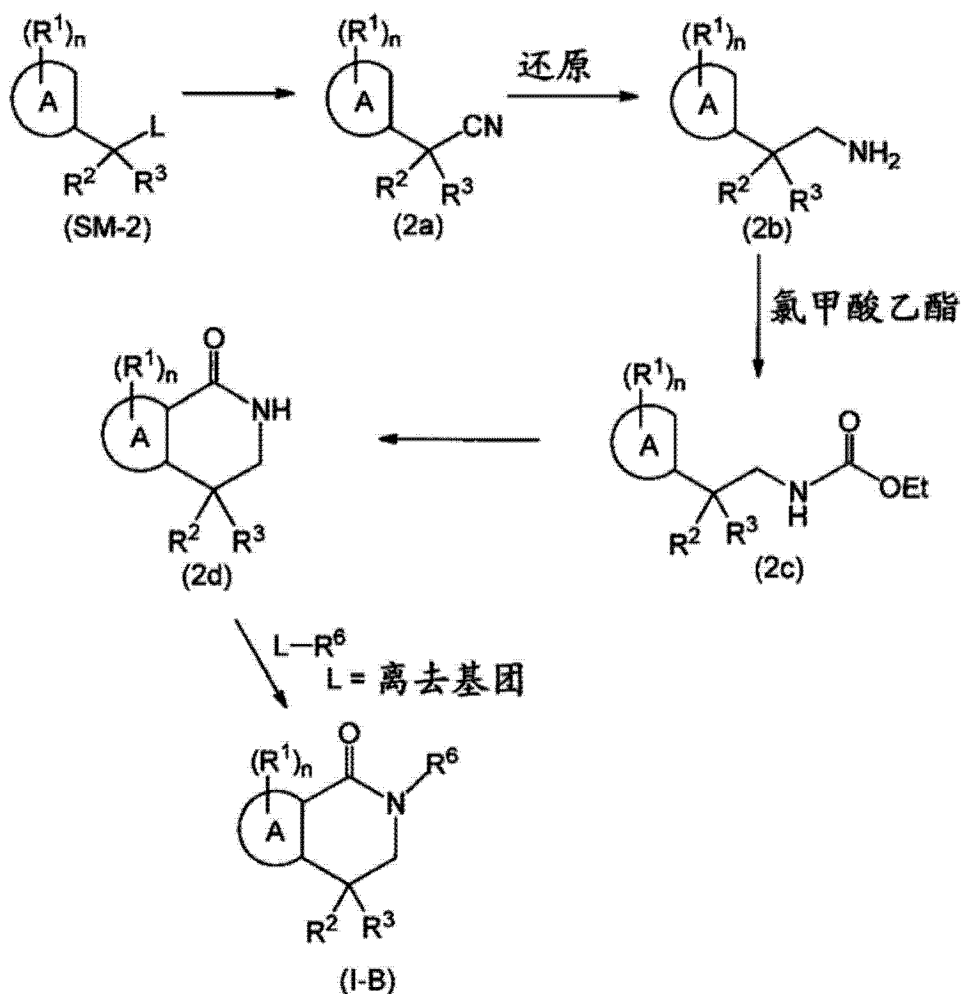


流程图 1

[0088] 硝基-乙烯基中间体 (1a) 可以通过将所需的醛 (SM-1) 与硝基甲烷在极性溶剂 (例如, 乙醇) 中于约 0°C 缩合、然后加入强碱 (例如, NaOH) 来制备。在温热至室温并用酸 (例如, HCl 水溶液) 淬灭后, 可以分离出中间体 (1a)。然后通过用还原剂如氢化铝锂 (LAH) 或硼氢化钠 (LiBH_4) 在惰性干燥气氛下处理将中间体 (1a) 还原成相应的烷基胺衍生物 (1b)。然后在存在碱 (例如, 碳酸钠) 的情况下向烷基胺中间体 (1b) 中加入氯甲酸乙酯, 得到氨基甲酸乙酯中间体 (1c)。然后可通过用五氧化二磷和三氯化磷在回流温度下处理使中间体 (1c) 环化成内酰胺中间体 (1d)。当内酰胺中间体 (1d) 中的 R^1 是卤素基团时, 可通过使所需的硼烷 ($R^1\text{-B(OH)}_2$) 与内酰胺中间体 (1d) 进行 Suzuki 偶联、然后加成 R^6 基团来制备另外的衍生物。参见例如下面实施例部分的实施例 3 和 14。然后可通过使中间体 (1d) 与所需的 ($R^6\text{-L}$) 偶联来将所需的 R^6 基团加到内酰胺中间体 (1d) 上, 其中 L 是离去基团, 如溴或碘, 从而得到其中 R^3 和 R^5 都是氢的本发明的化合物 (I-A)。例如, 使内酰胺中间体 (1d) 与所需的 $R^6\text{-L}$ 在存在碘化亚铜 (copper iodide)、1,4-二噁烷、反式-N, N'-二甲基环己基-1,2-二胺和磷酸钾的情况下反应。

[0089] 下面的流程图 II 提供了一种供替代选择的用于制备本发明的化合物、尤其是其中 R^2 和 R^3 不是氢的本发明的化合物的合成途径。

[0090]

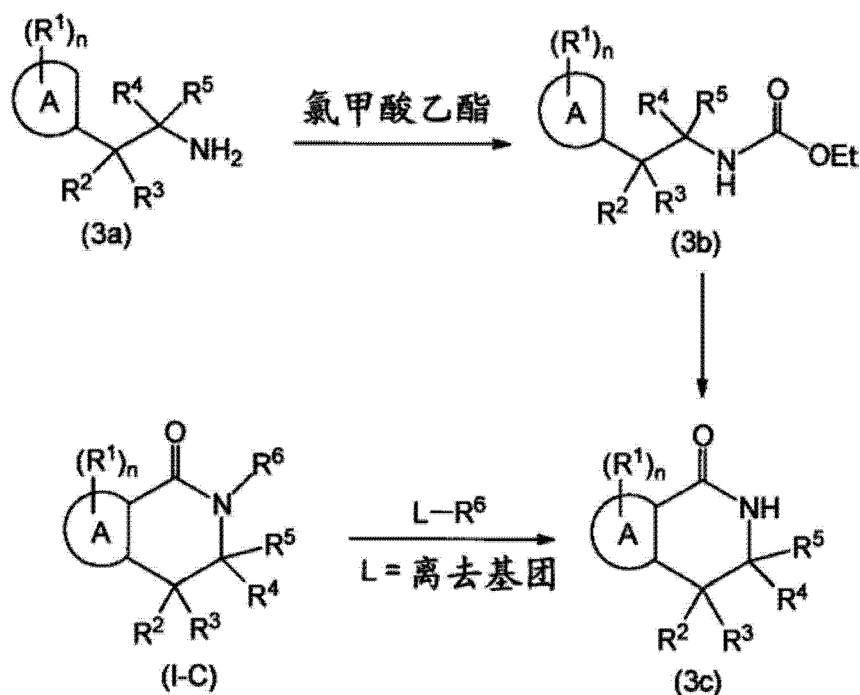


流程图 II

[0091] 可以通过使其中 L 是离去基团的起始材料 (SM-2) 与氰化钠反应制备氰基中间体 (2a)。然后用本领域技术人员众所周知的方法将氰基还原成胺,例如使氰基中间体 (2a) 在压力下在帕尔 (parr) 氢化器中在存在阮内镍和氨的甲醇溶液 (methanolic ammonia) 的情况下反应。然后可以用与上面流程图 I 中针对中间体 (1c) 和 (1d) 和化合物 (I-A) 所述的那些操作类似的操作由中间体 (2b) 制备本发明的化合物。

[0092] 下面的流程图 III 也提供了一种供替代选择的用于制备本发明的化合物的合成途径。

[0093]

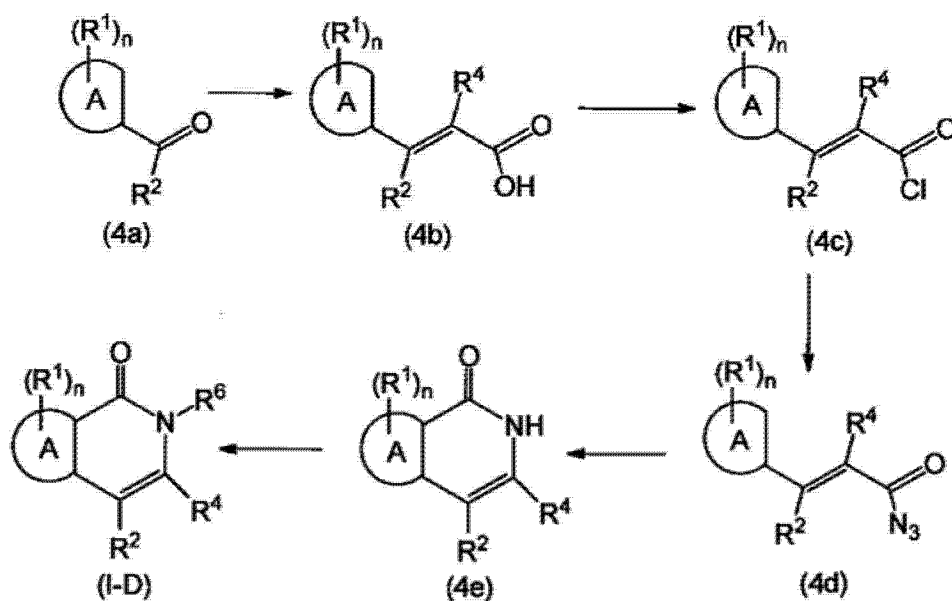


流程图 III

[0094] 氨基甲酸乙酯中间体 (3b) 可通过使氯甲酸乙酯与所需的烷基氨基中间体 (3a) 在存在碱 (例如, 碳酸钠) 的情况下缩合来制备。用于形成内酰胺中间体 (3c) 的环化可以在存在多磷酸的情况下在升高的温度 (例如, 约 120°C) 下实现。或者, 该环化可以用上面流程图 1 中所述的操作 (例如, 用五氧化二磷和三氯化磷在回流温度下处理) 来实现。然后可以用与上面流程图 1 和 II 中所述的那些操作类似的操作 (例如, Suzuki 偶联) 来连接所需的 R^6 , 从而生成本发明的化合物 (I-C)。

[0095] 下面的流程图 IV 举例说明了如何制备其中 R^2 或 R^3 与 R^4 或 R^5 一起形成双键的本发明的化合物。

[0096]

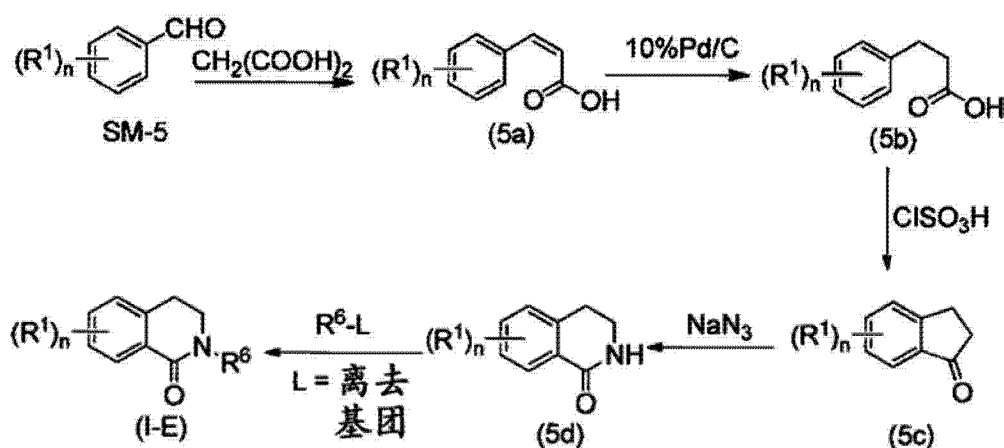


流程图 IV

[0097] 丙烯酸中间体 (4b) 可通过使烃代甲醛 (carboxaldehyde) 与丙二酸在存在碱 (例如哌啶) 的情况下在适合的溶剂 (例如吡啶) 中于室温缩合获得。可以升高反应温度以完成反应。然后用亚硫酰氯在有机溶剂 (例如甲苯或二氯甲烷) 中于室温至反应溶剂的回流温度将所得的酸转化成其酰氯 (4c)。然后将不饱和的酰氯 (4c) 在二噁烷中在惰性气氛下于 0°C 搅拌并用叠氮化钠水溶液处理, 得到 (4d)。将酰叠氮 (4d) 溶解于二氯甲烷中并将该溶液加入到二苯基醚中。然后将混合物加热至溶剂的回流温度以实现库尔提斯 (Curtius) 重排并得到环化产物 (4e)。然后用与上面流程图 I 和 II 中所述的那些操作类似的操作所需的 R⁶ 取代酰胺氮, 生成本发明的化合物 (I-D)。

[0098] 下面的流程图 V 举例说明了一种供替代选择的用于制备其中 A 是苯基的本发明的化合物的操作。虽然该流程图举例说明了其中 A 是苯基的化合物的制备, 但是本领域技术人员知道如何调整该操作以包括其中 A 是稠合的苯基的化合物。

[0099]



流程图 V

[0100] 丙烯酸中间体 (5a) 可用标准的醛缩合 (aldo condensation) 反应在吡啶中 (任选地, 在存在哌啶的情况下) 在升高的温度下由所需的醛 (SM-5) 和丙二酸制备。虽然中间体 5a 在上面被描述为顺式构型, 但是其主要可能是反式构型或顺式 / 反式混合物。然后可用本领域技术人员众所周知的标准氢化方法 (例如, 在存在 Pd/C 的情况下 H₂ 气氛) 将丙烯酸不饱和度还原成烃链。形成环酮中间体 (5c) 的环化可通过用氯磺酸处理中间体 (5b) 来实现。然后可以在存在酸 (例如, 三氟乙酸 (TFA)) 的情况下用叠氮化钠处理 2,3-二氢-1H-茚-1-酮中间体 (5c), 生成 3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮中间体 (5d)。然后可以用与上面流程图 I 和 II 所述的那些操作类似的操作所需的 R⁶ 取代酰胺氮, 生成本发明的化合物 (I-E)。对于条件和供选择的起始材料的更详细的描述, 参见下面的实施例 85-90。

[0101] 对于其中 A 是咪唑的化合物, 也可以在使用适宜的起始材料的情况下使用诸如下面针对下面的实施例 59 和 60 的制备所述的那些操作, 从而生成所需的 2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 咪唑-1-酮衍生物, 或者使用诸如下面针对实施例 62、63 和 64 的制备所述的操作, 从而生成所需的 2,5-二氢-1H-吡啶并 [4,3-b] 咪唑-1-酮衍生物。本领域技术人员知道如何进行适宜的调整以获得所需的衍生物。

[0102] 对于其中 A 是吡啶的化合物, 也可以在使用适宜起始材料的情况下使用诸如下面针对实施例 65 的制备所述的那些操作, 从而生成所需的 3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮

衍生物,或者可以在使用适宜起始材料的情况下使用实施例 67 所述的操作,从而生成所需的 3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮衍生物。本领域技术人员知道如何进行适宜的调整以生成所需的衍生物。

[0103] 在下面的实施例中举例说明了制备各种衍生物的供替代选择的方法。本领域技术人员知道如何进行适宜的调整以生成所需的化合物。

[0104] 氘取代的化合物(式 II 的化合物)可以使用上面所述的流程图用氘取代的起始材料来制备。例如,4-三氘代甲基-3-溴吡啶可根据 Tetrahedron(1982), 38(20, 3035-3042) 所述的操作由 3-溴吡啶和碘甲烷- d_3 来制备(见其中下面的化合物 11)。或者,4-三氘代甲基-3-溴吡啶可以使用本领域技术人员众所周知的操作由 3-溴-4-乙炔基吡啶来制备。

[0105] 本文所述的化合物和中间体可以以化合物本身或其相应的盐的形式被分离和使用。许多本发明的化合物能形成酸加成盐,特别是药学上可接受的酸加成盐。式(I)或(II)的化合物的药学上可接受的酸加成盐包括以下酸的盐:无机酸,例如氢卤酸如盐酸、氢溴酸或氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸盐;和有机酸,例如脂族单羧酸如甲酸、乙酸、丙酸和丁酸,脂族羧酸如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸,二羧酸如马来酸或琥珀酸,芳族羧酸如苯甲酸、对-氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸,芳族羧酸如邻-羟基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸,和磺酸如甲磺酸或苯磺酸。这些盐可以用已知的成盐操作由式(I)或(II)的化合物制备。

[0106] 含有酸性基团、例如羧基的本发明的化合物也能与碱、特别是药学上可接受的碱如本领域众所周知的那些碱形成盐;适合的这类盐包括金属盐,特别是碱金属盐或碱土金属盐,如钠、钾、镁或钙盐,或者与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱如乙醇胺、苄胺或吡啶形成的盐。这些盐可以用已知的成盐操作由式(I)或(II)的化合物制备。

[0107] 在其中存在不对称碳原子的那些化合物中,所述化合物以各旋光异构体或其混合物的形式存在,例如以外消旋混合物或非对映体混合物的形式存在。本发明包括各 R 和 S 旋光异构体以及其混合物,例如外消旋混合物或非对映体混合物。

[0108] 本发明包括其中一个或多个原子被具有相同原子序数、但原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子代替的所有药学上可接受的同位素标记的本发明的化合物。

[0109] 适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括:氢的同位素,如 ^2H 和 ^3H ,碳的同位素,如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氯的同位素,如 ^{36}Cl ,氟的同位素,如 ^{18}F ,碘的同位素,如 ^{123}I 和 ^{125}I ,氮的同位素,如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素,如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,磷的同位素,如 ^{32}P ,和硫的同位素,如 ^{35}S 。

[0110] 被更重的同位素如氘(即 ^2H) 取代可因更大的代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在某些情况中可能是优选的。

[0111] 当一个特定的位置被指明具有氘时,应当理解的是,该位置氘的丰度大于氘的天然丰度(典型地为 0.015%)。除非另有说明,否则当一个位置被特定地指明为“D”或“氘”时,该位置被理解为以大于氘的天然丰度的丰度具有氘。

[0112] 本文所用的术语“同位素富集因子”意指同位素丰度与该同位素的天然丰度之间的比(或氘掺入的百分比)。

[0113] 对于具有氘化取代的本发明的化合物,所述化合物上被指明为氘化潜在部位的部

位上存在的各氙的同位素富集因子一般为约 98% 的氙掺入, 优选 > 98.5% 的氙掺入。

[0114] 一般而言, 同位素标记的本发明的化合物可通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与所附的实施例和制备部分所述的那些方法类似的方法用适宜的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

[0115] 本发明的化合物可以以非溶剂化的形式以及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在, 本发明既包括溶剂化形式, 又包括非溶剂化形式。对于本发明的目的而言, 溶剂化物 (包括水合物) 被视为药物组合物, 例如, 与赋形剂联合的本发明的化合物, 其中赋形剂是水。

[0116] 本发明的化合物可用于治疗由调节 17α -羟化酶/ $C_{17,20}$ -裂合酶介导的疾病、病症和障碍; 因此, 本发明的化合物 (包括其中所用的组合物和方法) 可用于制备用于本文所述的治疗应用的药剂。因此, 本发明的另一个实施方案是药物组合物, 其包含治疗有效量的本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0117] 典型的制剂是通过将本发明的化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合来制备的。适合的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员众所周知的, 包括诸如碳水化合物、蜡、水可溶和 / 或可溶胀的聚合物、亲水性或疏水性物质、明胶、油、溶剂、水等物质。所用的具体的载体、稀释剂或赋形剂将取决于本发明的化合物被应用的方式和目的。溶剂一般是以本领域技术人员公认施用给哺乳动物安全 (GARS) 的溶剂为基础来进行选择的。一般而言, 安全的溶剂是无毒的水性溶剂如水和可溶于水或可与水混溶的其它无毒的溶剂。适合的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇 (例如, PEG400、PEG300) 等以及其混合物。制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂 (opaquing agent)、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂和用于为药物 (即, 本发明的化合物或其药物组合物) 提供优美形式或在制备药物产品 (即, 药剂) 中提供帮助的其它已知添加剂。

[0118] 制剂可以用常规溶解和混合操作来制备。例如, 将原料药 (即, 本发明的化合物或所述化合物的稳定化形式 (例如, 与环糊精衍生物或其它已知复合剂的复合物)) 在存在一种或多种赋形剂的情况下溶解在适合的溶剂中。典型地将本发明的化合物配制成药物剂型以提供易控的药物剂量并为患者提供优美的且易操控的产品。

[0119] 用于应用的药物组合物 (或制剂) 可根据用于施用药物的方法以多种方式进行包装。一般而言, 用于分发的物品包括具有以适宜的形式配置于其中的药物制剂的容器。适合的容器是本领域技术人员众所周知的, 包括诸如瓶 (塑料瓶和玻璃瓶)、小药囊、安瓿、塑料袋、金属圆筒等物品。容器还可包括安全防护装置 (tamper-proof assemblage) 以防止轻率地获得包装内容物。此外, 容器还具有配置于其上的描述容器内容物的标签。所述标签还可包括适宜的警告。

[0120] 本发明的 Cyp17 抑制剂可以有用地与至少一种另外的药理学活性化合物组合, 特别是在癌症的治疗中。例如, 上文所定义的本发明的化合物可以与一种或多种选自以下的活性剂同时、相继或分别组合施用: 化疗剂, 例如有丝分裂抑制剂, 如紫杉烷、长春花生物碱、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春烯碱或长春氟宁, 和其它抗癌剂, 例如顺铂、5-氟尿嘧啶或 5-氟-2-4(1H, 3H)-嘧啶二酮 (5FU)、氟他胺或吉西他滨。这类组合在治疗中可提供显著的优点, 包括协同活性。

[0121] 本发明的化合物也可以与其它抗增殖化合物组合使用。所述抗增殖化合物包括但不限于芳香酶抑制剂；抗雌激素药；拓扑异构酶 I 抑制剂；拓扑异构酶 II 抑制剂；微管活性化合物；烷化化合物；诱导细胞分化过程的化合物；环加氧酶抑制剂；MMP 抑制剂；mTOR 抑制剂；抗肿瘤的抗代谢物；铂化合物；靶向于 / 降低蛋白或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成的化合物；靶向于、降低或抑制蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物；促性激素释放素激动剂 (gonadorelin agonist)；抗雄激素药；甲硫氨酸氨肽酶抑制剂；二膦酸盐；生物反应调节物；抗增殖抗体；类肝素酶 (heparanase) 抑制剂；Ras 致癌同工型的抑制剂；端粒酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂；用于治疗血液学恶性疾病的化合物；靶向于、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物；Hsp90 抑制剂如 17-AAG (17- 烯丙基氨基 - 格尔德霉素, NSC330507)、17-DMAG (17- 二甲基氨基乙基氨基 -17- 脱甲氧基 - 格尔德霉素, NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010 (得自 Conforma Therapeutics)；替莫唑胺 (TEMODAL)；驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂, 如得自 GlaxoSmithKline 的 SB715992 或 SB743921, 或得自 CombinatoRx 的喷他脒 / 氯丙嗪；P13K 抑制剂；RAF 抑制剂；EDG 结合剂、抗白血病化合物、核苷酸还原酶抑制剂、S- 腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂、抗增殖抗体或其它化疗化合物。此外, 作为替代选择地或者另外地, 它们可以与其它肿瘤治疗方法组合使用, 所述治疗方法包括手术、电离放射、光动力学疗法、植入剂例如含有皮质类固醇、激素的植入剂, 或者它们可以用作放射增敏剂。此外, 在抗炎和 / 或抗增殖治疗中, 还包括与抗炎药的组合。还可以与抗组胺药物、支气管扩张药、NSAID 或趋化因子受体拮抗剂组合。

[0122] 本文所用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素生成、即底物雄烯二酮和睾酮分别向雌酮和雌二醇转化的化合物。该术语包括但不限于类固醇, 尤其是阿他美坦、依西美坦和福美司坦, 和特别是非类固醇, 尤其是氨鲁米特、罗谷亚胺、吡鲁米特、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑、伏罗唑、法曲唑、阿那曲唑和来曲唑。依西美坦可以例如以其市售形式、例如以商标 AROMASIN 市售的形式施用。福美司坦可以例如以其市售形式、例如以商标 LENTARON 市售的形式施用。法曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标 AFEMA 市售的形式施用。阿那曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标 ARIMIDEX 市售的形式施用。来曲唑可以例如以其市售形式、例如以商标 FEMARA 或 FEMAR 市售的形式施用。氨鲁米特可以例如以其市售形式、例如以商标 ORIMETEN 市售的形式施用。包含为芳香酶抑制剂的化疗剂的本发明的组合特别可用于治疗激素受体阳性肿瘤, 例如乳房肿瘤。

[0123] 本文所用的术语“抗雌激素药”涉及在雌激素受体水平上拮抗雌激素作用的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬可以例如以其市售形式、例如以商标 NOLVADEX 市售的形式施用。盐酸雷洛昔芬可以例如以其市售形式、例如以商标 EVISTA 市售的形式施用。氟维司群可以如 US4, 659, 516 中所公开的那样进行配制或者其可以例如以其市售形式、例如以商标 FASLODEX 市售的形式施用。包含为抗雌激素药的化疗剂的本发明的组合特别可用于治疗雌激素受体阳性肿瘤, 例如乳房肿瘤。

[0124] 本文所用的术语“抗雄激素药”涉及任何能抑制雄性激素生物作用的物质, 包括但不限于比卡鲁胺 (CASODEX), 其可以例如如 US4, 636, 505 中所公开的那样进行配制。

[0125] 本文所用的术语“促性激素释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、戈舍瑞林和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林公开在 US4, 100, 274 中, 可以例如以其市售形式、例如以商标 ZOLADEX 市售的形式施用。阿巴瑞克可以例如如 US5, 843, 901 中所公开的那样进行配制。

[0126] 本文所用的术语“拓扑异构体 I 抑制剂”包括但不限于拓扑替康、吉马替康、伊立替康、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物 PNU-166148 (W099/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可以例如以其市售形式、例如以商标 CAMPTOSAR 市售的形式施用。拓扑替康可以例如以其市售形式、例如以商标 HYCAMTIN 市售的形式施用。

[0127] 本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环类化合物，如多柔比星（包括脂质体制剂，例如 CAELYX）、柔红霉素、表阿霉素、伊达比星和奈莫柔比星，蒽醌类的米托蒽醌和洛索蒽醌，以及鬼臼毒素类的依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷可以例如以其市售形式、例如以商标 ETOPOPHOS 市售的形式施用。替尼泊苷可以例如以其市售形式、例如以商标 VM26-BRISTOL 市售的形式施用。多柔比星可以例如以其市售形式、例如以商标 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN 市售的形式施用。表阿霉素可以例如以其市售形式、例如以商标 FARMORUBICIN 市售的形式施用。伊达比星可以例如以其市售形式、例如以商标 ZAVEDOS 市售的形式施用。米托蒽醌可以例如以其市售形式、例如以商标 NOVANTRON 市售的形式施用。

[0128] 术语“微管活性化合物”涉及微管稳定化合物、微管去稳定化合物和微管蛋白聚合抑制剂，包括但不限于紫杉烷类化合物，例如紫杉醇和多西他赛；长春花生物碱，例如长春碱，尤其是硫酸长春碱、长春新碱，尤其硫酸长春新碱和长春烯碱；浙皮海绵内酯；秋水仙碱；和埃坡霉素及其衍生物，例如埃坡霉素 B 或 D 或其衍生物。紫杉醇可以例如以其市售形式、例如以 TAXOL 市售的形式施用。多西他赛可以例如以其市售形式、例如以商标 TAXOTERE 市售的形式施用。硫酸长春碱可以例如以其市售形式、例如以商标 VINBLASTIN R.P. 市售的形式施用。硫酸长春新碱可以例如以其市售形式、例如以商标 FARMISTIN 市售的形式施用。浙皮海绵内酯可以例如如 US5, 010, 099 中所公开的那样得到。还包括 W098/10121、US6, 194, 181、W098/25929、W098/08849、W099/43653、W098/22461 和 W000/31247 中所公开的埃坡霉素衍生物。尤其优选的是埃坡霉素 A 和 / 或 B。

[0129] 本文所用的术语“烷化化合物”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥或亚硝基脲 (BCNU 或 Gliadel)。环磷酰胺可以例如以其市售形式、例如以商标 CYCLOSTIN 市售的形式施用。异环磷酰胺可以例如以其市售形式、例如以商标 HOLOXAN 市售的形式施用。

[0130] 术语“抗肿瘤的抗代谢物”包括但不限于 5-氟尿嘧啶或 5-FU、卡培他滨、吉西他滨、DNA 去甲基化化合物如 5-氮杂胞苷和地西他滨、甲氨蝶呤 和依达曲沙，以及叶酸拮抗剂如培美曲塞。卡培他滨可以例如以其市售形式、例如以商标 XELODA 市售的形式施用。吉西他滨可以例如以其市售形式、例如以商标 GEMZAR 市售的形式施用。

[0131] 本文所用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂、顺铂和奥沙利铂。卡铂可以例如以其市售形式、例如以商标 CARBOPLAT 市售的形式施用。奥沙利铂可以例如以其市售形式、例如以商标 ELOXATIN 市售的形式施用。

[0132] 本文所用的术语“靶向于 / 降低蛋白或脂质激酶活性的化合物”；或者“靶向于 / 降低蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物”；或者“其它抗血管生成的化合物”包括但不限于蛋白酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸和 / 或苏氨酸激酶抑制剂或者脂质激酶抑制剂，例如：a) 靶向于、降低或抑制血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 活性的化合物，如靶向于、降低或抑制 PDGFR 活性的化合物，尤其是抑制 PDGF 受体的化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，

例如伊马替尼、SU101、SU6668 和 GFB-111 ;b) 靶向于、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 活性的化合物 ;c) 靶向于、降低或抑制胰岛素样生长因子受体 I (IGF-IR) 活性的化合物,如靶向于、降低或抑制 IGF-IR 活性的化合物,尤其是抑制 IGF-I 受体的激酶活性的化合物,如 W002/092599 中所公开的那些化合物,或者靶向于 IGF-I 受体或其生长因子的胞外域的抗体 ;d) 靶向于、降低或抑制 Trk 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,或肝配蛋白 (ephrin)B4 抑制剂 ;e) 靶向于、降低或抑制 Axl 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物 ;f) 靶向于、降低或抑制 Ret 受体酪氨酸激酶活性的化合物 ;g) 靶向于、降低或抑制 Kit/SCFR 受体酪氨酸激酶、即 C-kit 受体酪氨酸激酶 - (PDGFR 家族的一部分) 活性的化合物,如靶向于、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,尤其是抑制 c-Kit 受体的化合物,例如伊马替尼 ;h) 靶向于、降低或抑制 c-Ab1 家族成员、它们的基因 - 融合产物 (例如 BCR-Ab1 激酶) 和突变体的活性的化合物,如靶向于、降低或抑制 c-Ab1 家族成员和它们的基因融合产物的活性的化合物,例如 N- 苯基 -2- 嘧啶 - 胺衍生物,例如伊马替尼或尼洛替尼 (AMN107) ;PD180970 ;AG957 ;NSC680410 ;得自 ParkeDavis 的 PD173955 ;或达沙替尼 (BMS-354825) ;i) 靶向于、降低或抑制蛋白激酶 C (PKC) 成员和丝氨酸 / 苏氨酸激酶 Raf 家族成员、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt 和 Ras/MAPK 家族成员和 / 或细胞周期蛋白依赖性激酶家族 (CDK) 成员的活性的化合物,尤其是 US5, 093, 330 中所公开的那些星孢素衍生物,例如米哚妥林 ;其它化合物的实例包括例如 UCN-01、沙芬戈、BAY43-9006、苔藓抑素 1、哌立福辛 ;伊莫福新 ;R0318220 和 R0320432 ;G06976 ;Isis3521 ;LY333531/LY379196 ;异喹啉化合物,如 W000/09495 中所公开的那些 ;FTI ;BEZ235 (一种 P13K 抑制剂) 或 AT7519 (CDK 抑制剂) ;j) 靶向于、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,如靶向于、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物包括甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC) 或 tyrphostin。Tyrphostin 优选是低分子量 (mw < 1500) 化合物,或其药学上可接受的盐,尤其是选自亚苄基丙二腈类或者 S- 芳基苯丙二腈或双底物喹啉类化合物的化合物,更尤其是选自以下的任意化合物 :Tyrphostin A23/RG-50810 ;AG99 ;Tyrphostin AG213 ;Tyrphostin AG 1748 ;Tyrphostin AG490 ;Tyrphostin B44 ;Tyrphostin B44(+) 对映体 ;Tyrphostin AG555 ;AG494 ;Tyrphostin AG556,AG957 和 adaphostin(4-[(2,5- 二羟基苯基) 甲基]氨基)- 苯甲酸金刚烷基酯 ;NSC680410, adaphostin) ;k) 靶向于、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族 (EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4, 为均 - 或杂 - 二聚物的形式) 或它们的突变体的活性的化合物,如靶向于、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物尤其是抑制 EGF 受体酪氨酸激酶家族成员例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4 或者与 EGF 或 EGF 相关性配体结合的化合物、蛋白质或抗体,特别是一般性地和具体地在下列文献中公开的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体 :W097/02266, 例如实施例 39 的化合物,或者 EP0564409、W099/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、US5, 747, 498、W098/10767、W097/30034、W097/49688、W097/38983, 以及尤其是 W096/30347 (例如被称为 CP358774 的化合物)、W096/33980 (例如化合物 ZD1839) 和 W095/03283 (例如化合物 ZM105180) ;例如曲妥单抗 (Herceptin)、西妥昔单抗 (Erbbitux)、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-10033、EKB-S69、GW-2016、E1. 1、E2. 4、E2. 5、E6. 2、E6. 4、E2. 11、E6. 3 或 E7. 6. 3 和 W003/013541 中所公开的 7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶衍生物 ;和 l) 靶向于、降低或抑制 c-Met 受体活性的化合物,如靶向于、降低或抑制 c-Met 活性的化合物,尤其是抑制 c-Met 受体的激酶活性的化合物,或者

靶向于 c-Met 的胞外域或与 HGF 结合的抗体。

[0133] 其它抗血管生成的化合物包括具有其它活性机理、例如与蛋白或脂质激酶抑制作用无关的机理的化合物,例如沙利度胺 (THALOMID) 和 TNP-470。

[0134] 靶向于、降低或抑制蛋白或脂质磷酸酶活性的化合物有例如磷酸酶 1、磷酸酶 2A 或 CDC25 的抑制剂,例如冈田酸或其衍生物。

[0135] 诱导细胞分化过程的化合物有例如视黄酸或生育酚或生育三烯酚。

[0136] 本文所用的术语“环加氧酶抑制剂”包括但不限于例如 Cox-2 抑制剂、5-烷基取代的 2-芳基氨基苯基乙酸及其衍生物,如塞来考昔 (CELEBREX)、罗非考昔 (VIOXX)、艾托考昔、伐地考昔或 5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸例如 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、芦米考昔。

[0137] 本文所用的术语“二膦酸盐”包括但不限于依替膦酸、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“依替膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 DIDRONEL 市售的形式施用。“氯膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 BONEFOS 市售的形式施用。“替鲁膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 SKELID 市售的形式施用。“帕米膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 AREDIA 市售的形式施用。“阿仑膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 FOSAMAX 市售的形式施用。“伊班膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 BONDRANAT 市售的形式施用。“利塞膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 ACTONEL 市售的形式施用。“唑来膦酸”可以例如以其市售形式、例如以商标 ZOMETA 市售的形式施用。

[0138] 术语“mTOR 抑制剂”涉及抑制雷帕霉素的哺乳动物靶标 (mTOR) 并且具有抗增殖活性的化合物,如西罗莫司 (Rapamune)、依维莫司 (**Certican[®]**)、CCI-779 和 ABT578。

[0139] 本文所用的术语“类肝素酶抑制剂”是指靶向于、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括但不限于 PI-88。

[0140] 本文所用的术语“生物反应调节物”是指淋巴因子或干扰素,例如干扰素。

[0141] 本文所用的术语“Ras 致癌同工型抑制剂”(例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras) 是指靶向于、降低或抑制 Ras 的致癌活性的化合物,例如“法尼基转移酶抑制剂”,例如 L-744832、DK8G557 或 R115777 (Zarnestra)。

[0142] 本文所用的术语“端粒酶抑制剂”是指靶向于、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向于、降低或抑制端粒酶活性的化合物尤其是抑制端粒酶受体的化合物,例如端粒抑素。

[0143] 本文所用的术语“甲硫氨酸氨肽酶抑制剂”是指靶向于、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物。靶向于、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物有例如比格麦德 (bengamide) 或其衍生物。

[0144] 本文所用的术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向于、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向于、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括例如硼替佐米 (Velcade) 和 MLN341。

[0145] 本文所用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或 (“MMP 抑制剂”) 包括但不限于胶原拟肽和非拟肽抑制剂、四环素衍生物,例如异羟肟酸拟肽抑制剂巴马司他和其口服可生物利用的类似物马立马司他 (BB-2516)、普琳司他 (AG3340)、美他司他 (metastat) (NSC683551) BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

[0146] 本文所用的术语“用于治疗血液学恶性疾病的化合物”包括但不限于 FMS-样酪氨

酸激酶抑制剂,例如靶向于、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (Flt-3R) 活性的化合物;干扰素、1- β -D- 阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (ara-c) 和 bisulfan ;和 ALK 抑制剂,例如靶向于、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0147] 靶向于、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (Flt-3R) 活性的化合物尤其是抑制 Flt-3R 受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体,例如 PKC412、TKI258、米哚妥林、星孢素衍生物、SU11248 和 MLN518。

[0148] 本文所用的术语“HSP90 抑制剂”包括但不限于靶向于、降低或抑制 HSP90 的内源性腺苷三磷酸酶活性的化合物;经由遍在蛋白蛋白酶体途径降解、靶向于、降低或抑制 HSP90 客户蛋白 (client protein) 的化合物。靶向于、降低或抑制 HSP90 的内源性腺苷三磷酸酶活性的化合物尤其是抑制 HSP90 的腺苷三磷酸酶活性的化合物、蛋白质或抗体,例如 17- 烯丙基氨基,17- 去甲氧基格尔德霉素 (17AAG)- 一种格尔德霉素衍生物;其它与格尔德霉素有关的化合物;根赤壳菌素和 HDAC 抑制剂。HSP90 抑制剂的一个实例是 AUY922。

[0149] 本文所用的术语“抗增殖抗体”包括但不限于曲妥单抗 (Herceptin)、曲妥单抗-DM1、爱必妥、贝伐珠单抗 (Avastin)、利妥昔单抗 (Rituxanr)、PR064553 (抗-CD40) 和 2C4 抗体。“抗体”意指例如完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少 2 个完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要它们表现出所需的生物学活性即可。

[0150] 对于急性髓性白血病 (AML) 的治疗而言,式 (I) 的化合物可以与标准白血病疗法组合使用,尤其是与用于治疗 AML 的疗法组合使用。特别地,式 (I) 的化合物可以与例如法尼基转移酶抑制剂和 / 或其它用于治疗 AML 的药物例如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和 PKC412 组合施用。

[0151] 术语“抗白血病的化合物”包括例如 Ara-C- 一种嘧啶类似物,它是脱氧胞苷的 - α - 羟基核糖 (阿拉伯糖苷) 衍生物。还包括次黄嘌呤的嘌呤类似物、6- 巯基嘌呤 (6-MP) 和磷酸氟达拉滨。

[0152] 本文所用的促生长素抑制素受体拮抗剂是指靶向于、降低或抑制促生长素抑制素受体的化合物如奥曲肽和 SOM230 (帕瑞肽)。

[0153] 损害肿瘤细胞的方法是指例如电离放射等方法。上下文中所提到的术语“电离放射”意指以电磁射线 (如 X- 射线和 γ 射线) 或粒子 (如 α 和 β 粒子) 形式出现的电离放射。电离放射在放射疗法中提供,但是不限于此,并且是本领域已知的。参见 Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devita 等人编辑,第 4 版,第 1 卷,第 248-275 页 (1993)。

[0154] 本文所用的术语“EDG 结合剂”是指一类调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂,如 FTY720。

[0155] 术语“核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物,包括但不限于氟达拉滨和 / 或阿糖胞苷 (ara-C)、6- 巯鸟嘌呤、5- 氟尿嘧啶、克拉屈滨、6- 巯基嘌呤 (尤其是与 ara-C 组合用于对抗 ALL) 和 / 或喷司他丁。核苷酸还原酶抑制剂尤其是羟基脲或 2- 羟基-1H- 异吡唑-1,3- 二酮衍生物,如 Nandy 等人,Acta Oncologica,第 33 卷,第 8 期,第 953-961 页 (1994) 中提到的 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。

[0156] 本文所用的术语“S- 腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂”包括但不限于 US5,461,076 中所公开的化合物。

[0157] 还包括特别是 W098/35958 中所公开的那些化合物、蛋白质或 VEGF 的单克隆抗体, 例如 1-(4- 氯苯胺基)-4-(4- 吡啶基甲基) 酞嗪或其药学上可接受的盐, 例如琥珀酸盐, 或者 W000/09495、W000/27820、W000/59509、W098/11223、W000/27819 和 EP0769947 中公开的那些; 下列文献中所述的那些: Prewett 等人, *Cancer Res*, 第 59 卷, 第 5209-5218 页 (1999); Yuan 等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 第 93 卷, 第 14765-14770 页 (1996); Zhu 等人, *Cancer Res*, 第 58 卷, 第 3209-3214 页 (1998); 和 Mordenti 等人, *Toxicol Pathol*, 第 27 卷, 第 1 期, 第 14-21 页 (1999); W000/37502 和 W094/10202; O'Reilly 等人, *Cell*, 第 79 卷, 第 315-328 页 (1994) 中所述的 ANGIOSTATIN; O'Reilly 等人, *Cell*, 第 88 卷, 第 277-285 页 (1997) 中所述的 ENDOSTATIN; 邻氨基苯甲酸酰胺; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 贝伐珠单抗; 或抗 -VEGF 抗体或抗 -VEGF 受体抗体, 例如 rhuMAb 和 RHUFab、VEGF 适体例如 Macugen; FLT-4 抑制剂、FLT-3 抑制剂、VEGFR-2IgG1 抗体、Angiozyme (RPI4610) 和贝伐珠单抗 (Avastin)。

[0158] 本文所用的“光动力学疗法”是指采用某些被称为光敏化合物的化学物质来治疗或预防癌症的疗法。光动力学疗法的实例包括用例如 VISUDYNE 和卟吩姆钠等化合物进行治疗。

[0159] 本文所用的抑制血管的类固醇是指阻断或抑制血管生成的化合物, 例如阿奈可他、曲安西龙、氢化可的松、11- α -epihydrocortisol、去氧可的松、17 α -羟孕酮、皮质酮、去氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

[0160] 含有皮质类固醇的植入剂是指例如氟轻松、地塞米松等化合物。

[0161] “其它化疗化合物”包括但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂; 生物反应调节物、优选淋巴因子或干扰素; 反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物; shRNA 或 siRNA; 或混杂化合物 (miscellaneous compounds) 或具有其它作用机理或作用机理未知的化合物。

[0162] 通过代码号、通用名或商品名而被识别的活性化合物的结构可以从标准目录“默克索引 (The Merck Index)”的现行版本或从数据库例如 Patents International (例如 IMS World Publications) 中获得。

实施例

[0163] 下面的实施例中所用的下列缩写具有相应的含义:

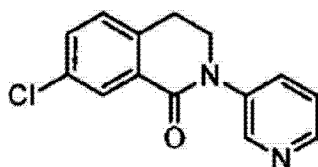
[0164]

DABCO	1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
DIPEA	二异丙基乙基胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
KHMDS	六甲基二硅胺钾
LAH	氢化铝锂
Pd₂(dba)₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
PTSA	对-甲苯磺酸
TBAF	氟化四丁基铵
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0165] 实施例 1

[0166] 7-氯-2-吡啶-3-基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (IA) 的制备:

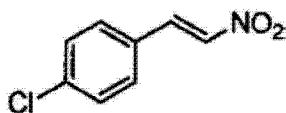
[0167]



(IA)

[0168] 步骤 1: 中间体 1-氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-1a) 的制备

[0169]



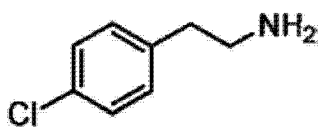
(I-1a)

[0170] 在 0℃ 下, 将硝基甲烷 (1.156mL, 0.02135mmol) 加入到搅拌着的 4-氯-苯甲醛 (3g, 0.02135mmol) 在乙醇 (100mL) 中的溶液中, 然后历经 10 分钟滴加 10N NaOH 溶液 (896mg, 0.0224mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。用 TLC (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用 HCl (50mL) 和水 (50mL) 淬灭, 然后在室温下再搅拌 1 小时。收集所形成的固体并减压干燥, 得到 3.4g 产物 (收率 87%)。

[0171] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.16–7.84 (m, 1H), 7.71–7.34 (m, 5H)

[0172] 步骤 2: 中间体 2-(4-氯-苯基)-乙基胺 (I-1b) 的制备

[0173]



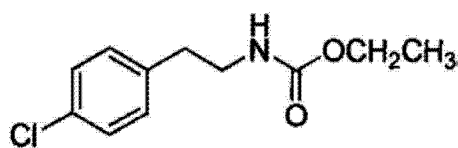
(I-1b)

[0174] 在 0℃ 下, 在氮气氛下, 历经 20 分钟, 将溶解于干燥 THF (50mL) 中的 1-氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-1a: 3.4g, 0.0185mmol) 滴加到搅拌着的 LAH (1.3g, 0.03707mmol) 在干燥 THF (50mL) 中的混悬液中。将所得混合物在 45℃ 下搅拌 3 小时。用 TLC (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温, 用 10% NaOH 溶液 (3mL) 淬灭, 用 **Celite®** 床过滤。将滤液用乙酸乙酯洗涤并减压浓缩, 得到 2.6g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0175] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.49–7.00 (m, 6H), 2.9 (t, 2H), 2.6 (t, 2H)

[0176] 步骤 3: 中间体 [2-(4-氯-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-1c) 的制备

[0177]



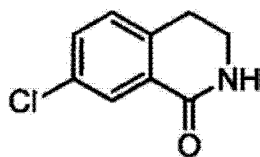
(I-1c)

[0178] 将氯甲酸乙酯 (1.92mL) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (20mL) 加入到搅拌着的 2-(4-氯-苯基)-乙基胺 (I-1b: 2.6g, 0.01667mmol) 在氯仿 (20mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。用 TLC (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物在水和氯仿之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 2g 产物 (收率 52.6%)。

[0179] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.6–6.8 (m, 4H), 4.9–4.4 (br s, 1H), 4.35–3.76 (m, 2H), 3.64–3.15 (m, 2H), 3.1–2.6 (m, 2H), 1.5–0.9 (m, 3H)

[0180] 步骤 4: 中间体 7-氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-1d) 的制备

[0181]



(I-1d)

[0182] 将 P_2O_5 (3.1g, 0.0495mmol) 加入到搅拌着的 [2-(4-氯-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (2.5g, 0.01097mmol) 在 $POCl_3$ (10mL) 中的溶液中。将所得混合物加热至回流达 3 小时。用 TLC (10% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将浓缩物用冷水淬灭, 用 $NaHCO_3$ 溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。用硅胶柱色谱法 (10% 甲醇的 $CHCl_3$ 溶液) 纯化, 得到 500mg 产物 (收率 26.3%)。

[0183] LCMS : $m/z = 181.9 (M+1)$

[0184] 7-氯-2-吡啶-3-基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (1A) 的制备

[0185] 将碘化亚铜 (15.6mg, 0.0824mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (28.3mg, 0.2472mmol) 和磷酸钾 (437.3mg, 2.0604mmol) 加入到用氩脱气 30 分钟的 1,4-二噁烷 (20mL) 中。将反应混合物用氩再净化 20 分钟, 然后加入 7-氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-1d : 150mg, 0.82417mmol) 和 3-溴-吡啶 (88.9mL, 0.9065mmol)。将反应混合物在 110°C 下加热至回流达 12 小时。用 TLC (10% 甲醇的 $CHCl_3$ 溶液) 监测反应。将反应混合物过滤并浓缩滤液。用硅胶柱色谱法 (10% 甲醇的 $CHCl_3$ 溶液) 纯化, 得到 90mg 产物 (收率 42.2%)。

[0186] 1H NMR ($DMSO-D_6$, 300MHz) : δ 8.90-8.24 (d, 2H), 8.1-7.0 (m, 5H), 4.20-3.84 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H)

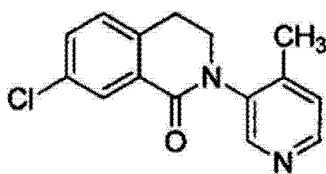
[0187] LCMS 纯度 : 90.81%, $m/z = 259.0 (M+1)$

[0188] HPLC : 94.25%

[0189] 实施例 2

[0190] 7-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (2A) 的制备 :

[0191]



(2A)

[0192] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 7-氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-1d : 150mg, 0.824mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (216mg, 0.989mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (15.69mg, 0.0824mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (35.10mg, 0.2472mmol) 和磷酸钾 (524mg, 2.472mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 $CHCl_3$ 溶液) 纯化, 得到 70mg 产物 (收率 31.25%)。

[0193] 1H NMR ($DMSO-D_6$, 300MHz) : δ 8.54-8.24 (m, 2H), 8.06-7.76 (br s, 1H),

7.74-7.20 (m, 3H), 4.15-3.65 (m, 2H), 3.30-3.02 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

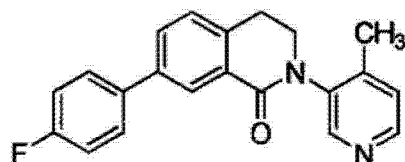
[0194] LCMS 纯度 :99.36%, $m/z = 273.0$ (M+1)

[0195] HPLC :9559%

[0196] 实施例 3

[0197] 7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (3A)

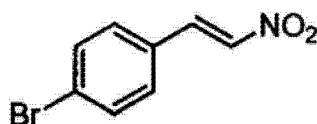
[0198]



(3A)

[0199] 步骤 1: 中间体 1-溴-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-3a) 的制备

[0200]



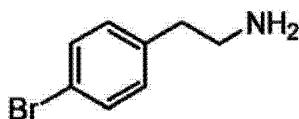
(I-3a)

[0201] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应条件和后处理, 使在乙醇 (250mL) 中的 4-溴-苯甲醛 (10g, 0.05404mmol) 与硝基甲烷 (2.92mL, 0.5404mmol) 和 10N NaOH (2.26g, 0.05674mmol) 反应, 得到 10.7g 产物 (收率 84.2%)。

[0202] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.06-7.88 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.51-7.32 (m, 2H)

[0203] 步骤 2: 中间体 2-(4-溴-苯基)-乙基胺 (I-3b) 的制备

[0204]



(I-3b)

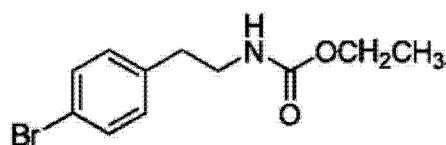
[0205] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (100mL) 中的 1-溴-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-3a: 10.5g, 0.046055mmol) 与在干燥 THF (100mL) 中的 LAH (3.4g, 0.09210mmol) 反应, 得到 7.5g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0206] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.79-6.90 (m, 4H), 3.15-2.58 (m, 4H)。

[0207] LCMS 纯度 :82.92%, $m/z = 199.9$ (M+1)

[0208] 步骤 3: 中间体 [2-(4-溴-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-3c) 的制备

[0209]



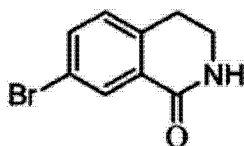
(I-3c)

[0210] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的反应条件和后处理,使在氯仿 (60mL) 中的 2-(4-溴-苯基)-乙基胺 (I-3b :7.5g,0.0372mmol) 与氯甲酸乙酯 (4.3mL,0.0451mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (60mL) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 5.1g 产物 (收率 50%)。

[0211] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.62-6.84 (m, 4H), 4.80-4.43 (br s, 1H), 4.40-3.78 (m, 2H), 3.55-3.18 (m, 2H), 2.7 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

[0212] 步骤 4: 中间体 7-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-3d) 的制备

[0213]



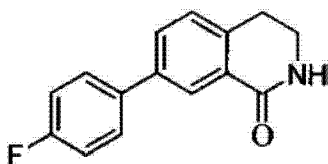
(I-3d)

[0214] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的反应条件和后处理,使在 POCl_3 (20mL) 中的 [2-(4-溴-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-3c :5g,0.01838mmol) 与 P_2O_5 (5.2g, 0.03676mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 500mg 产物 (收率 12%)。

[0215] LCMS :m/z = 228.1 (M+2)

[0216] 步骤 5: 中间体 7-(4-氟-苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-3e) 的制备

[0217]



(I-3e)

[0218] 将 1M Na_2CO_3 (211.8mg, 2.0175mmol) 加入到预先用氩脱气 30 分钟的乙醇 (10mL) 和甲苯 (10mL) 的混合物中。将反应混合物再用氩脱气 20 分钟。然后加入 7-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-3d :200mg,0.87719mmol)、(4-氟-苯基)-二羟基-硼烷 (245mg, 1.7543mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20.2mg, 0.01754mmol)。将所得混合物在 110℃ 下搅拌 5 小时。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温,过滤并将滤液减压浓缩。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 200mg 产物 (收率 94.7%)。

[0219] LCMS :m/z = 242.0 (M+1)

[0220] 7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (3A) 的制备

[0221] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-(4-氟-苯基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (100mg, 0.4132mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (108.5mg, 0.4958mmol)、1,4-二噁烷 (25mL)、碘化亚铜 (2.8mg, 0.01432mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (14.2mg, 0.1239mmol) 和磷酸钾 (219.2mg, 1.0330mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化,然后用制备型 HPLC 纯化,得到 15mg 产物 (收率 11.1%)。

[0222] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.72-8.17 (m, 3H), 7.86-6.96 (m, 7H), 4.25-3.98 (m, 1H), 3.95-3.60 (m, 1H), 3.45-3.02 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

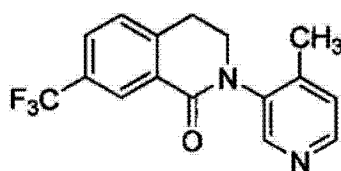
[0223] LCMS 纯度: 98.34%, $m/z = 333.1$ (M+1)

[0224] HPLC: 98.89%

[0225] 实施例 4

[0226] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (4A) 的制备

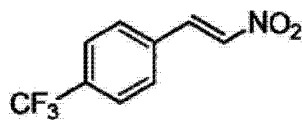
[0227]



(4A)

[0228] 步骤 1: 中间体 1-(2-硝基-乙烯基)-4-三氟甲基-苯 (I-4a) 的制备

[0229]



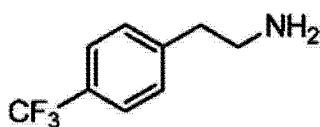
(I-4a)

[0230] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应条件和后处理,使在乙醇 (50mL) 中的 4-三氟甲基-苯甲醛 (3g, 17.24mmol) 与硝基甲烷 (1.052g, 17.24mmol) 和 10N NaOH (724mg, 18.10mmol) 反应,得到 2.5g 产物 (收率 67.56%)。

[0231] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8.45-8.30 (m, 1H), 8.28-8.15 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)

[0232] 步骤 2: 中间体 2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-4b) 的制备

[0233]



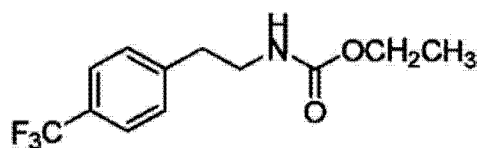
(I-4b)

[0234] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理,使 1-(2-硝基-乙烯基)-4-三氟甲基-苯 (I-4a: 2.5g, 11.52mmol) 与在干燥 THF (50mL) 中的 LAH (856mg, 23.04mmol) 反应,得到 2.1g 产物 (96.77%)。

[0235] LCMS :m/z = 189.9 (M+1)

[0236] 步骤 3 : 中间体 [2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-4c) 的制备

[0237]



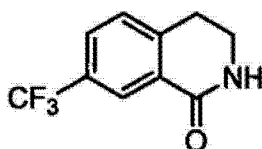
(I-4c)

[0238] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的操作和后处理, 使在氯仿 (10mL) 中的 2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-4b : 1.5g, 7.94mmol) 在 0℃ 下与氯甲酸乙酯 (1.097g, 9.5mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (5mL) 反应。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 700mg 产物 (收率 33.78%)。

[0239] ¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz) : δ 7.78-7.56 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 1H), 4.10-3.72 (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

[0240] 步骤 4 : 中间体 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-4d) 的制备

[0241]



(I-4d)

[0242] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的操作和后处理, 使在 POCl₃ (5mL) 中的 [2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-4c : 700mg, 2.68mmol) 与 P₂O₅ (756mg, 5.36mmol) 反应。将所得混合物在 105℃ 下搅拌 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 120mg 产物 (收率 20.83%)。

[0243] LCMS :m/z = 216.2 (M+1)

[0244] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (4A) 的制备

[0245] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-4d : 120mg, 0.558mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (134mg, 0.613mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (10.6mg, 0.0558mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (23.7mg, 0.167mmol) 和磷酸钾 (354mg, 1.674mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 20mg 产物 (收率 11.71%)。

[0246] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.64-8.26 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.54-7.36 (m, 2H), 4.19-3.93 (m, 1H), 3.92-3.70 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

[0247] LCMS 纯度 : 98.68%, m/z = 307.0 (M+1)

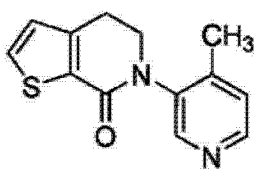
[0248] HPLC : 98.02%

[0249] 实施例 5

[0250] 6-(4-甲基-吡啶-3-基)-5,6-二氢-4H-噻吩并 [2,3-c] 吡啶-7-酮 (5A) 的制

备：

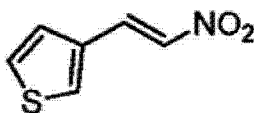
[0251]



(5A)

[0252] 步骤 1: 中间体 3-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-5a) 的制备

[0253]



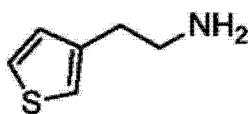
(I-5a)

[0254] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在乙醇 (50mL) 中的噻吩-3-甲醛 (3g, 26.78mmol) 与硝基甲烷 (1.45mL, 26.78mmol) 和 10N NaOH (3.5mL, 28.11mmol) 反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 1.30 小时, 得到 3g 产物 (收率 72.28%)。

[0255] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.10-7.93 (m, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 7.59-7.36 (m, 2H), 7.36-7.15 (m, 1H)

[0256] 步骤 2: 中间体 2-噻吩-3-基-乙基胺 (I-5b) 的制备

[0257]



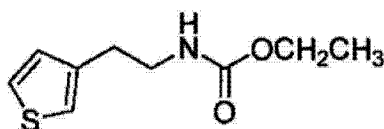
(I-5b)

[0258] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (25mL) 中的 3-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-5a: 3g, 19.35mmol) 与在干燥 THF (25mL) 中的 LAH (2.14g, 58.05mmol) 反应, 得到 1.7g 产物 (69.19%)。

[0259] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.36-7.21 (m, 1H), 7.04-6.88 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 2H)

[0260] 步骤 3: 中间体 (2-噻吩-3-基乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-5c) 的制备

[0261]



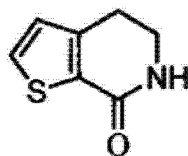
(I-5c)

[0262] 使用与实施例 1 中所述类似的操作和后处理, 使在氯仿 (10mL) 中的 2-噻吩-3-基-乙基胺 (I-5b: 1.7g, 13.38mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.6mL, 16.73mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (10mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (6% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 1.1g 产物 (收率 41.35%)。

[0263] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.40–7.15(m, 1H), 7.08–6.84(m, 2H), 4.80–4.56(br s, 1H), 4.1(q, 2H), 3.42(q, 2H), 2.82(t, 2H), 1.23(t, 3H)

[0264] 步骤4: 中间体 5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮 (I-5d) 的制备

[0265]



(I-5d)

[0266] 使用与实施例1中所述类似的操作和后处理, 使在 POCl_3 (10mL) 中的 (2-噻吩-3-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-5c: 1.1g, 5.527mmol) 与 P_2O_5 (1.6g, 11.05mmol) 反应。将所得混合物在 110°C 下搅拌3小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 280mg 产物 (收率 33.13%)。

[0267] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.5(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.09–5.80(brs, 1H), 3.72–3.49(m, 2H), 2.92(t, 2H)

[0268] LCMS 纯度: 83.21%, $m/z = 154.0$ (M+1)

[0269] 6-(4-甲基-吡啶-3-基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮 (5A) 的制备

[0270] 使用与实施例1中所述类似的反应条件, 使 5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮 (I-5d: 130mg, 0.849mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (185mg, 0.849mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (16mg, 0.0849mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.04mL, 0.254mmol) 和磷酸钾 (538mg, 2.54mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 105mg 产物 (收率 51.4%)。

[0271] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.62–8.21(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.40–7.13(m, 1H), 7.0(d, 1H), 4.2–4.0(m, 1H), 3.95–3.71(m, 1H), 3.26–3.00(m, 2H), 2.3(s, 3H)

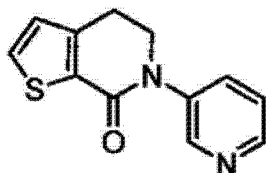
[0272] LCMS 纯度: 99.2%, $m/z = 245.1$ (M+1)

[0273] HPLC: 96.28%

[0274] 实施例6

[0275] 6-吡啶-3-基-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮 (6A) 的制备:

[0276]



(6A)

[0277] 使用与实施例1中所述类似的反应条件, 使 5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮 (I-5d: 110mg, 0.718mmol) 与 3-溴-吡啶 (136mg, 0.861mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (13.5mg, 0.071mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.033mL,

0.215mmol) 和磷酸钾 (456mg, 2.15mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 65mg 产物 (收率 39.3%)。

[0278] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 8.74-8.59(m, 1H), 8.58-8.38(m, 1H), 7.88-7.70(m, 1H), 7.7-7.5(d, 1H), 7.49-7.30(m, 1H), 7.0(d, 1H), 4.1(t, 2H), 3.1(t, 2H)

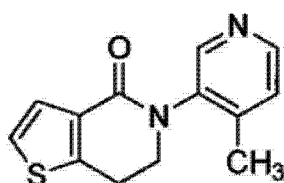
[0279] LCMS 纯度: 98.04%, $m/z = 230.9$ (M+1)

[0280] HPLC: 95.87%

[0281] 实施例 7

[0282] 5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (7A) 的制备:

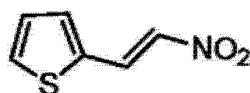
[0283]



(7A)

[0284] 步骤 1: 中间体 2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-7a) 的制备

[0285]



(I-7a)

[0286] 将乙酸钠 (3.6g, 43.90mmol) 和盐酸甲胺 (3.01g, 44.57mmol) 加入到搅拌着的噻吩-2-甲醛 (5g, 44.64mmol) 在甲醇 (95.64mL) 中的溶液中。然后历经 5 分钟滴加硝基甲烷 (108.08g, 1770.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。用 TLC (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物在水和 DCM 之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 1g 产物 (收率 15%)。

[0287] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 8.16(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.54-7.40(m, 2H), 7.22-7.30(m, 1H)

[0288] 步骤 2: 中间体 2-噻吩-2-基-乙基胺 (I-7b) 的制备

[0289]

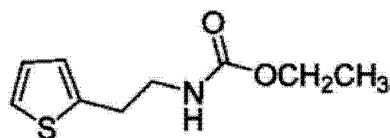


(I-7b)

[0290] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (15mL) 中的 2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-7a: 1.5g, 9.677mmol) 与在干燥 THF (15mL) 中的 LAH (730mg, 19.210mmol) 反应, 得到 1.2g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0291] 步骤 3: 中间体 (2-噻吩-2-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-7c) 的制备

[0292]



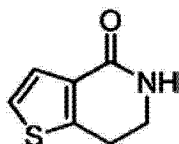
(I-7c)

[0293] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的操作和后处理,使在氯仿 (15mL) 中的 2-噻吩-2-基-乙基胺 (I-7b : 1.2g, 9.448mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.22g, 11.296mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (1.12g, 10.66mmol) 在 0°C 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 100mg 产物 (收率 10%)。

[0294] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.2-7.1 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.9-6.79 (m, 1H), 4.9-4.7 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

[0295] 步骤 4 : 中间体 6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-酮 (I-7d) 的制备

[0296]



(I-7d)

[0297] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的操作和后处理,使在 POCl_3 (10mL) 中的 (2-噻吩-2-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-7c : 800mg, 3.50887mmol) 与 P_2O_5 (996mg, 7.0175mmol) 反应。将所得混合物在 110°C 下搅拌 4 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化,得到 180mg 产物 (收率 33.5%)。

[0298] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.45 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.9-5.7 (br s, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.1 (t, 2H)

[0299] LCMS 纯度 : 98.63%, m/z = 154.1 (M+1)

[0300] 5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-酮 (7A) 的制备

[0301] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-酮 (I-7d : 100mg, 0.6527mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (171.5mg, 0.7832mmol)、1,4-二噁烷 (20mL)、碘化亚铜 (9.7mg, 0.0652mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (27.8mg, 0.1958mmol) 和磷酸钾 (346.3mg, 1.6318mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化,得到 90mg 产物 (收率 56.2%)。

[0302] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : δ 8.61-8.30 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.44-7.28 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.2 (s, 3H)

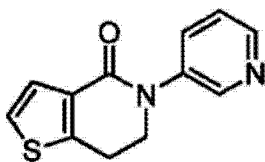
[0303] LCMS 纯度 : 94.19%, m/z = 244.9 (M+1)

[0304] HPLC : 94.16%

[0305] 实施例 8

[0306] 5-吡啶-3-基-6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-酮 (8A) 的制备 :

[0307]



(8A)

[0308] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-7d:80mg,0.5221mmol) 与 3-溴-吡啶 (99mg,0.6266mmol)、1,4-二噻烷 (15mL)、碘化亚铜 (9.9mg,0.05221mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (22.2mg,0.15667mmol) 和磷酸钾 (277.1mg,1.3054mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 60mg 产物 (收率 50%)。

[0309] ^1H NMR(DMSO- D_6 , 300MHz): δ 9.03-8.21 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.64-7.16 (m, 3H), 4.25-3.96 (t, 2H), 3.40-3.15 (t, 2H)

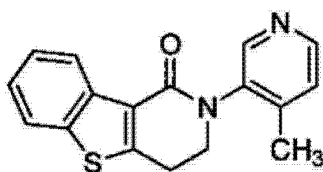
[0310] LCMS 纯度:97.99%, m/z = 231.0 (M+1)

[0311] HPLC:98.24%

[0312] 实施例 9

[0313] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (9A) 的制备:

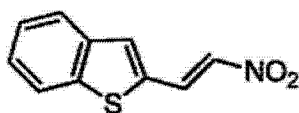
[0314]



(9A)

[0315] 步骤 1: 中间体 2-(2-硝基乙烯基)-苯并[b]噻吩 (I-9a) 的制备

[0316]



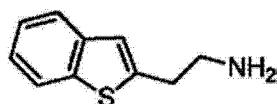
(I-9a)

[0317] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应操作和后处理,使在乙醇 (100mL) 中的苯并[b]噻吩-2-甲醛 (2.1g,0.012mol) 与硝基甲烷 (0.7mL,0.012mol) 和 10N NaOH (0.51g,0.012mol) 反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时,得到 2.1g 产物 (收率 84%)。

[0318] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 8.30-8.19 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 3H)

[0319] 步骤 2: 中间体 2-苯并[b]噻吩-2-基-乙基胺 (I-9b) 的制备

[0320]



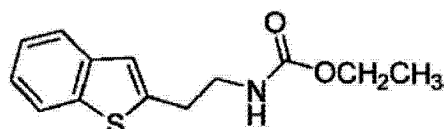
(I-9b)

[0321] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理,使在干燥 THF (30mL) 中的 2-(2-硝基-乙烯基)-苯并[b]噻吩 (I-9a; 2.1g, 0.010mol) 与在干燥 THF (20mL) 中的 LAH (0.81g, 0.021mol) 反应,得到 1.6g 产物 (收率 87.91%)。

[0322] LCMS :m/z = 178.0 (M+1)

[0323] 步骤 3: 中间体 (2-苯并[b]噻吩-2-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-9c) 的制备

[0324]



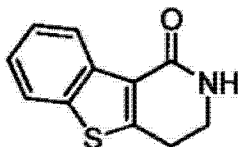
(I-9c)

[0325] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的操作和后处理,使在氯仿 (30mL) 中的 2-苯并[b]噻吩-2-基-乙基胺 (I-9b; 1.6g, 0.0090mol) 与氯甲酸乙酯 (1.17g, 0.010mol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (1.13g, 0.010mol) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (8% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.2g 产物 (收率 54.5%)。

[0326] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.86-7.62 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.0-4.7 (br s, 1H), 4.30-3.98 (q, 2H), 3.7-3.4 (q, 2H), 3.1 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

[0327] 步骤 4: 中间体 3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (I-9d) 的制备

[0328]



(I-9d)

[0329] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的操作和后处理,使在 POCl₃ (15mL) 中的 (2-苯并[b]噻吩-2-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-9c; 1.1g, 0.028mol) 与 P₂O₅ (1.37g, 0.0097mol) 反应。将所得混合物在 105℃ 下搅拌 3 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 0.15g 产物 (收率 16.88%)。

[0330] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.62 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.59-7.30 (m, 2H), 5.90-5.65 (br s, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.18 (t, 2H)

[0331] LCMS 纯度 :95.05%, m/z-204.0 (M+1)

[0332] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (9A) 的制备

[0333] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (I-9d; 0.15g, 0.0007mol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.178g, 0.0008mol)、

1,4-二噁烷 (50mL)、碘化亚铜 (0.014g, 0.00007mol)、反式-1,2-二氨基环己烷 (0.03g, 0.0002mol) 和磷酸钾 (0.39g, 0.0018mol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 90mg 产物 (收率 39.13%)。

[0334] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.52-7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.3-4.1 (m, 1H), 4.0-3.84 (m, 1H), 3.50-3.28 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

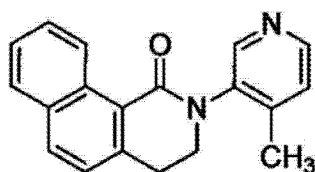
[0335] LCMS 纯度: 99.56%, $m/z = 295.0$ (M+1)

[0336] HPLC: 98.59%

[0337] 实施例 10

[0338] 2-4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[h]异喹啉-1-酮 (10A) 的制备:

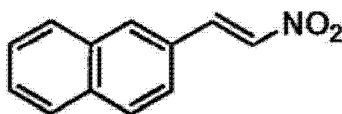
[0339]



(10A)

[0340] 步骤 1: 中间体 2-(2-硝基-乙烯基)-萘 (I-10a) 的制备

[0341]



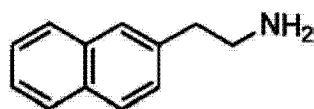
(I-10a)

[0342] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在乙醇 (35mL) 中的萘-2-甲醛 (3g, 19.20mmol) 与硝基甲烷 (1.17g, 19.49mmol) 和 10N NaOH (0.807g, 20.17mmol) 反应。将所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 得到 3.2g 产物 (收率 84.21%)。

[0343] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.28-8.10 (m, 1H), 8.10-7.99 (br s, 1H), 7.98-7.79 (m, 3H), 7.98-7.45 (m, 4H)

[0344] 步骤 2: 中间体 2-萘-2-基-乙基胺 (I-10b) 的制备

[0345]



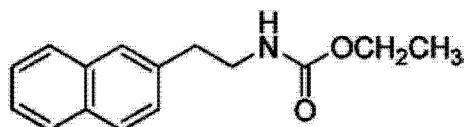
(I-10b)

[0346] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (15mL) 中的 2-(2-硝基-乙烯基)-萘 (I-10a: 3g, 15.00mmol) 与在干燥 THF (15mL) 中 LAH (1.14g, 30.00mmol) 反应, 得到 3.2g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0347] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.94-7.70 (m, 3H), 7.70-7.58 (s, 1H), 7.58-7.30 (m, 3H), 3.04 (t, 2H), 2.9 (t, 2H)

[0348] 步骤 3: 中间体 (2-萘-2-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-10c) 的制备

[0349]



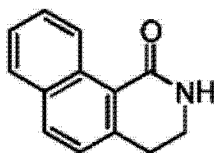
(I-10c)

[0350] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的操作和后处理,使在氯仿 (25mL) 中的 2-萘-2-基-乙基胺 (I-10b:2.4g,14.03mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.8g,16.75mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (1.76g,16.75mmol) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.4g 产物 (收率 41.17%)。

[0351] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ 7.99-7.71 (m,3H),7.65 (s,1H),7.56-7.28 (m,3H),4.85-4.49 (br s,1H),4.1 (q,2H),3.5 (q,2H),3.0 (t,2H),1.21 (t,3H)

[0352] 步骤 4: 中间体 3,4-二氢-2H-苯并[h]异喹啉-1-酮 (I-10d) 的制备

[0353]



(I-10d)

[0354] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的操作和后处理,使在 POCl_3 (16mL) 中的 (2-萘-2-基-乙基)-氨基甲酸乙酯 (I-10c:1.3g,5.349mmol) 与 P_2O_5 (1.58g,11.205mmol) 反应。将所得混合物在 110℃ 下搅拌 3 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 415mg 产物 (收率 40%)。

[0355] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ 9.4 (d,1H),8.06-7.75 (m,2H),7.69-7.40 (m,2H),7.33 (d,1H),6.5-6.26 (br s,1H),3.68-3.48 (m,2H),3.12 (t,2H)

[0356] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[h]异喹啉-1-酮 (10A) 的制备

[0357] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 3,4-二氢-2H-苯并[h]异喹啉-1-酮 (I-10d:200mg,1.015mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (266mg,1.214mmol)、1,4-二噁烷 (15mL)、碘化亚铜 (19mg,0.10mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (43mg,0.302mmol) 和磷酸钾 (538mg,2.53mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化,得到 162mg 产物 (收率 55.47%)。

[0358] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ 9.34 (d,1H),8.69-8.34 (m,2H),8.10-7.74 (m,2H),7.71-7.46 (m,2H),7.45-7.16 (m,2H),4.20-3.93 (m,1H),3.92-3.67 (m,1H),3.50-3.12 (m,2H),2.36 (s,3H)

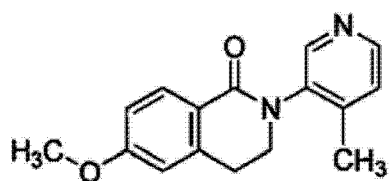
[0359] LCMS 纯度:99.93%, m/z = 288.7 (M+1)

[0360] HPLC:97.65%

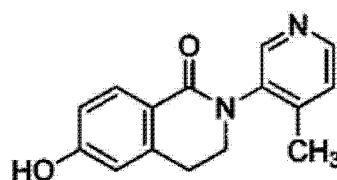
[0361] 实施例 11

[0362] 6-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (11A) 和 6-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (11B) 的制备:

[0363]



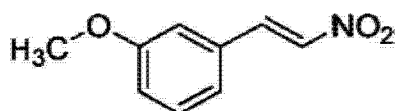
(11A)



(11B)

[0364] 步骤 1: 中间体 1- 甲氧基 -3-(2- 硝基 - 乙烯基) - 苯 (I-11a) 的制备

[0365]



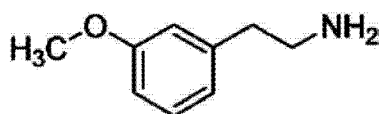
(I-11a)

[0366] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在乙醇 (160mL) 中的 3- 甲氧基 - 苯甲醛 (16.0g, 118.518mmol) 与硝基甲烷 (7.0mL, 118.518mmol) 和 10N NaOH (4.7g, 118.518mmol) 反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 4 小时, 得到 10.5g 产物 (收率 49%)。

[0367] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.1-7.9 (d, 1H), 7.7-7.5 (d, 1H), 7.49-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)

[0368] 步骤 2: 中间体 2-(3- 甲氧基 - 苯基) - 乙基胺 (I-11b) 的制备

[0369]



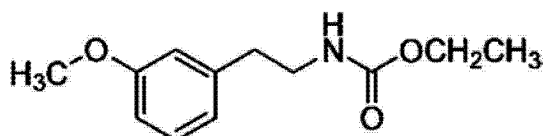
(I-11b)

[0370] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (110mL) 中的 1- 甲氧基 -3-(2- 硝基 - 乙烯基) - 苯 (I-11a: 10.5g, 58.659mmol) 与 LAH (6.68g, 175.97mmol) 反应, 得到 6.5g 产物 (收率 73%)。

[0371] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.32-7.00 (m, 2H), 6.86-6.54 (m, 4H), 3.90-3.55 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)

[0372] 步骤 3: 中间体 [2-(3- 甲氧基 - 苯基) - 乙基] - 氨基甲酸乙酯 (I-11c) 的制备

[0373]



(I-11c)

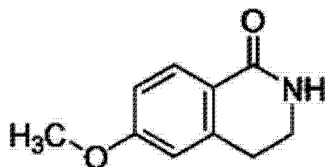
[0374] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的操作和后处理, 使在氯仿 (65mL) 中的 2-(3- 甲氧基 - 苯基) - 乙基胺 (I-11b: 6.5g, 43.046mmol) 与氯甲酸乙酯 (4.91mL, 51.655mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (65mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6.2g 产物 (收率

68%)。

[0375] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.43-7.10 (m, 1H), 6.92-6.52 (m, 3H), 4.89-4.55 (m, 1H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.56-3.29 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.4-1.1 (m, 3H)

[0376] 步骤4: 中间体 6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-11d) 的制备

[0377]



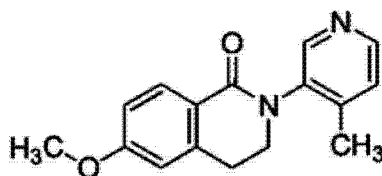
(I-11d)

[0378] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的操作和后处理, 使在 POCl_3 (62mL) 中的 [2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-11c : 6.2g, 29.5238mmol) 与 P_2O_5 (8.38g, 59.047mmol) 反应。将所得混合物在 120°C 下 搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 0.400g 产物 (收率 7.6%)。

[0379] LCMS 纯度 : 100%, $m/z = 178.0$ (M+1)

[0380] 6-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (11A) 的制备:

[0381]



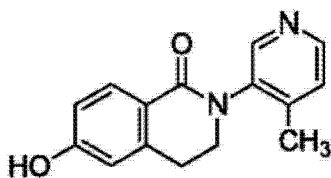
(11A)

[0382] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 6-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-11d : 0.400g, 2.2471mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.492g, 2.2471mmol)、1,4-二噁烷 (40mL)、碘化亚铜 (0.042g, 0.2247mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.095g, 0.6741mmol) 和磷酸钾 (1.190g, 5.6177mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.320g 产物 (收率 53%)。

[0383] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.51-8.36 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.9 (dd, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.3-3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

[0384] 6-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (11B) 的制备

[0385]



(11B)

[0386] 在 -78°C 下,在氮气氛下,历经 5 分钟,将三溴化硼 (0.68mL, 0.6715mmol) 滴加到 6-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (11A: 0.120g, 0.4477mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。用 TLC (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。观察到未反应的起始材料后,再加入 1.5 当量三溴化硼 (0.68mL, 0.6715mmol) 并在室温下再继续搅拌 3 小时。向反应混合物中加入甲醇和饱和 NaHCO_3 并用 DCM 稀释。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,然后用制备型 TLC 纯化,得到 0.011g 产物 (收率 9.7%)。

[0387] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.60-8.31 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.4-7.1 (m, 1H), 6.91-6.58 (m, 2H), 4.11-3.86 (m, 1H), 3.86-3.62 (m, 1H), 3.5 (s, 1H), 3.30-2.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

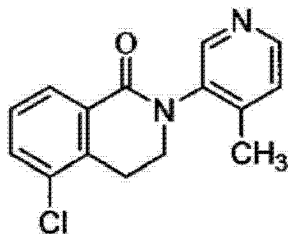
[0388] LCMS 纯度: 100%, $m/z = 255.0$ (M+1)

[0389] HPLC: 94.53%

[0390] 实施例 12

[0391] 5-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (12A) 的制备:

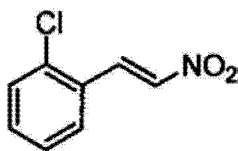
[0392]



(12A)

[0393] 步骤 1: 中间体 1-氯-2-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-12a) 的制备

[0394]



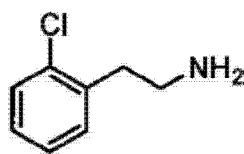
(I-12a)

[0395] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应操作和后处理,使在乙醇 (161mL) 中的 2-氯-苯甲醛 (5g, 35.7142mmol) 与硝基甲烷 (1.93mL, 35.7142mmol) 和 10N NaOH (1.35g, 33.9607mmol) 反应。将所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时,得到 4.5g 产物 (收率 75.73%)。

[0396] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.4 (d, 1H), 7.72-7.27 (m, 5H)

[0397] 步骤 2: 中间体 2-(2-氯-苯基)-乙基胺 (I-12b) 的制备

[0398]

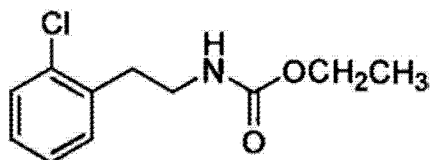


(I-12b)

[0399] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (50mL) 中的 1-氯-2-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-12a: 4.5g, 24.5901mmol) 与在干燥 THF (50mL) 中的 LAH (1.86g, 49.1803mmol) 反应, 得到 2.6g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0400] 步骤 3: 中间体 [2-(2-氯-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-12c) 的制备

[0401]



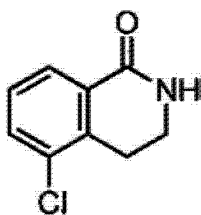
(I-12c)

[0402] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述类似的操作和后处理, 使在氯仿 (30mL) 中的 2-(2-氯-苯基)-乙基胺 (I-12b: 3g, 0.0193mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.50g, 0.023mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (30mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在 5℃ 下搅拌 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 1.62g 产物 (收率 37.2%)。

[0403] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.44-7.08 (m, 4H), 4.85-4.57 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.92 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

[0404] 步骤 4: 中间体 5-氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-12d) 的制备

[0405]



(I-12d)

[0406] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的操作和后处理, 使在 POCl₃ (14mL) 中的 [2-(2-氯-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-12c: 1.4g, 6.167mmol) 与 P₂O₅ (1.75g, 12.334mmol) 反应。将所得混合物加热至回流达 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 100mg 产物 (收率 9%)。

[0407] LCMS: m/z = 182.1 (M+1)

[0408] 5-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (12A) 的制备:

[0409] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 5-氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

(I-12d:100mg,0.552mmol)与3-碘-4-甲基-吡啶(121mg,0.552mmol)、1,4-二噁烷(6mL)、碘化亚铜(10.5mg,0.0552mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺(23.51mg,0.165mmol)和磷酸钾(190.44mg,1.38mmol)反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法(35%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到28mg产物(收率18%)。

[0410] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ 8.66-8.34(m,2H),8.1(d,1H),7.58(d,1H),7.36(t,1H),7.25(s,1H),4.15-3.98(m,1H),3.93-3.72(m,1H),3.45-3.20(m,2H),2.3(s,3H)

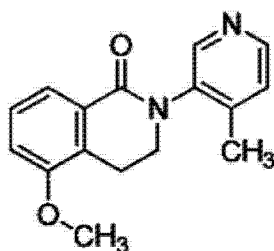
[0411] LCMS 纯度:84.87%, m/z = 273.0(M+1)

[0412] HPLC:88.42%

[0413] 实施例13

[0414] 5-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(13A)的制备:

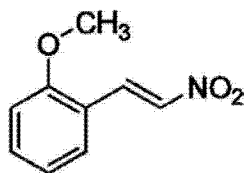
[0415]



(13A)

[0416] 步骤1:中间体1-甲氧基-2-(2-硝基-乙烯基)-苯(I-13a)的制备

[0417]



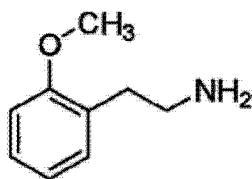
(I-13a)

[0418] 使用与实施例1的步骤1中所述相同的反应操作和后处理,使在乙醇(166mL)中的2-甲氧基-苯甲醛(5g,36.7242mmol)与硝基甲烷(1.98mL,36.7242mmol)和10N NaOH(1.39g,34.9602mmol)反应。将所得混合物在0℃下搅拌1小时,得到4.5g产物(收率83.89%)。

[0419] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz): δ 8.14(d,1H),7.88(d,1H),7.60-7.34(m,2H),7.18-6.84(m,2H),4.0(s,3H)

[0420] 步骤2:中间体2-(2-甲氧基-苯基)-乙基胺(I-13b)的制备

[0421]

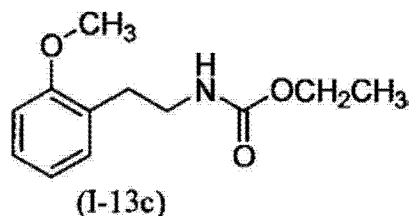


(I-13b)

[0422] 使用与实施例 1 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理,使在干燥 THF (50mL) 中的 1-甲氢基-2-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-13a:4.5g, 25.1396mmol) 与在干燥 THF (50mL) 中的 LAH (1.91g, 50.2793mmol) 反应,得到 2.7g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0423] 步骤 3: 中间体 [2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-13c) 的制备

[0424]

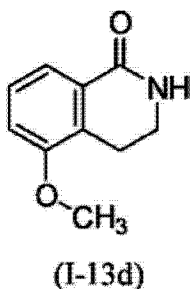


[0425] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使在氯仿 (30mL) 中的 2-(2-甲氧基-苯基)-乙基胺 (I-13b:3g, 0.019mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.57g, 0.023mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (30mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在 5℃ 下搅拌 1.30 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (8% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.02g 产物 (收率 25.2%)。

[0426] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.34-7.10 (m, 2H), 7.00-6.78 (m, 2H), 4.90-4.68 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

[0427] 步骤 4: 中间体 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-13d) 的制备

[0428]



[0429] 使用与实施例 1 的步骤 4 所述相同的操作和后处理,使在 POCl₃ (5mL) 中的 [2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-1-氨基甲酸乙酯 (I-13c:0.9g, 0.0040mmol) 与 P₂O₅ (1.19g, 0.0084mmol) 反应。将所得混合物在 110℃ 下搅拌 3 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化,得到 90mg 产物 (收率 12.8%)。

[0430] LCMS 纯度: 100%, m/z = 178.1 (M+1)

[0431] 5-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (13A) 的制备

[0432] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-13d:0.09g, 0.5mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.133g, 0.0006mol)、1,4-二噁烷 (30mL)、碘化亚铜 (0.0096g, 0.05mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.021g, 0.13mmol) 和磷酸钾 (0.269g, 0.0012mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,然后用制备型 TLC 纯化,得到 5mg 产物 (收率 38.46%)。

[0433] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.70-8.25 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.32-3.02 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

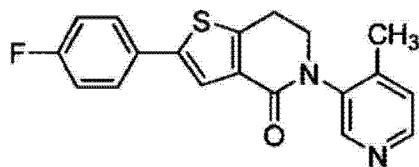
[0434] LCMS 纯度 :87.32%, $m/z = 269.1 (M+1)$

[0435] HPLC :87.69%

[0436] 实施例 14

[0437] 2-(4-氟-苯基)-5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (14A) 的制备:

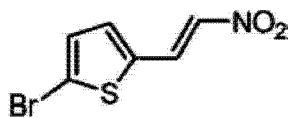
[0438]



(14A)

[0439] 步骤 1: 中间体 2-溴-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-14a) 的制备

[0440]



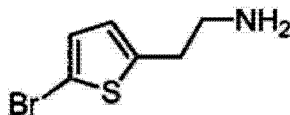
(I-14a)

[0441] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应条件和后处理, 使在乙醇 (100mL) 中的 5-溴-噻吩-2-甲醛 (5g, 26.17mmol) 与硝基甲烷 (1.4mL, 26.17mmol) 和 10N NaOH (1.4mL, 27.47mmol) 反应, 得到 3g 产物 (收率 48.99%)。

[0442] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.04 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31-7.06 (m, 2H)

[0443] 步骤 2: 中间体 2-(5-溴-噻吩-2-基)-乙基胺 (I-14b) 的制备

[0444]



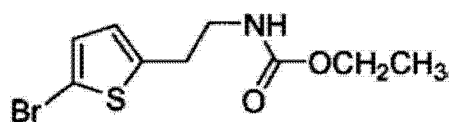
(I-14b)

[0445] 在氮气氛围下, 历经 10 分钟, 将干燥 THF (30mL) 和三甲基氯硅烷 (12.42mL, 98.24mmol) 滴加到 LiBH_4 (1.128g, 51.28mmol) 中。然后历经 20 分钟滴加在干燥 THF (30mL) 中的 2-溴-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-14a: 3g, 12.82mmol), 将所得混合物在室温下搅拌 48 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物用甲醇淬灭并浓缩, 得到 6.2g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0446] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 9.0-8.5 (br s, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.28-3.06 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 2H)

[0447] 步骤 3: 中间体 [2-(5-溴-噻吩-2-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-14c) 的制备

[0448]



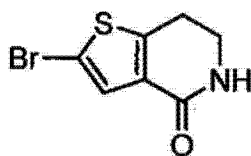
(I-14c)

[0449] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使 DCM(30mL) 中的 2-(5-溴-噻吩-2-基)-乙基胺 (I-14b:2.64g,12.81mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.53mL, 16.01mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (30mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 2.7g 产物 (收率 66.17%)。

[0450] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 6.88(d, 1H), 6.58(d, 1H), 4.95-4.61(br s, 1H), 4.1(q, 2H), 3.4(q, 2H), 2.94(t, 2H), 1.22(t, 3H)

[0451] 步骤 4: 中间体 2-溴-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-14d) 的制备

[0452]



(I-14d)

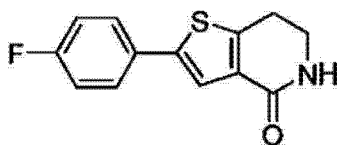
[0453] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的反应条件和后处理,使在 POCl_3 (20mL) 中的 [2-(5-溴-噻吩-2-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-14c:2.7g,9.8mmol) 与 P_2O_5 (2.7g, 19.64mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (0.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 850mg 产物 (收率 37.56%)。

[0454] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.39(s, 1H), 6.10-5.95(br s, 1H), 3.76-3.52(m, 2H), 3.0(t, 2H)

[0455] LCMS 纯度:99.14%, $m/z = 233.9$ (M+2)

[0456] 步骤 5: 中间体 2-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-14e) 的制备

[0457]



(I-14e)

[0458] 在连续的氩净化下,将 (4-氟-苯基)-二羟基-硼烷 (232mg,1.66mmol) 加入到搅拌着的 2-溴-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-14d:300mg,1.38mmol) 和 Na_2CO_3 (211.8mg,2.0175mmol) 在甲苯 (20mL) 和水 (3mL) 中的混悬液中。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (159mg,0.138mmol),将所得混合物在 100℃ 下搅拌过夜。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。过滤反应混合物;将滤液用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 300mg 产物 (收率 88%)。

[0459] LCMS 纯度 :94.98%, $m/z = 248.0 (M+1)$

[0460] 2-(4-氟-苯基)-5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (14A) 的制备

[0461] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 2-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-14e:150mg,0.61mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (133mg,0.61mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (11.6mg,0.061mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (25.98mg,0.183mmol) 和磷酸钾 (323.3mg,1.525mmol) 反应,得到粗产物,将其用 6N HCl 处理并过滤。将残余物用乙酸乙酯洗涤,用 NaHCO₃ 溶液中和并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩,得到 30mg 产物 (收率 14.56%)。

[0462] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 8.56-8.34(m,2H),7.68-7.46(m,3H),7.25(s,1H),7.18-7.02(t,2H),4.30-4.02(m,1H),4.00-3.74(m,1H),3.42-3.04(m,2H),2.32(s,3H)

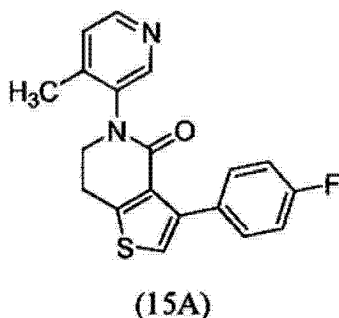
[0463] LCMS 纯度 :100%, $m/z = 339.1 (M+1)$

[0464] HPLC :86.14%

[0465] 实施例 15

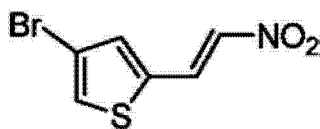
[0466] 3-(4-氟-苯基)-5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (15A) 的制备:

[0467]



[0468] 步骤 1: 中间体 4-溴-2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (I-15a) 的制备

[0469]

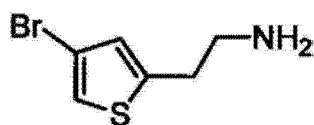


[0470] 使用与实施例 1 的步骤 1 中所述类似的反应条件和后处理,使在乙醇 (100mL) 中的 4-溴-噻吩-2-甲醛 (5g,0.02617mmol) 与硝基甲烷 (1.7mL,0.0327mmol) 和 10N NaOH(1.09g,0.274mmol) 反应,得到 5g 产物 (收率 81.9%)。

[0471] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 8.04(d,1H),7.52-7.40(m,2H),7.34(s,1H)

[0472] 步骤 2: 中间体 2-(4-溴-噻吩-2-基)-乙基胺 (I-15b) 的制备

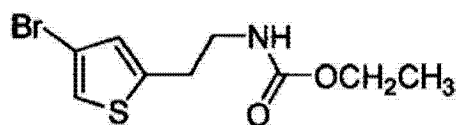
[0473]



(I-15b)

[0474] 使用与实施例 14 的步骤 2 中所述类似的反应条件和后处理,使在干燥 THF (150mL) 中的 4-溴-2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩 (5g, 21.367mmol) 与 LiBH_4 (1.86g, 85.470mmol)、三甲基氯硅烷 (21.6mL, 170.576mmol) 反应,得到 4.4g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0475] 步骤 3: 中间体 [2-(4-溴-噻吩-2-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-15c) 的制备
[0476]



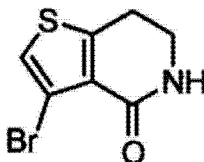
(I-15c)

[0477] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使在氯仿 (50mL) 中的 2-(4-溴-噻吩-2-基)-乙基胺 (I-15b; 4.4g, 0.02125mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.1mL, 0.0265mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (50mL) 反应。将所得混合物在室温下搅拌 4 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 5.5g 产物 (收率 93%)。

[0478] LCMS 纯度: 96.99%, $m/z = 277.8 (M+1)$

[0479] 步骤 4: 中间体 3-溴-6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-酮 (I-15d) 的制备

[0480]



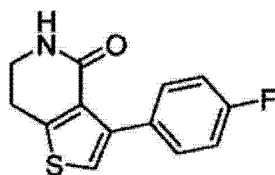
(I-15b)

[0481] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述类似的反应条件和后处理,使在 POCl_3 (60mL) 中的 [2-(4-溴-噻吩-2-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-15c; 6g, 21.73mmol) 与 P_2O_5 (6.217g, 43.782mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化,得到 2.6g 产物 (收率 52%)。

[0482] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.1 (s, 1H), 6.3-5.8 (br s, 1H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.06 (t, 2H)

[0483] 步骤 5: 中间体 3-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-酮 (I-15c) 的制备

[0484]



(I-15c)

[0485] 使用与实施例 3 的步骤 5 中所述类似的反应条件和后处理,使 3-溴-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-15b:300mg,1.293mmol) 与 (4-氟-苯基)-二羟基-硼烷 (217.11mg,1.55mmol)、Pd(PPh₃)₄ (149.4mg,0.1293mmol)、甲苯 (20mL) 和水 (3mL) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化,得到 300mg 产物 (收率 47.02%)。

[0486] LCMS 纯度:100%, m/z = 247.8 (M+1)

[0487] 3-(4-氟-苯基)-5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (15A) 的制备

[0488] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 3-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (I-15c:150mg,0.61mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (133mg,0.61mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (11.6mg,0.061mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (25.98mg,0.183mmol) 和磷酸钾 (323.3mg,1.525mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化,得到 35mg 产物 (收率 17.5%)。

[0489] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.60-8.08 (m, 2H), 7.68-7.36 (m, 2H), 7.34-6.80 (m, 4H), 4.35-4.05 (m, 1H), 4.03-3.70 (m, 1H), 3.50-3.09 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

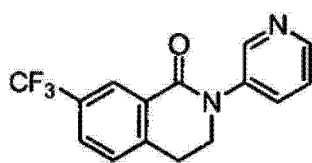
[0490] LCMS 纯度:98.57%, m/z = 339.0 (M+1)

[0491] HPLC:90.12%

[0492] 实施例 16

[0493] 2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (16A) 的制备:

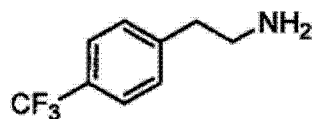
[0494]



(16A)

[0495] 步骤 1: 中间体 2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-16a) 的制备

[0496]



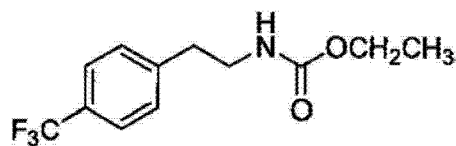
(I-16a)

[0497] 将在氨的甲醇溶液 (50mL) 中的 (4-三氟甲基-苯基)-乙腈 (2g,10.81mmol) 加入到位于帕尔氢化器中的在甲醇中的阮内镍 (400mg) 中。将烧瓶在 50PSI 下搅拌过夜。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 监测反应。将反应混合物用 celite 床过滤并将滤液减压干

燥,得到 2g 产物 (收率 97.89%)。

[0498] LCMS 纯度 :98.73%, $m/z = 190.0 (M+1)$

[0499] 步骤 2: 中间体 [2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-16b) 的制备
[0500]

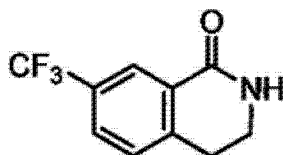


(I-16b)

[0501] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使在氯仿 (20mL) 中的 2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-16a:2g, 10.58mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.37g, 12.698mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (20mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟,得到 2.7g 产物 (收率 97.79%)。

[0502] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : δ 7.78-7.56 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 3.95 (q, 2H), 3.23 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

[0503] 步骤 3: 中间体 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-16c) 的制备
[0504]



(I-16c)

[0505] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述相同的操作和后处理,使在 POCl_3 (15mL) 中的 [2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-16b:2.7g, 10.340mmol) 与 P_2O_5 (2.92g, 20.69mmol) 反应。将所得混合物在 105℃ 下搅拌 2 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 450mg 产物 (收率 20.24%)。

[0506] 2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (16A) 的制备

[0507] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-16c:150mg, 0.698mmol) 与 3-溴-吡啶 (220mg, 1.395mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (13.29mg, 0.0698mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (29.33mg, 0.209mmol) 和磷酸钾 (369.9mg, 1.745mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 45mg 产物 (收率 22.05%)。

[0508] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.82-8.60 (br s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 7.90-7.61 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.25 (t, 2H),

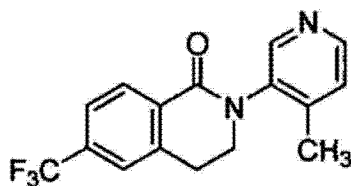
[0509] LCMS 纯度 :97.93%, $m/z = 292.8 (M+1)$

[0510] HPLC :95.2%

[0511] 实施例 17

[0512] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (17A) 的制备:

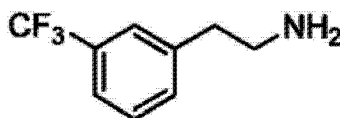
[0513]



(17A)

[0514] 步骤 1: 中间体 2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-17a) 的制备

[0515]



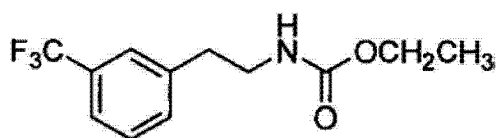
(I-17a)

[0516] 使用实施例 16 的步骤 1 中所述类似的反应条件, 使在氨的甲醇溶液 (50mL) 中的 (3-三氟甲基-苯基)-乙腈 (2g, 10.81mmol) 与阮内镍 (400mg) 反应, 得到 2g 产物 (收率 97.89%)。

[0517] LCMS: $m/z = 189.9 (M+2)$

[0518] 步骤 2: 中间体 [2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-17b) 的制备

[0519]



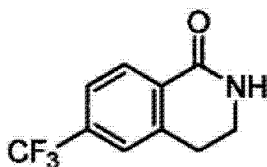
(I-17b)

[0520] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理, 使在氯仿 (25mL) 中的 2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-17a: 2g, 10.58mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.37g, 12.698mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (20mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟, 得到 2.7g 产物 (收率 97.79%)。

[0521] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 7.70-7.42 (m, 4H), 7.2 (t, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.22 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.1 (t, 3H)

[0522] 步骤 3: 中间体 6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-17c) 的制备

[0523]



(I-17c)

[0524] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述相同的操作和后处理, 使在 POCl_3 (15mL) 中的 [2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-17b: 2.7g, 10.34mmol) 与 P_2O_5 (2.9g, 20.68mmol) 反应。将所得混合物在 105℃ 下搅拌 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 350mg 产物 (收率 15.74%)。

[0525] ^1H NMR(DMSO- D_6 , 300MHz) : δ 7.63-7.40 (m, 3H), 5.9 (t, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.65 (t, 2H)

[0526] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(17A)的制备

[0527] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-17c:150mg, 0.698mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (152.8mg, 0.698mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (13.3mg, 0.0698mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (29.73mg, 0.209mmol) 和磷酸钾 (369.94mg, 1.745mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 20mg 产物 (收率 9.38%)。

[0528] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.58-8.40 (br s, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 4.20-3.96 (m, 1H), 3.93-3.71 (m, 1H), 3.40-3.13 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

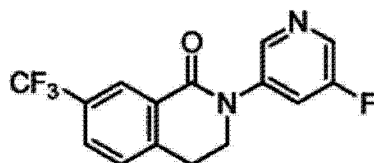
[0529] LCMS 纯度 :73.88%, $m/z = 307.0$ (M+1)

[0530] HPLC :87.41%

[0531] 实施例 18

[0532] 2-(5-氟-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(18A)的制备:

[0533]



(18A)

[0534] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-16c:90mg, 0.419mmol) 与 3-溴-5-氟-吡啶 (73.67mg, 0.419mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (7.98mg, 0.0419mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (17.85mg, 0.126mmol) 和磷酸钾 (222mg, 1.048mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (0.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 35mg 产物 (收率 27.19%)。

[0535] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.7-8.2 (m, 3H), 7.85-7.39 (m, 3H), 4.1 (t, 2H), 3.23 (t, 2H),

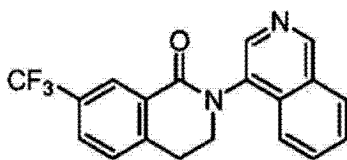
[0536] LCMS 纯度 :84.45%, $m/z = 311.0$ (M+1)

[0537] HPLC :91.17%

[0538] 实施例 19

[0539] 7-三氟甲基-3,4-二氢-[2,4'-]联异喹啉-1-酮(19A)的制备:

[0540]



(19A)

[0541] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-16c:150mg,0.698mmol) 与 4-溴-异喹啉 (145mg,0.698mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (13.29mg,0.0698mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (29.74mg,0.209mmol) 和磷酸钾 (369.94mg,1.745mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 25mg 产物 (收率 10.50%)。

[0542] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 9.45-9.13 (br s, 1H), 8.71-8.31 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 7.95-7.40 (m, 5H), 4.30-4.09 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.55-3.21 (m, 2H)

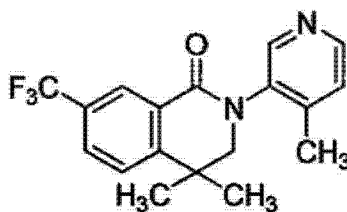
[0543] LCMS 纯度:100%, $m/z = 343.1$ (M+1)

[0544] HPLC:89.17%

[0545] 实施例 20

[0546] 4,4-二甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (20A) 的制备:

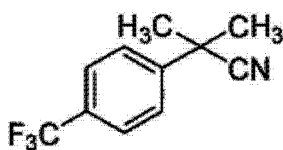
[0547]



(20A)

[0548] 步骤 1: 中间体 2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙腈 (I-20a) 的制备

[0549]



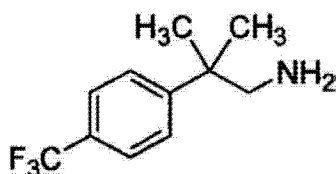
(I-20a)

[0550] 在 0℃ 下,将在 DMF (8.1mL) 中的 (4-三氟甲基-苯基)-乙腈 (1g,5.4010mmol) 加入到搅拌着的 NaH (518.49mg,21.604mmol) 在 DMF (8.1mL) 中的混合物中。然后加入碘甲烷 (3.3mL,54.0102mmol) 并将所得混合物加热至 80℃ 达 3 小时。用 TLC (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水稀释并用乙醚萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到 1.2g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0551] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.80-7.49 (m, 4H), 1.8 (s, 6H)

[0552] 步骤 2: 中间体 2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基胺 (I-20b) 的制备

[0553]



(I-20b)

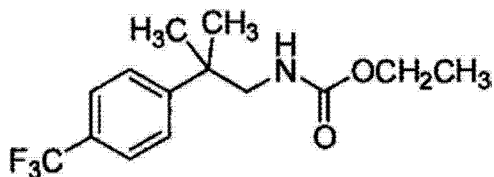
[0554] 使用实施例 16 的步骤 1 中所述类似的反应条件,使在氨的甲醇溶液 (10mL) 中的 2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙腈 (I-20a:1.2g,5.6338mmol) 与阮内镍 (200mg) 反应,得到 1.3g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0555] ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz) : δ 7.90–7.35 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

[0556] LCMS 纯度 :99.43%, m/z = 218.1 (M+1)

[0557] 步骤 3: 中间体 [2-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-丙基]-氨基甲酸乙酯 (I-20c) 的制备

[0558]



(I-20c)

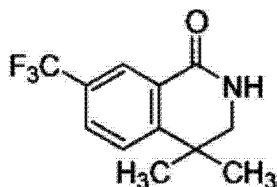
[0559] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使在氯仿 (10mL) 中的 2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基胺 (I-20b:1.3g,5.9907mmol) 与氯甲酸乙酯 (690.3mL, 7.1884mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (5mL) 在 0°C 下反应。将所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.1g 产物 (收率 64.7%)。

[0560] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.76–7.36 (m, 4H), 4.55–4.26 (br s, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.4 (d, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.2 (t, 3H)

[0561] LCMS 纯度 :99.38%, m/z = 290.0 (M+1)

[0562] 步骤 4: 中间体 4,4-二甲基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-20d) 的制备

[0563]



(I-20d)

[0564] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述相同的操作和后处理,使在 POCl_3 (8mL) 中的 [2-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-氨基甲酸乙酯 (I-20c:1.1g,3.8062mmol) 与 P_2O_5 (1.08g,7.6162mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 360mg 产物 (收率 33.3%)。

[0565] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.68-7.30(m, 3H), 3.9(t, 1H), 3.33(d, 2H), 1.3(s, 6H)

[0566] LCMS 纯度 :82.39%, $m/z = 244.1$ (M+1)

[0567] 4,4-二甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (20A) 的制备

[0568] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 4,4-二甲基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-20d :200mg, 0.8230mmol) 与 3-溴-4-甲基-吡啶 (91.9mL, 0.8230mmol)、1,4-二噁烷 (3mL)、碘化亚铜 (15.6mg, 0.0823mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (38.8mL, 0.2469mmol) 和磷酸钾 (436.1mg, 2.0575mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50%乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 15mg 产物 (收率 5.44%)。

[0569] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.6-8.34(m, 3H), 7.9-7.7(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.38-7.14(m, 1H), 3.7(q, 2H), 2.31(s, 3H), 1.53(s, 3H), 1.48(s, 3H)

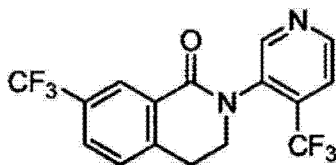
[0570] LCMS 纯度 :98.09%, $m/z = 335.1$ (M+1)

[0571] HPLC :97.31%

[0572] 实施例 21

[0573] 7-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (21A) 的制备 :

[0574]



(21A)

[0575] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-16c :150mg, 0.684mmol) 与 3-溴-4-三氟甲基-吡啶 (154.7mg, 0.684mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (12.96mg, 0.0684mmol)、反式-1,2-二氨基环己烷 (23.39mg, 0.2084mmol) 和磷酸钾 (434.6mg, 2.05mmol) 反应,得到粗产物。用制备型 HPLC 纯化,得到 16mg 产物 (收率 6.5%)。

[0576] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.99-8.60(m, 2H), 8.41(s, 1H), 7.89-7.65(m, 2H), 7.42(d, 1H), 4.19-3.70(m, 2H), 3.55-3.04(m, 2H)

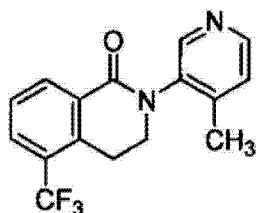
[0577] LCMS 纯度 :99.14%, $m/z = 360.9$ (M+1)

[0578] HPLC :97.47%

[0579] 实施例 22

[0580] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (22A) 的制备 :

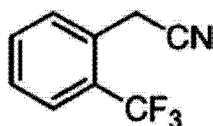
[0581]



(23A)

[0582] 步骤 1: 中间体 (2-三氟甲基-苯基)-乙腈 (I-22a) 的制备

[0583]



(I-22a)

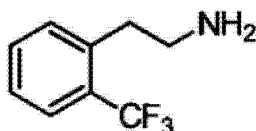
[0584] 将 1-溴甲基-2-三氟甲基-苯 (3.5g, 14.641mmol) 在 DMSO (18mL) 中的溶液和氰化钠 (1.076g, 21.962mmol) 放到烧瓶中, 将该烧瓶加热至 90℃ 达 3 小时。用 TLC (2% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 2.4g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0585] FTIR 表明在 2254.10cm⁻¹ 存在 CN 基团。

[0586] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.82-7.34 (m, 4H), 4.0 (s, 2H)

[0587] 步骤 2: 中间体 2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-22b) 的制备

[0588]



(I-22b)

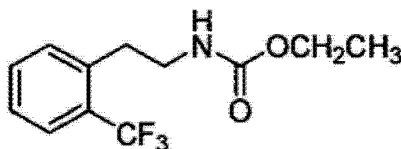
[0589] 使用实施例 16 的步骤 1 中所述类似的反应条件, 使在氨的甲醇溶液 (10mL) 中的 (2-三氟甲基-苯基)-乙腈 (I-22a: 2.4g) 与阮内镍 (5g) 和甲醇 (30mL) 反应, 得到 1.1g 产物 (收率 44%)。

[0590] ¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz): δ 7.76-7.28 (m, 4H), 2.98-2.62 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 2H)

[0591] LCMS 纯度: 99.66%, m/z = 189.9 (M+1)

[0592] 步骤 3: 中间体 [2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-22c) 的制备

[0593]



(I-22c)

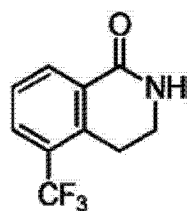
[0594] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理, 使在氯仿 (11mL) 中的 2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (1.1g, 5.820mmol) 与氯甲酸乙酯 (0.66mL, 6.984mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (11mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时, 得到 1.2g 产物

(收率 79%)。

[0595] LCMS 纯度 :80.69%, $m/z = 261.8 (M+1)$

[0596] 步骤 4 : 中间体 5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-22d) 的制备

[0597]



(I-22d)

[0598] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述相同的操作和后处理, 使在 POCl_3 (13mL) 中的 [2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-22c : 1.2g, 4.5977mmol) 与 P_2O_5 (1.3g, 9.195mmol) 反应。将所得混合物在 115℃ 下搅拌 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.090g 产物 (收率 9.1%)。

[0599] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.32 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.4-6.2 (br s, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 3.2 (t, 2H)

[0600] LCMS 纯度 :100%, $m/z = 216.1 (M+1)$

[0601] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (22A) 的制备

[0602] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-22d : 0.090g, 0.4186mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.091g, 0.4186mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (0.007g, 0.04186mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.017g, 0.1255mmol) 和磷酸钾 (0.221g, 1.0465mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.031g 产物 (收率 24%)。

[0603] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.56-8.46 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.20-3.95 (m, 1H), 3.94-3.62 (m, 1H), 3.50-3.29 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

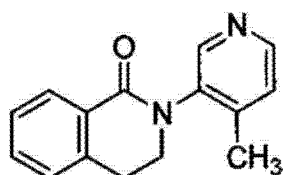
[0604] LCMS 纯度 :81.17%, $m/z = 307.0 (M+1)$

[0605] HPLC :95.25%

[0606] 实施例 23

[0607] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (23A) 的制备 :

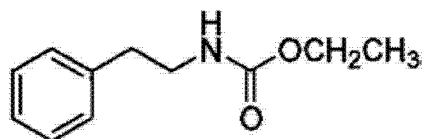
[0608]



(23A)

[0609] 步骤 1 : 中间体苯乙基-氨基甲酸乙酯 (I-23a) 的制备

[0610]



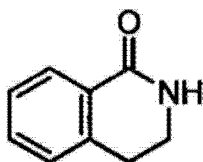
(I-23a)

[0611] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使在氯仿 (60mL) 中的苯乙基胺 (7g, 57.7653mmol) 与氯甲酸乙酯 (6.6mL, 69.3183mmol) 和 $2\text{NNa}_2\text{CO}_3$ 溶液 (30mL) 在 0°C 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 9g 产物 (收率 81%)。

[0612] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.5–6.95 (m, 5H), 4.85–4.48 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

[0613] 步骤 2 : 中间体 3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-23b) 的制备

[0614]



(I-23b)

[0615] 将苯乙基-氨基甲酸乙酯 (I-23a : 9g, 46.875mmol) 和多磷酸 (187.5g) 放到烧瓶中,将该烧瓶加热至 120°C 达 4 小时。用 TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物在冷水和乙酸乙酯之间分配。将所得混合物在 115°C 下搅拌 2 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 0.090g 产物 (收率 9.1%)。

[0616] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.16–7.92 (m, 1H), 7.56–6.80 (m, 4H), 3.70–3.46 (m, 2H), 2.96 (t, 2H)

[0617] LCMS 纯度 : 100%, $m/z = 148.0$ (M+1)

[0618] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (23A) 的制备

[0619] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-23b : 150mg, 1.0204mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (223.4mg, 1.0204mmol)、1,4-二噁烷 (3mL)、碘化亚铜 (19.4mg, 0.1020mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (48.1mL, 0.3061mmol) 和磷酸钾 (540.8mg, 2.551mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 85mg 产物 (收率 35%)。

[0620] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.54–8.38 (m, 2H), 8.22–8.08 (m, 1H), 7.60–7.34 (m, 2H), 7.34–7.19 (m, 2H), 4.15–3.95 (m, 1H), 3.9–3.7 (m, 1H), 3.40–3.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

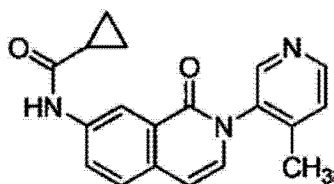
[0621] LCMS 纯度 : 90.25%, $m/z = 239.1$ (M+1)

[0622] HPLC : 91.99%

[0623] 实施例 24

[0624] 环丙烷甲酸 [2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-7-基]-酰胺 (24A) 的制备 :

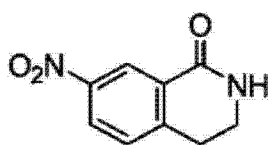
[0625]



(24A)

[0626] 步骤 1: 中间体 7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-24a) 的制备

[0627]



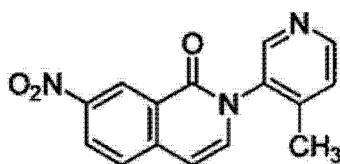
(I-24a)

[0628] 在 0 °C 下, 将 KNO₃ (348mg, 3.7414mmol) 加入到 3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-23b: 500mg, 3.4013mmol) 在浓 H₂SO₄ (10.2mL) 中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。用 TLC (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将浓缩物用乙醚结晶, 得到 400mg 产物 (收率 61.2%)。

[0629] ¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.60-8.48 (m, 1H), 8.40-8.24 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.05 (t, 2H)

[0630] 中间体 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-硝基-2H-异喹啉-1-酮 (I-24b) 的制备

[0631]



(I-24b)

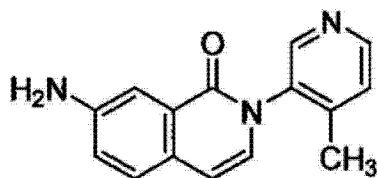
[0632] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-24a: 400mg, 2.0833mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (456.2mg, 2.0833mmol)、1,4-二噁烷 (4.1mL)、碘化亚铜 (39.6mg, 0.2083mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (88.7mg, 0.6249mmol) 和磷酸钾 (1.1g, 5.2082mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 140mg 产物 (收率 23.9%)。

[0633] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 9.40-9.22 (m, 1H), 8.76-8.42 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 2.22 (s, 3H)

[0634] LCMS 纯度: 97.75%, m/z = 281.9 (M+1)

[0635] 中间体 7-氨基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-2H-异喹啉-1-酮 I-24c 的制备:

[0636]



(I-24c)

[0637] 在氮气氛下,将10% Pd-C(20mg)加入到2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-硝基-2H-异喹啉-1-酮 (I-24b:140mg,0.4982mmol) 在甲醇(8mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下在帕尔氢化器中氢化3.30小时。用TLC(5%甲醇的CHCl₃溶液)监测反应。将反应混合物过滤;将滤液浓缩并干燥,得到100mg产物(收率79.9%)。

[0638] ¹H NMR(DMSO-D₆,300MHz): δ 8.62-8.37(m,2H),7.57-7.30(m,3H),7.19-6.92(m,2H),6.55(d,1H),5.64(s,2H),2.1(s,3H)

[0639] LCMS 纯度:98.54%,m/z = 251.8(M+1)

[0640] 环丙烷甲酸[2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-7-基]-酰胺(24A)的制备:

[0641] 在0℃下,将TEA(25.1mL,0.1792mmol)和环丙烷甲酰氯(12mL,0.1314mmol)加入到7-氨基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-2H-异喹啉-1-酮 (I-24c:30mg,0.1195mmol) 的溶液中。将所得反应混合物在0℃下搅拌30分钟。用TLC(100%乙酸乙酯)监测反应。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法(70%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到10mg产物(收率26.2%)。

[0642] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 8.66-8.40(m,3H),8.36-8.12(m,2H),7.6(d,1H),7.40-7.29(m,1H),6.93(d,1H),6.63(d,1H),2.22(s,3H),1.14-1.00(m,2H),0.94-0.70(m,3H)

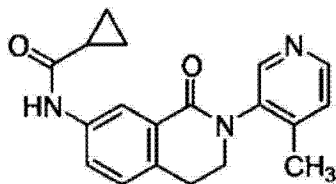
[0643] LCMS 纯度:100%,m/z = 320.0(M+1)

[0644] HPLC:77.8%

[0645] 实施例25

[0646] 环丙烷甲酸[2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基]-酰胺(25A)的制备:

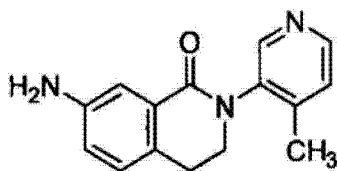
[0647]



(25A)

[0648] 中间体7-氨基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-25a) 的制备:

[0649]



(I-25a)

[0650] 使用与实施例 24 中所述类似的反应条件,将在甲醇 (10mL) 和乙酸 (0.1mL) 中的 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-硝基-2H-异喹啉-1-酮 (I-24b:120mg,0.4240mmol) 在 50PSI 下在帕尔氢化器中于室温用 Pd/C(40mg) 还原 3.30 小时。

[0651] LCMS 纯度:93.95%, $m/z = 254.1 (M+1)$

[0652] 环丙烷甲酸 [2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基]-酰胺 (25A) 的制备:

[0653] 使用与实施例 24 中所述类似的反应条件,使在 THF (5mL) 中的 7-氨基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-25a:100mg,0.3533mmol) 与环丙烷甲酰氯 (35.5mL,0.3886mmol) 和 TEA (74.4mL,0.5299mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,然后用制备型 HPLC 纯化,得到 16mg 产物 (收率 14%)。

[0654] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.56-8.36 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.06-7.85 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.05-3.69 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.08-0.76 (m, 3H), 0.72-0.50 (m, 2H)

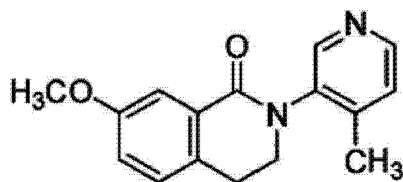
[0655] LCMS 纯度:97.38%, $m/z = 322.1 (M+1)$

[0656] HPLC:98.54%

[0657] 实施例 26

[0658] 7-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (26A) 的制备:

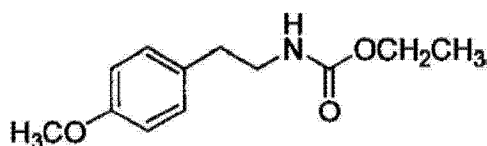
[0659]



(26A)

[0660] 步骤 1: 中间体 [2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-26a) 的制备

[0661]



(I-26a)

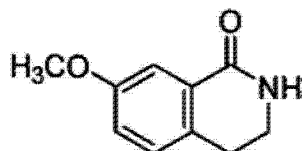
[0662] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的操作和后处理,使在氯仿 (64mL) 中的 2-(4-甲氧基-苯基)-乙基胺 (5g,33.11mmol) 与氯甲酸乙酯 (4.31g,39.73mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (64mL) 在 0°C 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟,得到 6.5g 产物 (收

率 94%)。

[0663] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.26–7.00 (m, 2H), 6.96–6.74 (m, 2H), 4.8–4.5 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.21 (t, 3H)

[0664] 步骤 2 : 中间体 7- 甲氧基 -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (I-26b) 的制备

[0665]



(I-26b)

[0666] 使用与实施例 1 的步骤 4 中所述相同的操作和后处理, 使在 POCl_3 (30mL) 中的 [2-(4- 甲氧基 - 苯基) - 乙基] - 氨基甲酸乙酯 (I-26a : 3g, 13.452mmol) 与 P_2O_5 (3.793g, 26.905mmol) 反应。将所得混合物在 110°C 下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 400mg 产物 (收率 16.8%)。

[0667] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.69–7.54 (d, 1H), 7.2–7.1 (m, 1H), 7.09–6.98 (m, 1H), 6.15–5.95 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62–3.50 (m, 2H), 2.94 (t, 2H)

[0668] 7- 甲氧基 -2-(4- 甲基 - 吡啶 -3- 基) -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (26A) 的制备

[0669] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 7- 甲氧基 -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (I-26b : 400mg, 2.259mmol) 与 3- 碘 -4- 甲基 - 吡啶 (495mg, 2.259mmol)、1,4- 二噁烷 (25mL)、碘化亚铜 (43mg, 0.225mmol)、反式 -N, N' - 二甲基 - 环己基 -1,2- 二胺 (96.23mg, 0.677mmol) 和磷酸钾 (1.197g, 5.647mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 170mg 产物 (收率 23%)。

[0670] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.54–8.40 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 7.1–7.0 (m, 1H), 4.12–3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81–3.65 (m, 1H), 3.30–2.95 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

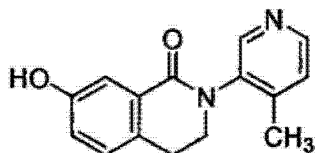
[0671] LCMS 纯度 : 97.33%, $m/z = 269.1$ (M+1)

[0672] HPLC : 98.14%

[0673] 实施例 27

[0674] 7- 羟基 -2-(4- 甲基 - 吡啶 -3- 基) -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (27A) 的制备 :

[0675]



(27A)

[0676] 在 0°C 下, 将 1M 的三溴化硼在 DCM 中的溶液 (0.839mL, 0.839mmol) 加入到搅拌着的 7- 甲氧基 -2-(4- 甲基 - 吡啶 -3- 基) -3,4- 二氢 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (26A : 90mg, 0.335mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。用 TLC (5% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水淬灭并用 DCM 萃取。将有机层用 NaHCO_3 溶

液、盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法(3%甲醇的 DCM 溶液)纯化,得到 40mg 产物(收率 47%)。

[0677] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 8.56-8.34(m, 2H), 7.56(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.2-7.1(m, 1H), 7.04-6.94(m, 1H), 4.10-3.94(m, 1H), 3.82-3.65(m, 1H), 3.26-2.98(m, 2H), 2.3(s, 3H)

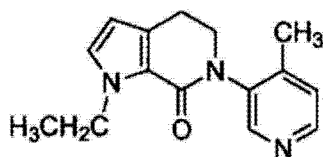
[0678] LCMS 纯度:97.06%, $m/z = 255.1$ (M+1)

[0679] HPLC:93.79%

[0680] 实施例 28

[0681] 1-乙基-6-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮
(28A) 的制备:

[0682]



(28A)

[0683] 使用与实施例 5 中所述类似的反应条件,将 1-乙基-1H-3-吡咯-3-甲醛转化成 1-乙基-1,4,5,6-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮。通过使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 1-乙基-1,4,5,6-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(75mg, 0.457mmol)与 3-碘-4-甲基-吡啶(100mg, 0.457mmol)、1,4-二噁烷(5mL)、碘化亚铜(8.5mg, 0.0457mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺(0.021mL, 0.137mmol)和磷酸钾(290mg, 1.37mmol)反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法(1%甲醇的 CHCl_3 溶液)纯化,得到 55mg 产物(收率 47.4%)。

[0684] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 8.53-8.30(m, 2H), 7.25-7.13(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.02(d, 1H), 4.47-4.28(m, 2H), 4.10-3.91(m, 1H), 3.81-3.69(m, 1H), 3.10-2.82(m, 2H), 2.3(s, 3H), 1.4(t, 3H)

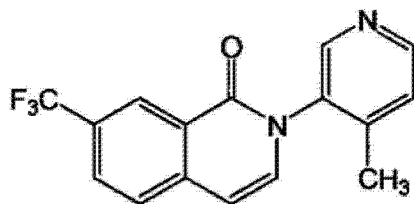
[0685] LCMS 纯度:98.5%, $m/z = 255.9$ (M+1)

[0686] HPLC:91.47%

[0687] 实施例 29

[0688] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮 (29A) 的制备:

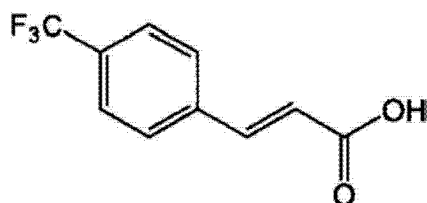
[0689]



(29A)

[0690] 步骤 1: 中间体 3-(4-三氟甲基苯基)-丙烯酸 (I-29a) 的制备

[0691]



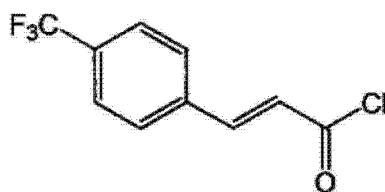
(I-29a)

[0692] 在室温下,在氮气氛下,将丙二酸 (3.58g, 0.03mol) 和哌啶 (0.28mL, 0.0028mol) 加入到 4- 三氟甲基 - 苯甲醛 (5g, 0.028mol) 在吡啶 (50mL) 中的溶液中。将所得混合物在 105℃下在氮气氛下回流 20 分钟。用 TLC(50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温,然后加入 6N HCl 并过滤。将残余物用正己烷 (20mL) 洗涤并减压干燥,得到 7.2g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0693] ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300MHz): δ 13.00-12.21 (br s, 1H), 8.10-7.86 (m, 2H), 7.85-7.53 (m, 3H), 6.7 (d, 1H)

[0694] 步骤 2: 中间体 3-(4- 三氟甲基 - 苯基) - 丙烯酰氯 (I-29b) 的制备

[0695]

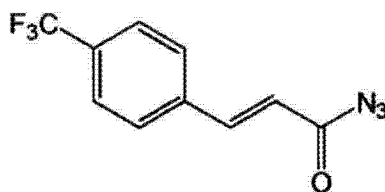


(I-29b)

[0696] 将 DMF (0.3mL) 加入到 3-(4- 三氟甲基 - 苯基) - 丙烯酸 (I-29a: 4g, 0.018mol) 在 DCM (30mL) 中的溶液中。将反应混合物在 0℃下在氮气氛下 搅拌。然后加入 SOCl_2 (2.62g, 0.022mol) 并将所得混合物在 75℃下回流 3 小时。用 TLC(30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温并浓缩,得到粗产物,将其溶解于 1,4- 二噁烷中并且不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0697] 步骤 3: 中间体 3-(4- 三氟甲基 - 苯基) - 丙烯酰基叠氮化物 (I-29c) 的制备

[0698]

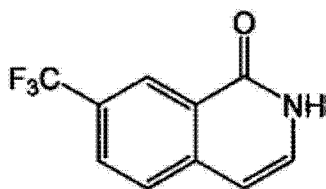


(I-29c)

[0699] 在 0℃下,在氮气氛下,将在 1,4- 二噁烷 (20mL) 中的 3-(4- 三氟甲基 - 苯基) - 丙烯酰氯 (I-29b: 4.5g, 0.019mol) 加入到搅拌着的叠氮化钠 (2.7g, 0.042mol) 在水 (10mL) 中的混合物中,将反应混合物在 0℃下在氮气氛下搅拌 20 分钟。用 TLC(10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物在水和乙醚之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到 5.5g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0700] 步骤 4: 中间体 7- 三氟甲基 -2H- 异喹啉 -1- 酮 (I-29d) 的制备

[0701]



(I-29d)

[0702] 将在 DCM(20mL) 中的 3-(4-三氟甲基-苯基)-丙烯酰基叠氮化物 (I-29c :5.5g, 22.82mmol) 加入到在 260℃ 下回流的二苯基醚 (100mL) 中。用 TLC(40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将浓缩物在水和 DCM 之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (18% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 480mg 产物 (收率 9.6%)。

[0703] LCMS 纯度 :95.49%, $m/z = 214.0$ (M+1)

[0704] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮 (29A) 的制备

[0705] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮 (I-29d :0.15g, 0.0007mol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.185g, 0.8mmol)、DMSO(30mL)、碘化亚铜 (0.026g, 0.00014mol)、喹啉-8-醇 (0.02g, 0.14mmol) 和碳酸钾 (0.126g, 0.9mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (8% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.055g 产物 (收率 23.8%)。

[0706] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.78(s, 1H), 8.55-8.35(m, 2H), 8.12-7.85(m, 3H), 7.4(d, 1H), 7.35-7.20(m, 1H), 2.2(s, 3H)

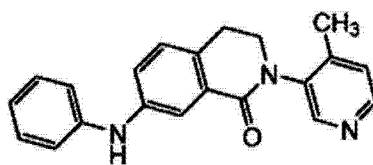
[0707] LCMS 纯度 :93.84%, $m/z = 305.0$ (M+1)

[0708] HPLC :94.39%

[0709] 实施例 30

[0710] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(苯基氨基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (30A) 的制备 :

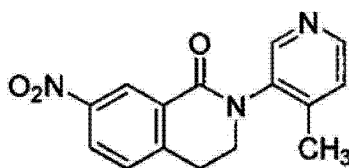
[0711]



(30A)

[0712] 中间体 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-30a) 的制备 :

[0713]



(I-30a)

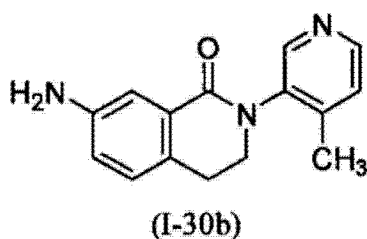
[0714] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-24a:600mg, 3.125mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (684.3mg, 3.125mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (59.5mg, 0.3125mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (147.5mL, 0.9375mmol) 和磷酸钾 (1.65g, 7.8125mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50%乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 150mg 产物 (收率 17%)。

[0715] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.04-8.94 (d, 1H), 8.55-8.44 (m, 2H), 8.36 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

[0716] LCMS: 100%, $m/z = 284.0$ (M+1)

[0717] 中间体 7-氨基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-30b) 的制备:

[0718]



[0719] 使用与实施例 25 中所述类似的反应条件,使在甲醇 (100mL) 中的 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-30a:150mg, 0.53mmol) 与 10% Pd/C (30mg) 反应,得到 110mg 产物 (收率 82.02%)。

[0720] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.50-8.35 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.75-6.70 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

[0721] LCMS: 96.15%, $m/z = 254.1$ (M+1)

[0722] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-苯基氨基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (30A) 的制备

[0723] 将乙酸铯 (14.6mg, 0.0652mmol)、BINAP (40.6mg, 0.0652mmol)、碳酸铯 (212.4mg, 0.0652mmol) 溶解于甲苯 (3mL) 中并将所得混合物在室温下脱气 10 分钟。然后在室温下、在氩气氛下加入 7-氨基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (110mg, 0.4347mmol) 和 3-碘-4-甲基-吡啶 (53.6mL, 0.4782mmol)。将所得混合物加热至 110°C 达 24 小时。用 TLC (100%乙酸乙酯) 监测反应。将反应混合物过滤并将滤液在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (70%乙酸乙酯的己烷溶液),然后用制备型 HPLC 纯化,得到 22mg 产物 (收率 15.37%)。

[0724] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.43-7.12 (m, 5H), 7.12-6.90 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.25-3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

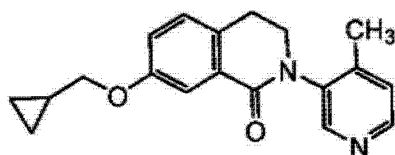
[0725] LCMS: 100%, $m/z = 329.9$ (M+1)

[0726] HPLC: 98.34%

[0727] 实施例 31

[0728] 7-(环丙基甲氧基)-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (31A) 的制备:

[0729]



(31A)

[0730] 使 7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (27A:50mg, 0.196mmol) 与在 DMF (2mL) 中的溴甲基-环丙烷 (32mg, 0.236mmol) 和 60% NaH (10mg, 0.236mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 250mg 产物 (收率 50%)。

[0731] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.16-7.02 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.93-3.80 (d, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 0.9-0.8 (m, 1H), 0.7-0.6 (m, 2H), 0.4-0.3 (m, 2H)

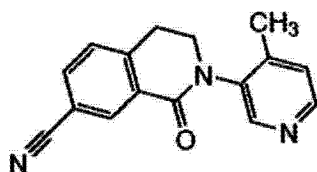
[0732] LCMS: 100%, $m/z = 309.2$ (M+1)

[0733] HPLC: 90.10%

[0734] 实施例 32

[0735] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲腈 (32A) 的制备:

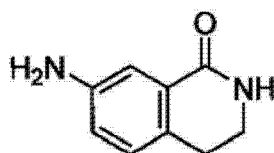
[0736]



(32A)

[0737] 中间体 7-氨基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-32a) 的制备

[0738]



(I-32a)

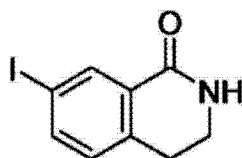
[0739] 在室温下, 在氮气氛围下, 将 10% Pd/C (100mg) 加入到 7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-24a:900mg, 4.6875mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下氢化 3.5 小时。用 TLC (100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应混合物过滤; 将滤液浓缩并干燥, 得到 800mg 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0740] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 7.85-7.63 (bs, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.7-6.6 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.68 (t, 2H)

[0741] LCMS: 99.94%, $m/z = 163.0$ (M+1)

[0742] 中间体 7-碘-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-32b) 的制备:

[0743]



(I-32b)

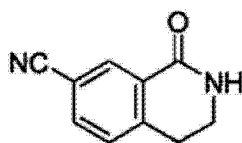
[0744] 在 0℃ 下, 将 NaNO_2 (340mg, 4.9382mmol) 加入到 7-氨基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-32a:800mg, 4.9382mmol) 在浓 HCl (2mL) 和水 (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟。将所得的重氮盐溶液分批加入到剧烈搅拌着的 DCM (25mL)、碘化钾 (4.9g, 29.6242mmol)、碘化亚铜 (47mg, 0.25mmol) 和水 (8mL) 的双相混合物中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用 TLC (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用 DCM 稀释。将有机层用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_3$ 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 640mg 产物 (收率 44.50%)。

[0745] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.53-8.31 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.40-6.25 (bs, 1H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

[0746] LCMS: 100%, $m/z = 274.0$ (M+1)

[0747] 中间体 1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-甲腈 (I-32c) 的制备:

[0748]



(I-32c)

[0749] 将在 DMA (1mL) 中的 7-碘-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-32b:200mg, 0.7326mmol) 加入到预先用氩脱气 15 分钟的搅拌着的 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (4.02mg, 0.0043mmol)、Zn 粉 (1.9mg, 0.0293mmol)、Dppf (7.77mg, 0.0095mmol) 在 DMA (1mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 5 分钟。然后加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (51.6mg, 0.4395mmol) 并将所得混合物加热至 120℃ 达 4 小时。用 TLC (80% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 2N NH_4OH 溶液洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 80mg 产物 (收率 63.48%)。

[0750] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40-7.35 (d, 1H), 6.5-6.4 (bs, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.10 (t, 2H)

[0751] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-甲腈 (32A) 的制备:

[0752] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-甲腈 (I-32c:120mg, 0.6976mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (152.7mg, 0.6976mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (13.2mg, 0.06976mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (40mL, 0.2092mmol) 和磷酸钾 (369.7mg, 1.744mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 70mg 产物 (收率 38.14%)。

[0753] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.55-8.40 (m, 3H), 7.86-7.70 (m, 1H), 7.43 (d, 1H),

7.25 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

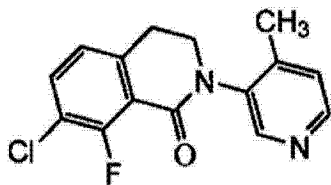
[0754] LCMS :98.61%, $m/z = 264.0$ (M+1)

[0755] HPLC :98.08%

[0756] 实施例 33

[0757] 7-氯-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (334) 的制备:

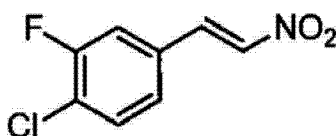
[0758]



(33A)

[0759] 中间体 1-氯-2-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-33a) 的制备:

[0760]



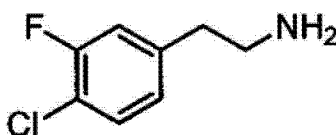
(I-33a)

[0761] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理, 使在乙醇 (20mL) 中的 4-氯-3-氟-苯甲醛 (2g, 12.61mmol) 与硝基甲烷 (0.7mL, 12.61mmol)、10NNaOH 溶液 (529mg, 12.61mmol) 在 0℃ 下反应 2 小时, 得到 1.1g 产物 (收率 44%)。

[0762] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.0-7.9 (d, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 2H)

[0763] 中间体 2-(4-氯-3-氟-苯基)-乙基胺 (I-33b) 的制备:

[0764]



(I-33b)

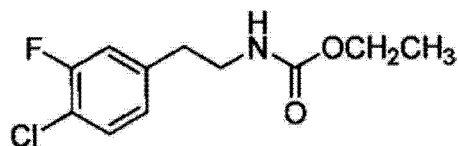
[0765] 在 0℃ 下, 将在干燥 THF (8mL) 中的 1-氯-2-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-33a: 1.1g, 4.97mmol) 加入到搅拌着的硼氧化钠 (433mg, 19.90mmol) 和三甲基氯硅烷 (5mL, 39.66mmol) 在干燥 THF (8mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 78 小时。用 TLC (10% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至 0℃, 用甲醇淬灭并减压浓缩, 得到 1g 产物 (收率 100%)。

[0766] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 7.55-7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.2-7.1 (d, 1H), 3.0-2.85 (m, 4H)

[0767] LCMS :87.44%, $m/z = 174.0$ (M+1)

[0768] 中间体 [2-(4-氯-3-氟-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-33c) 的制备:

[0769]



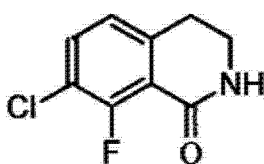
(I-33c)

[0770] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理, 使在氯仿 (12mL) 中的 2-(4-氯-3-氟-苯基)-乙基胺 (1g, 5.78mmol) 与氯甲酸乙酯 (0.75g, 6.95mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (12mL) 在 0°C 下反应, 得到 1.3g 产物 (收率 92%)。

[0771] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.28 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 2H), 4.72-4.60 (bs, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.23 (t, 3H)

[0772] 中间体 7-氯-8-氟-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-33d) 的制备:

[0773]



(I-33d)

[0774] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理, 使在 POCl_3 (10mL) 中的 [2-(4-氯-3-氟-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-33c: 1.3g, 5.30mmol) 与 P_2O_5 (1.5g, 10.60mmol) 在 110°C 下反应 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 150mg 产物 (收率 14%)。

[0775] LCMS: 65.71%, $m/z = 200.1$ (M+1)

[0776] HPLC: 82.76%

[0777] 7-氟-8-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (33A) 的制备

[0778] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 7-氯-8-氟-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-33d: 150mg, 0.753mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (165mg, 0.73mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (143mg, 0.075mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (32mg, 0.225mmol) 和磷酸钾 (399mg, 1.88mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 60mg 产物 (收率 27.6%)。

[0779] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)

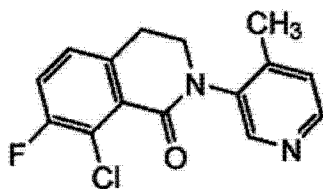
[0780] LCMS: 100%, $m/z = 291.3$ (M+1)

[0781] HPLC: 98.09%

[0782] 实施例 34

[0783] 8-氟-7-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (34A) 的制备:

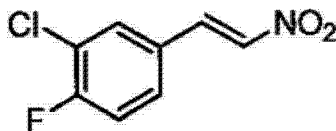
[0784]



(34A)

[0785] 中间体 2-氯-1-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-34a) 的制备:

[0786]



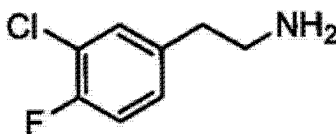
(I-34a)

[0787] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理, 使在乙醇 (63mL) 中的 3-氯-4-氟-苯甲醛 (2g, 12.6135mmol) 与硝基甲烷 (0.68mL, 12.6135mmol)、10N NaOH 溶液 (529.7mL, 13.2441mmol) 在 0℃ 下反应 1 小时, 得到 1.7g 产物 (收率 67.05%)。

[0788] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.95–7.90 (d, 1H), 7.65–7.40 (m, 3H), 7.3–7.2 (m, 1H)

[0789] 中间体 2-(3-氯-4-氟-苯基)-乙基胺 (I-34b) 的制备:

[0790]



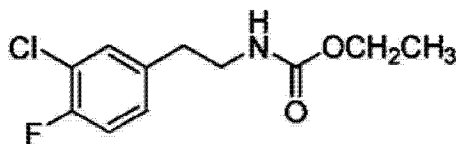
(I-34b)

[0791] 使用与实施例 33 中所述相同的反应操作和后处理, 使在干燥 THF (17mL) 中的 2-氯-1-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-34a: 1.7g, 8.4577mmol) 与在干燥 THF (9mL) 中的硼氢化钠 (736.8mg, 33.8308mmol) 和三甲基氯硅烷 (8.6mL, 67.6616mmol) 反应, 得到 1.3g 产物 (收率 100%)。

[0792] LCMS: 98.27%, $m/z = 174.0$ (M+1)

[0793] 中间体 [2-(3-氯-4-氟-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-34c) 的制备:

[0794]



(I-34c)

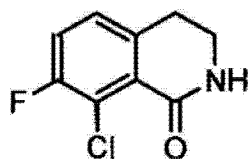
[0795] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理, 使在氯仿 (12mL) 中的 2-(3-氯-4-氟-苯基)-乙基胺 (I-34b: 1.3g, 7.5144mmol) 与氯甲酸乙酯 (0.918mL, 9.0173mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (6mL) 在 0℃ 下反应, 得到 1.3g 产物 (收率 92%)。

[0796] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.25–7.20 (d, 1H), 7.18–7.02 (m, 2H), 4.75–4.62 (bs, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.20 (t, 3H)

[0797] LCMS :100%, $m/z = 246.0 (M+1)$

[0798] 中间体 8-氯-7-氟-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-34d) 的制备:

[0799]



(I-34d)

[0800] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理, 使在 POCl_3 (11.4mL) 中的 [2-(3-氯-4-氟-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-34c :1.4g, 5.7142mmol) 与 P_2O_5 (1.62g, 11.4285mmol) 在 110°C 下反应 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (35% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 250mg 产物 (收率 21.98%)。

[0801] LCMS :95.45%, $m/z = 200.1 (M+1)$

[0802] 8-氟-7-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (34A) 的制备:

[0803] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 8-氯-7-氟-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (250mg, 1.2562mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (275.12mg, 1.2562mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (23.9mg, 0.12562mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (60mL, 0.3768mmol) 和磷酸钾 (665.7mg, 3.1405mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 100mg 产物 (收率 27.44%)。

[0804] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.50-8.40 (bs, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

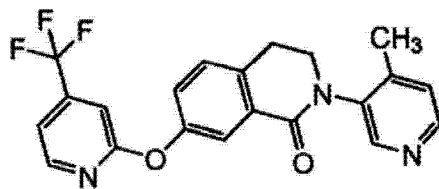
[0805] LCMS :99.79%, $m/z = 291.0 (M+1)$

[0806] HPLC :94.67%

[0807] 实施例 35

[0808] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (35C) 的制备:

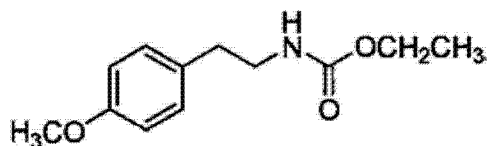
[0809]



(35C)

[0810] 中间体 [2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-35a) 的制备:

[0811]



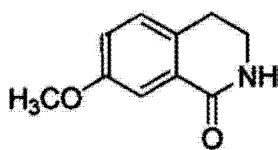
(I-35a)

[0812] 使用与实施例 1 中所述相同的反应操作和后处理,使在氯仿 (128mL) 中的 2-(4-甲氧基-苯基)-乙基胺 (10g, 66.22mmol) 与氯甲酸乙酯 (8.623g, 79.47mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (128mL) 在 0℃ 下反应,得到 14g 产物 (收率 95%)。

[0813] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.10 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.78-4.56 (bs, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.21 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.2 (t, 3H)

[0814] 中间体 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-35b) 的制备:

[0815]



(I-35b)

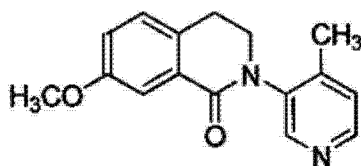
[0816] 在 145℃ 下,将 [2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-35a:10g, 44.84mmol) 加入到 PPA (100mg) 中。将所得混合物在 145℃ 下搅拌 45 分钟。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.8g 产物 (收率 22.69%)。

[0817] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.54 (d, 1H), 7.15-7.10 (d, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.20-6.04 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.94 (t, 2H)

[0818] LCMS: 100%, m/z = 178.1 (M+1)

[0819] 7-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (35A) 的制备:

[0820]



(35A)

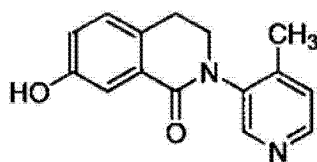
[0821] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-35b:1g, 5.64mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (1.237g, 5.64mmol)、1,4-二噁烷 (300mL)、碘化亚铜 (107.4mg, 0.564mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (240.2mg, 1.69mmol) 和磷酸钾 (2.98g, 141mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 850mg 产物 (收率 56%)。

[0822] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.52-8.40 (bs, 2H), 7.72-7.64 (bs, 1H), 7.3-7.0 (m,

3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 4H), 3.3-3.0 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

[0823] LCMS :73.83%, $m/z = 269.1 (M+1)$

[0824] 7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (35B) 的制备:
[0825]



(35B)

[0826] 在 0℃ 下, 将在 DCM (10mL) 中的三溴化硼加入到搅拌着的 7-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (35A :1.1g, 4.104mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。用 TLC (10% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应混合物用甲醇淬灭并浓缩。将浓缩物在水和 DCM 之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (3% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 850mg 产物 (收率 77%)。

[0827] ^1H NMR (300MHz, DMSO) : δ 9.81-9.52 (bs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)

[0828] LCMS :98.6%, $m/z = 255.2 (M+1)$

[0829] 2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-(4-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (35C) 的制备:

[0830] 将 2-氯-4-三氟甲基-吡啶 (97mg, 0.59mmol)、KOH (26.4mg, 0.471mmol) 和 18-冠-6-醚 (156mg, 0.59mmol) 加入到 7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (35B :100mg, 0.393mmol) 在甲苯 (3mL) 中的溶液中。将所得混合物加热至 110℃ 达 3 小时。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物过滤并浓缩滤液, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 20mg 产物 (收率 12.8%)。

[0831] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.48-7.20 (m, 5H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

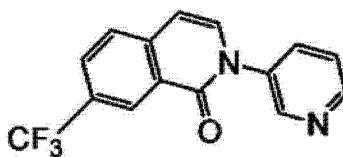
[0832] LCMS :100%, $m/z = 399.7 (M+1)$

[0833] HPLC :95.8%

[0834] 实施例 36

[0835] 2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮 (36A) 的制备:

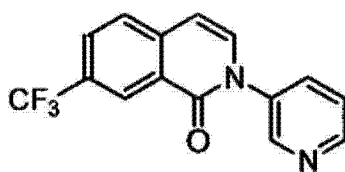
[0836]



(36A)

[0837] 中间体 2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮 (I-36a) 的制备:

[0838]



(I-36a)

[0839] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件,使 7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮 (I-29d:0.12g,0.56mmol) 与 3-溴-吡啶 (0.106g,0.6mmol)、DMSO(2mL)、碘化亚铜 (0.021g,0.12mmol)、8-羟基-喹啉 (0.018g,0.12mmol) 和碳酸钾 (0.15g,1.1mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (0.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 96mg 产物 (收率 70.58%)。

[0840] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 9.0-8.6 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.9 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 2H), 6.91 (d, 1H)

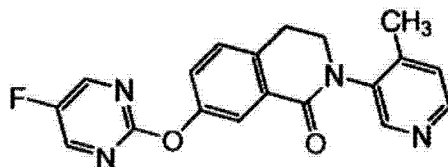
[0841] LCMS:92.35%, m/z = 291.0 (M+1)

[0842] HPLC:93.28%

[0843] 实施例 37

[0844] 7-(5-氟嘧啶-2-基氧基)-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (37A) 的制备:

[0845]



(37A)

[0846] 在 0℃ 下,将 60% NaH(13mg,0.33mmol) 加入到搅拌着的 7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (27A:70mg,0.275mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。然后在 0℃ 下加入 2-氯-5-氟-嘧啶 (44mg,0.33mmol) 并在室温下再继续搅拌 1 小时。用 TLC (5% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 10mg 产物 (收率 10.4%)。

[0847] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.50-8.40 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.16-4.0 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

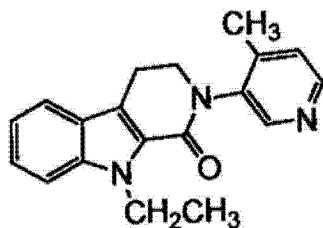
[0848] LCMS:100%, m/z = 351.0 (M+1)

[0849] HPLC:98.73%

[0850] 实施例 38

[0851] 9-乙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-1-酮 (38A) 的制备:

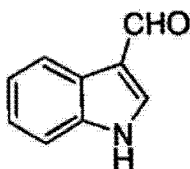
[0852]



(38A)

[0853] 中间体 1H- 吡啶 -3- 甲醛 (I-38a) 的制备 :

[0854]



(I-38a)

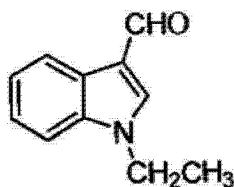
[0855] 在 0℃ 下, 历经 10 分钟, 将在 DMF (10mL) 中的 1H- 吡啶 (10g, 85.360mmol) 滴加到搅拌着的 POCl₃ (8.67mL, 93.896mmol) 在 DMF 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。用 TLC (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水淬灭, 然后加入 NaOH 水溶液并在 100℃ 下回流 15 分钟。将反应混合物冷却至室温并在 0℃ 下维持过夜。收集所形成的沉淀, 用水洗涤并干燥, 得到 11.6g 产物 (收率 94%)。

[0856] ¹H NMR (300MHz, DMSO) : δ 12.40-12.0 (bs, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H)

[0857] LCMS : 100%, m/z = 146.0 (M+1)

[0858] 中间体 1- 乙基 -1H- 吡啶 -3- 甲醛 (I-38b) 的制备 :

[0859]



(I-38b)

[0860] 在 0℃ 下, 将 NaH (1.51g, 37.891mmol) 加入到 1H- 吡啶 -3- 甲醛 (I-38a : 5g, 34.447mmol) 在干燥 DMF (40mL) 中的溶液中, 将反应混合物搅拌 5 分钟。然后历经 5 分钟滴加碘乙烷 (6.45g, 41.336mmol) 并再继续搅拌 1 小时。用 TLC (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用冷水淬灭并过滤。将残余物用水洗涤并干燥, 得到 5.2g 产物 (收率 86%)。

[0861] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 10.0 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 4.25 (q, 2H), 1.60 (t, 3H)

[0862] LCMS : 100%, m/z = 174.0 (M+1)

[0863] 中间体 1- 乙基 -3-(2- 硝基 - 乙烯基) -1H- 吡啶 (I-38c) 的制备 :

[0864]



(I-38c)

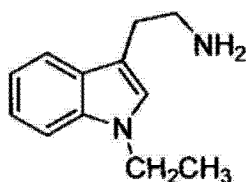
[0865] 将 1-乙基-1H-吲哚-3-甲醛 (I-38b: 5.2g, 29.885mmol)、硝基甲烷 (46.81mL, 866.66mmol) 和乙酸铵 (1.17g, 15.241mmol) 放到反应烧瓶中。将烧瓶在氮气氛下回流 16 小时。用 TLC(25% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温并将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到 4.8g 产物 (收率 75%)。

[0866] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, 1H), 7.89–7.70 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50–7.29 (m, 3H), 4.24 (q, 2H), 1.62–1.42 (t, 3H)

[0867] LCMS: 98.73%, $m/z = 217.0$ (M+1)

[0868] 中间体 2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-乙基胺 (I-38d) 的制备:

[0869]



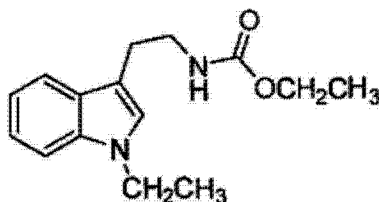
(I-38d)

[0870] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件和后处理, 使在干燥 THF (25mL) 中的 1-乙基-3-(2-硝基-乙烯基)-1H-吲哚 (4.8g, 22.018mmol) 与在干燥 THF (25mL) 中的 LAH (4.17g, 110.091mmol) 反应。将所得混合物在氮气氛下回流 16 小时, 得到 4.1g 产物 (收率 98%)。

[0871] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.62 (d, 1H), 7.38–7.30 (d, 1H), 7.28–7.16 (m, 1H), 7.16–7.02 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.2–4.1 (q, 2H), 3.05–3.0 (t, 2H), 2.95–2.90 (t, 2H), 1.5–1.4 (t, 3H)

[0872] 中间体 [2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-38e) 的制备:

[0873]



(I-38e)

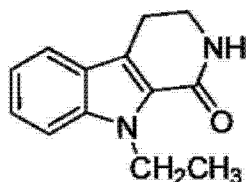
[0874] 使在氯仿 (40mL) 中的 2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-乙基胺 (I-38d: 4.1g, 21.578mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.46mL, 25.894mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (40mL) 在 0℃ 下反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 4.2g 产物 (收率 72%)。

[0875] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.62 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.8-4.7 (bs, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.60-3.40 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.24 (t, 3H)

[0876] LCMS :71.96%, $m/z = 261.1$ (M+1)

[0877] 中间体 9-乙基 2,3,4,9-四氢 -b- 咔啉 -1- 酮 (I-38f) 的制备 :

[0878]



(I-38f)

[0879] 使在 POCl_3 (42mL) 中的 [2-(1-乙基 -1H- 吡啶 -3- 基) - 乙基] - 氨基甲酸乙酯 (I-38e :4.2g, 16.091mmol) 与 P_2O_5 (4.56g, 32.183mmol) 在 120°C 下反应 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.310g 产物 (收率 9%)。

[0880] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.62 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 5.70-5.50 (bs, 1H), 4.69 (q, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 1.40 (t, 3H)

[0881] LCMS :95.59%, $m/z = 215.1$ (M+1)

[0882] 9-乙基 -2-(4-甲基 -吡啶 -3- 基) -2,3,4,9-四氢 -b- 咔啉 -1- 酮 (38A) 的制备 :

[0883] 使 9-乙基 -2,3,4,9-四氢 -b- 咔啉 -1- 酮 (I-38f :0.1g, 0.4672mmol) 与 3-碘 -4-甲基 -吡啶 (0.102g, 0.4672mmol)、1,4-二噁烷 (15mL)、碘化亚铜 (0.0089g, 0.0467mmol)、反式 -N, N' -二甲基 -环己基 -1,2-二胺 (0.019g, 0.01401mmol) 和磷酸钾 (0.247g, 1.168mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 0.019g 产物 (收率 13.3%)。

[0884] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.55-8.40 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.33 (m, 2H), 7.32-7.12 (m, 2H), 4.78-4.58 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)

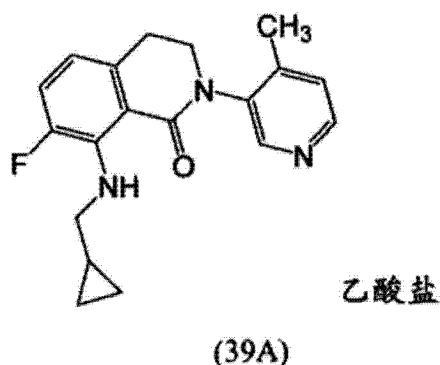
[0885] LCMS :100%, $m/z = 306.0$ (M+1)

[0886] HPLC :95.19%

[0887] 实施例 39

[0888] 8-(环丙基甲基氨基) -7-氟 -2-(4-甲基吡啶 -3- 基) -3,4-二氢异喹啉 -1(2H) - 酮, 乙酸盐 (39A) 的制备 :

[0889]



[0890] 在氩气氛下, 将乙酸钪 (0.58mg, 0.0025mmol)、X-Phos (3.69g, 0.0077mmol)、t-BuOH (0.66g, 0.005mol) 和水放到封闭试管中。将反应混合物加热至 80℃ 达 1 分钟。然后在氩气氛下加入 K_2CO_3 (49.9mg, 0.3620mmol)、8-氯-7-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (34A; 75mg, 0.2586mmol) 和 C-环丙基-甲基胺 (22mg, 0.3103mmol)。将所得混合物在 110℃ 下回流 1 小时。用 TLC (100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 9mg 产物 (收率 10.72%)。

[0891] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.50-8.40 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.7-5.1 (m, 1H), 4.65-4.40 (bs, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 1H), 3.26-2.95 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.0 (s, 2H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.3 (m, 2H)

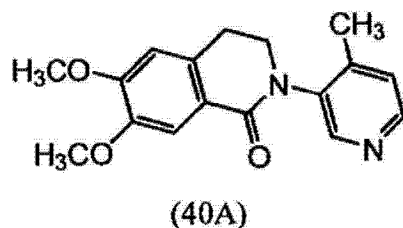
[0892] LCMS: 95.3%, $m/z = 326.1$ (M+1)

[0893] HPLC: 90.43%

[0894] 实施例 40

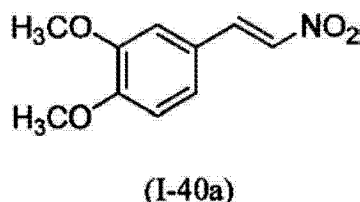
[0895] 67-二甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (40A) 的制备:

[0896]



[0897] 中间体 1,2-二甲氧基-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-40a) 的制备:

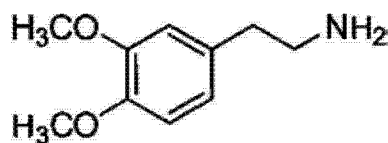
[0898]



[0899] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件和后处理, 使在乙醇 (200mL) 中的 3,4-二甲氧基-苯甲醛 (10g, 0.06017mmol) 与硝基甲烷 (3.4mL, 0.06017mmol) 和 10N NaOH (2.52g) 反应, 得到 10g 产物 (收率 79.55%)。

[0900] 中间体 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺 I-40b) 的制备:

[0901]



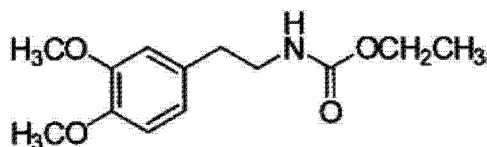
(I-40b)

[0902] 使用与实施例 15 中所述相同的操作和后处理,使在干燥 THF (66mL) 中的 1,2-二甲氧基-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-40a:4g, 19.13mmol) 与 LiBH_4 (1.6g, 76.55mmol) 和三甲基氯硅烷 (19.3mL, 152.6mmol) 在 0°C 下反应,将所得混合物在室温下搅拌 72 小时,得到 3.46g 产物 (收率 100%)。

[0903] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.50-8.18 (bs, 2H), 7.10-6.51 (m, 3H), 3.84-3.60 (d, 6H), 3.21-2.61 (m, 4H)

[0904] 中间体 [2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-40c) 的制备:

[0905]



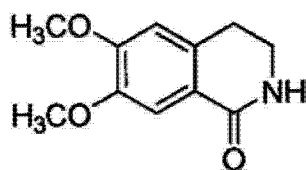
(I-40c)

[0906] 使用与实施例 1 中所述类似的条件和后处理,使在氯仿 (38mL) 中的 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺 (I-40b:3.4g, 18.784mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.2mL, 22.54mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (38mL) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 2.8g 产物 (收率 60%)。

[0907] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6.85-6.65 (m, 3H), 4.75-4.60 (bs, 1H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

[0908] 中间体 6,7-二甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-40d) 的制备:

[0909]



(I-40d)

[0910] 使用与实施例 35 中所述类似的操作和后处理,使 [2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-40c:2.8g) 与 PPA (28g) 在 140°C 下反应 10 分钟,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 400mg 产物 (收率 17.4%)。

[0911] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.94-5.80 (bs, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.0-2.9 (t, 2H)

[0912] LCMS: 100%, m/z = 208.1 (M+1)

[0913] 6,7-二甲氧基-2-4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (40A) 的

制备：

[0914] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件，使 6,7-二甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-40d:100mg,0.483mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (105mg,0.483mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (9.2mg,0.0483mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (21.5mg,0.144mmol) 和磷酸钾 (255mg,1.207mmol) 反应，得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，得到 35mg 产物 (收率 24%)。

[0915] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.50-8.40 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.10-3.92 (m, 7H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.29-3.0 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

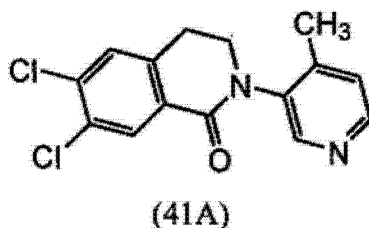
[0916] LCMS :100%, $m/z = 299.1$ (M+1)

[0917] HPLC :95.20%

[0918] 实施例 41

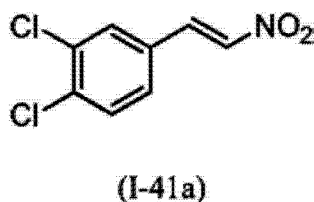
[0919] 6,7-二氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (41A) 的制备：

[0920]



[0921] 中间体 1,2-二氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-41a) 的制备：

[0922]

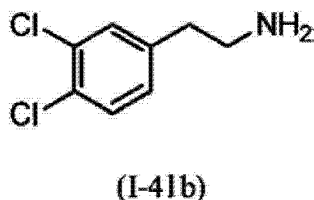


[0923] 使用与实施例 1 中所述类似的反应操作和后处理，使在乙醇 (56mL) 中的 3,4-二氯-苯甲醛 (5.6g, 41.481mmol) 与硝基甲烷 (2.3mL, 41.481mmol)、10N NaOH 溶液 (1.65g, 41.481mmol) 在 0℃ 下反应 1 小时，得到 5.1g 产物 (收率 75%)。

[0924] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.95 (d, 1H), 7.7-7.5 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H)

[0925] 中间体 2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺 (I-41b) 的制备：

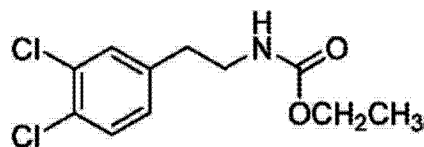
[0926]



[0927] 使用与实施例 15 中所述类似的操作和后处理，使在干燥 THF (51mL) 中的 1,2-二氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯 (I-41a: 5.1g, 23.831mmol) 与 LiBH_4 (2.1g, 95.327mmol) 和三甲基氯硅烷 (20.71g, 190.64mmol) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 72 小时，得到 3.43g 粗产物，将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0928] 中间体 [2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I41c) 的制备：

[0929]



(I-41c)

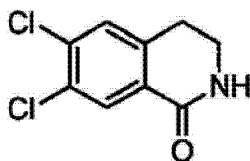
[0930] 使用与实施例 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在氯仿 (43mL) 中的 2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺 (I-41b: 4.3g, 22.751mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.6mL, 27.301mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (43mL) 反应, 得到 3.5g 产物 (收率 59%)。

[0931] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.25 (m, 2H), 7.05-7.0 (d, 1H), 4.82-4.60 (bs, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.25 (t, 3H)

[0932] LCMS: 96.39%, $m/z = 261.9$ (M+1)

[0933] 中间体 6,7-二氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-41d) 的制备:

[0934]



(I-41d)

[0935] 使用与实施例 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在 POCl_3 (35mL) 中的 [2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-41c: 3.5g, 13.409mmol) 与 P_2O_5 (3.80g, 26.819mmol) 在 120°C 下反应 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.350g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0936] LCMS: 64.62%, $m/z = 216.0$ (M+1)

[0937] 6,7-二氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (41A) 的制备:

[0938] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 6,7-二氯-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-41d: 0.15g, 0.6944mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.152g, 0.6944mmol)、1,4-二噁烷 (20mL)、碘化亚铜 (0.013g, 0.0494mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.032mL, 0.2083mmol) 和磷酸钾 (0.368g, 1.736mmol) 反应, 得到粗产物。用制备型 HPLC 纯化, 得到 18mg 产物 (收率 8.4%)。

[0939] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.50-8.45 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

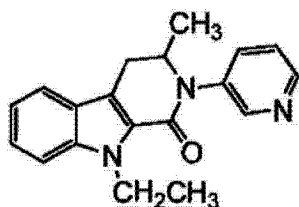
[0940] LCMS: 99.25%, $m/z = 309.0$ (M+2)

[0941] HPLC: 99.3%

[0942] 实施例 42

[0943] 9-乙基-3-甲基-2-(吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮 (42A) 的制备:

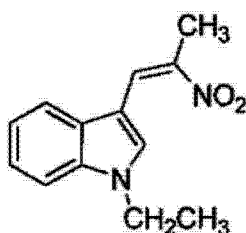
[0944]



(42A)

[0945] 中间体 1-乙基-3-(2-硝基-丙烯基)-1H-吲哚 (硝基乙烷) (I-42a) 的制备:

[0946]



(I-42a)

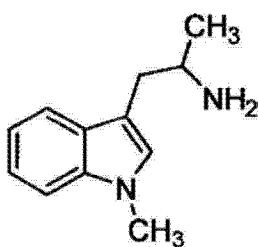
[0947] 使用与实施例 38 中所述类似的反应操作和后处理,使 1-乙基-1H-吲哚-3-甲醛 (I-38b:6g,34.482mmol) 与硝基乙烷 (71.7mL,1000.0mmol)、乙酸铵 (1.65g,41.481mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (25% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 6g 产物 (收率 75%)。

[0948] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.28 (m, 3H), 4.30 (q, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.60 (t, 3H)

[0949] LCMS:94.74%, m/z = 231.1 (M+1)

[0950] 中间体 2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基胺 (I-42b) 的制备:

[0951]



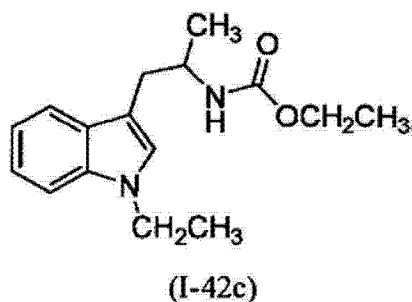
(I-42b)

[0952] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件和后处理,使在干燥 THF (30mL) 中的 1-乙基-3-(2-硝基-丙烯基)-1H-吲哚 (I-42a:6g,25.9740mmol) 与在干燥 THF (30mL) 中的 LAH (4.92g,129.870mmol) 反应。将所得混合物在氮气氛下回流 12 小时,得到 5.2g 产物 (收率 98%)。

[0953] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.60 (d, 1H), 7.38-7.18 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.2-4.1 (q, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.7-2.6 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.2-1.1 (d, 3H)

[0954] 中间体 [2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-1-甲基乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-42c) 的制备:

[0955]

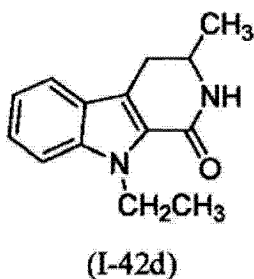


[0956] 使用与实施例 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在氯仿 (52mL) 中的 2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基胺 (I-42b : 5.2g, 25.6157mmol) 与氯甲酸乙酯 (2.92mL, 30.7389mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (52mL) 反应, 得到 6g 产物 (收率 85%)。

[0957] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.64 (d, 1H), 7.36-7.18 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.7-4.5 (bs, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 2H), 1.45 (t, 3H), 1.30-1.10 (m, 6H)

[0958] 中间体 9-乙基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-b-咔啉-1-酮 (I-42d) 的制备:

[0959]



[0960] 使用与实施例 1 中所述类似的反应操作和后处理, 使在 POCl₃ (30mL) 中的 [2-(1-乙基-1H-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-42c : 3g, 10.8695mmol) 与 P₂O₅ (3.080g, 21.739mmol) 在 120℃ 下反应 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (25% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 0.400g 产物 (收率 16.1%)。

[0961] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.60 (d, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.42-5.38 (bs, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.14-3.04 (dd, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 6H)

[0962] LCMS : 92.16%, m/z = 229.1 (M+1)

[0963] 9-乙基-3-甲基-2-吡啶-3-基-2,3,4,9-四氢-b-咔啉-1-酮 (42A) 的制备:

[0964] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件, 使 9-乙基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-b-咔啉-1-酮 (I-42d : 0.1g, 0.4386mmol) 与 3-溴-吡啶 (0.069g, 0.4386mmol)、1,4-二噁烷 (15mL)、碘化亚铜 (0.008g, 0.0438mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.018mg, 0.1315mmol) 和磷酸钾 (0.232g, 1.096mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 46mg 产物 (收率 34%)。

[0965] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.68 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53-7.32 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 1H), 4.8-4.6 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.65-3.46 (dd, 1H), 3.10-3.0 (dd, 1H), 1.50-1.32 (m, 6H)

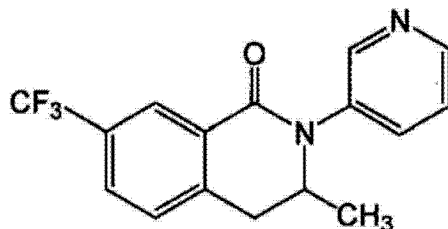
[0966] LCMS : 100%, m/z = 306.4 (M+1)

[0967] HPLC :90.23%

[0968] 实施例 43

[0969] 3-甲基-2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (43A) 的施
备:

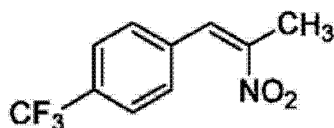
[0970]



(43A)

[0971] 中间体 1-(2-硝基-丙烯基)-4-三氟甲基-苯 (I-43a) 的制备

[0972]



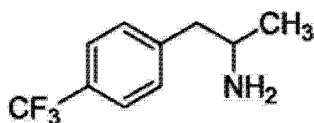
(I-43a)

[0973] 将硝基乙烷 (30.94mL, 430.73mmol) 加入到 4-三氟甲基-苯甲醛 (5g, 28.71mmol) 和乙酸铵 (6.64g, 86.15mmol) 中并将所得混合物在 115℃ 下回流过夜。用 TLC (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料冷却并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (2% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 2.85g 产物 (收率 42.93%)。

[0974] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)

[0975] 中间体 1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-43b) 的制备:

[0976]

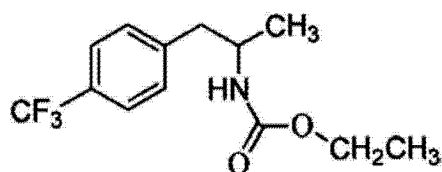


(I-43b)

[0977] 使 1-(2-硝基-丙烯基)-4-三氟甲基-苯 (I-43a: 2.85g, 12.33mmol) 与在干燥 THF (40mL) 中的 LiAlH_4 (1.87g, 49.31mmol) 反应。将所得混合物在 70℃ 下回流 5 小时。用 TLC (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料冷却至 0℃, 用 10% NaOH 溶液 (2mL) 淬灭并搅拌 20 分钟。将沉淀出来的固体滤出, 用 DCM 洗涤并减压浓缩, 得到 2.5g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS: $m/z = 204.1$ (M+1)

[0978] 中间体 [1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-43c) 的制
备:

[0979]



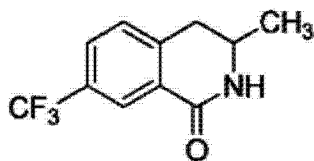
(I-43c)

[0980] 将在 CHCl_3 (25mL) 中的 1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-43b :2.5g, 0.01476mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.69mL, 0.0177mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (25mL) 在 0°C 下反应。将所得混合物在 0°C 下搅拌 3 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 420mg 产物 (收率 12.4%)。

[0981] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.62-7.52 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 4.6-4.3 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.0-2.7 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 6H). LCMS : 72.15%, m/z = 277.0 (M+2)

[0982] 中间体 3-甲基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-43d) 的制备:

[0983]



(I-43d)

[0984] 将在 POCl_3 (4.2mL) 中的 [1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-43c :420mg, 1.525mmol) 与 P_2O_5 (433mg, 3.05mmol) 一起在 110°C 下回流 2 小时, 得到粗产物。用 TLC (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 40mg 产物 (收率 11.46%)。

[0985] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.1-6.0 (m, 1H), 4.0-3.85 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 2H), 1.36 (d, 3H)

[0986] 3-甲基-2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (434) 的制备:

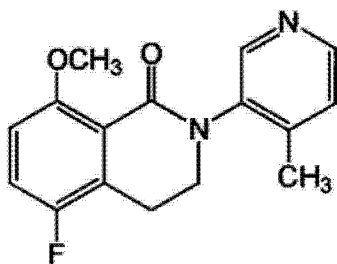
[0987] 使 3-甲基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-43d :40mg, 0.1745mmol) 与 3-溴-吡啶 (19mg, 0.1163mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (4mg)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (8mg) 和磷酸钾 (93mg, 0.4363mmol) 反应。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用己烷和乙醚洗涤, 得到 22mg 产物 (收率 41.15%)。

[0988] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.75-8.40 (m, 3H), 7.75 (t, 2H), 7.4 (d, 2H), 4.4-4.2 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 1.25 (d, 3H). LCMS : 99.55 %, m/z = 307.0 (M+1). HPLC : 94.33%.

[0989] 实施例 44

[0990] 5-氟-8-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (44A) 的制备:

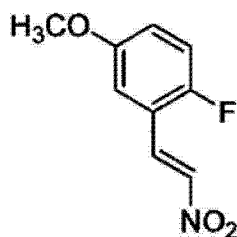
[0991]



(44A)

[0992] 中间体 1- 氟 -4- 甲氧基 2-(2- 硝基 - 乙烯基) - 苯 (I-44a) 的制备 :

[0993]

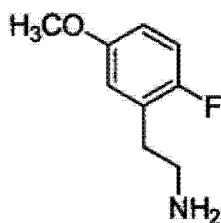


(I-44a)

[0994] 使 2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯甲醛 (4g, 25.95mmol) 与硝基甲烷 (1.58g, 25.95mmol)、10N NaOH(2.2mL, 27.24mmol) 反应, 得到 3g 产物 (收率 58.7%)。

[0995] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 8.0(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.20-6.95(m, 3H), 3.81(s, 3H)[0996] 中间体 2-(2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基) - 乙基胺 (I-44b) 的制备 :

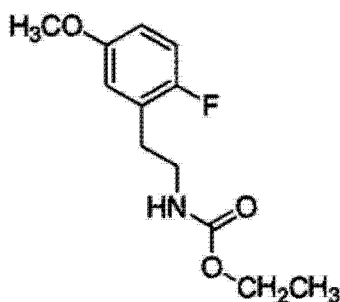
[0997]



(I-44b)

[0998] 使 1- 氟 -4- 甲氧基 -2-(2- 硝基 - 乙烯基) - 苯 (3g, 15.22mmol) 与在干燥 THF(50mL) 中的三甲基氯硅烷 (13.2g, 121.51mmol) 和 LiBH_4 (1.32g, 60.91mmol) 在 0°C 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 72 小时, 得到 2.6g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。[0999] ^1H NMR(300MHz, DMSO) : δ 8.70-8.52(bs, 2H), 7.1(t, 1H), 6.96-6.78(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.96(s, 4H).[1000] [2-(2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基) - 乙基] - 氨基甲酸乙酯 (I-44c) 的制备 :

[1001]



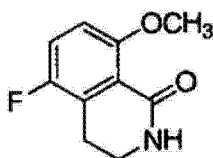
(I-44c)

[1002] 使 2-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-乙基胺 (I-44b: 2.6g, 15.2mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.979g, 18.24mmol)、2N Na₂CO₃ 溶液 (30mL) 和氯仿 (30mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 3g 产物 (收率 81%)。

[1003] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.0-6.9 (m, 1H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.80-4.68 (bs, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.4 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.30-1.20 (t, 3H).

[1004] 5-氟-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-44d) 的制备:

[1005]



(I-44d)

[1006] 使 [2-(2-氟-5-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-44c: 1.6g, 0.006mol) 与 P₂O₅ (1.87g, 0.013mol) 和 POCl₃ (16mL) 反应并将所得混合物在 100℃ 下回流 4 小时。用 TLC (100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应物料冷却至室温并减压浓缩。将浓缩物用冰水淬灭并用 2N Na₂CO₃ 溶液碱化至 pH8。将所得溶液在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 0.3g 产物 (收率 23.25%)。

[1007] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.10 (t, 1H), 6.90-6.75 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.94 (t, 2H). LCMS: 93.04%, m/z = 196.0 (M+1)

[1008] 5-氟-8-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (44A) 的制备:

[1009] 将 5-氟-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-44d: 0.12g, 0.6mmol) 与在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的 K₃PO₄ (0.32g, 1.5mmol)、3-碘-4-甲基-吡啶 (0.175g, 0.79mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己烷-1,2-二胺 (0.026g, 0.18mmol) 和 CuI (0.01g, 0.06mmol) 一起在 120℃ 下回流过夜。用 TLC (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物物质冷却至室温, 过滤并在 DCM 和水之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的氯仿溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 25mg 产物 (收率 14.75%)。

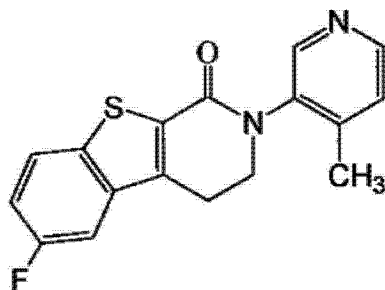
[1010] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.55-8.30 (bs, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.95-6.85 (m,

1H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS :93.12%, m/z = 287.1 (M+1). HPLC :99.39%

[1011] 实施例 45

[1012] 6-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮 (45A) 的制备:

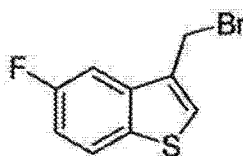
[1013]



(45A)

[1014] 中间体 3-溴甲基-5-氟-苯并[b]噻吩 (I-45a) 的制备:

[1015]



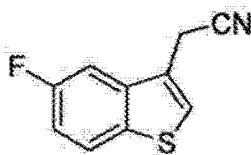
(I-45a)

[1016] 使 5-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩 (1.7g, 10.24mmol) 与在 CCl_4 (15mL) 中的 N-溴琥珀酰亚胺 (2g, 11.26mmol) 和过氧苯甲酰 (2mg) 反应。将所得反应物料用光电辐射回流。用 TLC (100% 己烷) 监测反应。将反应物料用水淬灭并分离 CCl_4 层。将水层用氯仿萃取并将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (100% 己烷) 纯化, 得到 1.3g 产物 (收率 52%)。

[1017] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.84-7.75 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 1H), 4.7 (s, 2H)

[1018] 中间体 (5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-乙腈 (I-45b) 的制备:

[1019]



(I-45b)

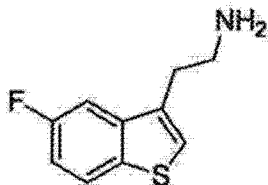
[1020] 在 0℃ 下, 将在水 (2mL) 中的 50% 的 NaCN 溶液 (443mg, 9.05mmol) 历经 5 分钟滴加到 3-溴甲基-5-氟-苯并[b]噻吩 (I-45a : 1.3g, 5.32mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中。将所得反应物料在室温下搅拌 2 小时。用 TLC (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料用次氯酸钠溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法 (6% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 700mg 产物 (收率

68.89%)。

[1021] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.9–7.8 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.25–7.14 (m, 1H), 3.88 (s, 2H)

[1022] 中间体 2-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺 (I-45c) 的制备:

[1023]

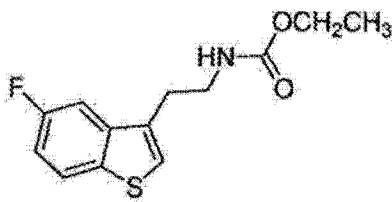


(I-45c)

[1024] 将氨的甲醇溶液 (15mL) 和噻吩溶液 (1mL) 加入到在反应烧瓶中的阮内镍 (5g) 中。然后在 0°C 下加入在氨的甲醇溶液 (15mL) 中的 (5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-乙腈 (I-45b; 700mg, 3.66mmol)。将所得反应物料在 10°C 下在氢气氛下搅拌过夜。用 TLC (5% 甲醇的氯仿溶液) 监测反应。将反应物料过滤, 用甲醇洗涤并将滤液减压浓缩, 得到 500mg 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS: 92.76%, m/z = 196.1 (M+1)

[1025] 中间体 [2-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-45d) 的制备:

[1026]



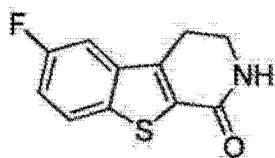
(I-45d)

[1027] 使用与实施例 1 的步骤 3 中所述相同的反应条件和后处理, 使 2-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺 (I-45c; 500mg, 2.56mmol) 与氯甲酸乙酯 (0.3mL, 2.82mmol)、2N Na_2CO_3 溶液 (10mL) 和氯仿 (15mL) 反应。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (12% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 550mg 产物 (收率 80.52%)。

[1028] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.84–7.74 (m, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 1H), 7.20–7.08 (m, 1H), 4.90–4.70 (bs, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.60–3.40 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.25 (t, 3H)

[1029] 中间体 6-氟-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮 (I-45e) 的制备:

[1030]



(I-45e)

[1031] 使 [2-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-45d:550mg, 2.059mmol) 与 P_2O_5 (461mg, 4.11mmol) 和 $POCl_3$ (7mL) 反应。将所得混合物在 110°C 下回流 2 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的氯仿溶液) 纯化, 得到 90mg 产物 (收率 19.78%)。

[1032] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.9-7.8 (m, 1H), 7.45-7.39 (dd, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.2-6.0 (bs, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.1 (t, 2H)

[1033] 6-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮 (45A) 的制备:

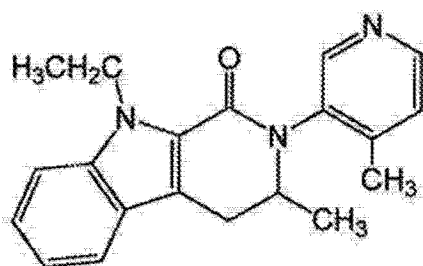
[1034] 使 6-氟-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮 (I-45e:85mg, 0.384mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (101mg, 0.461mmol)、 K_3PO_4 (244mg, 1.152mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己烷-1,2-二胺 (16.3mg, 0.115mmol)、CuI (7.2mg, 0.038mmol) 和 1,4-二噁烷 (10mL) 反应。将所得混合物在 120°C 下回流过夜, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的氯仿溶液) 纯化, 得到 45mg 产物 (收率 37.81%)。

[1035] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.80-8.25 (bs, 2H), 7.95-7.80 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35-7.7.20 (m, 2H), 4.3-4.15 (m, 1H), 4.05-3.9 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.32 (s, 3H)。LCMS : 95.75%, $m/z = 313.0$ (M+1)。HPLC : 97.60%

[1036] 实施例 46

[1037] 9-乙基-3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-b-吡啶-1-酮 (46A) 的制备:

[1038]



(46A)

[1039] 使 9-乙基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-b-吡啶-1-酮 (I-42d:0.150g, 0.657mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (0.144g, 0.657mmol)、 K_3PO_4 (0.348g, 1.644mmol)、CuI (0.012g, 0.065mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己烷-1,2-二胺 (0.028g, 0.197mmol) 和 1,4-二噁烷 (15mL) 反应。将所得混合物在 120°C 下加热 23 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 9mg 产物 (收率 4.3%)。

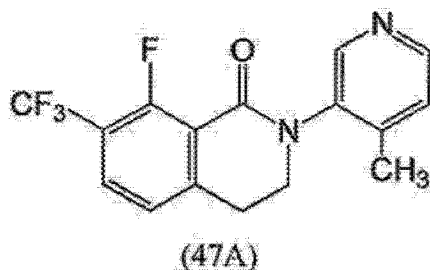
[1040] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.55-8.4 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.1 (m, 4H),

4.7-4.6 (m, 2H), 4.45-4.0 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.5-1.15 (m, 6H)。LCMS: 100%, $m/z = 320.2 (M+1)$ 。HPLC: 96.45%

[1041] 实施例 47

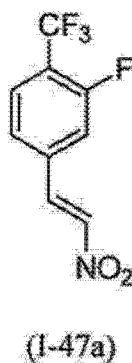
[1042] 8-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (47A) 的制备:

[1043]



[1044] 中间体 2-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-1-三氟甲基-苯 (I-47a) 的制备:

[1045]

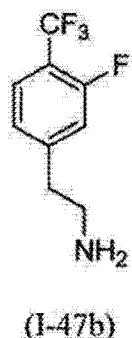


[1046] 使 3-氟-4-三氟甲基-苯甲醛 (5g, 25.9mmol) 与硝基甲烷 (1.58g, 25.9mmol)、10N NaOH (1.08g, 27.20mmol) 反应, 得到 2.8g 产物 (收率 46.6%)。

[1047] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.04-7.92 (m, 1H), 7.8-7.56 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H)

[1048] 2-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-乙基胺 (I-47b) 的制备:

[1049]

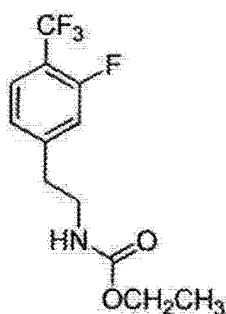


[1050] 使 2-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-1-三氟甲基-苯 (I-47a: 2.8g, 11.914mmol) 与三甲基氯硅烷 (10.328g, 95.07mmol)、 LiBH_4 (1.03g, 47.65mmol) 和 THF (40mL) 反应。将所得混合物在室温下搅拌 72 小时, 得到 2.46g 产物 (收率 100%)。LCMS: 99.49%, $m/z = 208.0 (M+1)$

[1051] 中间体 [2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-47c) 的制

备：

[1052]



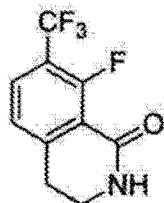
(I-47c)

[1053] 使 2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺 (I-47b: 2.46g, 11.88mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.54g, 14.26mmol)、2N Na_2CO_3 溶液 (24.0mL) 和氯仿 (24mL) 反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 得到 3.0g 粗产物。

[1054] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.55 (t, 1H), 7.09 (t, 2H), 4.75-4.60 (bs, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.50-3.35 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.22 (t, 3H)

[1055] 中间体 8-氟-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-47d) 的制备:

[1056]



(I-47d)

[1057] 使 [2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸乙酯 (I-47c: 1.5g, 5.376mmol) 与 P_2O_5 (1.52g, 10.75mmol) 和 POCl_3 (15mL) 反应。将所得混合物在 110℃ 下回流 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 350mg 产物 (收率 27.97%)。

[1058] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.52 (t, 1H), 7.1-7.0 (t, 2H), 4.33-4.20 (bs, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.86 (t, 2H)。LCMS: m/z = 234.2 (M+1)

[1059] 8-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (47A) 的制备:

[1060] 使 8-氟-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-47d: 150mg, 0.643mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (140.98mg, 0.643mmol)、 K_3PO_4 (346.76mg, 1.607mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己烷-1,2-二胺 (0.03mL, 0.192mmol)、CuI (12.24mg, 0.0643mmol) 和 1,4-二噁烷 (10mL) 反应。将所得混合物在 110℃ 下回流 16 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 10mg 产物 (收率 4.8%)。

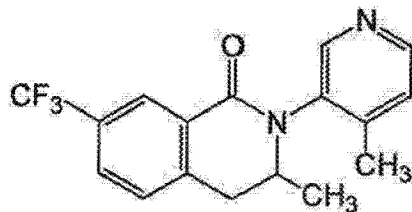
[1061] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.52-8.42 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.12-4.0 (m, 1H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。LCMS: 100 %, m/z =

325.2 (M+1)。HPLC :94.20%

[1062] 实施例 48

[1063] 3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮
(48A) 的制备:

[1064]



(48A)

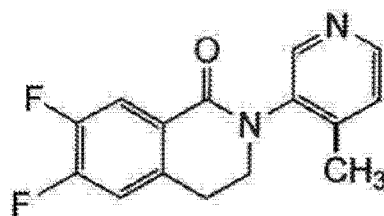
[1065] 使 3-甲基-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-43d:200mg,0.872mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (287mg,1.308mmol)、 K_3PO_4 (463mg,2.18mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己烷-1,2-二胺 (40mg)、CuI (20mg) 和 1,4-二噁烷 (5mL) 反应。将所得混合物在 110℃ 下回流 64 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (90% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,然后用制备型 HPLC 纯化,得到 10mg 产物 (收率 3.58%)。

[1066] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.60-8.35 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.48-7.22 (m, 2H), 4.4-3.9 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.3 (d, 3H), 1.35-1.10 (m, 3H)。LCMS: 90.81%, m/z = 320.9 (M+1)。HPLC :99.29%

[1067] 实施例 49

[1068] 6,7-二氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (49A) 的制备:

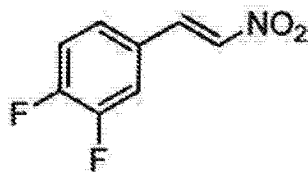
[1069]



(49A)

[1070] 中间体 (E)-1,2-二氟-4-(2-硝基乙烯基) 苯 (I-49a) 的制备:

[1071]

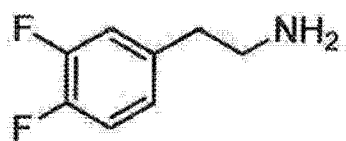


(I-49a)

[1072] 使用与实施例 1 中所述类似的反应条件和后处理,使在乙醇 (175mL) 中的 3,4-二氟苯甲醛 (5g,35.1864mmol) 与硝基甲烷 (1.9mL,35.1864mmol) 和 10N NaOH (1.47g,36.9457mmol) 反应,得到 5g 产物 (收率 76.80%)。 1H NMR ($CDCl_3$,300MHz): δ 7.92 (d, 1H), 7.58-7.0 (m, 4H)。

[1073] 中间体 2-(3,4-二氟苯基)乙胺 (I-49b) 的制备:

[1074]



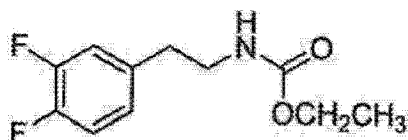
(I-49b)

[1075] 使用与上面中间体 I-15b 的制备中所述类似的操作和后处理,使在干燥 THF(81mL) 中的 (E)-1,2-二氟-4-(2-硝基乙烯基)苯 (I-49a:5g,27.027mmol) 与 LiBH_4 (2.35g,108.1081mmol) 和三甲基氯硅烷 (27.63mL,216.216mmol) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 3 天,得到 4.2g 产物 (收率 100%)。

[1076] ^1H NMR(DMSO,300MHz): δ 8.7 (bs,2H),7.5-7.3 (m,2H),7.2-7.0 (m,1H),3.0-2.8 (m,4H)。LCMS:98.87%, m/z = 158.1 (M+1)

[1077] 中间体 3,4-二氟苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-49c) 的制备:

[1078]



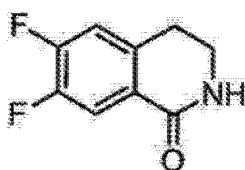
(I-49c)

[1079] 使用与上面中间体 I-1c 的制备中所述类似的操作和后处理,使在氯仿 (32mL) 中的 2-(3,4-二氟苯基)乙胺 (I-49b:4.2g,26.7515mmol) 与氯甲酸乙酯 (3mL,32.1019mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (16mL) 反应,得到 5g 粗产物,将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1080] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.2-6.9 (m,3H),4.7 (bs,1H),4.1 (q,2H),3.5-3.3 (m,2H),2.76 (t,2H),2.22 (t,3H)。

[1081] 中间体 6,7-二氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-49d) 的制备:

[1082]



(I-49d)

[1083] 使用与上面实施例 1 中针对中间体 I-1d 的制备所述类似的反应操作和后处理,使在 POCl_3 (43.6mL) 中的 3,4-二氟苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-49c:5g,21.8340mmol) 与 P_2O_5 (6.19g,43.6681mmol) 在 110℃ 下反应 2 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 800mg 产物 (收率 18.91%)。

[1084] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.9-7.8 (m,1H),7.10-6.84 (m,1H),6.70-6.56 (bs,1H),3.63-3.53 (m,2H),2.95 (t,2H)。LCMS:78.07%, m/z = 184.0 (M+1)

[1085] 6,7-二氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (49A) 的制备:

[1086] 使用实施例 1 中针对化合物 A 的制备所述类似的条件,使 6,7-二氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-49d:300mg, 1.6393mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (359mg, 1.6393mmol)、1,4-二噁烷 (15mL)、碘化亚铜 (31.2mg, 0.1639mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (77.3mL, 0.4917mmol) 和磷酸钾 (868.8mg, 4.0982mmol) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (80%乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 110mg 产物 (收率 24%)。

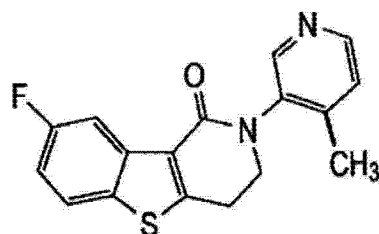
[1087] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.5-8.44 (m, 2H), 8.0-7.92 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 4.1-3.98 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)。

[1088] LCMS: 98.58%, $m/z = 275.0$ (M+1)。HPLC: 97.58%。

[1089] 实施例 50

[1090] 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1(2H)-酮 (50A) 的制备:

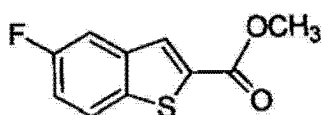
[1091]



(50A)

[1092] 中间体 5-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (I-50a) 的制备:

[1093]

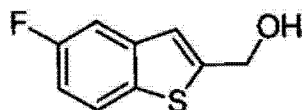


(I-50a)

[1094] 将 TEA (3.705g, 36.619mmol) 加入到 2-巯基乙酸甲酯 (3.293g, 30.985mmol) 在 CH_3CN (12.5mL) 中的溶液中。然后加入在 CH_3CN (12.5mL) 中的 2,5-二氟苯甲醛 (4g, 28.169mmol) 并将所得反应物料在氮气氛下回流过夜。用 TLC (5%乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (15%乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 2g 产物 (收率 33.89%)。

[1095] 中间体 (5-氟苯并[n]噻吩-2-基) 甲醇 (I-50b) 的制备:

[1096]



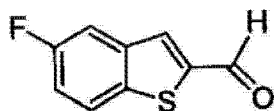
(I-50b)

[1097] 在 -70°C 下,将 DIBAL-H (59.4mL, 59.41mmol) 加入到 5-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (I-50a: 2.5g, 11.882mmol) 在 THF (75mL) 中的溶液中并将所得反应物料在 -10°C 下搅

拌 2 小时。用 TLC(30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料在 -70°C 下用甲醇淬灭并减压浓缩。将所得粗品残余物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法(15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 1.8g 产物(收率 83.33%)。

[1098] 中间体 5- 氟苯并 [b] 噻吩 -2- 甲醛 (I-50c) 的制备:

[1099]

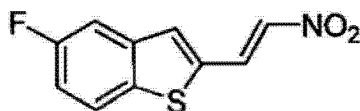


(I-50c)

[1100] 将 MnO_2 (4.298g, 49.45mmol) 加入到 (5- 氟苯并 [b] - 噻吩 -2- 基) 甲醇 (I-50b: 1.8g, 9.89mmol) 在 DCM(50mL) 中的溶液中并将所得反应物料在 52°C 下搅拌 2 小时。用 TLC(30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料冷却至室温, 用 celite 床滤掉催化剂并用 DCM 洗涤 celite 床。将滤液减压浓缩并真空干燥, 得到 1.5g 产物(收率 88.23%)。

[1101] 中间体 (E)-5- 氟 -2-(2- 硝基乙烯基) 苯并 [b] 噻吩 (I-50d) 的制备:

[1102]

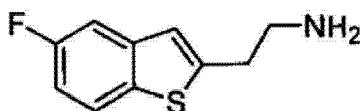


(I-50d)

[1103] 使用上面实施例 1 中针对中间体 I-1a 的制备所述类似的操作和后处理, 使 5- 氟苯并 [b] 噻吩 -2- 甲醛 (1.7g, 9.444mmol) 与硝基甲烷 (576.11mg, 9.444mmol)、10N NaOH(396.64mg, 9.916mmol) 和乙醇 (25mL) 在 0°C 下反应 2 小时, 得到 1.2g 产物(收率 57.14%)。

[1104] 中间体 2-(5- 氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基) 乙胺 (I-50e) 的制备:

[1105]

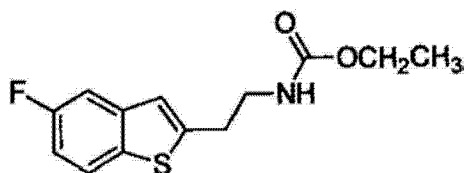


(I-50e)

[1106] 使用上面针对 I-14b 的制备所述的类似条件和后处理, 使 (E)-5- 氟 -2-(2- 硝基乙烯基) 苯并 [h] 噻吩 (I-50d: 1.2g, 5.375mmol) 与 LiBH_4 (468.34mg, 21.503mmol)、三甲基氯硅烷 (4.649g, 43mmol) 和 THF (50mL) 反应, 得到 1g 产物(收率 100%)。LCMS: 98.10%, $m/z = 196.0 (\text{M}+1)$

[1107] 中间体 2-(5- 氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基) 乙基氨基甲酸乙酯 (I-50f) 的制备:

[1108]



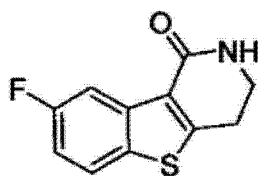
(I-50f)

[1109] 使用上面针对中间体 I-1c 的制备所述类似的操作和后处理,使 2-(5-氟苯并 [b] 噻吩 -2-基) 乙胺 (I-50e:1g, 5.128mmol) 与氯甲酸乙酯 (667.8mg, 6.153mmol)、2N Na_2CO_3 溶液 (10mL) 和 CHCl_3 (25mL) 在 0°C 下反应 2 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 700mg 产物 (收率 53.84%)。

[1110] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.72 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 4.8 (bs, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.5 (q, 2H), 3.1 (t, 2H), 1.2 (t, 3H). LCMS: 63.84 %, m/z = 178.9 (M+1)

[1111] 中间体 8-氟-3,4-二氢-2H-苯并 [4,5] 噻吩并 [3,2-c] 吡啶-1-酮 (I-50g) 的制备:

[1112]



(I-50g)

[1113] 使用与上面针对中间体 I-1d 的制备所述类似的条件和后处理,使 2-(5-氟苯并 [b] 噻吩 -2-基) 乙基氨基甲酸乙酯 (I-50f:700mg, 2.622mmol) 与 P_2O_5 (749.78mg, 5.28mmol) 和 POCl_3 (10mL) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 280mg 产物 (收率 48.27%)。

[1114] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.32 (dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.1 (bs, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.2 (t, 2H). LCMS: 78.08%, m/z = 221.9 (M+1)

[1115] 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并 [4,5] 噻吩并 [3,2-c] 吡啶-1-酮 (50A) 的制备:

[1116] 使用与针对化合物 1A 的制备所述类似的条件和后处理,使 8-氟-3,4-二氢-2H-苯并 [4,5] 噻吩并 [3,2-c] 吡啶-1-酮 (I-50g:100mg, 0.452mmol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (99.09mg, 0.452mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (8.64mg, 0.0452mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (19.25mg, 0.1356mmol) 和磷酸钾 (287.44mg, 1.356mmol) 在 115°C 下、在氮气氛围下反应过夜,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化,得到 95mg 产物 (收率 67.37%)。

[1117] ^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.5 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 7.42-7.26 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (s, 3H). LCMS: 99.26%, m/z = 313.0 (M+1).

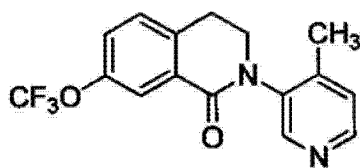
[1118] HPLC: 95.0%.

[1119] 实施例 51

[1120] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (51A) 的

制备：

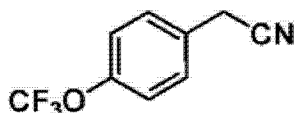
[1121]



(51A)

[1122] 中间体 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙腈 (I-51a) 的制备：

[1123]

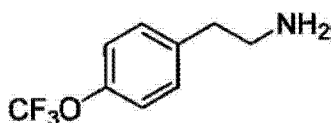


(I-51a)

[1124] 使用与上面针对 I-24a 的制备所述类似的条件和后处理, 使在 DMSO (30mL) 中的 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯 (5g, 19.607mmol) 与 NaCN (1.44g, 35.1864mmol) 反应。将所得混合物在 90℃ 下搅拌 1 小时, 得到 3.8g 产物 (收率 95%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.45-7.20 (m, 4H), 3.8 (s, 2H)

[1125] 中间体 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺 (I-51b) 的制备：

[1126]



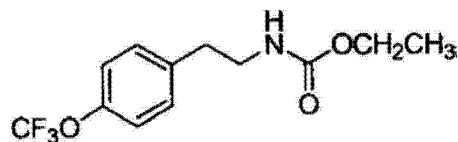
(I-51b)

[1127] 使用与针对中间体 I-17b 的制备所述类似的条件, 使在氨的甲醇溶液 (50mL) 中的 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙腈 (I-51a : 3.8g) 与阮内镍 (7g) 和甲醇 (40mL) 反应, 得到 3.1g 产物 (收率 80%)。

[1128] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.30-7.10 (m, 4H), 3.0 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.0 (s, 1H), 1.72 (s, 1H). LCMS : 74.12%, m/z = 206.0 (M+1)

[1129] 中间体 4-(三氟甲氧基)苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-51c) 的制备：

[1130]



(I-51c)

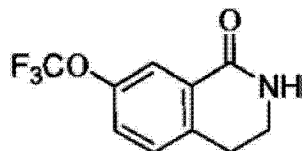
[1131] 使用与上面针对中间体 I-1c 的制备所述类似的操作和后处理, 使在氯仿 (31mL) 中的 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙胺 (I-51b : 3.1g, 15.1219mmol) 与氯甲酸乙酯 (1.72mL, 18.146mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (31mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 3.2g 产物 (收率

76%)。

[1132] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.30-7.10 (m, 4H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.4 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.3-1.2 (m, 3H). LCMS :70.91%, m/z = 278.1 (M+1)

[1133] 中间体 7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-51d) 的制备:

[1134]



(I-51d)

[1135] 使用与上面针对中间体 I-1d 的制备所述类似的操作和后处理, 使在 POCl_3 (32mL) 中的 4-(三氟甲氧基) 苄基氨基甲酸乙酯 (I-51c :3.2g, 11.5523mmol) 与 P_2O_5 (3.27g, 23.104mmol) 反应。将所得混合物在 110°C 下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 110mg 产物 (收率 4.1%)。

[1136] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.30-7.10 (m, 3H), 4.22 (t, 1H), 3.42 (q, 2H), 2.8 (t, 2H)

[1137] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (51A) 的制备:

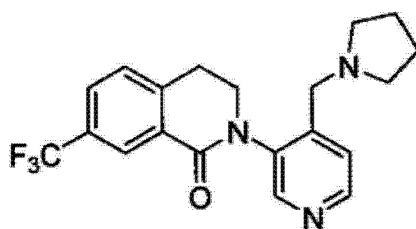
[1138] 使用与上面针对实施例 1A 的制备所述类似的条件, 使 7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-51d :160mg, 0.6896mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (151mg, 0.6896mmol)、1,4-二噁烷 (20mL)、碘化亚铜 (13.1mg, 0.0689mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (29.3mg, 0.2068mmol) 和磷酸钾 (365mg, 1.724mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 12mg 产物 (收率 5.4%)。

[1139] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 8.54-8.42 (bs, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS :87.22 %, m/z = 323.1 (M+1). HPLC :99.14%

[1140] 实施例 52

[1141] 2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (52A) 的制备:

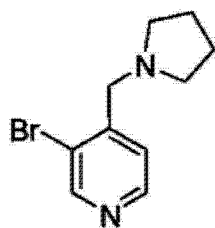
[1142]



(52A)

[1143] 中间体 3-溴-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶 (I-52a) 的制备:

[1144]



(I-52a)

[1145] 在氮气氛下,将催化量的乙酸(0.3mL)加入到3-溴异烟醛(3-bromoisonicotinaldehyde)(200mg,1.075mmol)和吡咯烷(0.12mL,1.34mmol)在DCE(20mL)中的混合物中并将所得混合物在室温下搅拌2.3小时。然后在0℃下加入三乙酰氧基硼氢化钠(342mg,1.612mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用TLC(50%乙酸乙酯的己烷溶液)监测反应。将反应混合物用NaHCO₃溶液洗涤并分离各层。将有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到250mg产物(收率96.52%)。

[1146] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.65(s, 1H), 8.5(d, 1H), 7.5(d, 1H), 3.7(s, 2H), 2.65-2.55(m, 4H), 1.90-1.78(m, 4H)。

[1147] 2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (52A) 的制备:

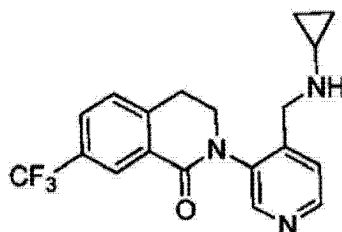
[1148] 使用与上面针对实施例1A的制备所述类似的条件,使7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(I-4d;100mg,0.465mmol)与3-溴-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶(I-52a;140mg,0.558mmol)、1,4-二噁烷(10mL)、碘化亚铜(8.8mg,0.0465mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺(19.8mg,0.139mmol)和磷酸钾(295mg,1.395mmol)反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法(12%甲醇的CHCl₃溶液)纯化,然后用制备型HPLC纯化,得到7mg产物(收率4.02%)。

[1149] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.56(d, 1H), 8.5(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.42(d, 1H), 4.1-4.0(m, 1H), 3.9-3.8(m, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.5(d, 1H), 3.40-3.26(m, 1H), 3.25-3.10(m, 1H), 2.5(d, 4H), 1.7(m, 4H). LCMS: 92.94 %, m/z = 376.1(M+1). HPLC: 94.42%

[1150] 实施例53

[1151] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (53A) 的制备:

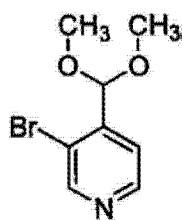
[1152]



(53A)

[1153] 中间体3-溴-4-(二甲氧基甲基)吡啶(I-53a)的制备:

[1154]

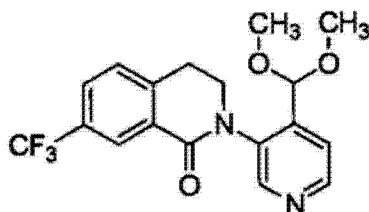


(I-53a)

[1155] 将对-甲苯磺酸 (PTSA) (613.5mg, 3.225mmol) 加入到搅拌着的 3-溴异烟醛 (500mg, 2.688mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中并将所得反应混合物在 75℃ 下搅拌 3 小时。用 TLC (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗品残余物用冰稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 600mg 产物 (收率 96.3%)。

[1156] 中间体 2-(4-(二甲氧基甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-53b) 的制备:

[1157]

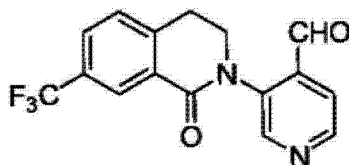


(I-53b)

[1158] 使用与上面针对实施例 1A 的制备所述类似的条件, 使 7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-4d: 505.4mg, 2.3503mmol) 与 3-溴-4-二甲氧基甲基-吡啶 (I-52a: 600mg, 2.5854mmol)、1,4-二噁烷 (20mL)、碘化亚铜 (44.6mg, 0.2348mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (80.9mg, 0.7052mmol) 和磷酸钾 (1.49g, 7.0507mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 850mg 产物 (收率 98.8%)。

[1159] 中间体 3-(1-氧代-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H-基)异烟醛 (I-53c) 的制备:

[1160]



(I-53c)

[1161] 将对-甲苯磺酸 (PTSA) (4.3g, 23.093mmol) 加入到搅拌着的 2-(4-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-53b: 900mg, 2.4568mmol) 在丙酮 (30mL) 和水 (30mL) 中的溶液中并将所得反应混合物在室温下搅拌 48 小时。将反应物料真空蒸馏并将粗品残余物溶解于甲醇 (20mL) 中。然后加入 2N HCl (10mL) 并将所得

反应物料回流 3 小时。用 TLC(10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗品残余物用冰稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化并用 CHCl_3 萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 110mg 产物 (收率 14%)。

[1162] LCMS :58.53%, $m/z = 321.1$ (M+1)。

[1163] 2-(4-((环丙基氨基)甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (53A) 的制备:

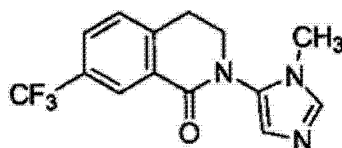
[1164] 将环丙胺 (25.8 μL , 0.3737mmol) 加入到搅拌着的 3-(1-氧代-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基) 异烟醛 (I-53c:100mg, 0.3114mmol) 在乙酸 (5mL) 中的溶液中并将所得反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应物料冷却至 0℃ 并加入 $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ (99mg, 0.4674mmol)。将所得反应物料在室温下搅拌 12 小时。用 TLC(10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩, 将所得粗品残余物用冰稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化至 pH7 并用 CHCl_3 萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 25mg 产物 (收率 22%)。

[1165] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.56(d, 1H), 8.5(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.46(dd, 2H), 4.1-4.0(m, 1H), 3.90-3.76(m, 4H), 3.40-3.15(m, 2H), 2.2-2.1(m, 1H), 0.46-0.40(m, 2H), 0.38-0.28(m, 2H). LCMS :50.16%, $m/z = 362.1$ (M+1). HPLC :96.65%

[1166] 实施例 54

[1167] 2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (54A) 的制备:

[1168]



(54A)

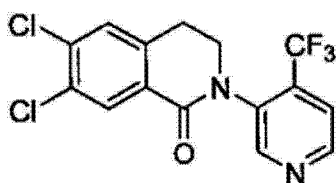
[1169] 使用与上面针对实施例 1A 的制备所述类似的条件, 使 7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-4d:150mg, 0.6849mmol) 与 5-溴-1-甲基-1H-咪唑 (165mg, 1.0273mmol)、1,4-二噁烷 (3mL)、碘化亚铜 (13.01mg, 0.0685mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (29.17mg, 0.205mmol) 和磷酸钾 (434.6mg, 2.05mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 50mg 产物 (收率 24.75%)。

[1170] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 8.4(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.42(d, 1H), 3.94(bs, 2H), 3.54(s, 3H), 3.24(s, 2H). LCMS :65.43% (34.56%), $m/z = 296.0$ (M+1). HPLC :97.28%

[1171] 实施例 55

[1172] 6,7-二氯-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (55) 的制备:

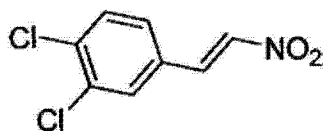
[1173]



(55A)

[1174] 中间体 (E)-1,2-二氯-4-(2-硝基乙烯基)苯 (I-55a) 的制备:

[1175]

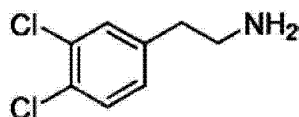


(I-55a)

[1176] 使用与上面针对中间体 I-1a 的制备所述类似的条件和后处理,使在乙醇 (100mL) 中的 3,4-二氯苯甲醛 (10g, 74.074mmol) 与硝基甲烷 (4.12mL, 74.074mmol) 和 10N NaOH (2.96g, 在 7.4mL H₂O 中, 74.074mmol) 反应, 得到 6.2g 产物 (收率 39%)。

[1177] 中间体 2-(3,4-二氯苯基)乙胺 (I-55b) 的制备:

[1178]

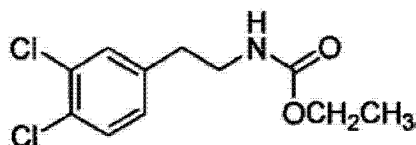


(I-55b)

[1179] 使用与上面针对中间体 I-15b 的制备所述类似的操作和后处理,使在干燥 THF (62mL) 中的 (E)-1,2-二氯-4-(2-硝基乙烯基)苯 (I-55a: 6.2g, 28.97mmol) 与 LiBH₄ (2.52g, 115.887mmol) 和三甲基氯硅烷 (25.17g, 231.768mmol) 在 0°C 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 40 小时,得到 5.3g 产物 (收率 98%)。

[1180] 中间体 3,4-二氯苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-55c) 的制备:

[1181]

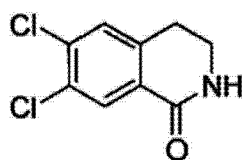


(I-55c)

[1182] 使用与上面针对中间体 I-1c 的制备所述类似的操作和后处理,使在氯仿 (53mL) 中的 2-(3,4-二氯苯基)乙胺 (I-55b: 5.3g, 28.042mmol) 与氯甲酸乙酯 (3.2mL, 33.65mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (53mL) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 7g 产物 (收率 95.7%)。

[1183] 中间体 6,7-二氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-55d) 的制备:

[1184]



(I-55d)

[1185] 使用与上面针对中间体 I-1d 的制备所述类似的操作和后处理,使在 POCl_3 (60mL) 中的 3,4-二氯苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-55c :6g, 22.989mmol) 与 P_2O_5 (6.52g, 45.977mmol) 在 120°C 下反应 1 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.01g 产物。LCMS :53.61%, $m/z = 216.0$ (M+1)

[1186] 6,7-二氯-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (55A) 的制备:

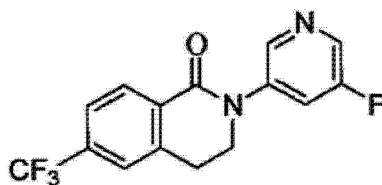
[1187] 使用与上面针对实施例 1A 的制备所述类似的操作和后处理,使 6,7-二氯-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-55d :100mg, 0.463mmol) 与 3-溴-4-(三氟甲基)吡啶 (115mg, 0.509mmol)、1,4-二噁烷 (3mL)、碘化亚铜 (7mg, 0.046mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (20mg, 0.1388mmol) 和磷酸钾 (245mg, 1.157mmol) 在封闭的试管中于 120°C 反应 16 小时,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 14mg 产物 (收率 8.3%)。

[1188] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.84 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H). LCMS : 89.53%, $m/z = 362.0$ (M+1). HPLC :92.73%

[1189] 实施例 56

[1190] 2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (56A) 的制备:

[1191]



(56A)

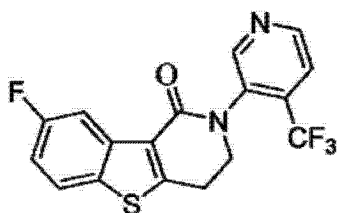
[1192] 使用与上面针对实施例 1A 的制备所述类似的操作,使 6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-17c :120mg, 0.558mmol) 与 3-溴-5-氟吡啶 (147mg, 0.8372mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (32mg, 0.1674mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (24mg, 0.1674mmol) 和磷酸钾 (400mg, 1.395mmol) 在微波小瓶中于 115°C 反应过夜。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩并将粗品残余物在水和 DCM 之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (35% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 60mg 产物 (收率 34.68%)。

[1193] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.28 (t, 2H). LCMS :98.80 %, $m/z = 311.0$ (M+1). HPLC : 99.09%

[1194] 实施例 57

[1195] 8-氟-2-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (57A) 的制备:

[1196]



(57A)

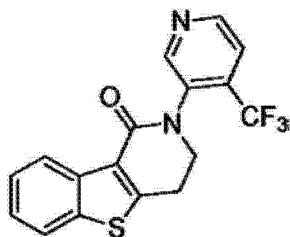
[1197] 使用与上面针对实施例 1A 的制备所述类似的条件和后处理,使 8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (I-50g:100mg,0.452mmol) 与 3-溴-4-三氟甲基吡啶 (102.26mg,0.452mmol)、1,4-二噁烷 (3mL)、碘化亚铜 (8.58mg,0.0452mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (19.25mg,0.135mmol) 和磷酸钾 (286.56mg,1.35mmol) 在小瓶中在氮气氛下于 115℃ 反应过夜,得到粗产物。用制备型 HPLC 纯化,得到 15mg 产物 (收率 9.09%)。

[1198] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.85 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 7.85-7.68 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 366.8 (M+1). HPLC: 98.88%

[1199] 实施例 58

[1200] 2-(4-三氟甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (58A) 的制备:

[1201]



(58A)

[1202] 将 X-Phos (35mg,0.0739mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg,0.0492mmol) 加入到在封闭的试管中的预先脱气的 3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (I-9d:100mg,0.4919mmol)、 K_3PO_4 (313mg,1.4759mmol) 和 1,4-二噁烷 (5mL) 的溶液中。然后加入 3-溴-4-(三氟甲基)吡啶 (134mg,0.5903mmol) 并将所得反应物料在 120℃ 下加热 48 小时。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,然后用制备型 HPLC 纯化,得到 14mg 产物 (收率 8.18%)。

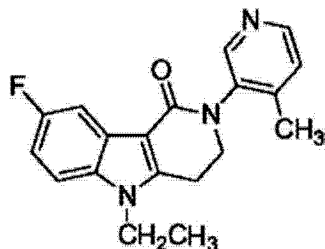
[1203] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.85 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H),

3.3-3.2(m, 1H). LCMS :98.93%, $m/z = 348.7$ (M+1). HPLC :95.59%

[1204] 实施例 59

[1205] 5-乙基-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (59A) 的制备:

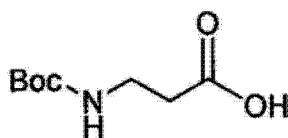
[1206]



(59A)

[1207] 中间体 3-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸 (I-59a) 的制备:

[1208]



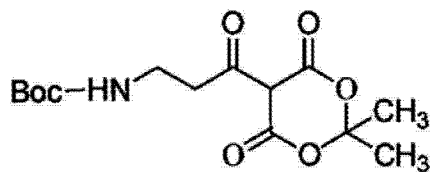
(I-59a)

[1209] 将 Boc 酸酐 (79.61g, 0.3647mmol) 缓慢加入到冷却的 3-氨基丙酸 (25g, 0.2806mmol) 在 10% NaOH (250mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌 3 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应物料用乙酸乙酯稀释, 用柠檬酸中和并分离各层。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 用己烷在 0°C 洗涤并浓缩, 得到 50g 产物 (收率 94.17%)。

[1210] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5.1 (s, 1H), 3.4 (t, 2H), 2.6 (q, 2H), 1.4 (s, 9H). LCMS : 90.97%, $m/z = 134.0$ (M+1)

[1211] 中间体 3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 (I-59b) 的制备:

[1212]



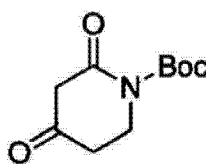
(I-59b)

[1213] 在 0°C 下, 将 EDCI (59.39g, 310.8mmol) 加入到搅拌着的 3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (I-59a: 49g, 258.9mmol)、梅尔德拉姆酸 (meldrum's acid) (41.05g, 284.8mmol) 和 DMAP (47.4g, 388.5mmol) 在 DCM (490mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌过夜。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应物料用 5% KHSO_4 溶液洗涤并分离各层。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到 70g 产物 (收率 85.8%)。

[1214] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 4.9(bs, 1H), 3.55(q, 2H), 3.45-3.25(t, 3H), 1.75(s, 6H), 1.4(s, 9H)

[1215] 中间体 2,4- 二氧化哌啶-1- 甲酸叔丁酯 (I-59c) 的制备 :

[1216]



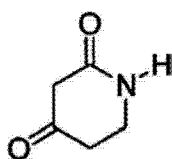
(I-59c)

[1217] 在室温下,在氮气氛围下,将 3-(2,2- 二甲基-4,6- 二氧化-1,3- 二噁烷-5- 基)-3- 氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 (I-59b :50g, 158.57mmol) 溶解于乙酸乙酯 (500mL) 中并将所得反应物料在 105℃ 下加热 20 小时。用 TLC(10% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料冷却至室温并减压浓缩,得到粗产物。通过用乙醚洗涤进行纯化,得到 28g 产物 (收率 83%)。

[1218] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 4.1(t, 2H), 3.5(s, 2H), 2.6(t, 2H), 1.55(s, 9H)

[1219] 中间体哌啶-2,4- 二酮 (I-59d) 的制备 :

[1220]

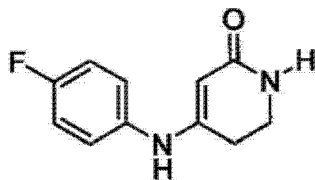


(I-59d)

[1221] 在 0℃ 下,将 TFA(140mL) 滴加到 2,4- 二氧化哌啶-1- 甲酸叔丁酯 (I-59c :28g, 131.45mmol) 在 DCM(280mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌 1 小时。用 TLC(10% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩,得到粗产物,将其在高真空下干燥并用乙醚洗涤,得到 14g 产物 (收率 94%)。

[1222] 中间体 4-(4- 氟苯基氨基)-5,6- 二氢吡啶-2(1H)- 酮 (I-59e) 的制备 :

[1223]

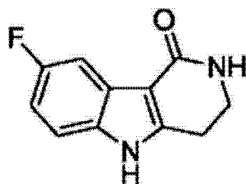


(I-59e)

[1224] 将哌啶-2,4- 二酮 (I-59d :10g, 88.40mmol) 和 4- 氟苯胺 (9.82g, 88.40mmol) 在 120℃ 下在氩气氛围下加热 5 小时。用 TLC(10% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料冷却至室温,用乙醚稀释并搅拌 20 分钟。通过过滤收集沉淀出来的固体,得到 7g 产物 (收率 38.46%)。

[1225] 中间体 8- 氟-2,3,4,5- 四氢-1H- 吡啶并[4,3-b] 呋喃-1- 酮 (I-59f) 的制备 :

[1226]



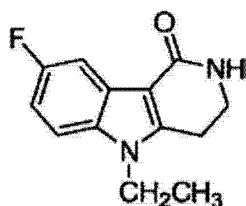
(I-59f)

[1227] 在氩气氛下,将 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (9.69g, 53.39mmol) 加入到搅拌着的 4-(4-氟苯基氨基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (I-59e; 5g, 24.27mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (490mg, 2.18mmol) 在 DMF (96mL) 中的溶液中并将所得反应物料在 130°C 下加热 2 小时。用 TLC (5% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料冷却至室温并用 celite 床过滤。将滤液在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 2.2g 产物 (收率 44.7%)。

[1228] ^1H NMR (300MHz, DMSO) : δ 11.8 (s, 1H), 7.54-7.30 (m, 1H), 7.12-6.90 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 2H), 2.96 (t, 2H).

[1229] 中间体 5-乙基-8-氟-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-59g) 的制备:

[1230]



(I-59g)

[1231] 使在 DMF (200mL) 中的 8-氟-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-59f; 500mg, 2.44mmol) 与 60% NaH (196mg, 8.16mmol) 和碘乙烷 (456mg, 2.92mmol) 反应,得到粗产物。将反应物料用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 120mg 产物 (收率 21.2%)。

[1232] ^1H NMR (300MHz, DMSO) : δ 7.60-7.52 (m, 2H), 7.16-6.96 (m, 2H), 4.2 (q, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.25 (t, 3H). LCMS : 94.55%, m/z = 233.1 (M+1)

[1233] 5-乙基-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (59A) 的制备:

[1234] 使 5-乙基-8-氟-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-59g; 120mg, 0.517mmol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (147.2mg, 0.672mmol)、1,4-二噁烷 (15mL)、碘化亚铜 (9.8mg, 0.0517mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (23.1mg, 0.155mmol) 和磷酸钾 (273.4mg, 1.29mmol) 在 120°C 下反应过夜,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 80mg 产物 (收率 48.1%)。

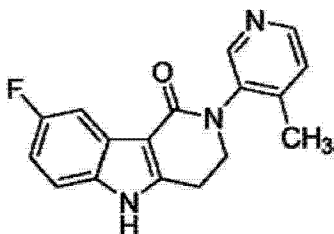
[1235] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.55-8.4 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.32-7.2 (m, 2H),

7.05-6.98 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.45 (t, 3H). LCMS :98.65%, $m/z = 324.2 (M+1)$. HPLC :90.19%

[1236] 实施例 60

[1237] 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (60A) 的制备:

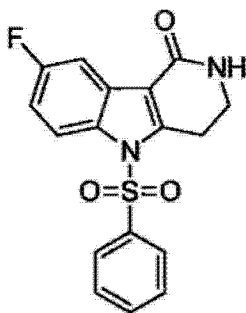
[1238]



(60A)

[1239] 中间体 8-氟-5-(苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (I-60a) 的制备:

[1240]



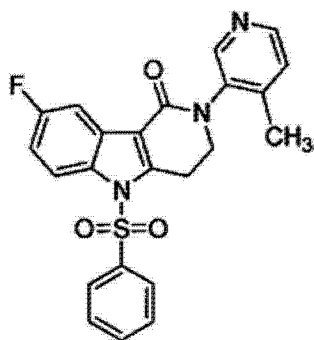
(I-60a)

[1241] 在 -10°C 下, 将 60% NaH (196mg, 8.16mmol) 加入到搅拌着的 8-氟-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (500mg, 2.44mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中并在室温下搅拌 10 分钟。然后在 0°C 下加入苯磺酰氯 (517mg, 2.92mmol) 并将所得反应物料在室温下搅拌 5 分钟。用 TLC (5% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料用冰淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (0.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 450mg 产物 (收率 53.6%)。

[1242] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.1 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.4 (t, 2H). LCMS :96.11 %, $m/z = 345.0 (M+1)$

[1243] 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-5-(苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (I-60b) 的制备:

[1244]



(I-60b)

[1245] 用与针对实施例 1A 的制备所述类似的反应条件和后处理,使 8-氟-5-(苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-60a;450mg,1.308mmol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (286mg,1.308mmol)、1,4-二噁烷 (25mL)、碘化亚铜 (25mg,0.13mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (58.46mg,0.392mmol) 和磷酸钾 (693mg,3.27mmol) 在 120℃ 下反应过夜,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 60mg 产物 (收率 15%)。

[1246] 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (60A) 的制备:

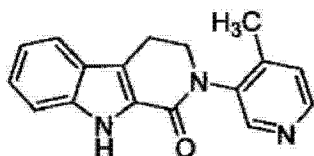
[1247] 在 0℃ 下,将 1M TBAF (0.3mL,0.274mmol) 加入到 8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-5-(苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-60b:60mg,0.137mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中并将所得反应物料回流 1 小时。用 TLC (5% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩并将粗品残余物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用水、盐水溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩,得到粗产物。用制备型 HPLC 纯化,得到 20mg 产物 (收率 52%)。

[1248] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.5-8.3 (m, 2H), 7.6-7.3 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.1-3.25 (m, 2H), 2.2 (s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 296.0 (M+1). HPLC: 96.36%

[1249] 实施例 61

[1250] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-酮 (61A) 的制备:

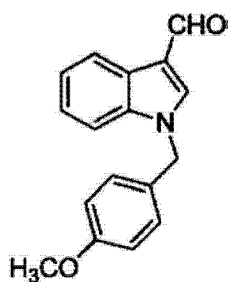
[1251]



(61A)

[1252] 中间体 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-3-甲醛 (I-61a) 的制备:

[1253]



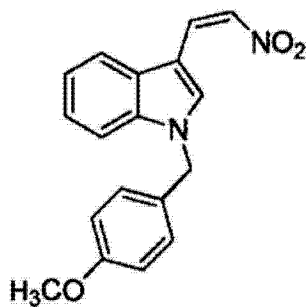
(I-61a)

[1254] 使用与制备中间体 I-38b 所述的那些操作类似的操作,使 1H-吲哚-3-甲醛 (10g, 68.96mmol) 与 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (11.26mL, 82.75mmol) 和 60% NaH (5.5g, 137.92mmol) 在 DMF (140mL) 中于室温反应 1 小时,得到 20g 产物。

[1255] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 3.8 (s, 3H). LCMS: 92.67%, $m/z = 266.0$ (M+1)

[1256] 中间体 (Z)-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-硝基乙烯基)-1H-吲哚 (I-61b) 的制备:

[1257]



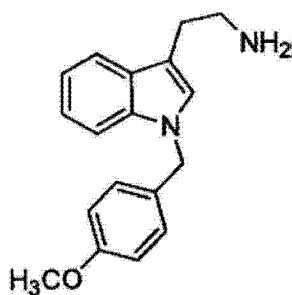
(I-61b)

[1258] 使 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-3-甲醛 (I-61a: 22g, 83.01mmol) 与硝基甲烷 (146g, 2407mmol) 和乙酸铵 (3.26g, 42.33mmol) 一起回流过夜,得到粗产物。将反应物料冷却至室温并过滤。将收集的固体用水洗涤并减压干燥,得到 20g 产物 (收率 76%)。

[1259] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.3 (s, 2H), 3.8 (s, 2H)

[1260] 中间体 2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-3-基)乙胺 (I-61c) 的制备:

[1261]



(I-61c)

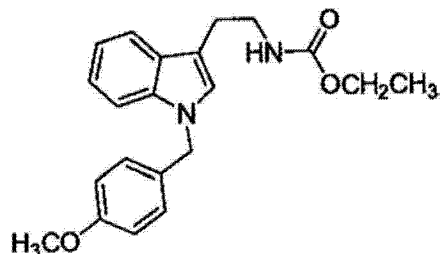
[1262] 使在干燥 THF (32mL) 中的 (Z)-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-硝基乙烯基)-1H-吲哚 (5g, 15.72mmol) 与在干燥 THF (32mL) 中的 LAH (2.98g, 78.61mmol) 反应。将所得混合物在

氮气氛下回流 16 小时,得到 4.6g 产物 (收率 100%)。

[1263] LCMS :87.49%, $m/z = 264.1 (M+1)$ 。

[1264] 中间体 2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基)乙基氨基甲酸乙酯 (I-61d) 的制备:

[1265]

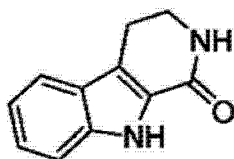


(I-61d)

[1266] 使 2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基)乙胺 (I-61c; 5g, 17.85mmol) 与在氯仿 (36mL) 中的氯甲酸乙酯 (2.32g, 21.42mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (36mL) 反应,得到 5.6g 产物 (收率 90%)。

[1267] 中间体 2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮 (I-61e) 的制备:

[1268]



(I-61e)

139

[1269] 将 2-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基)乙基氨基甲酸乙酯 (I-61d; 4.5g, 12.78mmol) 和多磷酸 (45g) 在 120℃ 下加热 1 小时。将反应物料用冰淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 250mg 产物 (收率 10%)。

[1270] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮 (61A) 的制备:

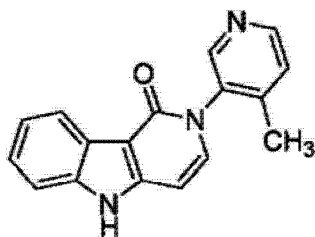
[1271] 使 2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮 (I-61e; 250mg, 1.34mmol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (294.3mg, 1.34mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (25.6mg, 0.134mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (59.8mg, 0.402mmol) 和磷酸钾 (710mg, 3.35mmol) 在 120℃ 下反应过夜,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,然后用制备型 HPLC 纯化,得到 5mg 产物 (收率 2%)。

[1272] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.2 (s, 1H), 8.54-8.42 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.0-3.88 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS :96.64%, $m/z = 278.2 (M+1)$. HPLC :96.90%

[1273] 实施例 62

[1274] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮 (62A) 的制备:

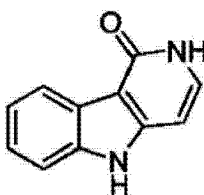
[1275]



(62A)

[1276] 中间体 2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-62a) 的制备:

[1277]



(I-62a)

[1278] 将在二苯基醚 (54mL) 中的 4-羟基吡啶-2(1H)-酮 (3g, 27mmol) 和苯基肼 (8.74g, 81mmol) 在 240℃ 下在迪安-斯塔克装置 (Dean Stark apparatus) 中加热 5 小时。将反应物料冷却至室温, 用苯稀释, 搅拌 2 小时并过滤。将收集的固体在高真空下干燥并用乙醚洗涤, 得到 3g 产物 (收率 60%)。

[1279] ^1H NMR (300MHz, DMSO) : δ 11.8 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 6.5 (d, 1H). LCMS : 84.53%, m/z = 185.0 (M+1)

[1280] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (62A) 的制备:

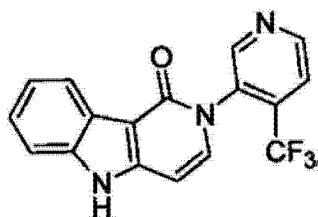
[1281] 将 2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-62a : 500mg, 2.71mmol)、3-碘-4-甲基吡啶 (892mg, 4mmol)、8-羟基喹啉 (79mg, 0.542mmol) 和 K_2CO_3 (560mg, 4.06mmol) 加入到预先脱气的 DMSO (10mL) 的溶液中。然后加入 CuI (103.2mg, 0.542mmol) 并将所得反应物料在封闭的试管中于 150℃ 加热 16 小时。用 TLC (5% 甲醇的 DCM 溶液) 监测反应。将反应物料用水淬灭, 用乙酸乙酯稀释并过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取, 将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 40mg 产物 (收率 5.4%)。

[1282] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.3 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.7 (d, 1H), 2.2 (s, 3H). LCMS : 100%, m/z = 276.1 (M+1). HPLC : 97.43%

[1283] 实施例 63

[1284] 2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (63A) 的制备:

[1285]



(63A)

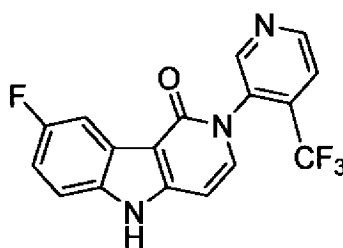
[1286] 使用与上面针对 62A 的制备所述类似的反应条件和后处理,使 2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-62a; 200mg, 1.08mmol) 与 3-溴-4-三氟甲基吡啶 (368.4mg, 1.63mmol)、8-羟基喹啉 (31.3mg, 0.216mmol)、K₂CO₃ (223.5mg, 1.62mmol)、碘化亚铜 (41.14mg, 0.216mmol) 和 DMSO (5mL) 反应,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,然后用制备型 HPLC 纯化,得到 5mg 产物 (收率 1.5%)。

[1287] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6 (dd, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (d, 1H). LCMS : 97.04%, m/z = 329.8 (M+1). HPLC : 98.92%

[1288] 实施例 64

[1289] 8-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (64A) 的制备:

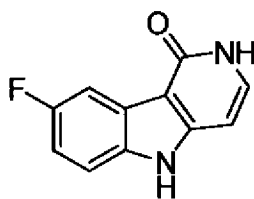
[1290]



(64A)

[1291] 中间体 8-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-64a) 的制备:

[1292]



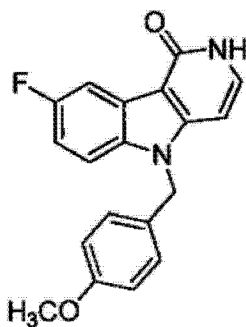
(I-64a)

[1293] 将在二苯基醚 (20mL) 中的 4-羟基吡啶-2(1H)-酮 (1g, 0.009mol) 和 (4-氟苯基) 肼 (3.6g, 0.027mol) 在 250°C 下加热 5 小时,得到粗产物。通过用己烷洗涤进行纯化,然后用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化,得到 330mg 产物 (收率 17.36%)。

[1294] ¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 11.8 (s, 1H), 11.2 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 6.5 (d, 1H). LCMS : 85.96%, m/z = 202.9 (M+1)

[1295] 中间体 8-氟-5-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-1-酮 (I-64b) 的制备:

[1296]



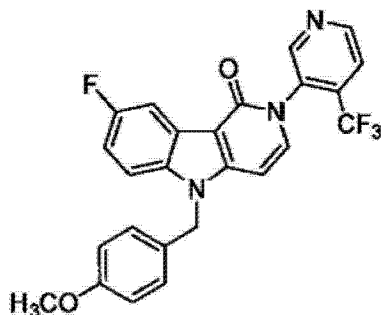
(I-64b)

[1297] 使 8-氟-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮 (I-64a: 0.15g, 0.00074mol) 与 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (0.14g, 0.00092mol)、NaH (0.058g, 0.058mol) 和 DMF (10mL) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 0.15g 产物 (收率 65.21%)。

[1298] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 11.4 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.2-7.1 (m, 3H), 6.8 (dd, 3H), 5.55 (s, 2H), 3.8 (s, 3H). LCMS : 84.57%, m/z = 322.9 (M+1)

[1299] 中间体 8-氟-5-(4-甲氧基苄基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮 (I-64c) 的制备:

[1300]



(I-64c)

[1301] 使 8-氟-5-(4-甲氧基苄基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮 (I-64b: 0.15g, 0.00046mol) 与 3-溴-4-(三氟甲基)吡啶 (0.13g, 0.00058mol)、8-羟基喹啉 (0.016g, 0.00011mol)、 K_2CO_3 (0.19g, 0.0013mol)、CuI (0.026g, 0.00013mol) 和 DMSO (3mL) 反应, 得到粗产物。将反应物料冷却至室温, 加入到氨的水溶液中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 95mg 产物 (收率 45.23%)。

[1302] 8-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮 (64A) 的制备:

[1303] 在氮气氛围下, 将苯甲醚 (0.25mL) 加入到搅拌着的 8-氟-5-(4-甲氧基苄基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-酮 (I-64c: 95mg, 0.203mmol) 在 TFA (10L) 中的溶液中并将所得反应物料在 80℃ 下回流过夜。用 TLC (80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料冷却至室温, 减压浓缩, 用 NaHCO_3

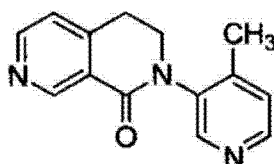
溶液碱化至 pH8 并用乙酸乙酯萃取。将水层用乙酸乙酯萃取并将合并的有机层减压浓缩，得到粗产物。用硅胶柱色谱法（2% 甲醇的 DCM 溶液）纯化，然后用制备型 HPLC 纯化，得到 9mg 产物（收率 75%）。

[1304] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 2H), 8.0 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.6 (d, 1H). LCMS : 100%, $m/z = 348.0$ (M+1). HPLC : 98.27%

[1305] 实施例 65

[1306] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (65A) 的制备：

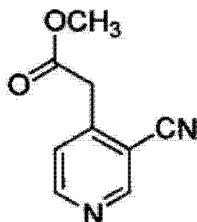
[1307]



(65A)

[1308] 中间体 2-(3-氰基吡啶-4-基) 乙酸甲酯 (I-65a) 的制备：

[1309]



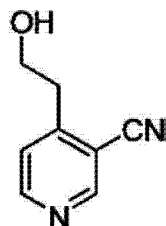
(I-65a)

[1310] 在 -78°C 下，将 1M LiHMDS (45mL, 44.794mmol) 加入到 4-甲基烟腈 (2.52g, 21.33mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中并将所得反应物料在 -78°C 下搅拌 1 小时。然后加入碳酸二甲酯 (1.98mL, 23.464mmol) 并将所得反应物料在 -78°C 下搅拌 1 小时，在 0°C 下再搅拌 2 小时。用 TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥并减压浓缩，得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (25% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，得到 530mg 产物（收率 14.10%）。

[1311] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.9 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)

[1312] 中间体 4-(2-羟基乙基) 烟腈 (I-65b) 的制备：

[1313]



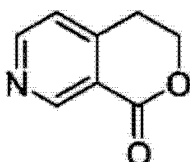
(I-65b)

[1314] 在 0℃ 下, 将 NaBH_4 (228mg, 6.023mmol) 历经 20 分钟滴加到 2-(3-氰基吡啶-4-基) 乙酸甲酯 (I-65a : 530mg, 3.011mmol) 在乙醇 (6mL) 中的溶液中并将所得反应物料在 0℃ 下搅拌 4 小时。用 TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 100mg 产物 (收率 22.42%)。

[1315] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.85 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.0 (t, 2H), 3.1 (t, 2H). LCMS : 99.03%, $m/z = 149.1$ (M+1)

[1316] 中间体 3,4-二氢-1H-吡喃并[3,4-c]吡啶-1-酮 (I-65c) 的制备:

[1317]



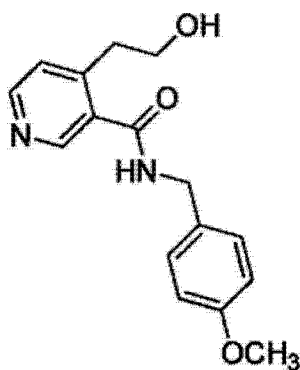
(I-65c)

[1318] 将在浓 HCl (30mL) 中的 4-(2-羟基乙基) 烟腈 (I-65b : 1.1g) 回流过夜。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩并将粗品残余物溶解于水中。将所得反应物料用饱和 NaHCO_3 溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 750mg 产物 (收率 67.75%)。

[1319] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.6 (t, 2H), 3.1 (t, 2H)

[1320] 中间体 4-(2-羟基乙基)-N-(4-甲氧基苄基) 烟酰胺 (I-65d) 的制备:

[1321]



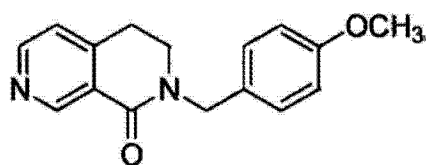
(I-65d)

[1322] 将 (4-甲氧基苄基) 甲胺 (6.57mL, 50.676mmol) 加入到 3,4-二氢-1H-吡喃并[3,4-c]吡啶-1-酮 (I-65c : 750mg, 5.068mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中并将所得反应物料回流 48 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应物料冷却至 0℃, 用 1N HCl 中和并用 DCM 萃取。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 1.5g 产物。

[1323] ^1H NMR (300MHz, DMSO) : δ 9.1 (t, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.45-7.20 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 4.4 (d, 2H), 3.8-3.6 (m, 5H), 2.9 (t, 2H). LCMS : 99.31%, $m/z = 287.1$ (M+1)

[1324] 2-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (I-65e) 的制备:

[1325]



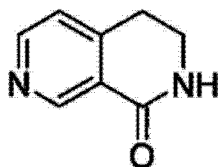
(I-65e)

[1326] 在 0℃ 下, 将 DEAD (1.094g, 6.286mmol) 滴加到 4-(2-羟基乙基)-N-(4-甲氧基苄基)烟酰胺 (I-65d: 1.5g, 5.238mmol) 和 PPh₃ (2.784g, 10.477mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌 1 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩并将粗品残余物用硅胶柱色谱法 (3% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 700mg 产物 (收率 49.82%)。

[1327] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 2.91 (t, 2H). LCMS: 91.79 %, m/z = 269.0 (M+1)

[1328] 中间体 3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (I-65f) 的制备:

[1329]



(I-65f)

[1330] 将在甲苯 (15mL) 中的 2-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (I-65e: 700mg, 2.6089mmol) 和对-甲苯磺酸 (1.985g, 10.436mmol) 回流 6 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 监测反应。将反应物料用碳酸钠溶液中和, 蒸馏掉溶剂并加入 10% 甲醇的 CHCl₃ 溶液。过滤沉淀出来的固体并蒸馏掉溶剂, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (7% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 280mg 产物 (收率 72.53%)。

[1331] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.2 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.3 (bs, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.0 (t, 2H)

[1332] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (65A) 的制备:

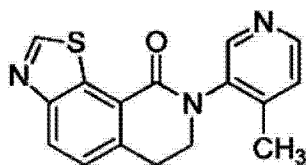
[1333] 使 3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (I-65f: 80mg, 0.5399mmol) 与在 1,4-二噁烷 (5mL) 中的 3-碘-4-甲基吡啶 (177mg, 0.8099mmol)、碘化亚铜 (8mg, 10% w/w)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (16mg, 20% w/w) 和磷酸钾 (287mg, 1.3498mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (3% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 16mg 产物 (收率 12.4%)。

[1334] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.5 (s, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.3 (s, 3H). LCMS: 99.26 %, m/z = 240.1 (M+1). HPLC: % .11%

[1335] 实施例 66

[1336] 8-(4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氢噻唑并 [4,5-h] 异喹啉-9(6H)-酮 (66A) 的制备:

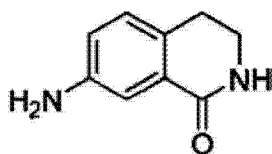
[1337]



(66A)

[1338] 中间体 7-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-66a) 的制备:

[1339]



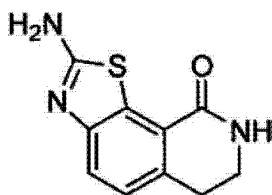
(I-66a)

[1340] 使用与上面针对中间体 I-24c 的制备所述的类似反应条件、后处理和纯化,使在甲醇 (50mL) 中的 7-硝基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮 (I-24a:2.5g,0.013mol) 与 10% Pd-C(0.5g) 反应,得到粗产物,将其用正己烷洗涤,得到 1.8g 产物 (收率 85.71%)。

[1341] ^1H NMR(300MHz, DMSO): δ 7.9(s, 1H), 7.4(s, 1H), 7.1(d, 1H), 6.9(d, 1H), 3.3(s, 2H), 2.8(t, 2H). LCMS:95.63%, m/z = 163.1 (M+1)

[1342] 中间体 2-氨基-7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮 (I-66b) 的制备:

[1343]



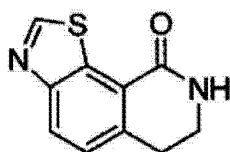
(I-66b)

[1344] 在 -10°C 下,将硫氰酸钾 (8.62g,0.088mol) 加入到搅拌着的 7-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-66a:1.8g,0.01mol) 在乙酸 (60mL) 中的溶液中,然后加入溴 (5.33g,0.033mol)。将所得反应物料在 -10°C 下搅拌 3 小时并在室温下再搅拌过夜。用 TLC(100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应物料用冰水稀释并过滤。将所得混合物在 0°C 下用 KOH 溶液碱化至 pH10 并用乙酸乙酯萃取。将有机层减压浓缩,得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 1.4g 产物 (收率 58.33%)。

[1345] ^1H NMR(300MHz, DMSO): δ 8.04(s, 1H), 7.4(t, 3H), 7.14(d, 1H), 3.46-3.3(m, 2H), 2.9(t, 2H). LCMS:94.14%, m/z = 294.3 (M+1)

[1346] 7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮 (I-66c) 的制备:

[1347]



(I-66c)

[1348] 将在亚磷酸 (30mL) 中的 2-氨基-7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮 (I-66b:1.4g,0.006mol) 在 40℃ 下加热, 届时形成澄清的溶液。然后在 0℃ 下加入 NaNO_2 (2.64g,0.038mol) 和 H_2O (10mL)。将所得反应物料在 0℃ 下搅拌 30 分钟并加入次磷酸 (hypophosphorous acid) (35mL)。将反应物料在 0℃ 下搅拌 2 小时。用 TLC (100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应物料用冰水稀释, 用 KOH 溶液碱化至 pH10 并用乙酸乙酯萃取。将有机层减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 130mg 产物 (收率 10%)。LCMS :99.03%, $m/z = 205.1$ (M+1)

[1349] 8-(4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮 (66A) 的制备:

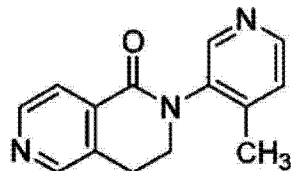
[1350] 使 7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮 (I-66c:0.13g,0.0006mol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (0.15g,0.0007mol)、碘化亚铜 (0.036g,0.00019mol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (0.027g,0.00019mol) 和磷酸钾 (0.45g,0.0015mol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 36mg 产物 (收率 20.2%)。

[1351] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.1 (s, 1H), 8.55-8.45 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), .3 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). LCMS : 100%, $m/z = 296.1$ (M+1). HPLC :95.35%

[1352] 实施例 67

[1353] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮 (67A) 的制备:

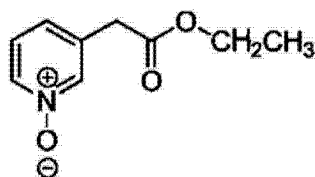
[1354]



(67A)

[1355] 中间体 3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-1-氧化物 (I-67a) 的制备:

[1356]

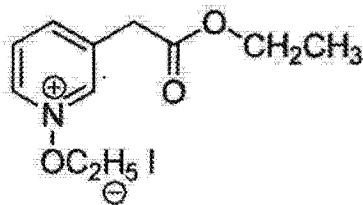


(I-67a)

[1357] 在室温下, 在氮气氛下, 将在 CHCl_3 (30mL) 中的间-氯过苯甲酸 (6.2g, 36.06mmol) 滴加到 2-(吡啶-3-基)乙酸乙酯 (3.5g, 21.21mmol) 在 CHCl_3 (30mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌 5 小时。用 TLC (10% 甲醇的氯仿溶液) 监测反应。将反应物料用 NaHCO_3 水溶液碱化至 pH7 并用 CHCl_3 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 4.8g 粗产物。LCMS :60.09%, $m/z = 182.0$ (M+1)

[1358] 中间体 3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-1-氧化物碘乙烷 (I-67b) 的制备:

[1359]

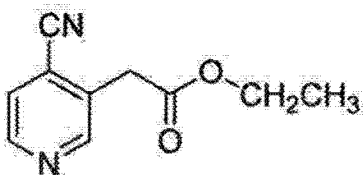


(I-67b)

[1360] 将在碘乙烷 (7.67mL, 95.99mmol) 中的 3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-1-氧化物 (I-67a: 4.8g, 26.66mmol) 在氯气氛下于室温搅拌 144 小时。用 TLC(10% 甲醇的氯仿溶液) 监测反应。将反应物料减压浓缩, 得到 5.3g 粗产物。

[1361] 中间体 2-(4-氰基吡啶-3-基) 乙酸乙酯 (I-67c) 的制备:

[1362]



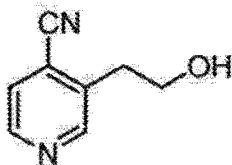
(I-67c)

[1363] 在 50℃ 下, 将在水 (8mL) 中的 KCN (2.64g, 31.44mmol) 历经 20 分钟滴加到 3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-1-氧化物碘乙烷 (I-67b: 5.3g, 15.72mmol) 在乙醇-水 (比例为 7:3, 30mL) 中的溶液中并再继续加热 30 分钟。用 TLC(50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应物料用冰淬灭并用 DCM 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 2.4g 产物。

[1364] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.78-8.68 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.9 (s, 2H), 1.3 (t, 3H)。LCMS: 90.94%, m/z = 191.0 (M+1)

[1365] 中间体 3-(2-羟基乙基) 异烟腈 (I-67d) 的制备:

[1366]

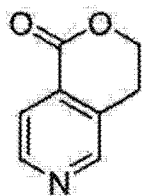


(I-67d)

[1367] 使 2-(4-氰基吡啶-3-基) 乙酸乙酯 (2.3g, 12.10mmol) 与 NaBH₄ (919mg, 24.21mmol) 和乙醇 (20mL) 在室温下反应 72 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 650mg 产物。

[1368] 中间体 3,4-二氢-1H-吡喃并[4,3-c]吡啶-1-酮 (I-67e) 的制备:

[1369]



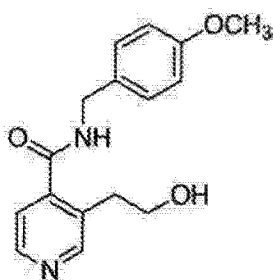
(I-67e)

[1370] 将 3-(2-羟基乙基)异烟腈 (I-67d:650mg, 4.362mmol) 与浓 HCl (10mL) 一起在 100℃ 下加热过夜。将反应物料用 NaHCO₃ 溶液中和, 用 DCM 萃取, 将有机层减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 100mg 产物 (收率 15.29%)。

[1371] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.76 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.1 (t, 2H)

[1372] 中间体 3-(2-羟基乙基)-N-(4-甲氧基苄基)异烟酰胺 (I-67f) 的制备:

[1373]

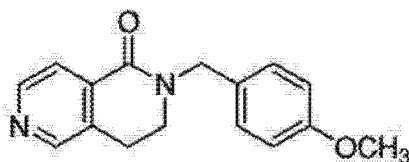


(I-67f)

[1374] 将在 THF (1mL) 中的 3,4-二氢-1H-吡喃并 [4,3-c] 吡啶-1-酮 (I-67e:100mg, 0.666mmol) 与对-甲氧基苄基胺 (0.9mL, 6.66mmol) 一起回流, 得到 220mg 粗产物。LCMS: 95.54%, m/z = 287.1 (M+1)

[1375] 中间体 2-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮 (I-67g) 的制备:

[1376]

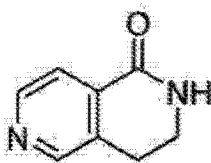


(I-67g)

[1377] 使 3-(2-羟基乙基)-N-(4-甲氧基苄基)异烟酰胺 (220mg, 0.769mmol) 与 PPh₃ (403mg, 1.538mmol)、DEAD (0.15mL, 0.922mmol) 和 THF (10mL) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 300mg 产物。LCMS: 66.95%, m/z = 269.0 (M+1)

[1378] 中间体 3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮 (I-67h) 的制备:

[1379]



(I-67h)

[1380] 使 2-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮 (I-67g:300mg, 1.119mmol) 与对-甲苯磺酸 (851mg, 4.476mmol) 和甲苯 (10mL) 在 110℃ 下反应 4 小时。将反应物料减压浓缩, 用 1N HCl 溶液中和至 pH7 并用 DCM 萃取。将有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 45mg 产物 (收率 27.10%)。

[1381] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.7-8.6 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.0 (t, 2H)。LCMS: 98.8%, m/z = 149.0 (M+1)

[1382] 2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮 (67A) 的合成:

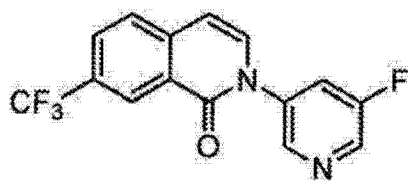
[1383] 使 3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮 (I-67h:45mg, 0.304mmol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (100mg, 0.456mmol)、碘化亚铜 (5.7mg, 0.0304mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (12.95mg, 0.0912mmol) 和磷酸钾 (193.3mg, 0.912mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 中反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (4% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 11mg 产物 (收率 15.27%)。

[1384] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.75-8.63 (m, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)。LCMS: 99.27%, m/z = 240.1 (M+1)。HPLC: 98.39%

[1385] 实施例 68

[1386] 2-(5-氟吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮 (68A) 的制备:

[1387]



(68A)

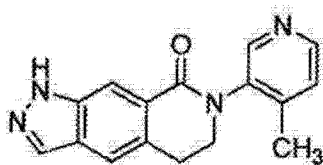
[1388] 使 7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮 (I-29d:0.1g, 0.00046mol) 与 3-溴-5-氟吡啶 (0.099g, 0.00056mol)、8-羟基喹啉 (0.013g, 0.00009mol)、K₂CO₃ (0.161g, 0.0011mol)、CuI (0.017g, 0.00009mol) 和 1,4-二噁烷 (5mL) 反应, 得到粗产物。将反应物料冷却至室温, 用 DCM 稀释, 用氨溶液洗涤并分离各层。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (0.5% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 然后用己烷洗涤, 得到 66.5mg 产物 (收率 47.14%)。

[1389] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.7 (d, 1H)。LCMS: 89.34%, m/z = 309.0 (M+1)。HPLC: 95.28%

[1390] 实施例 69

[1391] 7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (69A) 的制备:

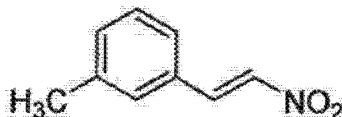
[1392]



(69A)

[1393] 中间体 (E)-1-甲基-3-(2-硝基乙烯基) 苯 (169a) 的制备:

[1394]



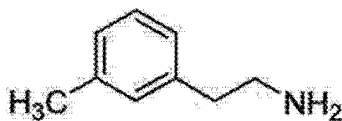
(I-69a)

[1395] 使 3-甲基苯甲醛 (21g, 174.273mmol) 与硝基甲烷 (9.67mL, 174.273mmol)、NaOH 溶液 (6.7g, 174.273mmol, 在 17.32mL H₂O 中) 和乙醇 (210mL) 在 0℃ 下反应 2 小时。将反应物料用 50% HCl 冷溶液 (60mL) 淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到 27g 产物 (收率 95%)。

[1396] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.1 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.4 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

[1397] 中间体 2-间-甲苯基乙胺 (1-69b) 的制备:

[1398]

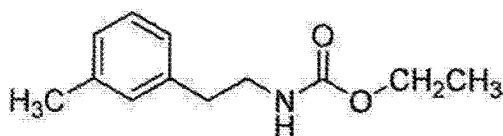


(I-69b)

[1399] 使 (E)-1-甲基-3-(2-硝基乙烯基) 苯 (9g, 55.214mmol) 与 LiBH₄ (4.81g, 2220.85mmol)、三甲基氯硅烷 (55.86mL, 441.71mmol) 和干燥 THF (120mL) 反应, 得到 15g 粗产物。

[1400] 中间体 3-甲基苯乙基氨基甲酸乙酯 (1-69c) 的制备:

[1401]

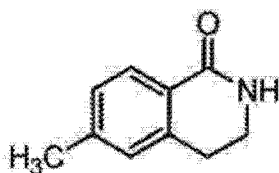


(I-69c)

[1402] 使在氯仿 (110mL) 中的 2-间-甲苯基乙胺 (11g, 81.48mmol) 与氯甲酸乙酯 (9.30mL, 97.777mmol) 和 2N Na₂CO₃ 溶液 (110mL) 在 0℃ 下反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (7% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 7.5g 产物 (收率 44%)。

[1403] 中间体 6-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69d) 的制备:

[1404]

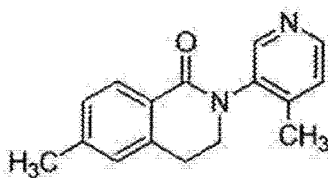


(I-69d)

[1405] 使 3-甲基苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-69c : 13.5g, 65.217mmol) 与 P_2O_5 (18.51g, 130.434mmol) 和 $POCl_3$ (135mL) 在 $110^\circ C$ 下反应 1 小时。将反应物料减压浓缩, 用冰淬灭, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 2g 产物 (收率 19%)。LCMS : 75.24%, $m/z = 162.3 (M+1)$

[1406] 中间体 6-甲基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69e) 的制备:

[1407]



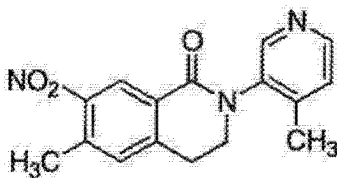
(I-69e)

[1408] 使 6-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69f : 2g, 12.422mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (2.72g, 12.422mmol)、1,4-二噁烷 (70mL)、碘化亚铜 (236mg, 1.2422mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (530mg, 3.727mmol) 和磷酸钾 (6.58g, 31.055mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 1g 产物 (收率 31.8%)。

[1409] LCMS : 98.66%, $m/z = 253.0 (M+1)$

[1410] 中间体 6-甲基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69f) 的制备:

[1411]



(I-69f)

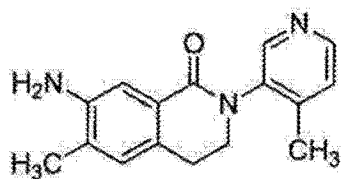
[1412] 使在浓 H_2SO_4 (11.9mL) 中的 6-甲基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69e : 1g, 3.953mmol) 与 KNO_3 (439mg, 4.348mmol) 反应, 得到 940mg 产物 (收率 80.3%)。

[1413] 1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

LCMS :99.15%, $m/z = 298.1 (M+1)$

[1414] 中间体 7-氨基-6-甲基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(I-69g) 的制备:

[1415]



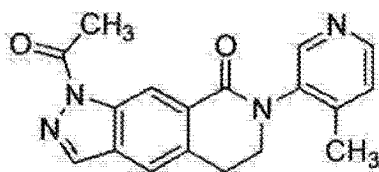
(I-69g)

[1416] 使 6-甲基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69f : 940mg, 3.154mmol) 与 10% Pd-C (200mg) 和 甲醇 (15mL) 反应, 得到 400mg 产物 (收率 36%)。

LCMS :79.19%, $m/z = 268.1 (M+1)$

[1417] 中间体 1-乙酰基-7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (I-69h) 的制备:

[1418]



(I-69h)

[1419] 在 0℃ 下, 将 乙酸钾 (153mg, 1.567mmol) 和 乙酸酐 (0.282mL, 2.985mmol) 加入到 7-氨基-6-甲基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69g : 400mg, 1.4925mmol) 在 CHCl_3 (15mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 18-冠-6-醚 (78mg, 0.2985mmol) 和 亚硝酸异戊酯 (0.44mL, 3.284mmol) 并将反应物料回流 24 小时。用 TLC (100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应物料用氯仿萃取。将有机层用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (100% 乙酸乙酯) 纯化, 得到 80mg 产物 (收率 16.7%)。

[1420] LCMS :67.73%, $m/z = 321.1 (M+1)$

[1421] 7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (69A) 的制备:

[1422] 在 0℃ 下, 将 6N HCl (5mL) 滴加到 1-乙酰基-7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (I-69h : 80mg, 0.249mmol) 在 甲醇 (5mL) 中的溶液中并将所得反应物料在室温下搅拌 36 小时。用 TLC (100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应物料减压浓缩, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化并用 乙酸乙酯 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (100% 乙酸乙酯) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 8mg 产物 (收率 11.5%)。

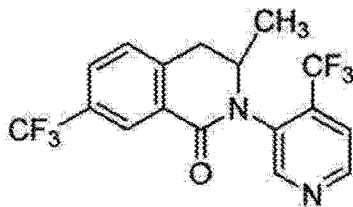
[1423] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.54-8.42 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。LCMS :100%, m/z

$z = 279.1 (M+1)$ 。HPLC :97.50%

[1424] 实施例 70

[1425] 3-甲基-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (70A) 的制备:

[1426]



(70A)

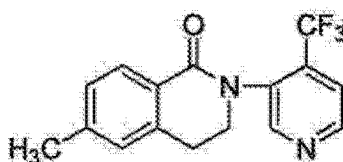
[1427] 使 3-甲基-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-43d :60mg, 0.26mmol) 与 3-溴-4-(三氟甲基)-吡啶 (88mg, 0.39mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (14mg, 0.078mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (3.7mg, 0.026mmol) 和磷酸钾 (166mg, 1.78mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1.5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 3.8mg 产物 (收率 3.8%)。

[1428] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.82-8.80 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.8-7.66 (m, 2H), 7.46-7.38 (d, 1H), 4.1-3.97 (m, 1H), 3.7-3.6 (dd, 1H), 3.00-2.88 (dd, 1H), 1.35-1.28 (dd, 3H)。LCMS :97.76%, $m/z = 375.0 (M+1)$ 。HPLC :95.00%。

[1429] 实施例 71

[1430] 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (71A) 的制备:

[1431]



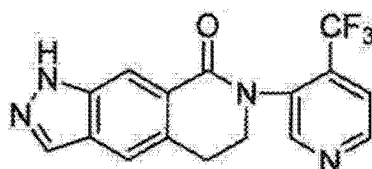
(71A)

[1432] 使 6-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-69d :500mg, 3.1mmol) 与 3-溴-4-(三氟甲基)-吡啶 (842mg, 3.72mmol)、1,4-二噁烷 (20mL)、碘化亚铜 (59mg, 0.31mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (44mg, 0.31mmol) 和磷酸钾 (1.64g, 7.76mmol) 在 120°C 下反应 2 天, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 150mg 产物 (收率 15.7%)。

[1433] 实施例 72

[1434] 7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (72A) 的制备:

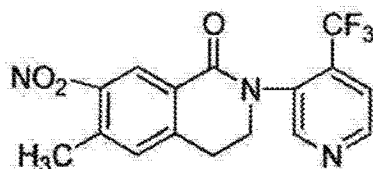
[1435]



(72A)

[1436] 中间体 6-甲基-7-硝基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-72a) 的制备:

[1437]



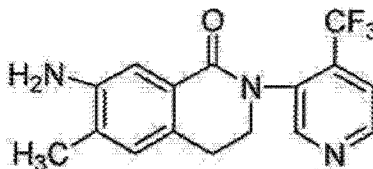
(I-72a)

[1438] 使 6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (71A: 450mg, 1.465mmol) 与浓 H_2SO_4 (4.4mL) 和 KNO_3 (163mg, 1.6126mmol) 反应 2 小时, 得到 350mg 产物 (收率 68%)。

[1439] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.86-8.84 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.72-7.69 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.68 (s, 3H)。LCMS: 97.281%, $m/z = 351.9$ (M+1)。

[1440] 中间体 7-氨基-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-72b) 的制备:

[1441]



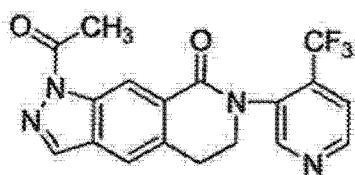
(I-72b)

[1442] 将在甲醇 (10mL) 中的 6-甲基-7-硝基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (72A: 350mg, 1mmol) 用 10% Pd/C (100mg) 还原, 得到 300mg 产物 (收率 93.7%)。

[1443] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.79-8.78 (d, 1H), 8.70-8.68 (d, 1H), 7.66-7.64 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00-6.97 (d, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。LCMS: 54.09%, $m/z = 322.0$ (M+1)

[1444] 1-乙酰基-7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-g] 异喹啉-8(5H)-酮 (I-72c) 的制备:

[1445]



(I-72c)

[1446] 使 7-氨基-6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-72b:300mg, 1.11mmol) 在氯仿 (10mL) 中与乙酸钾 (153mg, 1.56mmol)、乙酸酐 (0.213mL, 2.23mmol)、18-冠-6-醚 (59mg, 0.223mmol) 和亚硝酸异戊酯 (0.33mL, 2.46mmol) 反应 24 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (100% 乙酸乙酯) 纯化, 得到 80mg 产物 (收率 16.7%)。

[1447] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 9.25 (s, 1H), 8.89-8.82 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.50-3.4 (m, 1H), 3.32-3.2 (m, 1H), 2.8 (s, 3H). LCMS: 98.44%, m/z = 375.1 (M+1)

[1448] 7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (72A) 的制备:

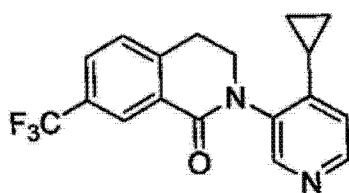
[1449] 将在氯仿中的 1-乙酰基-7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮 (I-72c:45mg, 12mmol) 用 6N HCl 脱乙酰化 16 小时。用硅胶柱色谱法 (4% 甲醇的 DCM 溶液) 纯化, 得到 15mg 产物 (收率 37.5%)。

[1450] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 10.33 (s, 1H), 8.83-8.82 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.53-3.98 (td, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.26-3.20 (dt, 1H). LCMS: 96.02%, m/z = 333.1 (M+1), HPLC: 91.76%

[1451] 实施例 73

[1452] 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (73A) 的制备:

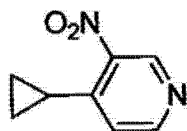
[1453]



(73A)

[1454] 中间体 4-环丙基-3-硝基吡啶 (I-73a) 的制备:

[1455]



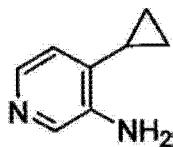
(I-73a)

[1456] 将 4-氯-3-硝基吡啶 (100mg, 0.630mmol) 和环丙基硼酸 (10.0mg, 0.091mmol) 加入到预先用氩净化 (10 分钟) 的二甲苯溶液 (3mL) 中。将反应混合物用氩再净化 15 分钟,

然后加入碳酸钾 (174.35mg, 1.26mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.5mg, 0.063mmol)。将所得混合物在 130℃ 下回流过夜。用 TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物冷却并浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 110mg 产物 (收率 100%)。LCMS : 99.09%, $m/z = 165 (\text{M}+1)$

[1457] 中间体 4-环丙基吡啶-3-胺 (I-73b) 的制备:

[1458]



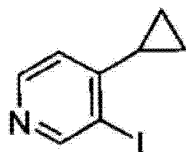
(I-73b)

[1459] 在 0℃ 下, 将锌粉 (223.2mg, 3.41mmol) 和氯化铵溶液 (365mg, 6.8mmol) 加入到搅拌着的 4-环丙基-3-硝基吡啶 (70mg, 0.426mmol) 在干燥 THF (2mL) 中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将有机层浓缩并用戊烷洗涤, 得到 450mg 产物 (收率 100%)。

[1460] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.1 (bs, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.10-0.95 (q, 2H), 0.70-0.60 (q, 2H). LCMS : 84.5%, $m/z = 135.1 (\text{M}+1)$

[1461] 中间体 4-环丙基-3-碘吡啶 (I-73c) 的制备:

[1462]



(I-73c)

[1463] 在氩气氛下, 将亚硝酸异戊酯 (2.62gm, 22.38mmol) 加入到搅拌着的 4-环丙基吡啶-3-胺 (I-73b : 1.0gm, 7.46mmol) 在干燥 THF (15mL) 中的溶液中。然后加入二碘甲烷 (3.0mL, 22.38mmol) 和碘化亚铜 (1.42gm, 7.46mmol)。将所得混合物在 80℃ 下回流 1 小时。将反应混合物冷却, 过滤并将滤液在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 600mg 产物 (收率 34%)。

[1464] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.84 (s, 1H), 8.35-8.34 (d, 1H), 6.73-6.71 (d, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).

[1465] 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (73A) 的制备:

[1466] 使 7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-4d : 100mg, 0.465mmol) 与 4-环丙基-3-碘吡啶 (I-73c : 125.3mg, 0.51mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (8.8mg, 0.0465mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (6.6mg, 0.0465mmol) 和磷酸钾 (246mg, 1.16mmol) 反应。将所得混合物在 120℃ 下搅拌 24 小时。用 TLC (10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 20mg 产物 (收率 12.9%)。

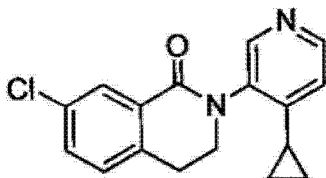
[1467] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.4 (s, 3H), 7.7-7.75 (d, 1H), 7.44-7.42 (d, 1H),

6.87-6.85 (d, 1H), 4.03-4.0 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.3-3.25 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.73-0.69 (m, 1H). LCMS :100 %, m/z = 333 (M+1). HPLC :99.48%

[1468] 实施例 74

[1469] 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (74A) 的制备:

[1470]



(74A)

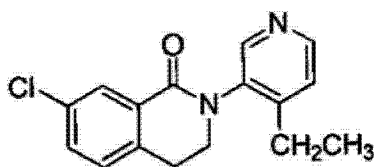
[1471] 使 7-氯-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-1d:100mg, 0.552mmol) 与 4-环丙基-3-碘吡啶 (I-73c:162mg, 0.662mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (31mg, 0.165mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (8mg, 0.055mmol) 和磷酸钾 (351mg, 1.657mmol) 在 120℃ 下反应 48 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 42mg 产物 (收率 25.45%)。

[1472] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.44-8.42 (m, 2H), 8.134-8.132 (d, 1H), 7.48-7.44 (dd, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.02-1.45 (m, 1H), 1.09-0.92 (m, 3H), 0.71-0.6 (m, 1H). LCMS :98.89 %, m/z = 299.0 (M+1). HPLC :94.47%.

[1473] 实施例 75

[1474] 7-氯-2-(4-乙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (75A) 的制备:

[1475]



(75A)

[1476] 使 7-氯-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-1d:100mg, 0.552mmol) 与 3-溴-4-乙基吡啶 (133.5mg, 0.718mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (10.48mg, 0.0555mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (7.8mg, 0.055mmol) 和磷酸钾 (351mg, 1.657mmol) 在 120℃ 下反应 48 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 25mg 产物 (收率 15.72%)。

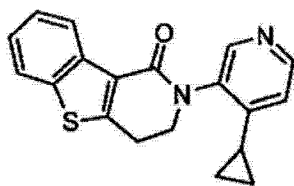
[1477] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.52-8.51 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 7.48-7.44 (dd, 1H), 7.36-7.29 (d, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 4.04-3.08 (m, 1H), 3.77. 3.71 (m, 1H), 3.34-3.09 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H). LCMS :100 % m/z = 287.1 (M+1). HPLC :99.54%.

[1478] 实施例 76

[1479] 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢苯并[4,5]噁吩并[3,2-c]吡啶-1(2H)-酮

(76A) 的制备：

[1480]



[1481] 使 3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮 (I-9d:100mg, 0.491mmol) 与 4-环丙基-3-碘-吡啶 (I-73c:133mg, 0.65mmol)、1,4-二噁烷 (3mL)、碘化亚铜 (9.31mg, 0.049mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (6.9mg, 0.049mmol) 和磷酸钾 (313.3mg, 1.47mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 46.8mg 产物 (收率 29.8%)。

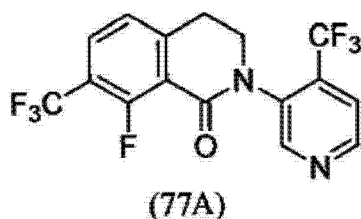
[1482] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.626-8.62 (d, 1H), 8.49-8.44 (m, 2H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.84-6.83 (d, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.0-3.98 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.03-1.9 (m, 1H), 1.1-0.9 (m, 2H), 0.7-0.69 (m, 2H). LCMS: 94.04 %, m/z = 321.1 (M+1)

[1483] HPLC: 95.09%.

[1484] 实施例 77

[1485] 8-氟-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (77A) 的制备：

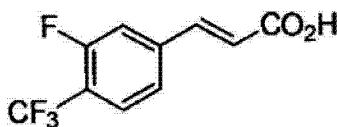
[1486]



(77A)

[1487] 中间体 3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸 (I-77a) 的制备：

[1488]



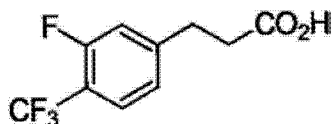
(I-77a)

[1489] 在室温下, 在氮气氛围下, 将丙二酸 (3.09g, 0.02976mol) 和哌啶 (0.168mL, 0.00198mol) 加入到 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛 (5g, 0.0198mol) 在吡啶 (50mL) 中的溶液中。将所得混合物在 70°C 下在氮气氛围下回流 12 小时。用 TLC (5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温, 用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2 并过滤。将残余物用正己烷 (20mL) 洗涤并减压干燥, 得到 5.5g 粗产物, 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1490] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 13.00-12.21 (bs, 1H), 8.10-7.86 (m, 2H), 7.85-7.53 (m, 3H).

[1491] 中间体 3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙酸 (I-77B) 的制备：

[1492]



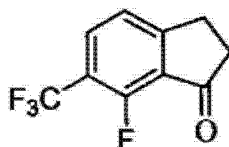
(I-77b)

[1493] 将 10% Pd/C 加入到搅拌着的 3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-丙烯酸 (I-77a : 5.5g, 0.0234mol) 在甲醇中的溶液中。将所得混合物在氢气氛下搅拌 4 小时。用 TLC (5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。用 celite 床过滤掉催化剂, 在减压下蒸馏溶剂, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 4.5g 产物 (收率 81.8%)。

[1494] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 12.7-12.21 (bs, 1H), 7.86-7.6 (m, 1H), 7.5-7.35 (d, H), 7.31-7.22 (d, 1H), 3.2-2.83 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H)。

[1495] 中间体 7-氟-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (I-77c) 的制备:

[1496]



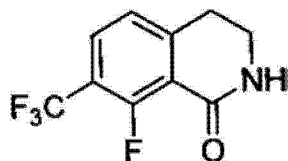
(I-77c)

[1497] 将氯磺酸 (12.6mL) 加入到搅拌着的 3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙酸 (I-77b : 1.0g, 4.2707mmol) 的溶液中。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 5 小时。用 TLC (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物用冰水淬灭, 用氯仿萃取 (2×150mL)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 550mg 产物 (收率 58.9%)。

[1498] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.09-8.02 (d, 1H), 7.35-7.3 (d, 1H), 3.23-3.2 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H)。

[1499] 中间体 8-氟-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-77d) 的制备:

[1500]



(I-77d)

[1501] 在 80℃ 下, 历经 5 小时将叠氮化钠 (492mg, 7.5688mmol) 分批加入到搅拌着的 7-氟-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (I-77c : 500mg, 2.2935mmol) 在 TFA (15mL) 中的溶液中。用 TLC (5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物减压浓缩, 然后加入冰。将沉淀出来的固体滤出, 用水 (20mL) 洗涤并减压干燥, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 300mg 产物 (收率 56.1%)。

[1502] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.4-8.3 (d, 1H), 7.1-7.0 (d, 1H), 6.4-6.2 (bs, 1H), 3.72-3.6 (m, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H)。

[1503] 8-氟-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

(77A) 的制 / 备：

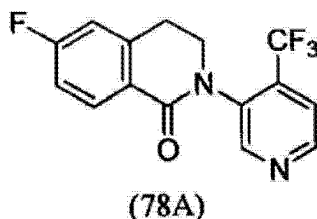
[1504] 使 8- 氟 -7-(三 氟 甲 基)-3,4- 二 氢 异 喹 啉 -1(2H)- 酮 (I-77d :100mg, 0.4288mmol) 与 3- 溴 -4-(三 氟 甲 基)- 吡 啶 (120mg, 0.5575mmol)、1,4- 二 噁 烷 (5mL)、碘化亚铜 (8.1mg, 0.0428mmol)、反式 -N,N'- 二 甲 基 - 环 己 基 -1,2- 二 胺 (6.1mg, 0.0428mmol) 和 磷 酸 钾 (273mg, 1.2866mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 25mg 产物 (收率 15.4%)。

[1505] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.86-8.82(d, 1H), 8.7(s, 1H), 8.45-8.41(d, 1H), 7.72-7.68(d, 1H), 7.18-7.12(d, 1H), 4.34-4.2(bs, 1H), 4.1-3.8(m, 1H), 3.86-3.74(m, 1H), 3.48-3.1(m, 1H), 3.2-3.06(m, 1H). LCMS : 91.17%, $m/z = 379.1$ (M+1). HPLC : 99.50% -

[1506] 实施例 78

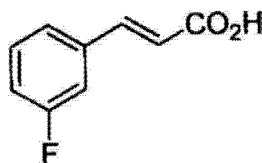
[1507] 6- 氟 -2-(4-(三 氟 甲 基) 吡 啶 -3- 基)-3,4- 二 氢 异 喹 啉 1(2H)- 酮 (78A) 的制
备：

[1508]



[1509] 中间体 3-(3- 氟 苯 基) 丙 烯 酸 (I-78a) 的制备：

[1510]



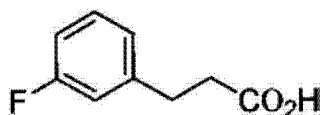
(I-78a)

[1511] 使在吡啶 (50mL) 中的 3- 氟 苯 甲 醛 (5g, 40.28mmol) 与 丙 二 酸 (5.4g, 52.3mmol) 和 哌 啶 (343mg, 4.0mmol) 在 75℃ 下 反 应 12 小 时, 得 到 6.6g (96.9%) 粗 产 物, 将 其 不 经 进 一 步 纯 化 即 用 于 下 一 步 骤。

[1512] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : δ 13.00-12.21(bs, 1H), 7.64-7.4(m, 4H), 7.3-7.2(t, 1H), 6.68-6.58(d, 1H).

[1513] 中间体 3-(3- 氟 苯 基) 丙 酸 (I-78b) 的制备：

[1514]



(I-78b)

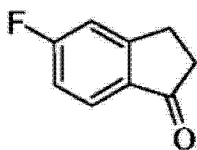
[1515] 用 10% Pd/C(640mg) 还原在甲醇 (100mL) 中的 3-(3- 氟 苯 基) 丙 烯 酸 (I-78a : 6.4gm, 38.5mmol), 得到 5g 粗产物 (80.69%)。

[1516] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 11.00-10.00(bs, 1H), 7.4-7.3(m, 1H), 7.1-6.8(m,

3H), 3.0-2.9 (t, 2H), 2.75-2.64 (t, 2H).

[1517] 中间体 5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (I-78c) 的制备:

[1518]



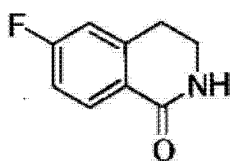
(I-78c)

[1519] 将 3-(3-氟苯基)丙酸 (I-78b: 2.0g, 11.8mmol) 用氯磺酸 (20mL) 环化, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 1.2g 产物 (收率 70.5%)。

[1520] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.8-7.74 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 3.24-3.18 (t, 2H), 2.8-2.7 (t, 2H).

[1521] 中间体 6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-78d) 的制备:

[1522]



(I-78d)

[1523] 使在 TFA (20mL) 中的 5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (I-78c: 1.2g, 8.0mmol) 与叠氮化钠 (1.7g, 26.4mmol) 反应, 得到 550mg 产物 (收率 46.2%)。

[1524] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.8 (bs, 1H), 6.9-6.84 (t, 2H), 6.8-6.7 (m, 1H), 3.0-2.9 (t, 2H), 2.7-2.6 (t, 2H).

[1525] 6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (78A) 的制备:

[1526] 使 6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-78d: 500mg, 3.029mmol) 与 3-溴-4-(三氟甲基)-吡啶 (890mg, 3.93mmol)、1,4-二噁烷 (15mL)、碘化亚铜 (57.5mg, 0.30mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (43mg, 0.302mmol) 和磷酸钾 (1.92g, 9.08mmol) 在 120℃ 下反应 36 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 600mg 产物 (收率 64.5%)。

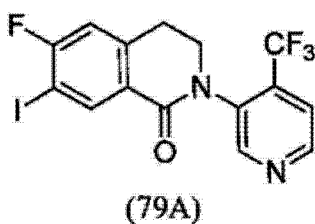
[1527] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.86-8.80 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.7-7.64 (d, 1H), 7.19-7.0 (m, 1H), 6.99-6.96 (d, 1H), 4.03-3.9 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H). LCMS: 87.32%, $m/z = 311.1$ (M+1).

[1528] HPLC: 96.54%

[1529] 实施例 79

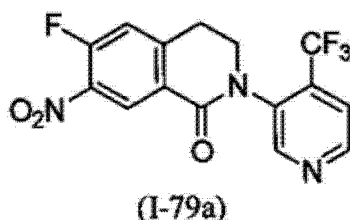
[1530] 6-氟-7-碘-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (79A) 的制备:

[1531]



[1532] 中间体 6-氟-7-硝基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-79a) 的制备:

[1533]

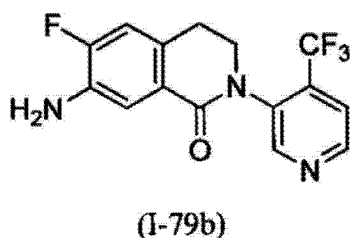


[1534] 使 6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (78A: 600mg, 1.93mmol) 与浓 H_2SO_4 (5mL) 和 KNO_3 (215.2mg, 2.12mmol) 反应 4 小时, 得到 550mg 产物 (收率 79.9%)。

[1535] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.86-8.83 (m, 2H), 8.7 (s, 1H), 7.71-7.67 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.13-4.0 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 1H). LCMS: 84.59%, $m/z = 357.1$ (M+1).

[1536] 中间体 7-氨基-6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-79b) 的制备:

[1537]



[1538] 将铁粉 (431.4mg, 7.72) 和乙酸 (10mL) 加入到搅拌着的 6-氟-7-硝基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-79a: 550mg, 1.54mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中。将所得混合物在 70℃ 下搅拌 4 小时。用 TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。用 celite 床滤掉催化剂并减压浓缩掉溶剂, 得到 400mg 产物 (收率 80%)。

[1539] 6-氟-7-碘-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (79A) 的制备:

[1540] 将亚硝酸异戊酯 (0.4mL, 3.2198mmol)、二碘甲烷 (0.4mL, 5.36mmol) 和 CuI (203.9mg, 1.07mmol) 加入到搅拌着的 7-氨基-6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-79b: 350mg, 1.07mmol) 在干燥 THF (10mL) 中的溶液中。将所得混合物在 70℃ 下搅拌 1 小时。用 TLC (40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 15mg 产物 (收率 10%)。

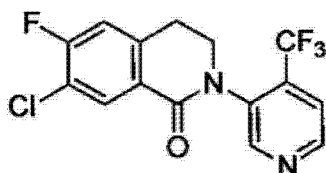
[1541] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.9-8.6 (m, 2H), 8.54-8.5 (d, 1H), 7.7 (s, 1H),

7.0-6.86 (d, 1H), 4.1-3.9 (td, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.1-2.96 (dt, 1H). LCMS :100% m/z = 436.9 (M+1). HPLC :91.85%

[1542] 实施例 80

[1543] 7-氯-6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (80A)
的制备:

[1544]



(80A)

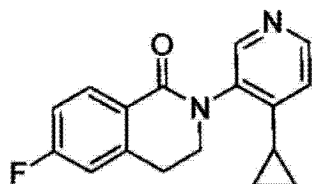
[1545] 将亚硝酸异戊酯 (107.7mg, 0.91mmol) 加入到搅拌着的 7-氨基-6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-79b:100mg, 0.306mmol) 在 CCl_4 (10mL) 中的溶液中。将所得混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。用 TLC (5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 10mg 产物 (收率 10%)。

[1546] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.82-8.80 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.72-7.6 (d, 1H), 7.1-7.08 (d, 1H), 4.03-3.9 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.34-3.3 (m, 1H), 3.1-3.02 (m, 1H). LCMS :100%, m/z = 345 (M+1). HPLC :90.144%

[1547] 实施例 81

[1548] 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (81A) 的制备:

[1549]



(81A)

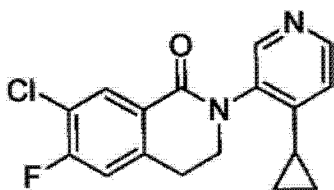
[1550] 使 6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-78d:500mg, 3.02938mmol) 与 3-碘-4-环丙基-吡啶 (I-73c:816mg, 3.3323mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (57.3mg, 0.3mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (43mg, 0.30mmol) 和磷酸钾 (1.92g, 9.0mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 700mg 产物 (收率 81.9%)。

[1551] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.1-7.04 (m, 1H), 6.99-6.95 (dd, 1H), 6.83-6.8 (d, 1H), 4.0-3.96 (m, 1H), 3.9-3.86 (m, 1H), 3.25-3.1 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 2H), 0.95-0.9 (m, 1H), 0.7-0.6 (m, 1H). LCMS :100 %, m/z = 283.2 (M+1).

[1552] 实施例 82

[1553] 7-氟-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 82A 的制备:

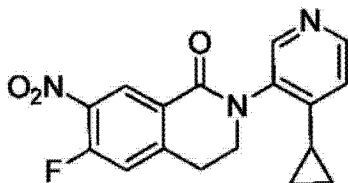
[1554]



(82A)

[1555] 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-82a) 的制备:

[1556]



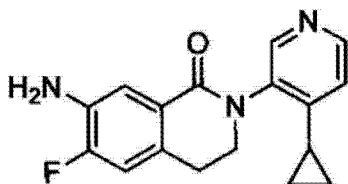
(I-82a)

[1557] 使 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (81A:700mg, 2.482mmol) 与浓 H_2SO_4 (5mL) 和 KNO_3 (276mg, 2.73mmol) 反应 4 小时, 得到 400mg 产物 (收率 49.14%)。

[1558] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.7-8.65 (d, 1H), 8.6-8.55 (d, 1H), 7.8-7.7 (d, 1H), 7.45-7.4 (d, 1H), 3.5-3.3 (m, 3H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.4-0.9 (m, 5H). LCMS: 98.82%, m/z = 328.1 (M+1)

[1559] 中间体 7-氨基-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-82b) 的制备:

[1560]



(I-82b)

[1561] 将 2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-7-硝基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-82a: 400mg, 1.219mmol) 于 75°C 在 THF (10mL) 中用铁粉 (340mg, 6.09mmol) 和乙酸 (10mL) 还原 4 小时, 得到 350mg 产物 (收率 96.6%)。

[1562] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8.4-8.3 (m, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.2-0.6 (m, 5H). LCMS: 96.01%, m/z = 298.1 (M+1)

[1563] 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (82A) 的制备:

[1564] 将亚硝酸异戊酯 (39mg, 0.335mmol)、 CuCl_2 (33.69mg, 0.25mmol) 加入到搅拌着的 7-氨基-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-82b: 50mg,

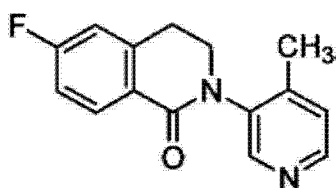
0.167mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 4 小时。用 TLC(100% 乙酸乙酯) 监测反应。将反应混合物浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (100% 乙酸乙酯) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 15mg 产物 (收率 10%)。

[1565] ^1H NMR(CD_3OD 400MHz): δ 8.41-8.37(m, 2H), 8.09-8.07(d, 1H), 7.32-7.30(d, 1H), 7.05-7.04(d, 1H), 4.06-4.01(m, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.28-3.19(m, 2H), 2.02-1.96(m, 1H), 1.12-1.08(m, 2H), 1.02-0.93(m, 1H), 0.8-0.77(m, 1H). LCMS: 99.11%, $m/z = 317(\text{M}+1)$. HPLC: 99.15%.

[1566] 实施例 83

[1567] 6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (83A) 的制备:

[1568]



(83A)

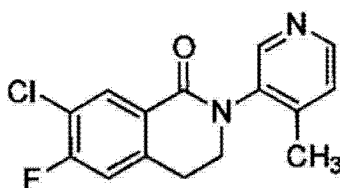
[1569] 使 6-氟-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-78d: 250mg, 1.5146mmol) 与 3-碘-4-甲基-吡啶 (365mg, 1.66mmol)、1,4-二噁烷 (10mL)、碘化亚铜 (29mg, 0.151mmol)、反式-N, N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (21.5mg, 0.151mmol) 和磷酸钾 (965mg, 4.54mmol) 在 120°C 下反应 14 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 350mg 产物 (收率 90.4%)。

[1570] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 8.55-8.45(m, 2H), 8.19-8.14(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.15-7.05(td, 1H), 7.00-6.96(dd, 1H), 4.04-4.00(m, 1H), 3.80-3.76(m, 1H), 3.24-3.15(m, 2H), 2.30(s, 3H).

[1571] 实施例 84

[1572] 7-氯-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (84A) 的制备:

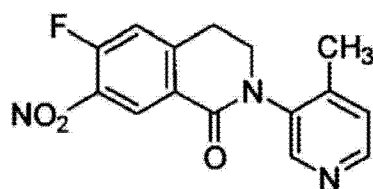
[1573]



(84A)

[1574] 中间体 6-氟-7-硝基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-84a) 的制备:

[1575]



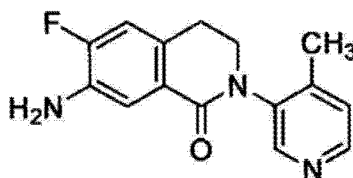
(I-84a)

[1576] 使 6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (83A:350mg, 1.38mmol) 与浓 H_2SO_4 (4mL) 和 KNO_3 (154mg, 1.52mmol) 反应 4 小时, 得到 250mg 产物 (收率 60.0%)。

[1577] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.56-8.54 (d, 1H), 7.83-7.82 (d, 1H), 7.76-7.73 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

[1578] 中间体 7-氨基-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-84b) 的制备:

[1579]



(I-84b)

[1580] 将 6-氟-7-硝基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-84a: 150mg, 0.498mmol) 于 70°C 在 THF (5mL) 中用铁粉 (139mg, 2.4mmol) 和乙酸 (5mL) 还原 4 小时, 得到 130mg 产物 (收率 96.2%)。

[1581] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.06-7.02 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

[1582] 7-氨基-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (84A) 的制备:

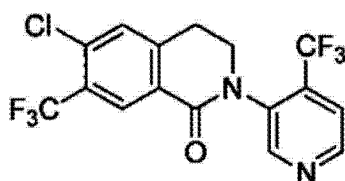
[1583] 使在乙腈 (10mL) 中的 7-氨基-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-84b: 130mg, 0.47mmol) 与亚硝酸异戊酯 (112.2mg, 0.959mmol) 和 CuCl_2 (96.7mg, 0.719mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 35mg 产物 (收率 25.1%)。

[1584] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.5-8.42 (m, 2H), 8.22-8.18 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.05-3.9 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.28 (s, 1H). LCMS: 99.37%, $m/z = 291$ (M+1). HPLC: 99.5%.

[1585] 实施例 85

[1586] 6-氯-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (85A) 的制备:

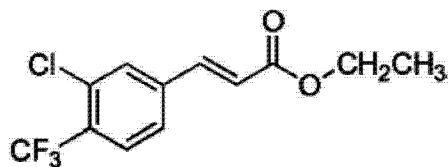
[1587]



(85A)

[1588] 中间体 3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸乙酯 (I-85a) 的制备:

[1589]



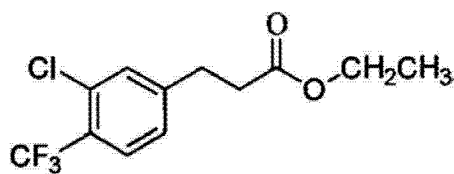
(I-85a)

[1590] 将 DABCO (86.4mg, 0.7mmol)、Pd(OAc)₂ (86.5mg, 0.38mmol)、4-溴-2-氯-1-(三氟甲基)苯 (5.0g, 19.2mmol) 和丙烯酸乙酯 (2.86g, 28.9mmol) 加入到搅拌着的预先脱气 20 分钟的 K₂CO₃ (2.6g, 19.27mmol) 在 DMF 中的溶液中。将所得混合物在 110℃ 下搅拌 1 小时。用 TLC (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。用硅胶柱色谱法 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 5.0g 产物 (收率 94.3%)。

[1591] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.75-7.7 (d, 1H), 7.68-7.62 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.54-7.46 (d, 1H), 6.54-6.48 (d, 1H), 4.3-4.2 (q, 2H), 1.4-1.32 (t, 3H).

[1592] 中间体 3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯 (I-85b) 的制备:

[1593]



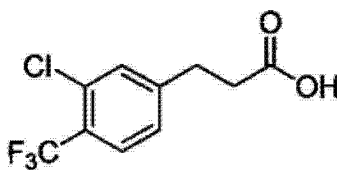
(I-85b)

[1594] 将 10% Pd/C (300mg) 和 ZnBr (807mg, 3.58mmol) 加入到搅拌着的 3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸乙酯 (I-85a: 5.0g, 17.92mmol) 在乙酸乙酯 (100mL) 中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌 3 天。用 TLC (1% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。用 celite 床过滤掉催化剂并将溶剂减压浓缩, 得到 4.8g 产物 (96.0%)

[1595] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.64-7.58 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.18 (d, 1H), 4.22-4.1 (m, 2H), 3.02-2.9 (m, 2H), 2.7-2.6 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 3H).

[1596] 中间体 3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙酸 (I-85c) 的制备:

[1597]



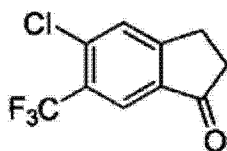
(I-85c)

[1598] 将 1N NaOH 溶液加入到搅拌着的 3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙酸乙酯 (I-85b : 4.8g, 17.8mmol) 在乙醇中的溶液中并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。用 TLC (2% 乙酸乙酯的己烷溶液) 监测反应。将反应混合物减压浓缩, 用冰淬灭, 用 1N HCl 酸化并用 DCM 萃取 (2×150mL)。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩, 得到 4.2g 产物 (97.6%)。

[1599] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 7.62-7.6 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.14 (d, 1H), 3.04-2.96 (t, 2H), 2.76-2.68 (t, 2H)。

[1600] 中间体 5-氯-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (I-85d) 的制备:

[1601]



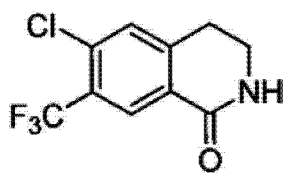
(I-85d)

[1602] 使 3-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)丙酸 (I-85c : 1.0g, 3.96mmol) 与氯磺酸 (12.6mL) 在 0℃ 下反应 5 小时。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 650mg 产物 (收率 69.8%)。

[1603] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.1 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.24-3.18 (t, 2H), 2.8-2.76 (t, 2H)。

[1604] 中间体 6-氯-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-85e) 的制备:

[1605]



(I-85e)

[1606] 使在 TFA (25mL) 中的 5-氯-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (I-85d : 600mg, 2.5575mmol) 与叠氮化钠 (549mg, 8.439mmol) 在 80℃ 下反应 5 小时。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 350mg 产物 (收率 54.8%)。

[1607] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.4 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.5-6.45 (bs, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H)。

[1608] 6-氯-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (854) 的制备:

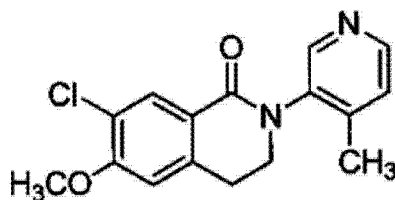
[1609] 使 6-氯-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-85e : 100mg, 0.4mmol) 与 3-溴-4-(三氟甲基)吡啶 (117.6mg, 0.520mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (7.6mg, 0.04mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (5.6mg, 0.04mmol) 和磷酸钾 (255.6mg, 1.2mmol) 反应, 得到粗产物。用制备型 HPLC 纯化, 得到 15mg 产物 (收率 10%)。

[1610] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.85-8.84 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 1H), 3.1-3.08 (m, 1H). LCMS : 97.0%, m/z = 395.0 (M+1). HPLC : 95.0%。

[1611] 实施例 86

[1612] 7-氯-6-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (86A) 的制备:

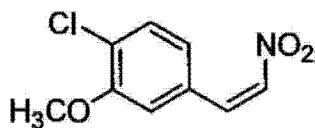
[1613]



(86A)

[1614] 中间体 1-氯-2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯 (I-86a) 的制备:

[1615]



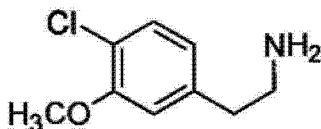
(I-86a)

[1616] 使在乙醇 (10mL) 中的 4-氯-3-甲氧基苯甲醛 (1g, 5.88mmol) 与硝基甲烷 (358mg, 5.88mmol) 和 10N NaOH (0.6mL, 28.11mmol) 反应。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 3 小时, 得到 800mg 产物 (收率 66.6%)。

[1617] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.97-7.93 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45-7.426 (m, 1H), 7.1-7.09 (dd, 1H), 7.03-7.0 (d, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[1618] 中间体 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙胺 (I-86b) 的制备:

[1619]



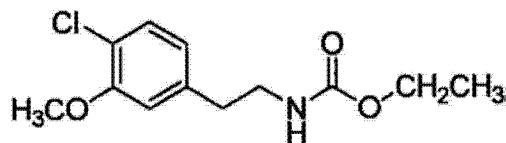
(I-86b)

[1620] 使在干燥 THF (10mL) 中的 1-氯-2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯 (I-86a: 800mg, 3.74mmol) 与在干燥 THF (10mL) 中的 LAH (278mg, 7.48mmol) 反应, 得到 700mg 产物 (收率 100%)。

[1621] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.28-7.26 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H)。

[1622] 中间体 4-氯-3-甲氧基苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-86c) 的制备:

[1623]



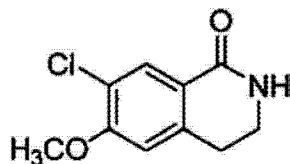
(I-86c)

[1624] 使在氯仿 (10mL) 中的 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙胺 (I-86b:700mg, 3.743mmol) 与氯甲酸乙酯 (487mg, 4.49mmol) 和 2N Na_2CO_3 溶液 (10mL) 在 0℃ 下反应。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 500mg 产物 (收率 51.8%)。

[1625] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 4.7-4.6 (bs, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H)。

[1626] 中间体 7-氯-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-86d) 的制备

[1627]



(I-86d)

[1628] 使 4-氯-3-甲氧基苯乙基氨基甲酸乙酯 (I-86c:500mg, 1.7063mmol) 在 POCl_3 (10mL) 中与 P_2O_5 (484mg, 3.41mmol) 反应。将所得混合物在 110℃ 下搅拌 1 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 200mg 产物 (收率 55.5%)。

[1629] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 7.9-7.8 (bs, 1H), 7.751 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H)。

[1630] 7-氯-6-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (86A) 的制备:

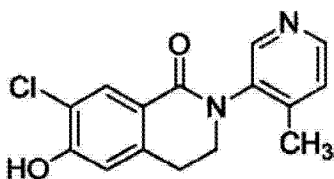
[1631] 使 7-氯-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-86d:200mg, 0.946mmol) 与 3-碘-4-甲基吡啶 (228.2mg, 1.042mmol)、1,4-二噁烷 (5mL)、碘化亚铜 (18mg, 0.094mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺 (13.4mg, 0.095mmol) 和磷酸钾 (603.3mg, 2.84mmol) 在 120℃ 下反应 48 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 150mg 产物 (收率 52.4%)。

[1632] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 8.5-8.3 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.03-3.80 (m, 4H), 3.6-3.50 (m, 1H), 3.3-3.0 (m, 2H), 2.2 (s, 1H). LCMS: 98.37 %, m/z = 303.2 (M+1). HPLC: 94.28%

[1633] 实施例 87

[1634] 7-氯-6-羟基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (87A) 的制备:

[1635]



(87A)

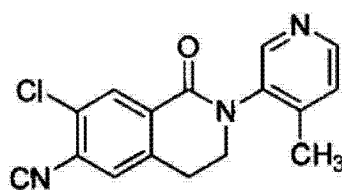
[1636] 在 0℃ 下, 将 BBr_3 (4.4mL) 加入到搅拌着的 7-氯-6-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (86A: 450mg, 1.480mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 14 小时。用 TLC (5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将该混合物缓慢用冰水淬灭并用氯仿萃取 ($2 \times 50\text{mL}$)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 300mg 产物 (收率 70.4%)。

[1637] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 11.3-11.1 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.02-3.79 (m, 4H), 2.41 (s, 3H). LCMS: 98.68%, $m/z = 289.0 (\text{M}+1)$.

[1638] 实施例 88

[1639] 7-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈 (88A) 的制备:

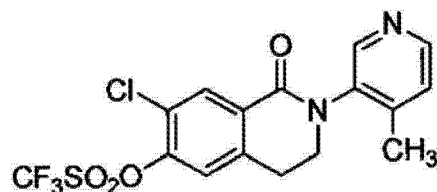
[1640]



(88A)

[1641] 中间体三氟甲磺酸 7-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯 (I-88a) 的制备:

[1642]



(I-88a)

[1643] 在 -78℃ 下, 将 KHMDs (0.23mL (0.91M), 0.21mmol) 加入到 7-氯-6-羟基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (87A: 50mg, 0.1736mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中并在 -10℃ 下搅拌 20 分钟, 然后冷却至 -78℃, 然后加入 N-苯基三氟甲磺酰胺 (68.2mg, 0.190mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 60 分钟。用 TLC (5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 得到 50mg 产物 (收率 70%)。

[1644] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 4.22-4.0 (m, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).

[1645] 7-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈 (88A) 的制备:

[1646] 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.4mg, 0.018mmol)、dppf (42.2mg, 0.076mmol) 和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (65mg, 0.6mmol) 加入到预先脱气的在 DMF (3mL) 中的三氟甲磺酸 7-氯-2-(4-甲基吡

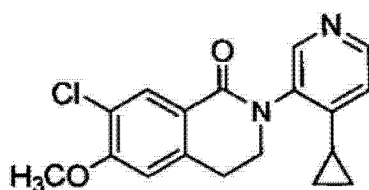
啉-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯 (I-87a:200mg,0.476mmol) 中。将所得混合物在 80℃ 下搅拌 18 小时。用 TLC(5% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 监测反应。将反应混合物冷却至室温, 倾倒入饱和 Na_2CO_3 溶液中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法(2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 5mg 产物(收率 10.6%)。

[1647] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 8.6-8.4(m, 2H), 8.31(s, 1H), 7.8(s, 1H), 7.3(s, 1H), 4.1-4.0(m, 1H), 3.84-3.73(m, 1H), 3.24-3.21(m, 2H), 2.29(s, 3H). LCMS: 95.70%, m/z = 298(M+1). HPLC: 97.73%

[1648] 实施例 89

[1649] 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (89A) 的制备:

[1650]



(89A)

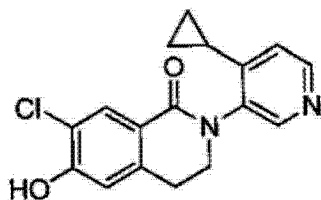
[1651] 使 7-氯-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (I-86d:100mg,0.473mmol) 与 4-环丙基-3-碘吡啶 (I-73c:127.6mg,0.521mmol)、1,4-二噁烷(5mL)、碘化亚铜(9.3mg,0.047mmol)、反式-N,N'-二甲基-环己基-1,2-二胺(6.7mg,0.047mmol) 和磷酸钾(301.6mg,1.421mmol) 在 120℃ 下反应 12 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法(2% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 35mg 产物。

[1652] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 8.5-8.4(bs, 2H), 8.19(s, 1H), 6.85-6.8(d, 1H), 6.7(s, 1H), 4.0(s, 3H), 3.95-3.7(m, 2H), 3.2-3.1(m, 2H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.1-1.0(m, 2H), 1.0-0.9(m, 1H), 0.8-0.7(m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 329.1(M+1). HPLC: 99.0%

[1653] 实施例 90

[1654] 中间体 7-氯-6-羟基-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (90A) 的制备:

[1655]



(90A)

[1656] 在 0℃ 下, 将在 DCM(5mL) 中的 7-氯-6-甲氧基-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (89A:200mg,0.6mmol) 用 BBr_3 (1.8mL) 脱甲基化 2 小时, 得到 180mg 产物(收率 94.7%)。

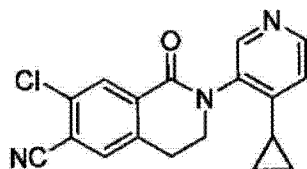
[1657] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 11.1(bs, 1H), 8.87(s, 1H), 8.67-8.65(d, 1H),

7.85-7.83 (m, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H) 1.33-0.87 (m, 4H).

[1658] 实施例 91

[1659] 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈 (91A) 的制备:

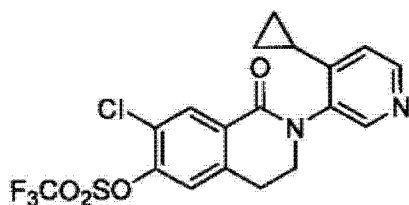
[1660]



(91A)

[1661] 中间体三氟甲磺酸 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯 (I-91a) 的制备:

[1662]



(I-91a)

[1663] 使 7-氯-6-羟基-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (90A: 180mg, 0.57mmol) 与在 THF (10mL) 中的 KHMDs (0.71mL, 0.71mmol) 和 N-苯基三氟甲磺酰胺 (226mg, 0.630mmol) 反应, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 得到 170mg 产物 (收率 66.6%)。

[1664] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.50-8.40 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.35-7.30 (bs, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H) 1.15-0.95 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H). LCMS: 97.11%, m/z = 447 (M⁺+1)

[1665] 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈 (91A) 的制备:

[1666] 使在 DMF (3mL) 中的三氟甲磺酸 7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基酯 (I-91a: 170mg, 0.381mmol) 与 Pd₂(dba)₃ (6.97mg, 0.007mmol)、dppf (16.9mg, 0.003mmol) 和 Zn(CN)₂ (26.8mg, 0.228mmol) 在 80℃ 下反应 24 小时, 得到粗产物。用硅胶柱色谱法 (2% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 纯化, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到 30mg 产物 (收率 24.3%)。

[1667] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.46-8.45 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.86-6.84 (d, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 1H), 0.7-0.67 (m, 1H). LCMS: 98.75%, m/z = 324.1 (M⁺+1). HPLC: 99.37%.

[1668] 药理学试验

[1669] 下面所列的和在下面的制备中所用的缩写具有相应的含义。

[1670]

CYP	细胞色素 P450
CPM	计数/分钟
Cyt b5	细胞色素 b5
DMSO	二甲基亚砷
DHEA	脱氢表雄酮
NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

[1671] 人和大鼠 - 细胞色素 P450, 17-20 裂合酶

[1672] 1) 使用重组的人 CYP17 酶和作为底物的 17- α -羟基孕烯醇酮 [21-3H] 的细胞色素 P450, 17-20 裂合酶 (CYP17-裂合酶) 测定法开发

[1673] 细胞色素 P450, 17- α -羟化酶, 17-20 裂合酶 (CYP17) 是一种多功能酶, 其在类固醇激素的生物合成中起关键作用。它既催化常规的羟化, 也催化碳-碳键裂解反应 (Peter Lee-Robichaud 等人, Biochem. J, (1997) 321, 857-63)。在羟化反应中, 其将孕酮和孕烯醇酮转化成相应的羟基化产物 17- α -羟基孕酮和 17- α -羟基孕烯醇酮。在裂合酶反应中, 其分别催化这些羟基化底物转化成雄烯二酮和脱氢表雄酮 (DHEA)。在本文所述的 Cyp17 裂合酶测定法中, 监测 17- α -羟基孕烯醇酮向脱氢表雄酮和乙酸的转化。

[1674] 该羟化和裂解活动相继在 Cyp17 的共同活性部分上被催化并通过经由其氧化还原伙伴细胞色素 P450 还原酶 (CPR) 从 NADPH 转移两个电子来进行。认为各活动的反应机理涉及不同铁-氧复合物的形成。细胞色素 b5 选择性刺激裂合酶活性并且对其羟化酶活性没有明显影响。在具有不显著的羟化酶活性刺激的重构测定法中, 裂合酶活性被细胞色素 b5 刺激高达 10 倍 (MK Akthar 等人, Journal of Endocrinology (2005) 187, 267-274 和 Katagiri M 等人, Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384)。

[1675] 采用来自已经公开的方案的测定方法, 对该方案进行一些调整以适应我们的要求 (Dmitry N Grigoryev 等人, Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330)。17- α -羟基孕烯醇酮向脱氢表雄酮的转化伴随着乙酸的释放。在 Cyp17 裂合酶测定法中, 使用在 21 位上用氚 (3H) 标记的 17- α -羟基孕烯醇酮作为底物。氯仿萃取取出了放射性的类固醇, 乙酸被吸收到水层中。对由此被萃取的该测定法中所释放的氚化乙酸进行定量以测定酶活性。

[1676] 基于在公开号为 US2004/0198773A1 的美国专利中所公开的数据, 初始缓冲剂条件是 50mM 磷酸盐缓冲液, pH7.5, 用被作用于 Cyp17 裂合酶活性的起始缓冲液。发现该缓冲液适合用于常规的 Cyp17 裂合酶测定法。在 A549 细胞系中的腺病毒表达系统中克隆和表达人 Cyp17 基因。用纯化的细胞膜制备物作为人 CYP17 酶的来源。总蛋白浓度为 :8mg/mL。

[1677] 为了鉴定测定法所需的酶的适宜浓度, 在 0.5 μ M 的底物 (1- α -羟基孕烯醇酮 [21-3H]) 浓度下测定浓度依赖性的酶活性 (Vincent C.O. Nijar 等人, JMed Chem, (1998) 41, 902-912)。发现蛋白活性在高至 20 μ g (所测试的最高浓度) 时在线性范围内。根据酶浓度曲线和储备液浓度, 选择 15 μ g 用于测定法。在该蛋白浓度下, S/N 比是 30, 具

有良好的信号窗 ($\text{CPM}_{\text{阳性对照}} - \text{CPM}_{\text{空白}} = 1650$)

[1678] K_m (Michaelis Menton 常数) 是底物与酶的结合亲和性的量度。17- α -羟基孕烯醇酮 [21-3H] 是 17, 20 裂合酶的底物。通过监测作为底物浓度的函数的氘化乙酸释放来测定对该底物的 K_m 。将 17- α -羟基-孕烯醇酮 [21-3H] 的浓度从 0.03125 μM 变到 1 μM 。为了确定 K_m ，将数据拟合成双曲线方程 (**Graphpad Prism®** 软件 IV)。具估算, K_m 为 0.25 μM ，与报道值接近。(Dmitry N. Grigoryev 等人, Analytical Biochemistry (1999) 267, 319-330)

[1679] 对于常规筛选而言，将该测定法设定为在 50 μL 反应体积中 16 μg 酶。加入 17 α -羟基孕烯醇酮 [21-3H] 至 0.25 μM 的终浓度。以 4.2mM 的终浓度使用 NADPH。用 50mM 磷酸盐缓冲液 pH7.5 将总反应体积加至 50 μL 。将反应混合物在温和震荡下于室温孵育 90 分钟。通过加入 100 μL 缓冲液终止反应。向该溶液中加入 500 μL 新制备的 5% 的活性炭并通过涡旋使其充分混合。将样品在 17568xg (14000rpm) 下离心 5 分钟。将上清液小心转移到新试管中并加入 1.3mL 闪烁液，通过涡旋进行混合。

[1680] 在来自 **Wallac-Perkin Elmer®**, USA 的 1450MicroBeta TriLux™ 闪烁计数器中测量放射性。该测量是在 2.0mL eppendorf™ 管中进行的。对各管计数 1 分钟。所释放的氘化乙酸的量与裂合酶活性成比例。用下面给出的公式计算存在抑制剂的情况下的裂合酶活性百分比。

[1681]

$$\% \text{裂合酶活性} = \frac{\text{CPM}_{\text{样品}} - \text{CPM}_{\text{空白}}}{\text{CPM}_{\text{阳性对照}} - \text{CPM}_{\text{空白}}} \times 100$$

[1682] 样品：存在抑制剂的情况下的酶反应。

[1683] 阳性对照：不存在抑制剂、但含有 1% 终浓度的 DMSO 的酶反应。

[1684] 空白：含有除酶以外的所有试剂。

[1685] $\% \text{抑制} = 100\% - \% \text{裂合酶活性}$

[1686] 为了确定 IC_{50} ，用 $\% \text{抑制}$ 作为抑制剂浓度的函数作图。用 **Graphpad Prism®** 软件 IV 将数据拟合成 S 形方程以产生 IC_{50} 值。

[1687] 作为测定法优化的一部分，用标准化合物阿比特龙和酮康唑进行剂量-响应研究。

[1688] 对于大鼠 CYP17 裂合酶模型而言：

[1689] 使用上述的相同操作，但是用大鼠睾丸微粒体作为来源并且底物浓度为 0.5 μM 。

[1690] 在下面的表 1 中列出了使用上面的测定法得到的上面的实施例化合物的结果。

[1691] 表 1

[1692]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
1A	7-氯-2-吡啶-3-基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	60	--
2A	7-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	37	--
3A	7-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	1207	--
4A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	5.5	--
5A	6-(4-甲基-吡啶-3-基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮	--	在 10 μ M 下 91%
6A	6-吡啶-3-基-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮	--	在 10 μ M 下 48%

[1693]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC ₅₀ nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
7A	5-(4-甲基-吡啶-3-基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮	--	在 10 μ M 下 75%
8A	5-吡啶-3-基-6,7-二氢-5H-噻吩并 [3,2-c]吡啶-4-酮	--	在 10 μ M 下 27%
9A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H- 苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮	1.5	--
10A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H- 苯并[h]异喹啉-1-酮	3.5	--
11A	6-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4- 二氢-2H-异喹啉-1-酮	214	--
11B	6-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二 氢-2H-异喹啉-1-酮	139	--
12A	5-氯-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢 -2H-异喹啉-1-酮	--	在 10 μ M 下 64%
13A	5-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4- 二氢-2H-异喹啉-1-酮	917	--
14A	2-(4-氟-苯基)-5-(4-甲基-吡啶-3- 基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶 -4-酮	755	--
15A	3-(4-氟-苯基)-5-(4-甲基-吡啶-3- 基)-6,7-二氢-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶 -4-酮	--	在 10 μ M 下 35%
16A	2-吡啶-3-基-7-三氟甲基-3,4-二氢 -2H-异喹啉-1-酮	175	--
17A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-6-三氟甲基 -3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	95	--

[1694]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
18A	2-(5-氟-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	334	--
19A	7-三氟甲基-3,4-二氢-[2,4']联异喹啉-1-酮	44	--
20A	4,4-二甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	369	--
21A	7-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	56	--
22A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	--	在 10 μ M 下 42%
23A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	227	--
24A	环丙烷甲酸[2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-7-基]-酰胺	--	在 10 μ M 下 53%
25A	环丙烷甲酸[2-(4-甲基-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基]-酰胺	--	在 10 μ M 下 35%
26A	7-甲氧基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	17	--
27A	7-羟基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	83	--
28A	1-乙基-6-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,4,5,6-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮	70	--
29A	2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-2H-异喹啉-1-酮	--	在 10 μ M 下 66%
30A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(苯基氨基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	在 10 μ M 下 41%

[1695]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
31A	7-(环丙基甲氧基)-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	727	--
32A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲腈	301	--
33A	7-氯-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	13	--
34A	8-氯-7-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	149	--
35A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	在 10 μ M 下 60%
36A	2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮	54	--
37A	7-(5-氟嘧啶-2-基氧基)-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮		在 10 μ M 下 63%
38A	9-乙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮	23	--
39A	8-(环丙基甲基氨基)-7-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮, 乙酸盐	--	在 10 μ M 下 76%
40A	6,7-二甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	在 10 μ M 下 12%
41A	6,7-二氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	在 10 μ M 下 10%
42A	9-乙基-3-甲基-2-(吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮	55	--

[1696]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
43A	3-甲基-2-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	15	--
44A	5-氟-8-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	在 10 μ M 下 8%
45A	6-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮	211	--
46A	9-乙基-3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-b-咔啉-1-酮	44	--
47A	8-氟-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	12	--
48A	3-甲基-2-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-三氟甲基-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮	16	--
49A	6,7-二氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	159	--
50A	8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮	6	--
51A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	22	--
52A	2-(4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	556	--

[1697]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
53A	2-(4-((环丙基氨基)甲基)吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	50	--
54A	2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	19	--
55A	6,7-二氯-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	125	--
56A	2-(5-氟吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	1111	--
57A	8-氟-2-(4-三氟甲基吡啶-3-基)3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮	548	--
58A	2-(4-三氟甲基吡啶-3-基)3,4-二氢-2H-苯并[4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1-酮	218	--
59A	5-乙基-8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮	29	--
60A	8-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮	9	--
61A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-酮	1507	--
62A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮	17	--
63A	2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮	无活性	--

[1698]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC ₅₀ nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
64A	8-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-酮	829	--
65A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-1(2H)-酮	1143	--
66A	8-(4-甲基吡啶-3-基)-7,8-二氢噻唑并[4,5-h]异喹啉-9(6H)-酮	11	--
67A	2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2,6-萘啶-1(2H)-酮	716	--
68A	2-(5-氟吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮	282	--
69A	7-(4-甲基吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮	93	--
70A	3-甲基-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	744	--
71A	6-甲基-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	--
72A	7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-g]异喹啉-8(5H)-酮	730	--
73A	2-(4-环丙基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	14	--
74A	7-氟-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	23	--
75A	7-氟-2-(4-乙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	8	--

[1699]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
76A	2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢苯并 [4,5]噻吩并[3,2-c]吡啶-1(2H)-酮	4.2	--
77A	8-氟-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	167	--
78A	6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3,4- 二氢异喹啉-1(2H)-酮	无活性	--
79A	6-氟-7-碘-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3- 基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	19	--
80A	7-氯-6-氟-2-(4-(三氟甲基)吡啶-3- 基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	173	--
81A	2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟-3,4-二氢 异喹啉-1(2H)-酮	--	--
82A	7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-氟 -3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	3	--
83A	6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢异 喹啉-1(2H)-酮	--	--
84A	7-氯-6-氟-2-(4-甲基吡啶-3-基)-3,4- 二氢异喹啉-1(2H)-酮	5.3	--
85A	6-氟-7-(三氟甲基)-2-(4-(三氟甲基) 吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	108	--
86A	7-氯-6-甲氧基-2-(4-甲基吡啶-3- 基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	11	--
87A	7-氯-6-羟基-2-(4-甲基吡啶-3- 基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	--
88A	7-氯-2-(4-甲基吡啶-3-基)-1-氧代 -1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈	11	--

[1700]

实施 例号	化合物	裂合酶 IC50 nM 人	hCYP17 裂合酶 %抑制
89A	7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	10	--
90A	7-氯-6-羟基-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮	--	--
91A	7-氯-2-(4-环丙基吡啶-3-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲腈	11	--