



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118488952 A

(43) 申请公布日 2024.08.13

(21) 申请号 202280086277.3

铃木隆雄

(22) 申请日 2022.12.26

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司  
31100

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/141500 2021.12.27 CN

专利代理师 张璐 张佳鑫

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.26

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/047962 2022.12.26

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/127814 EN 2023.07.06

C07D 215/16 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

(71) 申请人 安斯泰来制药有限公司

地址 日本东京

(72) 发明人 关冈龙一 本庄绘理子 大贯圭

小金丸阳平 鷲尾卓哉 森川绫香

根来贤二 佐藤翔太 三好贞德

权利要求书5页 说明书91页 附图1页

(54) 发明名称

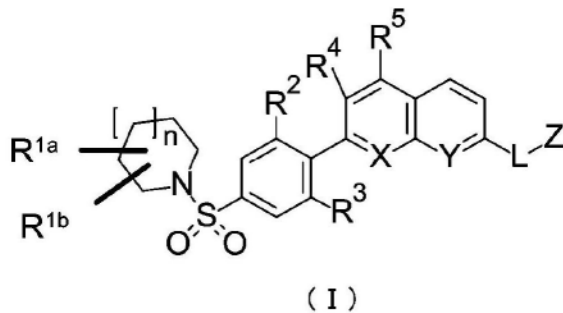
取代的喹啉衍生物

(57) 摘要

本发明人研究并发现了取代的喹啉衍生物具有诱导乙酰胆碱受体簇集的作用并且可用作预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物中的活性成分。本发明的取代的喹啉衍生物可以用作预防和/或治疗神经肌肉疾病的制剂。

1. 式 (I) 的化合物或其盐:

[化学1]



其中,

$R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同,并且是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基、或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),并且当 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 附接到相同的碳原子时, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以彼此连接以与 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 所附接的碳原子一起形成 $C_{3-8}$ 环烷基,

$R^2$ 是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、氰基、或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),

$R^3$ 是H或卤素,

$R^4$ 是H、甲基或卤素,

$R^5$ 是甲基、乙基或氟甲基,

X是N或 $CR^X$ 并且Y是N或 $CR^Y$ ,

$R^X$ 是H或卤素,

$R^Y$ 是H或卤素,

L是键、 $C_{1-6}$ 亚烷基、-O- ( $C_{1-6}$ 亚烷基)、 $C_{2-6}$ 亚烯基、 $C_{3-8}$ 亚环烷基或 $C_{4-8}$ 亚环烯基,

Z是-COOH或- $CONR^{Z1}R^{Z2}$ ,或者

L和Z可以一起形成任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基)、或包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,

$R^{Z1}$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,或- $SO_2-R^{Z3}$ ,

$R^{Z3}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-8}$ 环烷基,

$R^{Z2}$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基,或者

$R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,并且

n是0或1。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中

$R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同,并且是H、甲基、羟基甲基、氟、羟基或甲氧基,并且当 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 附接到相同的碳原子时, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以彼此连接以与 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 所附接的碳原子一起形成环丙基,

$R^2$ 是H、甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、氟、氰基、或甲氧基,

$R^3$ 是H或氟,

$R^4$ 是H或氟,

$R^5$ 是甲基,

X是N或 $CR^X$ 并且Y是N或 $CR^Y$ ,

$R^X$ 是H或氟,

$R^Y$ 是H或氟,

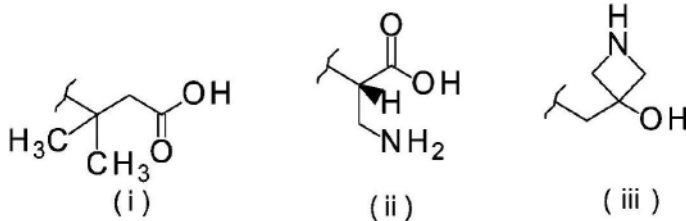
L是键、亚甲基、亚乙基、 $-OCH_2-$ 、亚乙烯基、环己烷二基或环己烯二基,Z是 $-COOH$ 或 $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ ,或者

L和Z可以一起形成被选自 $-NH_2$ 和 $-NH-$ 甲基的取代基任选取代的 $C_{1-3}$ 烷基, $-O-$ (被1至2个选自羟基和 $-NH_2$ 的组的取代基任选取代的 $C_{1-3}$ 烷基),或者被选自甲基和氧代的组的取代基任选取代的包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团,

$R^{Z1}$ 是被1至2个选自 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 甲基、 $-N$ (甲基) $_2$ 和吗啉基的取代基任选取代的 $C_{1-3}$ 烷基,被甲基任选取代的包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团,或者 $-SO_2-R^{Z3}$ ,

或者 $R^{Z1}$ 是选自下式(i)、式(ii)和式(iii)的取代基,

[化学2]

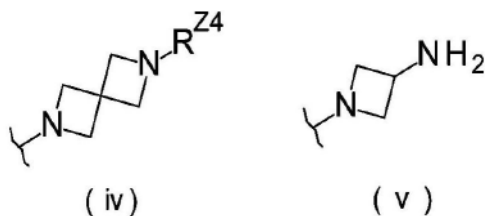


$R^{Z3}$ 是环丙基,

$R^{Z2}$ 是H或甲基,或者

$R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成下式(iv)或式(v)的结构,并且

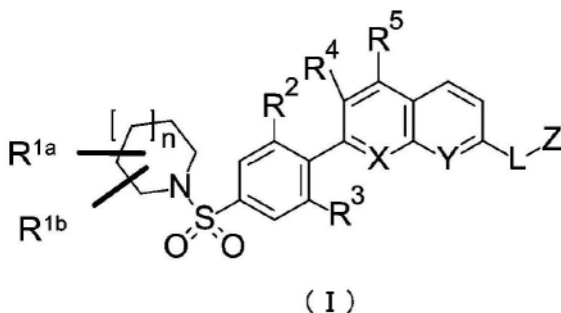
[化学3]



$R^{Z4}$ 是H或甲基。

3. 式(I)的化合物或其盐:

[化学4]



其中,

$R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同,并且是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基或 $-O-$ (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),并且当 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 附接到相同的碳原子时, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以彼此连接以与 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 所附

接的碳原子一起形成 $C_{3-8}$ 环烷基,

$R^2$ 是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、氰基、或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),

$R^3$ 是H或卤素,

$R^4$ 是H、甲基或卤素,

$R^5$ 是甲基、乙基或氟甲基,

X是N或 $CR^X$ 并且Y是N或 $CR^Y$ ,条件是X和Y不同时为 $CR^X$ 和 $CR^Y$ ,

$R^X$ 是H或卤素,

$R^Y$ 是H或卤素,

L是键、 $C_{1-6}$ 亚烷基、-O- ( $C_{1-6}$ 亚烷基)、 $C_{2-6}$ 亚烯基、 $C_{3-8}$ 亚环烷基或 $C_{4-8}$ 亚环烯基,

Z是-COOH或- $CONR^{Z1}R^{Z2}$ ,或者

L和Z可以一起形成任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),或包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,

$R^{Z1}$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,或 $-SO_2-R^{Z3}$ ,

$R^{Z3}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-8}$ 环烷基,

$R^{Z2}$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基,或者

$R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,并且

n是0或1。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中

$R^4$ 是H或卤素,

$R^5$ 是甲基,

L是键、 $C_{1-6}$ 亚烷基、-O- ( $C_{1-6}$ 亚烷基)、 $C_{2-6}$ 亚烯基、 $C_{3-8}$ 亚环烷基、或 $C_{4-8}$ 亚环烯基,

Z是-COOH或- $CONR^{Z1}R^{Z2}$ ,或者

L和Z可以一起形成被1至2个选自羟基和-NHR<sup>LZ</sup>的取代基任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,-O- (被1至2个选自羟基和-NHR<sup>LZ</sup>的取代基任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),或者被1至2个选自 $C_{1-6}$ 烷基和氧代的取代基任选取代的包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团,并且

$R^{LZ}$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基,

$R^{Z1}$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,或 $SO_2-R^{Z3}$ ,

$R^{Z3}$ 是 $C_{3-8}$ 环烷基,

$R^{Z2}$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基,或者

$R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其盐,其中

$R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同,并且是H、甲基、羟基甲基、氟、羟基或甲氧基,并且当 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 附接到相同的碳原子时, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以彼此连接以与 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 所附接的碳原子一起形成环丙基,

$R^2$ 是H、甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、氟、氰基、或甲氧基,

$R^3$ 是H或氟,

$R^4$ 是H或氟,

$R^X$ 是H或氟,

$R^Y$ 是H或氟,

L是键、亚甲基、亚乙基、 $-OCH_2-$ 、亚乙烯基、环己烷二基或环己烯二基,

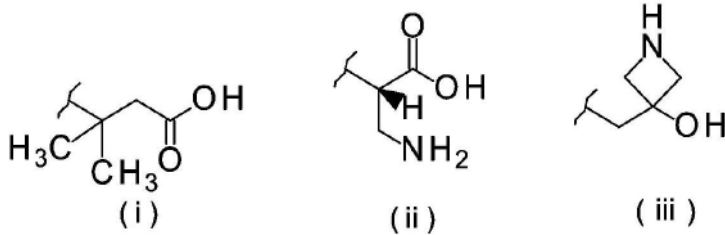
Z是 $-COOH$ 或 $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ ,或者

L和Z可以一起形成被选自 $-NH_2$ 和 $-NH-$ 甲基的取代基任选取代的 $C_{1-3}$ 烷基,  $-O-$ (被1至2个选自羟基和 $-NH_2$ 的取代基任选取代的 $C_{1-3}$ 烷基), 或被选自甲基和氧代的取代基任选取代的包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团,

$R^{Z1}$ 是被1至2个选自 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 甲基、 $-N$ (甲基) $_2$ 和吗啉基的取代基任选取代的 $C_{1-3}$ 烷基, 被甲基任选取代的包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团, 或者 $-SO_2-R^{Z3}$ ,

或者 $R^{Z1}$ 是选自下式(i)、式(ii)和式(iii)的取代基,

[化学5]

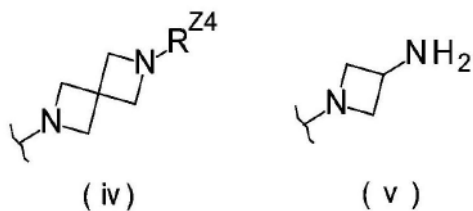


$R^{Z3}$ 是环丙基,

$R^{Z2}$ 是H或甲基, 或者

$R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成下式(iv)或式(v)的结构, 并且

[化学6]



$R^{Z4}$ 是H或甲基。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其盐, 其中,  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同, 并且是H或氟,

$R^2$ 是氟,

$R^3$ 是氟,

X是N且Y是 $CR^Y$ ,

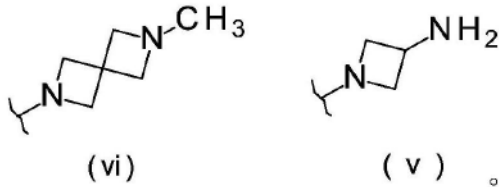
$R^Y$ 是H,

L是键,

Z是 $-COOH$ 或 $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ ,

$R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成下式(vi)或式(v)的结构:

[化学7]



7. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,所述化合物选自下组:

2- {2,6-二氟-4- [(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基} -4-甲基喹啉-7-羧酸,  
 2- {2,6-二氟-4- [(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基} -4-甲基喹啉-7-羧酸钠,  
 {2- [2,6-二氟-4- (4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基] -4-甲基喹啉-7-基} (6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮,

(3-氨基氮杂环丁-1-基) {2- [2,6-二氟-4- (4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基] -4-甲基喹啉-7-基}甲酮,

2- [2,6-二氟-4- (4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基] -3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸,

2- [2,6-二氟-4- (4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基] -4-甲基喹啉-7-羧酸,和

2- {2,6-二氟-4- [(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基} -3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸。

8. 一种药物组合物,其包含权利要求1所述的化合物或其盐以及药学上可接受的赋形剂。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其是用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其盐在制造用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物中的用途。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其盐在用于预防和/或治疗神经肌肉疾病中的用途。

12. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其用于预防和/或治疗神经肌肉疾病。

13. 用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的方法,所述方法包括向对象给予有效量的根据权利要求1所述的化合物或其盐。

## 取代的喹啉衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及取代的喹啉衍生物,其诱导乙酰胆碱受体簇集并且可以用作药物组合物的活性成分,例如用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 神经肌肉接头 (NMJ) 是在运动神经轴突末端和骨骼肌之间形成的化学突触,对于通过内源性神经递质乙酰胆碱控制骨骼肌收缩至关重要。乙酰胆碱受体高度簇集在骨骼肌终板上形成的突触后区域中,这种簇集在功能性NMJ形成中起着重要作用。已知乙酰胆碱受体不能较高地簇集或者该较高簇集的破坏与神经肌肉疾病中骨骼肌收缩功能下降有关,这些神经肌肉疾病包括由NMJ相关基因突变或缺陷引起的先天性肌无力和由针对NMJ组成蛋白的自身抗体引起的重症肌无力 (NPL 1)。

[0003] 骨骼肌中表达的乙酰胆碱受体是一种五聚体配体门控离子通道,由两个 $\alpha 1$ 亚单位和各一个的 $\beta 1$ 、 $\delta$ 和 $\epsilon$ 亚单位组装而成。在非神经支配肌肉(例如发育阶段的胎儿)的乙酰胆碱受体中,该五聚体与神经支配肌肉相似,只是用 $\gamma$ 亚单位取代 $\epsilon$ 亚单位。已知突触后区室由五聚体乙酰胆碱受体显著簇集形成,并且乙酰胆碱受体以比周围高约1000倍的密度存在于突触后区域中 (NPL 2)。

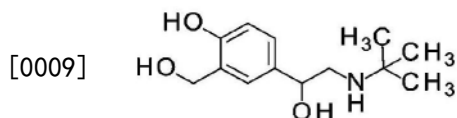
[0004] 据报道,运动神经轴突末端分泌的糖蛋白集聚蛋白 (Agrin) 通过低密度脂蛋白受体相关蛋白4 (Lrp4) 激活骨骼肌终板上的受体酪氨酸激酶MuSK,这对于乙酰胆碱受体的显著簇聚和维持至关重要 (NPL 3)。据信,在MuSK激活过程中,MuSK——其中集聚蛋白二聚体与Lrp4二聚体组合形成四聚体——接近处于相同状态的另一个MuSK,并导致MuSK的细胞质酪氨酸激酶结构域中的自磷酸化。MuSK的激活造成各种蛋白质的定位和功能发生变化,这些蛋白质包括充当支架蛋白的Rapsyn,导致乙酰胆碱受体簇集。还据报道,被鉴定为先天性肌无力的致病基因之一的DOK7促进细胞内MuSK的磷酸化,并在个体发生时的运动神经支配之前诱导肌肉自主激活乙酰胆碱受体簇集 (NPL 4)。这样,近年来已经阐明了NMJ形成和维持的各种机制,但许多细节仍然未知。

[0005] 作为针对NMJ的疾病的的治疗方法的研究,已经研究了显著的乙酰胆碱受体簇集的人工诱导,并且已经报道了多种疾病动物模型中病理状况的改善 (NPL 5)。除了先天性肌无力和重症肌无力等神经肌肉疾病模型外,对于肌萎缩侧索硬化症和脊髓性肌萎缩症等神经退行性疾病模型,以及以年龄相关性骨骼肌质量减少为特征的肌肉减少症模型,已经报道了诱导乙酰胆碱受体簇集的治疗效果 (NPL 6)。已经证明,诱导乙酰胆碱受体簇集可以治疗与NMJ功能下降和骨骼肌收缩功能下降相关的各种疾病。

[0006] 已经报道了诱导乙酰胆碱受体簇集的技术:用腺相关病毒引入DOK7基因以从细胞内部诱导MuSK激活 (NPL 7、NPL 8和NPL 9),从细胞外部抗体诱导MuSK二聚化 (PTL 1、NPL 10和NPL 11),通过基因修饰将集聚蛋白分解成小分子 (PTL 2、NPL 12、NPL 13和NPL 14) 等。

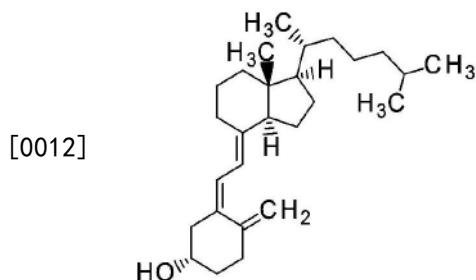
[0007] NPL 15报道了如下式所示的沙丁胺醇,其对乙酰胆碱受体簇集有诱导作用。

[0008] [化学1]



[0010] NPL 16公开了如下式所示的化合物与集聚蛋白的组合促进了对乙酰胆碱受体簇集的诱导作用。

[0011] [化学2]



[0013] 引用列表

[0014] 专利文献

[0015] PTL 1:W02013/074636

[0016] PTL 2:W02011/026615。

[0017] 非专利文献

[0018] NPL 1:Annu.Rev.Physiol.,80,159-188(2018)

[0019] NPL 2:J.Cell Biol.,69,144-158(1976)

[0020] NPL 3:Expert Opin.Ther.Targets,21:10,949-958(2017)

[0021] NPL 4:Sci.Signal.,2,ra7(2009)

[0022] NPL 5:Front.Mol.Neurosci.,13,610964(2020)

[0023] NPL 6:iScience(《交叉科学》),23,101385(2020)

[0024] NPL 7:Science(《科学》),345,1505-1508(2014)

[0025] NPL 8:EMBO Mol.Med.,9,880-889(2017)

[0026] NPL 9:iScience,23,101385(2020)

[0027] NPL 10:eLife,7,34375(2018)

[0028] NPL 11:Nature(《自然》),595,404-408(2021)

[0029] NPL 12:PLoS One,e88739(2014)

[0030] NPL 13:Muscle Nerve(《肌肉与神经》),57,814-820(2018)

[0031] NPL 14:Front.Cell.Neurosci.,12,17(2018)

[0032] NPL 15:Journal of Neuromuscular Diseases(《神经肌肉疾病期刊》),5:pp231-240(2018)

[0033] NPL 16:Biochemical and Biophysical Research Communication(《生化和生物物理研究通讯》),525:pp80-86(2020)。

## 发明内容

[0034] 技术问题

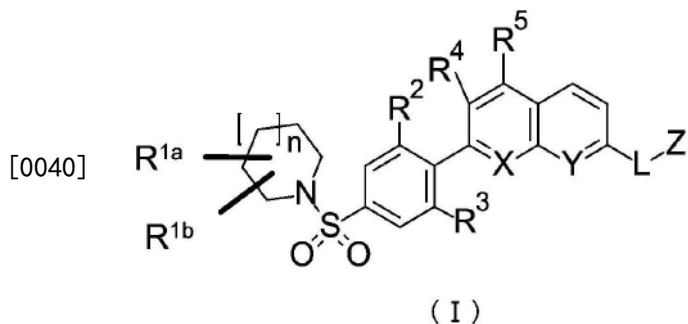
[0035] 提供了药物组合物尤其是化合物,其对乙酰胆碱受体簇集具有诱导作用,并且可用作预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物中的活性成分。

[0036] 解决问题的方案

[0037] 本发明人研究并发现了取代的喹啉衍生物具有诱导乙酰胆碱受体簇集的作用并且可用作预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物中的活性成分。

[0038] 本发明涉及式(I)的化合物或其盐,以及包含式(I)的化合物或其盐和一种或多种赋形剂的药物组合物。

[0039] [化学3]



[0041] 其中,

[0042]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同,并且是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基、或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),并且当 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 附接到相同的碳原子时, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以彼此连接以与 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 所附接的碳原子一起形成 $C_{3-8}$ 环烷基,

[0043]  $R^2$ 是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、氰基或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),

[0044]  $R^3$ 是H或卤素,

[0045]  $R^4$ 是H、甲基或卤素,

[0046]  $R^5$ 是甲基、乙基或氟甲基,

[0047] X是N或 $CR^X$ 并且Y是N或 $CR^Y$ ,

[0048]  $R^X$ 是H或卤素,

[0049]  $R^Y$ 是H或卤素,

[0050] L是键、 $C_{1-6}$ 亚烷基、-O- ( $C_{1-6}$ 亚烷基)、 $C_{2-6}$ 亚烯基、 $C_{3-8}$ 亚环烷基、或 $C_{4-8}$ 亚环烯基,

[0051] Z是-COOH或-CONR<sup>Z1</sup>R<sup>Z2</sup>,或者

[0052] L和Z可以一起形成任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),或包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,

[0053]  $R^{Z1}$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基、或-SO<sub>2</sub>-R<sup>Z3</sup>,

[0054]  $R^{Z3}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-8}$ 环烷基,

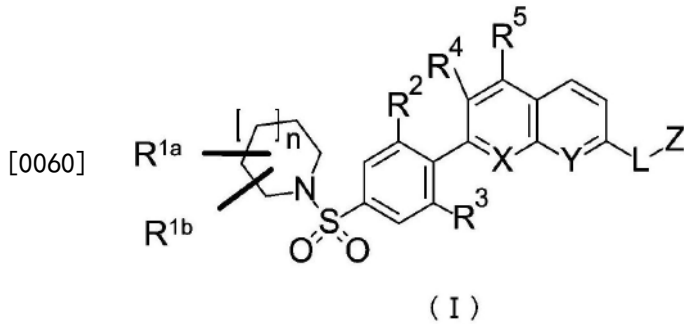
[0055]  $R^{Z2}$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基,或者

[0056]  $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,并且

[0057] n是0或1。

[0058] 本发明还涉及式(I)的化合物或其盐,以及包含式(I)的化合物或其盐和一种或多种赋形剂的药物组合物。

[0059] [化学4]



[0061] 其中,

[0062]  $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 各自相同或不同,并且是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),并且当 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 附接到相同的碳原子时, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 可以彼此连接以与 $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 所附接的碳原子一起形成 $C_{3-8}$ 环烷基,

[0063]  $R^2$ 是H、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素、氰基、或-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基),

[0064]  $R^3$ 是H或卤素,

[0065]  $R^4$ 是H、甲基或卤素,

[0066]  $R^5$ 是甲基、乙基或氟甲基,

[0067] X是N或 $CR^X$ , Y是N或 $CR^Y$ ,条件是X和Y不同时为 $CR^X$ 和 $CR^Y$ ,

[0068]  $R^X$ 是H或卤素,

[0069]  $R^Y$ 是H或卤素,

[0070] L是键、 $C_{1-6}$ 亚烷基、-O- ( $C_{1-6}$ 亚烷基)、 $C_{2-6}$ 亚烯基、 $C_{3-8}$ 亚环烷基或 $C_{4-8}$ 亚环烯基,

[0071] Z是-COOH或-CONR<sup>Z1</sup>R<sup>Z2</sup>,或者

[0072] L和Z可以一起形成任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、-O- (任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基)或包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,

[0073]  $R^{Z1}$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基,包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,或- $SO_2-R^{Z3}$ ,

[0074]  $R^{Z3}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-8}$ 环烷基,

[0075]  $R^{Z2}$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基,或者

[0076]  $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $R^{Z1}$ 和 $R^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基,并且

[0077] n是0或1。

[0078] 除非另有说明,否则当一个化合式中的符号也用于另一个化学式时,相同的符号表示相同的含义。

[0079] 进一步地,本发明涉及用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物,其包含式(I)的化合物或其盐以及药学上可接受的赋形剂。所述药物组合物包含用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的制剂,其含有式(I)的化合物或其盐。

[0080] 本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其是乙酰胆碱受体簇集诱导剂;涉及用作乙酰胆碱受体簇集诱导剂的式(I)的化合物或其盐;涉及包含式(I)的化合物或其盐的乙酰胆碱受体簇集诱导剂;涉及式(I)的化合物或其盐在制造用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的药物组合物中的用途;涉及式(I)的化合物或其盐用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的用途;

涉及用于预防和/或治疗神经肌肉疾病的式(I)的化合物或其盐;以及涉及预防和/或治疗神经肌肉疾病的方法,所述方法包括向对象给予有效量的式(I)的化合物或其盐。

[0081] 术语“对象”是指人或动物,在一个实施方式中,“对象”是指人。

[0082] 发明有益效果

[0083] 式(I)的化合物或其盐具有诱导乙酰胆碱受体簇集的作用,并且可用作预防和/或治疗神经肌肉疾病的制剂。

### 附图说明

[0084] [图1]:图1示出了实施例2的化合物在MuSK型重症肌无力动物模型中抑制握力下降的效果的评价结果。纵轴示出了通过握力测量装置测得的小鼠四肢的肌力(kg),并表示为均值加/减均值标准误。

[0085] [图2]:图2示出了实施例18和实施例19的化合物在MuSK型重症肌无力动物模型中抑制握力下降的效果的评价结果。纵轴示出了通过握力测量装置测得的小鼠四肢的肌力(kg),并表示为均值加/减均值标准误。

### 具体实施方式

[0086] 下面将详细描述本发明。

[0087] 除非另有规定,否则在本说明书中,以下术语具有下文示出的含义。以下定义旨在澄清所定义的术语,而不旨在限制这些定义。如果本文所用的术语没有具体定义,其将具有本领域技术人员普遍接受的含义。

[0088] 在本发明中,“烷基”是直链或支链烷基。因此,“C<sub>1-6</sub>烷基”是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基(在下文中,碳原子的数目以相同的方式描述),例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基。“C<sub>1-6</sub>烷基”在一个实施方式中是C<sub>1-3</sub>烷基,在另一个实施方式中是甲基、乙基或异丙基,在另一个实施方式中是甲基或乙基,而在另一个实施方式中是甲基。

[0089] “C<sub>1-3</sub>烷基”例如是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一个实施方式中,“C<sub>1-3</sub>烷基”是甲基或乙基,在另一个实施方式中,其是甲基。

[0090] “亚烷基”是通过从上述“烷基”中去除氢原子所形成的二价基团。因此,“C<sub>1-6</sub>亚烷基”例如是亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、亚丙基、甲基亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基或1,1,2,2-四甲基亚乙基。“C<sub>1-6</sub>亚烷基”在一个实施方式中是亚甲基、亚乙基或亚丙基,在另一个实施方式中是亚甲基,而在另一个实施方式中是亚乙基。

[0091] “环烷基”是任选交联或螺环化的饱和烃环基团。“C<sub>3-8</sub>环烷基”例如是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。“C<sub>3-8</sub>环烷基”在一个实施方式中是环丙基。

[0092] “亚环烷基”是通过从上述“环烷基”中去除氢原子所形成的二价基团。因此,“C<sub>3-8</sub>亚环烷基”例如是环丙烷二基、环丁烷二基、环戊烷二基、环己烷二基、环庚烷二基或者环辛烷二基。“C<sub>3-8</sub>亚环烷基”在一个实施方式中是环己烷二基。

[0093] “烯基”是在“烷基”中具有一个双键的直链或支链烷基。因此,“C<sub>2-6</sub>烯基”例如是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁

烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基或5-己烯基。“C<sub>2-6</sub>烯基”在一个实施方式中是乙烯基。

[0094] “亚烯基”是通过从上述“烯基”中去除氢原子所形成的二价基团。因此，“C<sub>2-6</sub>亚烯基”例如是亚乙烯基、1-亚丙烯基、2-亚丙烯基、2-甲基-1-亚丙烯基、1-亚丁烯基、2-亚丁烯基、3-亚丁烯基、3-甲基-2-亚丁烯基、1-亚戊烯基、2-亚戊烯基、3-亚戊烯基、4-亚戊烯基、4-甲基-3-亚戊烯基、1-亚己烯基、3-亚己烯基或5-亚己烯基。在一个实施方式中，“C<sub>2-6</sub>亚烯基”是亚乙烯基。

[0095] “环烯基”是不饱和烃环基团并且在环中具有一个双键。因此，“C<sub>4-8</sub>环烯基”例如是环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛烯基。

[0096] “亚环烯基”是通过从上述“环烯基”中去除氢原子所形成的二价基团。因此，“C<sub>4-8</sub>亚环烯基”例如是环丁烯二基、环戊烯二基、环己烯二基、环庚烯二基或环辛烯二基。在一个实施方式中，“C<sub>4-8</sub>亚环烯基”是环己烯二基。

[0097] “杂环基”是具有1至4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子作为成环原子的3至8元杂环基团,所述杂原子任选地与C<sub>1-6</sub>烷基交联;任选地形成附加的3至6元螺环,且该3至6元螺环可以具有作为成环原子的氮原子;以及任选地具有作为成环原子的氧化硫原子,任选在环中具有双键,具体地,例如,氮杂环庚基、二氮杂环庚基、氧氮杂环庚基、硫氮杂环庚基、吡啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡唑烷基、哌嗪基、氮杂环庚基、氮杂环辛基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、吗啉基、四氢噻喃基、氧硫杂环戊基、环氧乙烷基、氧杂环丁基、二氧杂戊基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基1,4-二氧杂环己基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

[0098] 在“杂环烷基”中,“包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团”是具有1至2个氮原子的3至8元杂环基团,其在环中还可以具有双键,例如,氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚基、氮杂环辛基、四氢吡啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。“包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团”在一个实施方式中是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基,在另一个实施方式中是哌啶基、哌嗪基或四氢吡啶基,在另一个实施方式中是氮杂环丁基或吡咯烷基,在另一个实施方式中是氮杂环丁基或2,6-二氮杂螺[3.3]庚基,在另一个实施方式中为氮杂环丁基,在另一个实施方式中是2,6-二氮杂螺[3.3]庚基。

[0099] “卤素”是氟、氯、溴或碘,在一个实施方式中,其是氟、氯或溴,在一个实施方式中,其是氟或氯,在另一个实施方式中,其是氟,在另一个实施方式中,其是氯。

[0100] 在本发明中,“任选取代”意为未取代的或被一个或多个取代基取代,在一个实施方式中,被1至5个取代基任选取代,在一个实施方式中,被1至2个取代基任选取代。取代可以在基团中氢通常存在的任何位置处进行。

[0101] R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>和R<sup>2</sup>中的“任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基”中的取代基在一个实施方式中是羟基或-O-(C<sub>1-6</sub>烷基),在另一个实施方式中是羟基或甲氧基,在另一个实施方式中是羟基。

[0102] 各自通过L和Z一起形成的“任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基”和“-O-(任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基)”的取代基在一个实施方式中是羟基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,在另一个实施方式中是-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,在另一个实施方式中是羟基、-NH<sub>2</sub>和-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),在另一个实施方式中是羟基、-NH<sub>2</sub>和-NH-甲基,在另一个实施方式中是羟基或-NH<sub>2</sub>,在

另一个实施方式中是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ,在另一个实施方式中是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NH}$ -甲基。

[0103]  $\text{R}^{\text{Z1}}$ 中的“任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基”中的取代基在一个实施方式中是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{COOH}$ 或者任选被羟基取代的杂环基,在另一个实施方式中是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、羟基氮杂环丁基或者吗啉基。

[0104] “包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基”的取代基在一个实施方式中是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 或氧代,在另一个实施方式中是甲基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 或氧代,在另一个实施方式中是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或氧代,在另一个实施方式中是甲基或氧代,在另一个实施方式中是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{COOH}$ ,在另一个实施方式中是甲基、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{COOH}$ ,在另一个实施方式中是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,在另一个实施方式中是甲基。

[0105] 在本发明中,“乙酰胆碱受体簇集诱导剂”意为诱导乙酰胆碱受体簇集的化合物。在一个实施方式中,“乙酰胆碱受体簇集诱导剂”是在本文所述的测试实施例1的方法中,在小于或等于 $30\mu\text{M}$ 的化合物浓度下具有30%或更大的最大值的化合物。

[0106] 一个或多个实施方式可以与另一个实施方式组合,即使未具体描述该组合。也就是说,所有实施方式可自由组合。

[0107] 在本发明中,“神经肌肉疾病”是一组疾病,包括但不限于重症肌无力、先天性肌无力、肌萎缩侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症、周围神经病或年龄相关性肌少症,在一个实施方式中,其是指重症肌无力、先天性肌无力、肌萎缩侧索硬化症或脊髓病性肌萎缩症,在另一个实施方式中,其是指重症肌无力。

[0108] 下文示出了本发明的式(I)的化合物或其盐的一些实施方式。

[0109] (1-1)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 各自相同或不同,并且是H、任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基或 $-\text{O}-$ (任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基),并且当 $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 附接到相同的碳原子时, $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 可以彼此连接以与 $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 所附接的碳原子一起形成 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基。

[0110] (1-2)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 各自相同或不同,并且是H、甲基、羟基甲基、氟、羟基、或甲氧基,并且当 $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 附接到相同的碳原子时, $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 可以彼此连接以与 $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 所附接的碳原子一起形成环丙基。

[0111] (1-3)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 各自相同或不同,并且是H或氟。

[0112] (2-1)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{2}}$ 是H、任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤素、氰基、或 $-\text{O}-$ (任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基)。

[0113] (2-2)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{2}}$ 是H、甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、氟、氰基、或甲氧基。

[0114] (2-3)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{2}}$ 是H或氟。

[0115] (2-4)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{2}}$ 是氟。

[0116] (3-1)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{3}}$ 是H或卤素。

[0117] (3-2)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{3}}$ 是H或氟。

[0118] (3-3)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{3}}$ 是氟。

[0119] (4-1)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{4}}$ 是H、甲基、或卤素。

[0120] (4-2)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{4}}$ 是H、或卤素。

[0121] (4-3)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{4}}$ 是H或氟。

[0122] (5-1)化合物或其盐,其中, $\text{R}^{\text{5}}$ 是甲基、乙基或氟甲基。

- [0123] (5-2) 化合物或其盐, 其中,  $R^5$  是甲基。
- [0124] (6-1) 化合物或其盐, 其中,  $X$  是  $N$  或  $CR^X$  并且  $Y$  是  $N$  或  $CR^Y$ , 条件是  $X$  和  $Y$  不同时为  $CR^X$  和  $CR^Y$ 。
- [0125] (6-2) 化合物或其盐, 其中,  $X$  是  $N$  且  $Y$  是  $CR^Y$ 。
- [0126] (6-3) 化合物或其盐, 其中,  $X$  是  $CR^X$  且  $Y$  是  $N$ 。
- [0127] (6-4) 化合物或其盐, 其中,  $X$  是  $N$  且  $Y$  是  $N$ 。
- [0128] (6-5) 化合物或其盐, 其中,  $X$  是  $N$  或  $CR^X$  并且  $Y$  是  $N$  或  $CR^Y$ 。
- [0129] (6-6) 化合物或其盐, 其中,  $X$  是  $CR^X$  且  $Y$  是  $CR^Y$ 。
- [0130] (7-1) 化合物或其盐, 其中,  $R^X$  是  $H$  或卤素。
- [0131] (7-2) 化合物或其盐, 其中,  $R^X$  是  $H$  或氟。
- [0132] (7-3) 化合物或其盐, 其中,  $R^X$  是  $H$ 。
- [0133] (8-1) 化合物或其盐, 其中,  $R^Y$  是  $H$  或卤素。
- [0134] (8-2) 化合物或其盐, 其中,  $R^Y$  是  $H$  或氟。
- [0135] (8-3) 化合物或其盐, 其中,  $R^Y$  是  $H$ 。
- [0136] (9-1) 化合物或其盐, 其中,
- [0137]  $L$  是键、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $-O-$  ( $C_{1-6}$  亚烷基)、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{3-8}$  亚环烷基、或者  $C_{4-8}$  亚环烯基,
- [0138]  $Z$  是  $-COOH$  或  $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ , 或者
- [0139]  $L$  和  $Z$  可以一起形成任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $-O-$  (任选取代的  $C_{1-6}$  烷基)、或包含 1 至 2 个氮原子的任选取代的 3 至 8 元杂环基。
- [0140] (9-2) 化合物或其盐, 其中,
- [0141]  $L$  是键、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $-O-$  ( $C_{1-6}$  亚烷基)、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{3-8}$  亚环烷基、或  $C_{4-8}$  亚环烯基,
- [0142]  $Z$  是  $-COOH$  或  $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ , 或者,
- [0143]  $L$  和  $Z$  可以一起形成被 1 至 2 个选自羟基和  $-NHR^{LZ}$  的取代基任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $-O-$  (被 1 至 2 个选自羟基和  $-NHR^{LZ}$  的取代基任选取代的  $C_{1-6}$  烷基), 或者被 1 至 2 个选自  $C_{1-6}$  烷基和氧代的取代基任选取代的包含 1 至 2 个氮原子的 3 至 8 元杂环基团, 并且
- [0144]  $R^{LZ}$  是  $H$  或  $C_{1-6}$  烷基。
- [0145] (9-3) 化合物或其盐, 其中,
- [0146]  $L$  是键、亚甲基、亚乙基、 $-OCH_2-$ 、亚乙烯基、环己烷二基、或环己烯二基,
- [0147]  $Z$  是  $-COOH$  或  $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ , 或者
- [0148]  $L$  和  $Z$  可以一起形成被选自  $-NH_2$  和  $-NH-$  甲基的取代基任选取代的  $C_{1-3}$  烷基、 $-O-$  (被 1 至 2 个选自羟基和  $-NH_2$  的取代基任选取代的  $C_{1-3}$  烷基), 或者被选自甲基和氧代的取代基任选取代的包含 1 至 2 个氮原子的 3 至 8 元杂环基团。
- [0149] (9-4) 化合物或其盐, 其中
- [0150]  $L$  是键,
- [0151]  $Z$  是  $-COOH$  或  $-CONR^{Z1}R^{Z2}$ 。
- [0152] (9-5) 化合物或其盐, 其中
- [0153]  $L$  是键,
- [0154]  $Z$  是  $-COOH$ 。
- [0155] (9-6) 化合物或其盐, 其中

[0156] L是键,

[0157] Z是 $-\text{CONR}^{Z1}\text{R}^{Z2}$ 。

[0158] (10-1) 化合物或其盐, 其中

[0159]  $\text{R}^{Z1}$ 是任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基或 $-\text{SO}_2-\text{R}^{Z3}$ ,

[0160]  $\text{R}^{Z3}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基,

[0161]  $\text{R}^{Z2}$ 是H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者

[0162]  $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基。

[0163] (10-2) 化合物或其盐, 其中

[0164]  $\text{R}^{Z1}$ 是任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基、或者 $-\text{SO}_2-\text{R}^{Z3}$ ,

[0165]  $\text{R}^{Z3}$ 是 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基,

[0166]  $\text{R}^{Z2}$ 是H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或者

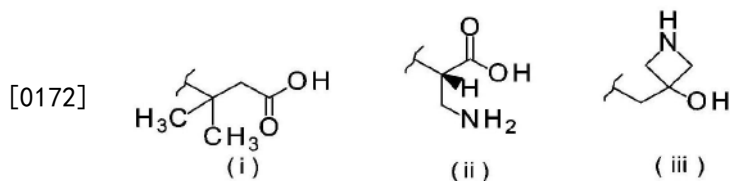
[0167]  $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成包含1至2个氮原子的任选取代的3至8元杂环基。

[0168] (10-3) 化合物或其盐, 其中

[0169]  $\text{R}^{Z1}$ 是被1至2个选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{N}$ (甲基)<sub>2</sub>和吗啉基的取代基任选取代的 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 被甲基任选取代的包含1至2个氮原子的3至8元杂环基团, 或者 $-\text{SO}_2-\text{R}^{Z3}$ ,

[0170] 或者 $\text{R}^{Z1}$ 是选自下式(i)、式(ii)和式(iii)的取代基,

[0171] [化学5]

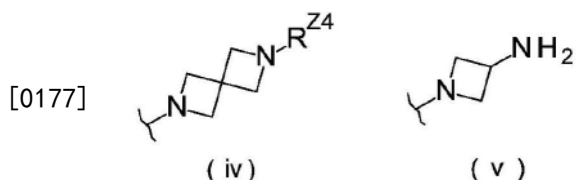


[0173]  $\text{R}^{Z3}$ 是环丙基,

[0174]  $\text{R}^{Z2}$ 是H或甲基, 或者

[0175]  $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 可以彼此连接以与 $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成下式(iv)或式(v)的结构, 和

[0176] [化学6]

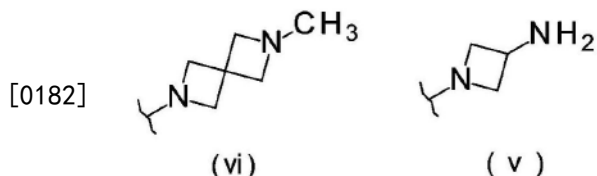


[0178]  $\text{R}^{Z4}$ 是H或甲基。

[0179] (10-4) 化合物或其盐, 其中,

[0180]  $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 彼此连接以与 $\text{R}^{Z1}$ 和 $\text{R}^{Z2}$ 所附接的氮原子一起形成下式(vi)或式(v)的结构。

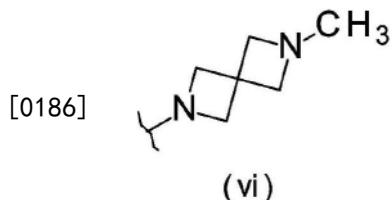
[0181] [化学7]



[0183] (10-5) 化合物或其盐, 其中

[0184]  $R^{Z1}$  和  $R^{Z2}$  彼此连接以与  $R^{Z1}$  和  $R^{Z2}$  所附接的氮原子一起形成下式 (vi) 的结构。

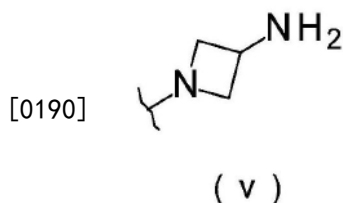
[0185] [化学8]



[0187] (10-6) 化合物或其盐, 其中

[0188]  $R^{Z1}$  和  $R^{Z2}$  彼此连接以与  $R^{Z1}$  和  $R^{Z2}$  所附接的氮原子一起形成下式 (v) 的结构。

[0189] [化学9]



[0191] (11-1) 化合物或其盐, 其中, n 是 0 或 1。

[0192] (11-2) 化合物或其盐, 其中, n 是 0。

[0193] (11-3) 化合物或其盐, 其中, n 是 1。

[0194] (12) 化合物或其盐, 其是彼此并存的上文 (1-1) 至 (11-3) 中所述的两个或更多个实施方式的组合。所述组合的实例包括但不限于下述:

[0195] (12-1) 化合物或其盐, 其是上述实施方式 (1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-1)、(5-1)、(6-5)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1) 和 (11-1) 的组合。

[0196] (12-2) 化合物或其盐, 其是上述实施方式 (1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-2)、(6-5)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-3) 和 (11-1) 的组合。

[0197] (12-3) 化合物或其盐, 其是上述实施方式 (1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-1)、(5-1)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1) 和 (11-1) 的组合。

[0198] (12-4) 化合物或其盐, 其是上述实施方式 (1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-2)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-2)、(10-2) 和 (11-1) 的组合。

[0199] (12-5) 化合物或其盐, 其是上述实施方式 (1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-2)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-3) 和 (11-1) 的组合。

[0200] (12-6) 化合物或其盐, 其是上述实施方式 (1-3)、(2-4)、(3-3)、(4-3)、(5-2)、(6-2)、(8-3)、(9-4)、(10-4) 和 (11-1) 的组合。

[0201] 本发明中包括的具体化合物实例如下:

[0202] 2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸,

[0203] 2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸钠,

[0204] {2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮,

[0205] (3-氨基氮杂环丁-1-基){2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}甲酮,

[0206] 2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸,

[0207] 2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸,

[0208] 2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸。

[0209] 在一个实施方式中,本发明中包括的具体化合物实例包含下述化合物。

[0210] 化合物或其盐,其选自下组:

[0211] 2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸,

[0212] 2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸钠,

[0213] {2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮,

[0214] (3-氨基氮杂环丁-1-基){2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}甲酮,

[0215] 2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸,

[0216] 2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸,

[0217] 2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸。

[0218] 关于式(I)的化合物,根据取代基的类型,可以存在其互变异构体或几何异构体。在本说明书中,式(I)的化合物或其盐可以一种异构体的形式描述,但是本发明包括其他异构体,异构体的分离形式,或者它们的混合物。

[0219] 此外,式(I)的化合物或其盐可以具有不对称中心或轴手性,并且由于不对称中心或轴手性,可以存在其对映异构体(光学异构体)。式(I)的化合物或其盐包括任何分离的单独对映异构体,例如(R)形式和(S)形式,以及它们的混合物(包括外消旋和非外消旋混合物)。在一个实施方式中,对映异构体是“立体化学纯的”。“立体化学纯”意为可被本领域技术人员认可为基本上立体化学纯的纯度。在另一个实施方式中,对映异构体例如是具有90%ee(对映异构体过量)或更高、95%ee或更高、98%ee或更高、或者99%ee或更高的立体化学纯度的化合物。

[0220] 另外,本发明还包括式(I)的化合物的药学上可接受的前药。药学上可接受的前药是具有某种基团且该基团通过溶剂分解或在生理条件下可转化成氨基、羟基、羧基等的化合物。形成前药的基团的实例包括Prog.Med.,5,2157-2161(1985)或者“Pharmaceutical Research and Development(药物研究和开发)”(Hirokawa出版公司,1990),卷7,Molecular Design(分子设计)163-198中所述的那些。

[0221] 式(I)的化合物的盐是药学上可接受的盐,取决于取代基的类型,所述盐可以包括酸加成盐或与碱的盐。实例包括但不限于与无机酸的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸;与有机酸的酸加成盐,所述有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、天冬氨酸和谷氨酸;与无机碱的盐,例如钠、钾、镁、钙和铝的盐;与有机碱的盐,所述有机碱例如甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸

和鸟氨酸;与各种氨基酸的盐,所述氨基酸例如乙酰亮氨酸和氨基酸衍生物;以及铵盐。

[0222] 另外,本发明还包括式(I)的化合物及其盐的各种水合物、溶剂化物和多晶型物。

[0223] 本发明还包括被一个或多个放射性或非放射性同位素标记的所有药学上可接受的式(I)的化合物或其盐。用于本发明化合物的同位素标记的合适同位素的实例包括但不限于氢(<sup>2</sup>H和<sup>3</sup>H等),碳(<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C<sup>14</sup>C等),氮(<sup>13</sup>N和<sup>15</sup>N等),氧(<sup>15</sup>O,<sup>17</sup>O,和<sup>18</sup>O等),氟(<sup>18</sup>F等),氯(<sup>36</sup>Cl等),碘(<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I等),磷(<sup>32</sup>P等)和硫(<sup>35</sup>S等)。本发明的同位素标记的化合物可用于研究,例如药物和/或底物组织分布研究。例如,由于诸如氘(<sup>3</sup>H)和碳-14(<sup>14</sup>C)之类的放射性同位素易于标记且便于检测,因此它们可用于此目的。

[0224] 用较重同位素取代,例如用氘(<sup>2</sup>H)取代氢,因具有改进的代谢稳定性而在治疗上具有优势(例如,体内半衰期延长、剂量减小、药物相互作用减少)。用正电子发射同位素(<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N等)取代可用于正电子发射同位素断层扫描(PET)以确定底物受体占位。本发明的同位素标记化合物一般通过本领域技术人员已知的常规方法制备,或者通过实施例中所描述的方法,用适当的同位素标记试剂替代未标记的试剂来制备。

[0225] (制备方法)

[0226] 式(I)的化合物及其盐可基于基础结构的特征或取代基的类型,应用各种已知的合成方法来产生。在一些情况中,取决于取代基或官能团的类型,在起始物质到中间体阶段,用适当的保护基(能够轻松转化成官能团的基团)替换官能团是有效的。这样的保护基实例包括但不限于P.G.M.Wuts和T.W.Greene的“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis(格林的有机合成中的保护基)(第4版,2006)”中所述的保护基,它们可以适当选择并根据本文所述的方法来使用。在这样的方法中,期望的化合物可通过引入保护基,进行反应,接着在必要时去除保护基获得。

[0227] 进一步地,式(I)的化合物的前药可如上文提到的保护基团的情况中那样通过在起始物质到中间体阶段中引入特定的基团来制备,或者通过用式(I)的化合物进行化学反应来制备。该反应可使用本领域技术人员公知的方法进行,例如常规的酯化、酰胺化或脱水。

[0228] 下文描述了产生式(I)的化合物的典型方法。每种制备方法也可参考本说明书中引用的文献进行。本发明的制备方法不限于下文所示的实例。

[0229] 本文中可使用以下缩写。

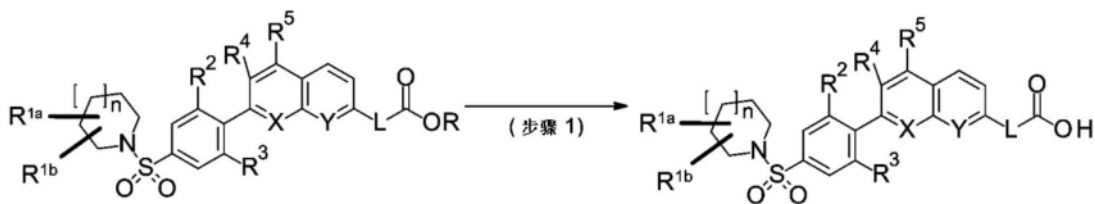
[0230] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三氮唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐,DMF:N,N-二甲基甲酰胺,THF:四氢呋喃,WSC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺,COMU:N-[(1Z)-1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基]氨基(吗啉-4-基)亚甲基-N-甲基甲胺(methanaminium)六氟磷酸盐,DCC:N,N'-二环己基碳二亚胺,CDI:1,1'-羰基二咪唑,Xantphos:4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽,Ruphos:2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基苯,Xphos:2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯,BINAP:2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘。

[0231] (制备方法1)

[0232] 该制备方法是用于产生式(I)的化合物中的式(Ib)的化合物的方法,其中Z是-COOH,或者

[0233] 作为其盐的式(Ic)的化合物。

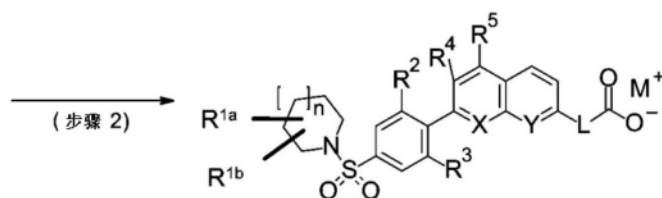
[0234] [化学10]



[0235]

(Ia)

(Ib)



(Ic)

[0236] (其中,R代表C<sub>1-6</sub>烷基,并且M<sup>+</sup>代表金属离子,尤其是但不限于Na<sup>+</sup>或K<sup>+</sup>。下文中同样适用。)

[0237] (步骤1)

[0238] 该步骤是通过使式 (Ia) 的化合物经受水解反应条件和中和来获得式 (Ib) 的化合物。

[0239] 该反应通过用式 (Ia) 的化合物和过量的碱性水溶液,并且在室温到回流条件下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约1天进行。在此之后,用酸水溶液进行中和。此处用的碱性水溶液没有特别限制,实例包括氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液和氢氧化锂水溶液。所述溶剂没有特别限制,实例包括醇,例如甲醇、乙醇和正丙醇,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,以及它们的混合物。此处使用的酸水溶液没有特别限制,实例包括盐酸水溶液。

[0240] (步骤2)

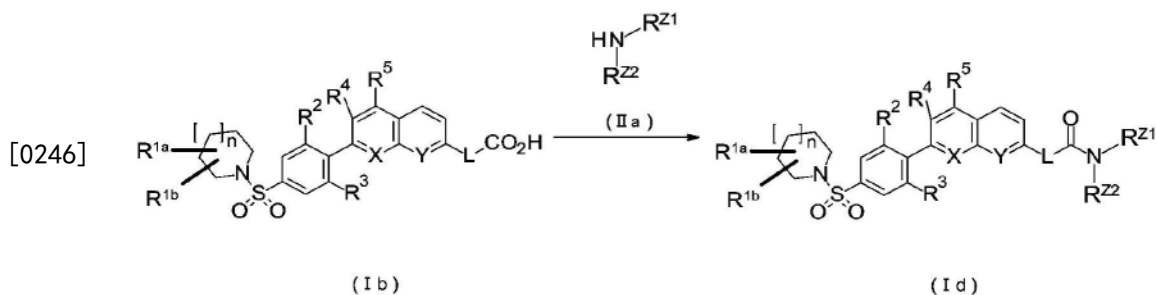
[0241] 该步骤是通过使式 (Ib) 的化合物经受成盐反应条件来获得式 (Ic) 的化合物。

[0242] 该反应通过用式 (Ib) 的化合物和过量的碱性水溶液,并且在0°C至室温下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约1天进行。此处用的碱性水溶液没有特别限制,实例包括氢氧化钠水溶液和氢氧化钾水溶液。所述溶剂没有特别限制,实例包括醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,醇,例如甲醇、乙醇和正丙醇,和甲苯,以及它们的混合物。

[0243] (制备方法2)

[0244] 该制备方法是用于产生式 (I) 的化合物中的式 (Id) 的化合物的方法,其中Z是-CONR<sup>Z1</sup>R<sup>Z2</sup>。

[0245] [化学11]



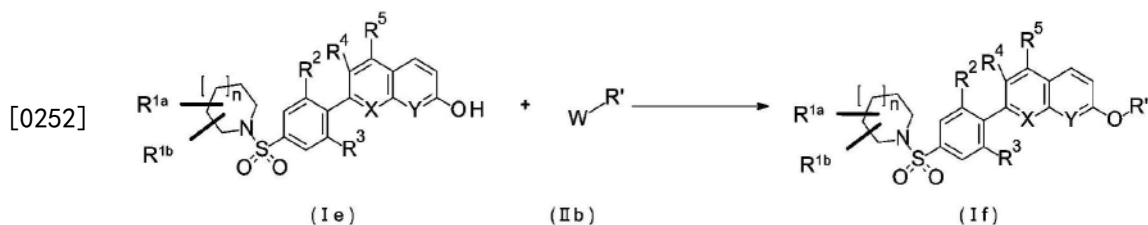
[0247] 在该制备方法中,式(I d)的化合物通过使式(I b)的化合物和式(II a)的化合物经受缩合反应条件来获得。

[0248] 该反应通过下述进行:使用制备方法1所获得的式(I b)的化合物和式(II a)的化合物,它们为等量或者任一者过量,向混合物中加入缩合剂和碱,并且在室温下在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约1天。此处使用的缩合剂没有特别限制,实例包括HATU、WSC或其盐酸盐、DCC、CDI、COMU。所述碱没有特别限制,实例包括有机碱,例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和吡啶,以及无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯。所述溶剂没有特别限制,实例包括卤代烃,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,醇,例如甲醇、乙醇和正丙醇,和DMF,以及它们的混合物。当通过缩合反应获得的化合物具有保护基时,式(I d)的化合物可通过在缩合反应后使化合物经受脱保护反应条件来获得。

[0249] (制备方法3)

[0250] 该制备方法是用于产生式(I)的化合物中的式(I f)的化合物的方法,其中L和Z一起形成-O-(任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基)。

[0251] [化学12]



[0253] (其中,R'代表任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,并且W代表卤素。下文中同样适用。)

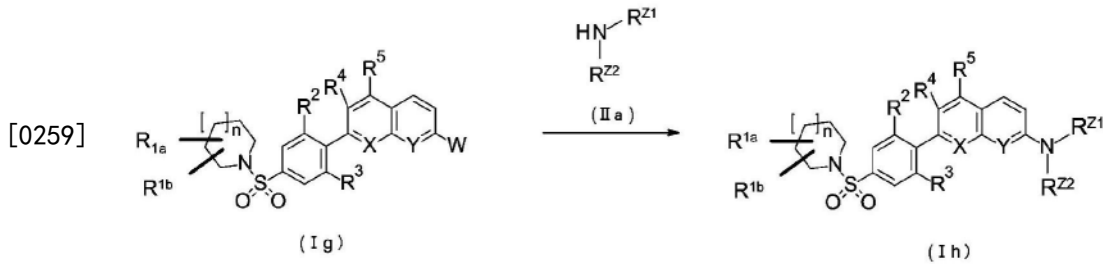
[0254] 在该制备方法中,式(I f)的化合物通过使式(I e)的化合物经受烷基化反应条件来获得。

[0255] 该反应通过下述进行:使用式(I e)的化合物和式(II b)的化合物,它们为等量或者任一者过量,向混合物中加入碱,并且在室温至约100°C下,优选在约60°C至约100°C下,在对反应惰性的溶剂中回流搅拌混合物约1小时至约1天。此处使用的碱没有特别限制,实例包括无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯。溶剂没有特别限制,实例包括醚溶剂,例如THF和1,4-二氧杂环己烷,甲苯和DMF。当通过上文提到的烷基化反应获得的化合物具有保护基时,式(I f)的化合物可通过在烷基化反应后使化合物经受脱保护反应条件来获得。

[0256] (制备方法4)

[0257] 该制备方法是用于产生式(I)的化合物中的式(I h)的化合物的方法,其中,L是键且Z是-NR<sup>Z1</sup>R<sup>Z2</sup>。

[0258] [化学13]



[0260] (其中,W代表卤素。下文中同样适用。)

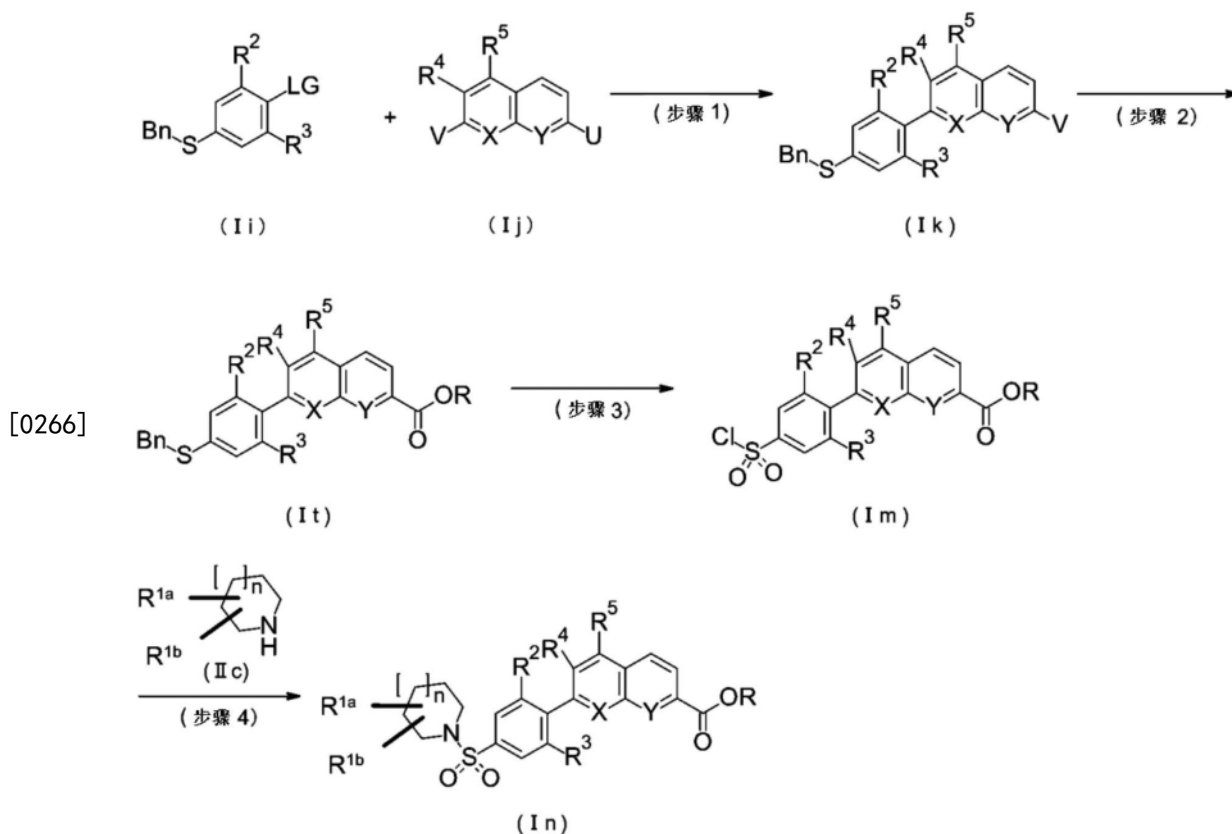
[0261] 在该制备方法中,式(Ih)的化合物通过使式(Ig)的化合物经受碳-氮键形成反应条件来获得。

[0262] 该反应通过下述进行:使用式(Ig)的化合物和式(IIa)的化合物,它们为等量或者任一者过量,向混合物中加入金属催化剂、配体和碱,并且在回流条件下,在约80°C至约100°C下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约1天。此处使用的金属催化剂没有特别限制,实例包括乙酸钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物。所述配体没有特别限制,实例包括Xantphos、Ruphos、Xphos、BINAP。所述碱没有特别限制,实例包括无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯和叔丁醇钠,以及有机碱,例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺。所述溶剂没有特别限制,实例包括1,4-二氧杂环己烷、甲苯、DMF及其混合物。进一步地,该反应可以在微波照射下进行。当通过碳-氮键形成反应获得的化合物具有保护基时,式(Ih)的化合物可通过在碳-氮键形成反应后使化合物经受脱保护反应条件来获得。

[0263] (起使材料合成1)

[0264] 该制备方法是用于产生L是键的式(In)的化合物的方法,该式(In)的化合物是用作制备方法1的起始物质的示例性式(Ia)的化合物。

[0265] [化学14]



[0267] (其中, LG代表硼酸残基、硼酸酯/盐残基或者三氟硼酸钾残基。V代表卤素或三氟甲磺酸酯残基。U代表卤素或羟基。下文中同样适用。)

[0268] (步骤1-1)

[0269] 该步骤是通过使式 (Ii) 的化合物和式 (Ij) 的化合物经受碳-碳键形成反应条件来获得式 (Ik) 的化合物。

[0270] 该反应通过下述进行: 使用式 (Ii) 的化合物和式 (Ij) 的化合物, 它们为等量或者任一者过量, 向混合物中加入金属催化剂和碱, 并且在室温至约100°C下, 优选在约80°C至约100°C下, 在回流条件下, 在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约1天。此处使用的金属催化剂没有特别限制, 实例包括四(三苯基膦)钯(0)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物。所述碱没有特别限制, 实例包括无机碱, 例如碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾, 以及有机碱, 例如三乙胺和N,N'-二异丙基乙胺。所述溶剂没有特别限制, 实例包括醚, 例如1,4-二氧杂环己烷和THF, 醇, 例如乙醇和甲醇, 甲苯, DMF, 水及其混合物。进一步地, 该反应可以在微波照射下进行。

[0271] (步骤1-2)

[0272] 当U是羟基时, 式 (Ik) 的化合物通过使化合物在上述碳-碳键形成反应后经受下文所述的三氟甲磺酰化反应条件来获得。

[0273] 该反应通过下述进行: 将等量或过量的三氟甲磺酰化试剂和碱加入到碳-碳键形成反应中获得的化合物中, 并且在0°C至室温下, 在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约30分钟至约2小时。此处使用的三氟甲磺酰化试剂没有特别限制, 实例包括三氟甲磺酸酐和N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)。所述碱没有特别限制, 实例包括有机碱, 例如2,6-二甲基吡啶、三乙胺和N,N'-二异丙基乙胺。溶剂没有特别限制, 实例包括卤代烃, 例如二氯甲烷、二氯乙烷

和氯仿,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,以及甲苯。

[0274] (步骤2)

[0275] 该步骤是通过使式(Ik)的化合物经受一氧化碳插入反应条件来获得式(It)的化合物。

[0276] 该反应通过下述进行:用式(Ik)的化合物和金属催化剂、配体、碱、醇和吹到混合物中的一氧化碳气体,并且在一氧化碳气氛下,在约90°C至回流的条件下,在对反应惰性的溶剂中搅拌约2小时至约6小时。此处使用的金属催化剂没有特别限制,实例包括乙酸钡(II)、三(二亚苄基丙酮)二钡、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)二氯甲烷加合物。配体没有特别限制,其实例包括1,3-双(二环己基膦)丙烷双(四氟硼酸酯)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁。所述碱没有特别限制,实例包括无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯,以及有机碱,例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和吡啶。所述醇没有特别限制,实例包括甲醇和乙醇。所述溶剂没有特别限制,实例包括DMF、二甲基亚砷或甲苯。

[0277] (步骤3)

[0278] 该步骤是通过使式(It)的化合物经受氯化反应条件来获得式(Im)的化合物。

[0279] 该反应通过下述进行:用式(It)的化合物和过量的氯化试剂,并且在约0°C至室温下,优选在室温下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约3小时。此处使用的氯化试剂没有特别限制,实例包括N-氯琥珀酰亚胺、1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲和硫酰氯。所述溶剂没有特别限制,实例包括乙酸、水、丙酮和乙腈,以及其混合物。

[0280] (步骤4)

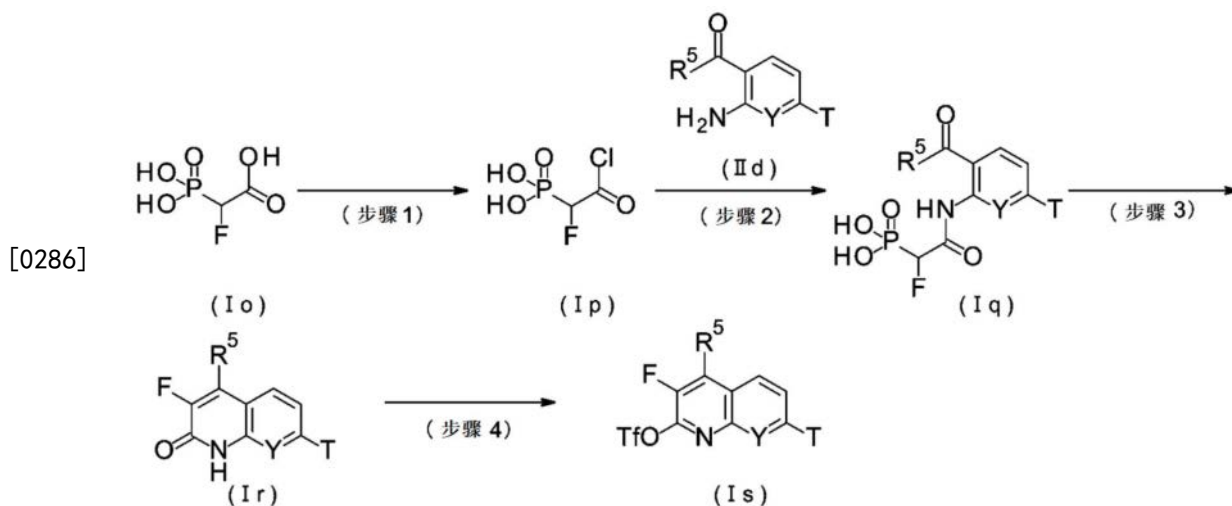
[0281] 该步骤是通过使式(Im)的化合物和式(IIc)的化合物经受磺酰胺化反应条件来获得式(In)的化合物。

[0282] 该反应通过下述进行:用式(Im)的化合物和式(IIc)的化合物,它们为等量或者任一者过量,并且在约0°C至室温下,优选在室温下,在对反应惰性的溶剂中,在碱的存在下搅拌混合物约1小时至约3小时。此处使用的碱没有特别限制,实例包括有机碱,例如三乙胺和N,N-二异丙基乙胺,以及无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯和氢氧化钠。所述溶剂没有特别限制,实例包括卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,和醇溶剂,例如甲醇、乙醇和异丙醇,水,乙腈,甲苯,以及它们的混合物。

[0283] (起始物质合成2)

[0284] 该制备方法是用于产生式(Is)的化合物的方法,其中R<sup>4</sup>是氟,V是三氟甲磺酸酯,并且X是N,该式(Is)的化合物是用于起始物质合成1的式(Ij)的示例性化合物。

[0285] [化学15]



[0287] (其中,T代表卤素。TfO代表三氟甲磺酸酯。下文中同样适用。)

[0288] (步骤1)

[0289] 该步骤是通过使式 (Io) 的化合物经受氯化反应条件来获得式 (Ip) 的化合物。

[0290] 该反应通过下述进行:用式 (Io) 的化合物和等量或过量的氯化试剂,并且在约0°C至室温下,优选在室温下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约12小时至约1天。此处使用的氯化试剂没有特别限制,实例包括草酰氯和亚硫酰氯。所述溶剂没有特别限制,实例包括卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,甲苯和DMF。

[0291] (步骤2)

[0292] 该步骤是通过使式 (Ip) 的化合物和式 (II d) 的化合物经受酰化反应条件来获得式 (Iq) 的化合物。

[0293] 该反应通过下述进行:用式 (Ip) 的化合物和式 (II d) 的化合物,它们为等量或者任一者过量,并且在约0°C至室温下,优选在室温下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约30分钟至约1小时。此处使用的碱没有特别限制,实例包括有机碱,例如吡啶、三乙胺和N,N-二异丙基乙胺,以及无机碱,例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯。所述溶剂没有特别限制,实例包括卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,甲苯和DMF。

[0294] (步骤3)

[0295] 该步骤是通过使式 (Iq) 的化合物经受环化反应条件来获得式 (Ir) 的化合物。

[0296] 该反应通过下述进行:在约0°C至室温条件下,优选在室温下,在对反应惰性的溶剂中搅拌式 (Iq) 的化合物和碱约1小时至约3小时。此处使用的碱没有特别限制,实例包括无机碱,例如氢化钠和叔丁醇钾。所述溶剂没有特别限制,实例包括醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,以及甲苯。

[0297] (步骤4)

[0298] 该步骤是通过使式 (Ir) 的化合物经受三氟甲磺酰化反应条件来获得式 (Is) 的化合物。

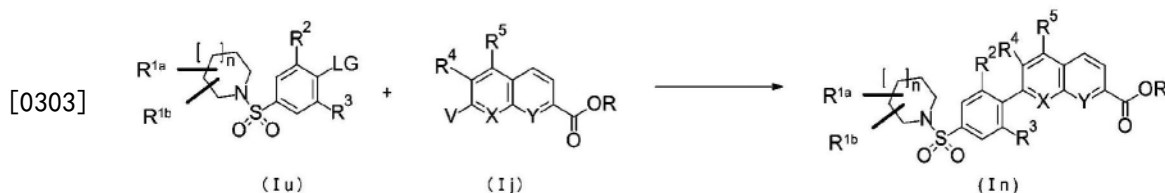
[0299] 该反应通过下述进行:在约0°C至室温条件下,优选在室温下,在对反应惰性的溶剂中搅拌式 (Ir) 的化合物和三氟甲磺酰化试剂以及碱约30分钟至约2小时。此处使用的三

氟甲磺酰化试剂没有特别限制,实例包括三氟甲磺酸酐和N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)。所述碱没有特别限制,实例包括有机碱,例如2,6-二甲基吡啶、三乙胺和N,N-二异丙基乙胺。所述溶剂没有特别限制,实例包括卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷和氯仿,醚溶剂,例如THF、乙醚和1,4-二氧杂环己烷,以及甲苯。

[0300] (起始物质合成3)

[0301] 该制备方法是用于产生L是键的式(In)的化合物的另一种方法,该式(In)的化合物是用作制备方法1的起始物质的示例性式(Ia)的化合物。

[0302] [化学16]



[0304] (其中,R代表C<sub>1-6</sub>烷基。下文中同样适用。)

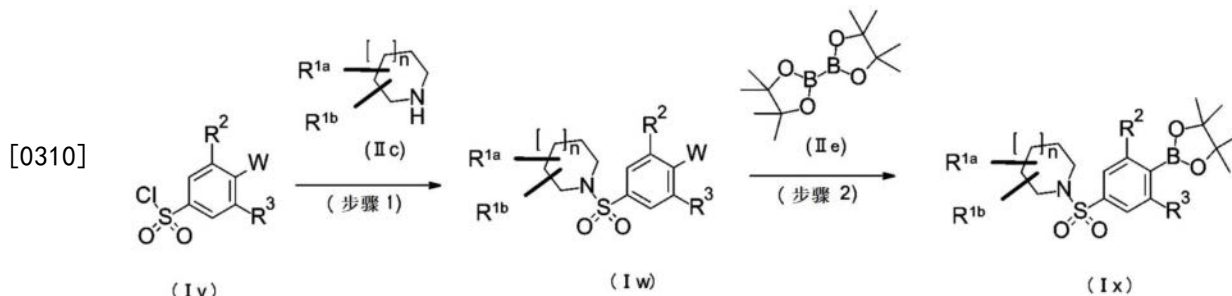
[0305] (步骤1)

[0306] 式(In)的化合物是在与起始物质合成1的步骤1-1相同的反应条件下,由式(Iu)和(Ij)的化合物获得。

[0307] (起始物质合成4)

[0308] 该制备方法是用于产生LG是硼酸酯的式(Ix)的化合物的方法,该式(Ix)的化合物是用作起始物质合成3中的起始物质的示例性式(Iu)的化合物。

[0309] [化学17]



[0311] (步骤1)

[0312] 该步骤是通过使式(Iv)的化合物和对应的胺(IIc)经受磺酰胺化反应条件来获得式(Iw)的化合物。式(Iw)的化合物是在与起始物质合成1的步骤4相同的反应条件下,由式(Iv)的化合物获得。

[0313] (步骤2)

[0314] 该步骤是通过使式(Iw)的化合物和式(IIe)的化合物经受碳-硼键形成反应条件来获得式(Ix)的化合物。

[0315] 该反应通过下述进行:使用式(Iw)的化合物和式(IIe)的化合物,它们为等量或者任一者过量,向混合物中加入金属催化剂和碱,并且在约60°C至约100°C下,优选在约80°C至约100°C下,在回流条件下,在对反应惰性的溶剂中搅拌混合物约1小时至约1天。此处使用的金属催化剂没有特别限制,实例包括[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物。所述碱没有特别限制,实例包括

无机碱,例如乙酸钾、碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾。所述溶剂没有特别限制,实例包括醚,例如1,4-二氧杂环己烷和THF,及其混合物。进一步地,该反应可以在微波照射下进行。

[0316] 将式(I)的化合物作为游离化合物、其盐、游离化合物或其盐的水合物、游离化合物或其盐的溶剂化物、或者游离化合物或其盐的多晶型物分离并纯化。式(I)的化合物的盐也可以通过使式(I)的化合物经受常规成盐反应来产生。分离和纯化通过应用常规化学操作来进行,例如萃取、分段结晶和各种分段色谱法。通过选择合适的起始物质化合物或者利用异构体之间的物理化学性质差异,可以产生各种异构体。例如,光学异构体可以通过外消旋体的普通光学拆分方法(例如,用光学活性碱或酸分段结晶以得到非对映异构盐,使用手性柱进行色谱法),或者由合适的光学活性起始物质化合物产生。

[0317] 式(I)的化合物的药理活性可通过对于本领域技术人员而言显而易见的以下测试或其经过修改的测试证明。

[0318] 在本文的以下实施例中可以使用下述缩写。

[0319] ATCC:美国培养细胞谱系保存机构(美国模式培养集存库),DAPI:4',6-二脒基-2-苯基吡啶,DMEM:杜尔贝科改良伊格尔培养基,PBS:磷酸盐缓冲溶液,PFA:多聚甲醛,FBS:胎牛血清。

[0320] 测试实施例1小鼠成肌细胞C2C12细胞中乙酰胆碱受体簇集诱导的评估

[0321] 使用荧光标记的银环蛇毒素对由成肌细胞分化为肌管所诱导的乙酰胆碱受体簇集区域进行成像和定量,并测量面积的变化,由此来评估测试化合物对乙酰胆碱受体簇集的诱导。以下测试方法是参考包括FEBS *lett.*, 586, 3111-3116 (2012) 在内的各种报道来优化的。当通过将测试化合物的对数浓度绘制在水平轴上并且将乙酰胆碱受体簇集区域的面积比绘制在垂直轴上来获得浓度响应曲线时,可以确定测试化合物的诱导作用。

[0322] (测试方法)

[0323] 制作浓度响应曲线,作为指示测试化合物在小鼠C2C12细胞中的乙酰胆碱受体簇集诱导作用的指标。

[0324] 将C2C12细胞(ATCC号:CRL-1772)以约5000个细胞/孔接种在涂有I型胶原的384孔板(354667;康宁公司)上,并在DMEM+20% FBS+1%青霉素/链霉素培养基中于37°C下孵育过夜。第二天,除去培养基并更换为含有DMEM+2%FBS+1%青霉素/链霉素的分化培养基,并在37°C下孵育4天。将测试化合物溶解在DMSO中并添加到含有0.1ng/ml集聚蛋白的分化培养基(550-AG-100;R&D系统)中,使得最终浓度为0.0015至30 $\mu$ M(3倍连续稀释)或0.00017至3.3 $\mu$ M(3倍连续稀释)。DMSO的终浓度为0.3%。孵育4天后,将分化培养基更换为含有测试化合物和0.1ng/ml集聚蛋白的分化培养基或者仅含有0.1ng/ml集聚蛋白或10ng/ml集聚蛋白的分化培养基,并在37°C下孵育过夜。次日,将10 $\mu$ l含有银环蛇毒素-Alexa488(B13422;Life Technologies(生命技术公司))的DMEM添加到含有测试化合物和集聚蛋白的分化培养基以及仅含有集聚蛋白的分化培养基中,使得银环蛇毒素-Alexa488的终浓度为1 $\mu$ g/ml,并且在37°C下孵育1小时以标记乙酰胆碱受体。除去所有培养基后,向每孔加入4%PFA并在室温下孵育10分钟,然后用PBS洗涤,并在含有5%山羊血清和0.3%Triton(曲拉通)X-100的PBS中室温孵育30分钟。除去PBS溶液后,将含有抗-肌球蛋白重链eFluor® 660(50-6503-82;eBioscience公司)和DAPI(340-07971;Dojindo(同仁化学研究所))的PBS-Tween20(28352;Thermo Fisher Scientific(赛默飞世尔科技公司))添加至每个孔中并且室温孵育

育1小时以标记肌管和细胞核。用PBS-Tween20洗涤三次后,使用IN Cell Analyzer 6000 (GE Healthcare (GE医疗公司))对荧光成像。对照组不具有任何测试化合物,并且(1)集聚蛋白的终浓度为0.1ng/ml以及(2)集聚蛋白的终浓度为10ng/ml。对照组(1)的响应视为0%,而对照组(2)的响应视为100%。为了定量,使用仅存在于肌管中的乙酰胆碱受体的信号来消除非特异性荧光。

[0325] (活性评估)

[0326] 使用 $EC_{50}$ 和最大(Max)值作为活性指标,以定量评估测试化合物对乙酰胆碱受体簇集的诱导作用。 $EC_{50}$ 值是指示浓度响应曲线中与10ng/ml集聚蛋白(视为100%)相比,乙酰胆碱受体簇区域面积为50%时的测试化合物浓度。使用测试化合物的簇区域面积作为指标,通过浓度响应曲线的非线性回归分析来计算 $EC_{50}$ 。最大值是最大响应值。最大值由测试化合物的最大响应表示,以乙酰胆碱受体簇区域面积与10ng/ml集聚蛋白(视为100%)相比的百分比表示。

[0327] 下表1和2示出了本发明的示例性化合物的结果( $EC_{50}$ 和最大值)。在表1和2中,Ex是指后述编号的实施例。Ex 12、15、16、52、53、56、57、60、61、63、64的 $EC_{50}$ 利用一盐酸盐的分子量来计算。Ex. 10、13、17、58、59、62的 $EC_{50}$ 利用二盐酸盐的分子量来计算。其他Ex编号的 $EC_{50}$ 利用游离化合物的分子量来计算。

[0328] [表1]

[0329]

Ex	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)	Max (%)	Ex	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)	Max (%)
1	0.064	91.9	35	0.020	99.5
3	0.002	91.8	36	0.392	80.2
4	0.013	81.0	37	3.224	70.1
5	0.095	86.8	38	0.724	78.5
6	1.819	76.3	39	2.574	78.2
7	1.851	78.4	40	0.177	80.0
8	0.045	88.2	41	0.052	87.0
9	34.9%, 1.1 $\mu$ M时	34.9	42	0.019	78.1
10	0.016	96.7	43	0.021	91.6
11	0.303	80.2	44	0.005	81.8
12	0.268	69.7	45	0.009	86.1
13	0.003	117.1	46	0.043	80.9
14	0.021	83.5	47	0.428	102.3
15	0.002	105.2	48	3.748	74.0

[0330] [表2]

[0331]

Ex	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)	Max (%)	Ex	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)	Max (%)
16	0.045	91.1	49	1.090	81.9
17	0.065	78.7	50	3.518	70.5
18	0.003	99.8	51	0.159	77.8
19	0.016	108.3	52	0.033	94.2
20	0.013	86.5	53	0.096	77.9

21	0.147	97.3	54	1.486	60.8
22	1.903	84.8	55	7.165	38.9
23	0.069	85.9	56	0.053	97.0
24	0.011	92.3	57	0.089	87.0
25	0.182	104.8	58	0.033	89.6
26	0.019	99.8	59	0.049	95.8
27	0.103	94.6	60	0.011	99.2
28	4.028	74.2	61	0.026	92.4
29	46.2%, 30 $\mu$ M时	46.2	62	0.001	86.4
30	1.121	94.7	63	0.165	103.7
31	48.8%, 30 $\mu$ M时	48.8	64	0.024	107.0
32	38.8%, 30 $\mu$ M时	38.8	65	0.053	84.0
33	0.065	86.1	66	0.010	88.4
34	0.016	94.1	67	0.015	94.3

[0332] 如表1和2所示,使用簇区域的面积作为指标,获得了本发明的一些化合物的浓度响应曲线。由此可知,式(I)的化合物具有乙酰胆碱受体簇集诱导作用。

[0333] 测试实施例2对MuSK型重症肌无力动物模型中的肌无力抑制作用

[0334] 在MuSK型重症肌无力动物模型中,通过用人重组MuSK蛋白免疫诱导产生针对内源性MuSK的自身抗体,在该动物模型中,将握力下降作为病理指标进行评估。通过给予测试化合物对握力降低的抑制作用表明测试化合物具有治疗效果。

[0335] (实验装置)

[0336] 使用握力测量装置(GPM-100B;Melquest公司)来测量四肢的握力。

[0337] (测试方法)

[0338] 根据下述在MuSK型重症肌无力动物模型中每日重复口服给予测试化合物。

[0339] 将用弗氏完全佐剂(263810;Becton,Dickinson and Company(贝克顿-迪金森公司))制备的7.5微克人MuSK重组蛋白(9810-MK;R&D系统)皮内给予到8周龄雌性DBA/2小鼠(Charles River Laboratories(查尔斯河实验室),日本)的尾部。两周后,将7.5微克用弗氏不完全佐剂(263910;贝克顿-迪金森公司)制备的人MuSK重组蛋白皮内给予至尾部以诱导重症肌无力小鼠。一周后,测量血清中针对人MuSK的抗体效价和通过握力测试的握力,并且根据抗体效价值将小鼠分组,每组6只小鼠,给予测试化合物。治疗组小鼠口服测试化合物(3、10和30mg/kg,悬浮于0.5%甲基纤维素中,每日两次),对照组的小鼠使用载剂(0.5%甲基纤维素)替代测试化合物。作为正常组,使用未用人重组MuSK蛋白免疫的同龄、同性别、同品系的小鼠。给予后第5天早上进行握力测试。

[0340] (数据分析)

[0341] 正常组与对照组之间的显著性检验采用斯氏t检验(\* $p < 0.05$ )。此外,在对照组和测试化合物组之间使用Dunnnett多重比较检验(# $p < 0.05$ )。在所有测试中, $p$ 值小于5%被视为有显著性。

[0342] 如图1所示,发现实施例2的化合物在10mg/kg和30mg/kg下具有抑制握力下降的作用。

[0343] 测试实施例3对MuSK型重症肌无力动物模型中的肌无力抑制作用

[0344] 在MuSK型重症肌无力动物模型中,通过用人重组MuSK蛋白免疫诱导产生针对内源性MuSK的自身抗体,在该动物模型中,将握力下降作为病理指标进行评估。通过给予测试化合物对握力降低的抑制作用表明测试化合物具有治疗效果。

[0345] (实验装置)

[0346] 使用握力测量装置(GPM-100B;Melquest公司)来测量四肢的握力。

[0347] (测试方法)

[0348] 根据下述在MuSK型重症肌无力动物模型中每日重复口服给予测试化合物。

[0349] 将用弗氏完全佐剂(263810;Becton,Dickinson and Company(贝克顿-迪金森公司))制备的7.5微克人MuSK重组蛋白(9810-MK;R&D系统)皮内给予到8周龄雌性DBA/2小鼠(查尔斯河实验室,日本)的尾部。两周后,将7.5微克用弗氏不完全佐剂(263910;贝克顿-迪金森公司)制备的人MuSK重组蛋白皮内给予到尾部以诱导重症肌无力小鼠。一周后,测量血清中针对人MuSK的抗体效价和通过握力测试的握力,并且将小鼠分组,每组6只小鼠,给予测试化合物。使治疗组小鼠口服测试化合物(3和10mg/kg,悬浮于0.5%甲基纤维素中,每日两次),对照组的小鼠使用载剂(0.5%甲基纤维素)替代测试化合物。作为正常组,使用未用人重组MuSK蛋白免疫的同龄、同性别、同品系的小鼠。给予后第4天早上进行握力测试。

[0350] (数据分析)

[0351] 正常组与对照组之间的显著性检验采用斯氏t检验(\* $p < 0.05$ )。此外,在对照组和测试化合物组之间使用Dunnett多重比较检验(# $p < 0.05$ )。在所有测试中, $p$ 值小于5%被视为有显著性。

[0352] 如图2所示,发现实施例18的化合物在3mg/kg和10mg/kg下具有抑制握力下降的作用,发现实施例19的化合物在10mg/kg下具有抑制握力下降作用。

[0353] 基于前述,式(I)的化合物或其盐可以有望用于预防和/或治疗神经肌肉疾病。

[0354] 包含一种或多种式(I)的化合物或其盐作为活性成分的药物组合物可通过公知的方法,使用本领域常用的赋形剂,即,药物赋形剂、药物运载体等来制备。

[0355] 可以任何形式给予,包括通过片剂、丸剂、胶囊、颗粒、粉末、液体等口服给予,或使用注射剂进行肠胃外给予,例如关节内、静脉内和肌内给予,栓剂,滴眼剂,眼膏剂,透皮溶液,软膏,透皮贴剂,透粘膜溶液,透粘膜贴剂,吸入剂等。

[0356] 使用口服给予的固体组合物,尤其是片剂、粉末、颗粒等。在此类固体组合物中,使一种或多种活性成分与至少一种惰性赋形剂混合。根据常规方法,组合物可以含有惰性添加剂,例如润滑剂、崩解剂、稳定剂、增溶剂。如果需要,片剂、粉末、颗粒或丸剂可以任选地包覆有蜡膜、糖包衣或胃溶或肠溶材料。

[0357] 用于口服给予的液体组合物含有药学上可接受的乳液、溶液、混悬剂、糖浆、酏剂等,以及常用的惰性稀释剂,例如纯化水或乙醇。除惰性稀释剂外,液体组合物还可含有辅助试剂,如增溶剂、润湿剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂和防腐剂。

[0358] 用于肠胃外给予的注射剂包含无菌水性或非水性溶液、悬浮液或乳液。水性溶剂的实例包括但不限于注射用蒸馏水或生理盐水。非水性溶剂包括但不限于醇,例如乙醇。此类组合物还可包含张力剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂或增溶剂。例如,通过细菌截留过滤器过滤、配制杀真菌剂或辐射来对它们进行灭菌。此外,本文还考虑了在使用前

溶解或悬浮于无菌水或无菌可注射溶剂中的无菌固体组合物。

[0359] 外用制剂的实例包括软膏、硬膏、乳膏、凝胶、敷剂、喷雾剂、洗剂、滴眼剂和眼膏剂,以及常用的软膏基质、洗剂基质、水性或非水性液体、悬液和乳液。

[0360] 透粘膜剂,例如吸入剂或鼻腔剂以固体、液体、半固体的形式使用,可以按照公知的方法来制造。例如,可以适当添加已知的赋形剂,以及进一步地,pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂、增稠剂等。

[0361] 在口服给予的情况中,正常每日剂量为约0.001至100mg/kg体重,优选约0.1至约30mg/kg体重,更优选约0.1至约10mg/kg体重,并且以分剂量每日给予1至4次。当静脉内给予时,合适的每日剂量约为0.0001至10mg/kg体重,并且以分剂量每天给予一次至多次。

[0362] 本发明的药物组合物包含的一种或多种式(I)的化合物或其盐作为活性成分,其为0.01至100重量%,在一些实施方式中,为0.01至50重量%,这可以根据给予途径、剂型、给予部位、赋形剂类型、或者添加剂而变化。

[0363] 式(I)的化合物可以与用于治疗 and/或预防式(I)化合物对其有效的疾病的不同药剂组合使用。该组合可以同时或单独给予,例如连续或以期望的时间间隔给予。同时给予的制剂可以是复合剂或另行配制的。

[0364] 实施例

[0365] 下文将根据实施例更详细地描述用于产生式(I)的化合物的方法。本发明不限于以下实施例中描述的化合物。进一步地,起始物质的制备方法以制备实施例示出。进一步地,用于产生式(I)的化合物的方法不限于下文所示具体实施例中的制备方法,式(I)的化合物也可基于这些制备方法和/或本领域技术人员已知的其他常规方法的组合来产生。

[0366] 此外,在下文的实施例、制备实施例和表格中可以使用以下缩写。

[0367] PEx:制备实施例编号,Ex:实施例编号,PSyn:通过相同方法制备的制备实施例编号,Syn:通过相同方法制备的实施例编号,Str:化学结构式,DAT:物理化学数据,ESI+:质量分析中的m/z值(电离法ESI,除非另有说明,[M+H]<sup>+</sup>),APCI/ESI+:APCI/ESI-MS(大气压化学电离法APCI,APCI/ESI是指同时测量APCI和ESI。除非另有说明,[M+H]<sup>+</sup>),API-ES+:API-ES MS(大气压电离-电喷雾法,除非另有说明,[M+H]<sup>+</sup>),J:耦合常数,s:单峰,d:双峰,dd:双双峰,t:三峰,br:宽峰(例如:brs),m:多峰,rac:外消旋混合物。

[0368] 为了方便起见,浓度mol/L(摩尔/升)表示为M。例如,1M氢氧化钠水溶液意为1mol/L的氢氧化钠水溶液。

[0369] 制备实施例1

[0370] 使2-溴-1,3-二氟-5-碘苯(15g)溶于1,4-二氧杂环己烷(150mL),然后将苯基甲硫醇(5.7mL)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2.2g),xantphos(2.7g)和N,N-二异丙基乙胺(16mL)加入到混合物中,并且在氩气氛下于90°C搅拌过夜。在使混合物冷却到室温后,在冰冷却下加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中,24mL),室温搅拌混合物1小时。混合物通过硅藻土(Celite)过滤并且减压浓缩滤液以获得残余物。向所获得残余物加入氯仿和碱性硅胶,并且室温搅拌混合物1小时。混合物通过硅藻土(Celite)过滤并用氯仿洗涤。减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得5-(苄基硫烷基(sulfanyl))-2-溴-1,3-二氟苯(13g),其为油状物。

[0371] 制备实施例2

[0372] 向3-氟-4-甲基-2-[(三氟甲磺酰基)氧基]喹啉-7-羧酸甲酯(410mg)、[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]硼酸(380mg),三乙胺(0.47mL)和1,4-二氧杂环己烷(9mL)的混合物加入四(三苯基膦)钯(0)(130mg),并且在氩气氛下于100℃搅拌混合物24小时。在使混合物冷却到室温后,减压浓缩混合物,并且将所得到的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化以获得2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(260mg),其为固体。

[0373] 制备实施例3

[0374] 向7-溴-2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉(350mg),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(330mg),碳酸钠(110mg),1,4-二氧杂环己烷(8mL)和水(2mL)的混合物加入四(三苯基膦)钯(0)(51mg),并且在氩气氛下于100℃搅拌混合物24小时。在使混合物冷却到室温后,向混合物加入水,接着用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸镁干燥,减压浓缩,并且将所得到的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化以获得粗产物。向粗品4-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(440mg)加入二异丙基醚(9mL)并且室温搅拌混合物0.5小时,接着通过过滤收集固体并且减压干燥以获得4-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(380mg),其为固体。

[0375] 制备实施例4

[0376] 向(3S)-1-(4-溴-3,5-二氟苯-1-磺酰基)-3-氟吡咯烷(50mg),1,4-二氧杂环己烷(6mL)和水(0.8mL)的混合物加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(12mg),{2-[8-氟-5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)喹啉-2-甲酰氨基]乙基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg)和碳酸钾(50mg),并且在氩气氛下于100℃下搅拌混合物12小时。在使混合物冷却到室温后,向其中加入水和氯仿以进行萃取,然后浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得[2-(7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-8-氟-5-甲基喹啉-2-甲酰氨基)乙基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg),其为油状物。

[0377] 制备实施例5

[0378] 在氩气氛下于100℃下搅拌1-(4-溴-3-氟苯-1-磺酰基)-4-氟哌啶(800mg),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼环戊烷(720mg),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(86mg),乙酸钾(280mg)和1,4-二氧杂环己烷(8mL)的混合物1小时。使混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得4-氟-1-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)苯-1-磺酰基]哌啶(810mg),其为固体。

[0379] 制备实施例6

[0380] 向4-(7-溴-5-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(30mg)和1,4-二氧杂环己烷(2mL)的混合物加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼环戊烷(20mg),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(8.0mg)和乙酸钾(22mg),并且在氩气氛下于100℃下搅拌混合物过夜。使混合物冷却至室温,然后加入水和

乙酸乙酯,并且混合物通过硅藻土(Celite)过滤。将水加入到滤液中,并且用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得4-[5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)喹啉-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(18mg),其为油状物。

[0381] 制备实施例7

[0382] 将5-(苄基硫烷基)-2-溴-1,3-二氟苯(8.4g)溶于1,4-二氧杂环己烷(50mL),加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼环戊烷(16g),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)(3.9g)和乙酸钾(6.3g),并且在氩气氛下,于100℃搅拌混合物8小时。在使混合物冷却到室温后,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼环戊烷(4.1g),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)(1.0g)和乙酸钾(1.6g),并且在氩气氛下于100℃下搅拌16小时。在使混合物冷却到室温后,加入2-氯-4-甲基喹啉-7-醇(10g),四(三苯基膦)钯(0)(1.5g),碳酸钾(5.5g)和水(9mL),并且在氩气氛、100℃下搅拌24小时。在使混合物冷却到室温后,向其中加入氯仿和水以进行萃取,并且有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇,氯仿/乙酸乙酯,己烷/乙酸乙酯:每次纯化均使用中性硅胶)纯化所获得的残余物以获得作为固体的2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-醇(2.4g),以及作为油状物的2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-醇(9.7g)。

[0383] 制备实施例8

[0384] 在冰冷却下,向3-氟-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-羧酸甲酯(440mg),2,6-二甲基吡啶(0.44mL)和二氯甲烷(9mL)的混合物加入三氟甲磺酸酐(0.48mL),并且在相同温度下搅拌混合物1.5小时。在冰冷却下,向混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液。用氯仿萃取混合物,并且有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得3-氟-4-甲基-2-[(三氟甲磺酰基)氧基]喹啉-7-羧酸甲酯(410mg),其为固体。

[0385] 制备实施例9

[0386] 使2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-醇(2.4g)溶于二氯甲烷(50mL),然后在冰冷却下将N,N-二异丙基乙胺(2.1mL)和三氟甲磺酸酐(1.5mL)加入到混合物中,并且室温搅拌混合物16小时。将氯仿和水加入到混合物中以进行萃取,并且有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以得到2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.8g),其为固体。

[0387] 制备实施例10

[0388] 将2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.8g)溶于DMF(18mL)和甲醇(9mL)中,然后将乙酸钡(II)(77mg),1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(190mg)和三乙胺(0.96mL)加入到混合物中。将一氧化碳吹到混合物中,持续5分钟,然后在在一氧化碳气氛下,于90℃搅拌混合物3小时。在使混合物冷却到室温后,加入水和乙酸乙酯并且搅拌混合物10分钟。接着,通过硅藻土过滤掉不溶性物质,并且用乙酸乙酯萃取滤液。用盐水和水(1:1)洗涤有机层并经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,浓缩滤液,

并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯,氯仿:每次纯化均使用中性硅胶)纯化所获得的残余物以获得2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(440mg),其为油状物。

[0389] 制备实施例11

[0390] 在冰冷却下,向3-溴-2-氟-5-甲基苯胺(700mg)和二氯甲烷(10mL)的混合物加入吡啶(0.54mL)和(2E)-3-乙氧基丙-2-烯酰氯(0.61mL),并且在氩气氛下室温搅拌混合物过夜。向混合物加入1M盐酸和水,用氯仿萃取混合物,并且用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得(2E)-N-(3-溴-2-氟-5-甲基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯酰胺(700mg),其为固体。

[0391] 制备实施例12

[0392] 在冰冷却下,向4-溴-3,5-二氟苯-1-磺酰氯(11g),N,N-二异丙基乙胺(15mL)和二氯甲烷(110mL)的混合物加入4-氟哌啶一盐酸盐(5.1g)并且室温搅拌混合物1小时。浓缩混合物,然后将氯仿和水加入到所获得的残余物中以进行萃取,有机层经无水硫酸镁干燥,浓缩,并且将所获得的残余物溶于乙酸乙酯和氯仿,向溶液加入硅胶。通过硅藻土过滤掉任何不溶性物质并且用乙酸乙酯洗涤不溶性物质。浓缩合并的滤液,将乙酸乙酯(25mL)加入到所获得的残余物中,并且室温搅拌混合物0.5小时。通过过滤收集所获得的固体并且干燥以获得1-(4-溴-3,5-二氟苯-1-磺酰基)-4-氟哌啶(10g),其为固体。

[0393] 制备实施例13

[0394] 将2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(510mg)悬浮于乙酸(8mL)和水(2mL)中,然后在冰冷却下加入N-氯琥珀酰亚胺(0.62g),并且室温搅拌混合物55分钟。室温下将冰加入到混合物中并且搅拌直到冰溶解,然后通过过滤收集固体。将固体溶于氯仿以进行萃取,并且有机层经无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将二氯甲烷(7.5mL)和三乙胺(0.47mL)加入到所获得的残余物中,然后将(3S)-3-氟吡咯烷一盐酸盐(0.15g)加入到混合物中,室温搅拌混合物40分钟。向混合物加入水并分成两层——水性层和有机层,使有机层减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物(己烷/乙酸乙酯,氯仿/甲醇:二者均使用中性硅胶)以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(340mg),其为固体。

[0395] 制备实施例14

[0396] 将1-(4-溴-3,5-二氟苯-1-磺酰基)-4-氟哌啶(11g)溶于脱水THF(100mL),然后在氩气氛、干冰-丙酮冷却下,将正丁基锂(1.6M在正己烷中,20mL)加入到混合物中,接着在相同温度下搅拌混合物15分钟。将氯化锌(4.2g)加入到混合物中并且在相同温度下搅拌0.5小时,然后升至室温,并且再搅拌0.5小时。将2-氯-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(6g)和四(三苯基磷)钼(0)(3g)加入到混合物中并且在氩气氛、60°C下搅拌5小时。在使混合物冷却到室温后,将1M盐酸加入到混合物中,然后加入水,并且用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤有机层,接着经无水硫酸镁干燥,减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(8.4g),其为固体。

[0397] 制备实施例15

[0398] 将2-氯-4-甲基喹啉-7-羧酸(20g)溶于DMF(100mL),然后在冰冷却下将碳酸钾(17g)和碘甲烷(9mL)加入到混合物中并且室温搅拌0.5小时。将DMF(50mL)加入到混合物中并且室温搅拌5小时。通过冰冷却混合物,然后将冰水(200mL)加入到混合物中,并且通过过滤收集固体,用水洗涤并且减压干燥。将乙腈(200mL)加入到所获得的固体中,搅拌混合物0.5小时。然后,通过过滤收集固体并且减压干燥以获得2-氯-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(15g),其为固体。

[0399] 制备实施例16

[0400] 将5-(苄基硫烷基)-2-溴-1,3-二氟苯(13g)溶于THF(130mL),然后在干冰-甲醇冷却下,在氩气氛下将正丁基锂(1.6M在正己烷中,31mL)加入到混合物中,并且在相同温度下搅拌混合物30分钟。在相同的温度下将硼酸三甲酯(6.8mL)加入到混合物中,接着将混合物升至室温并且搅拌2小时。在冰冷却下,向混合物加入1M盐酸(180mL),并且室温搅拌混合物30分钟。向反应混合物加入水并且用乙酸乙酯萃取混合物。有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液。将乙腈加入到所获得的残余物中。通过过滤收集固体,并且减压干燥以获得[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]硼酸(6.5g),其为固体。

[0401] 制备实施例17

[0402] 在冰冷却下,向(二乙氧基磷酰基)(氟)乙酸(6.5g),草酰氯(10mL)和二氯甲烷(60mL)的混合物加入DMF(0.04mL),并且室温搅拌1.5小时。减压浓缩混合物,然后加入甲苯并且再次减压浓缩混合物以获得残余物。在冰冷却下,将所得到的残余物和二氯甲烷(30mL)的混合物滴加到4-乙酰基-3-氨基苯甲酸甲酯(4.1g),吡啶(4mL)和二氯甲烷(30mL)的混合物中。随后,将混合物升至室温并且搅拌混合物。在冰冷却下将1M盐酸(50mL)加入到混合物中之后,用氯仿萃取混合物,并且有机层经无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将乙酸乙酯(50mL)加入到所获得的残余物中以进行研碎,并且室温搅拌混合物1小时。通过过滤收集固体,并且减压干燥以获得4-乙酰基-3-[2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酰氨基]苯甲酸甲酯(6.6g),其为固体。

[0403] 制备实施例18

[0404] 在氩气氛中、冰冷却下,在3分钟内将4-乙酰基-3-[2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酰氨基]苯甲酸甲酯(1.0g)和THF(20mL)的混合物加入到氢化钠(60%含油,220mg)和THF(10mL)的混合物中,然后室温搅拌1.5小时。在冰冷却下,将饱和氯化铵水溶液和水加入到混合物中,并且减压浓缩混合物。在将THF加入到所获得的残余物中后,在冰冷却下搅拌混合物45分钟。通过过滤收集固体并且减压干燥以获得3-氟-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-羧酸甲酯(440mg),其为固体。

[0405] 制备实施例19

[0406] 在氩气氛下,将2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(380mg)悬浮于THF(6mL),并且通过冰来冷却混合物。将二异丁基氢化铝(1M在甲苯中,3mL)加入到混合物中并且室温搅拌1小时。反应混合物通过冰冷却,接着将1M酒石酸钾钠水溶液滴加到混合物中,在加入乙酸乙酯后,室温搅拌混合物30分钟。将酒石酸钠钾、水和乙酸乙酯加入到混合物中并且室温搅拌1小时。用乙酸乙酯萃取混合物,并且用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸镁干燥,减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-

3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 甲醇 (350mg), 其为固体。

[0407] 制备实施例20

[0408] 在氩气氛下, 通过冰冷却3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙腈 (110mg) 和二氯甲烷 (4mL) 的混合物, 然后在冰冷却下加入二异丁基氢化铝 (1M在甲苯中, 350微升) 并且搅拌混合物40分钟。在冰冷却下将二异丁基氢化铝 (1M在甲苯中, 250微升) 加入到混合物中, 并且在冰冷却下搅拌混合物30分钟。在冰冷却下, 向混合物加入10% 柠檬酸水溶液、水和乙酸乙酯, 并且室温搅拌混合物过夜。用乙酸乙酯萃取混合物, 并且用盐水洗涤有机层, 然后经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 并且通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化所获得的残余物以获得3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙醛 (61mg), 其为固体。

[0409] 制备实施例21

[0410] 将(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 甲醇 (350mg) 悬浮于二氯甲烷 (7.5mL), 然后在冰冷却下将1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮 (500mg) 加入到混合物中, 并且在冰冷却下搅拌1小时。在冰冷却下, 向混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液, 接着用氯仿萃取混合物, 并且有机层经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 并且通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化所获得的残余物以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙醛 (330mg), 其为固体。

[0411] 制备实施例22

[0412] 在氩气氛下, 通过冰冷却氢化钠 (60% 含油, 63mg) 和THF (3mL) 的混合物, 然后将氰甲基磷酸二乙酯 (260微升) 加入到混合物中, 室温搅拌混合物30分钟。通过冰冷却混合物并且加入2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙醛 (330mg) 和THF (9mL) 的混合物, 室温搅拌混合物30分钟。在冰冷却下, 向混合物加入水, 然后用乙酸乙酯萃取混合物并且有机层经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 并且通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化所获得的残余物以获得(2E)-3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙-2-烯腈 (360mg), 其为固体。

[0413] 制备实施例23

[0414] 将(2E)-3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙-2-烯腈 (210mg) 溶于THF (3mL) 和乙醇 (3mL), 然后在氩气氛下将10% 钨碳 (50% 含水量, 49mg) 加入到混合物中。用氢气置换氩气后, 在常压室温搅拌混合物3小时。将硅藻土加入到混合物中并过滤掉任何不溶性物质。减压浓缩滤液, 并且通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化所获得的残余物以获得3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基) 丙腈 (220mg), 其为固体。

[0415] 制备实施例24

[0416] 反应分两批进行。向7-溴-8-氟-2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉 (150mg) 和3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (120mg) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的混合物加入碳酸铯 (200mg), Xantphos (36mg) 和乙酸铯 (10mg), 用氮气鼓泡2分钟, 然后封管。在140°C下微波加热混合物35分钟。过滤混合物, 并且减压浓缩滤液, 通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/石油醚) 纯化所获得的残余物以获得粗产物。粗产物通过制备薄层色谱法 (石油

醚/乙酸乙酯)进一步纯化以获得4-(8-氟-2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(70mg),其为油状物。

[0417] 制备实施例25

[0418] 向2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-醇(1.0g)和DMF(10mL)的混合物加入N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(740mg)和碳酸钾(700mg),然后在100℃下搅拌3小时。将N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(170mg)加入到混合物中并在100℃下搅拌6小时。在使混合物冷却到室温后,向其中加入乙酸乙酯和水以进行萃取,有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物(己烷/乙酸乙酯,氯仿/甲醇:二者均使用中性硅胶)以获得{2-[(2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(930mg),其为固体。

[0419] 制备实施例26

[0420] 室温搅拌{2-溴-5-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}甲醇(0.21g),3,4-二氢-2H-吡喃(100微升),吡啶鎓对甲苯磺酸盐(15mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物3小时。向混合物加入水,并且用氯仿萃取混合物。减压浓缩有机层并通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得(3S)-1-(4-溴-3-[(氧杂环己-2-基)氧基]甲基)苯-1-磺酰基)-3-氟吡咯烷(0.24g),其为固体。

[0421] 制备实施例27

[0422] 向2-(4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]-2-[(氧杂环己-2-基)氧基]甲基)苯基)-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(180mg),THF(2mL)和甲醇(2mL)的混合物加入1M盐酸(1mL),搅拌混合物过夜。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到混合物中以进行萃取,并且有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,且减压浓缩滤液以获得2-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]-2-(羟基甲基)苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(150mg),其为固体。

[0423] 制备实施例28

[0424] 在冰冷冷却下,向2-溴-5-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯甲酸(440mg)和THF(10mL)的混合物加入硼烷-THF络合物(0.91M在THF中,4mL),然后将混合物升至室温并搅拌过夜。在冰冷冷却下将水和1M盐酸加入到反应混合物中并且搅拌,接着用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,并且过滤掉任何不溶性物质且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得{2-溴-5-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}甲醇(270mg),其为固体。

[0425] 制备实施例29

[0426] 在微波照射下,在120℃下搅拌7-溴-2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉(200mg),1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-甲氧基乙烯(0.18mL),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(38mg),三叔丁基膦(0.02mL),三乙胺(0.12mL)和DMF(2mL)的混合物0.5小时。在使混合物冷却到室温后,加入水并用乙酸乙酯萃取混合物。用1M盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层,然后经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯:使用碱性硅胶)纯化所获得的残余物以获得(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-基)乙酸甲酯(65mg),其为油状物。

[0427] 制备实施例30

[0428] 将7-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-5-甲基-1,8-萘啶-2-甲腈(3.7g)悬浮于甲醇(30mL),然后加入甲醇钠(5M在甲醇中,4.4mL)并且室温搅拌混合物5小时。在冰冷却下向混合物加入6M盐酸(8.8mL),并且室温搅拌混合物0.5小时。在冰冷却下,将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到混合物中,减压浓缩混合物。用乙酸乙酯萃取所获得的残余物,并且用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将获得的残余物溶于乙酸乙酯(10mL)。将乙醚(5mL)加入到其中,室温搅拌混合物过夜。通过过滤收集所得到的固体并且减压干燥以获得7-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-5-甲基-1,8-萘啶-2-羧酸甲酯(3.6g),其为固体。

[0429] 制备实施例31

[0430] 向2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-7-氯-4-甲基-1,8-萘啶(5.9g)和DMF(60mL)的混合物加入氰化锌(3.5g)和四(三苯基膦)钼(0)(1.7g),在氩气氛、120℃下搅拌混合物1.5小时。使混合物冷却至室温并减压浓缩。将碱性硅胶(120mL)和氯仿(120mL)加入到所获得的残余物的混合物中,并且室温搅拌混合物0.5小时。过滤掉任何不溶性物质,用氯仿洗涤,并且减压浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法(氯仿)纯化所获得的残余物以获得粗产物。将乙酸乙酯(35mL)加入到所获得的粗品7-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-5-甲基-1,8-萘啶-2-甲腈(5.8g)中并且室温搅拌混合物4小时。通过过滤收集固体并减压干燥以获得7-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-5-甲基-1,8-萘啶-2-甲腈(3.7g),其为固体。

[0431] 制备实施例32

[0432] 将3-[6-氯-2-(2,2-二甲基丙酰氨基)吡啶-3-基]-3-羟基丁酸叔丁酯(27g)溶于THF(160mL),然后将3M盐酸(160mL)加入到混合物中并在90℃下搅拌2天。向混合物加入3M盐酸(80mL)并在90℃下搅拌混合物2小时。将饱和碳酸氢钠水溶液和1M氢氧化钠水溶液加入到混合物中以进行中和,然后在冰冷却下搅拌混合物0.5小时。通过过滤收集固体并减压干燥。将获得的固体悬浮于乙腈并用乙腈洗涤。通过过滤收集固体并减压干燥以获得7-氯-4-甲基-1,8-萘啶-2-醇(11g),其为固体。

[0433] 制备实施例33

[0434] 在氩气氛、干冰-丙酮冷却下,将乙酸叔丁酯(24mL)滴加到六甲基二硅基胺基锂(1.3M在THF中,140mL)和THF(150mL)的混合物中并且在相同的温度下搅拌混合物1小时。将N-(3-乙酰基-6-氯吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙酰胺(21g)和THF(50mL)滴加到混合物中,并且室温搅拌混合物1小时。在冰冷却下向混合物加入水,然后用乙酸乙酯萃取混合物,并且有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得3-[6-氯-2-(2,2-二甲基丙酰氨基)吡啶-3-基]-3-羟基丁酸叔丁酯(27g),其为固体。

[0435] 制备实施例34

[0436] 将N-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙酰胺(13g)溶于THF(100mL),然后在氩气氛、-50℃下,将正丁基锂(1.6M在正己烷中,100mL)滴加到溶液中,在冰盐水冷却下搅拌混合物2小时。在-40℃下将N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(13mL)和THF(20mL)的混合物滴加到混合物中,并且在相同温度下搅拌混合物1.5小时。将饱和氯化铵水溶液加入到混合物中,然后用乙酸乙酯萃取混合物并且有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩

滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得N-(3-乙酰基-6-氯吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙酰胺(12g),其为固体。

[0437] 制备实施例35

[0438] 在氩气氛、90℃下搅拌7-氯-2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基-1,8-萘啶(150mg),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(32mg),5-(二叔丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-1,4'-联吡啶(35mg)和甲苯(3mL)的混合物5分钟。向混合物加入2-羟基乙酸叔丁酯(140微升)和碳酸铯(340mg),在氩气氛、90℃下搅拌混合物3小时。在使混合物冷却到室温后,将乙酸乙酯和水加入到其中以进行萃取,并且有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯:使用中性硅胶,己烷/乙酸乙酯:使用碱性硅胶)纯化所获得的残余物以获得[(7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-5-甲基-1,8-萘啶-2-基)氧基]乙酸叔丁酯(120mg),其为固体。

[0439] 制备实施例36

[0440] 在微波照射下,在100℃下搅拌7-氯-2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基-1,8-萘啶(200mg),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(290mg),SPhos Pd G4(18mg,CAS号:1599466-87-1,Sigma-Aldrich公司),氟化铯(210mg)和1,4-二氧杂环己烷(3mL)的混合物3小时。将乙酸乙酯和水加入到其中以进行萃取,并且有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯:使用中性硅胶,己烷/乙酸乙酯:使用碱性硅胶)纯化所获得的残余物以获得4-(7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-5-甲基-1,8-萘啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(170mg),其为油状物。

[0441] 制备实施例37

[0442] 将7-溴-2-氯-5-甲基喹啉(100mg)溶于甲苯(4mL),然后加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(150mg),并且在微波照射下,在140℃下搅拌混合物2小时。将哌嗪-1-羧酸叔丁酯(150mg)加入到混合物中,并且在微波照射下,在140℃下搅拌混合物2小时。使混合物冷却至室温,然后通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化以获得4-(7-溴-5-甲基喹啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(31mg),其为油状物。

[0443] 制备实施例38

[0444] 将7-溴-2-碘-5-甲基喹啉(100mg)溶于1,4-二氧杂环己烷(3mL),然后将氰化亚铜(I)(35mg),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(15mg)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(9mg)加入到混合物中,并且在微波照射下在120℃下搅拌4小时。使混合物冷却至室温,接着通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化以获得7-溴-5-甲基喹啉-2-甲腈(33mg),其为固体。

[0445] 制备实施例39

[0446] 室温下将N,N-二乙基苯胺(0.1mL)加入到7-溴-8-氟-5-甲基喹啉-2(1H)-酮(300mg)和三氯氧磷(1.3mL)的混合物中并且在氩气氛下,于100℃搅拌过夜。使混合物冷却至室温并倒入到冰水中,并且室温搅拌混合物1小时。用氯仿萃取得到的混合物并且用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得7-溴-2-氯-8-氟-5-甲基喹啉(300mg),其为固体。

[0447] 制备实施例40

[0448] 室温下,将碘化钠(1.6g)和乙酰氯(0.23mL)加入到7-溴-2-氯-8-氟-5-甲基喹啉(290mg)和乙腈(7mL)的混合物中并且在氩气氛、80℃下搅拌6小时。使混合物冷却至室温,然后减压浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液加入到所获得的残余物中,然后用氯仿萃取混合物并且用硫代硫酸钠溶液、水和盐水洗涤有机层,接着经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质并且减压浓缩滤液以获得7-溴-8-氟-2-碘-5-甲基喹啉(400mg),其为固体。

[0449] 制备实施例41

[0450] 将2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(440mg)溶于乙酸(7mL)和水(1.8mL),然后在冰冷却下加入N-氯琥珀酰亚胺(810mg),并且室温搅拌混合物3小时。在冰冷却下向反应混合物加入冷水,然后通过过滤收集固体。在固体溶于氯仿后,加入冷水以进行萃取,有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且浓缩滤液。将所获得的残余物(200mg)溶于二氯甲烷(2mL),然后加入(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基(91mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.17mL),并且室温搅拌混合物0.5小时。将二氯甲烷和水加入到反应混合物中,并且室温搅拌混合物5分钟及进行萃取。有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(90mg),其为固体。

[0451] 制备实施例42

[0452] 将2-[4-(苄基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(500mg)悬浮于乙酸(8mL)和水(2mL)。在冰冷却下,将N-氯琥珀酰亚胺(590mg)加入到混合物中,并且室温搅拌混合物1小时。在室温下向混合物加入冰并且搅拌直到冰溶解,然后通过过滤收集固体。将固体溶于氯仿以进行萃取,有机层经无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将二氯甲烷(12mL)和三乙胺(0.46mL)加入到所获得的残余物中,然后将4-氟吡啶-1-磺酰基(170mg)加入到其中,并且室温搅拌混合物15分钟。将氯仿和水加入到混合物中以进行萃取,减压浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得2-[2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-1-磺酰基)苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(380mg),其为固体。

[0453] 制备实施例110

[0454] 将2-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]-2-(羟基甲基)苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(90mg)溶于DMF(2mL),然后在冰冷却下,将氢化钠(60%含油,16mg)和碘甲烷(30微升)加入到其中,并且室温搅拌混合物4小时。在将水加入到混合物中后,向其中加入乙酸乙酯以进行萃取,并且有机层经无水硫酸镁干燥。过滤掉不溶性物质,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得2-{4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]-2-(甲氧基甲基)苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(110mg),其为固体。

[0455] 制备实施例120

[0456] 在氩气氛下,室温搅拌(2E)-N-(3-溴-2-氟-5-甲基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯酰胺(700mg)和浓硫酸(6mL)的混合物过夜。将反应混合物倒入冰中,并且室温搅拌混合物1小时。通过过滤收集固体,用水洗涤且减压干燥。将获得的固体悬浮在乙酸乙酯中。通过过滤收集固体,用乙酸乙酯洗涤以及干燥,以获得7-溴-8-氟-5-甲基喹啉-2(1H)-酮(550mg),其为固体。

**[0457] 制备实施例123**

[0458] 在冰冷却、氩气氛中,向(2,2-二乙氧基乙基)丙二酸二乙酯(0.47g)和THF(5mL)的混合物加入氢化钠(60%含油,82mg)并室温搅拌混合物1小时。加入1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯(0.50g)的THF(3mL)溶液,并且室温搅拌混合物4小时。加入甲醇(3mL)和3M氢氧化钾水溶液(3mL),在120°C、微波照射下,搅拌混合物1小时。减压浓缩混合物。向所获得的残余物加入DMF(3mL)和碘甲烷(0.3mL),并且室温搅拌混合物过夜。在冰冷却下向混合物加入1M盐酸(9mL),然后用乙酸乙酯萃取混合物并用盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得2-[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]-4,4-二乙氧基丁酸甲酯(0.48g),其为油状物。

**[0459] 制备实施例124**

[0460] 在冰冷却下,向4,5-二氯-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1,2-二甲腈(0.27g)和80%硫酸(3.9mL)的混合物加入在甲醇(3.9mL)中的2-[(3-溴-5-甲氧基苯基)甲基]-4,4-二乙氧基丁酸甲酯(0.39g),并且室温搅拌混合物0.5小时。在冰冷却下将水加入到混合物中后,通过过滤收集固体。将固体溶于乙酸乙酯,接着,有机层用水、盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得5-溴-7-甲氧基萘-2-羧酸甲酯(0.12g),其为固体。

**[0461] 制备实施例125**

[0462] 在微波照射下,在100°C下搅拌5-溴-7-甲氧基萘-2-羧酸甲酯(0.12g),2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(180微升),SPhos Pd G4(31mg,CAS号:1599466-87-1,Sigma-Aldrich公司),碳酸铯(0.38g),1,4-二氧杂环己烷(4mL)和水(0.4mL)的混合物持续0.5小时。加入乙酸乙酯,并且混合物通过硅藻土(Celite)过滤及减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得7-甲氧基-5-甲基萘-2-羧酸甲酯(80mg),其为固体。

**[0463] 制备实施例126**

[0464] 在冰冷却下,在氩气氛中,向7-甲氧基-5-甲基萘-2-羧酸甲酯(43mg)和二氯甲烷(1.3mL)的混合物加入三溴硼烷(1M在二氯甲烷中,0.51mL),并且室温搅拌混合物0.5小时。在冰冷却下将甲醇加入到混合物中,然后减压浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得7-羟基-5-甲基萘-2-羧酸甲酯(27mg),其为固体。

**[0465] 制备实施例127**

[0466] 在氩气氛、100°C下,搅拌5-甲基-7-[(三氟甲磺酰基)氧基]萘-2-羧酸甲酯(35mg),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂硼环戊烷(35mg),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钨(II)二氯甲烷加合物(17mg),乙酸钾(30mg)和1,4-二氧杂环己烷(1mL)的混合物,持续3小时。在使混合物冷却到室温后,加入(3S)-1-(4-溴-3,5-二氟苯-1-磺酰基)-3-氟吡咯烷(56mg),碳酸钾(40mg)和水(0.2mL),并且在氩气氛下,于100°C搅拌过夜。在使混合物冷却到室温后,向混合物加入氯仿,通过硅藻土过滤并用氯仿洗涤。减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物以获得7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-5-甲基萘-2-羧酸甲酯(34mg),其为固体。

**[0467] 实施例1**

[0468] 将2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯

(90mg)溶于THF(1mL)和乙醇(1mL),然后加入1M氢氧化钠水溶液(1mL)并且室温搅拌混合物1小时。在向混合物加入1M盐酸(1mL)后,将氯仿和盐水加入到其中以进行萃取,并且有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质并浓缩滤液,然后将乙醚(2mL)加入到残余物中。通过过滤收集所获得的固体并且减压干燥以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸(80mg),其为固体。

[0469] 实施例2

[0470] 将2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸(3.0g)溶于THF(61mL),然后将1M氢氧化钠水溶液(6.8mL)加入到混合物中并且室温搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,然后加入乙醇并再次浓缩混合物。将乙醇(30mL)加入到混合物中,并且在冰冷却下搅拌混合物。通过过滤收集固体,并且减压干燥以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸钠(2.7g),其为固体。

[0471] 实施例3

[0472] 室温搅拌2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(290mg),2-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷二盐酸盐(72mg),N,N-二异丙基乙胺(0.3mL),HATU(150mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物过夜。将混合物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯:使用碱性硅胶,氯仿/甲醇:使用中性硅胶)纯化以获得{2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲酮(170mg),其为固体。

[0473] 实施例4

[0474] 室温搅拌2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(200mg),(氮杂环丁-3-基)氨基甲酸叔丁酯一盐酸盐(140mg),N,N-二异丙基乙胺(0.35mL),HATU(340mg)和二氯甲烷(6mL)的混合物过夜。将饱和碳酸氢钠水溶液和水加入到反应混合物中。用二氯甲烷萃取混合物,并且减压浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物。将得到的产物溶于二氯甲烷(6mL),然后加入三氟乙酸(1mL)并且室温搅拌混合物1小时。减压浓缩混合物,接着加入饱和碳酸氢钠水溶液和水并用氯仿萃取混合物。减压浓缩有机层,并且通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物(氯仿/甲醇)以获得(3-氨基氮杂环丁-1-基){2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}甲酮(160mg),其为固体。

[0475] 实施例5

[0476] 将2-[2-氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(400mg)悬浮于甲醇(4mL)和THF(4mL),然后在室温下加入1M氢氧化钠水溶液(1.7mL),在75°C下搅拌混合物1小时。在使反应混合物冷却到室温后,将1M盐酸加入到混合物中,减压浓缩反应混合物,并且加入水和氯仿以进行萃取。减压浓缩有机层以获得2-[2-氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(370mg),其为固体。

[0477] 实施例6

[0478] 将[(7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-5-甲基-1,8-萘啶-2-基)氧基]乙酸叔丁酯(120mg)溶于甲醇(1mL),然后加入氯化氢(4M在1,4-二氧杂环己烷中,1mL),并且室温搅拌混合物过夜。减压浓缩混合物。将得到的残余物溶于甲醇(1mL),接着加入1M氢氧化钠水溶液(1mL)并且室温搅拌混合物1小时。向混合物加入1M盐酸以进行中和,

减压浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化所获得的残余物,以获得[(7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-5-甲基-1,8-萘啶-2-基)氧基]乙酸(85mg),其为固体。

#### [0479] 实施例7

[0480] 反应分两批进行。向7-溴-8-氟-2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉(280mg),碳酸钾(160mg)和二环己基(3-二环己基磷(phosphaniumyl)丙基)磷双四氟硼酸盐(69mg)在DMF(5.5mL)中的混合物加入乙酸钡(13mg)。将混合物脱气并用CO吹扫三次,然后在115°C下在CO气氛下搅拌12小时。过滤混合物,并且减压浓缩滤液。粗产物通过Biotage反相C-18快速柱色谱法(甲醇/水,0.1%乙酸条件)纯化以获得8-氟-2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸(70mg),其为固体。

#### [0481] 实施例8

[0482] 将7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-5-甲基喹啉-2-甲腈(20mg)悬浮于甲醇(1mL)中,然后加入甲醇钠(28%在甲醇中,0.03mL)并且室温搅拌混合物3小时。将甲醇钠(28%在甲醇中,0.02mL)进一步加入到混合物中,并且室温搅拌混合物过夜。在冰冷冷却下向混合物加入1M盐酸(0.11mL),室温搅拌混合物30分钟。将饱和碳酸氢钠水溶液加入到混合物中,然后用氯仿萃取混合物并且用盐水洗涤有机层,接着经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化所获得的残余物。将获得的残余物溶于THF(0.3mL)和甲醇(0.3mL),然后加入水(0.3mL)和氢氧化锂(3mg)并且室温搅拌混合物4小时。向混合物加入1M氢氧化钠水溶液(0.1mL)并且室温搅拌3小时,接着在50°C下搅拌过夜。混合物用1M盐酸中和,接着用氯仿/2-丙醇萃取。用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且减压浓缩滤液。将乙酸乙酯和己烷加入到所获得的残余物中,通过过滤收集固体,并且减压干燥以获得7-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]-6-甲氧基苯基}-5-甲基喹啉-2-羧酸(4.4mg),其为固体。

#### [0483] 实施例9

[0484] 将2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸(30mg)和环丙磺酰胺(17mg)悬浮于二氯甲烷(3mL)中,然后加入4-二甲基氨基吡啶(10mg)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(21mg)并室温搅拌混合物3小时。将氯仿和水加入到混合物中以进行萃取,并且有机层经无水硫酸钠干燥。过滤掉任何不溶性物质,并且减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物(氯仿/甲醇)以获得N-(环丙磺酰基)-2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-甲酰胺(32mg),其为固体。

#### [0485] 实施例10

[0486] 室温搅拌2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸(50mg),N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-1,2-乙二胺(40mg),N,N-二异丙基乙胺(0.06mL),HATU(64mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物1小时。通过硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯)混合物。将获得的产物(72mg)溶于乙酸乙酯(1mL),接着加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中,1mL)并且室温搅拌混合物过夜。减压浓缩混合物,然后加入乙酸乙酯并且将混合物研碎。通过过滤收集固体并减压干燥以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基-N-[2-(甲基氨基)乙基]喹啉-7-甲酰胺盐酸盐(55mg),其为固体。

**[0487] 实施例11**

**[0488]** 向2- {2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸(60mg),3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸乙酯盐酸盐(31mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物加入N,N-二异丙基乙胺(67mg)和HATU(98mg),并且室温搅拌混合物12小时。将DMF(1mL)和N,N-二异丙基乙胺(10滴)加入到混合物中,室温搅拌混合物5小时。将饱和碳酸氢钠水溶液和水加入到反应混合物中。用乙酸乙酯萃取混合物并且用盐水洗涤有机层,然后经无水硫酸镁干燥。过滤掉任何不溶性物质,减压浓缩滤液。将获得的残余物溶于THF(1.5mL)和甲醇(1.5mL),然后加入1M氢氧化钠水溶液(0.75mL)并且室温搅拌混合物1.5小时。向混合物加入1M盐酸(2mL),减压浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(水/乙腈:使用ODS硅胶)纯化所获得的残余物以获得粗产物。将粗品1-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸(55mg)加入到二异丙基醚(2mL)和己烷(3mL)中,并且通过过滤收集固体,用己烷洗涤,并且减压干燥以获得1-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸(36mg),其为固体。

**[0489] 实施例12**

**[0490]** 向2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-羧酸(60mg), (2S)-2-氨基-3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙酸甲酯一盐酸盐(69mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物加入N,N-二异丙基乙胺(140微升)和HATU(100mg)并且室温搅拌17小时。向混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液和水,然后用氯仿萃取混合物并减压浓缩有机层。将获得的残余物溶于THF(1.5mL)和甲醇(1.5mL),接着加入1M氢氧化钠水溶液(0.75mL)并且室温搅拌混合物1.5小时。向混合物加入1M盐酸(2mL)并减压浓缩混合物,通过硅胶柱色谱法(水/乙腈:使用ODS硅胶)纯化所获得的残余物。将得到的产物(38mg)溶于THF(2mL),然后加入氯化氢(4M在1,4-二氧杂环己烷中,8mL),并且室温搅拌混合物1小时。减压浓缩混合物,并且通过硅胶柱色谱法(水/乙腈:使用ODS硅胶)纯化所获得的残余物以获得粗产物。将获得的粗品(2S)-3-氨基-2-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-甲酰氨基)丙酸盐盐酸盐(30mg)加入到二异丙基醚(3mL)中并且通过过滤收集固体,减压干燥以获得(2S)-3-氨基-2-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-甲酰氨基)丙酸盐盐酸盐(26mg),其为固体。

**[0491] 实施例13**

**[0492]** 将{2-[(2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-基)氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(5.7g)溶于氯仿(40mL)和甲醇(20mL),接着加入氯化氢(4M在1,4-二氧杂环己烷中,20mL)并室温搅拌混合物5小时。减压浓缩反应混合物后,将乙酸乙酯加入到残余物中,并且通过过滤收集固体,减压干燥以获得2-[(2-{2-氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基喹啉-7-基)氧基]乙-1-胺盐酸盐(5.0g),其为固体。

**[0493] 实施例14**

**[0494]** 向6-{2-[2,6-二氟-4-(4-氟吡啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧基}-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(150mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物加入三氟乙酸(3mL)并且室温搅拌0.5小时。浓缩混合物,然后加入氯仿和1M氢氧化钠水溶液。用氯仿萃取水性层并浓缩有机层。将二氯甲烷和己烷加入到所获得的残余物中,通过过滤收集固体并用己烷

洗涤以获得(2,6-二氟杂螺[3.3]庚-2-基){2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-基}甲酮(68mg),其为固体。

[0495] 实施例15

[0496] 向[2-(7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-8-氟-5-甲基喹啉-2-甲酰氨基)乙基](甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物加入三氟乙酸(0.05mL),并且在氩气氛下室温搅拌混合物2小时。混合物通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇:使用碱性硅胶)纯化并浓缩。将乙酸乙酯(0.5mL)加入到所获得的残余物中,然后加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中,0.01mL)并减压浓缩混合物。向所获得的残余物加入2-丙醇和甲苯,将混合物研碎并减压浓缩。所获得的残余物通过二氯甲烷和己烷研碎,减压浓缩,接着减压干燥以获得7-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-8-氟-5-甲基-N-[2-(甲基氨基)乙基]喹啉-2-甲酰胺盐酸盐(6.6mg),其为固体。

[0497] 实施例16

[0498] 室温搅拌3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基)丙醛(60mg),甲胺(2M在THF中,0.62mL)和二氯甲烷(1.5mL)的混合物,持续10分钟。在冰冷却下,将三乙酰氧基硼氢化钠(50mg)加入到混合物中,在2小时内将混合物在升至室温,然后室温搅拌1小时。将饱和碳酸氢钠水溶液加入到混合物中,接着用氯仿萃取混合物,有机层经无水硫酸钠干燥,减压浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇:使用碱性硅胶)纯化所获得的残余物以获得粗产物。向得到的粗品3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基)-N-甲基丙-1-胺(38mg)和乙酸乙酯(3mL)的混合物加入氯化氢(4M在乙酸乙酯中,0.038mL),并且室温搅拌混合物15分钟。通过过滤收集固体并减压干燥以获得3-(2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-基)-N-甲基丙-1-胺盐酸盐(34mg),其为固体。

[0499] 实施例17

[0500] 室温搅拌2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基-7-(哌啶-4-基)-1,8-萘啶盐酸盐(35mg),甲醛(36%水溶液,0.05mL),三乙酰氧基硼氢化钠(26mg),乙酸(0.01mL),二氯甲烷(2mL)和甲醇(0.2mL)的混合物30分钟。将饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿加入到混合物中以进行萃取,并且减压浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法纯化(氯仿:使用碱性硅胶)所获得的残余物。将获得的固体溶于甲醇(1mL),然后加入氯化氢(4M在1,4-二氧杂环己烷中,0.2mL)并减压浓缩混合物以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-4-甲基-7-(1-甲基哌啶-4-基)-1,8-萘啶盐酸盐(30mg),其为固体。

[0501] 实施例18

[0502] 在冰冷却下,向2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(0.38g)和THF(4mL)的混合物加入1M氢氧化钠水溶液(2.5mL)并且室温搅拌混合物3小时。减压浓缩混合物,然后在冰冷却下将1M盐酸(2.5mL)加入到残余物中并室温搅拌0.5小时。通过过滤收集固体并减压干燥以获得2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸(0.33g),其为固体。

[0503] 实施例19

[0504] 将2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(8.4g)悬浮于THF(150mL),并且加入1M钠氧化物水溶液(50mL)并且室温搅拌混合物过夜。通过冰

冷却混合物,然后加入1M盐酸以进行中和,减压浓缩混合物以除去大部分THF,接着搅拌过夜。通过过滤收集固体并用水洗涤,然后用氯仿洗涤所获得的固体。通过过滤收集固体并减压干燥以获得2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(4.8g),其为固体。另外,减压浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残余物(氯仿/甲醇)以获得2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(0.7g),其为固体。混合所得到的固体2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(4.8g和0.7g),加入氯仿、甲醇和丙酮以溶解固体,接着将活性碳加入到其中,并且搅拌混合物15分钟,然后通过硅藻土过滤。减压浓缩滤液。将丙酮(160mL)加入到所获得的固体中并且搅拌混合物,随后加入水(18mL)并在65°C下搅拌混合物2小时。在使混合物冷却到室温后,在30分钟内加入水(140mL),并且室温搅拌混合物30分钟,然后在冰冷却下再搅拌1小时。通过过滤收集所得到的固体,用冰冷却的丙酮和水(1:1)洗涤,接着减压干燥以获得2-[2,6-二氟-4-(4-氟哌啶-1-磺酰基)苯基]-4-甲基喹啉-7-羧酸(4.8g),其为固体。

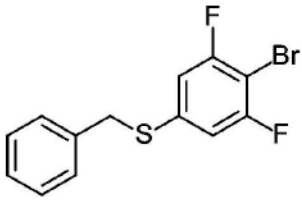

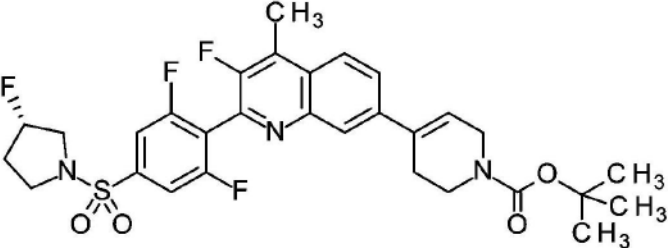
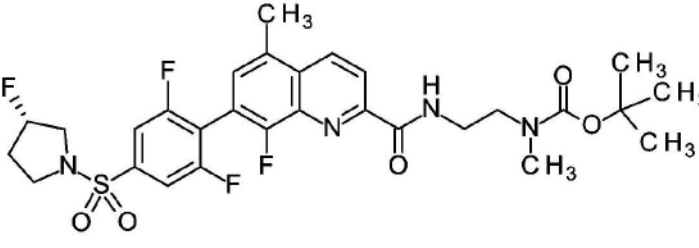
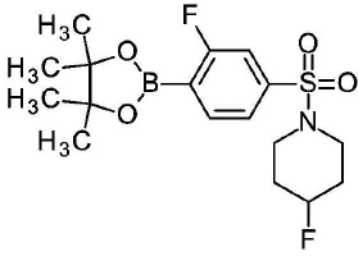
[0505] 实施例20

[0506] 将2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(200mg)悬浮于THF(3mL)和乙醇(3mL),然后加入1M氢氧化钠水溶液(2mL)并且室温搅拌混合物1小时。在将1M盐酸(2mL)加入到反应混合物中后,加入水(20mL),在冰冷却下搅拌混合物5分钟。通过过滤收集固体,减压干燥以获得2-{2,6-二氟-4-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-磺酰基]苯基}-3-氟-4-甲基喹啉-7-羧酸(170mg),其为固体。

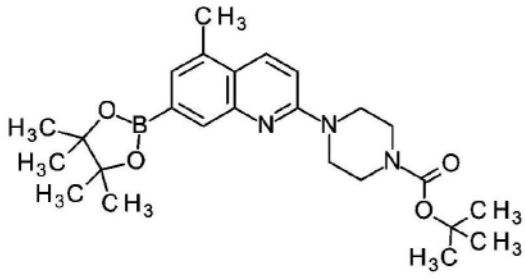
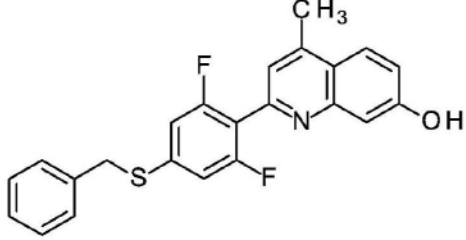
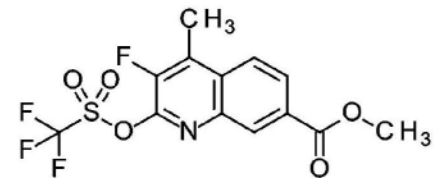
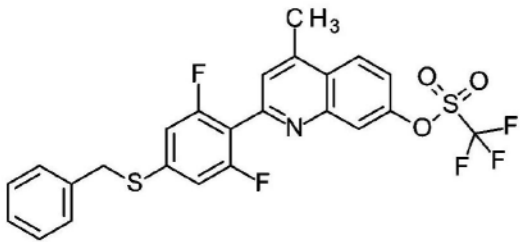
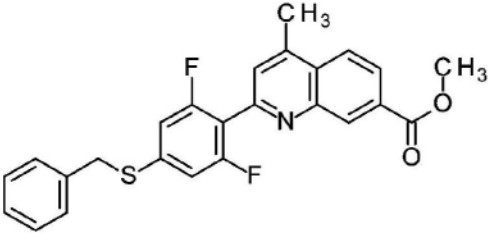
[0507] 下表所示的制备实施例和实施例的化合物以与上述制备实施例或实施例相同的方式产生。在表3至28以及35至51中,“y HCl”意为化合物是游离形式或者一盐酸盐,而“m HCl”意为化合物是游离形式、一盐酸盐或二盐酸盐。表3至28以及35至51中标记有“\*”的化合物是外消旋混合物。

[0508] [表3]

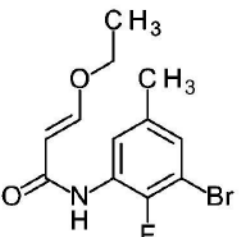
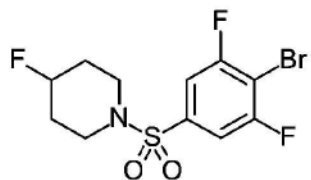
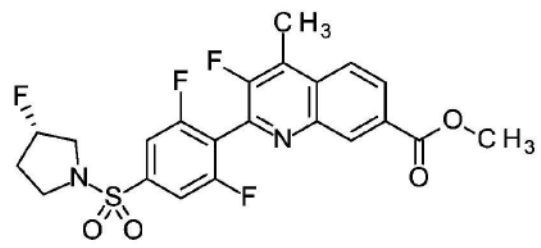
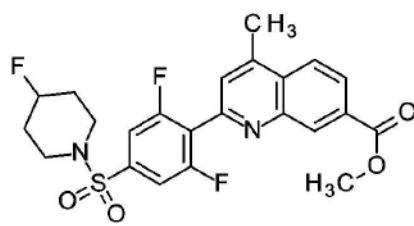
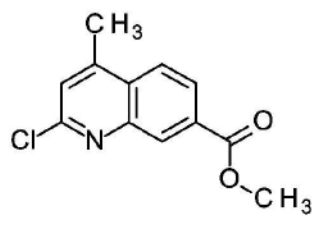
[0509]

PEx	Str
1	
2	
3	
4	
5	

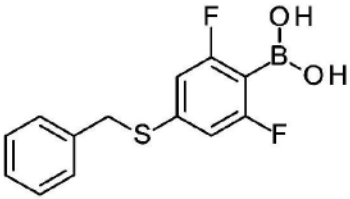
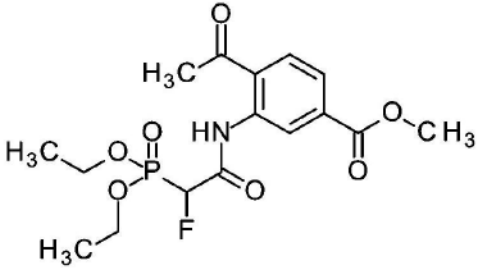
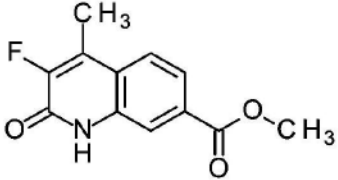
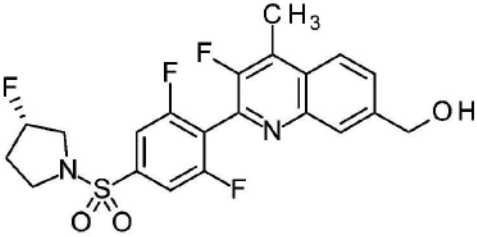
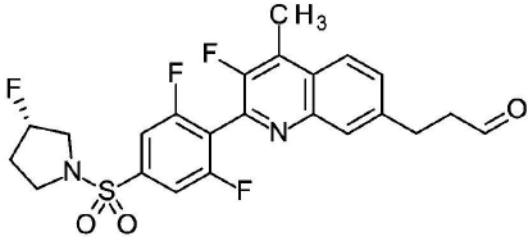
[0510] [表4]

PEX	Str
6	
7	
8	<p>[0511]</p> 
9	
10	

[0512] [表5]

PEx	Str
11	 <chem>CCOC/C=C/C(=O)Nc1cc(C)c(F)c(Br)c1</chem>
12	 <chem>Fc1cc(N(S(=O)(=O)c2cc(F)c(Br)c(F)c2))ccc1</chem>
13	[0513]  <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(F)c(F)c(C)n2S(=O)(=O)N3CC(F)C3</chem>
14	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(F)c(F)c(C)n2S(=O)(=O)N3CC(F)CC3</chem>
15	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(Cl)c(C)n2</chem>

[0514] [表6]

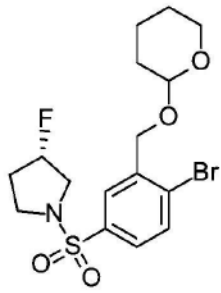
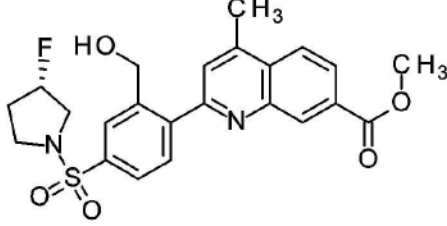
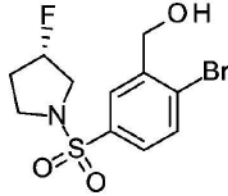
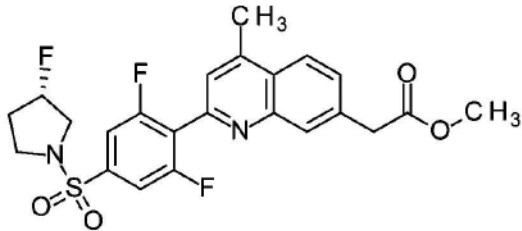
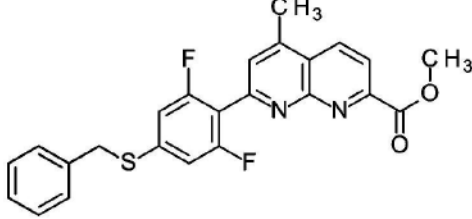
PEx	Str
16	
17	
18	[0515] 
19	
20	

[0516] [表7]

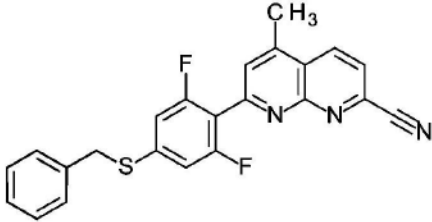
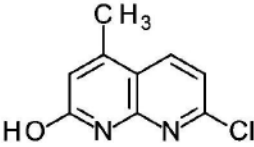
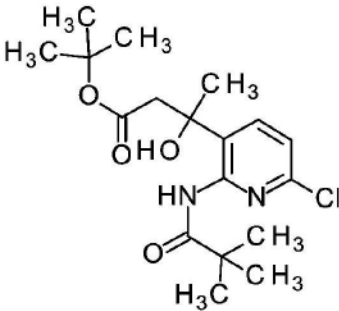
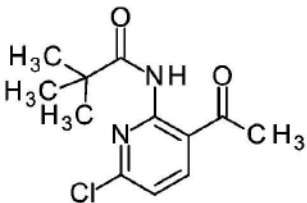
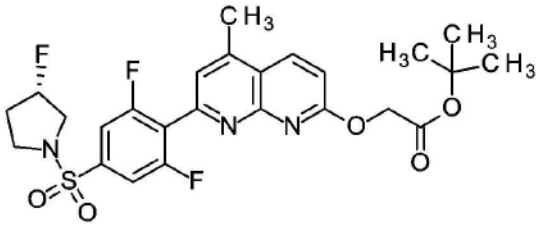
PEx	Str
21	
22	
23	
24	
25	

[0517]

[0518] [表8]

PEx	Str	
26		
27		
[0519]	28	
29		
30		

[0520] [表9]

PEx	Str
31	
32	
33	
34	
35	

[0521]

[0522] [表10]

PEX	Str
36	 <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
37	 <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
38	 <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
39	 <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem>
40	 <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem> <chem>CC1=CC=C2N(C1)C(=C3C=CC=C3N2)C4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C</chem>

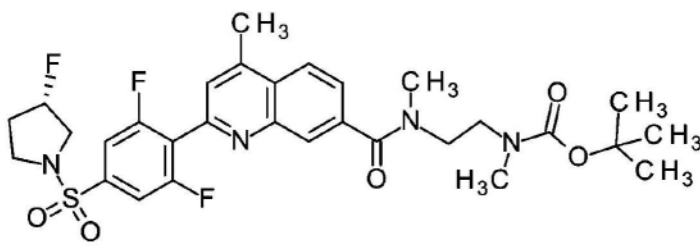
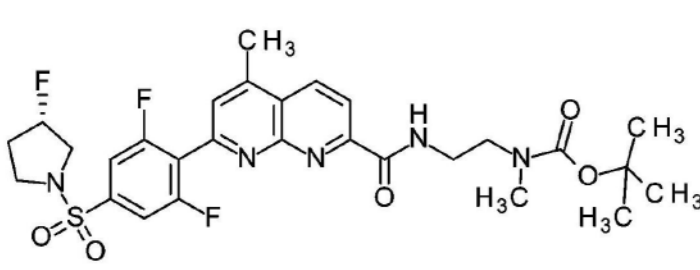
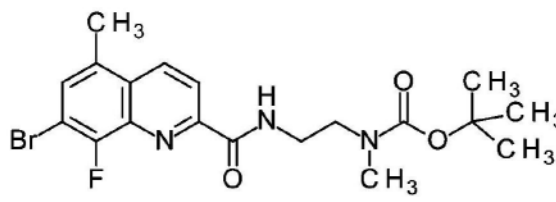
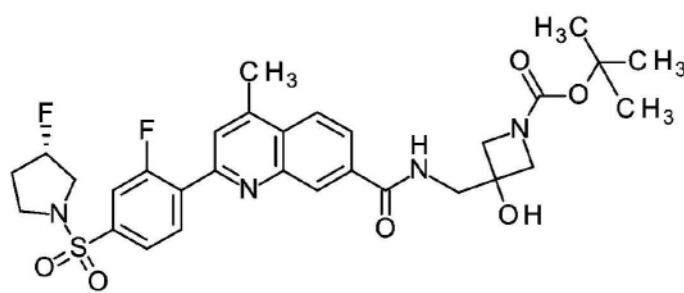
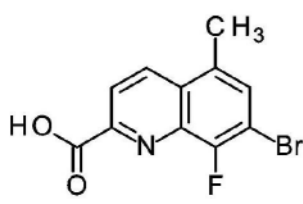
[0523]

[0524] [表11]

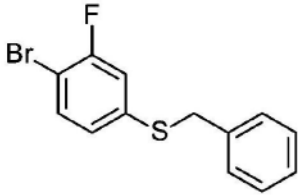
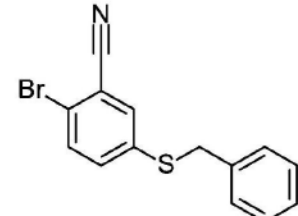
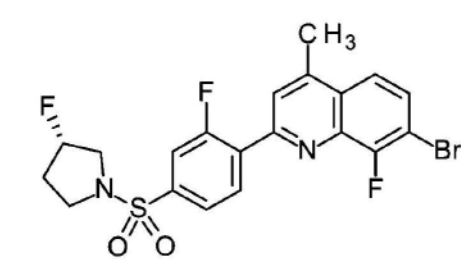
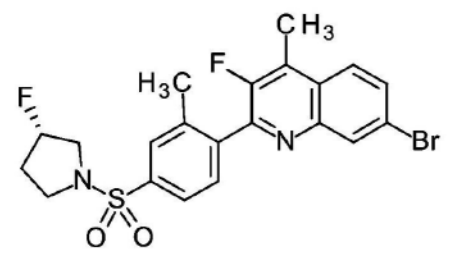
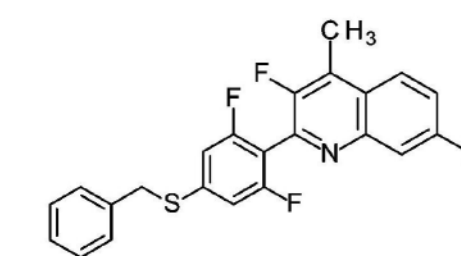
PEx	Str
41	
42	
44	
45	
46	

[0525]

[0526] [表12]

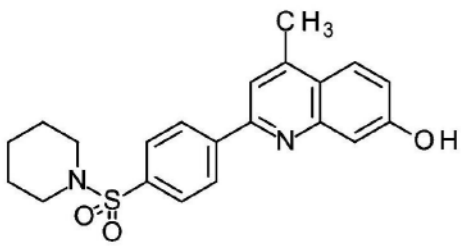
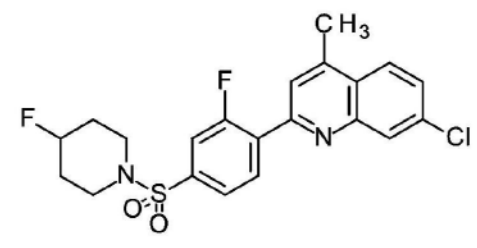
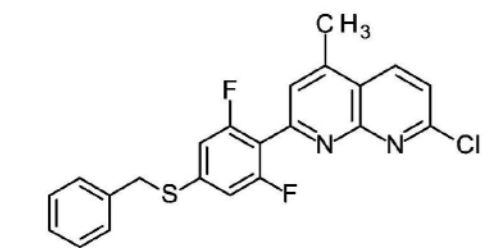
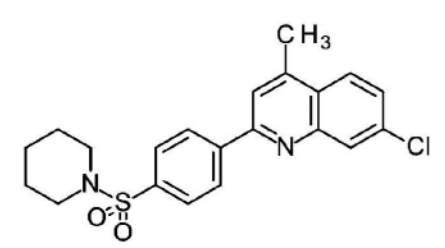
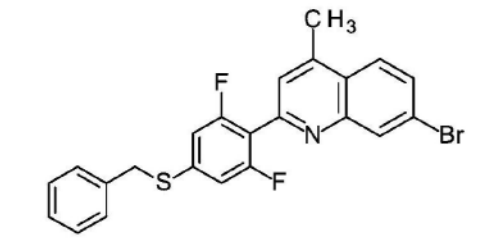
PEx	Str
47	
48	
49	<p data-bbox="172 907 256 943">[0527]</p> 
50	
51	

[0528] [表13]

PEx	Str
52	
53	
54	
55	
56	

[0529]

[0530] [表14]

PEx	Str
57	
58	
59	
60	
61	

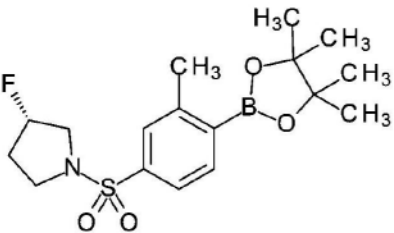
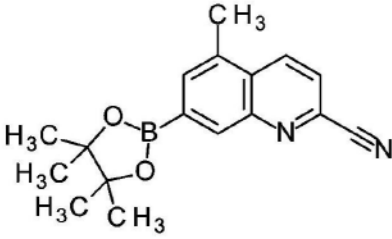
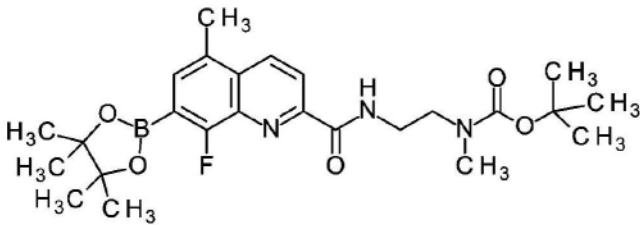
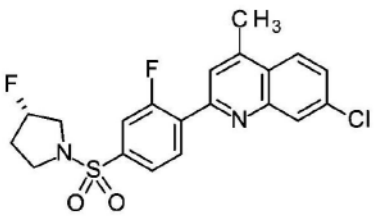
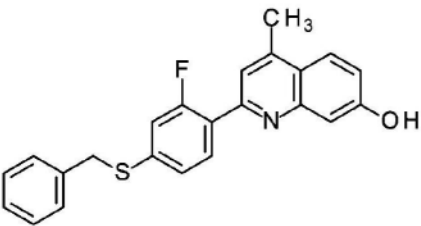
[0531]

[0532] [表15]

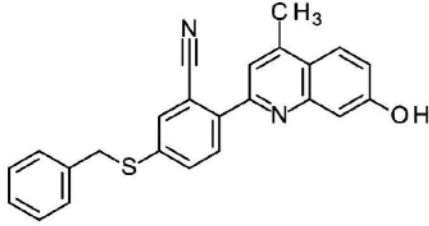
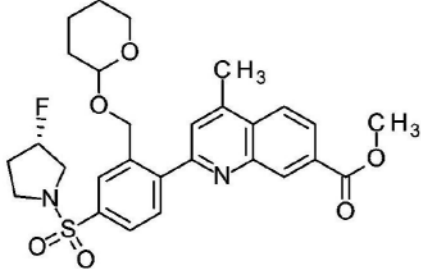
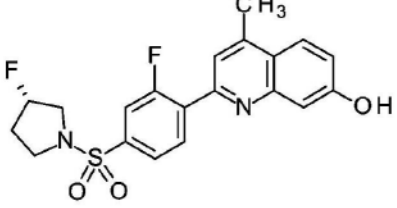
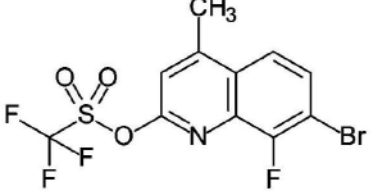
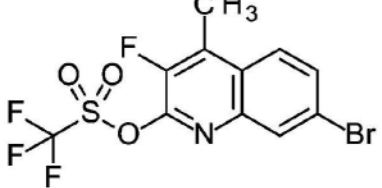
PEX	Str
62	
63	
64	
65	
66	

[0533]

[0534] [表16]

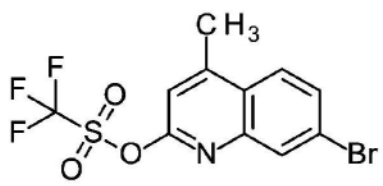
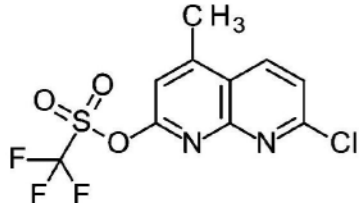
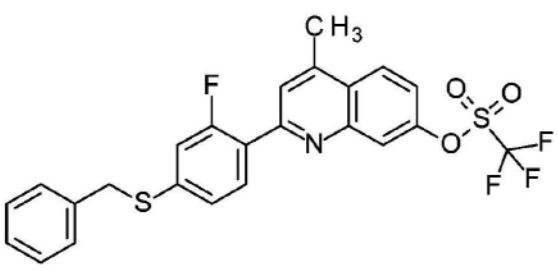
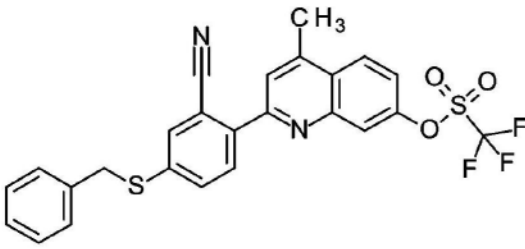
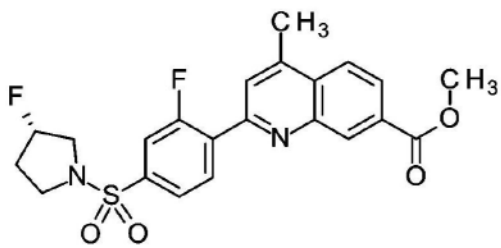
PEx	Str
67	
68	
69	[0535] 
70	
71	

[0536] [表17]

PEx	Str
72	
73	
74	
75	
76	

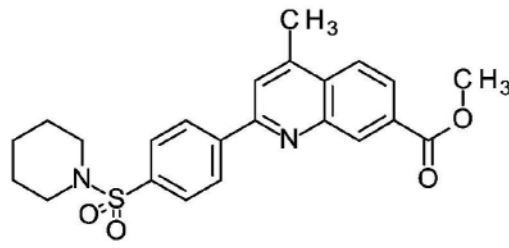
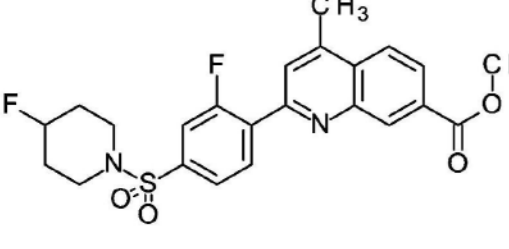
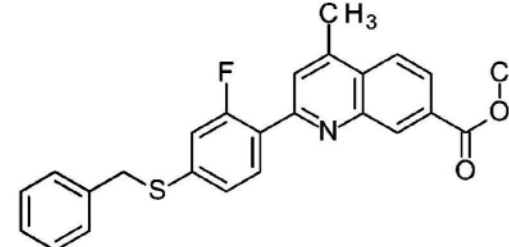
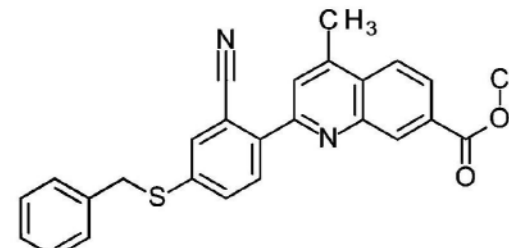
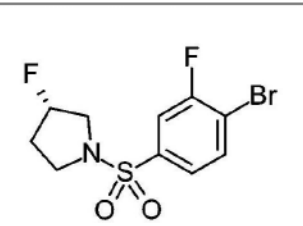
[0537]

[0538] [表18]

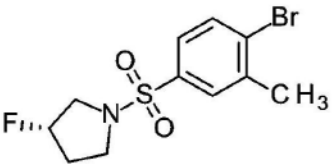
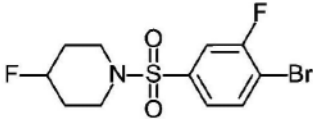
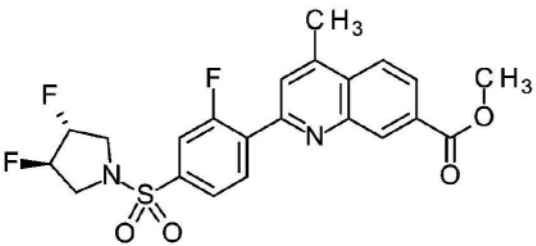
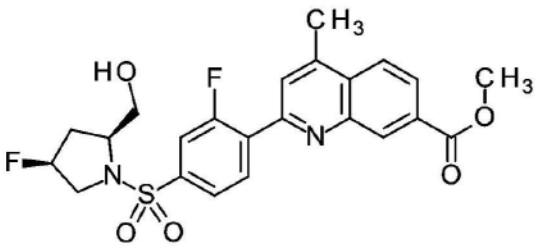
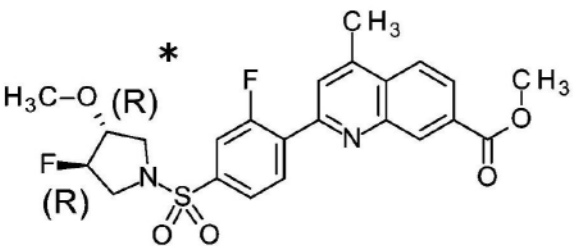
PEX	Str
77	
78	
79	
80	
81	

[0539]

[0540] [表19]


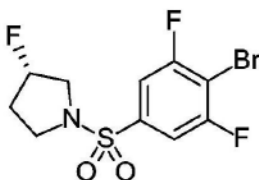
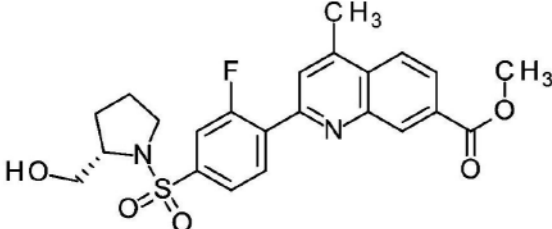
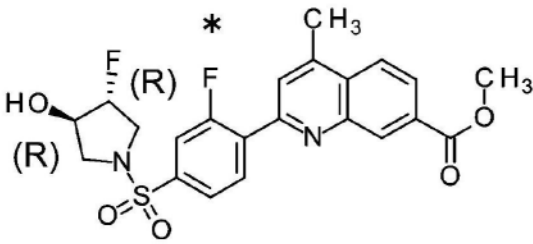
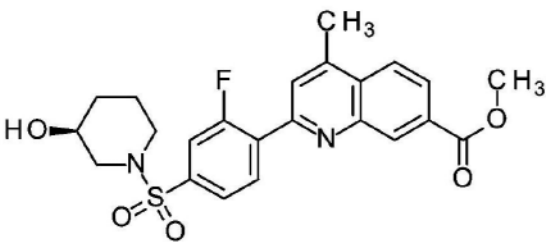
PEX	Str
82	
83	
[0541] 84	
85	
86	

[0542] [表20]

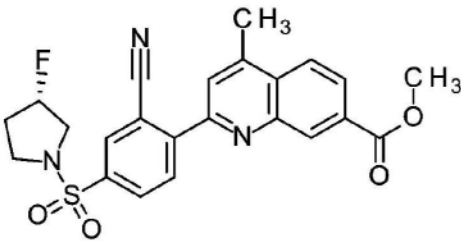
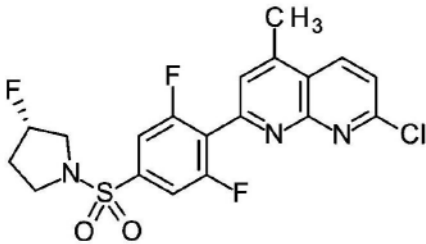
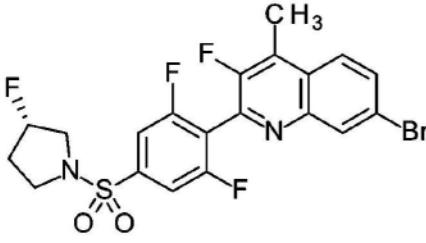
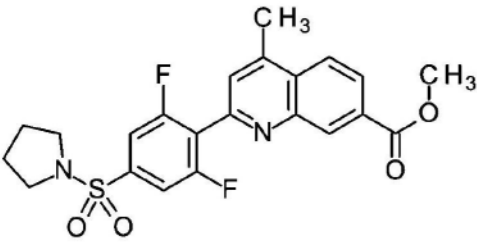
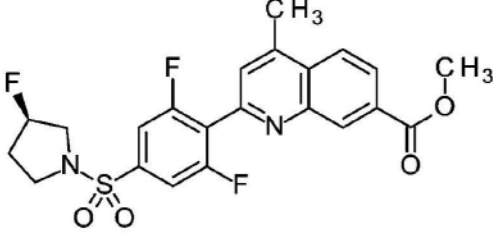
PEx	Str
87	
88	
89	
90	
91	

[0544] [表21]

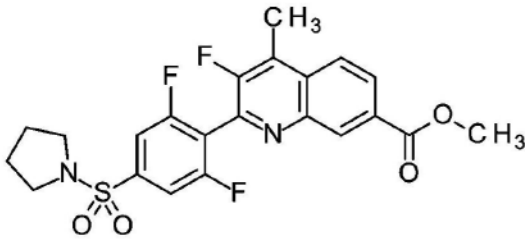

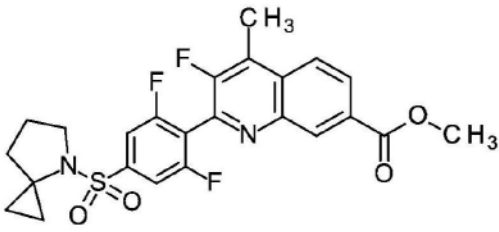
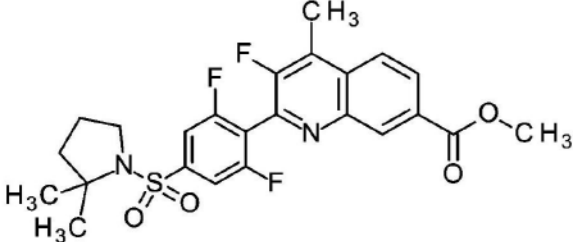
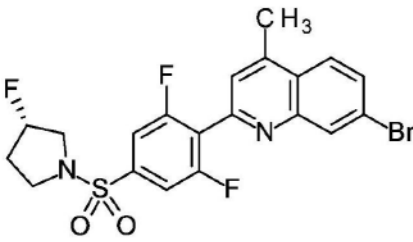
[0545]

PEx	Str
92	
93	
94	
95	
96	

[0546] [表22]

PEx	Str
97	 <chem>Cc1c(C(=O)OC)ccc2nc(C#N)c(cc12)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CC(F)C4</chem>
98	 <chem>Cc1c(Cl)ccc2nc(C#N)c(cc12)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CC(F)C4</chem>
99	[0547]  <chem>Cc1c(Br)ccc2nc(C#N)c(cc12)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4CC(F)C4</chem>
100	 <chem>Cc1c(C(=O)OC)ccc2nc(C#N)c(cc12)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4C(F)C(F)C4</chem>
101	 <chem>Cc1c(C(=O)OC)ccc2nc(C#N)c(cc12)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N4C(F)C(C)C4</chem>

[0548] [表23]

PEX	Str
102	
103	
[0549] 104	
105	
106	

[0550] [表24]

[0551]

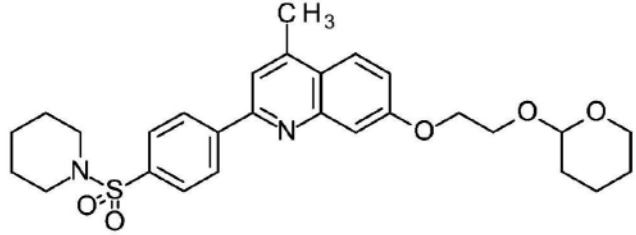
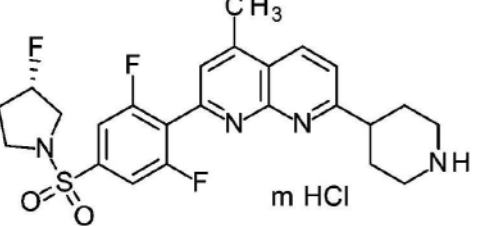
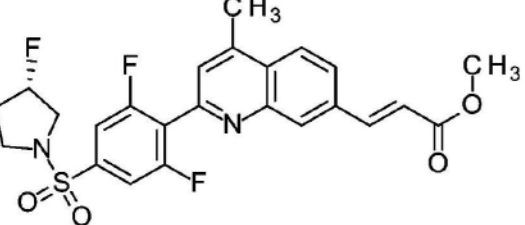
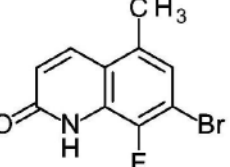
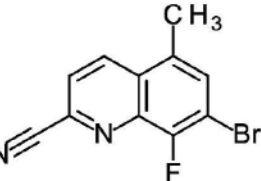
PEX	Str
107	 <chem>Cc1nc2cc(C(=O)OC)nc2n1-c1cc(F)c(S(=O)(=O)N2CC[C@H]2)cc1F</chem>
108	 <chem>Cc1nc2cc(C(=O)OC)nc2n1-c1cc(F)c(S(=O)(=O)N2CC[C@@H](F)CC2)cc1F</chem>
109	 <chem>CCOC(=O)CCc1ccc2nc(C)c3cc(C(=O)OC)nc3n2-c1c(F)c(S(=O)(=O)N4CC[C@H]4)cc1F</chem>
110	 <chem>Cc1nc2cc(C(=O)OC)nc2n1-c1cc(COC)cc(S(=O)(=O)N2CC[C@H](F)C2)c1</chem>
111	 <chem>CCOP(=O)(OCC)C(F)C(=O)Nc1ccc(Br)cc1C(=O)C</chem>

[0552] [表25]

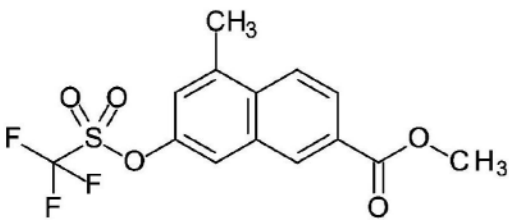
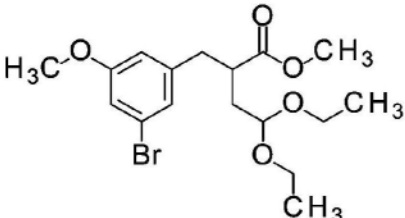
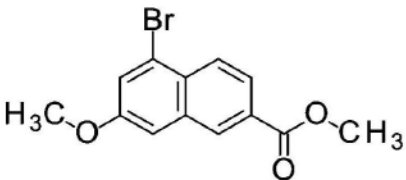
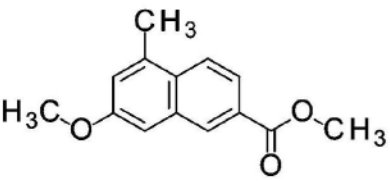
PEX	Str
112	
113	
114	
115	
116	

[0553]

[0554] [表26]

PEX	Str
117	
118	
[0555] 119	
120	
121	

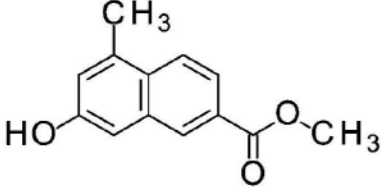
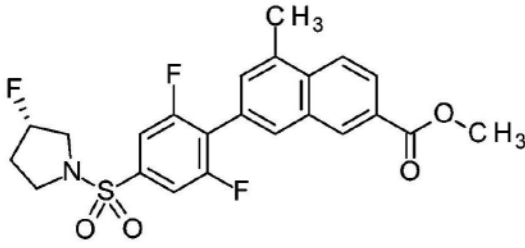
[0556] [表27]

PEX	Str
122	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)cc(C)c(S(=O)(=O)C(F)(F)F)c2</chem>
123	 <chem>COc1ccc2c(c1)cc(C(COC(=O)C)OCC)cc2Br</chem>
124	 <chem>COc1ccc2c(c1)cc(Br)cc2C(=O)OC</chem>
125	 <chem>COc1ccc2c(c1)cc(C)c(C(=O)OC)c2</chem>

[0557]

[0558] [表28]

[0559]

PEx	Str
126	 <chem>CC(=O)Oc1ccc2cc(O)c(C)cc2c1</chem>
127	 <chem>CC(=O)Oc1ccc2cc(C)c(C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(F)S(=O)(=O)N4CC(F)C4)c12</chem>

[0560] [表29]

[0561]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
1	P1	ESI-; 313.1
2	P2	ESI+; 454.1
3	P3	ESI+; 606.2
4	P4	ESI+; 625.3
5	P5	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1.32 (12H, s), 1.73–1.99 (4H, m), 2.93–2.99 (2H, m), 3.05–3.12 (2H, m), 4.66–4.83 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.4, 1.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.7, 1.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.0, 5.8 Hz).
6	P6	ESI+; 454.3
7	P7	ESI+; 394.2
8	P8	ESI+; 368.1
9	P9	ESI+; 526.2
10	P10	ESI+; 436.2
11	P11	ESI+; 304.0
12	P12	ESI+; 358.0
13	P13	ESI+; 483.1
14	P14	ESI+; 479.2
15	P15	ESI+; 236.1
16	P16	ESI+; 303.0 [M+Na] +
17	P17	ESI+; 390.1
18	P18	ESI+; 236.1
19	P19	ESI+; 455.1
20	P20	ESI+; 481.1
21	P21	ESI+; 453.1
22	P22	ESI+; 476.1

[0562] [表30]

[0563]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
23	P23	ESI+; 478.2
24	P24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.53 (9H, s), 1.89–2.08 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.33–3.45 (2H, m), 3.50–3.68 (4H, m), 3.80–3.95 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.11–5.28 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.8, 6.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.84–7.90 (2H, m), 8.35 (1H, t, J = 7.6 Hz).
25	P25	ESI+; 548.3
26	P26	ESI+; 444.1, 446.1 [M+Na] <sup>+</sup>
27	P27	ESI+; 459.2
28	P28	ESI+; 338.0
29	P29	ESI+; 479.2
30	P30	ESI+; 437.2
31	P31	ESI+; 404.1
32	P32	ESI+; 195.0
33	P33	ESI+; 371.2, 373.2
34	P34	ESI+; 255.1
35	P35	ESI+; 538.2
36	P36	ESI+; 589.3
37	P37	ESI+; 408.2
38	P38	ESI+; 249.0
39	P39	ESI+; 273.9, 275.8
40	P40	ESI+; 365.9
41	P41	ESI+; 465.3
42	P42	ESI+; 497.1
44	E3	ESI+; 645.6
45	E3	ESI+; 621.3

[0564] [表31]

[0565]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
46	E3	ESI+; 622.3
47	E3	ESI+; 621.2
48	E3	ESI+; 608.4
49	E3	ESI+; 440.2
50	E3	ESI+; 617.4
51	E8	ESI+; 284.0
52	P1	ESI-; 295.0
53	P1	ESI-; 301.9, 303.9
54	P2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.93–2.10 (1H, m), 2.16–2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.34–3.45 (1H, m), 3.50–3.70 (3H, m), 5.10–5.30 (1H, m), 7.68–7.74 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.36 (1H, t, J = 8.0 Hz).
55	P2	ESI+; 482.9
56	P2	ESI+; 474.1, 476.1
57	P2	ESI+; 383.3
58	P2	ESI+; 437.1, 439.1
59	P2	ESI+; 413.1, 415.1
60	P2	ESI+; 401.2, 403.2
61	P2	ESI+; 458.1
62	P3	ESI+; 560.3
63	P3	ESI+; 568.3
64	P4	ESI+; 591.2
65	P4	ESI+; 432.2

[0566]

[表32]

[0567]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
66	P5	1H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.38 (12H, s), 1.89 - 2.04 (1H, m), 2.07 - 2.25 (1H, m), 3.25 - 3.32 (1H, m), 3.44 - 3.57 (3H, m), 5.05 - 5.28 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz).
67	P5	ESI+; 370.2
68	P6	ESI+; 295.1
69	P6	ESI+; 488.3
70	P7	ESI+; 423.2, 425.2
71	P7	ESI+; 376.2
72	P7	ESI+; 383.2
73	P7	ESI+; 543.3
74	P7	ESI+; 405.1
75	P8	ESI+; 389.8
76	P8	ESI+; 388.0
77	P8	ESI+; 372.0
78	P8	ESI+; 327.0
79	P9	ESI+; 508.1
80	P9	ESI+; 515.2
81	P10	ESI+; 447.3
82	P10	ESI+; 425.2
83	P10	ESI+; 461.3
84	P10	ESI+; 418.2
85	P10	ESI+; 425.2
86	P12	ESI+; 328.0
87	P12	ESI+; 324.0
88	P12	ESI+; 342.0

[0568]

[表33]

[0569]

PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
89	P13	ESI+; 465.2
90	P13	ESI+; 477.2
91	P13	ESI+; 477.2
92	P12	ESI+; 352.1
93	P12	ESI+; 346.0

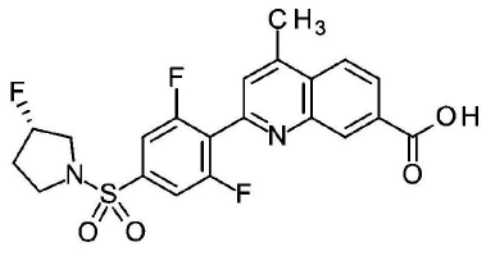
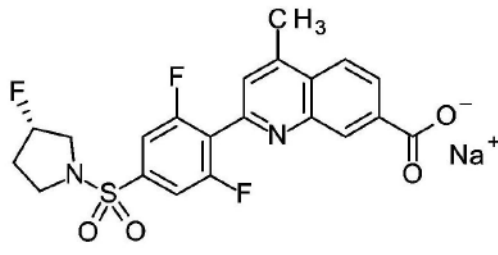
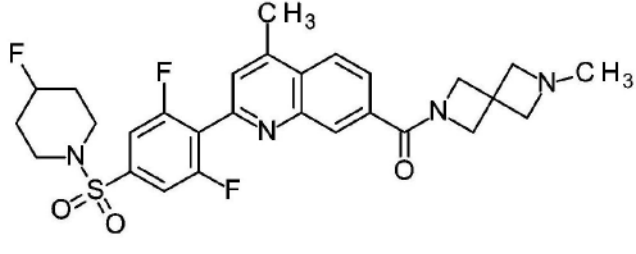
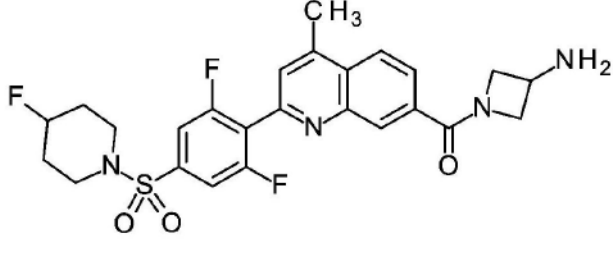
94	P13	ESI+;459.2
95	P13	ESI+;463.2
96	P13	ESI+;459.2
97	P13	ESI+;454.3
98	P13	ESI+;442.1,444.0
99	P13	ESI+;503.0,505.0
100	P13	ESI+;447.2
101	P13	ESI+;465.3
102	P13	ESI+;465.2
103	P13	ESI+;479.1
104	P13	ESI+;491.2
105	P13	ESI+;493.2
106	P13	ESI+;487.0
107	P13	ESI+;466.1
108	P13	ESI+;480.2
109	P14	ESI+;507.2
110	P110	ESI+;473.2
111	P17	ESI+;412.0
112	P18	ESI+;258.0
113	P23	ESI+;608.3
114	P23	ESI+;562.3

[0570] [表34]

[0571]

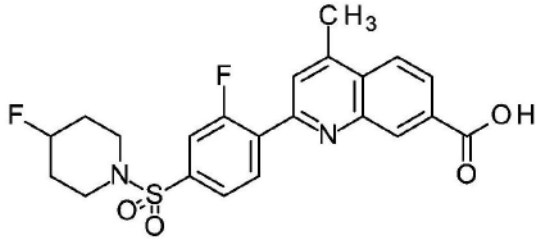
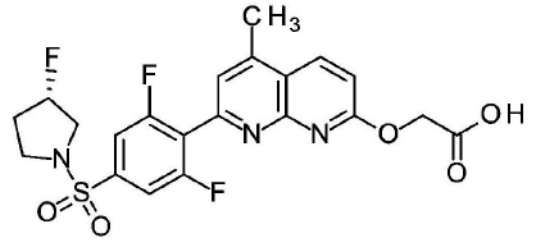
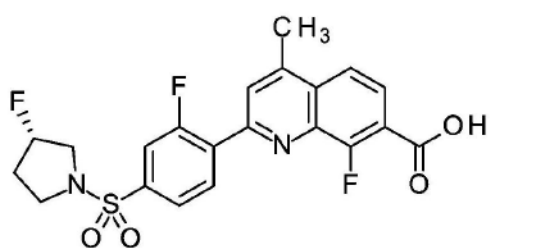
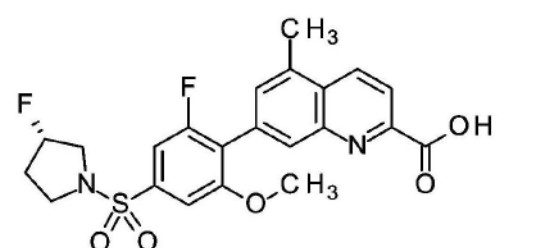
PE <sub>x</sub>	PSyn	DAT
115	P23	ESI+;591.3
116	P25	ESI+;519.3
117	P25	ESI+;511.4
118	E13	ESI+;491.2
119	P29	ESI+;491.2
120	P120	ESI+;256.0
121	P38	ESI+;265.0
122	P8	ESI+;349.3
123	P123	ESI+;413.2[M+Na] <sup>+</sup>
124	P124	ESI+;295.1,297.1
125	P125	ESI+;231.2
126	P126	ESI+;217.2
127	P127	ESI+;464.4

[0572] [表35]

Ex	Str
1	
2	
3	
4	

[0573]

[0574] [表36]

Ex	Str
5	
6	
7	
8	

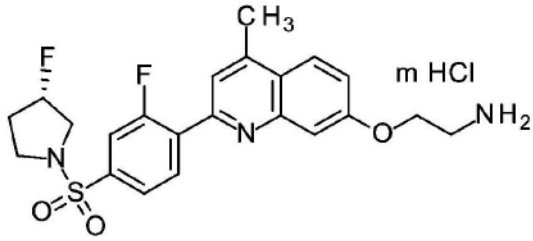
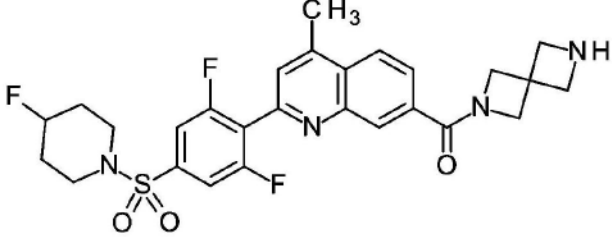
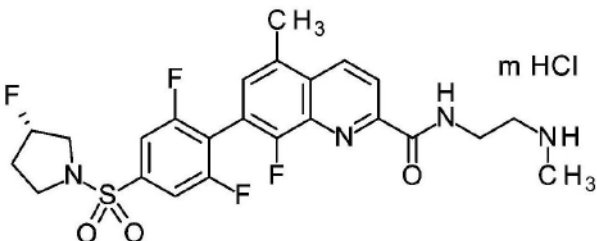
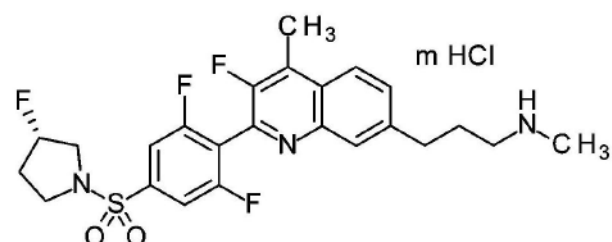
[0575]

[0576] [表37]

Ex	Str
9	
10	
11	
12	

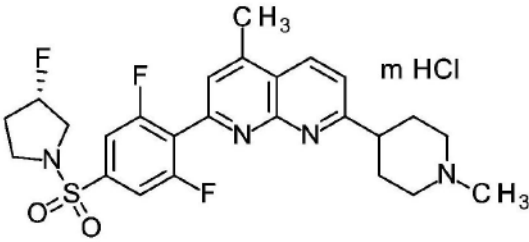
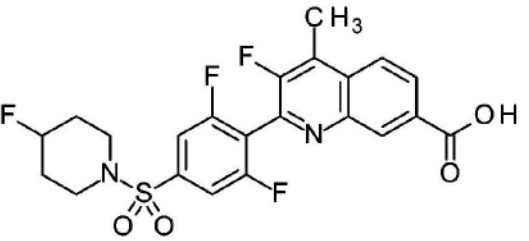
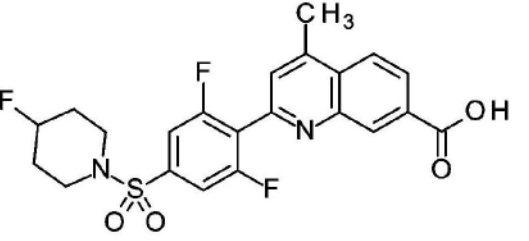
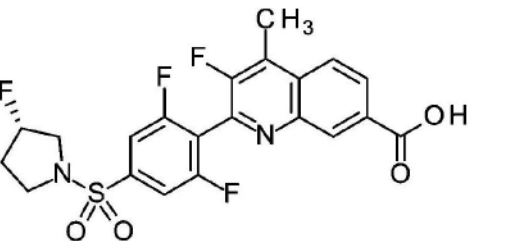
[0577]

[0578] [表38]

Ex	Str
13	
14	
15	
16	

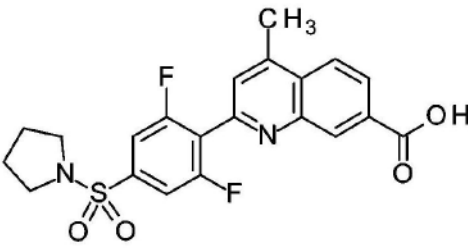
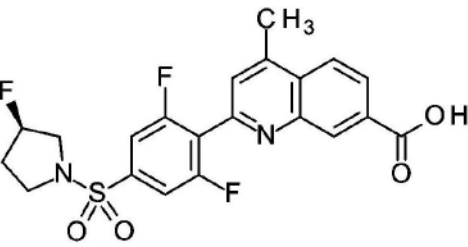
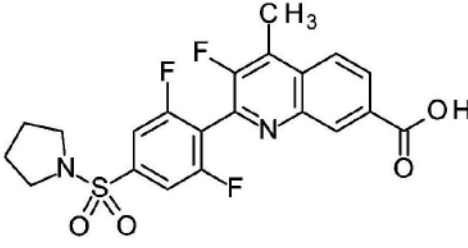
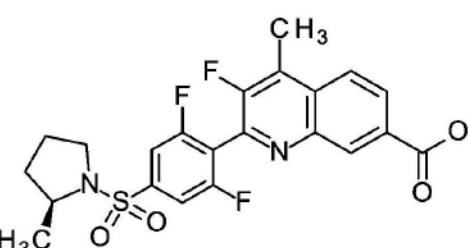
[0579]

[0580] [表39]

Ex	Str
17	
18	
19	
20	

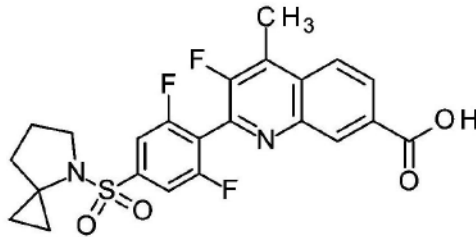
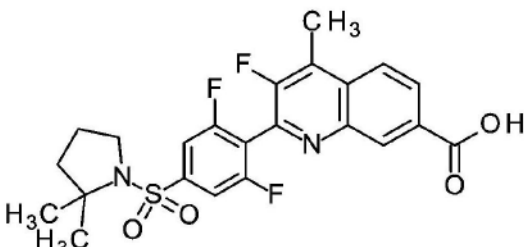
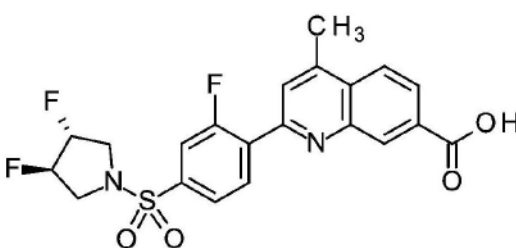
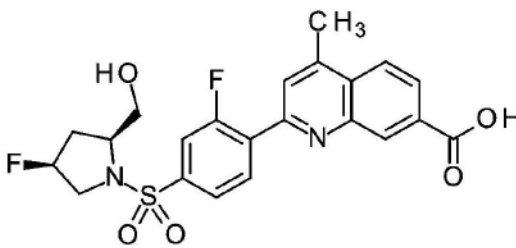
[0581]

[0582] [表40]

Ex	Str
21	
22	
23	
24	

[0583]

[0584] [表41]

Ex	Str
25	
26	
27	
28	

[0585]

[0586] [表42]

Ex	Str
29	<p style="text-align: center;">*</p> <p><chem>COC(=O)C1CC(F)N1S(=O)(=O)c2ccc(F)c(c2)c3nc4ccc(C)cc4c3C(=O)O</chem></p>
30	<p><chem>C#Nc1ccc(S(=O)(=O)N2CC(F)C2)c(c1)c3nc4ccc(C)cc4c3C(=O)O</chem></p>
31	<p><chem>OCc1ccc(S(=O)(=O)N2CC(F)C2)c(c1)c3nc4ccc(C)cc4c3C(=O)O</chem></p>
32	<p><chem>COCc1ccc(S(=O)(=O)N2CC(F)C2)c(c1)c3nc4ccc(C)cc4c3C(=O)O</chem></p>

[0587]

[0588] [表43]

Ex	Str
33	 <chem>Cc1ccc2nc3cc(ccc3n2)C(=O)O.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CC(F)CC2.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)F</chem>
34	 <chem>CCC(=O)O.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CC(F)CC2.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)F</chem>
35	 <chem>C=CC(=O)O.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CC(F)CC2.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)F</chem>
36	 <chem>C1CCC(CC1)C(=O)O.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)S(=O)(=O)N2CC(F)CC2.C1=CC=C(C=C1)C(F)=C(C=C1)F</chem>

[0589]

[0590] [表44]

Ex	Str
37	 <chem>Cc1nc2ccc(cc12)C(=O)Oc3cc(F)c(cc3F)S(=O)(=O)N4C[C@H](F)C4</chem>
38	 <chem>Cc1nc2ccc(cc12)C(=O)Oc3cc(F)c(cc3F)S(=O)(=O)N4CC(F)CC4</chem>
39	 <chem>Cc1nc2ccc(cc12)C(=O)Oc3cc(F)c(cc3F)S(=O)(=O)N4C[C@@H](F)C4</chem>
40	 <chem>Cc1nc2ccc(cc12)C(=O)Oc3ccc(F)cc3S(=O)(=O)N4C[C@H](F)C4</chem>

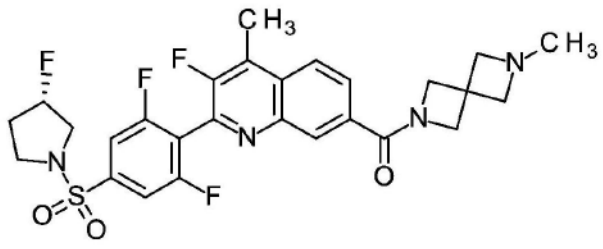
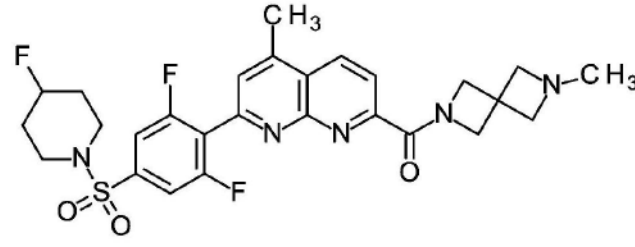
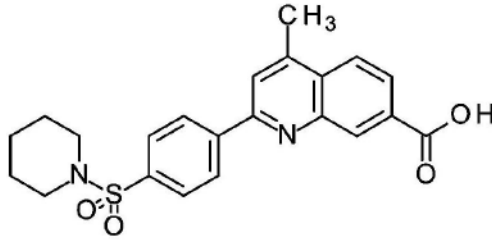
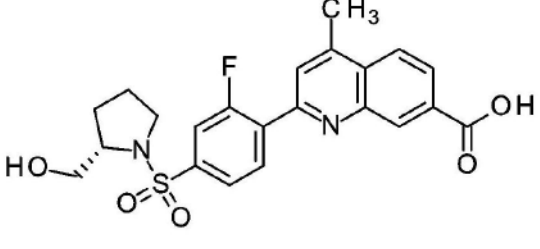
[0591]

[0592] [表45]

Ex	Str
41	 <chem>CN1CCNC1C(=O)c2ccc3c(c2)n(c3)c4cc(F)c(cc4F)S(=O)(=O)N5CCN(C)CC5</chem>
42	 <chem>CN1CC2CCN1C2C(=O)c3ccc4c(c3)n(c4)c5cc(F)c(cc5F)S(=O)(=O)N6CCN(F)C6</chem>
43	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc2c(c1)n(c2)c3cc(F)c(cc3F)S(=O)(=O)N4CCN(F)C4</chem>
44	 <chem>CN1CC2CCN1C2C(=O)c3ccc4c(c3)n(c4)c5cc(F)c(cc5F)S(=O)(=O)N6CCN(F)CC6</chem>

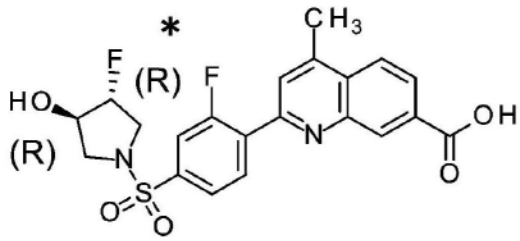
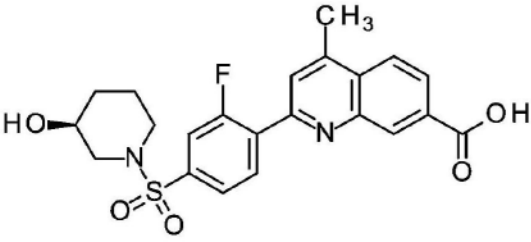
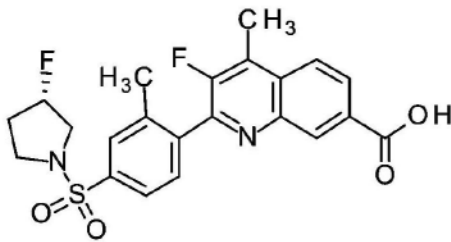
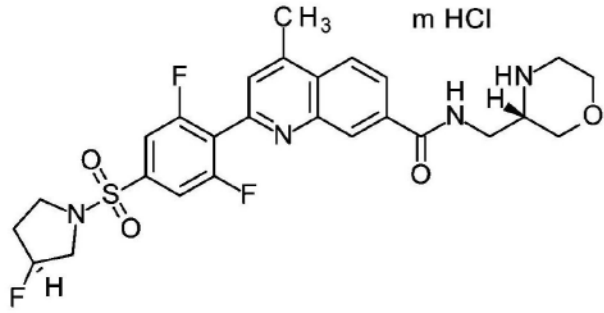
[0593]

[0594] [表46]

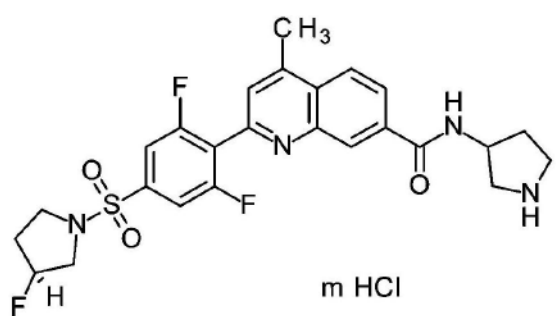
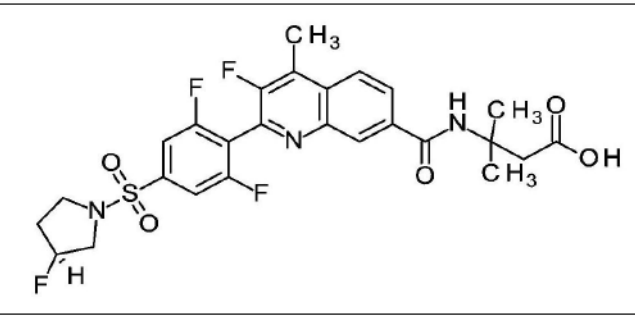
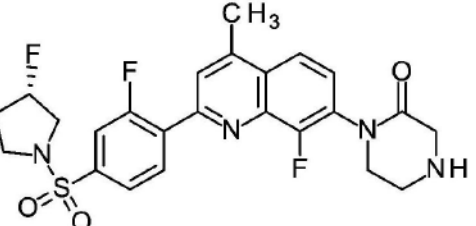
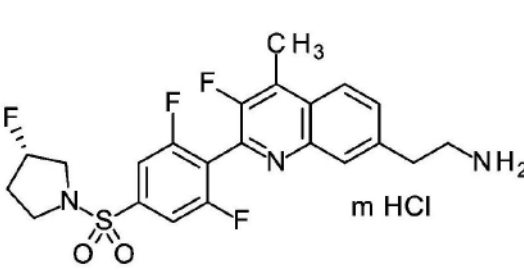
Ex	Str
45	
46	
47	
48	

[0595]

[0596] [表47]

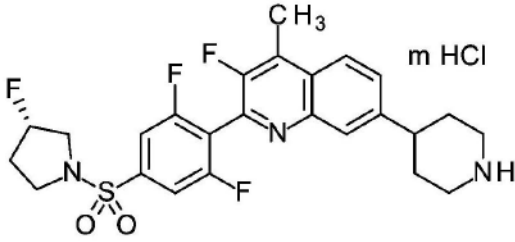
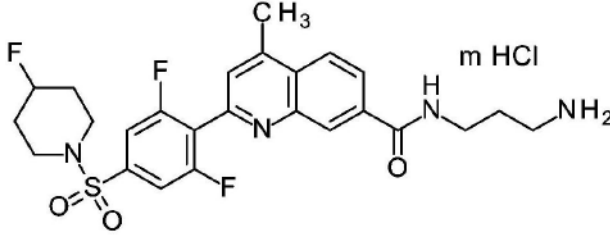
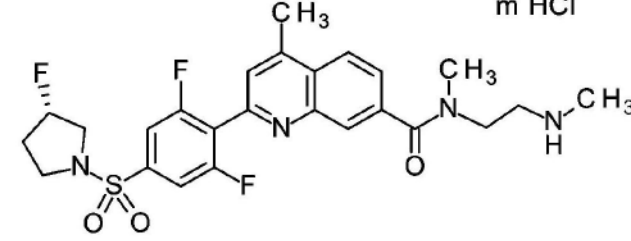
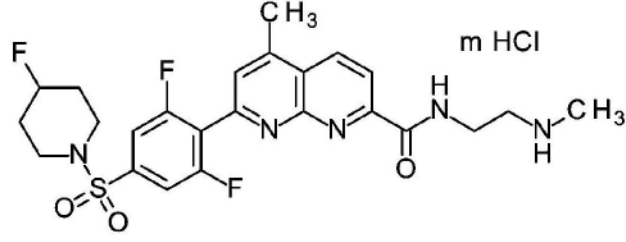
Ex	Str
49	
50	
51	
52	

[0597] [表48]

Ex	Str
53	 <p>m HCl</p>
54	 <p>m HCl</p>
55	 <p>m HCl</p>
56	 <p>m HCl</p>

[0599]

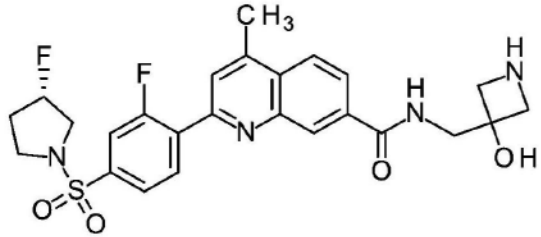
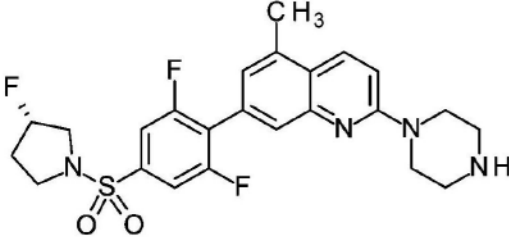
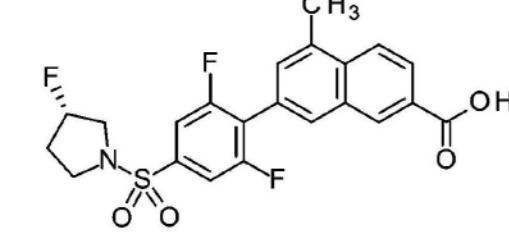
[0600] [表49]

Ex	Str
57	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>
58	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>
59	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>
60	 <p style="text-align: right;">m HCl</p>

[0601]

[0602] [表50]



Ex	Str
65	 <chem>Cc1ccc2nc(cc12)C(=O)NCC3OC3c4ccc(cc4)S(=O)(=O)N5CC(F)C5</chem>
66	<p>[0605]</p>  <chem>Cc1ccc2nc(cc12)N3CCNCC3c4cc(F)c(F)cc4S(=O)(=O)N5CC(F)C5</chem>
67	 <chem>Cc1ccc2nc(cc12)C(=O)Oc3cc(F)c(F)cc3S(=O)(=O)N4CC(F)C4</chem>

[0606] [表52]

[0607]

Ex	Syn	DAT
1	E1	ESI+; 451.3 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.95–2.20 (2H, m), 2.77–2.82 (3H, m), 3.15–3.72 (4H, m), 5.21–5.36 (1H, m), 7.73–7.82 (3H, m), 8.18 (1H, dd, <i>J</i> =8.7, 1.8 Hz), 8.25–8.32 (1H, m), 8.58 (1H, s), 13.15–13.64 (1H, m)
2	E2	ESI+; 451.1 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.95–2.21 (2H, m), 2.73–2.76 (3H, m), 3.19–3.41 (1H, m), 3.41–3.58 (2H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 5.20–5.37 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.71–7.81 (2H, m), 8.03 (1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz), 8.18 (1H, dd, <i>J</i> =8.6, 1.5 Hz), 8.41 (1H, d, <i>J</i> =1.1 Hz)
3	E3	ESI+; 559.4 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.78–1.89 (2H, m), 1.89–2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.76–2.81 (3H, m), 3.05–3.44 (8H, m), 4.17 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.72–4.90 (1H, m), 7.70–7.77 (3H, m), 7.91 (1H, dd, <i>J</i> =8.7, 1.7 Hz), 8.23 (1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz), 8.26 (1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz)
4	E4	ESI+; 519.3 1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.74–2.04 (4H, m), 2.04–2.30 (2H, m), 2.74–2.83 (3H, m), 3.06–3.37 (4H, m), 3.68–3.81 (2H, m), 3.91–4.03 (1H, m), 4.19–4.34 (1H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 4.73–4.88 (1H, m), 7.67–7.80 (3H, m), 7.91 (1H, dd, <i>J</i> =8.7, 1.7 Hz), 8.21 (1H, d, <i>J</i> =1.4 Hz), 8.26 (1H, d, <i>J</i> =8.7 Hz)
5	E5	ESI+; 447.2
6	E6	ESI+; 482.1
7	E7	ESI+; 451.2
8	E8	ESI+; 463.1
9	E9	ESI+; 536.2
10	E10	ESI+; 507.2

[0608] [表53]

[0609]

Ex	Syn	DAT
11	E11	ESI+; 566.2
12	E12	ESI+; 537.2
13	E13	ESI+; 448.2
14	E14	ESI+; 545.2
15	E15	ESI+; 525.2
16	E16	ESI+; 496.2
17	E17	ESI+; 505.3
18	E18	ESI+; 483.1 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1.76–1.89 (2H, m), 1.89–2.05 (2H, m), 2.73 (3H, d, J=2.1 Hz), 3.09–3.52 (4H, m), 4.71–4.91 (1H, m), 7.77 - 7.84 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.62 (1H, d, J=1.4 Hz), 13.48 (1H, brs)
19	E19	ESI+; 465.2 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1.77–1.89 (2H, m), 1.89–2.04 (2H, m), 2.75–2.86 (3H, m), 3.02–3.54 (4H, m), 4.71–4.91 (1H, m), 7.70–7.76 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=8.7, 1.7 Hz), 8.28–8.34 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=1.5 Hz), 12.83 - 13.95 (1H, m)
20	E20	ESI+; 469.2 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ ppm 1.95–2.20 (2H, m), 2.73 (3H, d, J=2.1 Hz), 3.19–3.44 (1H, m), 3.44–3.59 (2H, m), 3.62–3.76 (1H, m), 5.19–5.38 (1H, m), 7.86 (2H, d, J=6.6 Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.7, 1.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.61 (1H, d, J=1.4 Hz), 13.47 (1H, brs)
21	E1	ESI+; 433.3
22	E1	ESI+; 451.2
23	E1	ESI+; 451.2
24	E1	ESI+; 465.2

[0610]

[表54]

[0611]

Ex	syn	DAT
25	E1	ESI+; 477.2
26	E1	ESI+; 479.2
27	E1	ESI+; 451.2
28	E1	ESI+; 463.2
29	E1	ESI+; 463.2
30	E1	ESI+; 440.3

31	E1	ESI+;445.2
32	E1	ESI+;459.2
33	E1	ESI+;465.2
34	E1	ESI+;479.2
35	E1	ESI+;477.2
36	E1	ESI+;532.4
37	E1	ESI+;534.2
38	E1	ESI+;466.2
39	E1	ESI+;452.2
40	E5	ESI+;433.2
41	E3	ESI+;533.4
42	E3	ESI+;545.3
43	E3	ESI+;521.3
44	E3	ESI+;577.3
45	E3	ESI+;563.3
46	E3	ESI+;560.2
47	E5	ESI+;411.2
48	E5	ESI+;445.2
49	E5	ESI+;449.2
50	E5	ESI+;445.2

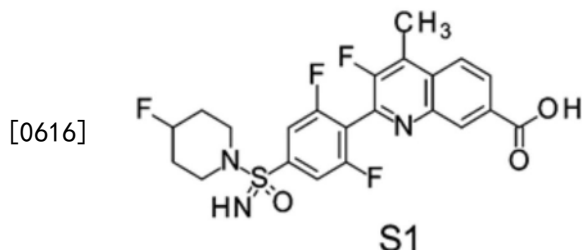
[0612] [表55]

[0613]

Ex	Syn	DAT
51	E7	ESI+;447.2
52	E10	ESI+;549.2
53	E10	ESI+;519.2
54	E11	ESI+;568.3
55	E13	ESI+;505.3
56	E13	ESI+;468.2
57	E13	ESI+;508.2
58	E13	ESI+;521.2
59	E13	ESI+;521.2
60	E13	ESI+;522.3
61	E13	ESI+;508.2
62	E13	ESI+;489.2
63	E13	ESI+;427.3
64	E13	ESI+;479.3
65	E14	ESI+;517.3
66	E14	ESI+;491.2
67	E1	ESI+;450.3

[0614] 除了本发明之外,化合物S1可以通过上述制备方法和实施例,磺酰亚胺化合物的合成方法(参见Organic.Letters,22:第2702-2706页(2020)的支持信息),对于本领域技术人员来说显而易见的方法或者其修改形式来产生,并且可以有预期具有诱导胆碱受体簇集的作用并用于预防和/或治疗神经肌肉疾病。

[0615] [化学18]



[0617] 虽然已经参考本发明的具体实施方式详细描述了本发明,但是对本领域技术人员显而易见的是,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明进行各种变动和修改。本文引用的所有参考文献通过引用全文纳入本文。本申请基于2021年12月27日提交的第PCT/CN2021/141500号国际申请,其完整内容通过引用纳入本文。

[0618] 工业适用性

[0619] 式(I)的化合物或其盐具有诱导乙酰胆碱受体簇集的作用,并且可用作预防和/或治疗神经肌肉疾病的制剂。

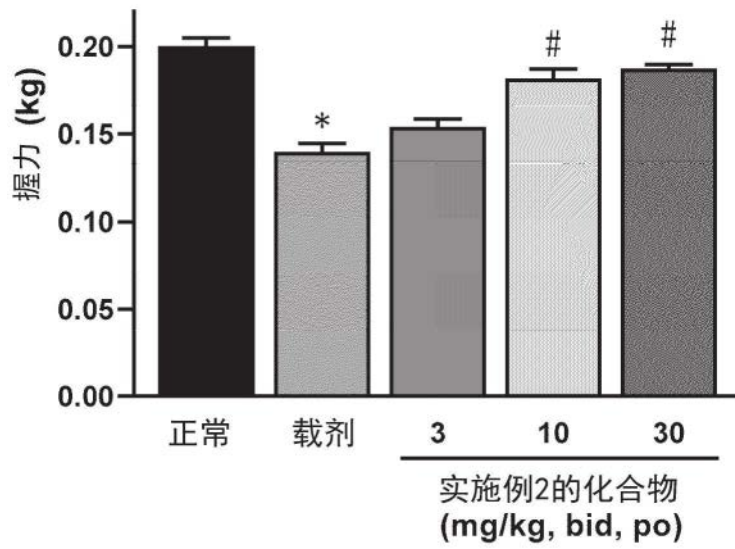


图1

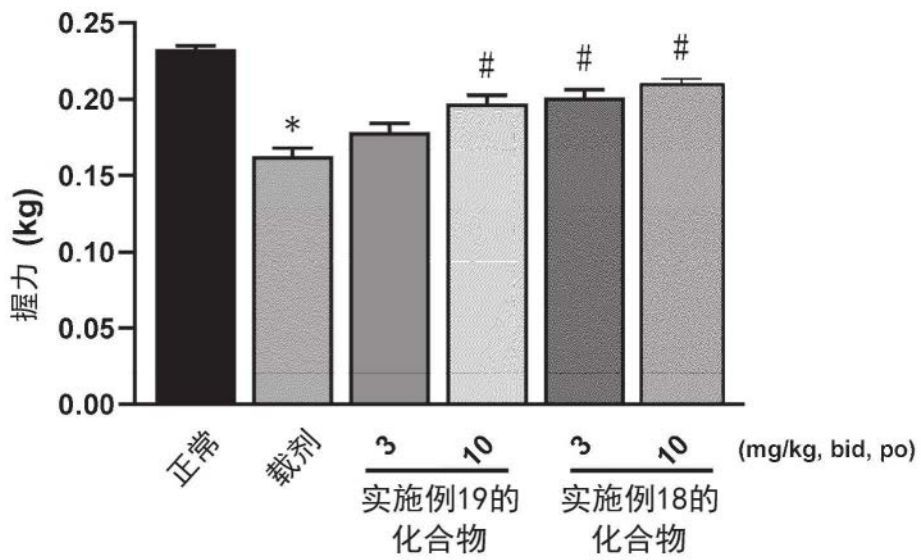


图2