



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073732 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480014090. 8

(22) 申请日 2014. 03. 11

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2013/072578 2013. 03. 14 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/054642 2014. 03. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/139981 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 约翰内斯·埃比 库尔特·阿姆雷因

佰努瓦·霍恩斯普格 贝恩德·库恩

汉斯·P·梅尔基

亚历山大·V·迈韦格 谭雪菲

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

代理人 贺卫国 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

A61K 31/4704(2006. 01)

A61P 5/42(2006. 01)

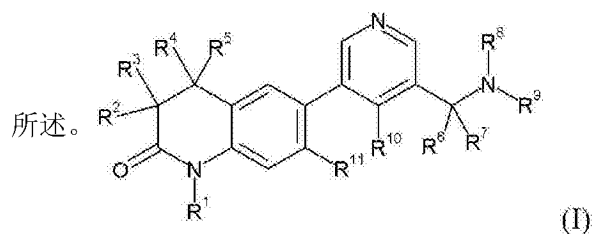
权利要求书4页 说明书37页

### (54) 发明名称

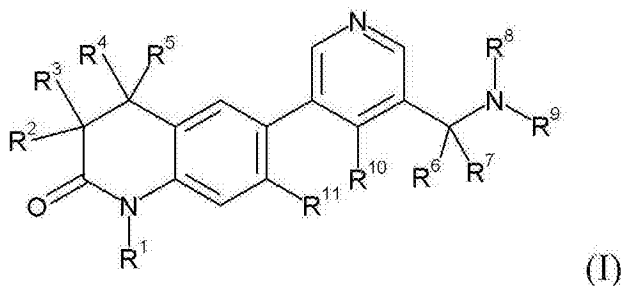
用作醛固酮合酶抑制剂的二氢喹啉-2-酮衍生物

### (57) 摘要

本发明提供具有通式 (I) 的新型化合物, 包括所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  如本文



## 1. 式 (I) 的化合物



其中

R<sup>1</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

R<sup>2</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

R<sup>3</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

R<sup>4</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

或 R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>与它们所连接的碳原子一起形成双键；

R<sup>5</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

R<sup>6</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

R<sup>7</sup>是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

或 R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>与它们所连接的碳原子一起形成环烷基；

R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基,所述杂芳基被氧代取代基和一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基和卤代环烷基的取代基取代；

R<sup>10</sup>是 H、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

R<sup>11</sup>是 H、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

或药用盐或酯。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R<sup>1</sup>是烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 R<sup>2</sup>是 H。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>3</sup>是 H。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>4</sup>是 H。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>5</sup>是 H。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>6</sup>是 H。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>7</sup>是 H。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基,所述杂芳基被氧代取代基和一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基和卤代烷基的取代基取代。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与它们所连接的氮原子一起形成取代的 2H-吡啶基、取代的嘧啶基、取代的噻唑基或取代的苯并噻唑基,其中取代的 2H-吡啶基、取代的嘧啶基、取代的噻唑基和取代的苯并噻唑基被氧代取代基和一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基和卤代烷基的取代基取代。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,其中 R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与它们所连接的氮原子一起形成氧代-2H-吡啶基,所述氧代-2H-吡啶基被一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、

烷基和卤代烷基的取代基取代。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成氧代-2H-吡啶基, 所述氧代-2H-吡啶基被一至两个独立地选自 H、卤素和烷基的取代基取代。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成氟-氧代-2H-吡啶基、氯-氧代-2H-吡啶基或甲基-氧代-2H-吡啶基。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物, 其中  $R^{10}$  是 H 或烷基。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物, 其中  $R^{10}$  是烷基。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物, 其中  $R^{11}$  是 H 或卤素。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物, 其中  $R^{11}$  是卤素。

18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物, 所述化合物选自:

1-甲基-6-[5-(2-氧代-苯并噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

6-[5-(5-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(2-氧代-噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

6-[5-(3-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

6-[5-(3-氟-2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

6-[5-(5-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(2-氧代-3-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(2-甲基-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-甲基-6-[5-(2-氧代-2H-嘧啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

1-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-甲腈;

1-甲基-6-[5-(2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二

氢-1H-喹啉-2-酮；

1-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-甲腈；

6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(6-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-1-甲基-6-[5-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(5-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-1-甲基-6-[4-甲基-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-6-[5-(6-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

和其药用盐。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，所述化合物选自：

1-甲基-6-[5-(2-氧代-苯并噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

7-氟-1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

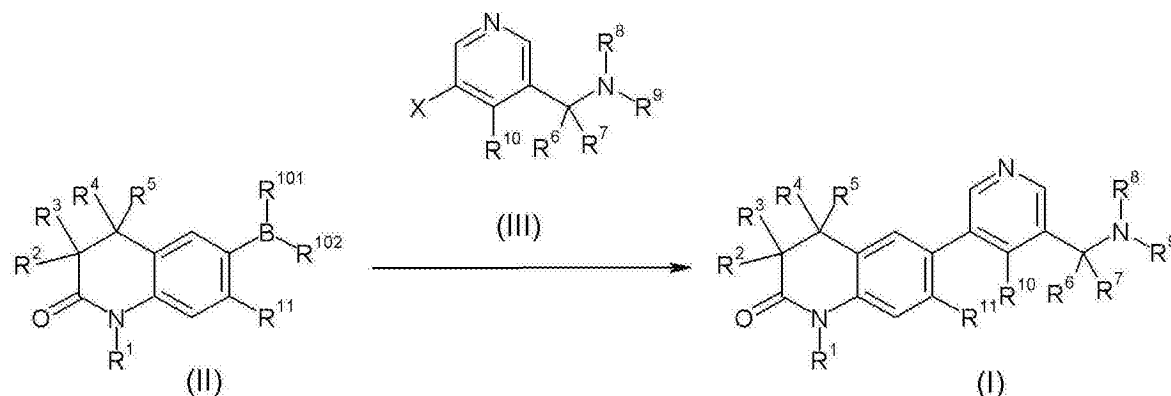
7-氟-1-甲基-6-[4-甲基-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮；

和其药用盐。

20. 一种制备根据权利要求1至19任一项所述的式(I)的化合物的方法，所述方法包

括式 (II) 的化合物在式 (III) 的化合物的存在下的反应；



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和 A 如上文所定义， $R^{101}$  和  $R^{102}$  独立地选自烷基和环烷基，或  $R^{101}$  和  $R^{102}$  与它们所连接的硼原子一起形成环戊硼烷，并且 X 是卤素或三氟甲磺酸酯。

21. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物，所述化合物用作治疗活性物质。

22. 一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

23. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物用于治疗或预防以下疾病的用途：慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮过多症和库欣综合征。

24. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物，所述化合物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮过多症和库欣综合征。

25. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮过多症和库欣综合征。

26. 一种治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮过多症和库欣综合征的方法，所述方法包括施用有效量的根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物。

27. 根据权利要求 20 所述的方法制备的根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物。

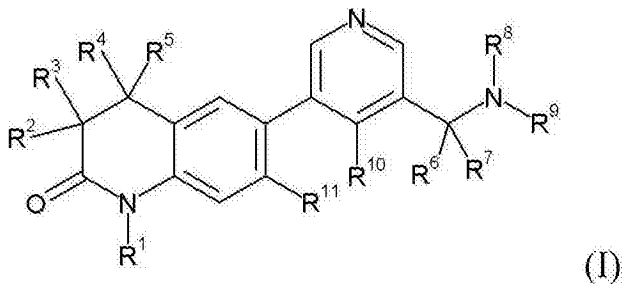
28. 如上文所述的本发明。

## 用作醛固酮合酶抑制剂的二氢喹啉-2-酮衍生物

[0001] 本发明涉及可用于在哺乳动物中治疗或预防的有机化合物,并特别地涉及用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭 (congestive heart failure)、高血压 (hypertension)、原发性醛固酮过多症 (primary aldosteronism) 和库欣综合征 (Cushing syndrom) 的醛固酮合酶 (CYP11B2 或 CYP11B1) 抑制剂。

[0002] 本发明提供式 (I) 的新型化合物

[0003]



[0004] 其中

[0005] R¹是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0006] R²是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0007] R³是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0008] R⁴是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0009] 或 R³和 R⁴与它们所连接的碳原子一起形成双键；

[0010] R⁵是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0011] R⁶是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0012] R⁷是 H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0013] 或 R⁶和 R⁷与它们所连接的碳原子一起形成环烷基；

[0014] R⁸和 R⁹与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基,所述杂芳基被氧代取代基和一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基和卤代环烷基的取代基取代；

[0015] R¹⁰是 H、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0016] R¹¹是 H、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0017] 或药用盐或酯。

[0018] 本文中发明人描述醛固酮合酶的抑制剂,其具有保护使不受由绝对或相对过量的醛固酮导致的器官 / 组织损害的潜能。高血压侵袭发达国家中约 20% 的成人人口。在 60 岁以上的人群中,该百分比升高至高于 60%。高血压患者显示升高的其他生理学上并发症的风险,所述并发症包括卒中、心肌梗死、心房纤维性颤动、心力衰竭、外周血管病和肾损伤。肾素血管紧张素醛固酮系统是这样一种途径,其已关联于高血压,体积和盐分平衡,并且新近关联于在心力衰竭或肾病的晚期阶段直接贡献于末梢器官损害。ACE 抑制剂和血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 被成功用于提高患者生命的持续时间和质量。这些药物没有产生最大的保护。在较大数量的患者中,ACE 和 ARB 导致所谓的醛固酮突破,即这样一种现象,其中醛固酮水平在首先初始下降后,返回病理水平。已经显示不适宜地升高的醛固酮水平

(涉及盐分摄入 / 水平) 的有害结果可以通过用盐皮质激素受体拮抗物的醛固酮阻断而最小化。预期醛固酮合成的直接抑制提供甚至更好的保护, 因为其还将减少醛固酮的非基因组影响。

[0019] 醛固酮对 Na/K 输送的影响导致增加的钠和水的重吸收和肾脏中钾的分泌。总体上这导致增加的血量和因而增加的血压。其在调节肾钠重吸收中的作用以外, 醛固酮可以对肾脏, 心脏和血管系统, 特别是在“高钠”情况下施加有害影响。已经显示: 在这种情况下, 醛固酮导致增加的氧化应激, 其最终可能贡献于器官损害。醛固酮注入到肾损害的大鼠(通过高盐分处理或通过单侧肾切除术) 中诱导对肾脏的广泛损伤, 包括肾小球扩增, 足细胞损伤, 间质性炎, 肾小球膜细胞增殖和纤维化, 其由蛋白尿反映。更特别地, 醛固酮显示为增加肾脏中粘附分子 ICAM-1 的表达。ICAM-1 关键性涉及于肾小球炎中。类似地, 醛固酮显示为增加炎性细胞因子如白细胞介素 IL-1b 和 IL-6, MCP-1 和骨桥蛋白的表达。在细胞水平上, 证明了在血管成纤维细胞中, 醛固酮增加 I 型胶原 mRNA 的表达, 所述 I 型胶原 mRNA 是一种纤维化的介质。醛固酮还刺激在大鼠肾小球膜细胞中的 IV 型胶原累积并诱导在平滑肌细胞中的纤溶酶原激活物抑制剂 -1 (PAI-1) 表达。总之, 醛固酮已经作为肾损害中涉及的关键激素出现。醛固酮在介导心血管风险中起到同样重要的作用。

[0020] 存在以下的许多临床前证据: 在各种临床前模型中 MR- 拮抗物(螺内酯和依普利酮) 改善血压, 心脏和肾功能。

[0021] 近来临床前研究凸显了 CYP11B2 对心血管和肾发病率和死亡率的重要贡献。在慢性肾病的大鼠模型(高血管紧张素 II 暴露; 高盐和单侧肾切除术) 中评价了 CYP11B2 抑制剂 FAD286 和 MR 拮抗物螺内酯。血管紧张素 II 和高盐分处理导致蛋白尿, 氮血症, 肾血管肥大, 肾小球损伤, 增加的 PAI-1, 和骨桥蛋白 mRNA 表达, 以及肾小管间质性纤维化。这两种药物都预防这些肾影响并减弱心脏和主动脉内侧肥大。用 FAD286 处理 4 周后, 血浆醛固酮降低, 而螺内酯在处理的 4 和 8 周增加醛固酮。类似地, 仅螺内酯而非 FAD286 在主动脉和心脏中升高血管紧张素 II 和盐分刺激的 PAI-1 mRNA 表达。在其他研究中, CYP11B2 抑制剂 FAD286 在具有试验性心力衰竭的大鼠中改善血压和心血管功能和结构。在相同的研究中, FAD286 显示为改善肾脏功能和形态。

[0022] 向患有原发性醛固酮过多症的患者给药口服活性的 CYP11B2 抑制剂, LCI699, 导致以下结论: 其在患有原发性醛固酮过多症的患者中有效地抑制 CYP11B2, 导致显著更低的循环醛固酮水平, 并且其矫正低钾血症并温和地降低血压。对糖皮质激素轴的影响与化合物的不良选择性和皮质醇合成的潜在抑制一致。将这些数据一并考虑, 支持 CYP11B2 抑制剂可以降低不适宜地高的醛固酮水平的概念。获得相对于 CYP11B1 的良好选择性对于没有对 HPA 轴的不期望的副作用是重要的并将区别不同 CYP11B2 抑制剂。

[0023] 根据式 (I) 的本发明的化合物是 CYP11B2 的有效抑制剂并且相对于 CYP11B1, 对 CYP11B2 呈现提高的选择性。

[0024] 本发明的目的是式 (I) 化合物和它们的上述盐和酯以及它们作为治疗活性物质的用途, 用于制备所述化合物的方法, 中间体, 药物组合物, 含有所述化合物、它们的药用盐或酯的药物, 所述化合物、盐或酯用于治疗或预防疾病的用途, 特别是用于治疗或预防慢性肾病, 充血性心力衰竭, 高血压, 原发性醛固酮过多症和库欣综合征的用途, 以及所述化合物、盐或酯用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防慢性肾病, 充血性心力衰竭, 高

血压,原发性醛固酮过多症和库欣综合征。

[0025] 术语“烷基”表示 1 至 12 个碳原子的单价直链或支链饱和烃基。在特别的实施方案中,烷基具有 1 至 7 个碳原子,并且在更特别的实施方案中具有 1 至 4 个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异-丁基、仲-丁基。并且,特别的烷基包括甲基、乙基、丙基和异丙基。更特别的烷基是甲基。

[0026] 术语“双环体系”表示两个环,其经由公用的单键或双键(稠环双环体系),经由一系列三个以上共用原子(桥接双环体系)或经由共用单一原子(螺双环体系)彼此稠合。双环体系可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。双环体系可以包含选自 N, O 和 S 的杂原子。

[0027] 术语“氰基”表示  $-C \equiv N$  基团。

[0028] 术语“环烷基”表示 3 至 10 个环碳原子的单价饱和单环或双环烃基。在特别的实施方案中,环烷基表示 3 至 8 个环碳原子的单价饱和单环烃基。双环表示由两个具有两个共有碳原子的饱和碳环组成。特别的环烷基是单环的。单环环烷基的实例是环丙基、环丁烷基、环戊基、环己基或环庚基。双环环烷基的实例是双环 [2.2.1] 庚烷基或双环 [2.2.2] 辛烷基。特别的单环环烷基是环丙基、环丁烷基、环戊基和环己基。更特别的单环环烷基是环丙基。

[0029] 术语“卤代烷基”表示烷基,其中烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替。术语“全卤代烷基”表示烷基,其中烷基的所有氢原子都被相同或不同的卤素原子代替。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基和五氟乙基。特别的卤代烷基是三氟甲基。

[0030] 术语“卤代环烷基”表示环烷基,其中环烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替,特别是氟原子代替。卤代环烷基的实例包括氟环丙基、二氟环丙基、氟环丁基和二氟环丁基。

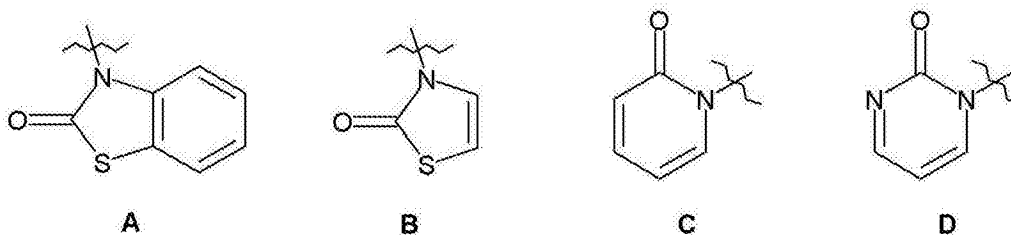
[0031] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换地使用,并且表示氟、氯、溴、或碘。特别的卤素是氯和氟。

[0032] 术语“杂芳基”表示 5 至 12 个环原子的单价芳族杂环单环或双环体系,包含 1, 2, 3 或 4 个选自 N, O 和 S 的杂原子,剩余环原子是碳。杂芳基的实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、氮杂~~草~~基、二氮杂~~草~~基、异噁唑基、苯并呋喃基、异噻唑基、苯并噻吩基、吡啶基、异吡啶基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基和喹喔啉基。特别的杂芳基包括苯并噻唑基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基。更特别的杂芳基是吡啶基。

[0033] 由  $R^8$  和  $R^9$  与它们连接的氮原子一起形成的并且被氧代基团取代的特别的杂芳基是基团 A、B、C 和 D。

[0034]





[0035] 进一步由  $R^8$  和  $R^9$  与它们连接的氮原子一起形成的并且被氧代基团取代的杂芳基是基团 C。

[0036] 术语“氧代”表示 = O 基团。

[0037] “药用酯”表示通式 (I) 的化合物可以在官能团处衍生化以提供衍生物, 所述衍生物能够体内转化回母体化合物。这种化合物的实例包括生理上可接受的和易代谢的酯衍生物, 如甲氧基甲酯, 甲硫基甲酯和新戊酰基氧基甲酯。此外, 类似于易代谢的酯的、能够在体内产生通式 (I) 母体化合物的、通式 (I) 化合物的生理上可接受的任何等同物均在本发明的范围内。

[0038] 术语“保护基”(PG) 表示这样的基团: 在合成化学中与之常规相关的含义中, 选择性地封闭多官能化合物中的反应性位点, 使得化学反应可以在另一未保护的反应性位点选择性进行。保护基可以在适当的时点除去。示例性的保护基为氨基-保护基, 羧基-保护基或羟基-保护基。特别的保护基是叔丁氧基羰基 (Boc), 苄氧基羰基 (Cbz), 苄基甲氧基羰基 (Fmoc) 和苄基 (Bn)。再特别的保护基是叔丁氧基羰基 (Boc) 和苄基甲氧基羰基 (Fmoc)。更特别的保护基是叔丁氧基羰基 (Boc)。

[0039] 缩写  $\mu\text{M}$  表示微摩尔浓度并等同于标记  $\mu\text{M}$ 。

[0040] 式 (I) 化合物可以含有几个非对称中心, 并且可以作为以下形式存在: 光学纯对映体, 对映体的混合物, 如例如外消旋物, 光学纯非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

[0041] 按照 Cahn-Ingold-Prelog Convention, 不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0042] 此外, 本发明实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物及其药用盐或酯, 特别地, 如本文所述的根据式 (I) 的化合物及其药用盐, 更特别地, 如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0043] 本发明的另一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^1$  是烷基。

[0044] 本发明的一个进一步实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是 H。

[0045] 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是 H。

[0046] 本发明的一个进一步实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^4$  是 H。

[0047] 本发明的另一个进一步实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^5$  是 H。

[0048] 本发明的另一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^6$  是 H。

[0049] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  是 H。

[0050] 本发明的一个进一步特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基, 所述杂芳基被氧代取代基和一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基和卤代烷基的取代基取代。

[0051] 本发明的一个更特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成取代的 2H-吡啶基、取代的嘧啶基、取代的噻唑基或取代

的苯并噻唑基,其中取代的 2H-吡啶基、取代的嘧啶基、取代的噻唑基和取代的苯并噻唑基被氧代取代基和一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基和卤代烷基的取代基取代。

[0052] 此外,本发明的一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成氧代-2H-吡啶基,所述氧代-2H-吡啶基被一至三个独立地选自 H、卤素、氰基、烷基和卤代烷基的取代基取代。

[0053] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成氧代-2H-吡啶基,所述氧代-2H-吡啶基被一至两个独立地选自 H、卤素和烷基的取代基取代。

[0054] 本发明的另一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所连接的氮原子一起形成氟-氧代-2H-吡啶基、氯-氧代-2H-吡啶基或甲基-氧代-2H-吡啶基。

[0055] 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^{10}$  是 H 或烷基。

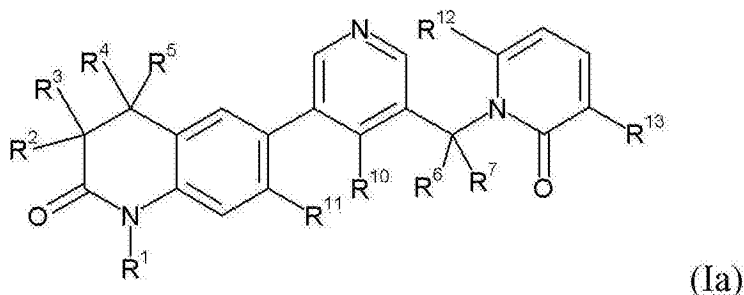
[0056] 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^{10}$  是烷基。

[0057] 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^{11}$  是 H 或卤素。

[0058] 此外,本发明的一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中  $R^{11}$  是卤素。

[0059] 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物,其中所述化合物是式 (Ia) 的并且  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地选自 H、卤素和烷基。

[0060]



[0061] 或其药用盐。

[0062] 本文所述的式 (I) 的化合物的特别实例选自

[0063] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-苯并噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0064] 6-[5-(5-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0065] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0066] 6-[5-(3-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0067] 6-[5-(3-氟-2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0068] 6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0069] 1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0070] 1-甲基-6-[5-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0071] 6-[5-(5-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0072] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0073] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-3-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0074] 1-甲基-6-[5-(2-甲基-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0075] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-2H-嘧啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0076] 1-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-甲腈;

[0077] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0078] 1-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-甲腈;

[0079] 6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0080] 6-[5-(6-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0081] 7-氟-6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0082] 7-氟-1-甲基-6-[5-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0083] 6-[5-(5-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0084] 6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0085] 7-氟-1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0086] 7-氟-1-甲基-6-[4-甲基-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0087] 6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲

基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0088] 7-氟-6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0089] 7-氟-6-[5-(6-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0090] 和其药用盐。

[0091] 本文所述的式(I)的化合物的更特别实例选自

[0092] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-苯并噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0093] 6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0094] 7-氟-1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0095] 7-氟-1-甲基-6-[4-甲基-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0096] 6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;

[0097] 和其药用盐。

[0098] 用于制备如本文所述的式(I)化合物的方法是本发明的一个目标。

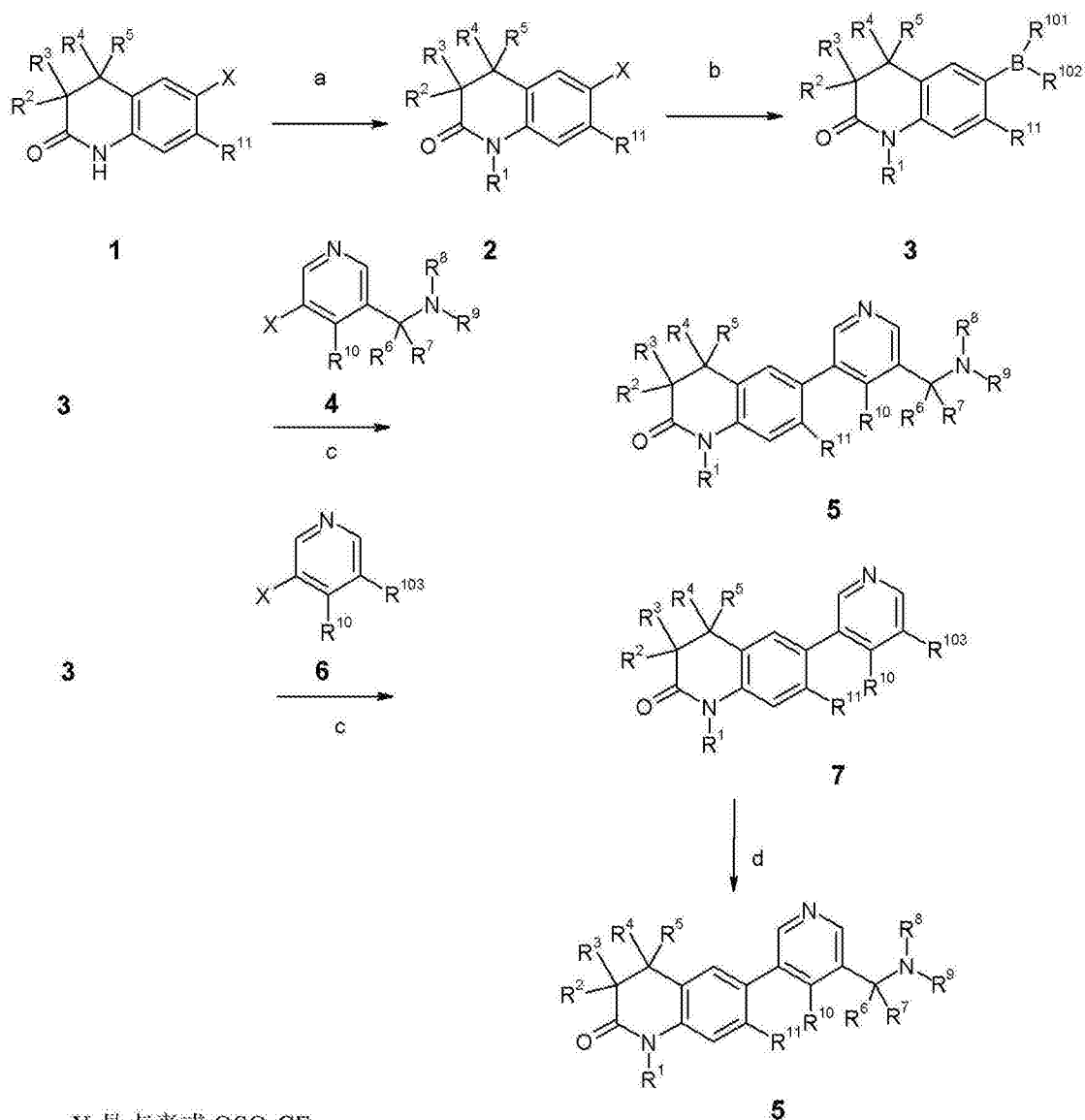
[0099] 本发明式(I)化合物的制备可以按顺序或会聚成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技术是本领域技术人员已知的。假如在反应过程中产生对映体或非对映异构体的混合物,则这些对映体或非对映异构体可以通过本文所述的方法或本领域技术人员已知的方法如例如手性色谱或结晶来分离。以下方法描述中使用的取代基和符号具有本文中给出的含义。

[0100] 以下缩写用于本文中:

[0101] AcOH = 乙酸, BOC = 叔丁氧基羰基, BuLi = 丁基锂, CDI = 1,1-羰基二咪唑,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 二氯甲烷, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢-嘧啶并[1,2-a]氮杂䓬, DCE = 1,2-二氯乙烷, DIBALH = 二-异-丁基氢化铝, DCC = N,N'-二环己基碳二亚胺, DMA = N,N-二甲基乙酰胺, DMAP = 4-二甲基氨基吡啶, DMF = N,N-二甲基甲酰胺, EDCI = N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐, EtOAc = 乙酸乙酯, EtOH = 乙醇,  $\text{Et}_2\text{O}$  = 二乙醚,  $\text{Et}_3\text{N}$  = 三乙胺, eq = 等价物, HATU = 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐, HPLC = 高效液相色谱, HOBT = 1-羟基苯并三唑, 许尼希碱 =  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  = N-乙基二异丙胺, IPC = 过程质量控制, LAH = 氢化锂铝, LDA = 二异丙基氨基化锂, HMDS = 六甲基二硅胺烷,  $\text{LiBH}_4$  = 硼氢化锂, MeOH = 甲醇,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  = 氰基硼氢化钠,  $\text{NaBH}_4$  = 硼氢化钠, NaI = 碘化钠, Red-Al = 双(2-甲氧基乙氧基)氢化钠铝, RT = 室温, TBDMSCl = 叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物, TFA = 三氟乙酸, THF = 四氢呋喃, quant = 定量的。

[0102] 方案1

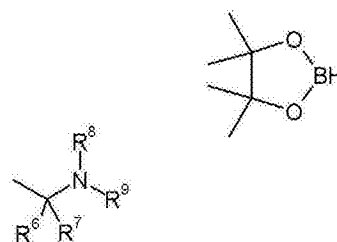
[0103]



X 是卤素或  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$

$\text{R}^{101}$  和  $\text{R}^{102}$  例如与它们所连接的硼原子一起形成

$\text{R}^{103}$  表示为例如方案 2, 3 中所示的取代基, 允许在合成的后一阶段进一步转化为



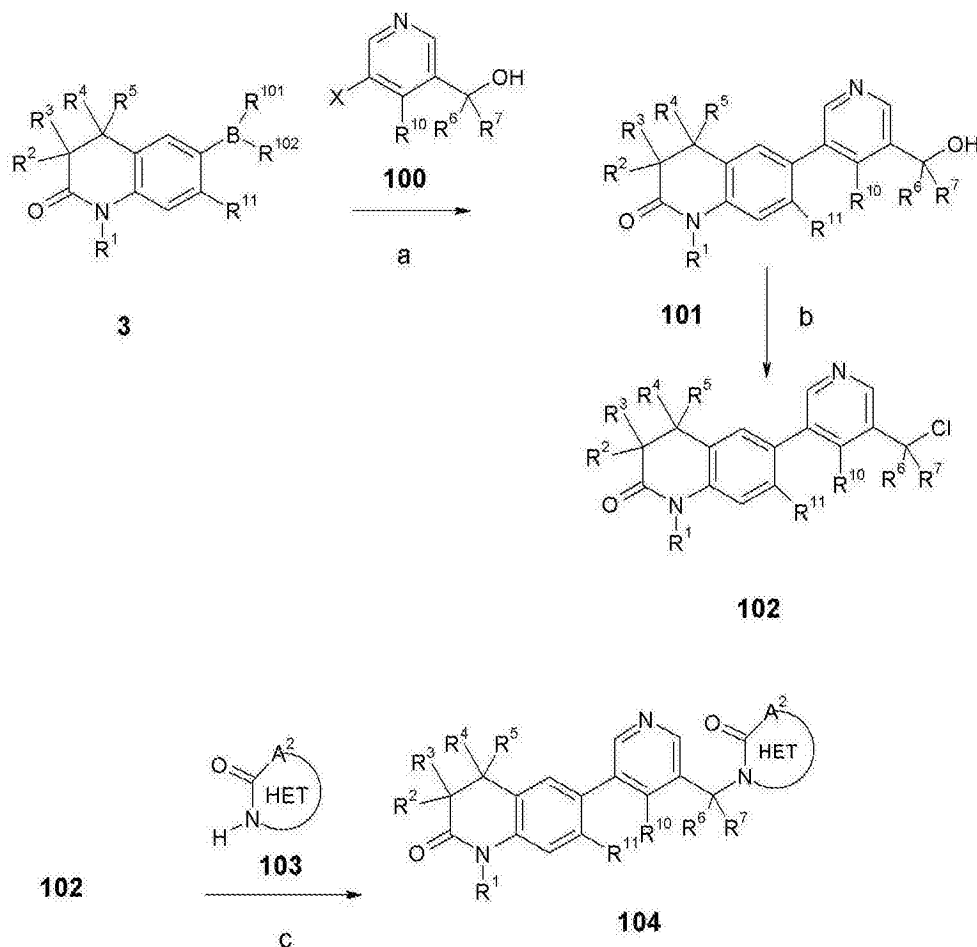
[0104] 内酰胺化合物 1 (方案 1) 是已知的或可以通过本文所述的或本领域技术人员已知的方法制备。化合物 1 可以使用碱如氢化钠或叔丁醇钠或叔丁醇钾, 接着加入式  $\text{R}^1\text{-Y}$  的烷基化剂 (其中 Y 是卤素、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯), 在溶剂如 DMF 或 THF 中, 优选在  $0^\circ\text{C}$  至约  $80^\circ\text{C}$  之间的温度, 在氮处烷基化, 产生 N-烷基化的内酰胺 2 (步骤 a)。

[0105] 内酰胺 2 与例如 4,4,4',4',5,5,5',5' - 八甲基 -2,2' - 双 (1,3,2-5 二氧杂硼杂环戊烷), 在溶剂如二甲基亚砜或二噁烷中, 在乙酸钾和催化剂如 (1,1' - 双 - 二苯基膦基) - 二茂铁) 二氯化钯 - (II) (与二氯甲烷的 1 : 1 络合物) 的存在下, 在高至约  $100^\circ\text{C}$  的温度反应, 产生硼酸酯化合物 3 (步骤 b)。将硼酸酯化合物 3 与合适的芳基卤化物 4 或 6 (对于芳基卤化物 4 或 6 可能的合成, 参见方案 3) 的缩合, 可以使用 Suzuki 条件, 例

如在催化剂,如三-邻甲苯基膦/醋酸钯(II)、四-(三苯基膦)-钯、双(三苯基膦)氯化钯(II)或二氯[1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁]钯(II)(任选地以二氯甲烷络合物(1:1)的形式)的存在下,和在碱,如含水或无水磷酸钾、碳酸钠或碳酸钾的存在下,在溶剂,如二甲基亚砜、甲苯、乙醇、二噁烷、四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中,在惰性气氛如氩或氮中,在优选室温至约130℃的温度范围内进行,产生加合物5或7(步骤c)。化合物7可以通过以下方案,实施例所述的方法或通过本领域技术人员公知的方法进一步转化为通式5的化合物(步骤d)。

[0106] 方案2

[0107]

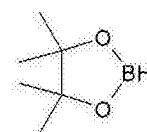


X 是卤素或  $\text{OS}_2\text{CF}_3$

$\text{R}^{101}$  和  $\text{R}^{102}$  例如与它们所连接的硼原子一起形成

$\text{A}^2$  表示任选地取代的碳或任选地取代的杂原子

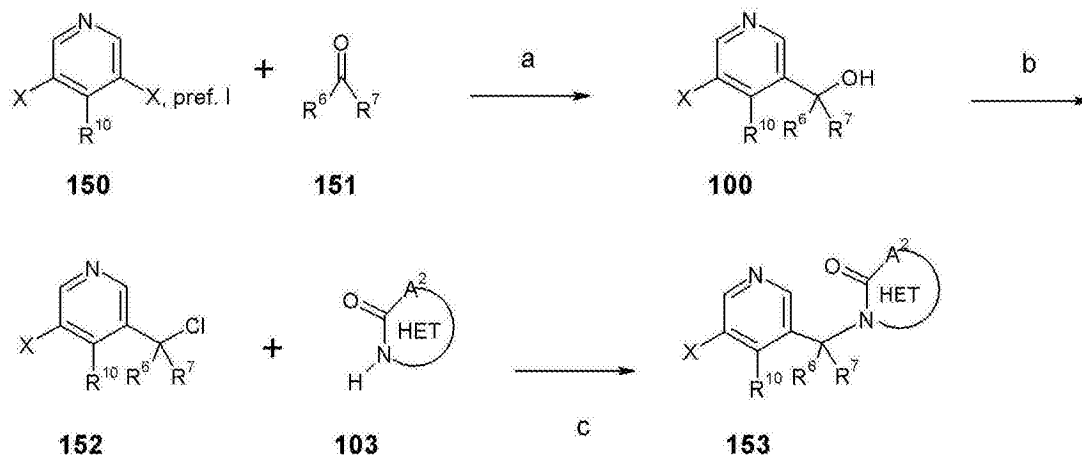
[0108] HET 表示本文所定义的杂芳基



[0109] 羟基-烷基取代的卤代芳基化合物 100 (方案 2) 与芳基-硼酸衍生物 3, 在对于步骤 c (方案 1) 所述条件下 Suzuki 反应, 接着例如通过在溶剂如 DCM 中, 在大约室温用亚硫酰氯处理将 OH 转化如氯官能团, 产生氯烷基化合物 102 (步骤 a, b)。当用碱如碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾在溶剂如 DMF、乙腈或 DMSO 中, 在约 0°C 至溶剂回流温度的温度下处理时, NH-杂芳基 103 与氯烷基化合物 102 反应, 产生加成物 104 (步骤 c)。

[0110] 方案 3

[0111]



[0112] X 是卤素或 OS<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

[0113] A<sup>2</sup>表示任选地取代的碳或任选地取代的杂原子

[0114] HET 表示本文所定义的杂芳基

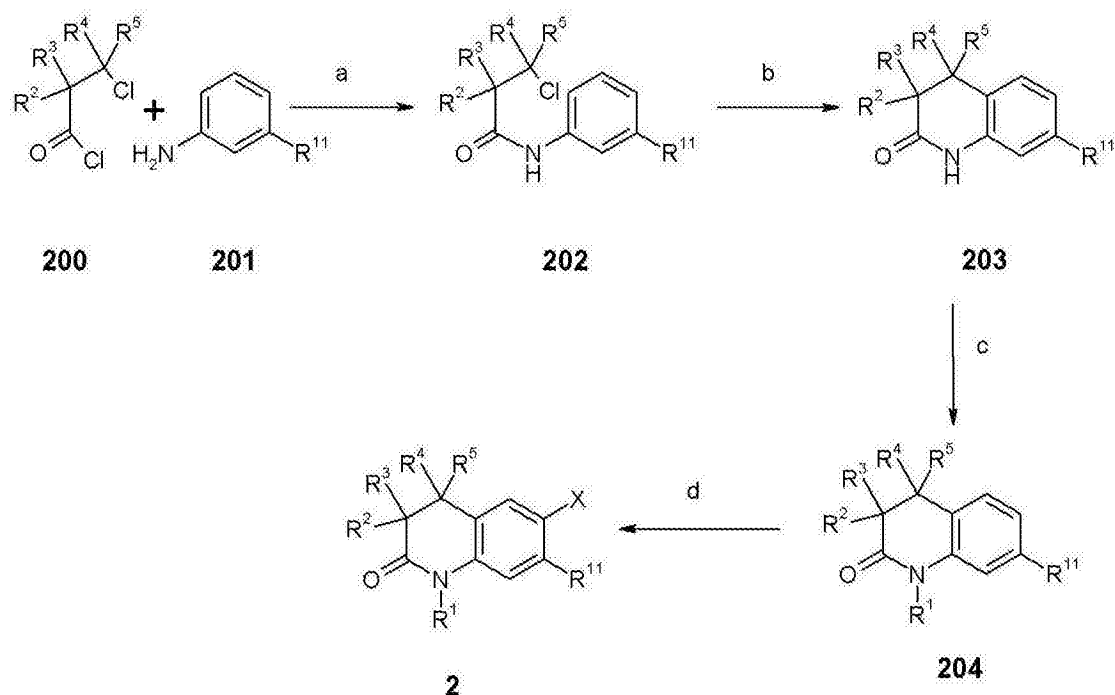
[0115] 羟基-烷基化合物 100 (方案 3) 是已知的或可以例如由二-卤代吡啶化合物 150 和醛或酮 151 来制备, 例如, 通过用 nBuLi 在 -78°C 处理二-卤代吡啶化合物 150, 接着与醛或酮 151 在溶剂如 THF 中再次在约 -78°C 的温度反应并随后加温至室温 (步骤 a)。

[0116] 氯烷基化合物 152 可以通过例如通过在溶剂如 DCM 中在大约室温用亚硫酰氯处理将 OH 转化为氯官能团而由羟基-烷基化合物 100 获得 (步骤 b)。用碱如碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾在溶剂如 DMF、乙腈或 DMSO 中, 在约 0°C 至溶剂回流温度的温度处理时, NH-杂环 103 与氯烷基化合物 152 反应, 产生加成物 153 (步骤 c)。任选地, R<sup>6</sup>和 / 或 R<sup>7</sup>不是氢的化合物 153 可以通过将 R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>等于氢的化合物 153 用碱如 LDA 或 HMDS, 在溶剂如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷中处理, 接着加入单烷基卤化物, α, ω 二卤化烷烃或接着两种不同烷基卤化物来制备, 反应优选在 -78°C 至室温进行。

[0117] 卤代芳基化合物 153 是化合物 4 的实例和对于步骤 c (方案 1) 所述的用于 Suzuki 反应的合适的底物。

[0118] 方案 4

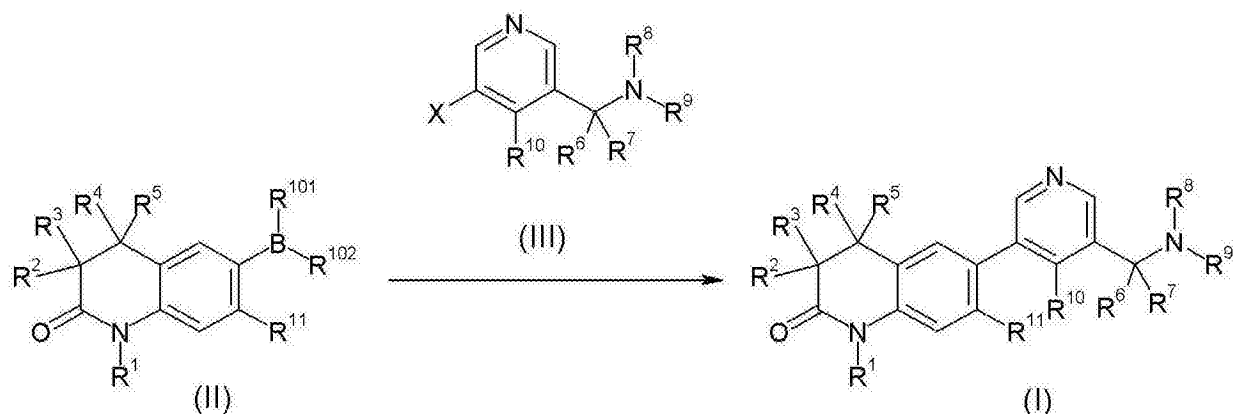
[0119]



[0120] 氯丙酰苯胺 202 (方案 4) 可以由氯丙酰氯 200 和苯胺 201 通过在溶剂如 DCM 中, 在碱如吡啶的存在下, 优选在大约室温反应来制备 (步骤 a)。当用  $AlCl_3$  处理时 (优选无溶剂, 在例如 100 至 150°C 的升高的温度), 氯丙酰苯胺 202 经历闭环产生内酰胺化合物 203 (步骤 b)。内酰胺化合物 203 可以使用碱如氢化钠或叔丁醇钠或叔丁醇钾, 接着加入式  $R^1-Y$  的烷基化剂 (其中 Y 是卤素、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯), 在溶剂如 DMF 或 THF 中, 优选在 0°C 至约 80°C 的温度范围内在氮处烷基化, 产生 N-烷基化的内酰胺 204 (步骤 c)。N-烷基化的内酰胺 204 的卤化可以例如通过使用 N-溴或 N-氯琥珀酰亚胺, 在溶剂如 DMF 中, 优选在大约室温进行, 产生卤代内酰胺化合物 2, 其中 X 分别等于溴或氯 (步骤 d)。

[0121] 此外, 本发明的一个实施方案是一种制备如上文所定义的式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括式 (II) 化合物在式 (III) 化合物的存在下的反应;

[0122]



[0123] 其中  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  和 A 如上文所定义,  $R^{101}$  和  $R^{102}$  独立地选自烷基和环烷基, 或  $R^{101}$  和  $R^{102}$  与它们连接的硼原子一起形成环戊硼烷并且 X 是卤素或三氟甲磺酸酯。

[0124] 尤其是, 在溶剂, 如任选地具有水的二甲基亚砜、甲苯、乙醇、二噁烷、四氢呋喃或



N, N- 二甲基甲酰胺, 特别是乙醇或 DMF 中, 在催化剂, 如三 - 邻甲苯基膦 / 醋酸钯 (II)、四 - (三苯基膦) - 钯、双 (三苯基膦) 氯化钯 (II) 或二氯 [1,1' - 双 (二苯基膦基) - 二茂铁] 钯 (II), 特别是四 - (三苯基膦) - 钯或双 (三苯基膦) 氯化钯 (II) 的存在下, 在碱, 如含水或无水磷酸钾、碳酸钠或碳酸钾, 特别是碳酸钠水溶液的存在下, 在惰性气氛如氩或氮中, 优选室温至回流, 特别是室温至 130°C 的温度范围内。

[0125] 此外, 本发明的目的是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物用作治疗活性物质。

[0126] 同样, 本发明的目的是一种药物组合物, 所述药物组合物包含本文所述的根据式 (I) 的化合物和治疗惰性载体。

[0127] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防以下疾病的用途: 慢性肾病、充血性心力衰竭 (congestive heart failure)、高血压 (hypertension)、原发性醛固酮过多症 (primary aldosteronism) 和库欣综合征 (Cushing syndrome)。

[0128] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防慢性肾病的用途。

[0129] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防充血性心力衰竭的用途。

[0130] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防高血压的用途。

[0131] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防原发性醛固酮过多症的用途。

[0132] 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮过多症和库欣综合征。

[0133] 此外, 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物用于治疗或预防慢性肾病。

[0134] 此外, 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0135] 此外, 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物用于治疗或预防高血压。

[0136] 此外, 本发明的一个特别的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物用于治疗或预防原发性醛固酮过多症。

[0137] 本发明还涉及本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮过多症和库欣综合征。

[0138] 此外, 本发明的一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防慢性肾病。

[0139] 此外, 本发明的一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0140] 此外, 本发明的一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防高血压。

[0141] 此外, 本发明的一个实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防原发性醛固酮过多症。

[0142] 此外, 本发明的目的是一种治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发

性醛固酮过多症和库欣综合征的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0143] 此外,本发明的一个实施方案是治疗或预防慢性肾病的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0144] 此外,本发明的一个实施方案是治疗或预防充血性心力衰竭的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0145] 此外,本发明的一个实施方案治疗或预防高血压的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0146] 此外,本发明的一个实施方案治疗或预防原发性醛固酮过多症的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0147] 本发明的另一个实施方案是根据所述方法中的任一种制备的如本文所述的式 (I) 化合物。

#### [0148] 测试程序

[0149] 本文中发明人确定 G-402 细胞系作为宿主细胞来异位表达(瞬时地或稳定地)CYP11 家族的酶的用途。特别地,发明人开发了异位表达人 CYP11B1,人 CYP11B2,人 CYP11A1,猕猴 CYP11B1 或猕猴 CYP11B2 酶活性的稳定 G-402 细胞。重要地,确定的细胞系 G-402 表达对于 CYP11 家族的活性重要的辅因子(皮质铁氧还蛋白和皮质铁氧还蛋白还原酶)并且在这些细胞中没有检测到 CYP11 家族(与 H295R 细胞相比)的相关酶活性。因此 G-402 细胞系独特地适于作为用于异位表达来自 CYP11 家族的酶的宿主细胞。

[0150] G-402 细胞可以获自 ATCC(CRL-1440)并且原本来源于肾成平滑肌瘤。

[0151] 表达质粒含有在合适的启动子(CMV-启动子)和合适的耐药标记(新霉素)的控制下用于人/猕猴(cyno)CYP11B1 或 CYP11B2 的 ORF。使用标准技术将表达质粒转染到 G-402 细胞中,然后选择这些细胞用于表达给定的耐药标记。然后选择个体细胞-克隆并使用 11-脱氧皮质酮(Cyp11B2)或 11-脱氧皮质醇(Cyp11B1)作为底物对于显示所需酶活性进行评估。

[0152] 表达 CYP11 构成物的 G-402 细胞如上所述建立并在 37°C、在 5% CO<sub>2</sub>/95%空气的气氛下保持在含有 10% FCS 和 400 μg/ml G418(遗传霉素(Geneticin))的 McCoy 5a 改良培养基(Medium Modified),ATCC 目录号(Catalog No.)30-2007 中。细胞酶测试在含有 2.5% 炭处理的 FCS 和适宜浓度的底物(0.3-10μM 11-脱氧皮质酮,11-脱氧皮质醇或皮质酮)的 DMEM/F12 培养基中进行。对于测试酶活性,将细胞接种到 96 孔板上并温育 16h。然后将上清液的等分试样转移并分析预期产物(对于 CYP11B2 为醛固酮;对于 CYP11B1 为皮质醇)的浓度。这些类固醇的浓度可以使用分析醛固酮或皮质醇的来自 CisBio 的 HTRF 测试确定。

[0153] 对产生的类固醇的释放的抑制可以用作在细胞酶测试期间加入的测试化合物的各个酶抑制的度量。化合物对酶活性的剂量依赖性抑制通过将加入的抑制剂浓度(x-轴)相对于测量的类固醇/产物水平(y-轴)作图计算。然后通过使用最小二乘法将以下 4-参数 S 形函数(Morgan-Mercer-Flodin(MMF)模型)拟合到原始数据点计算抑制:

$$[0154] \quad y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

[0155] 其中, A 是最大 y 值, B 是使用 XLFit 确定的 EC50 因子, C 是最小 y 值并且 D 是斜率值。

[0156] 最大值 A 对应于在不存在抑制剂时产生的类固醇的量, 值 C 对应于当酶被完全抑制时检测到的类固醇的量。

[0157] 本文中请求保护的化合物的 EC50 值用所述的基于 G402 的测试系统测定。Cyp11B2 酶活性在 1  $\mu$ M 脱氧皮质酮和各种量的抑制剂存在下测定; Cyp11B1 酶活性在 1  $\mu$ M 脱氧皮质醇和各种量的抑制剂存在下测定。

[0158]

| 实施例 | EC50<br>人 CYP11B2<br>$\mu$ M | EC50<br>人 CYP11B1<br>$\mu$ M |
|-----|------------------------------|------------------------------|
| 1   | 0.0014                       | 0.1766                       |
| 2   | 0.0185                       | 0.9355                       |
| 3   | 0.0036                       | 0.2755                       |
| 4   | 0.0293                       | 1.2186                       |
| 5   | 0.0132                       | 1.0824                       |
| 6   | 0.0327                       | 4.0696                       |
| 7   | 0.0088                       | 0.82                         |
| 8   | 0.027                        | 1.0541                       |

[0159]

| 实施例 | EC <sub>50</sub><br>人 CYP11B2<br>μM | EC <sub>50</sub><br>人 CYP11B1<br>μM |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 9   | 0.0105                              | 0.5156                              |
| 10  | 0.029                               | 1.2312                              |
| 11  | 0.0181                              | 0.738                               |
| 12  | 0.0074                              | 0.2557                              |
| 13  | 0.0892                              | 5.5679                              |
| 14  | 0.0088                              | 0.3558                              |
| 15  | 0.0196                              | 0.6798                              |
| 16  | 0.0673                              | 2.416                               |
| 17  | 0.0022                              | 0.3628                              |
| 18  | 0.0041                              | 0.1716                              |
| 19  | 0.0005                              | 0.0238                              |
| 20  | 0.0116                              | 0.5058                              |
| 21  | 0.0151                              | 0.5693                              |
| 22  | 0.0002                              | 0.0071                              |
| 23  | 0.0125                              | 3.1309                              |
| 24  | 0.0165                              | 2.1413                              |
| 25  | 0.0021                              | 0.2337                              |
| 26  | 0.001                               | 0.0448                              |
| 27  | 0.001                               | 0.0913                              |

[0160] 如本文所述的式 (I) 化合物及其药用盐或酯具有在 0.000001μM 至 1000μM 之间的 EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值, 特别的化合物具有在 0.00005μM 至 500μM 之间的 EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值, 更特别的化合物具有在 0.0005μM 至 50μM 之间的 EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值, 再特别的化合物具有在 0.0005μM 至 5μM 之间的 EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值。这些结果已通过使用所述酶测试获得。

[0161] 式 (I) 化合物及其药用盐可以用作药物 (例如以药物制剂形式)。药物制剂可以内部给药, 如经口 (例如以片剂, 包衣片剂, 糖衣药丸, 硬和软明胶胶囊, 溶液剂, 乳剂或混悬剂形式), 经鼻 (例如以鼻喷剂形式) 或经直肠 (例如以栓剂形式)。但是, 给药还可以

经胃肠道外进行,如肌内或静脉内(例如以针剂形式)。

[0162] 式(I)化合物及其药用盐可以与用于制备片剂,包衣片剂,糖衣药丸和硬明胶胶囊的药物惰性、无机或有机辅料一起加工。可以使用例如,乳糖,玉米淀粉或其衍生物,滑石,硬脂酸或其盐等,作为用于片剂,糖衣药丸和硬明胶胶囊的这种辅料。

[0163] 用于软明胶胶囊的合适的辅料是例如,植物油,蜡,脂肪,半固体物质和液体多元醇等。

[0164] 用于制备溶液剂和糖浆的合适的辅料是例如,水,多元醇,蔗糖,转化糖,葡萄糖,等。

[0165] 用于针剂的合适辅料是例如,水,醇,多元醇,甘油,植物油,等。

[0166] 用于栓剂的合适辅料是例如,天然或硬化油,蜡,脂肪,半固体或液体多元醇,等。

[0167] 此外,药物制剂可以含有防腐剂,增溶剂,增粘物质,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,用于改变渗透压的盐,缓冲剂,掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有另外其他的有治疗价值的物质。

[0168] 剂量可以在宽限度内变化,并当然在每个特别的案例中将适应于个体需要。通常,在口服给药的情况下,以下应当是适宜的:约0.1mg至20mg/kg体重,优选约0.5mg至4mg/kg体重(例如约300mg/人)的日剂量,分成优选1-3个单独剂量,其可以例如由相同量构成。但是,清楚的是当显示必要时,可以超过本文给出的上限。

[0169] 根据本发明,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防醛固酮介导的疾病。

[0170] 本文中的式(I)化合物或它们的药用盐和酯还显示CYP11B1的可变抑制。这些化合物可以用于与CYP11B2的可变抑制组合的CYP11B1抑制。这样的化合物可以用于治疗或预防显示过量皮质醇产生/水平或同时过量的皮质醇和醛固酮水平的病症(例如库欣综合征,烧伤创伤患者,抑郁症,外伤后应激障碍,慢性应激,促肾上腺皮质腺瘤,库欣病(Morbus Cushing))。

[0171] 根据本发明,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防心血管病症(包括高血压和心力衰竭),肾病症,肝病症,血管病症,炎性病症,疼痛,视网膜病,神经病(如外周神经病),胰岛素病,水肿,内皮功能障碍,压力感受器功能障碍;纤维变性病,抑郁症等。

[0172] 心血管病症包括充血性心力衰竭,冠心病,心律失常,动脉颤动,心脏损害,射血分数降低,舒张和收缩心脏功能障碍,冠状动脉纤维蛋白样坏死,心力衰竭,肥厚型心肌病,动脉顺应性受损,舒张期充盈受损,缺血,左心室肥大,心肌和血管纤维化,心肌梗死,心肌坏死损害,心肌坏死损害心脏心律失常,预防心脏猝死,再狭窄,卒中,血管损害。

[0173] 肾病症包括急性和慢性肾衰竭,末期肾病,肌酐清除率降低,肾小球滤过率降低,糖尿病肾病,有或没有显著细胞过多的网状小球膜基质扩增,肾小球毛细血管病灶血栓形成,球性(global)纤维蛋白样坏死,肾小球硬化症,缺血性损害,恶性肾硬化症(如缺血性收缩,微白蛋白尿,肾病,蛋白尿,肾血流减少,肾动脉病,毛细血管内(内皮和系膜)和/或毛细血管外细胞(新月体)肿胀和增殖)。

[0174] 肝病症包括,但不限于,肝硬化,肝腹水,肝充血,非酒精性脂肪肝炎等。

[0175] 血管病症包括,但不限于,血栓性血管病(如腔壁纤维蛋白样坏死,红血球外渗和

碎裂,和内腔和 / 或腔壁血栓形成),增殖性动脉病(如被粘蛋白胞外基质围绕的肿胀肌内膜(myointimal)细胞和小结增厚),动脉粥样硬化,血管顺应性降低(如僵硬,心室顺应性降低和血管顺应性降低),内皮功能障碍,等。

[0176] 炎性病症包括,但不限于,关节炎(例如,骨关节炎),炎性气道病(例如,慢性阻塞性肺病(COPD)),等。

[0177] 疼痛包括,但不限于,急性疼痛,慢性疼痛(例如,关节痛),等。

[0178] 水肿包括,但不限于,外周组织水肿,肝充血,脾充血,肝腹水,呼吸或肺充血,等。

[0179] 胰岛素病包括,但不限于,胰岛素抗性, I 型糖尿病, II 型糖尿病,葡萄糖过敏,前驱糖尿病状态,综合征 X,等。

[0180] 纤维变性病包括,但不限于心肌和肾内纤维化,肾间质纤维化和肝纤维化。

[0181] 此外,如本文所述的式(I)化合物或它们的药用盐和酯还可以用于治疗或预防选自以下各项组成的组的心血管病症:高血压,心力衰竭(特别是心肌梗死后心力衰竭),左心室肥大,和卒中。

[0182] 在另一个实施方案中,心血管病症是高血压。

[0183] 在另一个实施方案中,心血管病症是心力衰竭。

[0184] 在另一个实施方案中,心血管病症是左心室肥大。

[0185] 在另一个实施方案中,心血管病症是卒中。

[0186] 在另一个实施方案中,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防肾病。

[0187] 在另一个实施方案中,肾病症是肾病。

[0188] 在另一个实施方案中,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防 II 型糖尿病。

[0189] 在另一个实施方案中,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防 I 型糖尿病。

[0190] 以下通过实施例示出本发明,实施例没有限制性。

[0191] 假如制备实施例获得为对映体的混合物,纯对映体可以通过本文所述的方法或本领域技术人员已知的方法,如例如手性色谱或结晶分离。

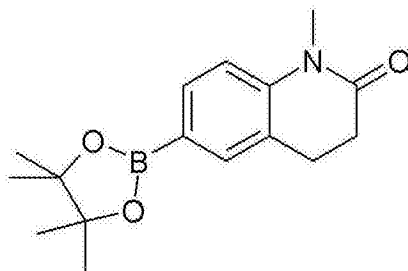
## 实施例

[0192] 如果没有另外说明,所有实施例和中间体均在氩气氛下制备。

[0193] 中间体 A-1

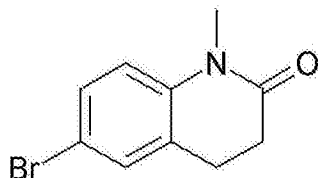
[0194] 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0195]



[0196] [A]6-溴-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

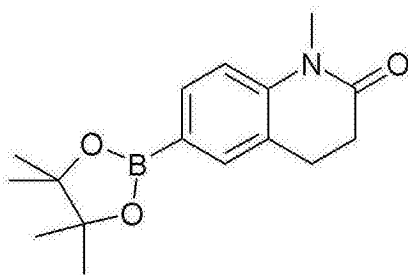
[0197]



[0198] 向冷却至 0℃ 的 6-溴-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (5g, 22.1mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液分部分加入叔丁醇钾 (4.96g, 44.2mmol) 并且将反应混合物在 0℃ 搅拌 15min。然后, 加入甲基碘 (4.08g, 28.8mmol) 并让反应混合物加温至室温并持续搅拌过夜。加入更多 MeI (1.25g, 8.86mmol) 并且将反应混合物加热至 40℃, 直到反应完成。将混合物用 EtOAc 稀释, 倒入 100mL 的 1M HCl 中并且将水相用 EtOAc 萃取 (2x 200mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 用 0 至 30% EtOAc-庚烷梯度洗脱, 产生标题化合物 (4.23g, 80%), 为灰白色固体。MS : 240.0, 242.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0199] [B]1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0200]

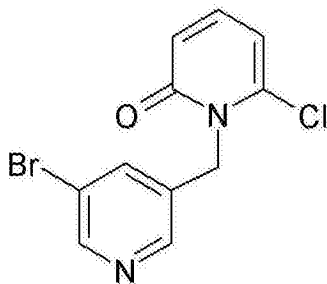


[0201] 将烧瓶装载 6-溴-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (3g, 12.5mmol)、4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (3.81g, 15.0mmol)、乙酸钾 (3.68g, 37.5mmol) 和二噁烷 (48mL)。将混合物用 Ar 吹扫, 随后加入二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷络合物 (1 : 1) [PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物] (457mg, 0.625mmol) 并且将产生的混合物加热至 80℃ 过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 经 Dicalite 过滤并用 EtOAc 洗涤 (2x 150mL)。将产生的滤液用盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 用 0 至 40% EtOAc-庚烷梯度洗脱, 产生标题化合物 (2.63g, 73%), 为灰白色固体。MS : 288.0 (M+H<sup>+</sup>)。

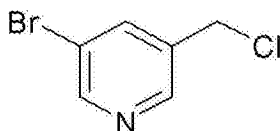
[0202] 中间体 A-2

[0203] 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-6-氯-1H-吡啶-2-酮

[0204]

[0205] [A]3-溴-5-氯甲基-吡啶

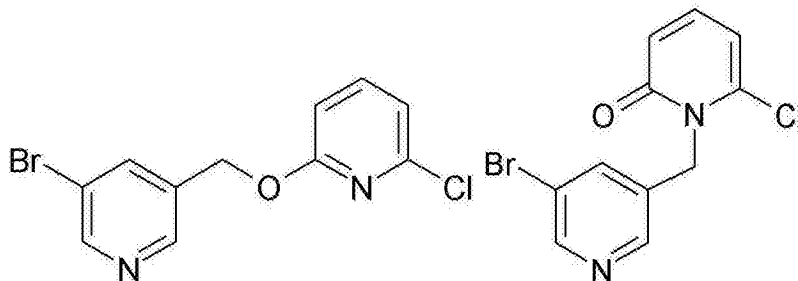
[0206]



[0207] 向 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (1g, 5.32mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液逐滴加入亚硫酸氯 (2.53g, 21.3mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用 DCM 稀释, 倒入 20% NaOH 水溶液 (20mL) 中并且将产生的溶液用 DCM 萃取 (2x 25mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并蒸发至干燥, 产生标题化合物 (1.02g, 93%), 为浅棕色固体。MS : 208.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0208] [B]2-((5-溴吡啶-3-基) 甲氧基)-6-氯吡啶和 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-6-氯-1H-吡啶-2-酮

[0209]



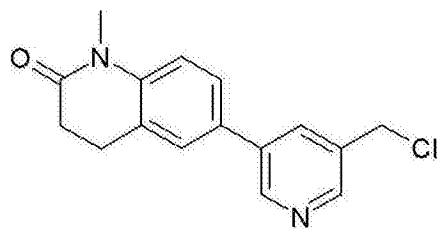
[0210] 向 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (0.05g, 0.242mmol) 在 DMF(1mL) 中的溶液中加入 6-氯-1H-吡啶-2-酮 (0.031g, 0.242mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.067g, 0.484mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌 6h。将混合物用 EtOAc 稀释, 倒入  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL) 中并且将水层用 EtOAc 萃取 (2x 10mL)。将合并的有机物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 用 0 至 100% EtOAc-庚烷梯度洗脱, 产生 2-((5-溴吡啶-3-基) 甲氧基)-6-氯吡啶 (0.05g, 69%), 为无色液体, MS : 301.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 和 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-6-氯-1H-吡啶-2-酮 (0.011g, 15%), 为黄色固体。MS : 301.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0211] 中间体 A-3

[0212] 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

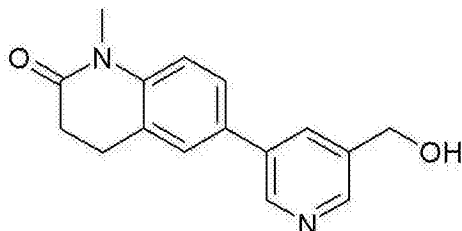
[0213]





[0214] [A]6-(5-羟基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

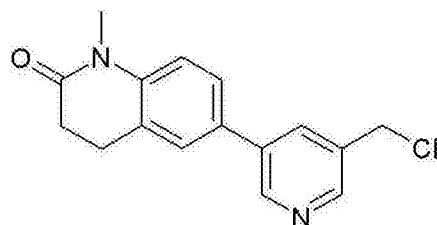
[0215]



[0216] 将密封管装载 (5-溴-吡啶-3-基)-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (中间体 A-1) (1.6g, 5.58mmol) 和 DMF (15mL)。用氩吹扫反应混合物后, 加入双(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.373g, 0.532mmol) 和 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (13.3mL, 13.3mmol) 并且将反应物加热至  $120^\circ\text{C}$  1.5h。将混合物经 Dicalite 过滤, 用 EtOAc 洗涤并且将产生的滤液蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 用 3 至 10% MeOH-DCM 梯度洗脱, 产生标题化合物 (1.392g, 97.5%), 为棕色固体。MS: 269.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0217] [B]6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0218]

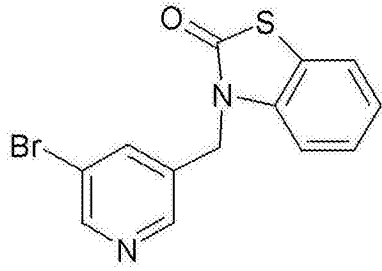
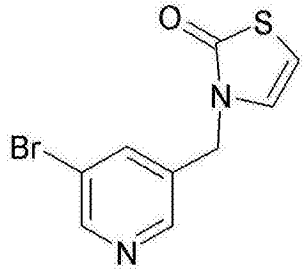


[0219] 向 6-(5-羟基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (1.39g, 5.19mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液中逐滴缓慢加入亚硫酸氯 (2.47g, 20.8mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌 3.5h。将混合物用 DCM 稀释, 倒入用冰浴冷却至  $0^\circ\text{C}$  的 20% NaOH 水溶液 (20mL) 中并且将产生的溶液用 DCM 萃取 (2x 50mL)。将合并的有机物经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残留物用  $\text{Et}_2\text{O}$  研磨, 将固体沉淀过滤出并进一步干燥, 产生标题化合物 (1.37g, 90%), 为黄色固体。MS: 287.4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

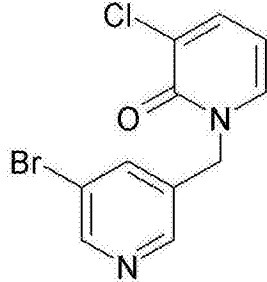
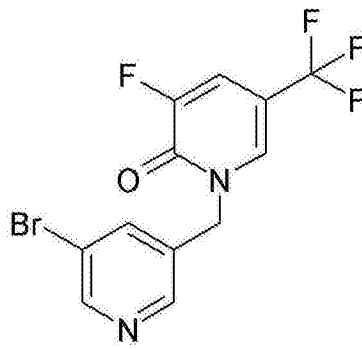
[0220] 类似于制备中间体 A-2[B] 所描述的过程, 使用适当的反应伙伴, 由 3-溴-5-氯甲基-吡啶 (中间体 A-2[A]) 制备表 1 中列出的以下中间体:

[0221] 表 1

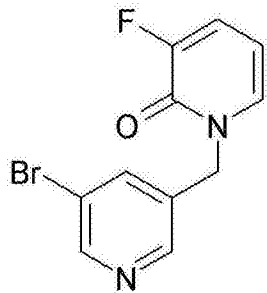
[0222]

| 中间<br>体 | 名称 / 结构                                                                                                                    | 反应物             | 外观        | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------|
| A-4     | <p>3-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3H-<br/>苯并噻唑-2-酮</p>  | 3H-苯并噻<br>唑-2-酮 | 无 色<br>固体 | 323.3                     |
| A-5     | <p>3-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3H-<br/>噻唑-2-酮</p>  | 3H-噻唑-2-<br>酮   | 无 色<br>固体 | 271.2                     |

[0223]

| 中间<br>体 | 名称 / 结构                                                                                                                          | 反应物                          | 外观              | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------------|
| A-6     | 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-氯<br>-1H-吡啶-2-酮<br>          | 3-氯-1H-吡<br>啶-2-酮            | 浅 棕<br>色 固<br>体 | 299.5 ,<br>301.3          |
| A-7     | 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-氟<br>-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮<br> | 3-氟-5-三氟<br>甲基-1H-吡<br>啶-2-酮 | 浅 棕<br>色 固<br>体 | 351.3 ,<br>353.3          |

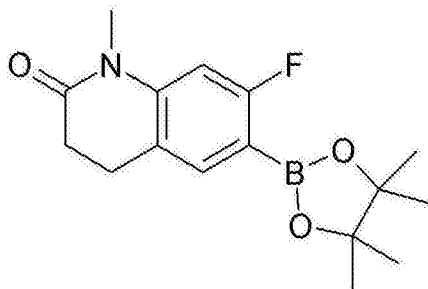
[0224]

| 中间体 | 名称 / 结构                                                                                                             | 反应物           | 外观    | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------------|
| A-8 | 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-氟-1H-吡啶-2-酮<br> | 3-氟-1H-吡啶-2-酮 | 灰白色固体 | 281.2 ,<br>283.3          |

[0225] 中间体 A-9

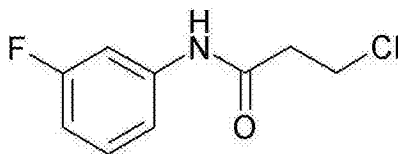
[0226] 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0227]



[0228] [A] 3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙酰胺

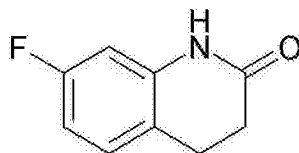
[0229]



[0230] 向 3-氟苯胺 (10mL, 104.02mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中加入吡啶 (21mL, 260.2mmol) 和 3-氯丙酰氯 (12mL, 124.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3hr, 直到通过 LC-MS 分析显示起始材料消失。随后将反应混合物用 H<sub>2</sub>O 稀释并用 EtOAc 萃取。将有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩, 提供标题化合物, 为固体。不纯化即将其用于下一步骤。

[0231] [B] 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

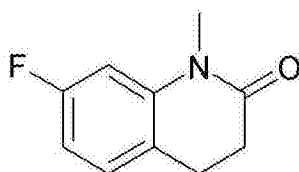
[0232]



[0233] 将装有磁力搅拌棒的火焰-干燥的 50-mL 烧瓶装载 3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙酰胺 (10g, 49.6mmol) 和  $\text{AlCl}_3$  (23.1g, 173.6mmol)。在预热的油浴上, 将烧瓶在  $120 \sim 125^\circ\text{C}$  加热 2hr, 直到 LC-MS 分析表明反应完全。冷却至室温后, 将混合物用冰水缓慢处理。在用 EtOAc 萃取后, 将合并的有机层用水和盐水顺序洗涤。将有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 提供白色固体 (7.63g), 为两个区域异构产物 (7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮和 5-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮) 以 5.3 : 1 的比例的粗混合物。随后将该混合物在 EtOAc (70mL) 中回流 30min, 之后将其冷却至室温并浓缩至  $\sim 35\text{mL}$ 。将沉淀的固体 (5.83g) 通过真空过滤收集, 提供富集到 95.8% 的所需 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮。重复三次以上上述重结晶步骤后, 获得 4.12g 的标题化合物, 为白色固体, 纯度  $> 99.5\%$ 。

[0234] [C]7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

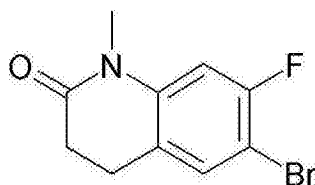
[0235]



[0236] 向 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (16.5g, 0.1mol) 在 DMF (200mL) 中的冰冷的溶液中以 2 部分加入叔丁醇钾 (22.4g, 0.2mol)。将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 30min, 之后加入 MeI (25.4g, 0.18mol)。加入后, 让反应混合物缓慢加温至室温并在室温搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc (500mL) 稀释, 随后倒入 200mL 的 1N HCl 水溶液中。在用 EtOAc 萃取 (200mL, 3x) 后, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩, 产生粗制标题化合物, 为油状物 (16.0g, 89% 产率)。不纯化即将其用于下一步骤。

[0237] [D]6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0238]

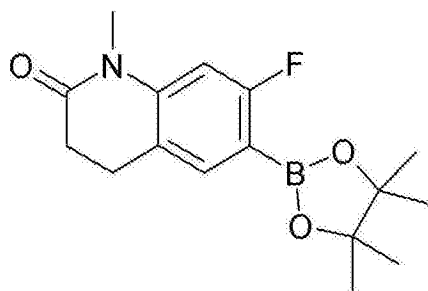


[0239] 向 7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (16.0g, 89.4mmol) 在 DMF (200mL) 中的冰冷溶液加入 NBS (16.0g, 89.4mmol)。加入后, 将反应混合物加温至室温并搅拌 3hr。在 LC-MS 分析表明反应完成后, 将混合物用 EtOAc (500mL) 稀释并倒入水 (500mL) 中。随后将水层用 EtOAc 萃取 (200mL, 3x) 并将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩, 产生粗制标题化合物, 为油状物 (18.0g, 78% 产率)。不进一步纯化即将其用于下一步骤。

[0240] [E]7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,

4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0241]

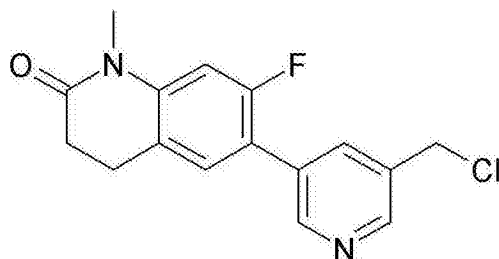


[0242] 向 6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (18.0g, 69.8mmol) 在无水二噁烷 (400mL) 的混合物中加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (20.0g, 83.8mmol)、乙酸钾 (20.5g, 209.4mmol) 和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷络合物 (1 : 1) [PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物] (2.55g, 3.49mmol)。在氩保护下,将反应混合物在 85℃ 加热过夜。用 EtOAc 稀释后,将混合物经 C 盐垫过滤并且将滤饼用另外的 EtOAc 洗涤几次。随后将合并的滤液用盐水洗涤,经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。硅胶柱色谱分离(己烷中 0 至 30% EtOAc),提供粗制标题化合物,为白色粘性物质。用己烷研磨数次,产生粗制产物,为浅棕色固体 (10.0g, 47% 产率)。MS : 306.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0243] 中间体 A-10

[0244] 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0245]

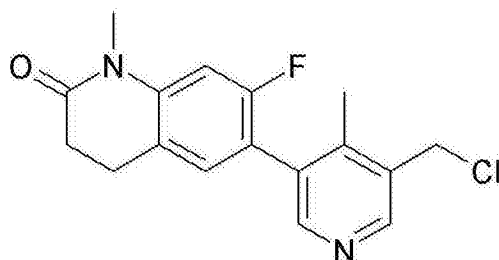


[0246] 类似于对于制备中间体 A-3 所述的步骤,将 (5-溴-吡啶-3-基)-甲醇与 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (中间体 A-9) 反应,产生 7-氟-6-(5-羟基甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;进一步用亚硫酸氯处理,随后产生标题化合物,为黄色固体。MS : 305.5 (M+H<sup>+</sup>)。

[0247] 中间体 A-11

[0248] 6-(5-氯甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0249]

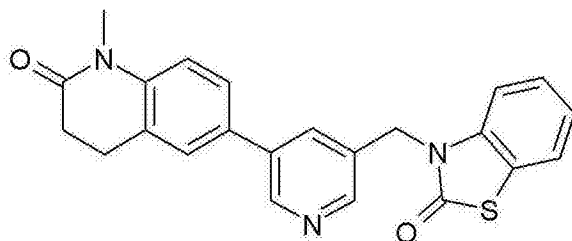


[0250] 类似于对于制备中间体A-3所述的步骤,将(5-溴-4-甲基-吡啶-3-基)-甲醇与7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(中间体A-9)反应,产生7-氟-6-(5-羟基甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;进一步用亚硫酰氯处理,随后产生标题化合物,为浅棕色固体。MS:319.4(M+H<sup>+</sup>)。

[0251] 实施例 1

[0252] 1-甲基-6-[5-(2-氧代-苯并噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0253]

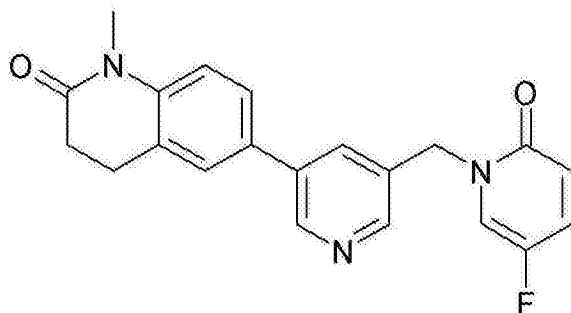


[0254] 将密封管装载3-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3H-苯并噻唑-2-酮(中间体A-4)(0.04g,0.125mmol)、1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(中间体A-1)(0.039g,0.137mmol)和DMF(1mL)。在将反应混合物用氩吹扫后,加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.009g,0.012mmol)和1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.31mL,0.31mmol)并且将反应物加热至100℃ 1h。将反应混合物用EtOAc稀释,倒入H<sub>2</sub>O(5mL)中并用EtOAc洗涤(2x 10mL)。将产生的滤液用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱纯化,用0至100% EtOAc-庚烷梯度洗脱,产生标题化合物(0.026g,52%),为浅红色固体。MS:402.5(M+H<sup>+</sup>)。

[0255] 实施例 2

[0256] 6-[5-(5-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0257]

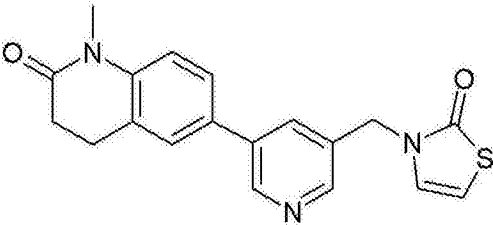
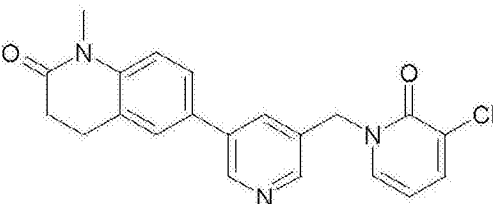


[0258] 向 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (中间体 A-3[B]) (0.05g, 0.147mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液加入 5-氟-1H-吡啶-2-酮 (0.019g, 0.174mmol) 和  $K_2CO_3$  (0.048g, 0.349mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物蒸发至干燥并且将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 用 0 至 5% MeOH-DCM 梯度洗脱, 产生 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (0.016g, 25%), 为无色固体, MS :364.5 ( $M+H^+$ ); 和 6-[5-(5-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (0.045g, 71%), 为无色固体。MS :364.5 ( $M+H^+$ )。

[0259] 类似于对于实施例 1 或实施例 2 的制备所描述的步骤, 使用适当的起始材料, 制备表 2 中列出的以下实施例。

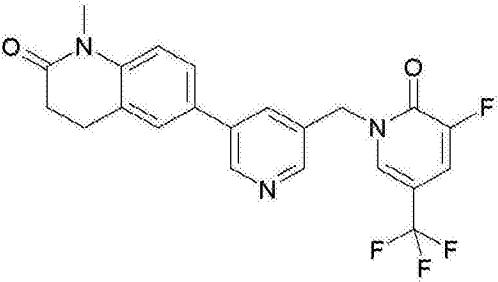
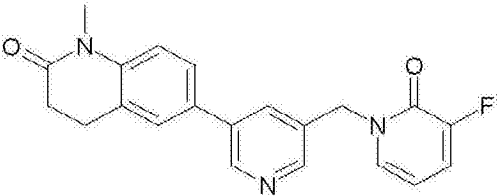
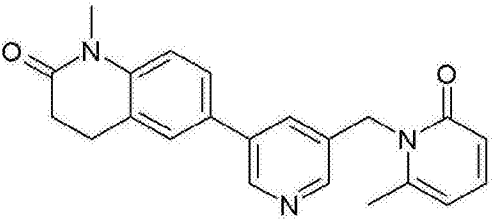
[0260] 表 2

[0261]

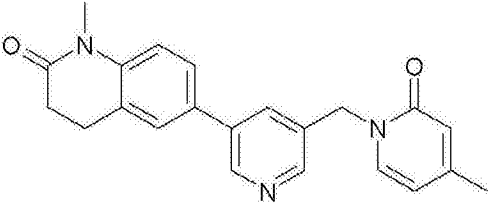
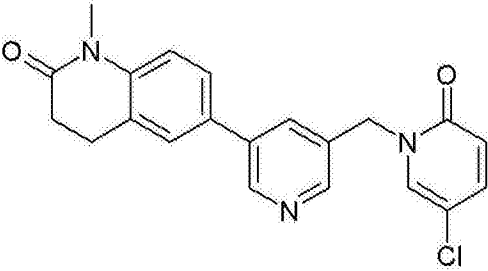
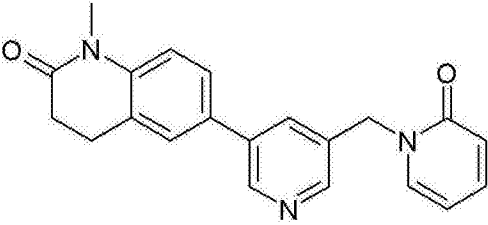
| 实<br>施<br>例 | 名称 / 结构                                                                                                                                          | 反应物                                      | 外 观 /<br>参 考              | MS<br>( $M+H^+$ ) |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| 3           | 1-甲基-6-[5-(2-氧代-噻唑-3-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>        | 3-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3H-噻唑-2-酮 (中间体 A-5)     | 浅黄色<br>固体<br>实施例 1        | 352.4             |
| 4           | 6-[5-(3-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-氯-1H-吡啶-2-酮 (中间体 A-6) | 灰白色<br>无定形<br>固体<br>实施例 1 | 380.5             |

[0262]

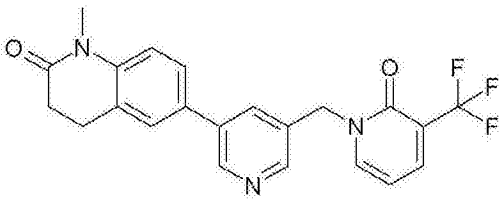
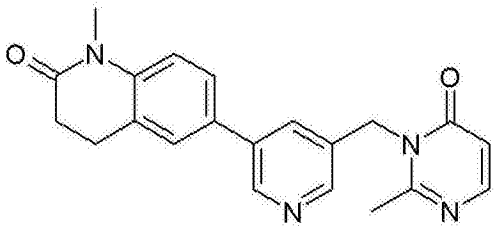
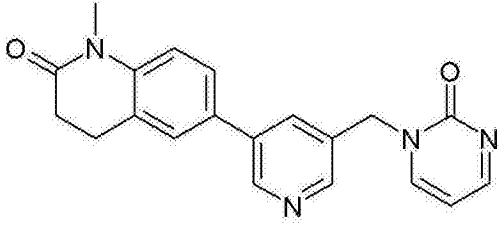


| 实<br>施<br>例 | 名称 / 结构                                                                                                                                               | 反应物                                             | 外 观 /<br>参 考      | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|
| 5           | 6-[5-(3-氟-2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-氟-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮 (中间体 A-7) | 无色固体<br>实施例 1     | 432.5                     |
| 6           | 6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>      | 1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-氟-1H-吡啶-2-酮 (中间体 A-8)        | 灰白色固体<br>实施例 1    | 364.5                     |
| 7           | 1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>     | 6-甲基-1H-吡啶-2-酮                                  | 灰白色无定形固体<br>实施例 2 | 360.5                     |

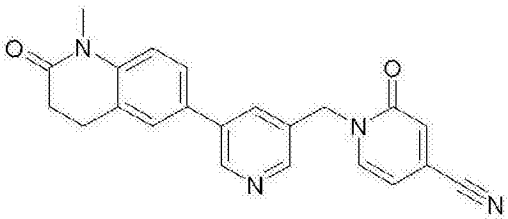
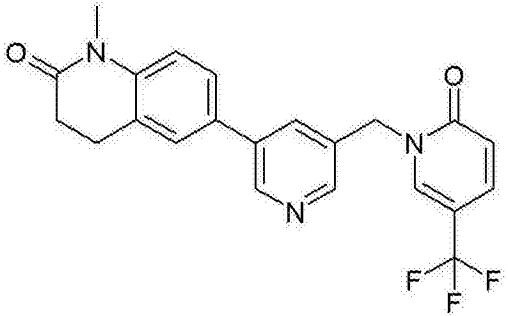
[0263]

| 实<br>施<br>例 | 名称 / 结构                                                                                                                                                  | 反应物                        | 外 观 /<br>参 考         | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|
| 8           | 1-甲基-6-[5-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>          | 4- 甲 基<br>-1H- 吡 啶<br>-2-酮 | 无色固<br>体<br>实施例<br>2 | 360.5                     |
| 9           | 6-[5-(5-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基<br>甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二<br>氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 5- 氯 -1H-<br>吡 啶-2-酮       | 无色固<br>体<br>实施例<br>2 | 380.5                     |
| 10          | 1-甲基-6-[5-(2-氧代-2H-吡啶-1-<br>基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢<br>-1H-喹啉-2-酮<br>     | 1H- 吡 啶<br>-2-酮            | 无色固<br>体<br>实施例<br>2 | 346.5                     |

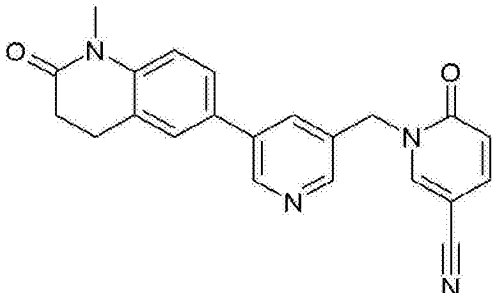
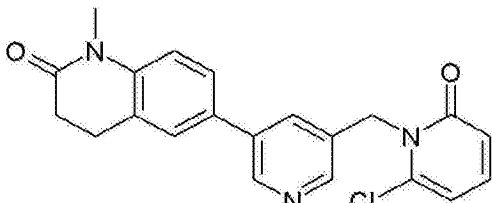
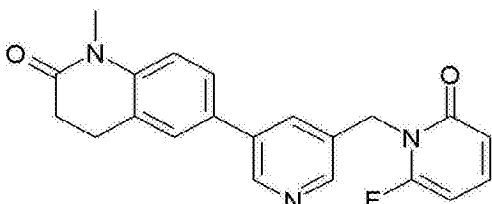
[0264]

| 实<br>施<br>例 | 名称 / 结构                                                                                                                                           | 反应物              | 外 观 /<br>参 考                 | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|---------------------------|
| 11          | 1-甲基-6-[5-(2-氧代-3-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 3-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮 | 无色固体<br>实施例<br>2             | 414.5                     |
| 12          | 1-甲基-6-[5-(2-甲基-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 2-甲基-3H-嘧啶-4-酮   | 无 色<br>非晶形<br>固体<br>实施例<br>2 | 361.5                     |
| 13          | 1-甲基-6-[5-(2-氧代-2H-嘧啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>      | 1H-嘧啶-2-酮        | 浅黄色<br>固体<br>实施例<br>2        | 347.6                     |

[0265]

| 实<br>施<br>例 | 名称 / 结构                                                                                                                                                   | 反应物                 | 外 观 /<br>参 考     | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|
| 14          | <p>1-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-甲腈</p>  | 2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-甲腈 | 无色固体<br>实施例<br>2 | 371.6                     |
| 15          | <p>1-甲基-6-[5-(2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮</p>    | 5-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮    | 无色固体<br>实施例<br>2 | 414.6                     |

[0266]

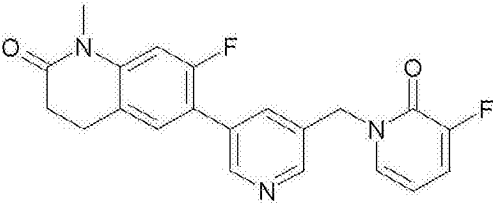
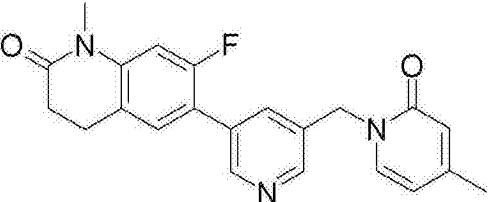
| 实<br>施<br>例 | 名称 / 结构                                                                                                                                               | 反应物                               | 外 观 /<br>参 考                | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 16          | 1-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-吡啶-3-基甲基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-甲腈<br> | 6- 氧 代<br>-1,6-二氢-<br>吡啶-3-甲<br>腈 | 无色固<br>体<br>实施例<br>2        | 371.6                     |
| 17          | 6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>      | 6- 氯 -1H-<br>吡啶-2-酮               | 无色无<br>定形固<br>体<br>实施例<br>2 | 380.5                     |
| 18          | 6-[5-(6-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>      | 6- 氟 -1H-<br>吡啶-2-酮               | 无色无<br>定形固<br>体<br>实施例<br>2 | 364.6                     |

[0267] 类似于对于实施例 2 的制备所描述的步骤, 通过将 6-(5-氯甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(中间体 A-10) 与下面列出的反应

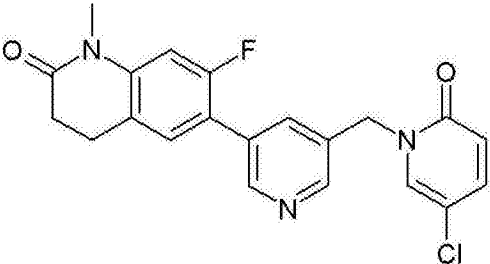
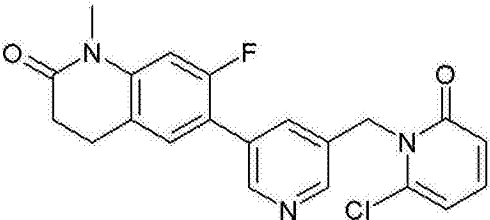
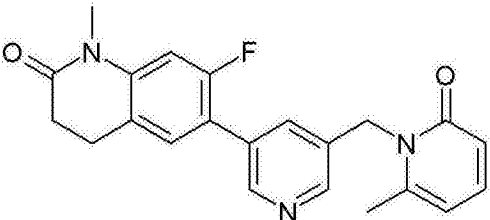
伙伴反应,制备表 3 中列出的以下实施例:

[0268] 表 3

[0269]

| 实<br>施<br>例 | 名称                                                                                                                                                    | 反应物            | 外观        | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|---------------------------|
| 19          | 7-氟-6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>    | 3-氟-1H-吡啶-2-酮  | 无 色<br>固体 | 382.6                     |
| 20          | 7-氟-1-甲基-6-[5-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 4-甲基-1H-吡啶-2-酮 | 无 色<br>固体 | 378.5                     |

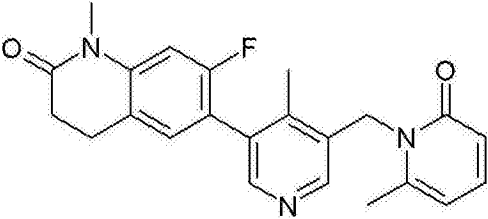
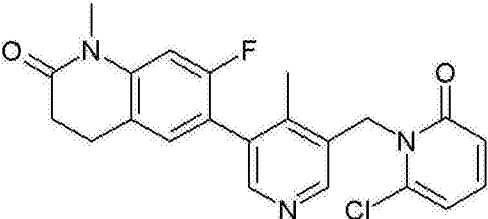
[0270]

| 实<br>施<br>例 | 名称                                                                                                                                                                              | 反应物                         | 外观                     | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------|
| 21          | 6-[5-(5-氯-2-氧代-2 <i>H</i> -吡啶-1-基<br>甲基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基<br>-3,4-二氢-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮<br>    | 5-氯-1 <i>H</i> -吡<br>啶-2-酮  | 无 色<br>固体              | 398.5                     |
| 22          | 6-[5-(6-氯-2-氧代-2 <i>H</i> -吡啶-1-基<br>甲基)-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基<br>-3,4-二氢-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮<br>  | 6-氯-1 <i>H</i> -吡<br>啶-2-酮  | 无 色<br>固体              | 398.5                     |
| 23          | 7-氟-1-甲基-6-[5-(6-甲基-2-氧<br>代-2 <i>H</i> -吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-<br>基]-3,4-二氢-1 <i>H</i> -喹啉-2-酮<br> | 6-甲基-1 <i>H</i> -<br>吡啶-2-酮 | 无 色<br>无 定<br>形 固<br>体 | 378.5                     |

[0271] 类似于对于实施例 2 的制备所描述的步骤,通过将 6-(5-氯甲基-4-甲基-吡啶-3-基)-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(中间体 A-11)与下面列出的反应伙伴反应,制备表 4 中列出的以下实施例:

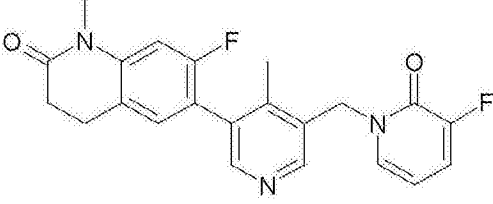
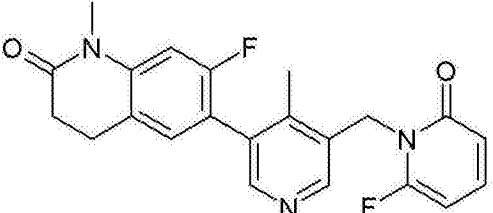
[0272] 表 4

[0273]

| 实<br>施<br>例 | 名称                                                                                                                                                        | 反应物            | 外观               | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|---------------------------|
| 24          | 7-氟-1-甲基-6-[4-甲基-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-吡啶-3-基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 6-甲基-1H-吡啶-2-酮 | 浅棕色<br>无定形<br>固体 | 392.5                     |
| 25          | 6-[5-(6-氯-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 6-氯-1H-吡啶-2-酮  | 浅棕色<br>无定形<br>固体 | 412.5                     |

[0274]



| 实<br>施<br>例 | 名称                                                                                                                                                        | 反应物           | 外观                       | MS<br>(M+H <sup>+</sup> ) |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------|
| 26          | 7-氟-6-[5-(3-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br>   | 3-氟-1H-吡啶-2-酮 | 无 色<br>无 定<br>形 固<br>体   | 396.5                     |
| 27          | 7-氟-6-[5-(6-氟-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-4-甲基-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮<br> | 6-氟-1H-吡啶-2-酮 | 浅 棕<br>色 无<br>定 形<br>固 体 | 396.5                     |

[0275] 实施例 A

[0276] 式 (I) 化合物可以以本身已知的方式用作制备以下组成的片剂中的活性成分：

[0277]

|       | <u>每片</u> |
|-------|-----------|
| 活性成分  | 200 mg    |
| 微晶纤维素 | 155 mg    |
| 玉米淀粉  | 25 mg     |
| 滑石    | 25 mg     |

[0278]

|          |              |
|----------|--------------|
| 羟丙基甲基纤维素 | <u>20 mg</u> |
|          | 425 mg       |

[0279] 实施例 B

[0280] 式 (I) 化合物可以以本身已知的方式用作制备以下组成的胶囊中的活性成分：

[0281]

|      |               |
|------|---------------|
|      | <u>每胶囊</u>    |
| 活性成分 | 100.0 mg      |
| 玉米淀粉 | 20.0 mg       |
| 乳糖   | 95.0 mg       |
| 滑石   | 4.5 mg        |
| 硬脂酸镁 | <u>0.5 mg</u> |
|      | 220.0 mg      |