



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106573907 B

(45)授权公告日 2020.09.08

(21)申请号 201580041824.6

A61P 25/24(2006.01)

(22)申请日 2015.06.04

A61P 25/22(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 25/18(2006.01)

申请公布号 CN 106573907 A

A61P 25/20(2006.01)

(43)申请公布日 2017.04.19

A61P 25/08(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 13/10(2006.01)

62/008,012 2014.06.05 US

A61P 1/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 13/08(2006.01)

2017.02.03

A61P 37/08(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 11/06(2006.01)

PCT/US2015/034108 2015.06.04

A61P 11/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 29/00(2006.01)

W02015/187905 EN 2015.12.10

A61P 19/02(2006.01)

(73)专利权人 默克专利有限公司

A61P 9/10(2006.01)

地址 德国达姆施塔特

A61P 17/06(2006.01)

(72)发明人 S·R·卡拉 Y·肖 J·希尼萨米

(56)对比文件

CN 1832925 A, 2006.09.13

J·加雅德凡

WO 2009070116 A1, 2009.06.04

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

CN 1829694 A, 2006.09.06

代理人 沙永生 乐洪咏

WO 2009070116 A1, 2009.06.04

(51)Int.Cl.

WO 2008013494 A1, 2008.01.31

C07D 401/04(2006.01)

WO 03080579 A1, 2003.10.02

C07D 215/48(2006.01)

CN 101111488 A, 2008.01.23

C07D 401/14(2006.01)

WO 2009132000 A1, 2009.10.29

C07D 405/04(2006.01)

CN 102066360 A, 2011.05.18

A61K 31/4709(2006.01)

Simon D. Guile et al..Antagonists of the P2X 7 Receptor. From Lead Identification to Drug Development.《Journal of Medicinal Chemistry》.2009, 第52卷(第10期), 3123-3141.

A61K 31/47(2006.01)

审查员 郝小燕

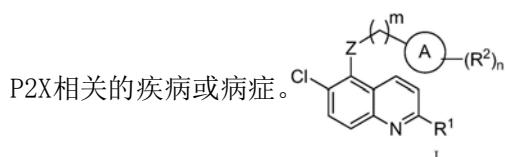
A61P 25/16(2006.01)

权利要求书9页 说明书119页

A61P 25/28(2006.01)

的组合物,它们可用作P2X7拮抗剂,用于治疗与

(54)发明名称



喹啉衍生物及其用于神经退化性疾病的用

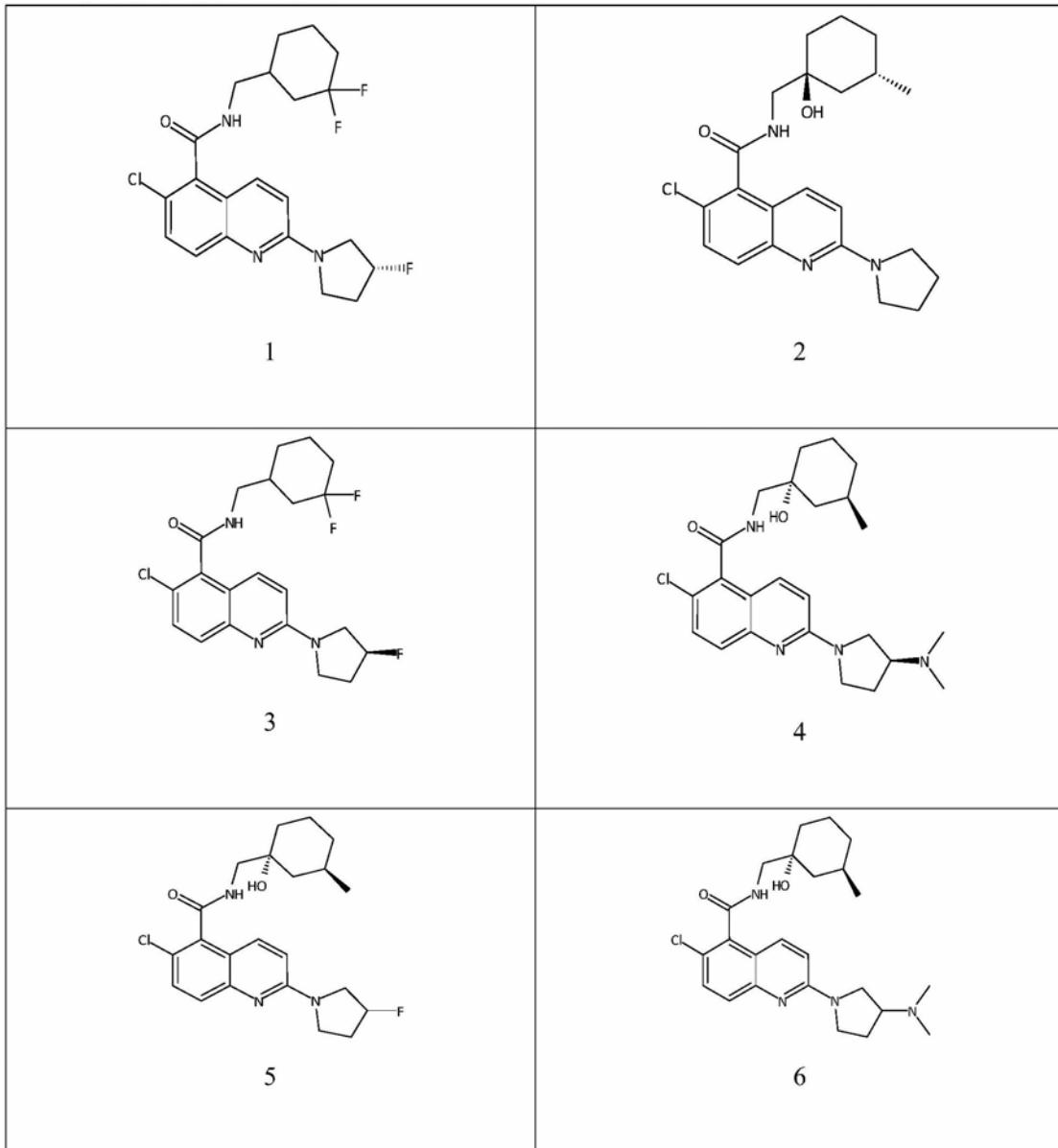
途

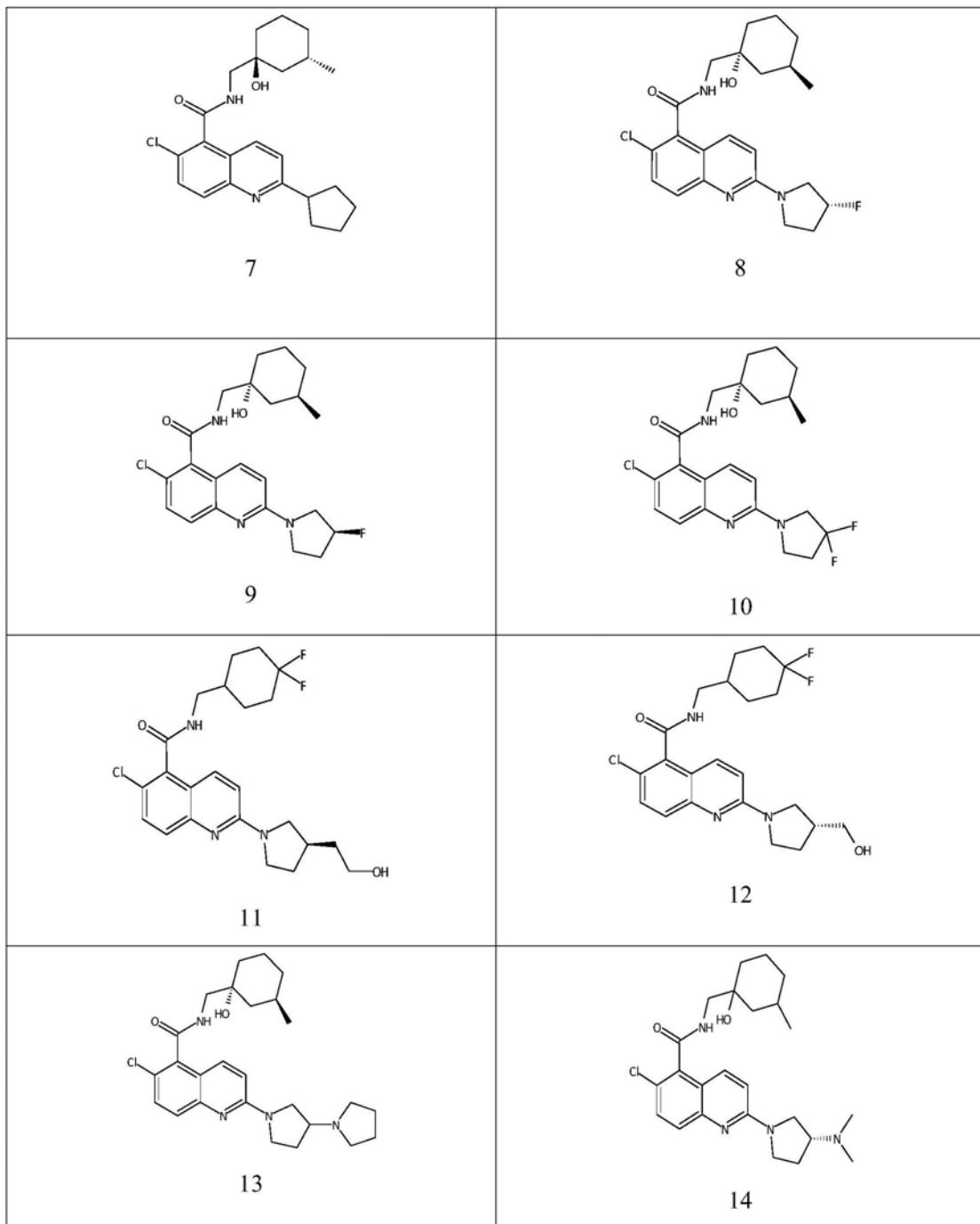
(57)摘要

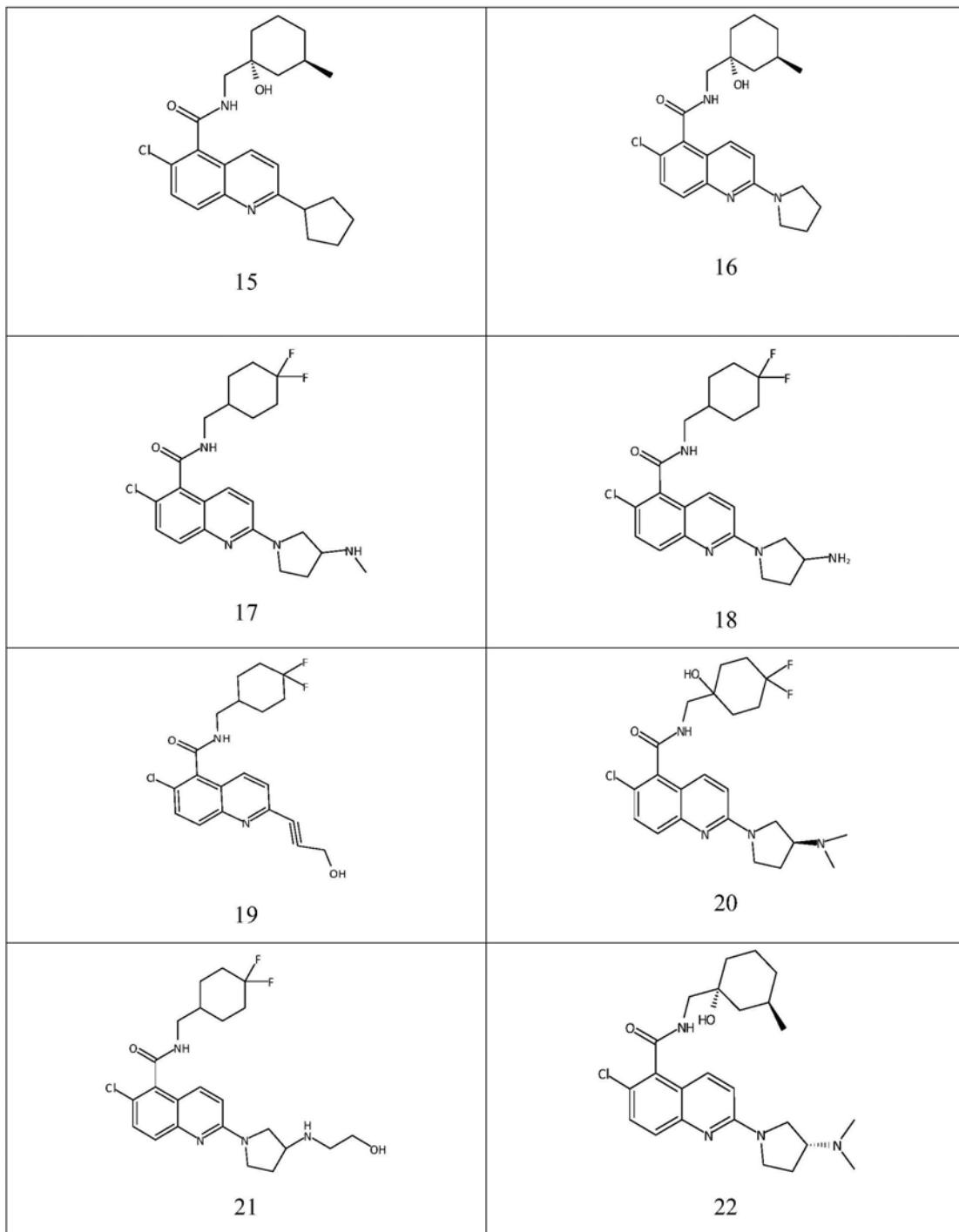
本发明涉及喹啉化合物及其药学上可接受

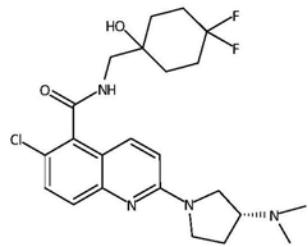
1. 一种化合物，

所述的化合物选自以下：

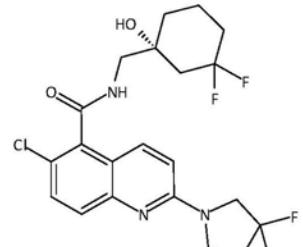




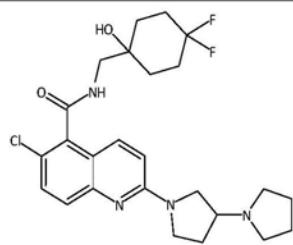




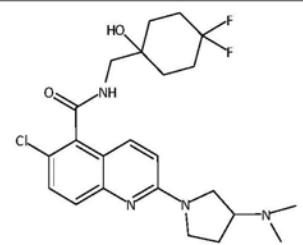
23



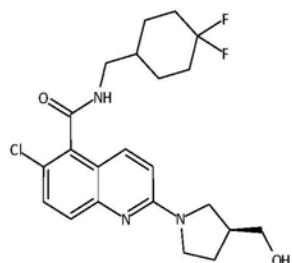
24



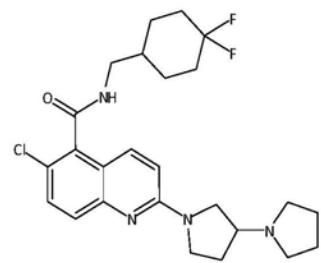
27



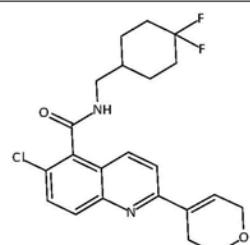
28



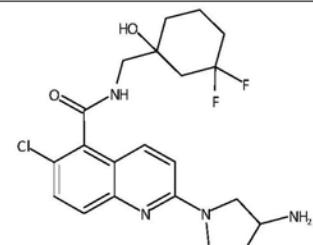
29



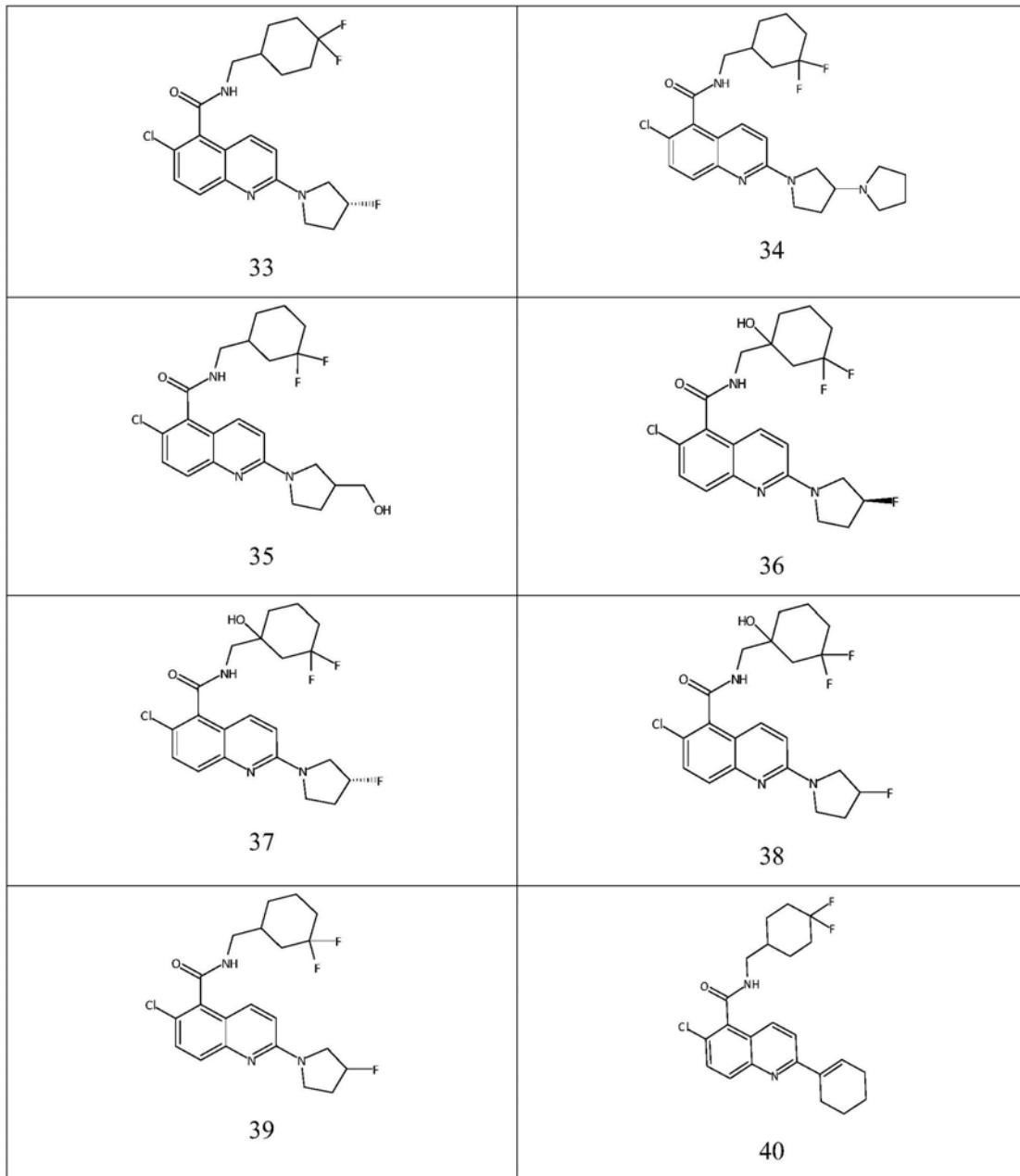
30

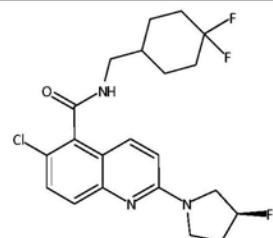


31

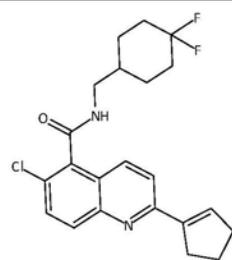


32

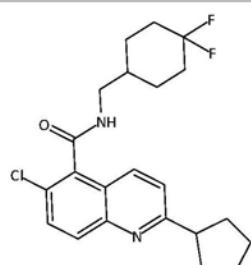




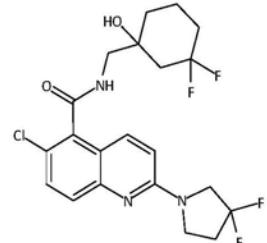
41



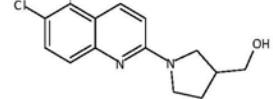
42



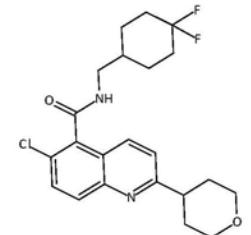
43



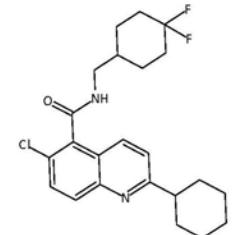
46



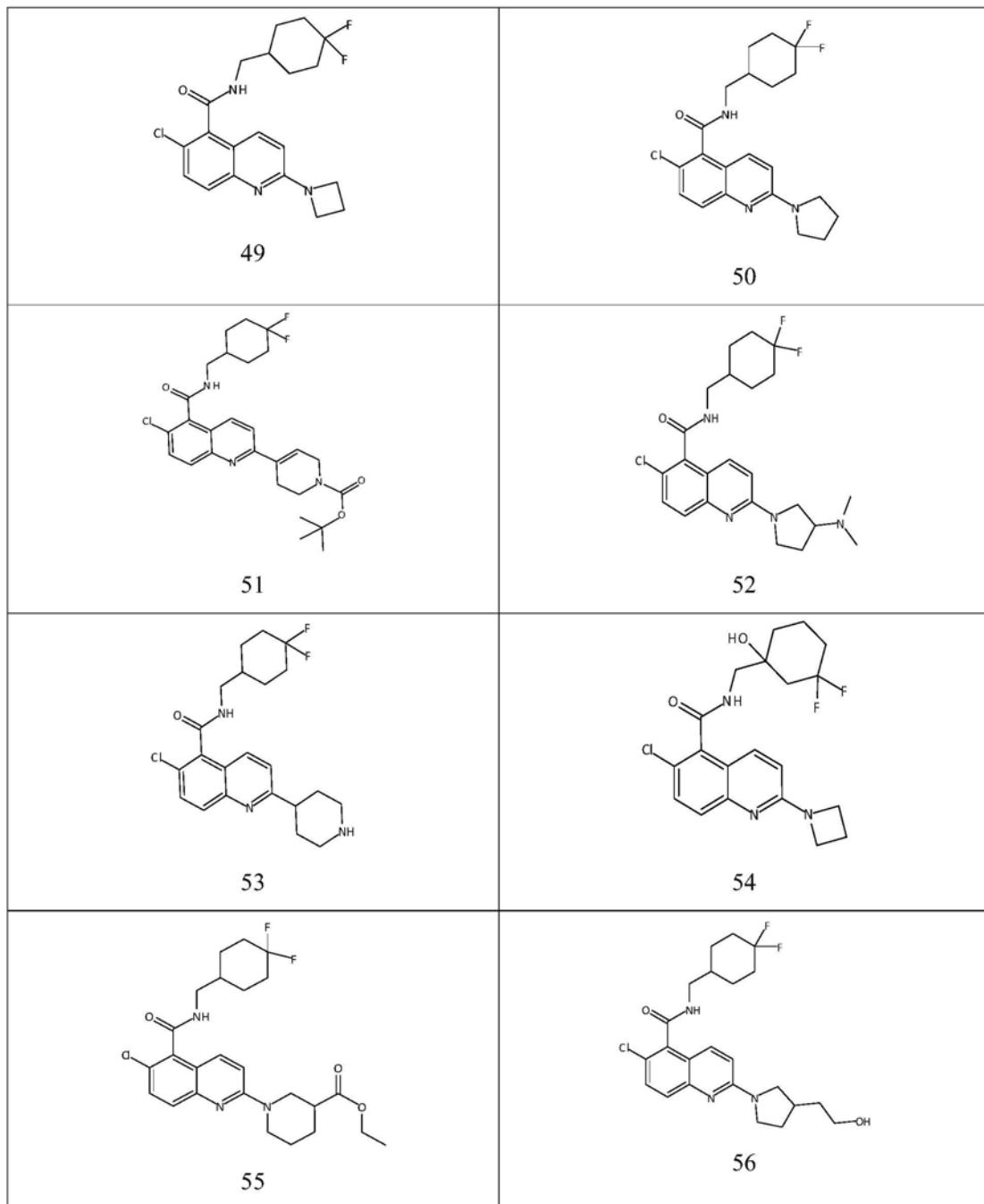
45

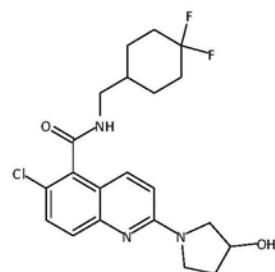


47

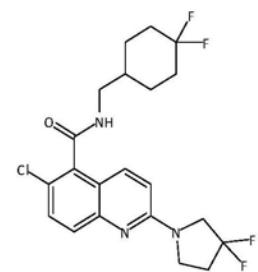


48

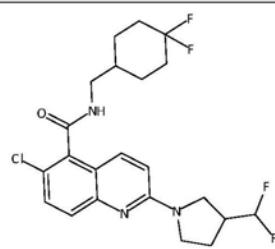




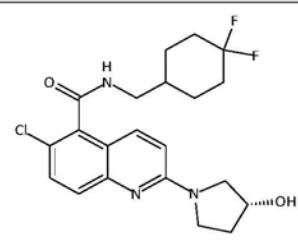
57



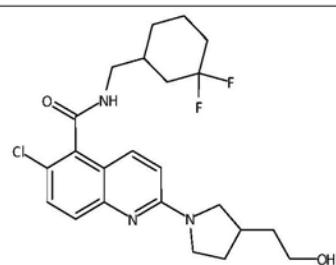
58



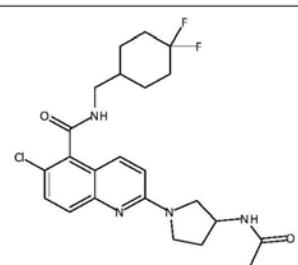
59



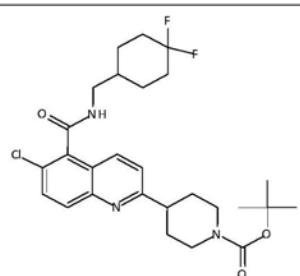
61



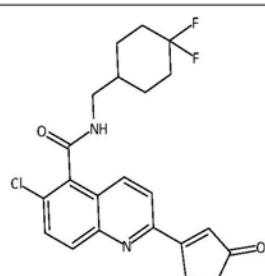
63



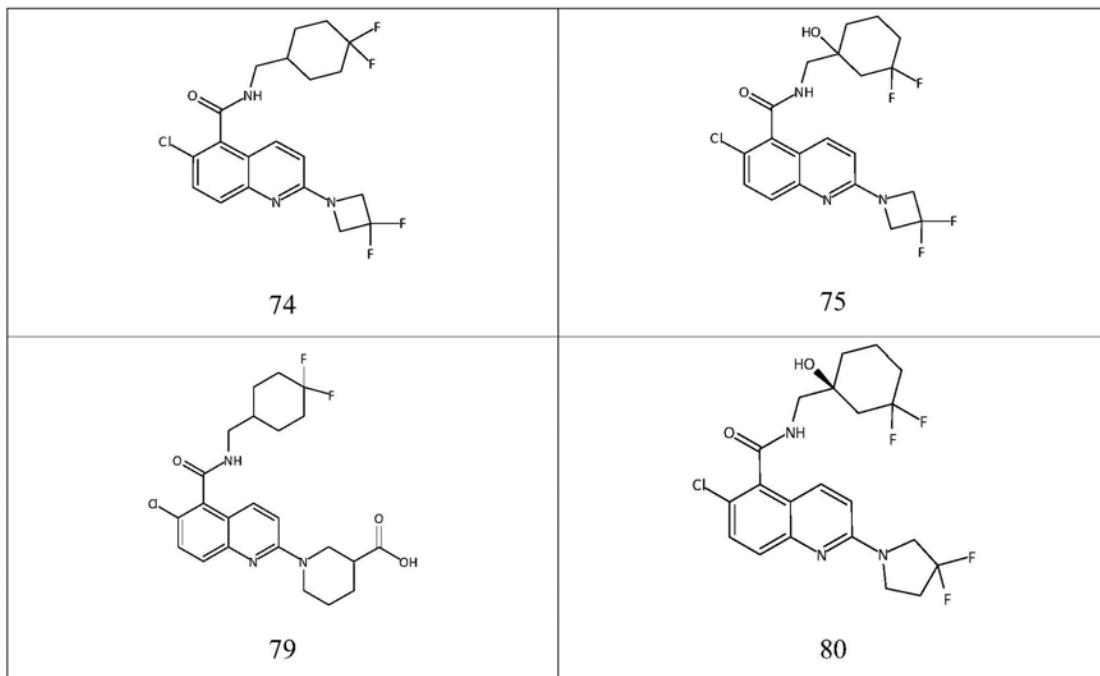
67



71



72



或药学上可接受的盐。

2. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1所述的化合物以及药学上可接受的佐剂、载体或媒介质。

3. 权利要求1所述的化合物或其生理学上可接受的盐在制备用于调节受试者或生物样品中P2X7活性的药物中的应用。

4. 权利要求1所述的化合物或其生理学上可接受的盐在制备用于治疗由P2X7介导的疾病或病症的药物中的应用。

5. 权利要求4所述的应用,其中所述疾病或病症是帕金森病,多发性硬化(MS);阿尔茨海默病,创伤性脑损伤,脑炎;抑郁症,双相性精神障碍,焦虑,精神分裂症,进食障碍,睡眠障碍,认知障碍;癫痫,癫痫发作疾病;尿失禁,尿踌躇,直肠超敏反应,大便失禁,良性前列腺肥大,炎性肠病;过敏性鼻炎,哮喘,慢性阻塞性肺病;类风湿性关节炎,骨关节炎,心肌梗死,葡萄膜炎,动脉粥样硬化;或银屑病。

6. 如权利要求5所述的应用,其中所述疾病或病症是多发性硬化。

喹啉衍生物及其用于神经退化性疾病的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本专利申请要求于2014年6月5日提交的的美国专利申请第62/008,012号的优先权,其全部内容纳入作为参考

技术领域

[0003] 本发明涉及可用作P2X7拮抗剂的喹啉化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物以及使用所述组合物治疗各种疾病的方法。

[0004] 发明背景

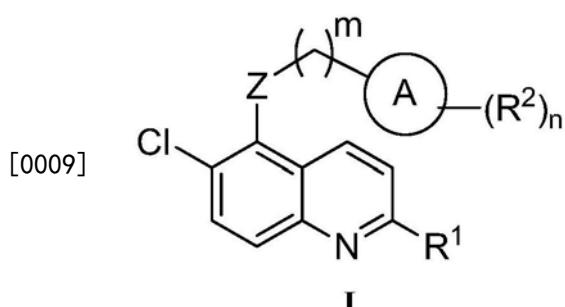
[0005] P2X7受体是配体门控型离子通道受体,属于Purinergic受体家族。受体在与免疫和神经系统相关的许多类型的细胞类型上表达。在神经系统中,P2X7在小神经胶质细胞、少突神经胶质细胞和星形胶质细胞上表达。P2X7受体通道与其内源性配体ATP的短暂激活导致几个下游事件,包括从单核细胞和巨噬细胞加工和释放促炎细胞因子IL1- β 。P2X7的激活在调节星形胶质细胞中的谷氨酸释放/摄取中也起重要作用。

[0006] P2X7受体是由ATP激活的离子通道型受体,其可以通过激活中枢和周围神经元和神经胶质上的突触前和/或突触后P2X7受体来调节中枢神经系统(CNS)中的神经传递(Deuchars S.A.等人,J.Neurosci.21:7143-7152,(2001),Kanjhan R.等人,J.Comp.Neurol. 407:11-32(1997),Le K.T.等人,Neuroscience 83:177-190(1998))。免疫系统的细胞(巨噬细胞、肥大细胞和淋巴细胞)上的P2X7受体的激活导致白细胞介素-1 β (IL-1 β)的释放、巨细胞形成、脱颗粒和L-选择蛋白的脱落。腹膜内注射脂多糖(LPS)后,ATP能够通过P2X7受体介导的机制增加大鼠中IL-1的局部释放和加工(Griffiths等人,J.Immunology Vol.154, pages 2821-2828(1995);Sollle等人,J.Biol.Chemistry, Vol.276, pages 125-132, (2001))。

[0007] P2X7受体的拮抗被认为是治疗多发性硬化症和阿尔茨海默氏病的有吸引力的治疗方法,因为其在抑制CNS炎症和支持神经保护中发挥重要作用。

发明内容

[0008] 业已发现,本发明的化合物及其药学上可接受的组合物是有效的P2X7拮抗剂。所述化合物以通式I表示:



[0010] 或其药学上可接受的盐,其中环A、Z、R¹、R²、m和n具有此处实施例中所限定和描述

的意义。

[0011] 本发明的化合物及其药学上可接受的组合物可用于治疗与P2X7活性相关的各种疾病、障碍或病征。这些疾病、障碍或病征包括本文所描述的那些。

[0012] 某些实施例的详细描述

[0013] 1. 本发明化合物的一般定义

[0014] 在某些实施方案中,本发明提供P2X7拮抗剂。在一些实施方案中,这样的化合物包括以本文描述的通式表示的那些或其药学上可接受的盐,其中定义和描述了各变量。

[0015] 2. 化合物和定义

[0016] 本发明的化合物包括上文所概述的化合物,且按本文所揭示的类别、子类和种类进一步加以说明。除非另外指示,否则如本文所用的以下定义应适用。就本发明来说,化学元素是根据元素周期表(the Periodic Table of the Elements) (化学文摘社版本(CAS version),化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版)来识别。另外,有机化学的一般原理描述于“有机化学(Organic Chemistry)”(托马斯·索瑞尔(Thomas Sorrell),大学自然科学图书公司(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999)和“马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)”(第5版,编辑:史密斯(Smith, M.B.)和马奇(March, J.),约翰威立父子出版公司(John Wiley&Sons),纽约(New York):2001)中,这些书籍的全部内容都以引用的方式并入本文中。

[0017] 本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”是指完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元的经取代或未经取代的直链(即无支链)或支链烃链,或完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元但不为芳香族的单环烃或双环烃,其具有单个连接点与分子的其余部分相连接。除非另外说明,否则脂肪族基含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-5个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-4个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-3个脂肪族碳原子,并且在一些实施例中,脂肪族基含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中,“环脂肪族基”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或一个以上不饱和单元但非芳香族的单环C₃-C₇烃,其具有单个连接点与分子的其余部分相连接。示例性脂族基团是直链或支链的取代的或未取代的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基及其杂化物,例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0018] 术语“低级烷基”是指C₁₋₄直链或支链烷基。示例性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0019] 术语“低级卤代烷基”指的是含有一个或多个卤素原子的C₁₋₄直链或支链烷基。

[0020] 术语“杂原子”是指一个或一个以上氧、硫、氮、或磷(包括氮、硫、或磷的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0021] 本文所用的术语“不饱和”是指具有一个或更多个不饱和单元的部分。

[0022] 本文所用的术语“二价C₁₋₈(或C₁₋₆)饱和或不饱和的直链或支链烃链”是指二价亚烷基、亚烯基、亚炔基链,它们是此处定义的直链或支链。

[0023] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即-(CH₂)_n-,其中n为正整数,优选为1到6、1到4、1到3、1到2或者2到3。经取代的亚烷基链是一个或一个以上亚甲基氢原子经取代基置换的聚亚甲基。合适的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基所描述的取

代基。

[0024] 术语“亚烯基”是指二价烯基。取代的亚烯基链是含有至少一个双键的聚亚甲基，其中一个或多个氢原子被取代基置换。合适的取代基包括下文描述有关取代的脂族基团的那些。术语“亚炔基”是指二价炔基。取代的亚炔基链是含有至少一个三键的基团，其中一个或多个氢原子被取代基置换。合适的取代基包括下文描述有关取代的脂族基团的那些。

[0025] 术语“卤素”指F、Cl、Br或I。

[0026] 单独使用或作为较大部分如“芳烷基”、“芳羟基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”指单环和双环系统，所述系统共具有5至14个环成员，其中系统中至少一个环是芳族，并且其中系统中各环含有3至7个环成员。术语“芳基”与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳香环系统。示例性芳基是苯基、联苯基、萘基、蒽基等，其任选地包括一个或多个取代基。如本文中所用，术语“芳基”的范围内也包括芳环与一个或一个以上非芳环稠合而成的基团，例如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基(naphthimidyl)、菲啶基或四氢萘基等。

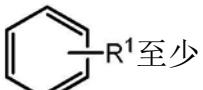
[0027] 单独使用或作为例如“杂芳烷基”或“杂芳羟基”等较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指如下基团，其具有5到10个环原子，优选5、6或9个环原子；环系(cyclic array)中共享6、10或14个π电子；并且除碳原子外，还具有1到5个杂原子。术语“杂原子”是指氮、氧或硫，并包括氮或硫的任何氧化形式和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括(但不限于)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文所用的术语“杂芳基”和“杂芳-”也包括杂芳环与一个或一个以上芳环、环脂肪族环或杂环稠合而成的基团，其中连接基团或连接点在杂芳环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环或双环的。术语“杂芳基”与术语“杂芳环”或“杂芳香族基”可互换使用，任一术语都包括任选经取代的环。术语“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基，其中烷基和杂芳基部分独立地任选经取代。

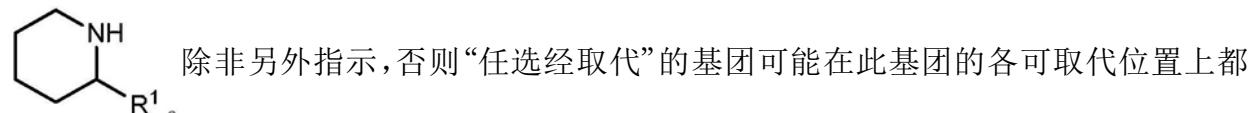
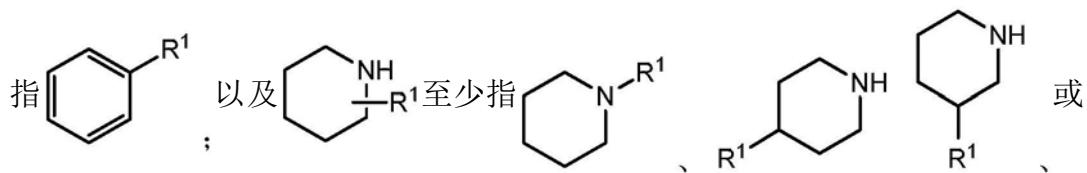
[0028] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环状环”可互换使用，并且是指饱和或部分不饱和并且除碳原子外还具有一个或一个以上、优选1到4个如上文所定义的杂原子的稳定的5到7元单环或7-10元双环杂环部分。当关于杂环的环原子而使用时，术语“氮”包括经取代的氮。举例来说，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可能是N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或⁺NR(如N-取代的吡咯烷基中)。

[0029] 杂环可在任何杂原子或碳原子上连接到其侧基，从而形成稳定结构，并且任何环原子都可以任选经取代。这些饱和或部分不饱和杂环基的实例包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、吗啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”和“杂环部分”在本文中可互换使用，并且也包括杂环与一个或一个以上芳环、杂芳环或环脂肪族环稠合而成的基团，例如吲哚

啉基、3H-吲哚基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基，其中连接基团或连接点在杂环上。杂环基可为单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指经杂环基取代的烷基，其中烷基和杂环基部分独立地任选经取代。

[0030] 如本文所用的术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”打算涵盖具有多个不饱和位点的环，但不打算包括如本文中所定义的芳基或杂芳基部分。

[0031] 如本文所述，本发明的某些化合物可含有“任选经取代”的部分。一般来说，术语“经取代”之前无论是否存在术语“任选”，都意指指定部分的一个或一个以上氢经合适的取代基置换。“取代的”适用于结构上明确的或暗示的一个或多个氢原子（例如，R¹至少



[0032] “任选经取代”的基团的可取代碳原子上的合适单价取代基独立地为氘；卤素； $-(CH_2)_{0-4}R^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\ominus$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\ominus$ ， $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\ominus)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}PH$ ，其可经 R^\ominus 取代； $-(CH_2)_{0-4}(CH_2)_{0-1}PH$ ，其可经 R^\ominus 取代； $-CH=CHPH$ ，其可经 R^\ominus 取代； $-(CH_2)_{0-4}(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可经 R^\ominus 取代； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\ominus)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\ominus)C(O)R^\ominus$ ； $-N(R^\ominus)C(S)R^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\ominus)C(O)NR^\ominus_2$ ； $-N(R^\ominus)C(S)NR^\ominus_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\ominus)C(O)OR^\ominus$ ； $-N(R^\ominus)N(R^\ominus)C(O)NR^\ominus_2$ ； $-N(R^\ominus)N(R^\ominus)C(O)OR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\ominus$ ； $-C(S)R^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\ominus_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\ominus$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\ominus$ ； $SC(S)SR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\ominus_2$ ； $-C(S)NR^\ominus_2$ ； $-C(S)SR^\ominus$ ； $SC(S)SR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\ominus_2$ ； $-C(O)N(OR^\ominus)R^\ominus$ ； $-C(O)C(O)R^\ominus$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\ominus$ ； $-C(NOR^\ominus)R^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\ominus$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\ominus$ ； $-S(O)_2NR^\ominus_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\ominus$ ； $-N(R^\ominus)S(O)_2NR^\ominus_2$ ； $-N(R^\ominus)S(O)_2R^\ominus$ ； $-N(OR^\ominus)R^\ominus$ ； $-C(NH)NR^\ominus_2$ ； $-P(O)R^\ominus_2$ ； $-P(O)R^\ominus_2$ ； $-OP(O)R^\ominus_2$ ； $-OP(O)(OR^\ominus)_2$ ； SiR^\ominus_3 ； $-(C_{1-4} \text{ 直链或支链亚烷基})O-N(R^\ominus)_2$ ；或 $(C_{1-4} \text{ 直链或支链亚烷基})C(O)O-N(R^\ominus)_2$ ，其中各 R^\ominus 可如下文所定义经取代并且独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-NH(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5-6元杂芳基环）、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环，或不管以上定义，两个独立存在的 R^\ominus 连同插入其间的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元

饱和、部分不饱和或芳基单环或多环,此环可如下文所定义经取代。

[0033] R° (或由两个独立存在的 R° 连同插入其间的原子一起形成的环)上的合适单价取代基独立地为氘、卤素、 $-(CH_2)_0-2R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_0-2OH$ 、 $-(CH_2)_0-2OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-0(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2SH$ 、 $-(CH_2)_0-2NH_2$ 、 $-(CH_2)_0-2NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}\text{直链或支链} \text{亚烷基})C(O)OR^\bullet$ 、或 $-SSR^\bullet$,其中各 R^\bullet 未经取代或在前面有“卤代”的情况下仅经一个或一个以上卤素取代,并且独立地选自 C_{1-4} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-0(CH_2)_0-1Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环。 R° 的饱和碳原子上的合适二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0034] “任选经取代”的基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^\bullet_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-0(C(R^\bullet_2))_2-3O-$ 、或 $-S(C(R^\bullet_2))_2-3S-$,其中各独立存在的 R^* 是选自氢、可如下文所定义经取代的 C_{1-6} 脂肪族基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环。与“任选经取代”的基团的邻位可取代碳结合的合适二价取代基包括: $-0(CR^\bullet_2)_2-3O-$,其中各独立存在的 R^* 是选自氢、可如下文所定义经取代的 C_{1-6} 脂肪族基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0035] R^* 的脂肪族基上的合适取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-0(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、或 $-NO_2$,其中各 R^\bullet 未经取代或在前面有“卤代”的情况下仅经一个或一个以上卤素取代,并且独立地为 C_{1-4} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-0(CH_2)_0-1Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0036] “任选经取代”的基团的可取代氮上的合适取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 、或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$,其中各 R^\dagger 独立地为氢、可如下文所定义经取代的 C_{1-6} 脂肪族基、未经取代的 $-OPh$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环,或不管以上定义,两个独立存在的 R^\dagger 连同插入其间的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0037] R^\dagger 的脂肪族基上的合适取代基独立地为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-0(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、或 $-NO_2$,其中各 R^\bullet 未经取代或在前面有“卤代”的情况下仅经一个或一个以上卤素取代,并且独立地为 C_{1-4} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-0(CH_2)_0-1Ph$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳环。

[0038] 在某些实施方案中,术语“任选经取代的”,“任选经取代的烷基”,“任选经取代的烯基”,“任选经取代的炔基”,“任选经取代的碳环”,“任选经取代的芳基”,“任选经取代的杂芳基”,“任选经取代的杂环”,以及本文中所使用的任何其它任选经取代的基团,是指未被取代的基团或者被取代的基团,其中由典型的取代基独立地置换该基团上一个、两个、三个或更多个氢原子,所述典型的取代基不限于:

[0039] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、氘,

[0040] $-OH$ 、保护的羟基、烷氧基、氧代、硫代氧代,

- [0041] $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 N_3 ，
- [0042] $-\text{NH}_2$ 、保护的氨基、 $-\text{NH}$ 烷基、 $-\text{NH}$ 烯基、 $-\text{NH}$ 链炔基、 $-\text{NH}$ 环烷基、 $-\text{NH}$ -芳基、 $-\text{NH}$ -杂芳基、 $-\text{NH}$ -杂环基、 $-\text{二烷基氨基}$ 、 $-\text{二芳基氨基}$ 、 $-\text{二杂芳基氨基}$ ，
- [0043] $-\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{烯基}$ 、 $-\text{O}-\text{炔基}$ 、 $-\text{O}-\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{芳基}$ 、 $-\text{O}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{O}-\text{杂环基}$ ，
- [0044] $-\text{C(0)}-\text{烷基}$ 、 $-\text{C(0)}-\text{烯基}$ 、 $-\text{C(0)}-\text{炔基}$ 、 $-\text{C(0)}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{C(0)}-\text{芳基}$ 、 $-\text{C(0)}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{C(0)}-\text{杂环基}$ ，
- [0045] $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{CONH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{CONH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{CONH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{CONH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{CONH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{CONH}-\text{杂环基}$ ，
- [0046] $-\text{OCO}_2-\text{烷基}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{烯基}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{炔基}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{碳环基}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{芳基}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{杂环基}$ 、 $-\text{OCONH}_2$ 、 $-\text{OCONH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{OCONH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{OCONH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{OCONH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{OCONH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{OCONH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{OCONH}-\text{杂环基}$ ，
- [0047] $-\text{NHC(0)}-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC(0)}-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHC(0)}-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHC(0)}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHC(0)}-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHC(0)}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHC(0)}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{杂环基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}_2$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHC(0)NH}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}_2$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}_2$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHC(NH)NH}-\text{杂环基}$ ，
- [0048] $-\text{C(NH)NH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{C(NH)NH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{C(NH)NH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{C(NH)NH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{C(NH)NH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{C(NH)NH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{C(NH)NH}-\text{杂环基}$ ，
- [0049] $-\text{S(0)}-\text{烷基}$ 、 $-\text{S(0)}-\text{烯基}$ 、 $-\text{S(0)}-\text{炔基}$ 、 $-\text{S(0)}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{S(0)}-\text{芳基}$ 、 $-\text{S(0)}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{S(0)}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{S(0)SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{烯基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{炔基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{碳环基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{芳基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{杂环基}$ ，
- [0050] $-\text{NHSO}_2-\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{烯基}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{炔基}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{碳环基}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{芳基}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{杂环基}$ ，
- [0051] $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ，
- [0052] $-\text{--}$ 、 $-\text{二--}$ 、 $-\text{或三--}$ 烷基甲硅烷基，
- [0053] $-\text{烷基}$ 、 $-\text{烯基}$ 、 $-\text{炔基}$ 、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{芳基烷基}$ 、 $-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{杂芳基烷基}$ 、 $-\text{杂环烷基}$ 、 $-\text{环烷基}$ 、 $-\text{碳环基}$ 、 $-\text{杂环基}$ 、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、 $-\text{甲氧基甲氧基}$ 、 $-\text{甲氧基乙氧基}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S-烷基}$ 、 $-\text{S-烯基}$ 、 $-\text{S-炔基}$ 、 $-\text{S-碳环基}$ 、 $-\text{S-芳基}$ 、 $-\text{S-杂芳基}$ 、 $-\text{S-杂环基}$ 、或者甲基硫代甲基。
- [0054] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”用以指在可靠医学判断的范围内，适于与人类和低等动物的组织接触使用而没有过多毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是公知的现有技术。例如，SM Berge 等人在J. Pharmaceutical ScienceS, 第1977年, 66, 1-19, 详细描述了药学上可接受的盐，纳入其内容作为参考。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机酸和碱以及有机酸和碱衍生而来的那些盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与无机酸如盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸和高氯酸，或者与有机酸如乙酸，草酸，马来酸，酒石酸，柠

檬酸,琥珀酸或丙二酸形成的盐,或者通过使用诸如离子交换等本领域的其他方法形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0055] 从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}H_8)_4$ 盐。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它药学可接受的盐包括使用诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的合适的无毒的铵盐,季铵盐和胺阳离子。

[0056] 除非另有说明,本文所描述的结构也意味着包括结构的所有异构形式(例如,对映体、非对映体、互变异构体和几何(或构象)异构体);例如,每一不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的混合物的单个立体化学异构体以及对映体、非对映体、和几何(或构象)异构体的混合物在本发明的范围之内。除非另有说明,本发明的化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围之内。

[0057] 另外,除非另有说明,本文所述的结构包括这样的化合物:其区别仅在于存在一个或多个同位素富集的原子。例如,具有本发明结构的化合物包括由氘或氚替换氢、或由一个 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳置换碳,这些化合物都本发明的范围之内。在一些实施方案中,基团包含一个或多个氘原子。

[0058] 具有通式I的化合物还应包括其同位素标记形式。具有通式I的化合物的同位素标记形式与所述化合物的区别仅在于所述化合物的一个或多个原子被原子量或质量数与通常是天然存在的原子的原子量或质量数不同的一个或多个原子取代。市场上容易买到且可通过已知方法被结合到具有通式I的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯,例如分别为 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一或多个上述同位素和/或其他原子的同位素的通式I化合物、其前药或它们中任一个的药学上可接受的盐都应理解为本发明的一部分。可以多种有利的方式使用同位素标记的通式I化合物。例如,结合了诸如 3H 或 ^{14}C 的放射性同位素的同位素标记的通式I化合物可用于药物和/或底物组织分布试验。由于其制备简单及可检测性良好而尤其优选这两种放射性同位素,即氘(3H)和碳-14(^{14}C)。由于诸如氘(2H)的较重的同位素具有较高的代谢稳定性,将这种同位素标记化合物结合到通式I化合物中在治疗上是有好处的。较高的代谢稳定性直接导致体内半衰期延长或剂量减少,这在多数情况下代表了本发明的优选实施例。通常可通过进行本文本的实施例部分和制备部分中的合成方案和相关描述中公开的步骤来制备同位素标记的通式I化合物,用容易得到的同位素标记反应物代替非同位素标记反应物。本发明的化合物可以被 ^{18}F 所取代,用作PET显像剂。

[0059] 为了通过一级动力学同位素效应控制化合物的氧化代谢,可将氘(2H)结合到所述化合物中。一级动力学同位素效应是由于同位素核的替换而导致化学反应速率发生变化,这是由于所述同位素替换之后形成共价键所需的基态能量的变化而引起的。较重的同位素

的替换通常导致化学键的基态能量降低,从而引起速率限制的键断裂反应的速率降低。如果键断裂发生在沿着多产物反应的坐标的鞍点区中或其附近,产物分布比率可被显着改变。解释如下:如果氘被键合到碳原子的非可替换位置上,通常速率差异 $k_m/k_d=2-7$ 。如果该速率差异被成功地应用于易于氧化的通式I化合物,则该化合物在体内的性质可被显着地改变,从而改善药物动力学特性。

[0060] 在发现和开发治疗剂时,本领域技术人员尝试在保持有利的体外特性的同时优化药物动力学参数。可以合理地认为,许多药物动力学性质差的化合物易于被氧化代谢。现有的体外肝微粒体试验提供了关于这种类型的氧化代谢过程的有价值的信息,这些信息使得可以合理地设计具有通式I的含氘化合物,使其由于抗氧化代谢而提高稳定性。因此,通式I化合物的药物动力学性质显着地改善了,这种改善可用体内半衰期($t/2$)的延长、疗效最好的浓度(C_{max})、剂量响应曲线下的面积(AUC)以及F来定量地表示,也可用降低的清除率、剂量和材料成本来定量地表示。

[0061] 以下阐述用于说明上述内容:把通式I化合物制备成一系列类似物,其中所述通式I化合物具有多个氧化代谢可能攻击的位点,例如苯甲基氢原子和与氮原子键合的氢原子,在所述类似物中各种组合的氢原子被氘原子取代,因此所述氢原子中的一部分、大多数或全部被氘原子取代。半衰期的确定使得可以有利地及准确地确定对氧化代谢的抵抗能力提高的程度。通过这种方式确定了,由于这种类型的氘-氢替换,母化合物的半衰期可被提高高达100%。

[0062] 通式I化合物中的氘-氢替换也可被用来有利地改变起始化合物的代谢物谱,以减少或消除不良有毒代谢物。例如,如果通过氧化性碳-氢(C-H)键断裂产生了有毒代谢物,可以合理地认为,含氘类似物将会显着地减少或消除不良代谢物的产生,即使该具体的氧化反应并不是速率决定步骤。更多现有技术中关于氘-氢替换的信息可参见例如Hanzlik等, *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990, Reider等, *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987, Foster, *Adv. Drug Res.* 14, 1-40, 1985, Gillette等, *Biochemistry* 33 (10) 2927-2937, 1994, 和 Jarman等 *Carcinogenesis* 16 (4), 683-688, 1993。

[0063] 本文所使用的术语“调节剂”被定义为以可测量的亲和力结合和/或抑制靶的化合物。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约小于50 μM 。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约小于5 μM 。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约在1 μM 至5 μM 之间。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约小于1 μM 。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约在500nM至1000nM之间。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约小于500nM。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约在100nM至500nM之间。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数约在10nM至100nM之间。在某些实施方案中,调节剂的 IC_{50} 和/或结合常数小于约10nM。

[0064] 本文所使用的术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”是指在含有本发明化合物或其组合物和P2X7的样本与包含P2X7但不含有本发明化合物或其组合物的等效样品之间的P2X7活性发生可测量的变化。

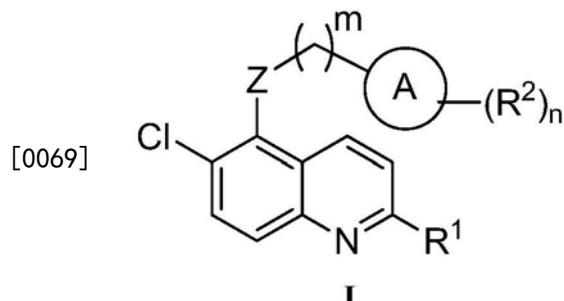
[0065] 本发明预想的取代基和变量的组合仅为形成稳定化合物的那些。本文所用的术语“稳定”是指具有的稳定性足以允许制造,并且能保持化合物的完整性足够长的时间以用于

本文详述的各种目的(例如,向受试者治疗性或预防性给药)。

[0066] 本文的变量的任何定义中化学基团列表的记载包括该变量作为任何单个基团或列出基团的组合的定义。本文的变量的实施方案的记载包括该实施方案作为任何单个实施方案或与任何其他实施方案结合。

[0067] 3. 实施例化合物的描述

[0068] 本发明的一方面提供通式I所示的化合物,



[0070] 或药学上可接受的盐,式中:

[0071] R¹是氢,C₁₋₆脂族基团,C₃₋₁₀芳基,3-8元饱和或部分不饱和碳环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环,或者稠合的7-10元双环的饱和或部分不饱和的环、芳环或杂芳环;上述每个基团任选地被1-5个R^A取代;或者R¹是-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂;

[0072] 每个R^A独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-羟基烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂;

[0073] 其中当R¹是具有1-4个氮原子的3-7元杂环且其中1个氮原子附于喹啉环时,R^A是-R、卤素、-卤代烷基、-羟基烷基、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂;

[0074] 其中当R¹是具有1-4个氮原子的3-7元杂环且其中1个氮原子附于喹啉环以及R^A是-OR时,至少一个R²是卤素;

[0075] Z是O、S、SO₂、SO、C(O)、CO₂、C(O)N(R)、NRC(O)、NRC(O)N(R)、NRSO₂、或N(R);

[0076] 环A是3-8元饱和或部分不饱和碳环,或者是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环;

[0077] 每个R²独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂;或者在同一个原子上的两个R²基团与它们所连接的原子一起形成C₃₋₁₀芳基,3-8元饱和或部分不饱和碳环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环,或者具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环;上述每个基团任选经取代;

[0078] 每个R独立地是氢,C₁₋₆脂族基团,C₃₋₁₀芳基,3-8元饱和或部分不饱和碳环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环,或者具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环,上述每个基团任选经取代;或者

[0079] 在同一个原子上的两个R基团与它们所连接的原子一起形成C₃₋₁₀芳基,3-8元饱和或部分不饱和碳环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环,或具有1-4个

独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环；上述每个基团任选经取代；

[0080] m 是0、1或2；以及

[0081] n 是1、2、3、4或5；

[0082] 其中 R^A 或 R^2 中至少之一是卤素或卤代烷基，或者至少一个 R^2 是-OR；以及

[0083] 不包括以下化合物：

[0084] 6-氯-N-{[(1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基]甲基}-2-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]喹啉-5-羧酰胺；

[0085] 6-氯-N-{[(1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基]甲基}-2-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]喹啉-5-羧酰胺；

[0086] 6-氯-N-{[(1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基]甲基}-2-(4-羟基哌啶-1-基)喹啉-5-羧酰胺；以及

[0087] 6-氯-N-{[(1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基]甲基}-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)喹啉-5-羧酰胺。

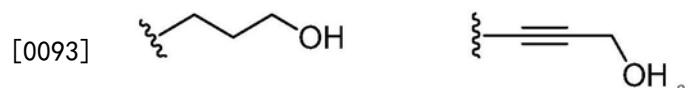
[0088] 在某些实施例中， R^A 或 R^2 中至少之一是卤素。在某些实施例中， R^A 或 R^2 中至少之一是F。在某些实施例中，至少一个 R^2 是OH。

[0089] 在某些实施例中， R^1 是氢。

[0090] 在某些实施例中， R^1 是任选地被1-5个 R^A C_{1-6} 脂族基团。在某些实施例中， R^1 是 C_{1-6} 脂族基团。在某些实施例中， R^1 是 C_{1-6} 烯基。在某些实施例中， R^1 是 C_{1-6} 炔基。

[0091] 在某些实施例中， R^1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支链的戊基、或直链或支链的己基；上述每个基团任选地被1-5个 R^A 取代。在某些实施例中， R^1 是乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、叔丁烯基、直链或支链的戊烯基、或直链或支链的己烯基；上述每个基团任选地被1-5个 R^A 取代。在某些实施例中， R^1 是乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、直链或支链的戊炔基、或直链或支链的己炔基；上述每个基团任选地被1-5个 R^A 取代。

[0092] 在某些实施例中， R^1 是

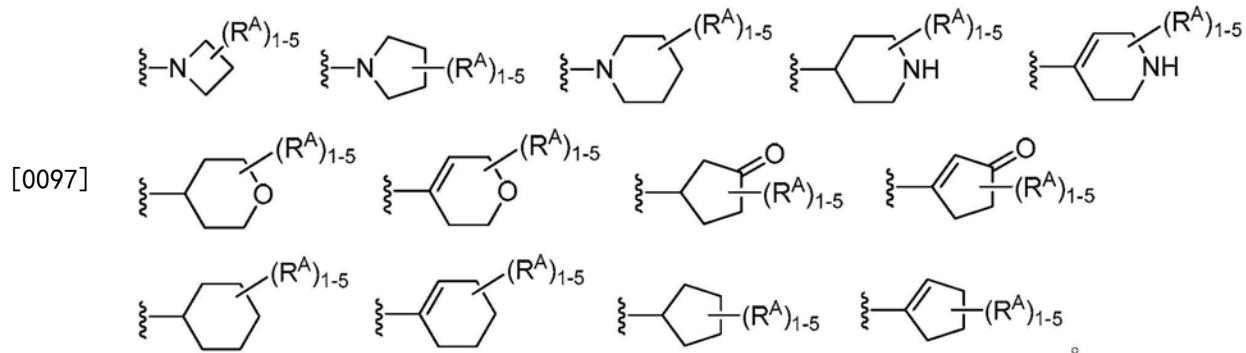


[0094] 在某些实施例中， R^1 是 C_{5-10} 芳基，3-8元饱和或部分不饱和碳环，具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环，或者稠合的7-10元双环的饱和或部分不饱和的环、芳环或杂芳环；上述每个基团任选地被1-5个 R^A 取代。

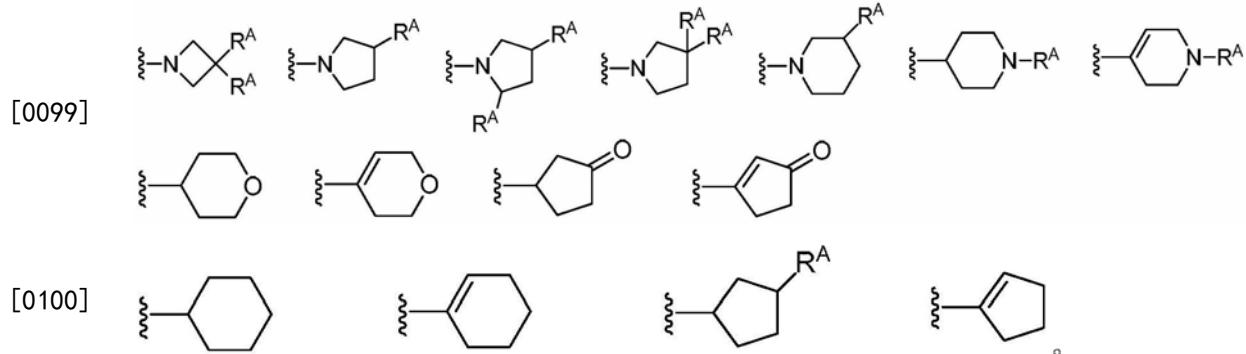
[0095] 在某些实施例中， R^1 是苯基，萘基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，金刚烷基，环辛基，[3.3.0]双环辛烷基，[4.3.0]双环壬烷基，[4.4.0]双环癸烷基，[2.2.2]双环辛烷基，芴基，茚满基，四氢萘基，吖啶基，吖辛因基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并苯硫基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，苯并三唑基，苯并四唑基，苯并异噁唑基，苯并异噻唑基，苯并咪唑啉基，咔唑基，NH-咔唑基，咔啉基，色满基，色烯基，噌啉基，十氢喹啉基，2H, 6H-1,5,2-二噁嗪基，二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基，呋喃基，呋咱基，咪唑烷基，咪唑啉基，咪唑基，1H-吲唑基，吲哚烯基，二氢吲哚基，中氮茚基，吲哚基，3H-吲哚基，异二氢吲哚，异吲哚烯基，异苯并呋喃基，异色满基，异吲唑基，异二氢吲哚，异吲哚基，异喹啉基，异噻唑

基,异噁唑基,吗啉基,萘啶基,八氢异喹啉基,噁二唑基,1,2,3-噁二唑基,1,2,4-噁二唑基;1,2,5-噁二唑基,1,3,4-噁二唑基,噁唑烷基,噁唑基,噁唑烷基,噁啶基,菲啶基,菲咯啉基,吩嗪基,吩噻嗪基,苯并氧硫杂环己二烯基,吩噁嗪基,酞嗪基,哌嗪基,哌啶基,蝶啶基,嘌呤基,吡喃基,吡嗪基,吡唑烷基,吡唑啉基,吡唑基,哒嗪基,吡啶并噁唑,吡啶并咪唑,吡啶并噻唑,吡啶基,吡啶基,噁啶基,吡咯烷基,吡咯啉基,2H-吡咯基,吡咯基,喹唑啉基,喹啉基,4H-喹啉基,喹喔啉基,奎宁环基,四氢呋喃基,四氢异喹啉基,四氢喹啉基,6H-1,2,5-噁二噁基,1,2,3-噁二噁基,1,2,4-噁二噁基,1,2,5-噁二噁基,1,3,4-噁二噁基,噁蒽基,噁唑基,噁吩基,噁吩并噁唑基,噁吩并噁唑基,噁吩并咪唑基,硫代苯基,三嗪基,1,2,3-三唑基,1,2,4-三唑基,1,2,5-三唑基,1,3,4-三唑基,氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,或咕吨基;上述每个基团任选地被1-5个R^A取代。

[0096] 在某些实施例中,R¹是



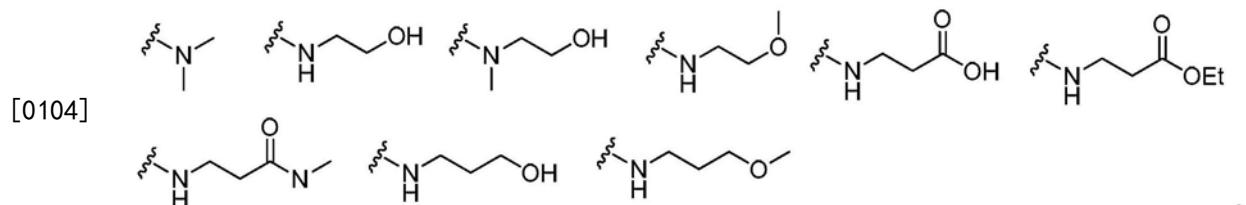
[0098] 在某些实施例中,R¹是



[0101] 在某些实施例中,R¹是-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂。在某些实施例中,R¹是-OR、-SR、-SO₂R、-SOR、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂。在某些实施例中,R¹是-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或-N(R)₂。

[0102] 在某些实施例中,R¹是-N(R)₂。

[0103] 在某些实施例中,R¹是



[0105] 在某些实施例中, R^1 是 $-OR$ 。

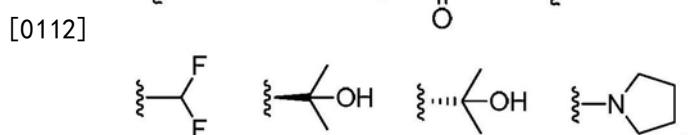
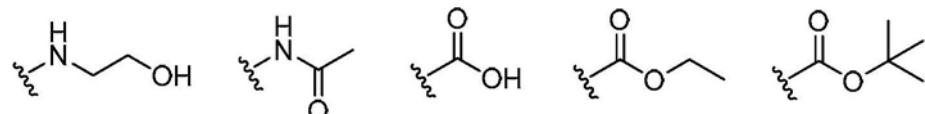
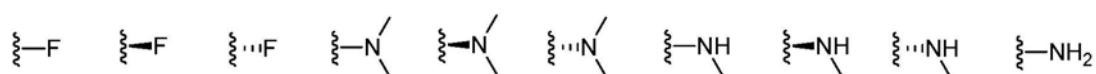
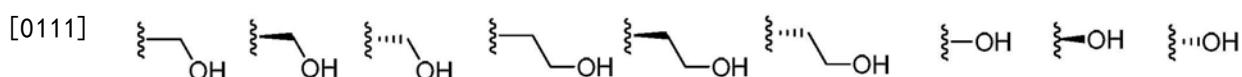
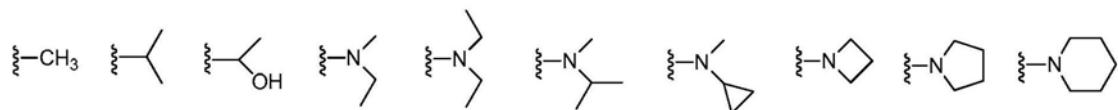
[0106] 在某些实施例中, R^1 是



[0108] 在某些实施例中, 每个 R^A 独立地是 H 。

[0109] 在某些实施例中, 每个 R^A 独立地是 $-R$ 、卤素、-卤代烷基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 或 $-N(R)_2$ 。

[0110] 在某些实施例中, 每个 R^A 独立地是



[0113] 在某些实施例中, Z 是 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)N(R)$ 、 $NRC(O)$ 、 $NRC(O)N(R)$ 、 $NRSO_2$ 或 $N(R)$ 。在某些实施例中, Z 是 $C(O)$ 、 CO_2 或 $C(O)N(R)$ 。

[0114] 在某些实施例中, Z 是 $C(O)$ 。

[0115] 在某些实施例中, Z 是 CO_2 。

[0116] 在某些实施例中, Z 是 $C(O)N(R)$ 。

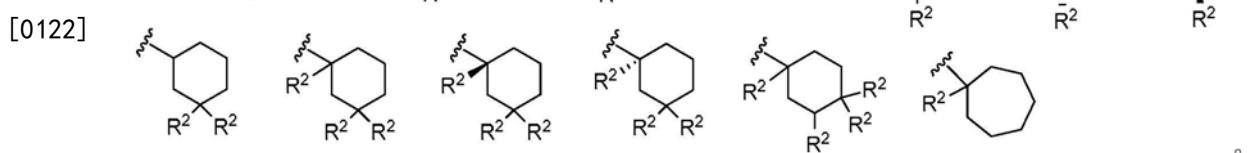
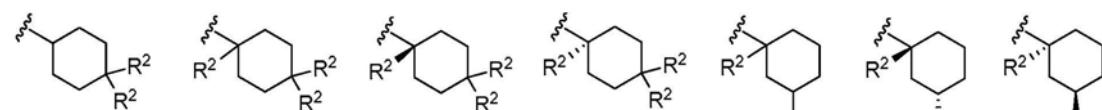
[0117] 在某些实施例中, Z 是 $C(O)NH$ 。

[0118] 在某些实施例中, 环 A 是 3-8 元饱和或部分不饱和碳环。在某些实施例中, 环 A 是具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的 3-7 元杂环。

[0119] 在某些实施例中, 环 A 是环己基、环庚基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基。

[0120] 在某些实施例中, 环 A 是环己基。在某些实施例中, 环 A 是环庚基。

[0121] 在某些实施例中, 环 A 是



[0123] 在某些实施例中, 每个 R^2 独立地是 H 。

[0124] 在某些实施例中,每个R²独立地是-R、卤素或-OR。在某些实施例中,每个R²独立地是C₁₋₆脂族基团、卤素或-OR。在某些实施例中,每个R²独立地是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、直链或支链的戊基、或直链或支链的己基、F、Cl、Br、I、CF₃或OH。

[0125] 在某些实施例中,每个R²独立地是甲基、F、CF₃或OH。

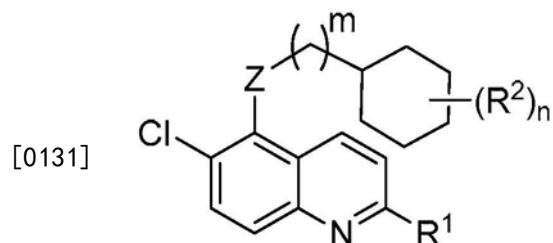
[0126] 在某些实施例中,在同一个原子上的两个R²基团与它们所连接的原子一起形成C₃₋₁₀芳基,3-8元饱和或部分不饱和碳环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元杂环,或者具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环;上述每个基团任选经取代。

[0127] 在某些实施例中,在同一个原子上的两个R²基团与它们所连接的原子一起形成环丁环、环戊环、环己环或环庚环。

[0128] 在某些实施例中,m是0。在某些实施例中,m是1。在某些实施例中,m是2。

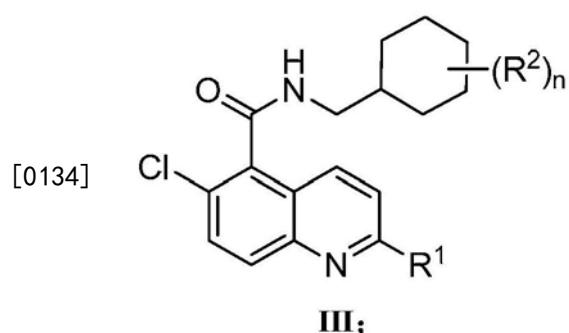
[0129] 在某些实施例中,R¹、R²、R^A、Z、环A、m和n各自的定义如上所述,且按实施例、类别、子类和本文单独或结合进一步加以描述。

[0130] 在某些实施例中,本发明提供通式II所示的化合物,



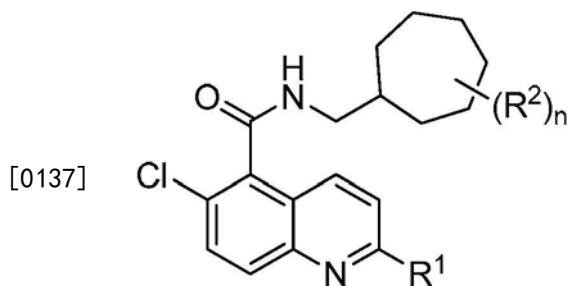
[0132] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R²、Z、m和n各自的定义如上所述,且按实施例、类别、子类和本文单独或结合进一步加以描述。

[0133] 在某些实施例中,本发明提供通式III所示的化合物,



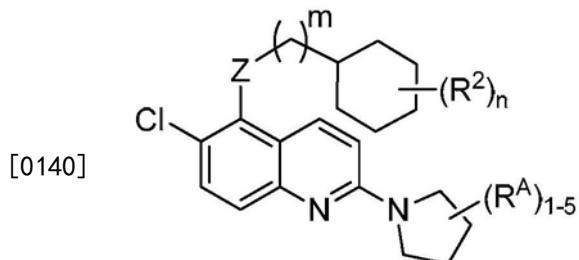
[0135] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R²和n各自的定义如上所述,且按实施例、类别、子类和本文单独或结合进一步加以描述。

[0136] 在某些实施例中,本发明提供通式IV所示的化合物,

**IV;**

[0138] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R²和n各自的定义如上所述,且按实施例、类别、子类和本文单独或结合进一步加以描述。

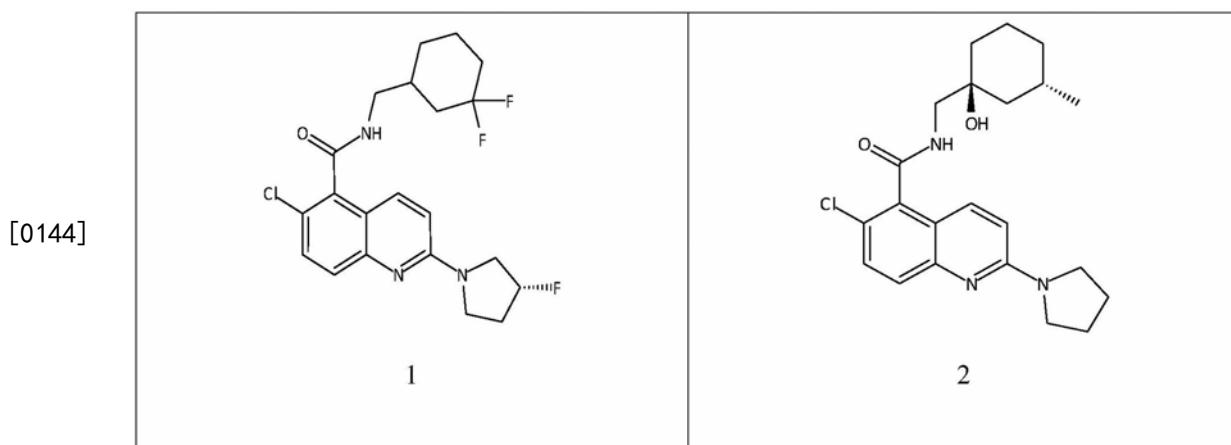
[0139] 在某些实施例中,本发明提供通式V所示的化合物,

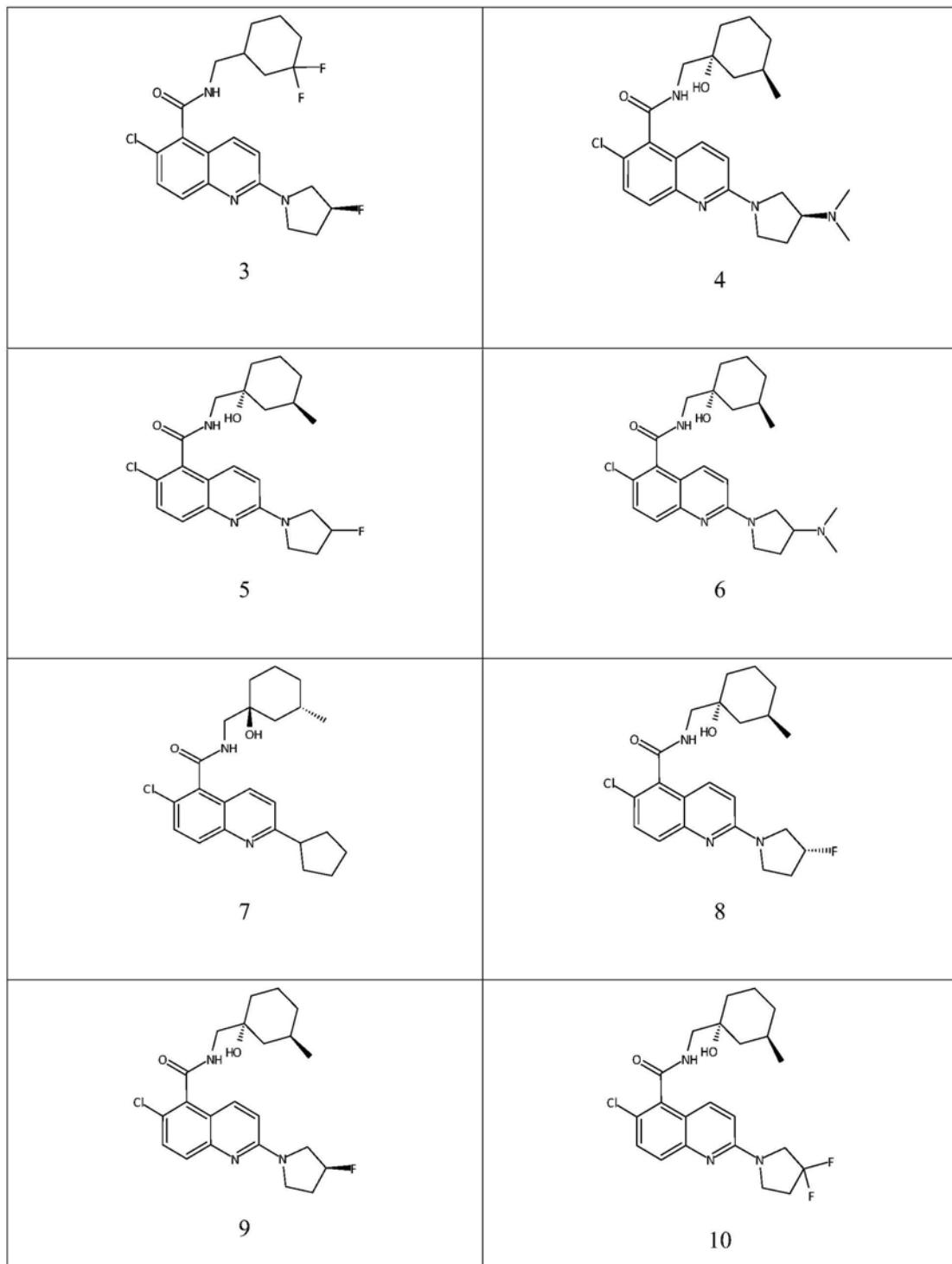
**V;**

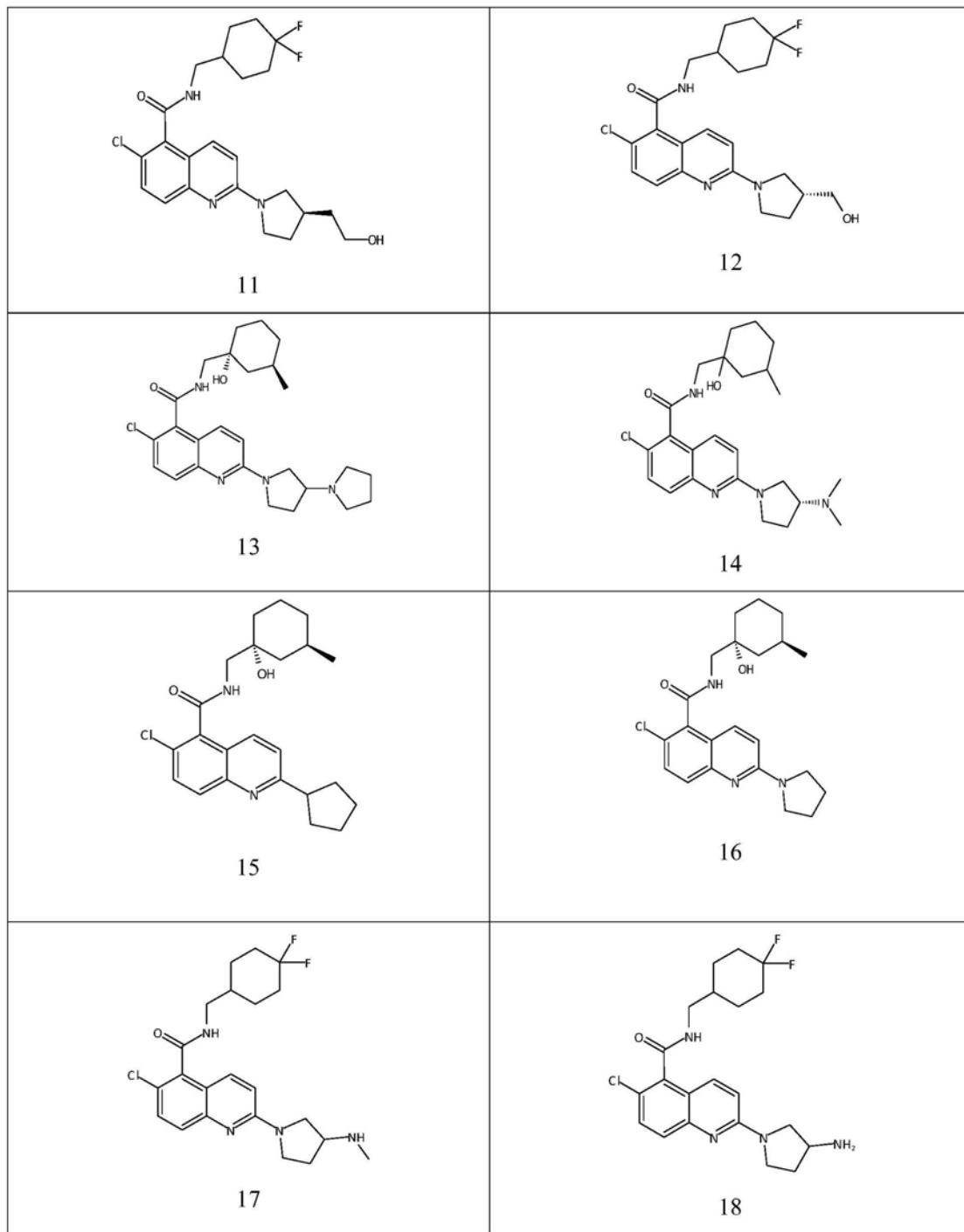
[0141] 或其药学上可接受的盐,其中R¹、R²和n各自的定义如上所述,且按实施例、类别、子类和本文单独或结合进一步加以描述。

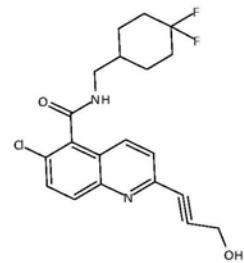
[0142] 在某些实施例中,本发明提供表1中给出的化合物:

[0143] 表1

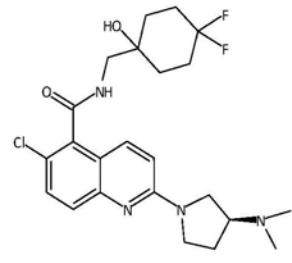




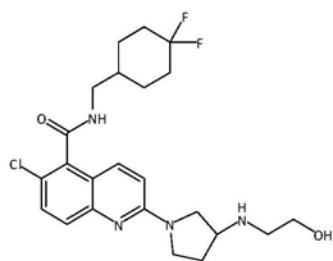




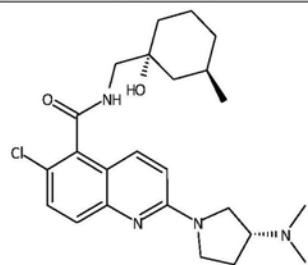
19



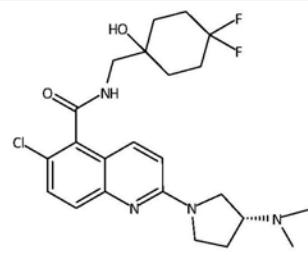
20



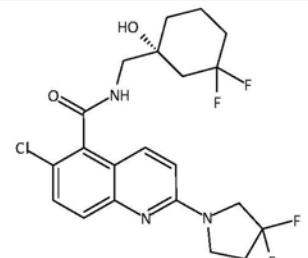
21



22



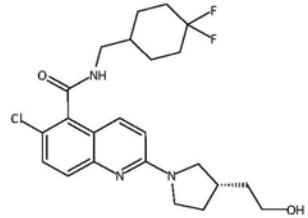
23



24

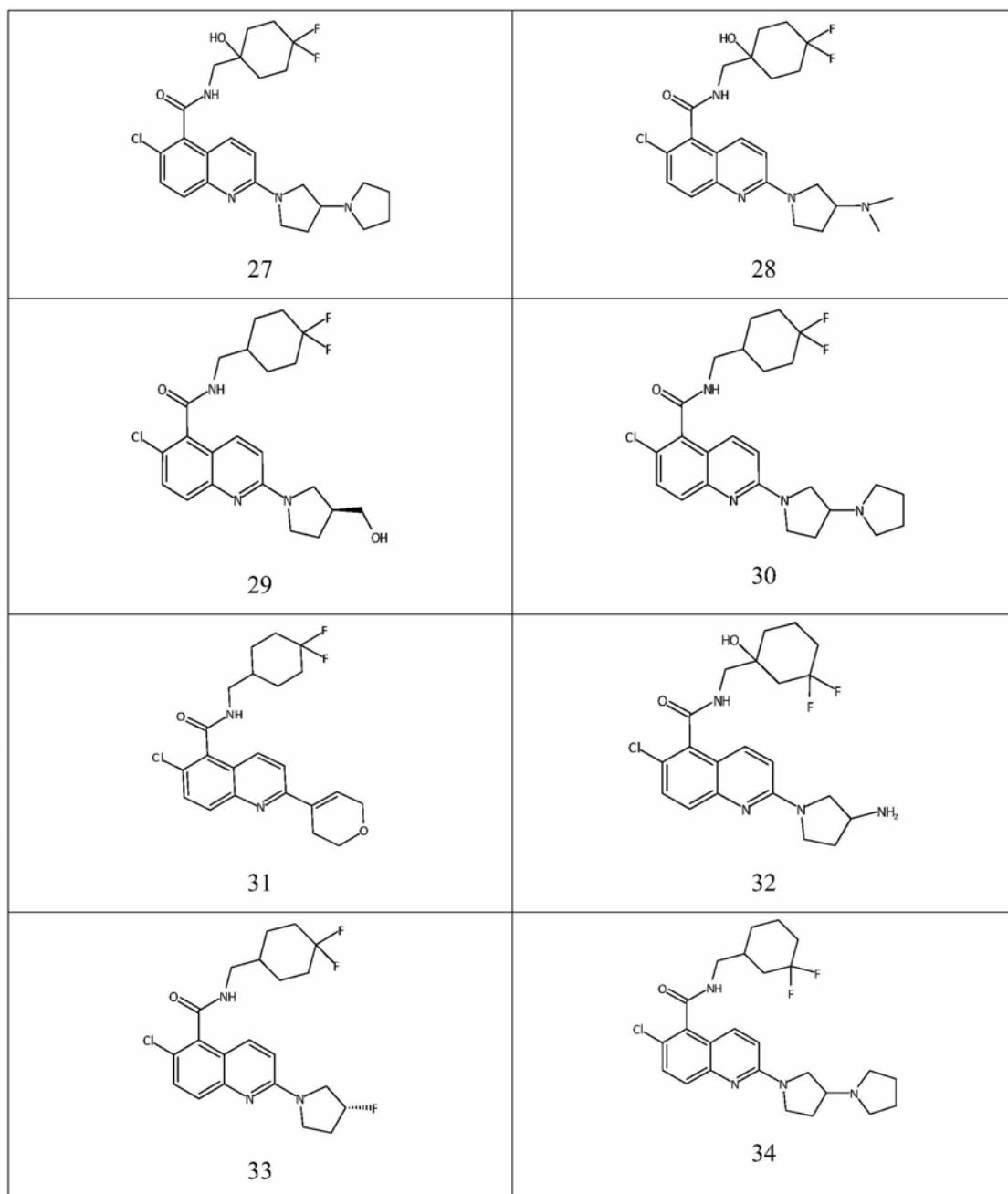


25

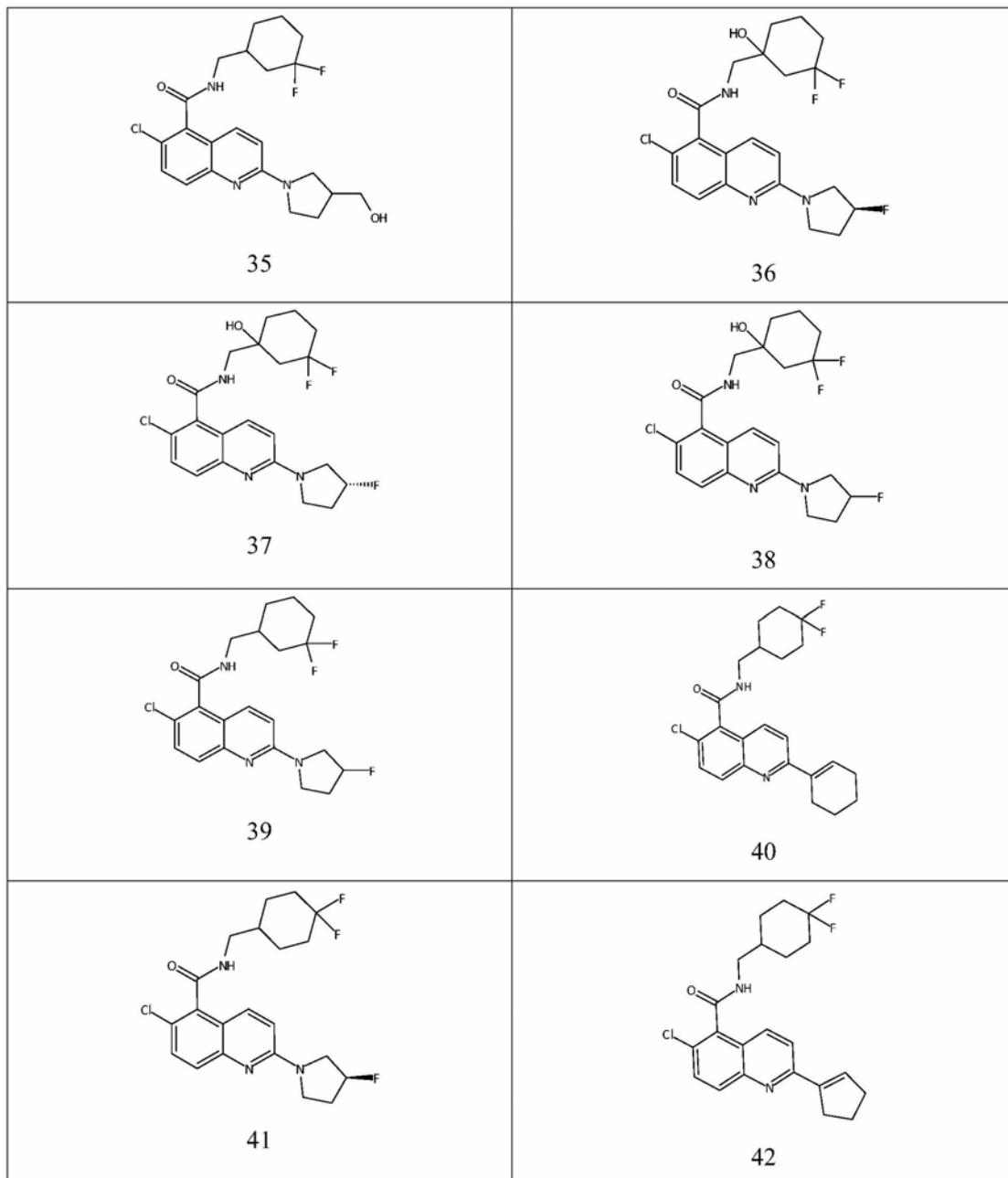


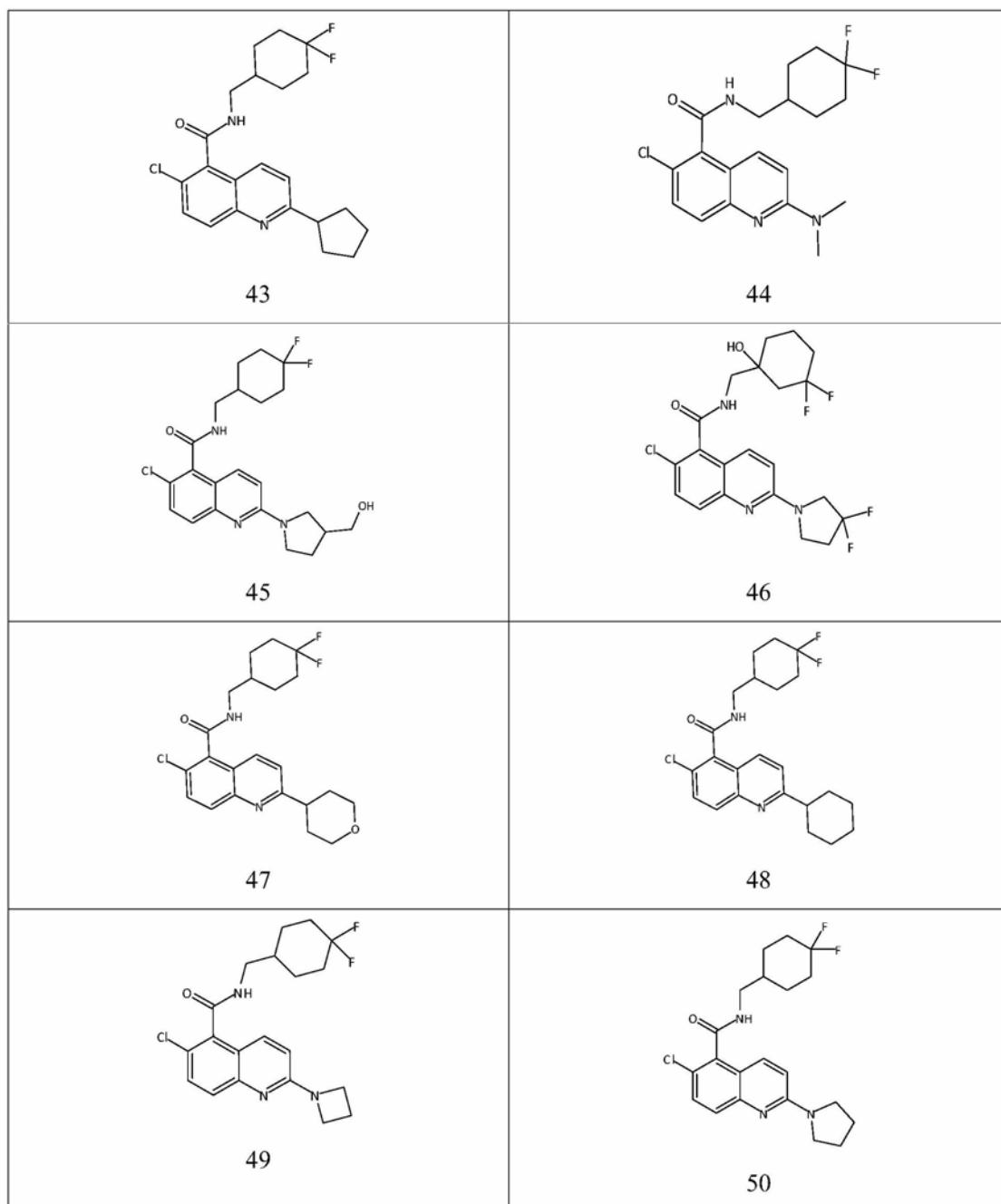
26

[0147]



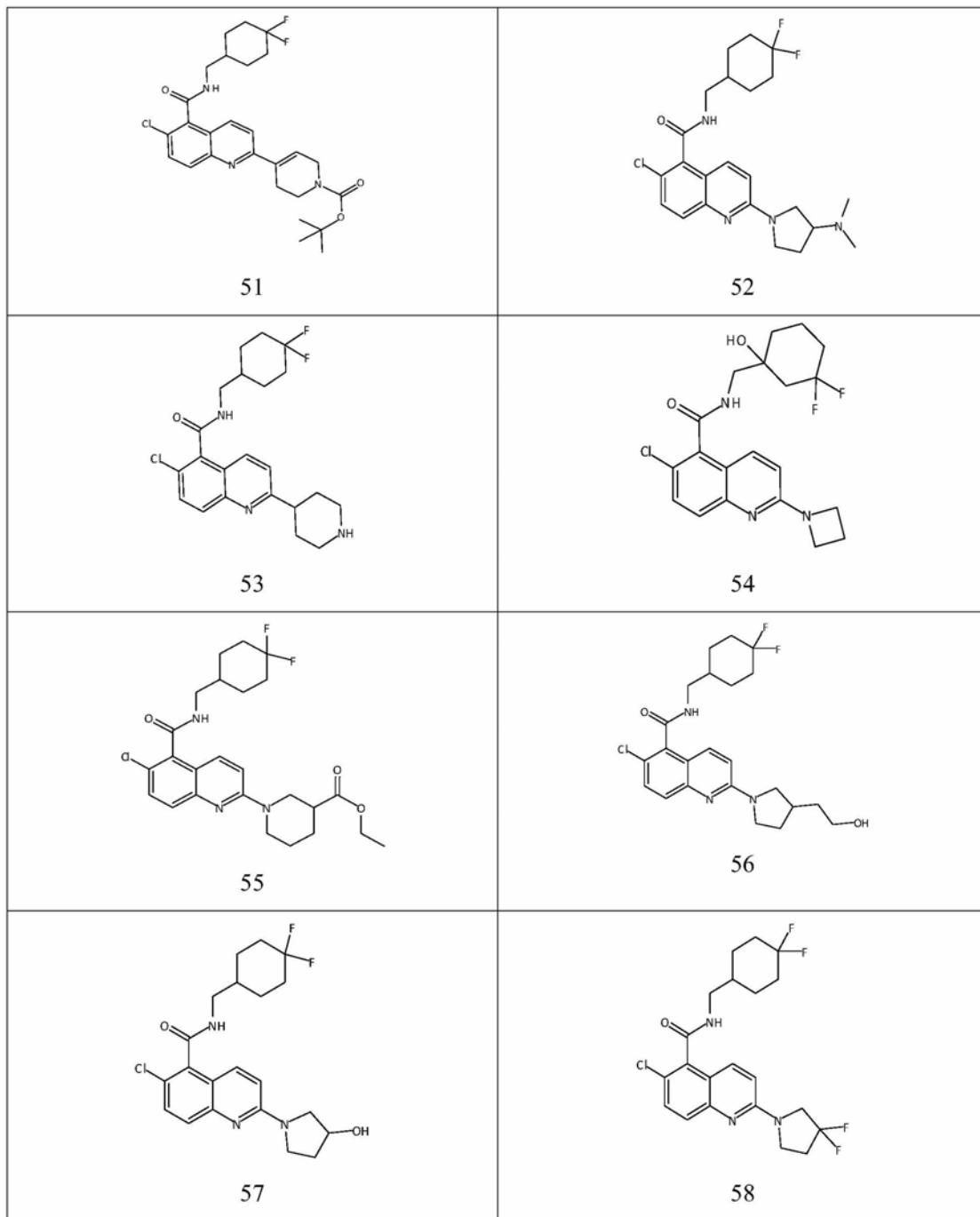
[0148]

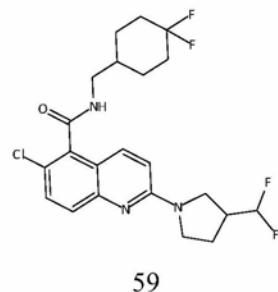




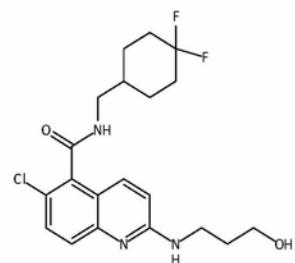
[0150]

[0151]

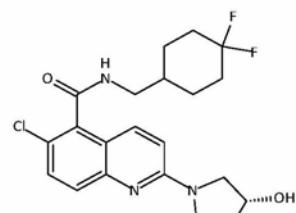




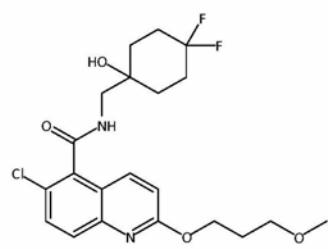
59



60

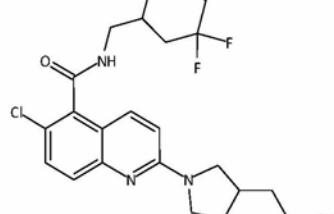


61

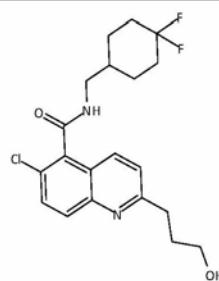


62

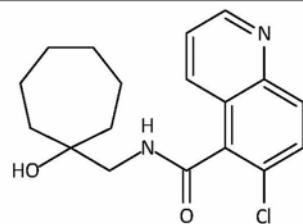
[0152]



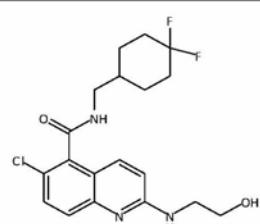
63



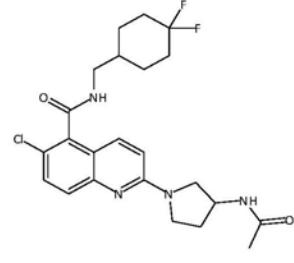
64



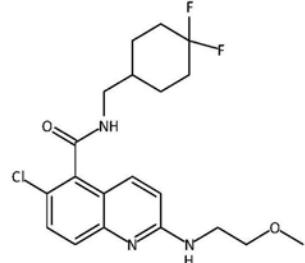
65



66

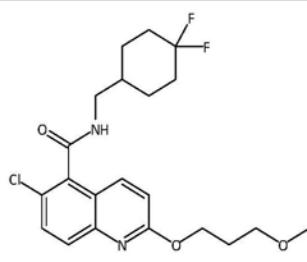


67

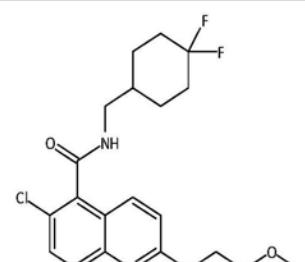


68

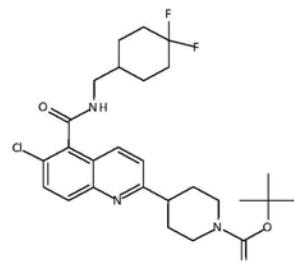
[0153]



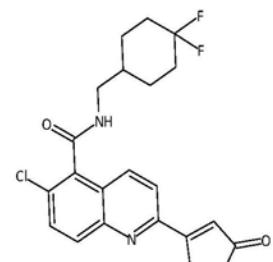
69



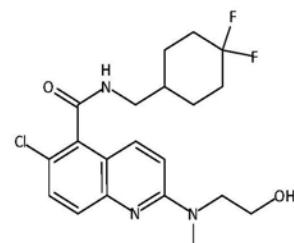
70



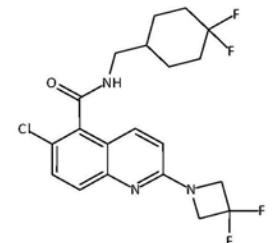
71



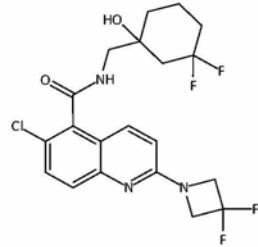
72



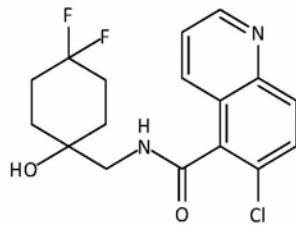
73



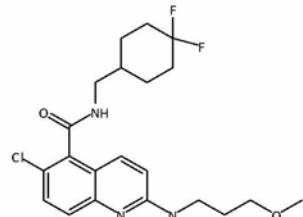
74



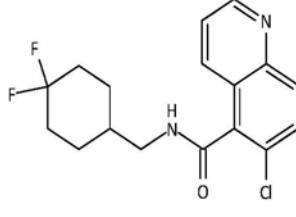
75



76

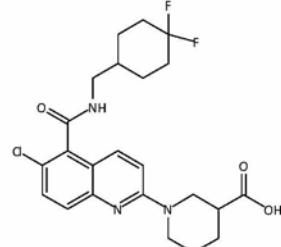


77

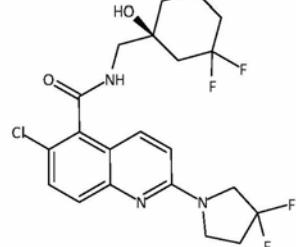


78

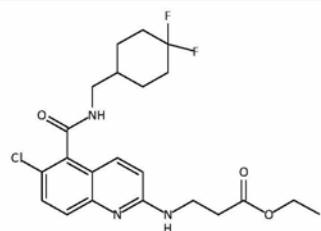
[0154]



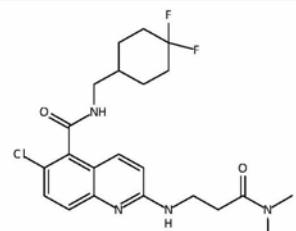
79



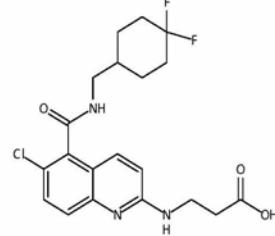
80



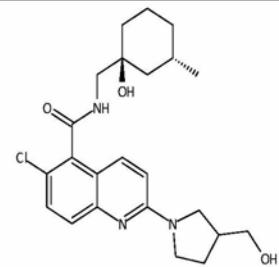
81



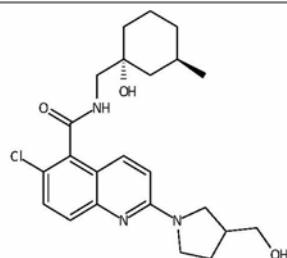
82



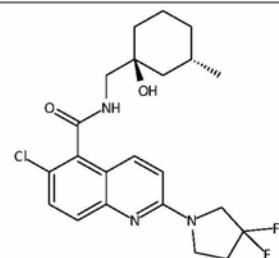
83



84

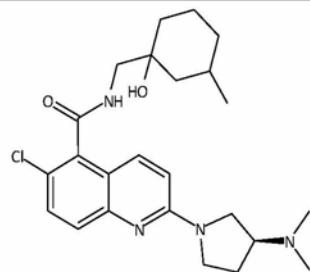


85

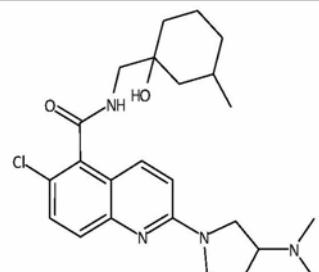


86

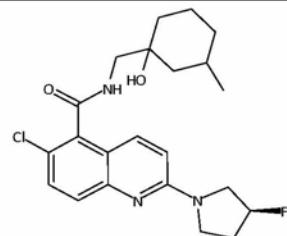
[0155]



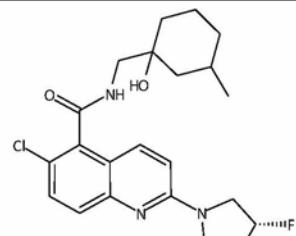
87



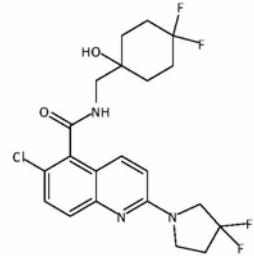
88



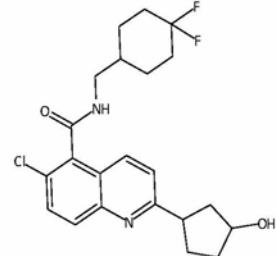
89



20

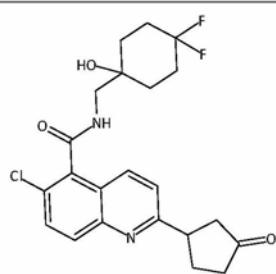


91

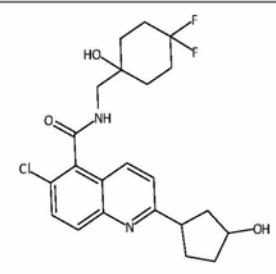


92

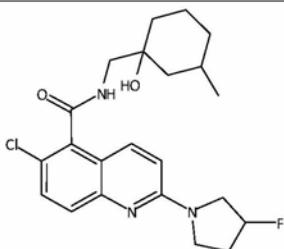
[0156]



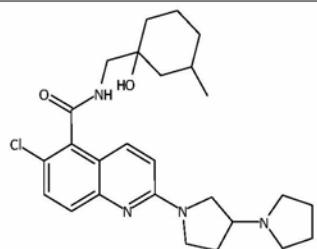
93



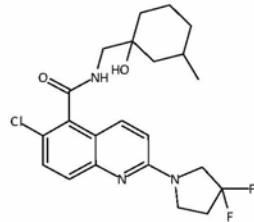
94



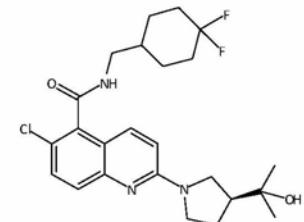
95



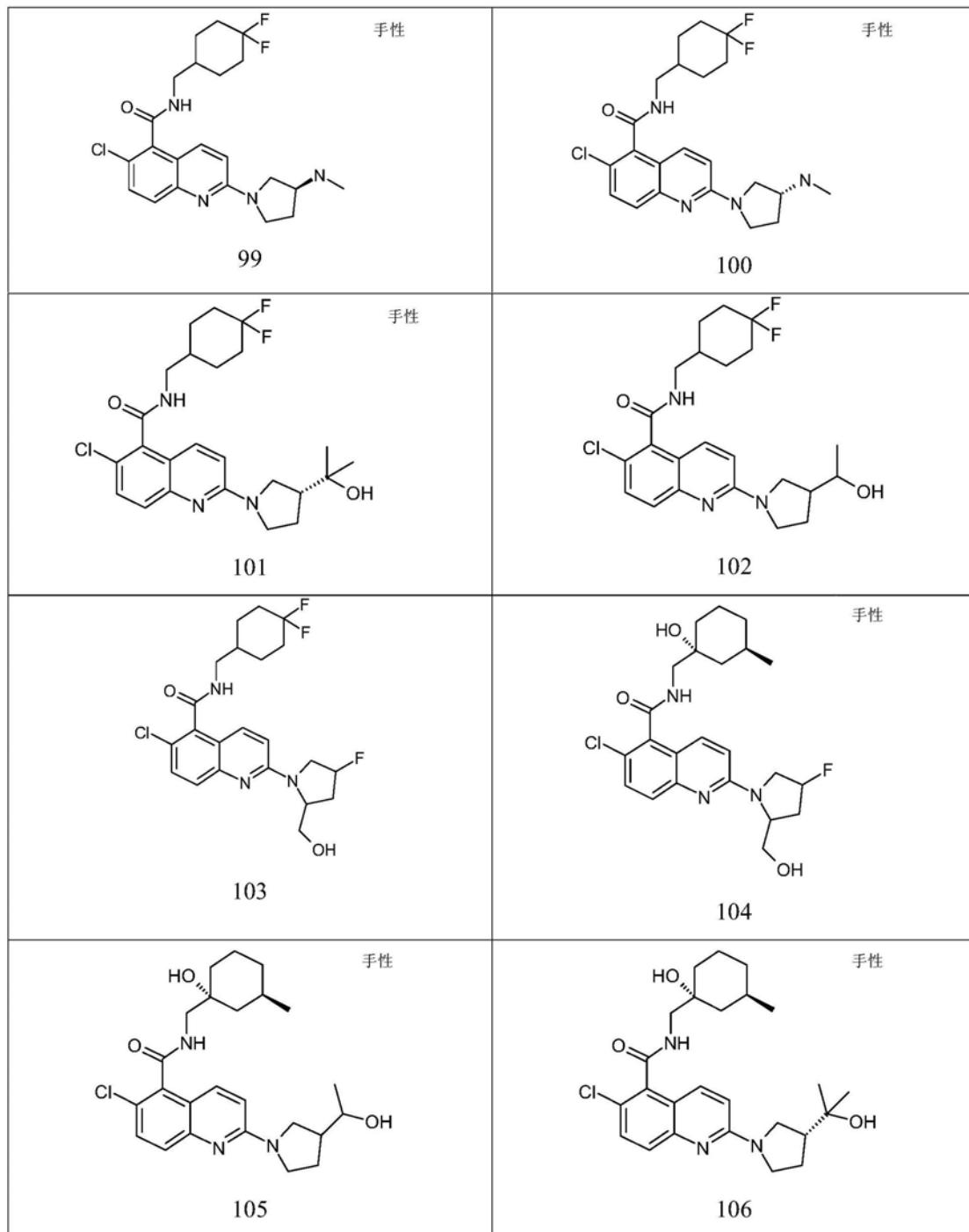
96



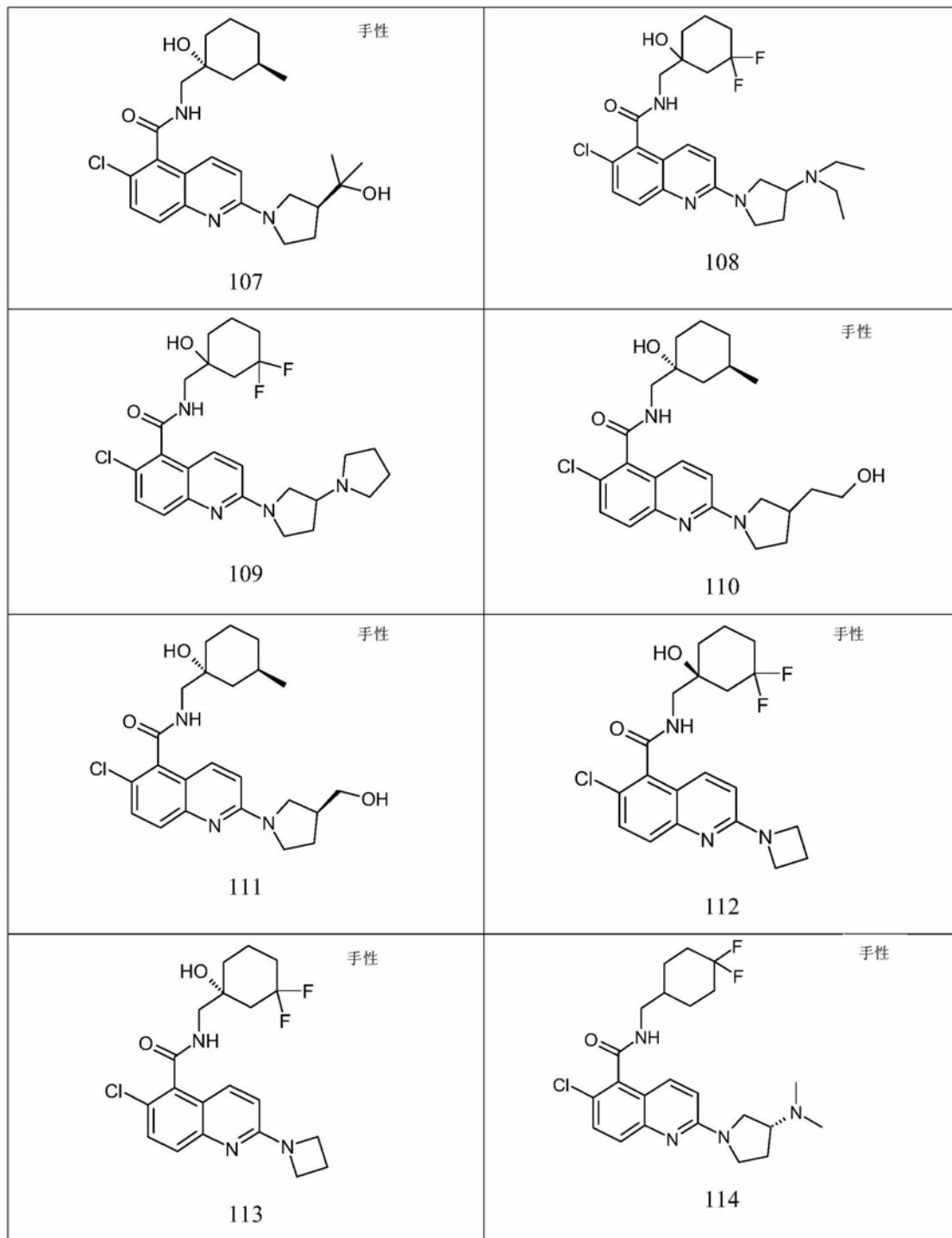
97



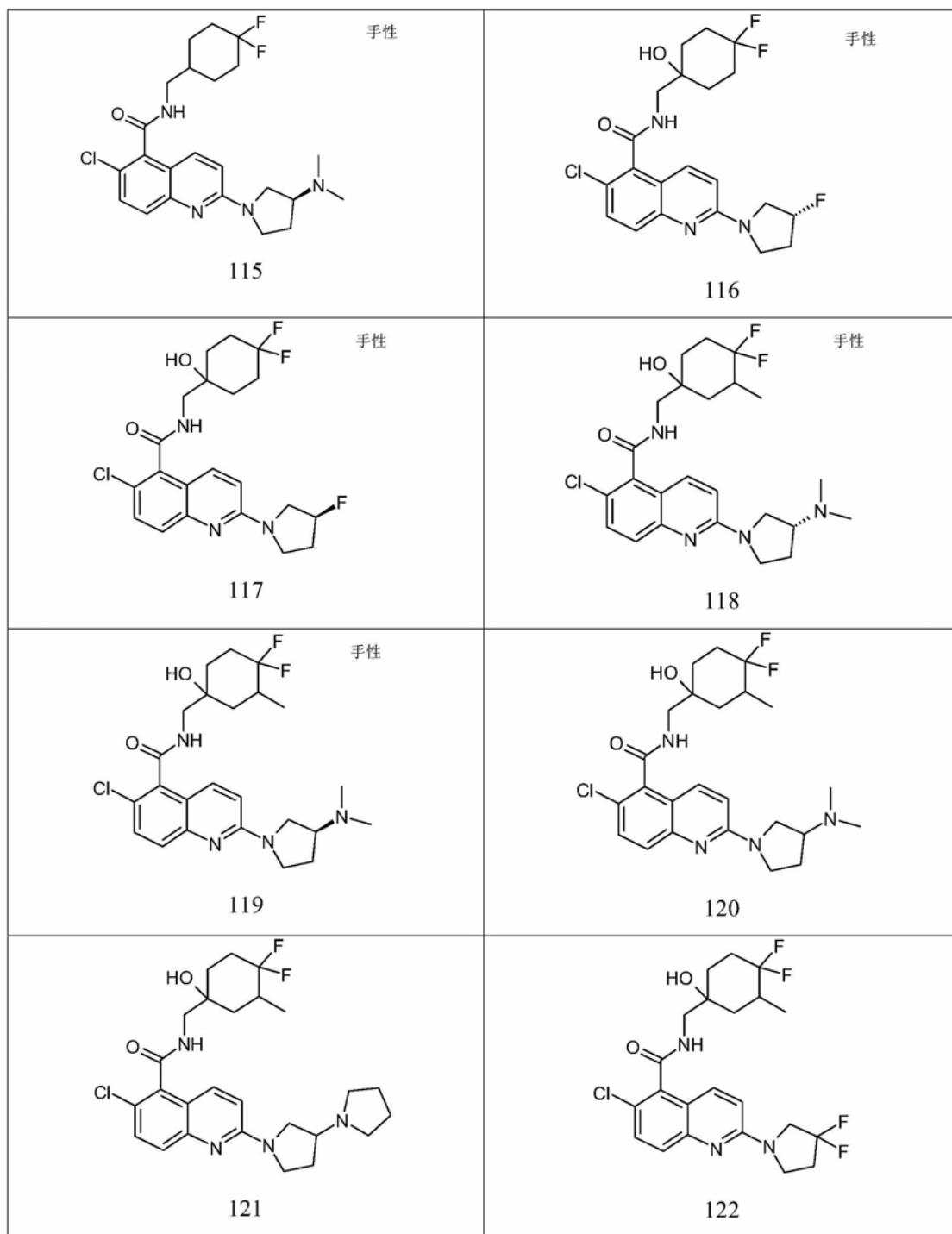
98

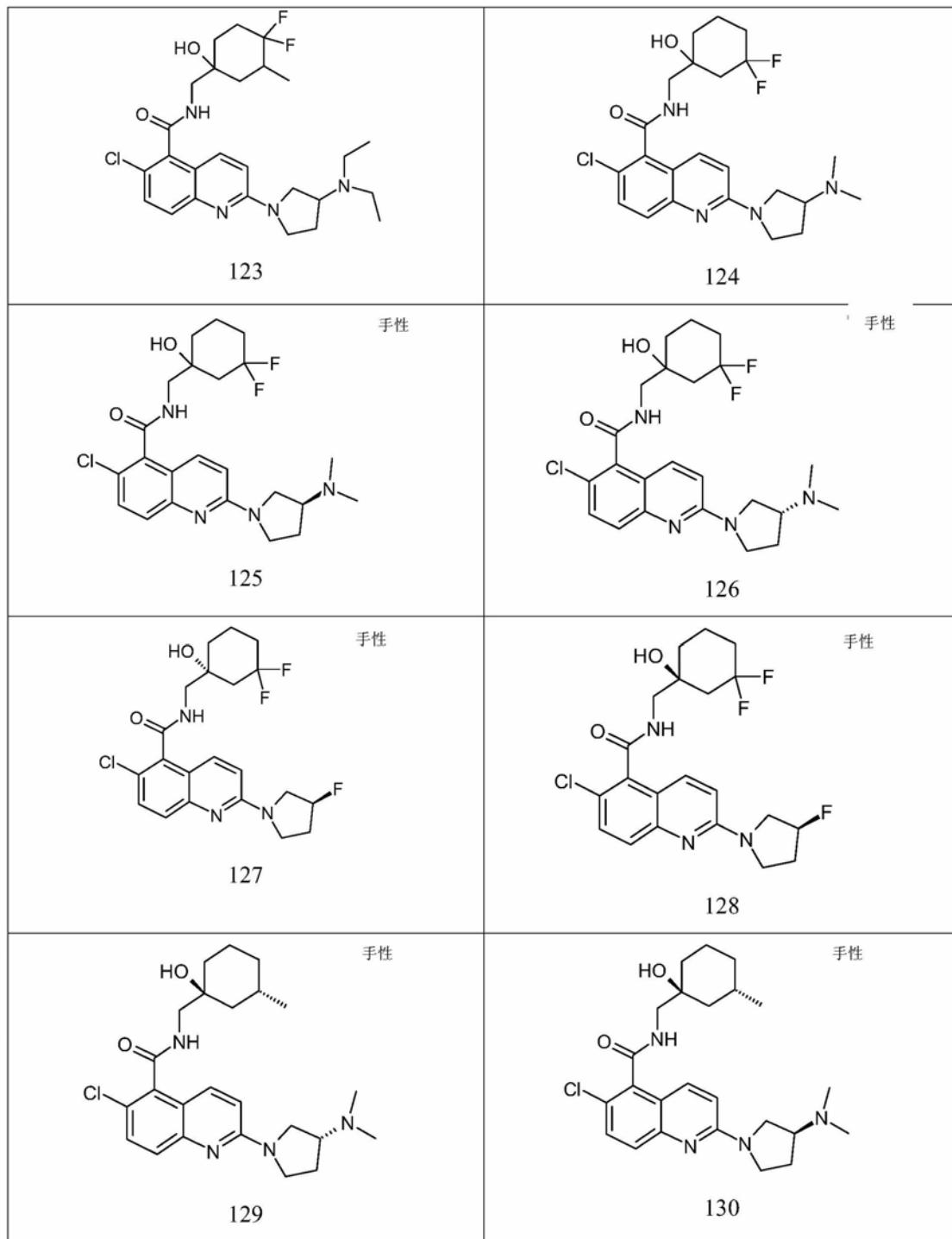


[0157]

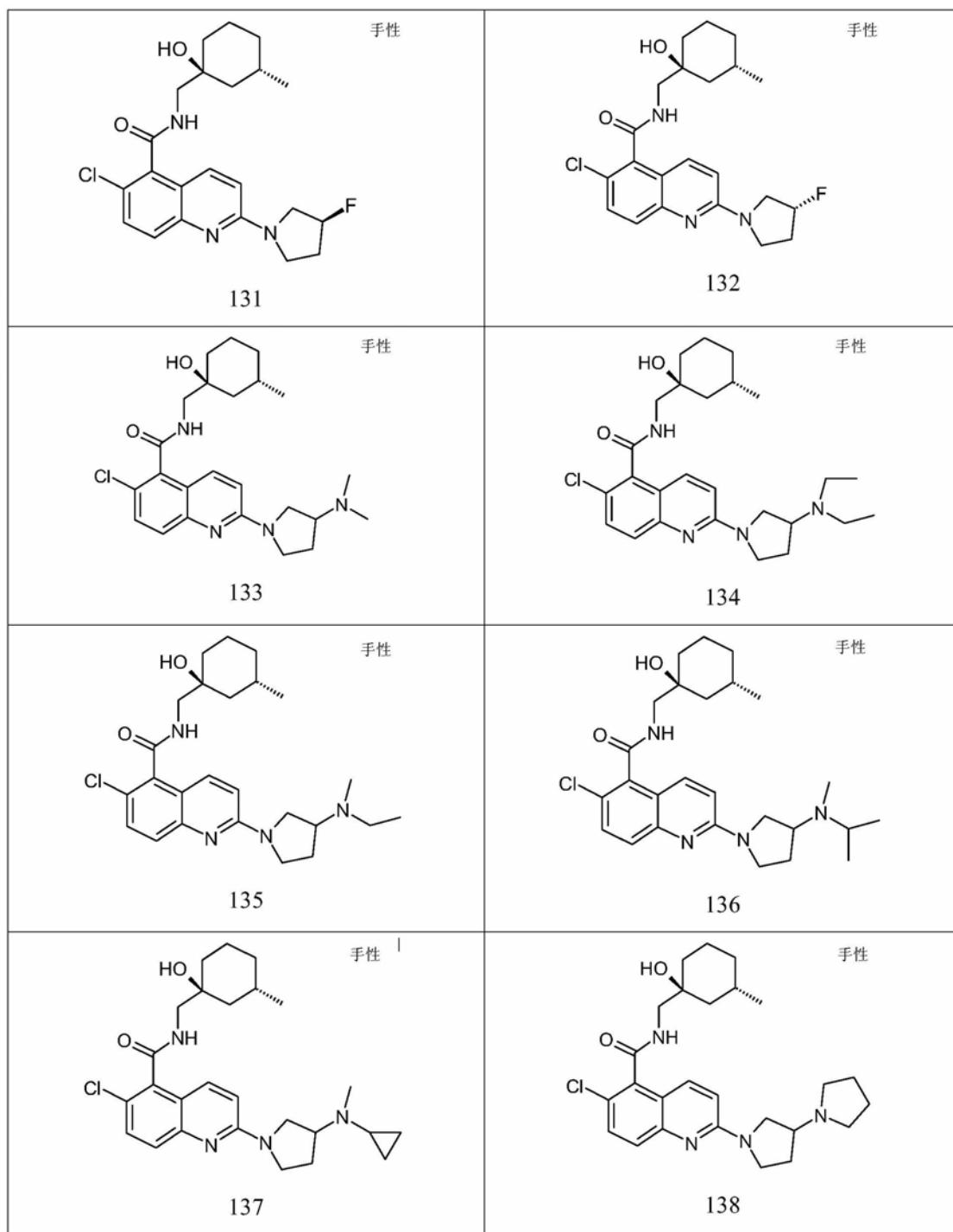


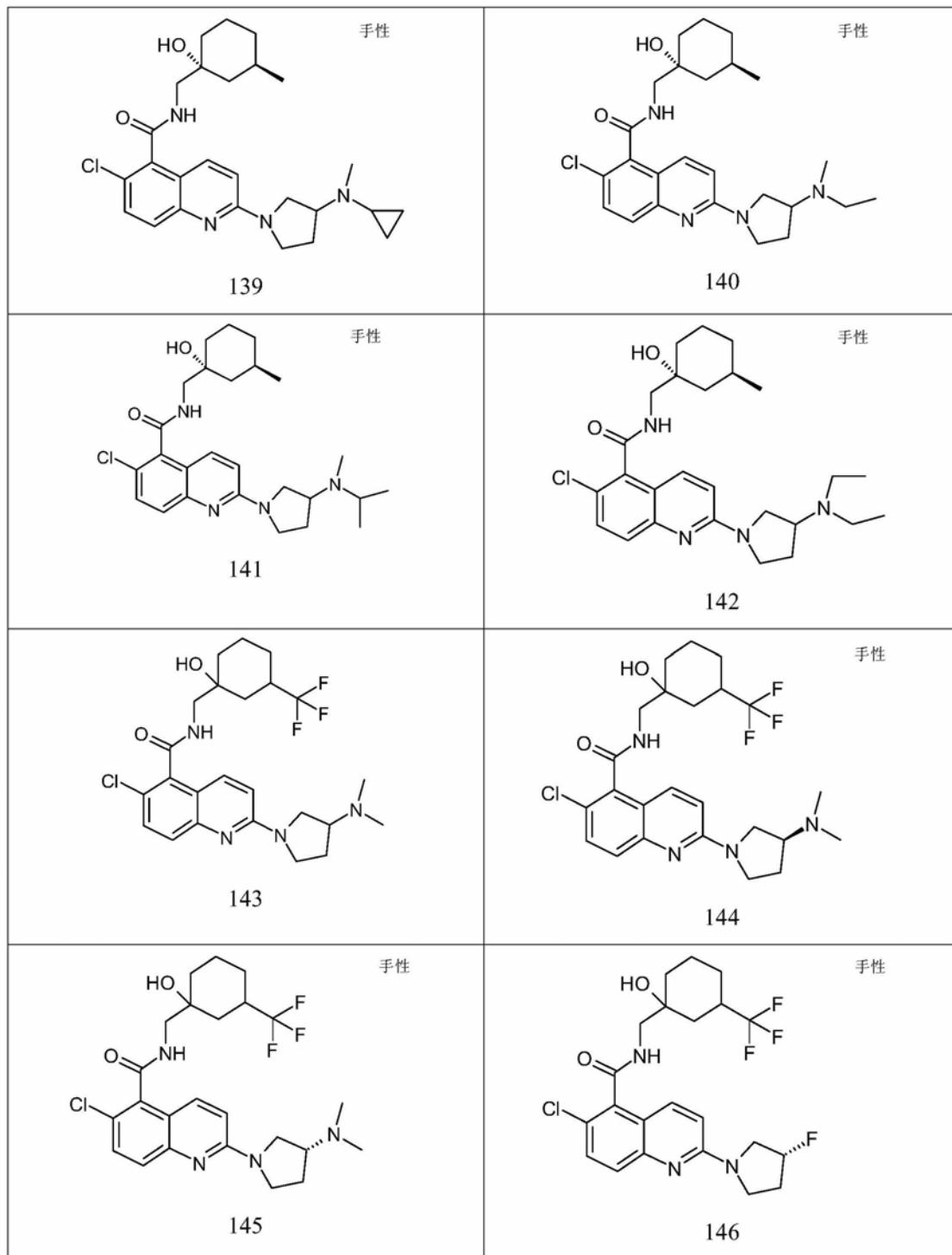
[0159]

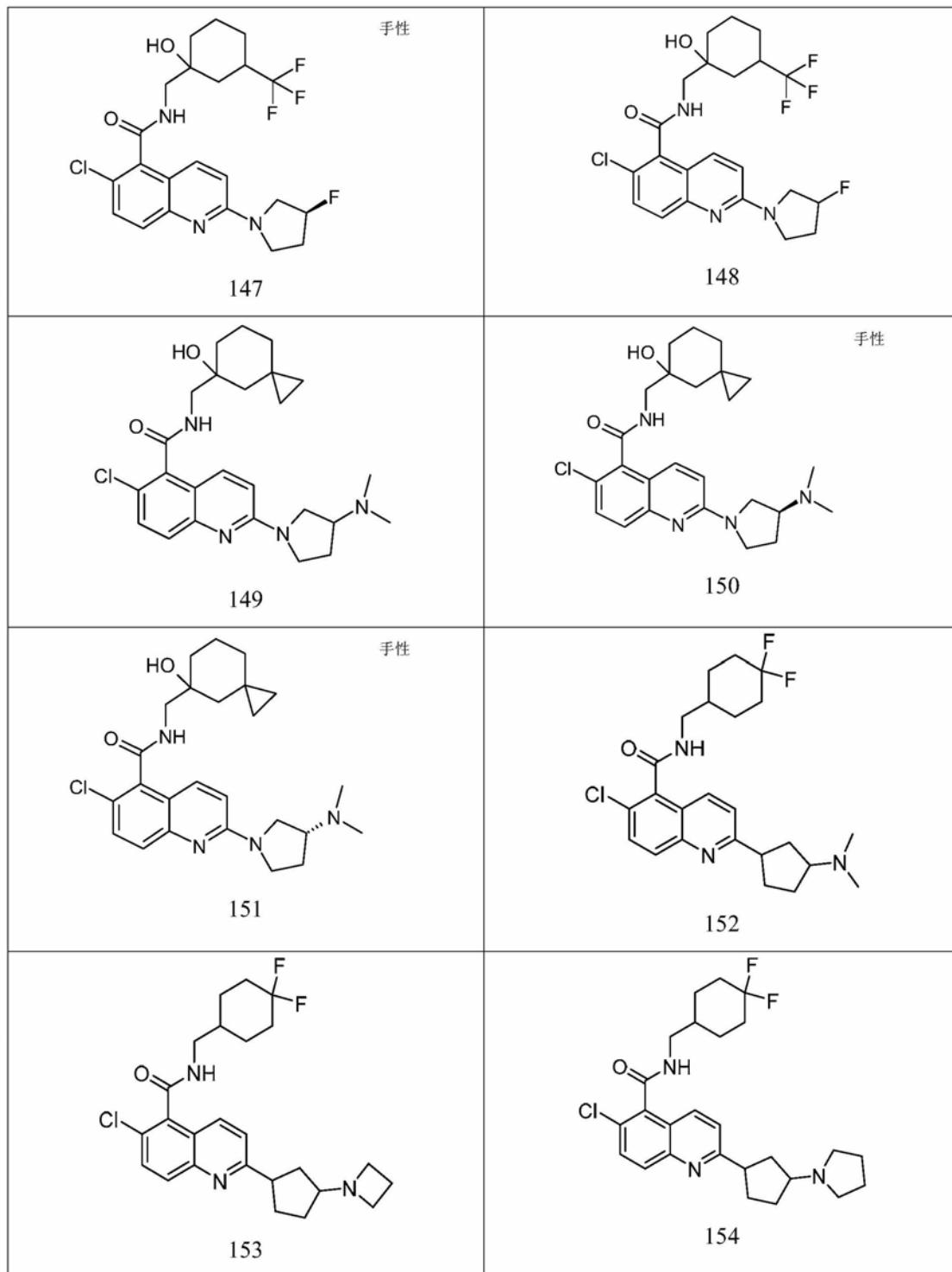


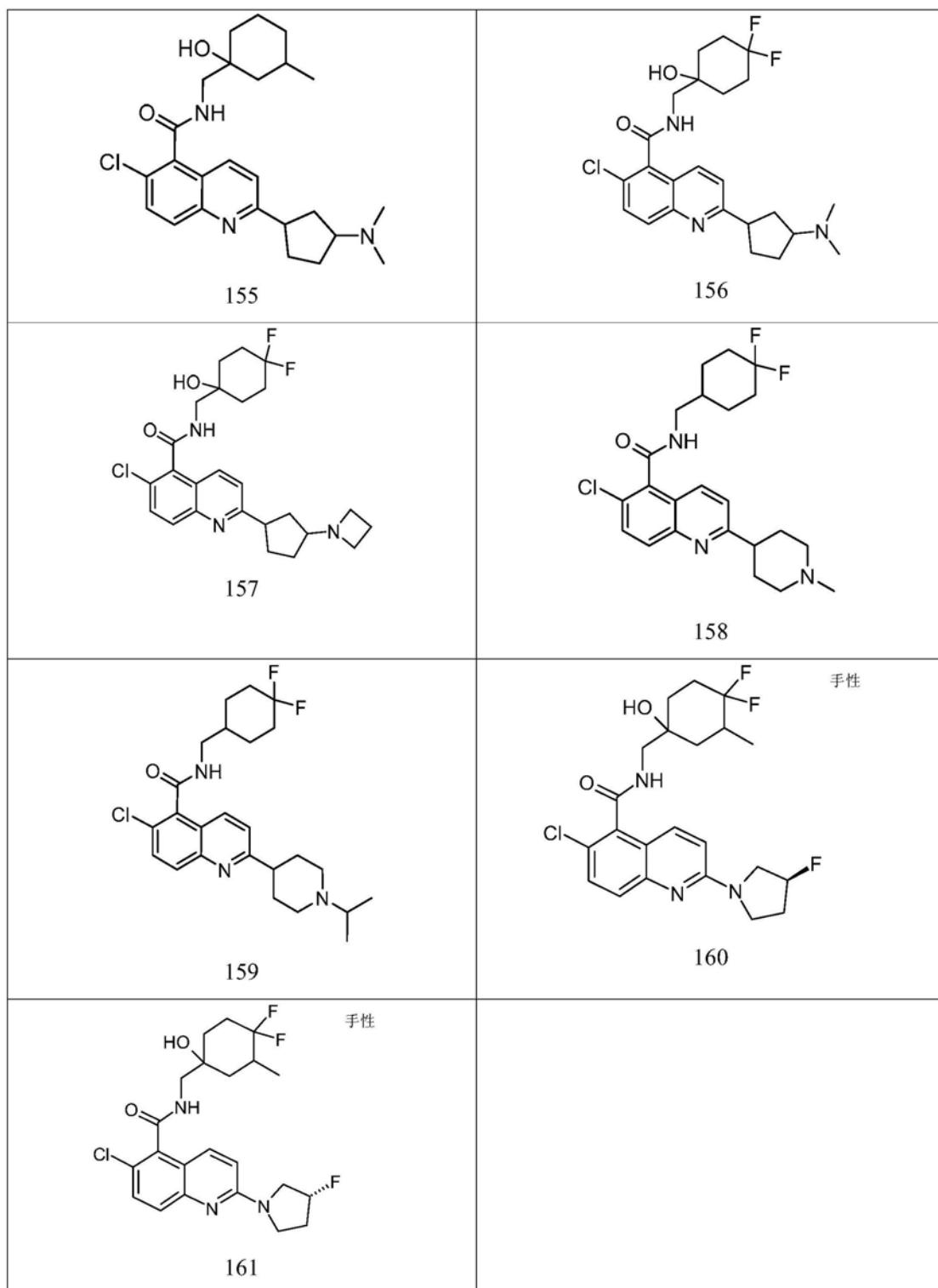


[0161]









[0165] 在一些实施例中,本发明提供选自上文描述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0166] 各种结构示式可以显示杂原子,没有与其连接的基团、根、电荷或反离子。本领域普通技术人员会明白这样的示式意指杂原子与氢连接(例如, ---O--- 应理解为 ---OH---)。

[0167] 在某些实施例中,按照以下流程合成本发明的化合物。利用所述流程制备化合物的更具体实例在下面的实施例中提供。

[0168] 4. 用途、制剂和给药

[0169] 药学上可接受的组合物

[0170] 根据另一个实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的组合物。在本发明的组合物中化合物的量要能在生物样品或病人中有效地可测量调节P2X7。在某些实施例中,在本发明的组合物中化合物的量要能在生物样品或病人中有效地可测量调节P2X7。在某些实施例中,本发明的组合物被配制用于施用至有需要该组合物的病人。

[0171] 本文所用的术语“病人”或“受试者”指动物,优选哺乳动物,最佳是人。

[0172] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或媒介物”指的是无毒的载体、佐剂、或媒介物,它们不会破坏与其一起配制的化合物的药理学活性。用在本发明的组合物中的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括,但不限于,离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙基烯乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙基烯乙二醇和羊毛脂。

[0173] “药学上可接受的衍生物”是指任何无毒性的盐、酯、酯的盐或本发明的化合物的其它衍生物,它们被施加于接受者后能够直接或间接地提供本发明的化合物或具有抑制活性的代谢物或残余物。

[0174] 本发明的组合物通过口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、口腔、阴道或植入容器给予。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选的是,组合物是经口服、腹膜内或静脉内给予。本发明的组合物的无菌可注射形式包括水性或油性悬浮液。这些悬浮液按照在本领域中已知的技术使用适合的分散或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可以是用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如在1,3-丁二醇中的溶液)制成的无菌可注射溶液或悬浮液。所使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0175] 为此,任何可用的温和的固定油包括合成的单-或二-甘油酯。诸如油酸及其甘油酯衍生物的脂肪酸可用于制备注射剂,如同天然的药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙基化油。这些油溶液或悬浮液还含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或类似的分散剂,它们常用于制备药学上可接受的剂型制剂中,包括乳剂和混悬剂。其它常用的表面活性剂,如吐温(Tweens)、司盘(Spans)和其它乳化剂或生物利用度增强剂,它们常用于制备药学上可接受的固体、液体,或者其它剂型也可以用于配制的目的。

[0176] 本发明的药学上可接受的组合物以任何口服可接受的剂型口服给药。示例性口服剂型是胶囊、片剂、水性混悬剂或溶液。对于口服用片剂,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常也会加入润滑剂如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服水悬浮液时,活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如果需要的话,任选地可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0177] 或者,本发明的药学上可接受的组合物以直肠给药的栓剂形式给药。这些通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制成,其中所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温

度下为液体,因此将在直肠中熔融并释放出药物。这样的材料包括可可脂、蜂蜡和丙二醇。

[0178] 本发明的药学上可接受的组合物也可以局部给药,尤其当治疗目标包括局部施用容易到达的部位和器官,包括眼、皮肤或下肠道疾病。根据各个部位或器官容易制备适合的局部制剂。

[0179] 可以以直肠栓剂制剂(参见上文)或合适的灌肠剂来实现下肠道的局部施用。也可使用局部透皮贴剂。

[0180] 对于局部施用,在合适的软膏中配制药学上可接受的组合物,所述软膏含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性成分。局部施用本发明化合物的示例性载体包括矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙基烯二醇、聚氧乙基烯、聚氧丙基烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,在合适的洗液或乳膏中配制药学上可接受的组合物,所述洗液或乳膏含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性成分。合适的载体包括,但不限于,矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、CETE芳基醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0181] 本发明的药学上可接受的组合物任选地通过鼻气雾剂或吸入给药。这种组合物根据药物制剂领域中公知的技术制备,可制成为盐水中的溶液,采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂以提高生物利用度,也可采用碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂。

[0182] 最优选地,本发明的药学上可接受的组合物配制用于口服给药。这类制剂可与或不与食物施用。在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其他实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物施用。

[0183] 本发明的化合物任选地与载体材料组合以产生单一剂型的组合物,所述化合物的量将取决于所治疗的宿主、具体的给药模式。优选地,提供的组合物应配制成0.01-100mg/kg 体重/化合物之间的剂量,可以每天给予病人接受这些组合物。

[0184] 还应当理解,对于任何特定病人的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食状况、给药时间、排泄速率、药物组合、以及治疗医师的判断和具体疾病的严重程度。在组合物中本发明化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0185] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0186] 在某些实施例中,本发明提供了在病人或生物样品中正向拮抗P2X7的方法,所述方法包括向所述病人给予本发明的化合物或者使所述生物样品与本发明的化合物接触。

[0187] 在某些实施例中,本发明涉及本发明的化合物和/或其生理学上可接受的盐在拮抗 P2X7中的用途。化合物的特征是具有与P2X7高的亲和力,确保可靠的P2X7结合,优选地拮抗P2X7。在某些实施例中,物质具有单特异性,以保证对单个P2X7靶的唯一和直接识别。在本发明的上下文中,术语“识别”-非限制性地-涉及在特定化合物和靶之间的任何类别的相互作用,特别是共价或非共价结合或缔合,例如共价键、亲水/疏水相互作用、范德华力、离子对、氢键、配体-受体相互作用等等。这样的缔合也可以包含其他分子(例如肽、蛋白质或核苷酸序列)的存在。本发明的受体/配体相互作用的特征是高亲和力、高选择性以及与其他靶分子有极小的甚至没有交叉反应,从而排除了对治疗受试者产生不健康的和有害的作用。

[0188] 在某些实施例中,本发明涉及在拮抗P2X7受体的条件下使用本发明的至少一种通

式I所示的化合物和/或生理学上可接受的盐来拮抗P2X7的方法。在某些实施例中，所述系统是细胞系统。在其他实施例中，所述系统是体外翻译系统，所述翻译系统基于蛋白质合成，不需要活细胞。细胞系统定义为任何受试者，只要该受试者包含细胞。因此，细胞系统可以选自单细胞、细胞培养基、组织、器官和动物。在某些实施例中，拮抗P2X7的方法在体外进行。本说明书上文有关通式I化合物(包括其任何优选实施例)的教导是有效的和适用的，当在用拮抗P2X7的方法中不限于通式I化合物及其盐。在某些实施例中，拮抗P2X7的方法在体外进行。本说明书上文有关通式I化合物(包括其任何优选实施例)的教导是有效的和适用的，当在用拮抗P2X7的方法中不限于通式I化合物及其盐。

[0189] 在某些实施例中，根据本发明的化合物表现出有利的生物活性，这在基于细胞培养物的测定法获得证实，例如本文所述的测定法或现有技术的测定法(参见例如WO 2002/09706，其内容被引入作为参考)。在这些测定法中，根据本发明的化合物优选地表现出并引起激动作用。

[0190] 在某些实施例中，本发明提供一种治疗、预防或改善受试者中与P2X7受体的异常活性引起的相关疾病、紊乱和状况的方法，所述方法包括对所述受试者给予有效治疗量的此处通式所示的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。在某些实施例中，所述疾病或紊乱是自身免疫性、炎性或心血管疾病或紊乱。

[0191] 在某些实施例中，所述疾病或紊乱是神经退化性疾病或紊乱，包括帕金森病、多发性硬化(MS)；阿尔茨海默病，由神经炎症介导或导致的疾病和紊乱，例如创伤性脑损伤和脑炎；中枢介导的神经精神疾病和紊乱，例如抑郁症、双相性精神障碍、焦虑症、精神分裂症、进食障碍、睡眠障碍和认知障碍；癫痫和癫痫发作疾病；前列腺、膀胱和肠功能障碍，例如尿失禁、尿踌躇、直肠超敏反应、大便失禁，良性前列腺肥大和炎性肠病；呼吸道和气道疾病和紊乱，例如过敏性鼻炎、哮喘和反应性气道疾病和慢性阻塞性肺病；由炎症介导或导致的疾病和紊乱，例如类风湿性关节炎和骨关节炎、心肌梗死、各种自身免疫性疾病和紊乱、葡萄膜炎和动脉粥样硬化等；瘙痒/搔痒症，例如银屑病；肥胖；脂质疾病；癌症；血压；脊髓损伤；和肾脏疾病。

[0192] 在某些实施例中，所述疾病或紊乱是疼痛，包括急性、炎性和神经性疼痛、慢性疼痛、牙痛和头痛(包括偏头痛、丛集性头痛和紧张性头痛)。

[0193] 在某些实施例中，所述疾病或紊乱是类风湿性关节炎，骨关节炎，牛皮癣，过敏性皮炎，哮喘，气道高反应性，慢性阻塞性肺病(COPD)，支气管炎，败血性休克，肾小球性肾炎，肠易激症，克罗恩氏病，溃疡性结肠炎，动脉粥样硬化，恶性细胞的生长和转移，成肌细胞白血病，糖尿病，神经变性疾病，阿尔茨海默病，多发性硬化症，脑膜炎，骨质疏松症，烧伤，缺血性心脏病，中风，外周血管疾病，静脉曲张，青光眼，双相性精神障碍和神经性疼痛疾病如糖尿病性神经病，肝后神经痛，腰痛，化疗诱发的神经性疼痛，纤维肌痛和脊髓损伤疼痛。

[0194] 在某些实施例中，当使用抑制P2X7受体的化合物预期能改善病理状况时使用本发明。这样的情况包括例如预防和治疗类风湿性关节炎中的肿胀、疼痛和骨代谢的恶化，预防和治疗炎性肠病、慢性阻塞性肺病(COPD)和骨关节炎，预防和治疗炎性疼痛、癌症疼痛和IL-1 β 相关的疾病，例如克罗恩氏病，肺气肿，急性呼吸窘迫综合征，成人呼吸窘迫综合征，哮喘，支气管炎，慢性肺炎性疾病，硅肺病，肺结节病，过敏反应，过敏性接触性过敏，湿疹，接触性皮炎，牛皮癣，晒伤，癌症，组织溃疡，再狭窄，牙周病，大疱性表皮溶解水疱症，骨质

疏松症,骨吸收疾病,人工关节植入物松动,动脉粥样硬化,主动脉瘤,充血性心力衰竭,心肌梗塞,中风,脑缺血,头部创伤,神经外伤,脊髓损伤,神经变性疾病,阿尔茨海默氏病,帕金森病,偏头痛,抑郁症,周围神经病,疼痛,脑淀粉样血管病,促智或认知增强,肌萎缩性侧索硬化,多发性硬化症,眼血管生成,角膜损伤,黄斑变性,角膜瘢痕形成,巩膜炎,异常伤口愈合,烧伤,自身免疫性疾病,亨廷顿舞蹈病,糖尿病, AIDS, 恶病质,败血症,败血性休克,内毒素休克,结膜炎休克,革兰氏阴性脓毒症,中毒性休克综合征,脑疟疾,心脏和肾再灌注损伤,血栓形成,肾小球性肾炎,移植植物抗宿主反应,同种异体移植排斥,器官移植毒性,溃疡性结肠炎或肌肉变性。

[0195] 在某些实施例中,本发明包括治疗患有情感障碍(包括患有治疗耐受型抑郁症)的患者的方法,所述方法包括向患有所述情感障碍的受试者施用治疗有效量的具有P2X7受体活性的调节剂。应当理解,情绪障碍可以是影响情绪和行为的许多障碍中的一种。例如,情绪障碍包括抑郁障碍(包括重度抑郁障碍,情感低落症),双相障碍(包括双相I障碍、双相II障碍、循环性情感障碍),由一般医学病症引起的情绪障碍和物质诱导的情绪障碍(American Psychiatric Association:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR),Fourth Edition,Text Revision.WashingtoN,D.C.,American Psychiatric Association, pages 345-428,2000.)。在某些实施例中,障碍是抑郁障碍。本发明还包括治疗患有焦虑症的患者的方法。焦虑症包括:惊恐发作,广场恐怖症,特定恐怖症,社交恐怖症,强迫症,创伤后应激障碍,急性应激障碍和广泛性焦虑症。

[0196] 在某些实施例中,所述疾病或病症是选自与乳房切除术后疼痛综合征相关的疼痛,残肢疼痛,幻肢痛,口腔神经性疼痛,夏科氏疼痛(Charcot's pain),牙痛,毒蛇咬伤,蜘蛛咬伤,昆虫刺痛,带状疱疹后神经痛,糖尿病性神经病变,反射性交感神经病营养不良,三叉神经痛,骨关节炎,类风湿性关节炎,纤维肌痛,格林巴利综合征,感觉异常性股痛,灼口综合征,双侧周围神经病,灼痛,坐骨神经炎,外周神经炎,多发性神经炎,节段性神经炎,Gombault氏神经炎,神经元炎,颈臂神经痛,颅神经痛,膝状神经节神经痛,舌咽神经痛,移位神经痛,特发性神经痛,肋间神经痛,乳房神经痛,下颌关节神经痛,摩顿氏神经痛(Morton's neuralgia),鼻睫神经痛,枕神经痛,红色神经痛,Sluder氏神经痛,蝶腭神经痛,眶上神经痛,翼管神经痛,窦性头痛,紧张性头痛,生产,分娩,肠气,月经,癌症和创伤。

[0197] 在某些实施例中,所述疾病或病症与炎症相关,包括类风湿性关节炎,骨关节炎,葡萄膜炎,哮喘,心肌梗死,创伤性脑损伤;脓毒性休克,动脉粥样硬化,慢性肺阻塞性疾病(COPD),急性脊髓损伤,炎性肠病和免疫功能障碍。

[0198] 在某些实施例中,所述疾病或病症与疼痛反应或维持感觉神经的基础活性的不平衡有关。本发明的胺化合物用作治疗如下疼痛的镇痛药:各种基因或病因的疼痛,例如急性炎性疼痛(例如与骨关节炎和类风湿性关节炎相关的疼痛);各种神经性疼痛综合征(例如疱疹后神经痛,三叉神经痛,反射性交感神经营养不良,糖尿病性神经病,吉林巴利综合征,纤维肌痛,幻肢痛,切除后疼痛,周围神经病,HIV神经病和化疗诱导的和其他医源性神经病);内脏疼痛(例如与胃食管反射疾病,肠易激综合征,炎性肠病,胰腺炎和各种妇科和泌尿疾病相关的疼痛),牙痛和头痛(例如偏头痛,丛集性头痛和紧张性头痛)。

[0199] 在某些实施例中,所述疾病或病症是关节炎,葡萄膜炎,哮喘,心肌梗死,创伤性脑损伤,急性脊髓损伤或炎性肠病。

- [0200] 在某些实施例中,所述疾病或病症是多发性硬化症。
- [0201] 在某些实施例中,所述疾病或病症是帕金森氏病。
- [0202] 在某些实施例中,所述疾病或病症是类风湿关节炎。
- [0203] 在某些实施例中,所述疾病或病症是创伤性脑损伤。
- [0204] 在某些实施例中,所述疾病或病症是疼痛。
- [0205] 在其它实施例中,本发明提供了本发明的化合物作为药物的用途,特别是用于治疗或预防上述病症和疾病。本文还提供本发明的化合物在制备用于治疗或预防上述病症和疾病之一的药物中的用途。本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗如下病症或疾病的药物中的用途:选自P2X7受体介导的病症或疾病。
- [0206] 当用于预防P2X7相关疾病/病症的发作时,通常在医生的建议和监督下,向具有发展该病症风险的病人施加如上所述剂量水平的本发明的化合物。具有发展特定病症风险的病人通常包括患有该病症的家族史的那些人或者通过遗传测试或筛选鉴定为特别易于发展该病症的那些人。
- [0207] 本发明还涉及联合治疗,其中本发明化合物或其药学上可接受的盐,或者包含本发明化合物的药物组合物或制剂与另一种或多种治疗剂同时或依次或作为组合制剂施用,用于治疗上述列出的一种或多种病症。
- [0208] 本发明的通式(I)化合物可以作为单独的活性药剂施用或可以与其它活性药剂联用。这些药剂包括非甾体抗炎药(NSAIDS),例如塞来考昔,罗非考昔,西米考昔,艾托考昔,鲁米昔布,伐地考昔,地拉考昔,N-(2-环己基氨基硝基苯基)甲烷磺酰胺,COX189,ABT963,JTE-522,GW-406381,LAS-34475,CS-706,PAC-10649,SVT-2016,GW-644784,替尼达普,乙酰水杨酸(阿司匹林),安西普林,贝诺酯,胆碱水杨酸镁,二氟尼柳,法西阿明,水杨酸甲酯,水杨酸镁,水杨酸辛酯,双氯芬酸,醋氯芬酸,醋美沙明,溴芬酸,依托度酸,吲哚美辛,萘丁美酮,舒林酸,托美丁,布洛芬,卡洛芬,芬布芬,非诺洛芬,氟比洛芬,酮洛芬,酮洛酸,洛索洛芬,萘普生,奥沙普秦,噻洛芬酸,甲氧芬酸,保泰松,阿扎丙宗,安乃近,羟基保泰松,磺吡酮,吡罗昔康,氯诺昔康,美洛昔康,替诺昔康,尼美舒利,利福酮或扑热息痛。
- [0209] 本发明的通式(I)化合物可以与如下试剂联用:TNF α 抑制剂例如抗TNF单克隆抗体(例如Remicade,CDP-870和D2E7)和TNF受体免疫球蛋白分子(例如Enbrel),低剂量甲氨蝶呤,来氟米特;环索奈德;羟基氯喹,d-青霉胺,金诺芬或肠胃外或口服金。
- [0210] 本发明的通式(I)化合物还可以与proTNF α 转化酶(TACE)抑制剂联用,例如3-氨基-N-羟基-a-(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,2(S),3(S)-哌啶二羧酰胺,N3-羟基-1-甲基-N2-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基],3-硫吗啉羧酰胺,4-[[4-(2-丁炔氧基)苯基]磺酰基]-N-羟基-2,2-二甲基-5-己烯酸,3-[(羟基氨基)羰基]-2-(2-甲基丙基)-6-苯基-2-(2-甲基丙基)-2-(甲基磺酰基)酰肼,(2R,3S,5E)-2-哌啶羧酰胺,N,5-二羟基-1-[[4-(1-萘基甲氧基)苯基]磺酰基]-(2R,5R)-戊酰胺,3-(甲酰基羟基氨基)-4-甲基-2-(2-甲基丙基)-N-[(1S,2S)-2-甲基-1-[(2-吡啶基氨基)羰基]丁基]-(2R,3S)-2-丙烯酰胺,N-羟基-3-[3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基](1-甲基乙基)氨基]苯基]-3-(3-吡啶基)-(2E)-苯甲酰胺,N-(2,4-二氧代-1,3,7-三氮杂螺[4.4]壬-9-基)-4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]-苯甲酰胺,N-[(1-乙酰基-4-哌啶基)(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]-4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基],或者2,4-咪唑烷二酮,

5-甲基-5-[[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]磺酰基]甲基]。

[0211] 本发明的通式(I)化合物还可以与皮质类固醇联用,例如布地奈德,皮质酮,皮质醇,醋酸可的松,泼尼松,泼尼松龙,甲基泼尼松龙,地塞米松,倍他米松,曲安奈德,倍氯米松,醋酸氟氢可的松,醋酸脱氧皮质酮(doca)或醛固酮。

[0212] 本发明的通式(I)化合物还可以与b2-肾上腺素能受体激动剂联用,例如福莫特罗,沙丁胺醇(沙丁胺醇),左旋沙丁胺醇,特布他林,毗布特罗,丙卡特罗,异丙肾上腺素,非诺特罗,甲磺酸比托特罗,班布特罗或克仑特罗。

[0213] 本发明的通式(I)化合物还可以与抗抑郁药联用,例如舍曲林,依他普仑,氟西汀,安非他酮,帕罗西汀,文拉法辛,曲唑酮,阿米替林,西酞普兰,度洛西汀,米尔塔扎平,去甲替林,丙米嗪或锂。

[0214] 本发明的通式(I)化合物还可以与抗精神病药联用,例如氯丙嗪,氟奋乃静,奋乃静,丙氯拉嗪,甲硫哒嗪,三氟拉嗪,美索达嗪,丙嗪,三氟丙嗪,左美丙嗪,异丙嗪,氯丙嗪,氟哌噻吨,氟哌啶醇,氟哌啶醇,氟哌利多,匹莫齐特,美哌隆,苯哌利多,三氟哌多,氯氮平,奥氮平,利培酮,喹硫平,齐拉西酮,氨磺必利,帕潘立酮,百芬普那(bifeprunox)或阿立哌唑。

[0215] 本发明的通式(I)化合物还可以与如下药剂联用:白细胞三烯生物合成抑制剂,5-脂氧合酶(5-LO)抑制剂或5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂,例如齐留通(zileuton);ABT-761;芬莱顿;替泊沙林;尼加拉文;VIA-2291;依托泊;酮洛芬,Abt-79175;Abt-85761;N-(5-取代的)噻吩-2-烷基磺酰胺;TDT-070;地塞米松;PEP-03;替诺昔康;2,6-二叔丁基苯酚腙;甲氧基四氢吡喃如Zeneca ZD-2138;化合物SB-210661;吡啶基取代的2-氨基萘化合物,如L-739-010;2-氨基喹啉化合物,如L-746-530;吲哚和喹啉化合物,例如MK-591,MK-886和BAY x 1005。

[0216] 本发明的通式(I)化合物可以与白三烯LTB4、LTC4、LTD4和LTE的受体拮抗剂联用,例如吩噻嗪-3-酮,如L-651.392;脒基化合物,如CGS-25019c;苯并𫫇唑胺,如昂泽司特;苯甲酰亚胺酰胺,如BIIL 284/260;以及诸如扎鲁司特,阿布司特,孟鲁司特,普仑司特,氟尿嘧啶(MK-679),RG-12525,Ro-245913,伊鲁司特(CGP 45715A),BAY x 7195和马鲁司特。

[0217] 本发明的通式(I)化合物还可以与PDE4抑制剂(包括同种型PDE4D的抑制剂)联用。

[0218] 本发明的通式(I)化合物还可以与抗组胺H1受体拮抗剂联用,包括西替利嗪,氯雷他定,地氯雷他定,非索非那定,阿司咪唑,氮卓斯汀和氯苯那敏。本发明的通式(I)化合物还可以与胃保护性H2受体拮抗剂联用。

[0219] 本发明的通式(I)化合物还可以与α1-和α2-肾上腺素受体激动剂血管收缩剂拟交感神经药剂联用,包括丙基己糖精,苯肾上腺素(phenylephrine),苯基丙醇胺,伪麻黄碱,盐酸萘甲唑啉,羟甲唑啉盐酸盐,四氢唑啉盐酸盐,木糖唑啉盐酸盐和乙基去甲肾上腺素盐酸盐。

[0220] 本发明的通式(I)化合物可以与抗胆碱能剂联用,包括异丙托溴铵;噻托溴铵;氧化丙啶;哌仑西平和替仑西平。本发明还涉及本发明化合物与b1-至b4-肾上腺素受体激动剂联用,包括奥西那林,异丙肾上腺素,异丙去甲肾上腺素,沙丁胺醇,舒喘宁,福莫特罗,沙美特罗,特布他林,奥西那林,甲磺酸比托特罗和毗布特罗;或者甲基黄嘌呤,包括茶碱和氨基茶碱;色甘酸钠;或毒蕈碱受体(M1、M2和M3)拮抗剂。

[0221] 本发明的通式(I)化合物可以与胰岛素样生长因子I型(IGF-1)模拟物联用。

[0222] 本发明的通式(I)化合物可以与能降低全身副作用的吸入性糖皮质激素联合给药,包括泼尼松,泼尼松龙,氟尼缩松,曲安奈德,丙酸倍氯米松,布地奈德,丙酸氟替卡松和糠酸莫米松。

[0223] 本发明的通式(I)化合物可以与如下药剂联用: (a) 类胰蛋白酶抑制剂, (b) 血小板活化因子(PAF)拮抗剂; (c) 白介素转化酶(ICE)抑制剂; (d) IMPDH抑制剂; (e) 粘附分子抑制剂, 包括VLA-4拮抗剂; (f) 组织蛋白酶; (g) MAP激酶抑制剂; (h) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶抑制剂; (i) 激肽-B1-和B2-受体拮抗剂; (j) 抗痛风剂, 例如秋水仙碱; (k) 黄嘌呤氧化酶抑制剂, 例如别嘌呤醇; (l) 尿酸排泄剂, 例如丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆; (m) 生长激素促分泌素; (n) 转化生长因子(TGFB β); (o) 血小板衍生的生长因子(PDGF); (p) 成纤维细胞生长因子, 例如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF); (q) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF); (r) 辣椒素膏; (s) 速激肽NK1和NK3受体拮抗剂, 例如NKP-608C、SB-233412(他奈特)和D-4418; 以及 (t) 弹性蛋白酶抑制剂, 例如UT-77和ZD-0892。

[0224] 本发明的通式(I)的化合物可以与基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂联用, 即速溶基质素, 胶原酶和明胶酶, 以及软骨聚集蛋白聚糖酶; 特别是胶原酶-1(MMP-1), 胶原酶-2(MMP-8), 胶原酶-3(MMP-13), 溶基质蛋白酶-1(MMP-3), 溶基质蛋白酶-2(MMP-10)和溶基质蛋白酶-3(MMP-11)。

[0225] 本发明的通式(I)化合物可以与抗癌药物联用, 例如内皮抑素和血管抑素或细胞毒性药物如阿霉素, 道诺霉素, 顺铂, 依托泊苷, 紫杉醇, 泰索帝和法尼基转移酶抑制剂, VEGF抑制剂, COX-2抑制剂和抗代谢物如甲氨蝶呤抗肿瘤剂, 特别是抗有丝分裂药物, 包括长春花生物碱如长春花碱和长春新碱。

[0226] 本发明的通式(I)化合物可以与抗病毒剂联用, 例如奈非那韦(Viracept), AZT, 阿昔洛韦和泛昔洛韦, 以及抗菌化合物如Valant。

[0227] 本发明的通式(I)化合物可以与心血管药剂联用, 例如钙通道阻断剂, 降脂剂例如他汀类药物, 贝特类药物, β -阻断剂, ACE抑制剂, 血管紧张素-2受体拮抗剂和血小板聚集抑制剂。

[0228] 本发明的通式(I)化合物可以与中枢神经系统药剂联用, 例如抗抑郁药(如舍曲林), 抗帕金森药(例如地塞米松, 左旋多巴, 力必平(Requip), 米拉帕(Mirapex), MAOB抑制剂如司来吉兰和雷沙吉兰, COMT抑制剂如TasmaR, A-2抑制剂, 多巴胺再摄取抑制剂, NMDA拮抗剂, 尼古丁激动剂, 神经元一氧化氮合酶的多巴胺激动剂和抑制剂, 以及抗阿尔茨海默病药物如多奈哌齐, 他克林, COX-2抑制剂, 丙戊酸盐或美曲磷脂)。

[0229] 本发明的通式(I)化合物可以与以下药剂联用, 例如骨质疏松药剂, 如罗索昔芬, 屈洛昔芬, 拉索昔芬或福善美(fosomax), 以及免疫抑制剂如FK-506, 雷帕霉素, 环孢霉素, 硫唑嘌呤和甲氨蝶呤。

[0230] 在某些实施例中, 本发明的化合物可以与下面列出的药剂联用。

[0231] 非甾体抗炎药(以下称为NSAID), 包括非选择性环加氧酶COX-1/COX-2抑制剂(无论局部或全身施用)(例如吡罗昔康, 双氯芬酸, 丙酸如萘普生, 氟比洛芬, 非诺洛芬, 酮洛芬和非诺洛芬, 芬那酸盐如甲芬那酸, 咪哚美辛, 舒林酸, 阿扎丙宗, 吡唑啉酮如苯基丁酮, 水杨酸盐如阿司匹林); 选择性COX-2抑制剂(例如美洛昔康, 塞来考昔, 罗非考昔, 伐地考昔, 鲁米昔布, 帕瑞考昔和依托考昔); 环加氧酶抑制性一氧化氮供体(CINOD); 糖皮质激素(无论

论通过局部、口服、肌内、静脉内或关节内途径施用) ; 甲氨蝶呤 ; 来氟米特 ; 羟基氯喹 ; d-青霉胺 ; 金诺芬或其它肠胃外或口服金制剂 ; 镇痛药 ; 双醋瑞因 ; 关节内治疗剂例如透明质酸衍生物 ; 以及营养补充剂如葡萄糖胺。

[0232] 本发明还进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 细胞因子或具有细胞因子功能的激动剂或拮抗剂 (包括作用于细胞因子信号传导途径的药剂 , 例如 SOCS 系统的调节剂) , 包括 α - , β - 和 γ - 干扰素 ; 胰岛素样生长因子 I (IGF-1) ; 白介素 (IL) , 包括 IL1 至 17 , 以及白细胞介素拮抗剂或抑制剂 , 如阿那白滞素 ; 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂 , 例如抗 TNF 单克隆抗体 (例如英夫利昔单抗 ; 阿达木单抗和 CDP-870) ; TNF 受体拮抗剂 , 包括免疫球蛋白分子 (例如依那西普) ; 以及低分子量试剂 , 例如戊氧基乙烯。

[0233] 此外 , 本发明涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 靶向 B- 淋巴细胞的单克隆抗体 (例如 CD20 (利妥昔单抗) 、 MRA-aIL16R 和 T- 淋巴细胞、 CTLA4-Ig 、 HuMax I1-15) 。

[0234] 本发明还进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 趋化因子受体功能调节剂 , 例如 C-C 家族的 CCR1 、 CCR3 、 CCR4 、 CCR5 、 CCR6 、 CCR7 、 CCR8 、 CCR9 、 CCR10 和 CCR11 ; C-X-C 家族的 CXCR1 、 CXCR2 、 CXCR3 、 CXCR4 和 CXCR5 ; 以及 C-X3-C 家族的 CX3CR1 。

[0235] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂 , 即基质溶解素 , 胶原酶和明胶酶以及聚集蛋白聚糖酶 ; 特别是胶原酶 -1 (MMP-1) , 胶原酶 -2 (MMP-8) , 胶原酶 -3 (MMP-13) , 溶基质蛋白酶 -1 (MMP-3) , 溶基质蛋白酶 -2 (MMP-10) , 溶基质蛋白酶 -3 (MMP-11) , MMP-9 和 MMP-12 , 包括试剂例如多西环素。

[0236] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 白细胞三烯生物合成抑制剂 , 5- 脂氧合酶 (5-LO) 抑制剂或 5- 脂氧合酶活化蛋白 (FLAP) 拮抗剂 , 例如齐留通 (zileuton) ; ABT-761 ; 芬莱顿 ; 替泊沙林 ; 尼加拉文 ; VIA-2291 ; 依托泊 ; 酮洛芬 , Abt-79175; Abt-85761; N- (5- 取代的) 嘧吩 -2- 烷基磺酰胺 ; TDT-070 ; 地塞米松 ; PEP-03 ; 替诺昔康 ; 2,6- 二叔丁基苯酚腙 ; 甲氧基四氢吡喃如 Zeneca ZD-2138 ; 化合物 SB-210661 ; 吡啶基取代的 2- 氯基萘化合物 , 如 L-739-010 ; 2- 氯基喹啉化合物 , 如 L-746-530 ; 吲哚和喹啉化合物 , 例如 MK-591 , MK-886 和 BAY x 1005 。

[0237] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 白三烯 LTB4 、 LTC4 、 LTD4 和 LTE 的受体拮抗剂 , 选自以下组内 : 吩噻嗪 -3- 酮 , 如 L-651.392 ; 胺基化合物 , 如 CGS-25019c ; 苯并𫫇唑胺 , 如昂泽司特 ; 苯甲酰亚胺酰胺 , 如 BIIL 284/260 ; 以及诸如扎鲁司特 , 阿布司特 , 孟鲁司特 , 普仑司特 , 氟尿嘧啶 (MK-679) , RG-12525 , Ro-245913 , 伊鲁司特 (CGP 45715A) , 以及 BAY x 7195 和马鲁司特。

[0238] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂 , 如甲基黄嘌呤 , 包括茶碱和氨基茶碱 ; 选择性 PDE 同工酶抑制剂 , 包括 PDE4 抑制剂 , 同工型 PDE4D 抑制剂或 PDE5 抑制剂。

[0239] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合 : 组胺 1 型受体拮抗剂 , 如西替利嗪 , 氯雷他定 , 地氯雷他定 , 非索非那定 , 阿伐斯汀 , 特非那定 , 阿司咪唑 , 氮卓斯汀 , 左卡巴斯汀 , 氯苯那敏 , 异丙嗪 , 赛克力嗪或咪唑斯汀 ; 以口服、局部或胃肠外施用。

[0240] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：质子泵抑制剂(例如奥美拉唑)或胃保护性组胺2型受体拮抗剂。

[0241] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与组胺4型受体拮抗剂的组合。

[0242] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合： α 1-和 α 2-肾上腺素受体激动剂血管收缩剂拟交感神经药剂,例如丙基己糖精,苯肾上腺素,苯基丙醇胺,伪麻黄碱,盐酸萘甲唑啉,羟甲唑啉盐酸盐,四氢唑啉盐酸盐,曲马唑啉盐酸盐和乙基去甲肾上腺素盐酸盐。

[0243] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：抗胆碱能剂,包括包括毒蕈碱受体(M1、M2和M3)拮抗剂,如阿托品,东莨菪碱,格隆溴铵,异丙托溴铵,噻托溴铵,氧托溴铵,哌仑西平或替仑西平。

[0244] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合： β -肾上腺素受体激动剂(包括 β 受体亚型1-4),例如异丙肾上腺素,沙丁胺醇,福莫特罗,沙美特罗,特布他林,奥西那林,甲磺酸比托特罗或毗布特罗,或其手性对映体。

[0245] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与色酮(例如色甘酸钠或奈多罗米钠)的组合。

[0246] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：糖皮质激素,例如氟尼缩松,曲安奈德,二丙酸倍氯米松,布地奈德,丙酸氟替卡松,环索奈德或糠酸莫米他松。

[0247] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：调节核激素受体的试剂,例如PPARs如罗格列酮。

[0248] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：加巴喷丁,利多卡因,普瑞巴林及其等价物和药物活性异构体和代谢物。

[0249] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：塞来昔布,依托考昔,罗美昔布,罗非昔布,伐地考昔,双氯芬酸,洛索洛芬,萘普生,对乙酰氨基酚及其等效物和药学活性异构体及其代谢物。

[0250] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：免疫球蛋白(Ig)或Ig制剂或调节Ig功能的拮抗剂或抗体,例如抗IgE(例如奥马珠单抗)。

[0251] 本发明还涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与另一种全身或局部施用的抗炎剂(如沙利度胺或其衍生物、类视黄醇,二噻醇或卡泊三醇)的组合。

[0252] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：氨基水杨酸盐和磺胺吡啶,例如柳氮磺吡啶,美色拉秦,巴柳氮和奥色拉嗪;免疫调节剂如硫嘌呤,和皮质类固醇如布地奈德。

[0253] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合：抗菌剂,例如青霉素衍生物,四环素,大环内酯, β -内酰胺,氟喹诺酮,甲硝唑,吸入氨基糖苷;抗病毒剂,包括阿昔洛韦,泛昔洛韦,伐昔洛韦,更昔洛韦,西多福韦,金刚烷胺,金刚乙胺,利巴韦林,扎那米韦和奥塞米韦;蛋白酶抑制剂,例如茚地那韦,奈非那韦,利托那韦和沙奎那韦;核苷逆转录酶抑制剂,例如去羟肌苷,拉米夫定,司他夫定,扎西他滨或齐多夫定;或者非核苷逆转录酶抑制剂,例如奈韦拉平或依法韦仑。

[0254] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合:心血管药,例如钙通道阻断剂,β-肾上腺素受体阻断剂,血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,血管紧张素-2受体拮抗剂;降脂剂,例如他汀类或贝特类;血细胞形态的调节剂,例如戊氧苯乙胺;溶栓剂,或抗凝血剂,例如血小板聚集抑制剂。

[0255] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合:中枢神经系统(CNS)药剂,例如抗抑郁药(例如舍曲林),抗帕金森药(例如苯炔胺,左旋多巴,罗匹尼罗,普拉克索,MAOB抑制剂如司来吉兰和雷沙吉兰,comP抑制剂如答是美(tasmar),A-2抑制剂,多巴胺再摄取抑制剂,NMDA拮抗剂,尼古丁激动剂,多巴胺激动剂或神经元一氧化氮合酶抑制剂)或抗阿尔茨海默病药物如多奈哌齐,利伐斯的明,他克林,COX-2抑制剂,丙戊酰胺或美曲磷脂。

[0256] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合:用于治疗急性或慢性疼痛的药剂,例如中枢或外周作用的镇痛药(例如阿片样物质或其衍生物),卡马西平,加巴喷丁,普瑞巴林,苯妥英,丙戊酸钠,阿米替林或其它抗抑郁药的药物,扑热息痛,CB 1激动剂,毒蕈碱激动剂,TRPV-1拮抗剂,mGluR5激动剂或非甾体抗炎剂。

[0257] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合:肠胃外或局部施用(包括吸入)的局部麻醉剂,例如利多卡因或其衍生物。

[0258] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合:抗骨质疏松症药物,包括激素药物如雷洛昔芬、或双膦酸盐如阿仑膦酸盐。

[0259] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与如下药剂的组合:a: (i)类胰蛋白酶抑制剂; (ii) 血小板活化因子(PAF)拮抗剂; (iii) 白介素转化酶(ICE)抑制剂; (iv) IMPDH 抑制剂; (v) 粘附分子抑制剂,包括VLA-4拮抗剂; (vi) 组织蛋白酶; (vii) 激酶抑制剂,例如酪氨酸激酶抑制剂(例如Btk、Itk、Jak3或MAP,例如吉非替尼或甲磺酸伊马替尼),丝氨酸/苏氨酸激酶(例如MAP激酶的抑制剂,例如p38、JNK、蛋白激酶A、B或C或IKK),或参与细胞周期调节的激酶(例如肌动蛋白依赖性激酶); (viii) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶抑制剂; (ix) 激肽-B1-或B2-受体拮抗剂; (x) 抗痛风剂,例如秋水仙素; (xi) 黄嘌呤氧化酶抑制剂,例如别嘌呤醇; (xii) 尿酸排泄试剂,例如丙磺舒,磺吡酮或苯溴马隆; (xiii) 生长激素促分泌素; (xiv) 转化生长因子(TGF β); (xv) 血小板衍生的生长因子(PDGF); (xvi) 成纤维细胞生长因子,例如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF); (xvii) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF); (xviii) 辣椒素膏; (xix) 速激肽NK1或NK3受体拮抗剂,例如NKP-608C、SB-233412(他奈坦)或D-4418; (xx) 弹性蛋白酶抑制剂,例如UT-77或ZD-0892; (xxi) TNF- α 转换酶抑制剂(TACE); (xxii) 诱导的一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂; (xxiii) 在TH2细胞上表达的化学引诱物受体同源分子(例如CRTH2拮抗剂); (xxiv) P38抑制剂; (xxv) 调节Toll样受体(TLR)功能的药剂,或(xxvi) 转录因子激活抑制剂,例如NFkB、API或STATs。

[0260] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可以与用于治疗癌症的现有治疗药剂联用,例如合适的药剂包括:

[0261] (i) 用于医学肿瘤学的抗增殖药物/抗肿瘤药物或其组合,例如烷化剂(例如顺铂,卡铂,环磷酰胺,氮芥,美法仑,苯丁酸氮芥,白消安或亚硝基脲);抗代谢物(例如抗叶酸剂,如5-氟尿嘧啶或替加氟,雷替曲塞,甲氨蝶呤,阿糖胞苷,羟基脲,吉西他滨或紫杉醇);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,如阿霉素,博来霉素,多柔比星,道诺霉素,表柔比星,伊达比星,丝

裂霉素C,更生霉素或光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,如长春新碱,长春碱,长春地辛或长春瑞滨,或紫杉烷,如紫杉醇或泰索帝);或拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,如依托泊苷,替尼泊苷,安吖啶,拓扑替康或喜树碱);(i i)细胞生长抑制剂,例如抗雌激素(例如他莫昔芬,托瑞米芬,雷洛昔芬,屈洛昔芬或碘屈芬),雌激素受体下调剂(例如氟维司群),抗雄激素(例如比卡鲁胺,氟他胺,尼鲁米特或醋酸环丙孕酮),LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林,亮丙瑞林或布舍瑞林),孕激素(例如醋酸甲地孕酮),芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑,来曲唑,伏罗唑或依西美坦)或5 α -还原酶抑制剂,例如非那雄胺;(i i i)抑制癌细胞侵袭的试剂(例如金属蛋白酶抑制剂,如马立马司他或尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂);(i v)生长因子功能抑制剂,例如:生长因子抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗或抗erbB1抗体西妥昔单抗[C225]),法尼基转移酶抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉-4-丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,AZD1839),N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)或6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI-1033)),血小板衍生的生长因子家族的抑制剂,或肝细胞生长因子家族的抑制剂;(v)抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成剂(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗,三羧氨基喹唑啉,整合素 α vb3功能抑制剂或血管抑制素);(vi)血管损伤剂,例如考布他汀A4;(vii)用于反义治疗的试剂,例如针对上述靶标之一的试剂,例如ISIS 2503,抗ras反义;(viii)用于基因治疗方法的试剂,例如用于如下方法的试剂:替代异常基因(如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法,例如使用胞嘧啶脱氨酶,胸苷激酶或细菌硝基还原酶的GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法,以及增加患者对化疗或放射性治疗的耐受性的方法,例如多药物抗性基因治疗;或者(ix)免疫治疗方法中使用的试剂,例如用于增加患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法,例如用细胞因子如白介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染,降低T细胞无反应性的方法,使用转染的免疫细胞(例如细胞因子转染的树突细胞)的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法以及使用抗独特型抗体的方法。

[0262] 本发明的方法可以在体外或体内进行。可在研究和临床应用的过程中用体外试验测定对用本发明化合物治疗具体细胞的敏感性。通常混合培育细胞培养物与各种浓度的本发明化合物足够时间,其时间使活性药物得以拮抗P2X7的活性,培养时间常介于1小时与1周之间。可用活检样品或细胞系的培养细胞进行体外处理。

[0263] 宿主或病人可属于哺乳动物,如灵长类动物,具体是人;啮齿动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔、马、牛、狗、猫等。供实验研究的兴趣动物模型可提供治疗人类疾病的模型。

[0264] 为了鉴定信号转导通路和检测各种信号转导通路之间的相互作用,许多科学家开发了适当的模型或模型系统,例如细胞培养模型和转基因动物模型。为了检测信号转导级联反应所处的某些阶段,可采用相互作用的化合物来调节信号。可将本发明化合物用作试剂来检测动物模型和/或细胞培养模型或本申请书中所提及临床疾病中的P2X7依赖性信号转导通路状况。

[0265] 本说明书前文段落描述的应用可以在体外或体内模型中进行。通过本说明书整篇描述的技术可以监测调节。在某些实施例中,体外应用优选地用于患有P2X7相关疾病的人

的样本。测试几种具体化合物和/或其衍生物,就可以选择最适合于治疗人受试者的活性成分。有利地,针对相应受试者的疾病的P2X7易感性和/或严重性的体外数据,预先调节所选择的衍生物的体内剂量率。这样,会显着增加治疗效果。此外,本说明书以下涉及通式(1)化合物及其衍生物在制备预防、或治疗和/或控制疾病进程的药物上的用途的教导是有效的和适用的,如果看起来合理,可不限于本发明化合物拮抗P2X7活性的用途。

[0266] 本发明还涉及通式I所示的化合物和/或其生理学上可接受的盐在预防性或治疗性治疗和/或监测由P2X7活性引致、介导和/或蔓延的疾病的用途。此外,本发明涉及通式I所示的化合物和/或其生理学上可接受的盐在制备用于预防性或治疗性治疗和/或监测由P2X7活性引致、介导和/或蔓延的疾病的药物中的用途。在某些实施例中,本发明提供了通式I所示的化合物和/或其生理学上可接受的盐在制备用于预防性或治疗性治疗由P2X7介导的疾病的药物中的用途。

[0267] 通式I所示的化合物和/或其生理上可接受的盐可以用作制备其他药物活性成分的中间体。药物优选地以非化学方法制备,例如通过将活性成分与至少一种固体、液体和/或半液体载体或赋形剂结合,任选地在合适的剂型中掺合一或多种其他活性物质。

[0268] 本发明通式I所示的化合物可在发病前或后给予一次或多次作为治疗。本发明的上述化合物和医学产品特别用于治疗性治疗。治疗相关作用指某程度上解除一种或多种疾病症状,或部分或完全地将与疾病或病理相关的或导致疾病或病理改变的一种或多种生理或生化参数逆转成正常状态。假如化合物以不同的时间间隔给予,监测可被认为是一种治疗,以增强应答和完全根除疾病病原体和/或症状。可以施加同一种或不同种化合物。也可以使用药物来减低发展疾病或者甚至预先防止与P2X7活性相关的病症出现,或者治疗出现的或持续有的病症。

[0269] 在本发明的意义中,如果受试者拥有上述生理或病理状况的前置条件,例如家族性倾向、基因缺陷、或者曾经有过病史,给予预防性治疗是可取的。

[0270] 本发明也涉及含有至少一种本发明化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体,包括它们的各种比例混合物的药物。在某些实施例中,本发明还涉及包含至少一种本发明化合物和/或其生理学上可接受的盐的药物。

[0271] 本发明意义的“药物”是药物领域的任何药剂,包括一或多种通式I化合物或其制剂(例如药物组合物或药物制剂),可用于预防、治疗、跟进或治疗后调养患有与P2X7活性相关的疾病的病人的,所述病人至少暂时地显示整体病况或病人机体个别部分的病理改变。

[0272] 本发明的另一方面提供药盒,其由分开包装的有效量的本发明化合物和/或其药学上可接受的盐、衍生物、溶剂化物和立体异构体,包括它们的各种比例混合物,以及任选地有效量的其他活性成分所组成。该药盒包含合适的容器,例如,盒子、各种瓶子、袋子或安瓿。例如,该药盒可包含分置的安瓿,每个安瓿装有溶解形式或冻干形式的有效量本发明化合物和/或其药学上可接受的盐、衍生物、溶剂化物和立体异构体,包括它们的各种比例混合物,和有效量的其他活性化合物。

[0273] 本文所用的术语“治疗”指逆转、减缓、延迟此处描述的疾病或病症或者一或多种症状的出现或抑制此处描述的疾病或病症或者一或多种症状的发展。在一些实施方案中,在一或多种症状已经出现后给予治疗。在其他实施方案中,治疗是在没有症状的情况下给予。例如,在易感个体的症状发作之前给予治疗(例如,基于症状历史和/或遗传或其它感受

因素)。在症状消失后可继续治疗,例如防止或延迟其复发。

[0274] 根据本发明的方法采用任何能有效地治疗或减轻上述病症的严重程度的给药量和给药途径给予化合物和组合物。所需要的确切量视乎不同受试者会有所不同,取决于人种、年龄和受试者的一般状况、感染的严重程度、特定药物、给药方式等。本发明的化合物优选配制成剂量单元形式,易于给药和保持剂量均一。如本文中所使用的术语“单位剂量”指在物理上分开的单位,适于给待治疗的病人单一剂量使用。然而,可以理解的是,本发明的化合物与组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任一具体病人或生物的特定剂量水平取决于多种因素,包括,需要治疗的具体病情及其严重程度、所选用具体化合物的活性、所使用的具体组合物、年龄、体重、健康状况、性别、饮食状态、给药时间和途径、具体化合物的排泄率、治疗的持续时间、与所述用具体化合物联用或共享的药物等等本领域内公知的因素。

[0275] 本发明的药学上可接受的组合物可经口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏、或滴剂)、颅内、口用或鼻用喷雾剂等等途径施用于人和其他动物,这取决于感染的严重程度。在某些实施例中,本发明的化合物以剂量水平约0.01mg/kg受试者体重至100mg/kg受试者体重,优选约1mg/kg受试者体重至50mg/kg受试者体重经口服或肠胃外给药,每天一次或更多次,以获得所需的治疗效果。

[0276] 适合口服给药的液体剂型包括,但不限于,药学上可接受的乳剂、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型任选地含有本领域中常用的惰性稀释剂(例如水或其他溶剂),增溶剂和乳化剂(例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙基烯二醇、1,3-丁基烯二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、脱水山梨醇的脂肪酸酯、以及它们的混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包括助剂如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0277] 注射制剂,例如无菌可注射的水性或油性悬浮液,是按照已知技术使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是用无毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如在1,3-丁二醇中的溶液)配制成无菌注射溶液、悬浮液或乳液。可采用的可接受的载体和溶剂中有水、林格氏溶液、U.S.P和等渗氯化钠溶液。此外,通常使用无菌的不挥发性作为油溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,制备注射剂可使用脂肪酸例如油酸。

[0278] 在使用之前,通过细菌截留过滤器进行灭菌,或以灭菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,所述组合物可溶解或分散在灭菌水或其它灭菌可注射介质中,以将注射用制剂灭菌。

[0279] 为了延长本发明化合物的作用,一般会减慢化合物经皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或非晶态物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,而溶解速率又取决于晶体大小和结晶形式而变化的。或者,通过将化合物溶解或悬浮在油类载体中,延迟肠胃外给药的化合物的吸收。在可生物降解的聚合物(聚交酯-聚乙醇酸交酯)中形成化合物的微胶囊基质,制备注射剂的储库形式。根据化合物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。将化合物包埋在与机体组织兼容的脂质体或微乳液中,也可制备注库式可注射制剂。

[0280] 用于直肠或阴道给药的组合物优选地是栓剂,所述栓剂可通过将本发明的化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备,其中所述赋形剂在室温下为固体,但在体温下为液体,因此将在直肠或阴道腔中熔融并释放出活性化合物。

[0281] 用于口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和粒剂。在所述固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的药用可接受赋形剂或载体混合,所述药用可接受赋形剂或载体包括柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填料或补充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖和硅酸,b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,c) 致湿剂,例如甘油,d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、特定的硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液阻断剂,例如石蜡,f) 吸收促进剂,例如季铵化合物,g) 湿润剂,例如十六烷醇和甘油单硬脂酸酯,h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,以及i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基磺酸钠及其混合物。在胶囊、片剂或丸剂的情况下,剂型中还可含有缓冲剂。

[0282] 相似类型的固体组合物还可以作为填料用于软或硬填充的明胶胶囊,所述胶囊使用例如乳糖或奶糖,以及大分子量的聚乙二醇等作为赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂型可以采用包衣和外壳制备,例如肠溶衣和药物配制领域公知的其它包衣。它们任选地含有不透明剂,并且成为组合物,任选地以滞后的方式,仅仅(或优选)在肠道的特定部位释放活性成分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物还可以作为填料用于软或硬填充的明胶胶囊,所述胶囊使用例如乳糖或奶糖,以及大分子量的聚乙二醇等作为赋形剂。

[0283] 活性化合物也可与一种或多种赋形剂,例如上文描述的赋形剂,一起配制为微胶囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂型可以采用包衣和外壳制备,例如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域公知的其它包衣。在所述固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合,所述稀释剂例如是蔗糖、乳糖或淀粉。正常实践中,这样的剂型也包括除惰性稀释剂之外的压片润滑剂和其它压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂或丸剂的情况下,剂型中还可含有缓冲剂。它们任选地含有不透明剂,并且成为组合物,任选地以滞后的方式,仅仅(或优选)在肠道的特定部位释放活性成分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0284] 用于局部或经皮给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性化合物在灭菌条件下与药用可接受载体以及任何需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用的制剂、滴耳剂和滴眼剂也在本发明考虑的范围内。另外,本发明涵盖使用经皮贴片,其额外优点是能够可控地向机体递送化合物。在适当的介质中溶解或分散化合物,可制成这种剂型。也可使用吸收增强剂,用于增加化合物通过皮肤的通量。提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中,可以控制所述速率。

[0285] 本发明的化合物也可用作各种医学研究和诊断用途的商业研究试剂。这样的用途包括但不限于:在各种功能性试验中用作定量候选P2X7拮抗剂的活性的校准标准;在随机化合物筛选中用作阻断剂,即在寻找新的P2X7受体配体家族时,可使用化合物来阻断本发明要求保护的P2X7化合物的恢复;与P2X7受体在共结晶中使用,即本发明的化合物允许化合物与P2X7结合形成晶体,从而通过X射线晶体照相术来确定酶/化合物的结构;用于其他

研究和诊断应用；用在分析试验中作为探针来确定细胞内P2X7的表达；以及用于研发分析试验中检测P2X7结合配体所在的位点的化合物。

[0286] 通式(I)化合物及其盐、异构体、互变异构体、对映体形式、非对映体、外消旋体、衍生物、前药和/或代谢物的特征是高特异性和稳定性、低制造成本和方便处理。这些特征构成能重复再现作用的基础，其中包括没有交叉反应，并且可靠安全地与靶结构相互作用。

[0287] 本文所用的术语“生物样品”包括，但不限于，细胞培养物或其提取物、从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料、以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或者其他体液或其提取物。

[0288] 拮抗生物样品中的P2X7的活性可用于各种本领域技术人员已知的各种目的。这类目的实例包括，但不限于，输血、器官移植、生物试样储存和生物试验。

具体实施方式

[0289] 如在下面的实施例所描述那样，在某些示例性实施方案中按照以下一般程序制备化合物。应当理解，尽管一般方法描述了本发明某些化合物的合成，但下面的一般方法以及本领域普通技术人员所公知的其他方法的也适用于合成本文描述的所有化合物及每个化合物的子类和种类。

[0290] 以下实施例使用的化合物编号对应于上文的化合物编号。

[0291] ^1H NMR (核磁共振) 在Bruker 400MHz光谱仪上记录 ^1H NMR，用氘代溶剂的残留信号作为内标。相对于四甲基硅烷记录化学位移，以在每百万份 (ppm) 表示。 ^1H NMR数据记录如下：化学位移 (多重性、耦合常数和氢的数目)。多重性表示如下：s (单峰) , d (双峰) , t (三重峰) , q (四重峰) , m (多重峰) , br (宽)。

[0292] 在下列条件下进行LCMS分析：

[0293] 以下实施例中使用的化合物编号对应于上述化合物编号。

[0294] 方法A(快速LC)：在50°C的温度使用Shimadzu Shim-pack XR-ODS (3.0×30mm, 2.2 μm)，流速：1.5mL/min，注射量：2 μL ，流动相：(A) 含0.1%甲酸和1%乙腈的水，流动相(B) 含0.1%甲酸的甲醇；保留时间以分钟表示。方法的细节：(I) 在具有UV/Vis二极管阵列检测器 G1315C 和 Agilent 6130质谱仪的二元泵G1312B在正和负离子电喷雾模式下进行，UV-检测：220和254nm, 2.2分钟线性梯度15–95% (B) , (II) 95% (B) 保持0.8分钟, (III) 0.1分钟线性梯度从95–15% (B) , (IV) 15% (B) 保持0.29分钟。

[0295] 方法B: A:0.1%TFA水溶液, B:0.1%TFA在ACN中的溶液：

[0296] 运行时间:6.5min

[0297] 流速:1.0mL/min

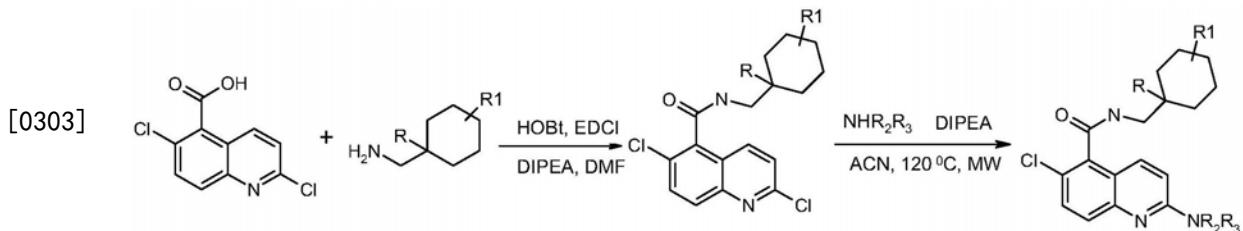
[0298] 梯度:5–95% B, 4.5min, 波长:254和215nM.

[0299] 柱:Waters Sunfire C18, 3.0×50mm, 3.5 μm 正离子模式

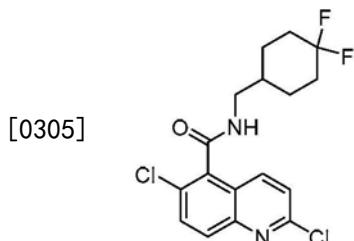
[0300] 质谱扫描:100–900Da

[0301] 中间体的合成

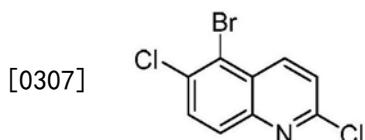
[0302] 方案1



[0304] 中间体1:2,6-二氯-N-((4,4-二氟环己基)甲基) 嘧啉-5-羧酰胺

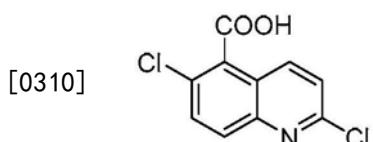


[0306] 步骤1:5-溴-2,6-二氯嘧啉



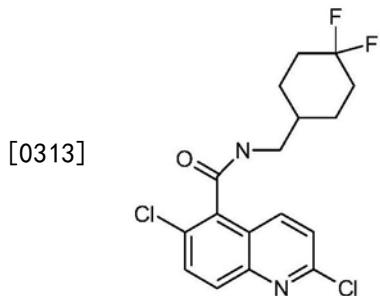
[0308] 在氮气气氛下边搅拌边将2,6-二氯嘧啉(5.0g, 25.4mmol)和三氯化铝(10.0g, 76.1mmol)的混合物加热至120℃。在0.5小时内滴加入溴(4.81g, 30.48mmol, 1.54mL), 混合物再在120℃搅拌1小时, 然后冷却至室温。缓慢地加入甲醇/水混合物(50mL, 1:1), 混合物在真空下浓缩。加入二氯甲烷(500mL)和水(250mL), 分离出有机层, 含水馏分用二氯甲烷(2x 50mL)萃取。有机萃取液合并, 用饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)洗涤, 然后干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化, 获得固体5-溴-2,6-二氯嘧啉(5.7g, 82%)。m/z: 275.2 [M+H]⁺。

[0309] 步骤2:2,6-二氯嘧啉-5-羧酸



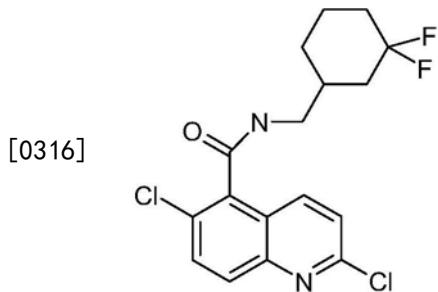
[0311] 0℃下在1小时内边搅拌边向5-溴-2,6-二氯嘧啉(5.7g, 20.7mmol)在THF(100mL)中的混合物加入异丙基氯化镁(10.5mL, 20.9mmol, 2.0M在THF中的溶液), 然后使反应混合物鼓泡CO₂, 保持温度在0℃ 60分钟。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。水层用盐酸(2M)酸化至pH 2~3, 过滤收集得到的固体。该固体用水洗涤, 干燥, 获得2,6-二氯嘧啉-5-羧酸(2.1g, 42%), 为一种白色固体。m/z: 242.02 [M+H]⁺。

[0312] 步骤3:2,6-二氯-N-((4,4-二氟环己基)甲基) 嘧啉-5-羧酰胺



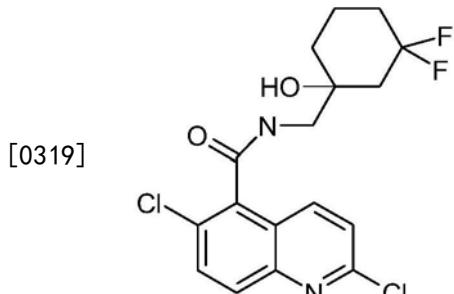
[0314] 室温下2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1500.00mg;6.20mmol;1.00eq.)、(4,4-二氟-环己基)-甲胺(1380.48mg;7.44mmol;1.20eq.)、(3-二甲基氨基-丙基)-乙基-碳二亚胺盐酸盐(1425.53 mg;7.44mmol;1.20eq.) (EDCI)、苯并三唑-1-醇(1004.81mg;7.44mmol;1.20eq.) (HOBT) 和乙基-二异丙基-胺(2402.70mg;18.59mmol;3.00eq.)在DMF(10.0mL)中的混合物搅拌过夜。将混合物倒入水中,过滤收集固体,用乙酸乙酯洗涤,然后干燥。产物2,6-二氯-N-((4,4-二氟环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺(1.78g,77% yield)无需进一步纯化可用在下一反应中。 m/z : 374 [M+H]⁺。

[0315] 中间体2:2,6-二氯-N-((3,3-二氟环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



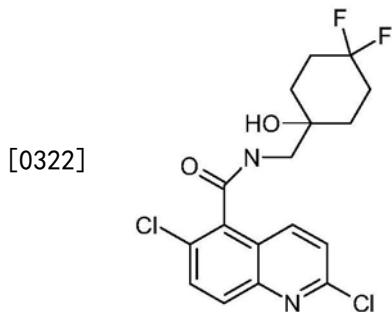
[0317] 采用(3,3-二氟-环己基)-甲胺盐酸盐代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体2。 m/z : 374 [M+H]⁺。

[0318] 中间体3:2,6-二氯-N-((3,3-二氟-1-羟基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



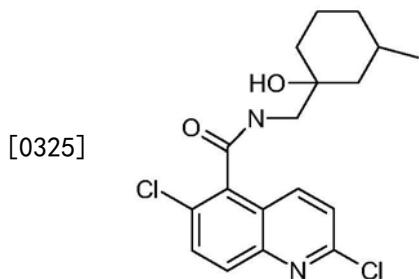
[0320] 采用(3,3-二氟-羟基环己基)-甲胺盐酸盐代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体3。 m/z : 390 [M+H]⁺。

[0321] 中间体4:2,6-二氯-N-((4,4-二氟-1-羟基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



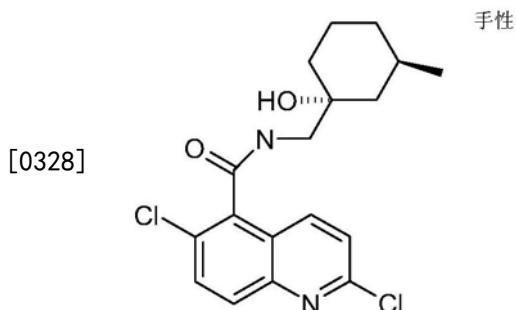
[0323] 采用(4,4-二氟-1-羟基环己基)-甲胺盐酸盐代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体4。 $m/z: 390 [M+H]^+$ 。

[0324] 中间体5:2,6-二氯-N-(1-羟基-3-甲基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



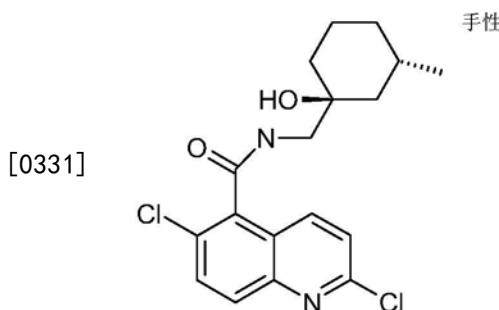
[0326] 采用(1-羟基-3-甲基环己基)-甲胺代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体5。 $m/z: 368 [M+H]^+$ 。

[0327] 中间体6:2,6-二氯-N-((1R,3R)-1-羟基-3-甲基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



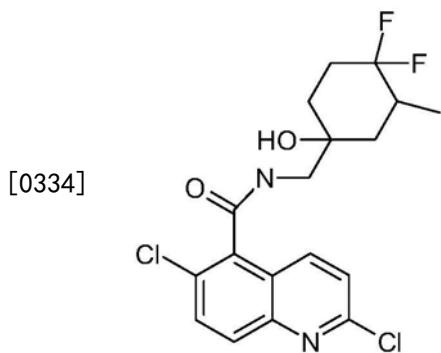
[0329] 采用((1R,3R)-1-羟基-3-甲基环己基)-甲胺代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体6。 $m/z: 368 [M+H]^+$ 。

[0330] 中间体7:2,6-二氯-N-((1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



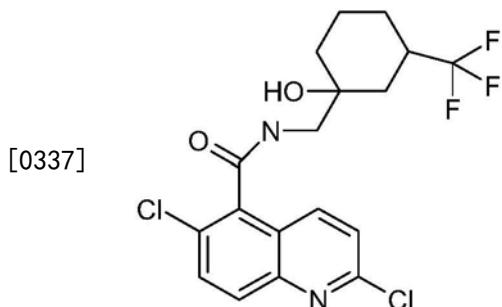
[0332] 采用((1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基)-甲胺代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体7。 $m/z: 368 [M+H]^+$ 。

[0333] 中间体8:2,6-二氯-N-(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



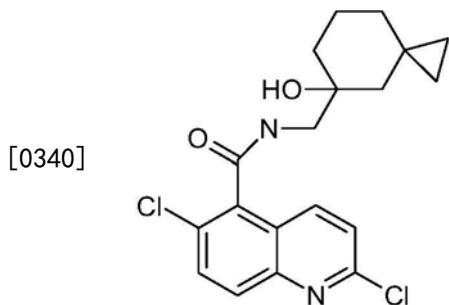
[0335] 采用(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基环己基)-甲胺盐酸盐代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1的程序合成中间体8。m/z:404 [M+H]⁺。

[0336] 中间体9:2,6-二氯-N-(1-羟基-3-三氟甲基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



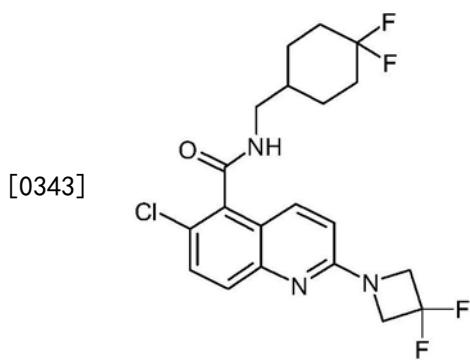
[0338] 采用(1-羟基-3-三氟甲基环己基)-甲胺盐酸盐代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体 1 的程序合成中间体9。m/z:422 [M+H]⁺。

[0339] 中间体10:2,6-二氯-N-(1-羟基-3-环丙基环己基)甲基)喹啉-5-羧酰胺



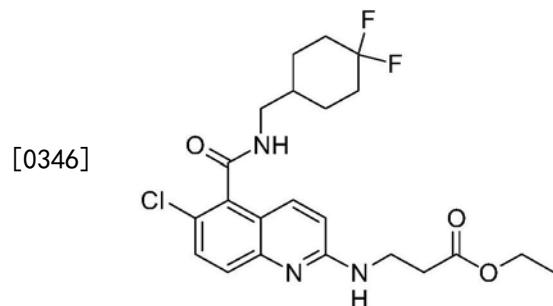
[0341] 采用(1-羟基-3-环丙基环己基)-甲胺盐酸盐代替(4,4-二氟-环己基)-甲胺,依据中间体1 的程序合成中间体10。m/z:380 [M+H]⁺。

[0342] 实施例1. 6-氯-2-(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(74)



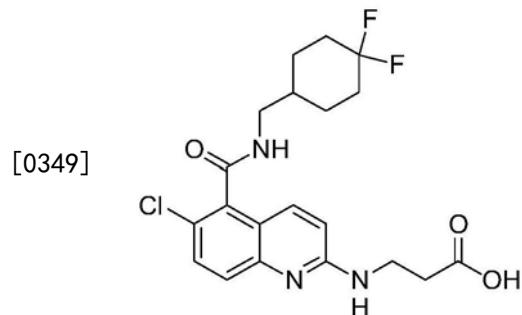
[0344] 将装在微波小瓶内的2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(100mg,0.27 mmol)、3,3-二氟-氮杂环丁烷盐酸盐(347.07mg,2.68mmol)和DIPEA(519.43mg,4.02mmol)在ACN(1.5mL)中的混合物在120℃微波辐射下加热2小时。然后冷却至室温,混合物浓缩,经反相HPLC纯化,获得所希望的产物(68mg,59%),为一种固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.88 (1H), 6.69 (1H), 4.54 (4H), 3.24 (t, J=6.24Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 3H), 1.27-1.30 (m, 2H)。m/z:430 [M+H]⁺。

[0345] 实施例2. 3-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基氨基}-丙酸乙酯(81)



[0347] 依据实施例1的程序,在140℃加热2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIEPA和3-氨基-丙酸乙酯盐酸盐在DMSO中的混合物,合成标题化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, J=13.2Hz, 2H), 3.78 (t, J=7.60Hz, 2H), 3.28 (d, J=6.04Hz, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.23 (t, J=6.03Hz, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 5H), 1.22-2.27 (m, 2H), 1.15-1.19 (m, 3H)。m/z:454.0 [M+H]⁺。

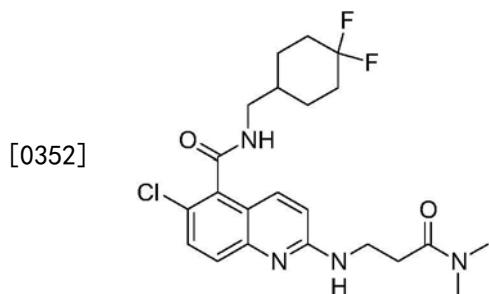
[0348] 实施例3. 3-{6-氯-5-[(4,4-二氟环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基氨基}-丙酸(83)



[0350] 向3-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基氨基}-丙酸乙酯(80mg, 0.17mmol, 1.00eq)在THF(8.00mL, 100V)和水(2.00mL, 25V)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(14.72mg, 0.35mmol, 2.00eq)。反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物在真空下浓缩。水溶液被调至pH 2,然后用乙酸乙酯萃取,有机相合并,收集,经无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。粗产物经制备型HPLC纯化,获得标题化合物(35mg, 0.08mmol, 45.3%),为乳白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 88.69 (t, J=6.01Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.22Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.24Hz, 1H), 3.57 (q, J=6.43Hz, 2H), 3.22 (t, J=6.40Hz, 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 5H), 1.22-

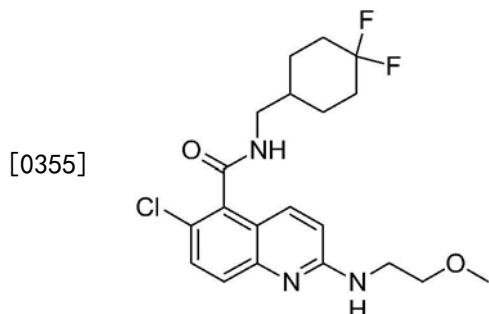
1.31 (m, 2H)。 $m/z: 426.0 [M+H]^+$ 。

[0351] 实施例4. 6-氯-2-(2-二甲基氨基甲酰基-乙基氨基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (82)



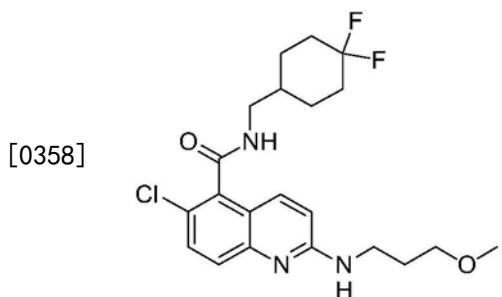
[0353] 边搅拌边向3-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基氨基}-丙酸(100 mg, 0.22mmol, 1.00eq)在DMF(2.00mL, 20.00V)中的溶液加入二异丙基-乙胺(0.15mL, 0.89mmol, 4.00eq)和苯并三唑-1-醇(54.48mg, 0.33mmol, 1.50eq), 在氮气气氛下室温搅拌1小时。1小时后, 向反应混合物加入二甲基-胺(22.05mg, 0.27mmol, 1.20eq), 反应混合物在氮气气氛下室温搅拌过夜。粗产物用乙酸乙酯(50mL)稀释, 用水(2x 25mL)、盐水(2x 25mL)洗涤。有机层合并, 收集, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物经硅胶色谱法纯化, 获得标题化合物(11.00mg, 0.02mmol, 10.4%), 为一种白色固体。 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.69–8.70 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.81$ Hz, 1H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (d, $J=9.61$ Hz, 1H), 3.59–3.60 (m, 2H), 3.21–3.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.60–2.63 (m, 2H), 2.01–2.03 (m, 2H), 1.73–1.85 (m, 5H), 1.23–1.28 (m, 2H)。 $m/z: 453.3 [M+H]^+$ 。

[0354] 实施例5. 6-氯-2-(2-甲氧基-乙基氨基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (68)



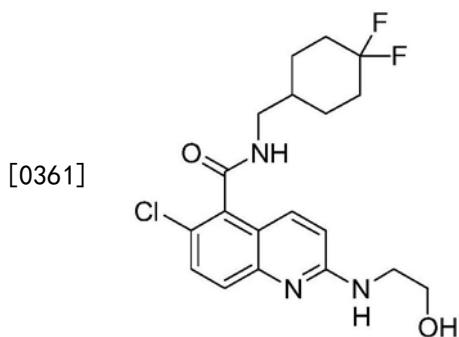
[0356] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和2-甲氧基-乙基胺, 依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.70 (t, $J=5.81$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.21$ Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.32 (t, $J=5.32$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.21$ Hz, 1H), 3.55–3.54 (m, 2H), 3.51–3.52 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (t, $J=6.31$ Hz, 2H), 2.01–2.03 (m, 2H), 1.73–1.85 (m, 5H), 1.22–1.31 (m, 2H)。 $m/z: 412.0 [M+H]^+$ 。

[0357] 实施例6. 6-氯-2-(3-甲氧基-丙基氨基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (77)



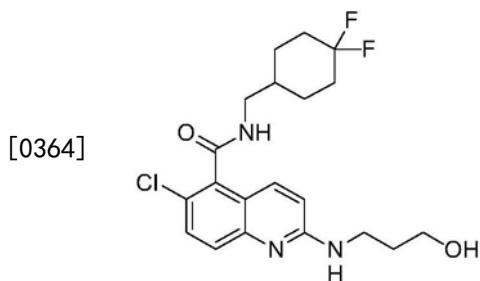
[0359] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和3-甲氧基-丙基胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (t, J =5.8Hz, 1H), 7.59 (d, J =9.2Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.24 (t, J =5.4Hz, 1H), 6.82 (d, J =9.2Hz, 1H), 3.39-3.42 (m, 4H), 3.20-3.22 (m, 5H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 7H), 1.22-1.31 (m, 2H)。 m/z :426.0 [M+H]⁺。

[0360] 实施例7. 6-氯-2-(2-羟基-乙基氨基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(66)



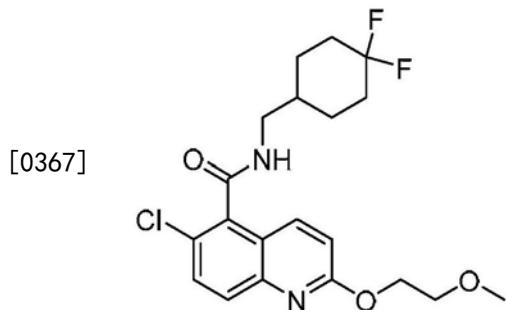
[0362] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和2-氨基-乙醇,依据实施例1 的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.70 (t, J =5.81Hz, 1H), 7.59 (d, J =9.21Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (t, J =5.21Hz, 1H), 6.87 (d, J =9.21Hz, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.22-3.23 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 5H), 1.22-1.31 (m, 2H)。 m/z :398.3 [M+H]⁺。

[0363] 实施例8. 6-氯-2-(3-羟基-丙基氨基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(60)



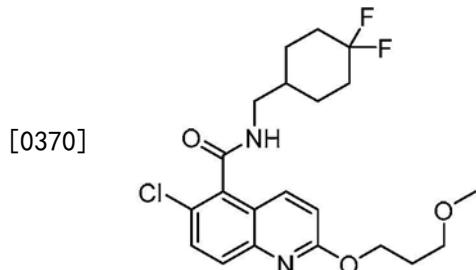
[0365] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和3-氨基-丙-1-醇,依据实施例 1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.70 (t, J =5.81Hz, 1H), 7.59 (d, J =9.12Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.24 (t, J =5.41Hz, 1H), 6.82 (d, J =9.21 Hz, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 4H), 1.22-1.31 (m, 2H)。 m/z :412.2 [M+H]⁺。

[0366] 实施例9. 6-氯-2-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(70)



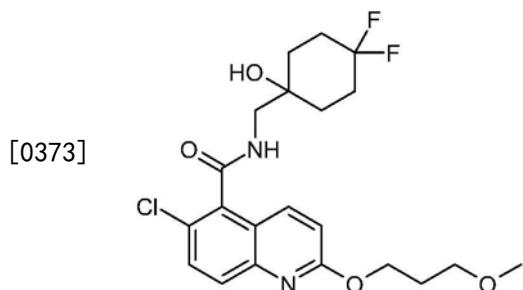
[0368] 在0℃下边搅拌边向NaH(38.28mg,2.0eq)在THF(5.00mL,25.00V)中的60%溶液加入2-甲氧基-乙醇(54.74mg,0.72mmol,1.50eq),搅拌30分钟。然后在0℃下向反应混合物加入2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺(200mg,0.48mmol,1.00eq),室温搅拌12小时。加入冰水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥,蒸发至干。粗产物经柱色谱法纯化,获得标题化合物(46mg,0.11mmol,22.3%),为乳白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.74(t,J=5.6Hz,1H),7.73(d,J=9.61Hz,1H),7.49-7.55(m,2H),7.17(d,J=9.62Hz,1H),3.23(t,J=6.41Hz,2H),3.15(s,6H),1.99-2.05(m,2H),1.75-1.85(m,5H),1.22-1.28(m,2H)。^{m/z}:413.0[M+H]⁺。

[0369] 实施例10. 6-氯-2-(3-甲氧基-丙氧基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(69)



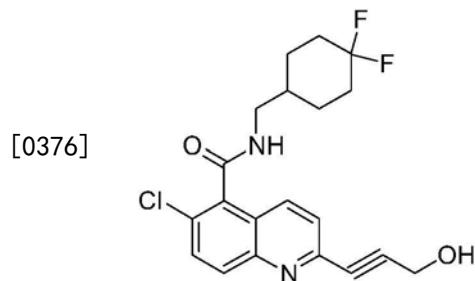
[0371] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺和3-甲氧基-丙-1-醇,依据实施例9的程序合成标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.79-8.82(m,1H),7.95(d,J=9.11Hz,1H),7.79(d,J=9.01Hz,1H),7.70(d,J=9.01Hz,1H),7.12(d,J=9.12Hz,1H),4.45(t,J=13.2Hz,2H),3.49(t,J=12.61Hz,2H),3.25(s,5H),1.97-2.04(m,4H),1.80-1.86(m,3H),1.73-1.76(m,2H),1.23-1.32(m,2H)。^{m/z}:427.0[M+H]⁺。

[0372] 实施例11. 6-氯-2-(3-甲氧基-丙氧基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(62)



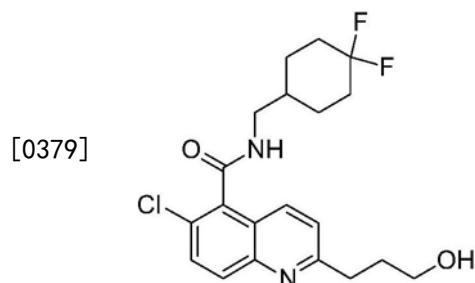
[0374] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺和3-甲氧基-丙-1-醇,依据实施例9的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.74 (t, J=6.01Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.61Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.10 (d, J=9.21 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.41Hz, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.38-3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.01-2.04 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 4H)。m/z: 443.2 [M+H]⁺。

[0375] 实施例12. 6-氯-2-(3-羟基-丙-1-炔基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(19)



[0377] 向2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(500mg, 1.24mmol, 1.00eq)在脱气1,4-二噁烷(2.50mL, 5.00V)中的溶液加入丙-2-炔-1-醇(0.09mL, 1.49mmol, 1.20eq)、三乙胺(0.52mL, 3.71mmol, 3.00eq)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(34.86mg, 0.05mmol, 0.04eq)和碘化铜(I)(4.81mg, 0.02mmol, 0.02eq)。反应混合物在90℃加热1小时。反应混合物用二氯甲烷稀释,用硅藻土过滤。滤液浓缩,经柱色谱法纯化,获得标题化合物(0.38 g, 0.94mmol, 75.7%),为乳白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.87 (t, J=5.92 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.61Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.01Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.11Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.72Hz, 1H), 5.53 (t, J=6.13Hz, 1H), 4.39 (d, J=6.01Hz, 2H), 3.27 (t, J=6.32Hz, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 5H), 1.24-1.33 (m, 2H)。m/z: 393.2 [M+H]⁺。

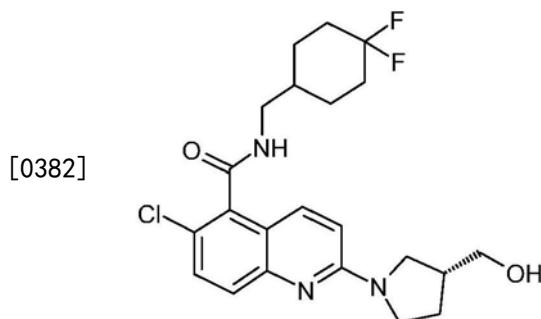
[0378] 实施例13. 6-氯-2-(3-羟基-丙基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺(64)



[0380] 0℃下向6-氯-2-(3-羟基-丙-1-炔基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(0.25g, 0.62mmol, 1.00eq)在甲醇(5mL, 20V)中的溶液加入三甲硅烷(0.65mL, 6.23mmol, 10eq),然后加入钯/炭(10%w/w)(0.07g, 0.06mmol, 0.10eq)。反应混合物搅拌0.6小时。通过TLC监测到反应完成后,反应混合物在真空下浓缩。反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,水(20mL)和盐水溶液(20mL)萃取。分离出有机层,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。粗产物经柱色谱法纯化,获得标题化合物(0.08g, 0.18mmol, 29.0%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.82 (t, J=5.83Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 7.76 (d, J=9.01Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.72Hz, 1H), 4.58 (t, J=6.22Hz, 1H), 3.46 (t, J=6.41Hz, 2H), 3.27 (t, J=

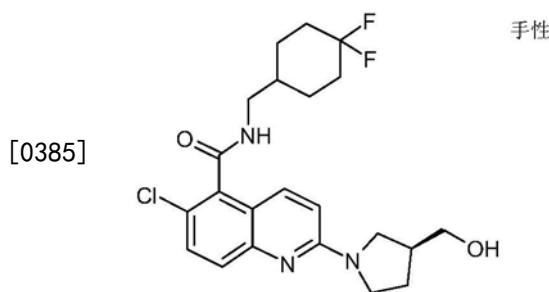
6.22Hz,2H),2.95(t,J=7.62Hz,2H),2.02-2.04(m,2H),1.74-1.93(m,7H),1.29-1.33(m,2H)。m/z:397.2[M+H]⁺。

[0381] 实施例14. 6-氯-2-((R)-3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (12)



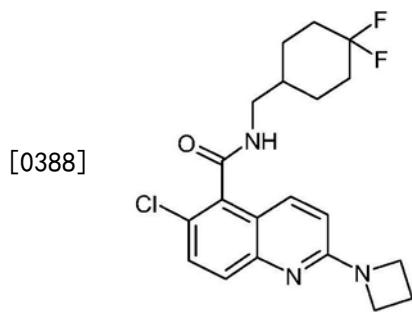
[0383] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-吡咯烷-3-基甲醇,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.72 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.30 (m, 2H)。m/z:438[M+H]⁺。

[0384] 实施例15. 6-氯-2-((S)-3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (29)



[0386] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-吡咯烷-3-基甲醇,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.72 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.30 (m, 2H)。m/z:438[M+H]⁺

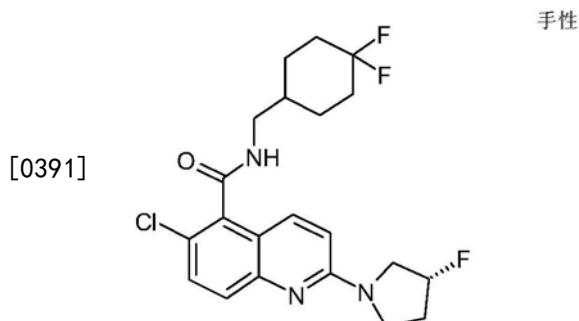
[0387] 实施例16. 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (49)



[0389] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和氮杂环丁烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.88 (1H), 6.69 (1H), 4.49 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m,

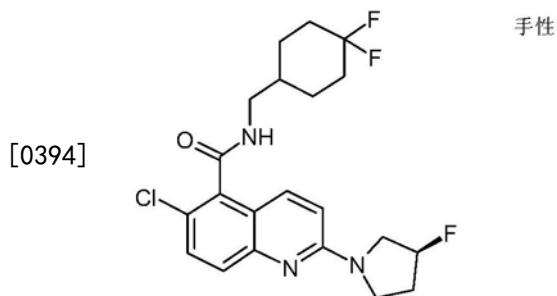
3H) , 1.27-1.30 (m, 2H) 。m/z: 394 [M+H]。

[0390] 实施例17. 6-氯-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(33)



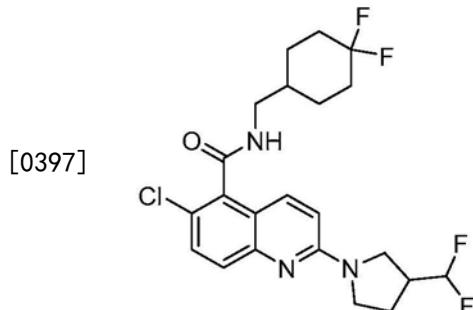
[0392] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H) , 7.48 (2H) , 6.69 (1H) , 5.43-5.56 (1H) , 3.89 (m, 2H) , 3.70 (m, 1H) , 3.55 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.44 (m, 2H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 2H) , 1.74-1.76 (m, 5H) , 1.27-1.32 (m, 2H) 。m/z: 426 [M+H]。

[0393] 实施例18. 6-氯-2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(41)



[0395] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H) , 7.48 (2H) , 6.69 (1H) , 5.43-5.56 (1H) , 3.89 (m, 2H) , 3.70 (m, 1H) , 3.55 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.44 (m, 2H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 2H) , 1.74-1.76 (m, 5H) , 1.27-1.32 (m, 2H) 。m/z: 426 [M+H]。

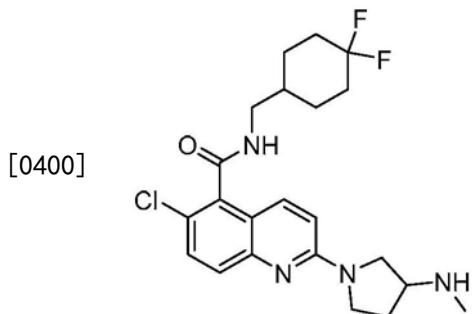
[0396] 实施例19. 6-氯-2-(3-二氟甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(59)



[0398] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二氟甲基-

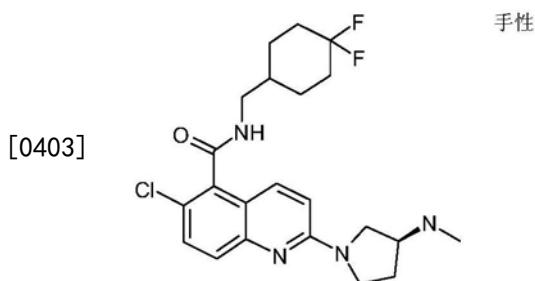
吡咯烷盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.75 (t, J = 5.81Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.31, Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.01 (d, J = 9.01Hz, 1H), 6.05–6.34 (m, 1H), 3.67–3.76 (m, 2H), 3.51–3.57 (m, 2H), 3.22–3.24 (m, 2H), 2.84–2.93 (m, 1H), 2.13–2.21 (m, 1H), 1.99–2.06 (m, 3H), 1.73–1.86 (m, 5H), 1.23–1.32 (m, 2H)。m/z: 458.2 [M+H]⁺。

[0399] 实施例20. 6-氯-2-(3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(17)



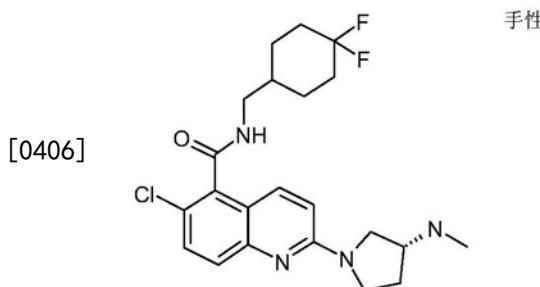
[0401] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和甲基-吡咯烷-3-基-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.73–8.76 (m, 1H), 7.70–7.73 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 2H), 6.94–6.96 (m, 1H), 3.53–3.56 (m, 3H), 3.22–3.29 (m, 4H), 2.31–2.34 (m, 5H), 2.01–2.13 (m, 3H), 1.73–1.86 (m, 6H), 1.23–1.32 (m, 2H)。m/z: 458.2 [M+H]⁺。

[0402] 实施例21. 6-氯-2-((S)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(99)



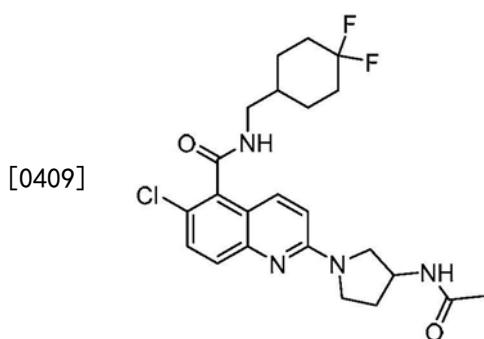
[0404] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-甲基氨基吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.30 (m, 2H)。m/z: 437 [M+H]⁺。

[0405] 实施例22. 6-氯-2-((R)-3-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(100)



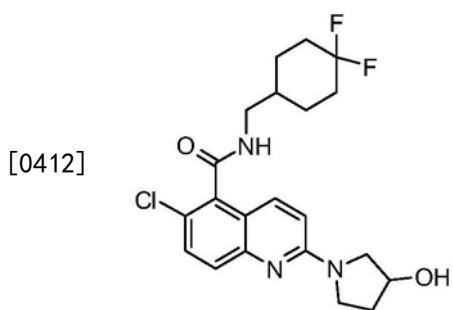
[0407] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-甲基氨基吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 m/z : 437 [M+H]⁺。

[0408] 实施例23. 2-(3-乙酰氨基-吡咯烷-1-基)-6-氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (67)



[0410] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和N-吡咯烷-3-基-乙酰胺,并以 DMSO为溶剂,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.73-8.76 (m, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.34-4.35 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 2H), 1.73-1.94 (m, 9H), 1.29-1.32 (m, 2H)。 m/z : 465.2 [M+H]⁺。

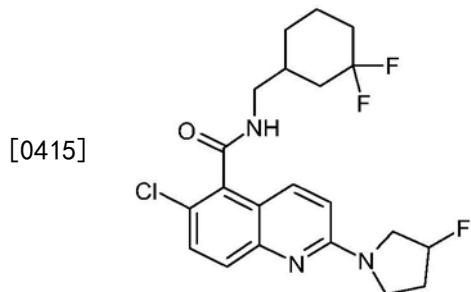
[0411] 实施例24. 6-氯-2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (57)



[0413] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和吡咯烷-3-醇,依据实施例1 的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.74 (t, J =5.62Hz, 1H), 7.72 (d, J =9.61Hz, 1H), 7.52 (dd, J =9.21, 8.20Hz, 2H), 6.96 (d, J =9.23Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 3H), 1.73-1.94 (m, 6H), 1.15-

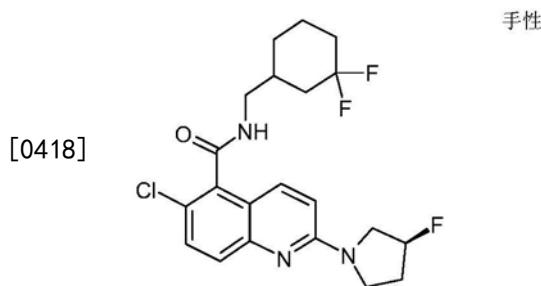
1.32 (m, 2H)。 $m/z: 424.2 [M+H]^+$ 。

[0414] 实施例25. 6-氯-2-(3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺(39)



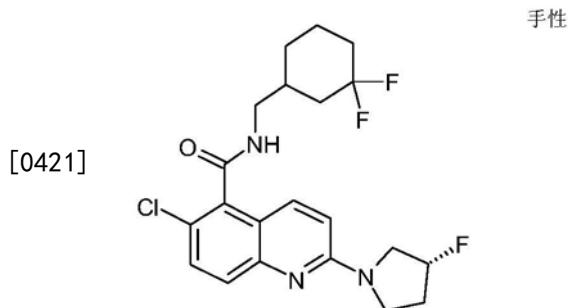
[0416] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 $m/z: 426 [M+H]^+$ 。

[0417] 实施例26. 6-氯-2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺(3)



[0419] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 $m/z: 426 [M+H]^+$ 。

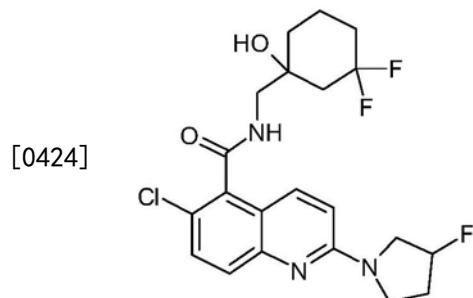
[0420] 实施例27. 6-氯-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺(1)



[0422] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.75

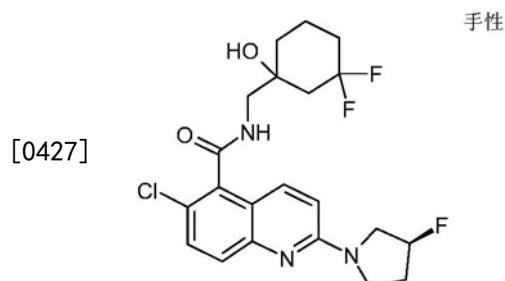
(m, 1H), 7.55 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 2H)。
m/z:426 [M+H]。

[0423] 实施例28. 6-氯-2-(3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(38)



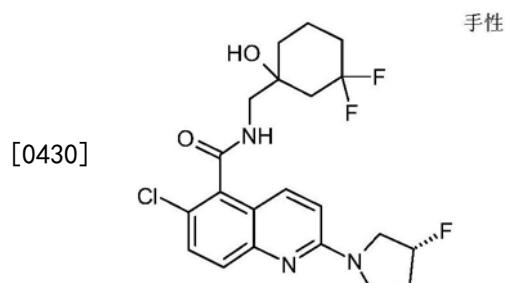
[0425] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 2H)。
m/z:442 [M+H]。

[0426] 实施例29. 6-氯-2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(36)



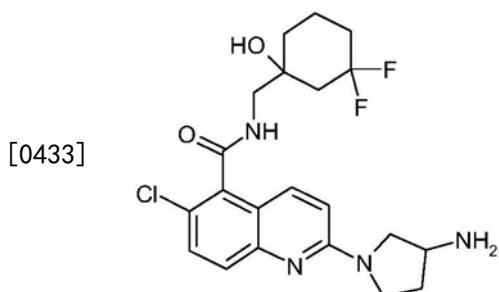
[0428] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 2H)。
m/z:442 [M+H]。

[0429] 实施例30. 6-氯-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(37)



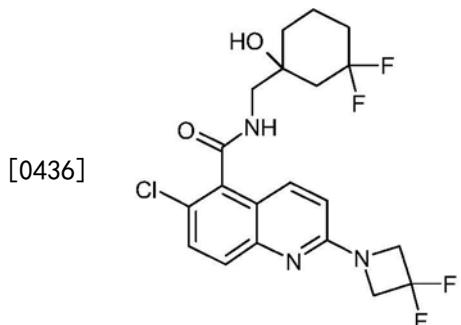
[0431] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z:442[M+H]

[0432] 实施例31. 2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(32)



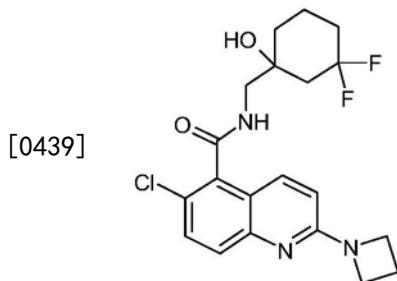
[0434] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-氨基吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.61 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z:439[M+H]。

[0435] 实施例32. 6-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(75)



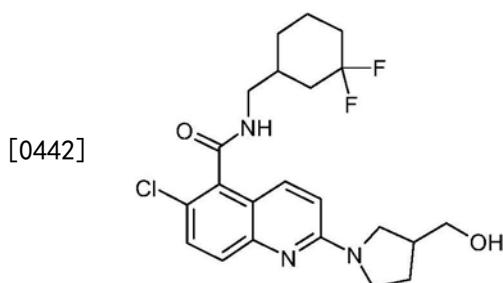
[0437] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3,3-二氟氮杂环丁烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.94 (m, 1H), 7.66 (2H), 7.05 (1H), 4.57 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z:446[M+H]。

[0438] 实施例33. 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(54)



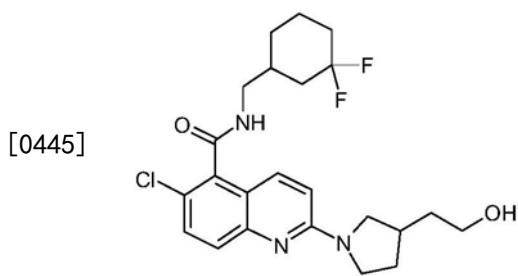
[0440] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和氮杂环丁烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (1H), 7.84 (m, 1H), 7.56 (2H), 6.85 (1H), 4.57 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 m/z : 410 [M+ H]。

[0441] 实施例34. 6-氯-2-(3-羟基甲基吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺(35)



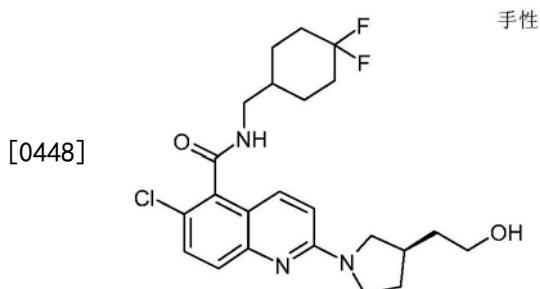
[0443] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和吡咯烷-3-基甲醇,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.72 (1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (2H), 7.05 (1H), 4.73 (1H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 m/z : 438 [M+ H]。

[0444] 实施例35. 6-氯-2-(3-羟基乙基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺(63)



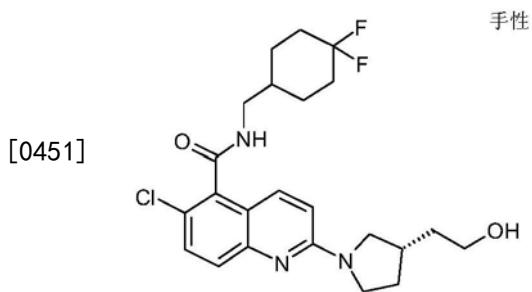
[0446] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和吡咯烷-3-基乙醇,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.72 (m, 1H), 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.96 (1H), 4.48 (1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 m/z : 452 [M+ H]。

[0447] 实施例36. 6-氯-2-((R)-3-羟基乙基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (11)



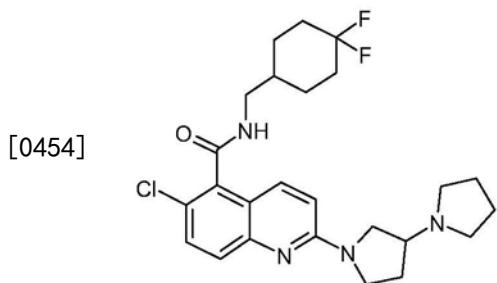
[0449] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-吡咯烷-3-基乙醇,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (m, 1H), 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.96 (1H), 4.52 (1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 m/z : 452 [M+H]。

[0450] 实施例37. 6-氯-2-((S)-3-羟基乙基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (26)



[0452] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-吡咯烷-3-基乙醇,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (m, 1H), 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.96 (1H), 4.52 (1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 m/z : 452 [M+H]。

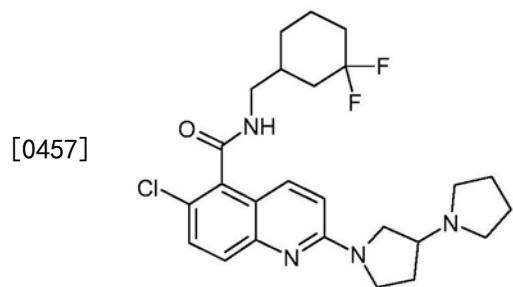
[0453] 实施例38. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (30)



[0455] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 m/z : 478 [M+H]。

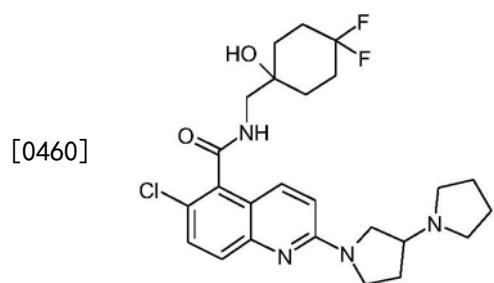
[0456] 实施例39. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基

甲基)-酰胺(34)



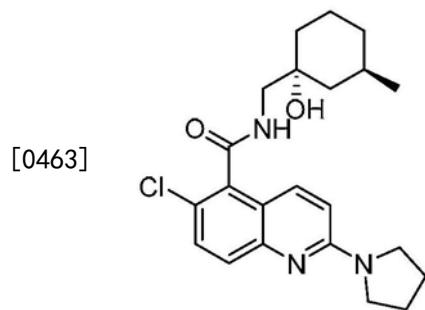
[0458] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 m/z : 478 [M+H]⁺。

[0459] 实施例40. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(27)



[0461] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.59 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 m/z : 494 [M+H]⁺。

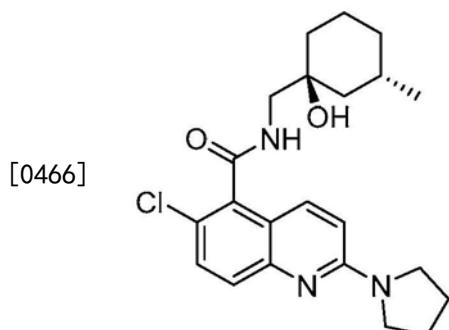
[0462] 实施例41. 6-氯-2-吡咯烷-1-基-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(16)



[0464] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺和吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.50 (t, J =6.01Hz, 1H), 7.80 (d, J =9.21Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 6.96 (d, J =9.22Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.51-3.53 (m, 4H), 3.26-3.28 (m, 2H), 1.97-1.98 (m, 4H), 1.71-1.73 (m, 1H), 1.45-1.61 (m,

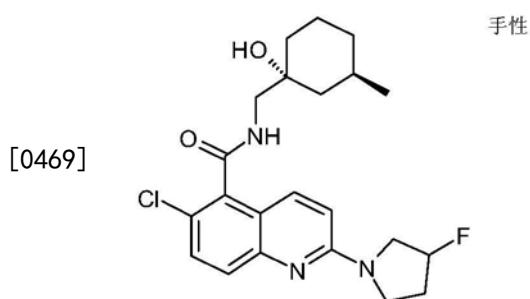
6H), 1.00–1.07 (m, 1H), 0.83–0.84 (m, 3H), 0.73–0.74 (m, 1H)。 m/z : 402.2 [M+H]⁺。

[0465] 实施例42. 6-氯-2-吡咯烷-1-基-喹啉-5-羧酸 ((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (2)



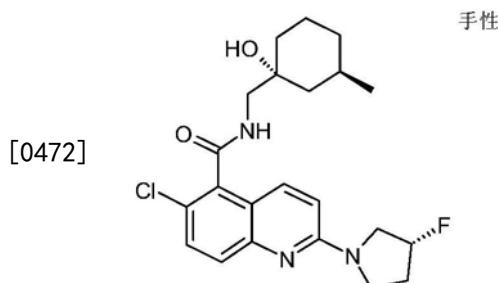
[0467] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸 ((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺和吡咯烷, 依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.50 (t, J=6.01Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.22Hz, 1H), 7.47–7.54 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.21Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.51–3.53 (m, 4H), 3.26–3.28 (m, 2H), 1.97–1.98 (m, 4H), 1.71–1.73 (m, 1H), 1.45–1.61 (m, 6H), 1.00–1.07 (m, 1H), 0.83–0.84 (m, 3H), 0.73–0.79 (m, 1H)。 m/z : 402.2 [M+H]⁺。

[0468] 实施例43. 6-氯-2-(3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸 ((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (5)



[0470] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸 ((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA 和3-氟吡咯烷, 依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。 m/z : 420 [M+H]⁺。

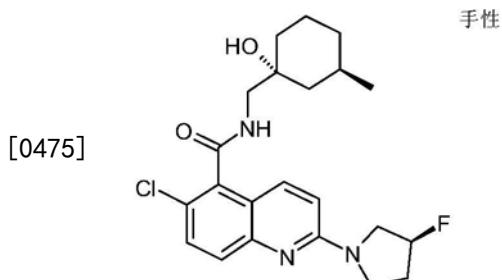
[0471] 实施例44. 6-氯-2-(3-(R)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸 ((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (8)



[0473] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸 ((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA 和(R)-3-氟吡咯烷, 依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm

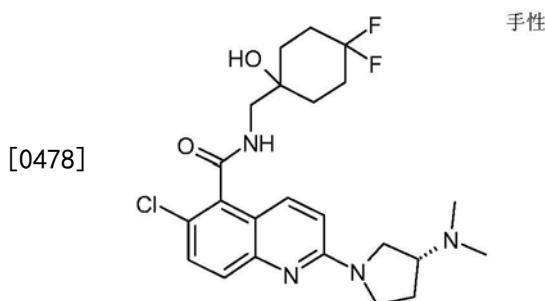
8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.16 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:420 [M+H]。

[0474] 实施例45. 6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(9)



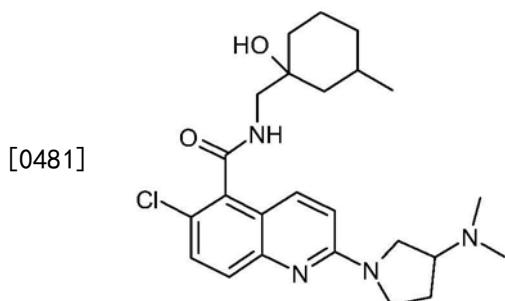
[0476] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.16 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:420 [M+H]。

[0477] 实施例46. 6-氯-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(23)



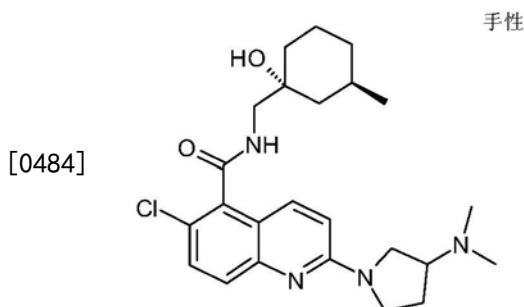
[0479] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (m, 1H), 7.85 (1H), 7.48 (m, 2H), 6.69 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.22 (S, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74–1.76 (m, 5H)。*m/z*:467 [M+H]。

[0480] 实施例47. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(88)



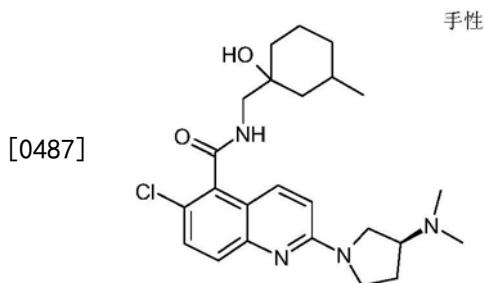
[0482] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 446 [M+H]。

[0483] 实施例48. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(6)



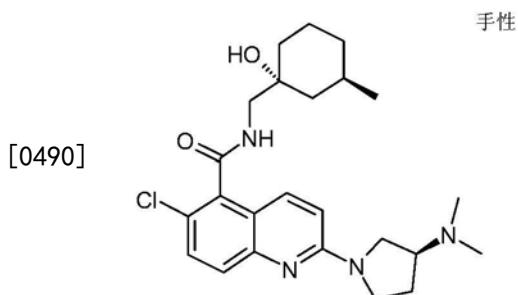
[0485] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 446 [M+H]。

[0486] 实施例49. 6-氯-2-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(87)



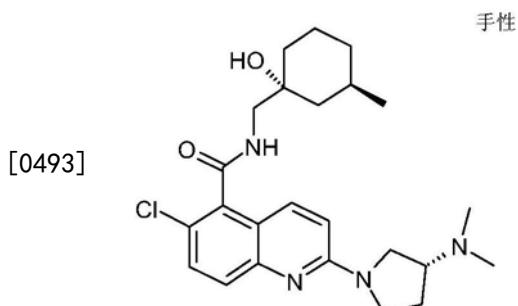
[0488] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 446 [M+H]。

[0489] 实施例51. 6-氯-2-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(4)



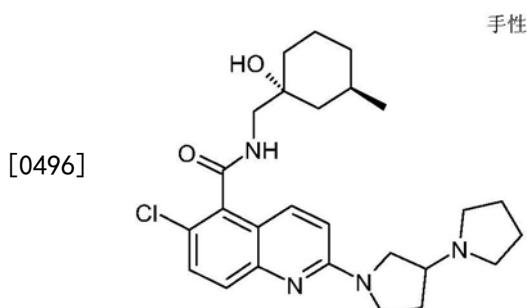
[0491] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和((S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。 m/z :446 [M +H]。

[0492] 实施例52. 6-氯-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(22)



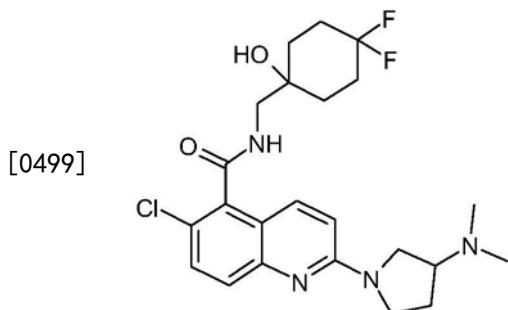
[0494] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。 m/z :446 [M +H]。

[0495] 实施例53. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(13)



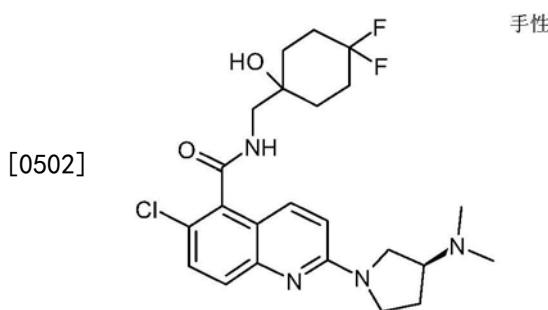
[0497] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。 m/z :472 [M+H]。

[0498] 实施例54. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(28)



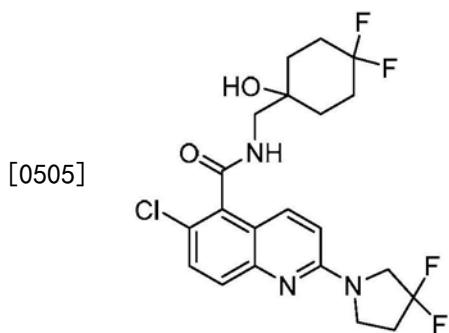
[0500] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (m, 1H) , 7.85 (1H) , 7.48 (m, 2H) , 6.69 (1H) , 4.66 (S, 1H) , 3.89 (m, 1H) , 3.70 (m, 1H) , 3.45 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.85 (m, 1H) , 2.54 (m, 4H) , 2.22 (S, 6H) , 2.15 (m, 1H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 3H) , 1.74-1.76 (m, 5H) 。m/z:467 [M+H]。

[0501] 实施例55. 6-氯-2-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(20)



[0503] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (m, 1H) , 7.85 (1H) , 7.48 (m, 2H) , 6.69 (1H) , 4.66 (S, 1H) , 3.89 (m, 1H) , 3.70 (m, 1H) , 3.45 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.85 (m, 1H) , 2.54 (m, 4H) , 2.22 (S, 6H) , 2.15 (m, 1H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 3H) , 1.74-1.76 (m, 5H) 。m/z:467 [M+H]。

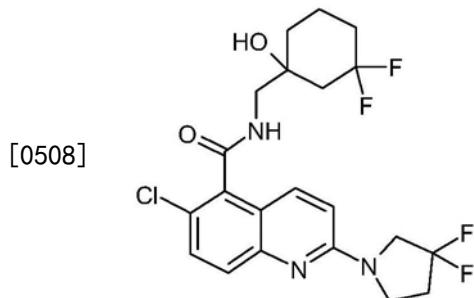
[0504] 实施例56. 6-氯-2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(91)



[0506] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺和3,3-二氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68-8.71

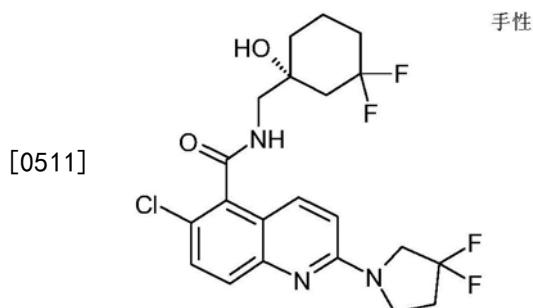
(bS, 1H), 7.89 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.55–7.62 (m, 2H), 7.03 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.67 (S, 1H), 3.96–4.03 (m, 2H), 3.76–3.80 (m, 2H), 3.37–3.39 (m, 2H), 2.54–2.61 (m, 2H), 1.88–2.08 (m, 4H), 1.68–1.76 (m, 4H)。 $m/z: 460.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0507] 实施例57. 6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (46)



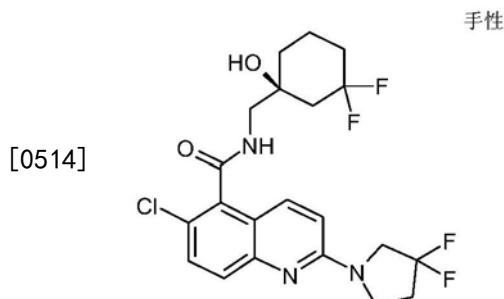
[0509] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3,3-二氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.61 (S, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 2H)。 $m/z: 460 [\text{M}+\text{H}]$ 。

[0510] 实施例58. 6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((R)-3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(24)



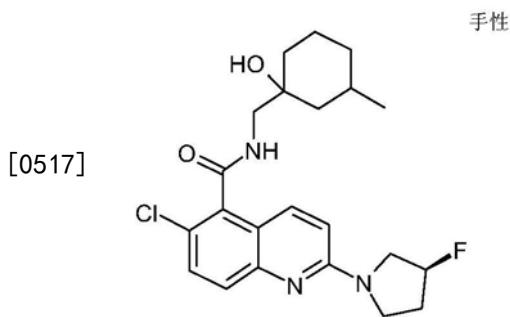
[0512] 通过手性柱从6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺分离得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.61 (S, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 2H)。 $m/z: 460 [\text{M}+\text{H}]$ 。

[0513] 实施例59. 6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((S)-3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (80)



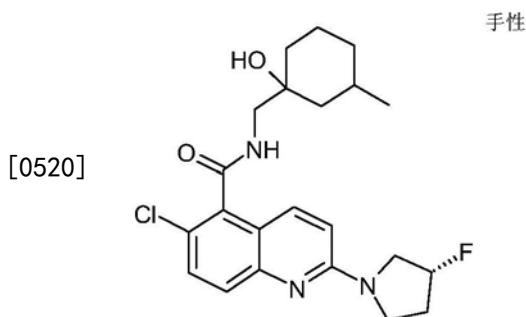
[0515] 通过手性柱从6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺分离得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.61 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z: 460 [M+H]⁺。

[0516] 实施例60. 6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(89)



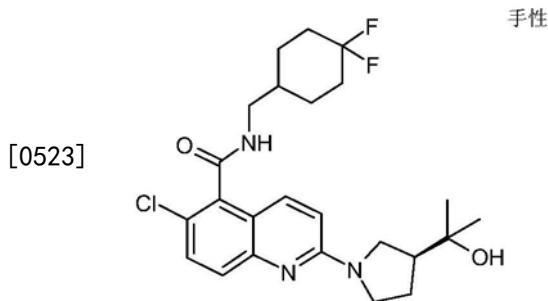
[0518] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 420 [M+H]⁺

[0519] 实施例61. 6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(90)



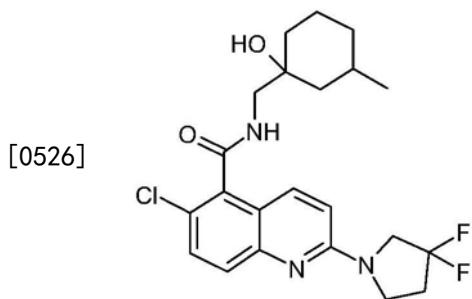
[0521] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 420 [M+H]⁺。

[0522] 实施例62. 6-氯-2-((S)-3-羟基甲基-乙基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(98)



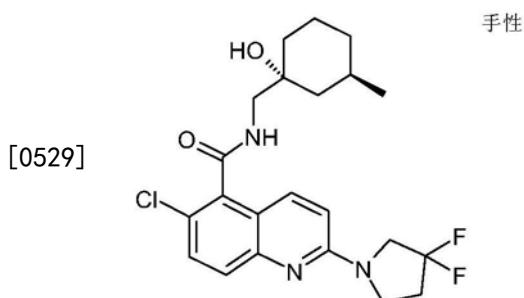
[0524] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-羟基甲基-乙基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.72 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.30 (m, 2H)。m/z: 466 [M+H]。

[0525] 实施例63. 6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(97)



[0527] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3,3-二氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 438 [M+H]。

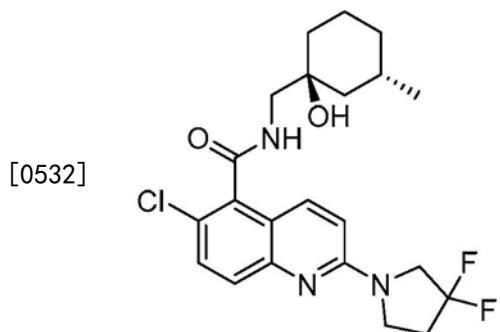
[0528] 实施例64. 6-氯-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(10)



[0530] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3,3-二氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 438 [M+H]。

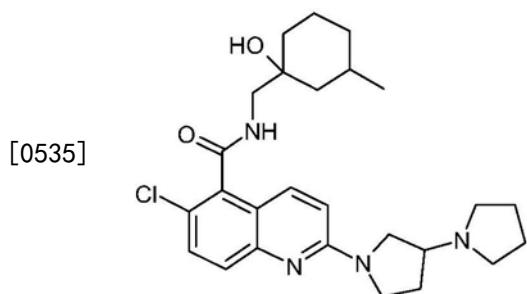
[0531] 实施例65. 6-氯-2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-

甲基-环己基甲基)- 酰胺(86)



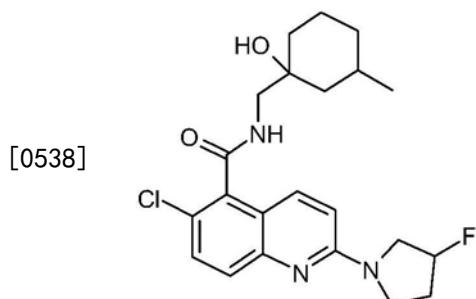
[0533] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3,3-二氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 88.54 (t, J=6.01Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.32Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.04 (d, J=9.21Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.45 (t, J=5.00Hz, 2H), 3.27-3.28 (m, 2H), 2.56-2.59 (m, 3H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 4H), 1.46-1.47 (m, 1H), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.18-1.19 (m, 1H), 0.84-0.87 (m, 4H)。m/z:438.2[M+H]⁺。

[0534] 实施例66. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (96)



[0536] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷-基- 吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.77 (m, 1H)。m/z:472[M+H]⁺。

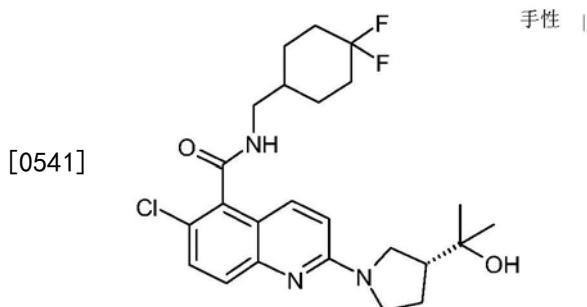
[0537] 实施例67. 6-氯-2-(3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(95)



[0539] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85

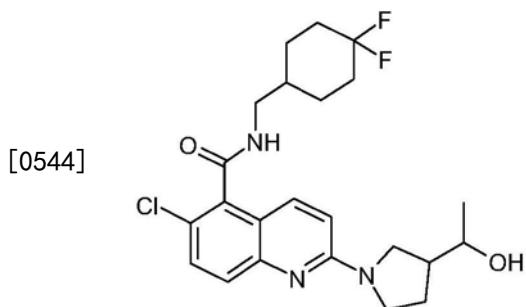
(m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.16 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z: 420 [M+H]。

[0540] 实施例68. 6-氯-2-((R)-3-羟基甲基-乙基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(101)



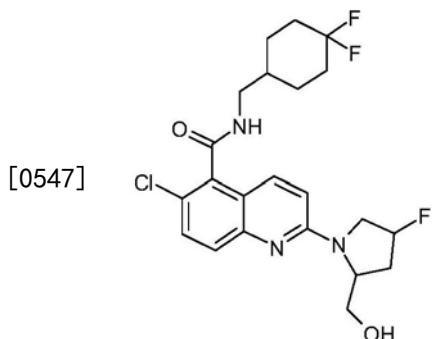
[0542] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-羟基甲基-乙基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.72 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.30 (m, 2H)。m/z: 466 [M+H]。

[0543] 实施例69. 6-氯-2-(3-(1-羟基乙基)-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(102)



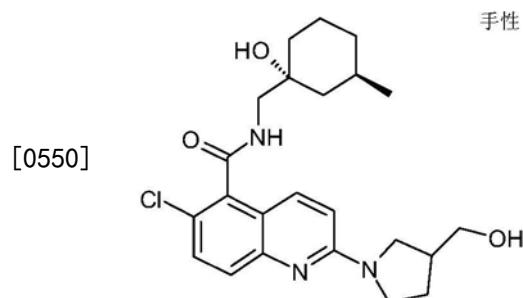
[0545] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-羟基乙基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.62 (m, 1H), 3.71–3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.30 (m, 2H), 1.13 (m, 3H)。m/z: 452 [M+H]。

[0546] 实施例70. 6-氯-2-(4-氟-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(103)



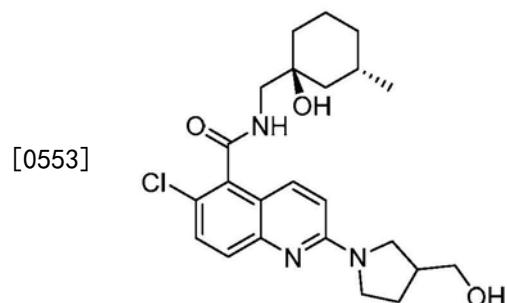
[0548] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和4-氟-2-羟基甲基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 5.33-5.52 (1H), 4.31 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z:456 [M+H]⁺。

[0549] 实施例71. 6-氯-2-(3-羟基-甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(85)



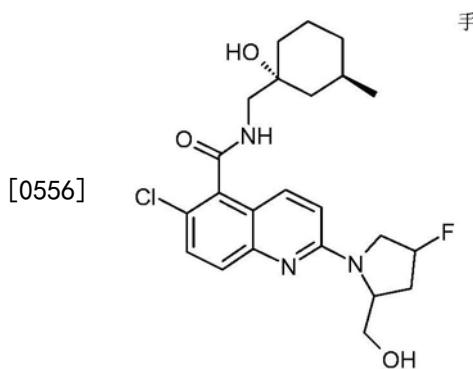
[0551] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-(1-羟基-甲基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.47 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.15 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z:432 [M+H]⁺。

[0552] 实施例72. 6-氯-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基环己基甲基)-酰胺(84)



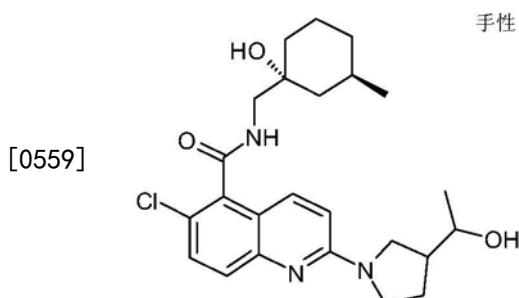
[0554] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-(1-羟基-甲基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 88.49 (t, J=6.16Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.28Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 6.94 (d, J=9.32Hz, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.29-1.28 (m, 1H), 1.18-1.17 (m, 1H), 0.84-0.82 (m, 3H), 0.75-0.75 (m, 1H) m/z:432.2 [M+H]⁺。

[0555] 实施例73. 6-氯-2-(4-氟-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(104)



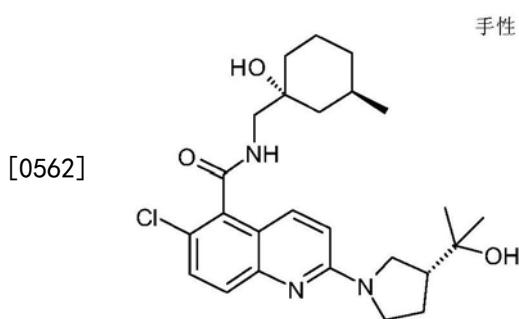
[0557] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 5.07 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z: 450 [M+H]。

[0558] 实施例74. 6-氯-2-(3-(1-羟基乙基)-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(105)



[0560] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-(1-羟基乙基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.15 (m, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z: 446 [M+H]。

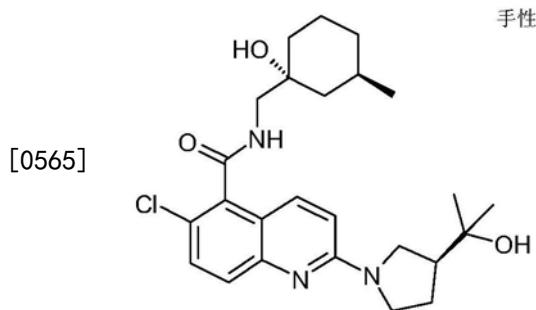
[0561] 实施例75. 6-氯-2-((R)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(106)



[0563] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR

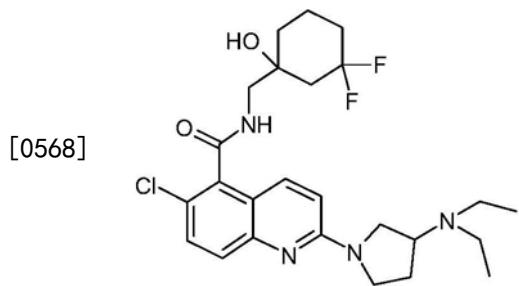
(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.40 (S, 1H), 4.14 (S, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.15 (m, 6H), 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z: 460 [M+H]。

[0564] 实施例76. 6-氯-2-((S)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(107)



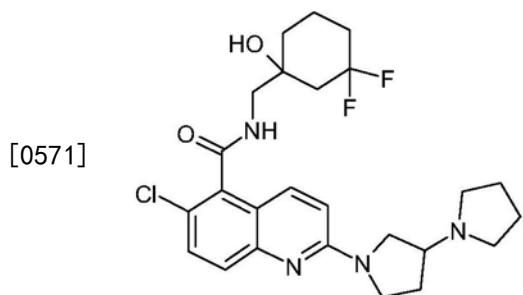
[0566] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.40 (S, 1H), 4.14 (S, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.15 (m, 6H), 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z: 460 [M+H]。

[0567] 实施例77. 6-氯-2-(3-二乙基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(108)



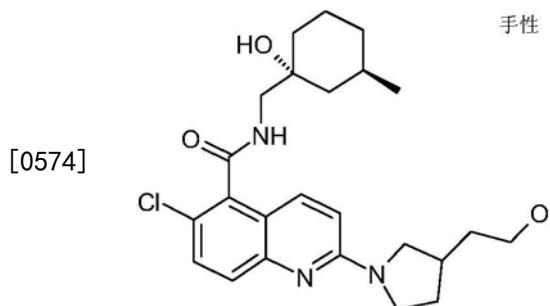
[0569] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二乙基氨基吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.56 (S, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.63 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 2H), 1.27–1.32 (m, 2H), 0.98 (m, 5H)。m/z: 496 [M+H]。

[0570] 实施例78. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(109)



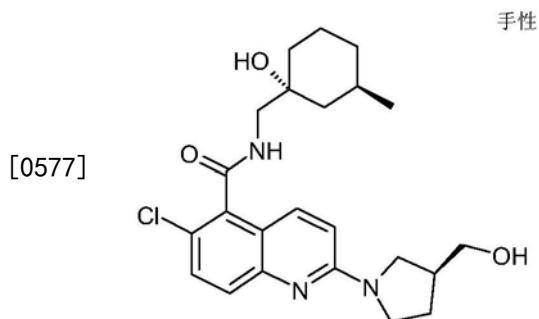
[0572] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷-基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 4.59 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z: 494 [M+H]。

[0573] 实施例79. 6-氯-2-(3-(2-羟基乙基)-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(110)



[0575] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-(2-羟基乙基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.15 (m, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z: 446 [M+H]。

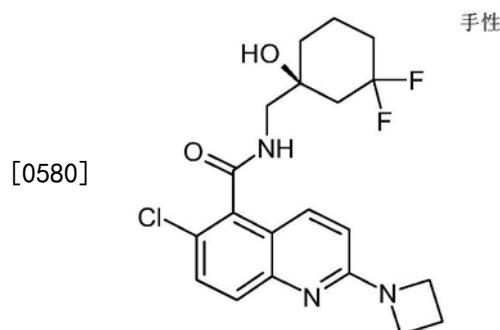
[0576] 实施例80. 6-氯-2-((S)-3-羟基-甲基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(111)



[0578] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-(羟基甲基)-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.47 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76

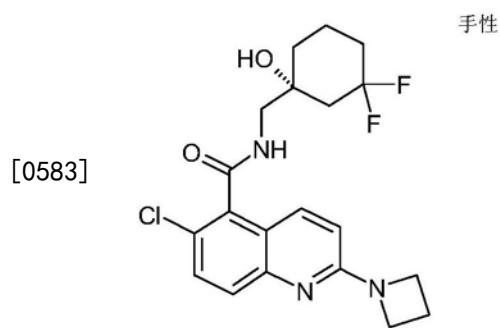
(m, 5H), 1.15 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.74 (m, 1H)。m/z: 432 [M + H]。

[0579] 实施例81. 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-喹啉-5-羧酸((S)-3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (112)



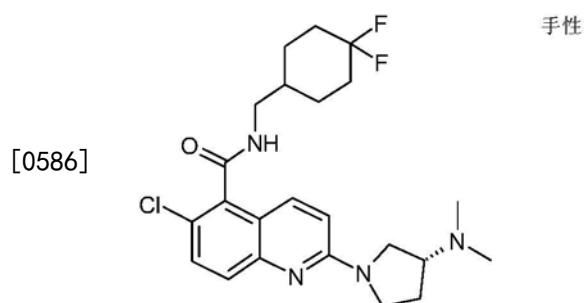
[0581] 通过手性柱从6-氯-2-(氮杂环丁烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺分离得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.84 (m, 1H), 7.56 (2H), 6.85 (1H), 4.57 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z: 410 [M+H]

[0582] 实施例82. 2-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-喹啉-5-羧酸((R)-3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (113)



[0584] 通过手性柱从6-氯-2-(氮杂环丁烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺分离得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.84 (m, 1H), 7.56 (2H), 6.85 (1H), 4.57 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。m/z: 410 [M+H]。

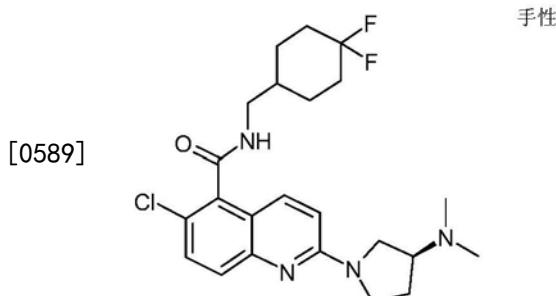
[0585] 实施例83. 6-氯-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (114)



[0587] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.06 (m,

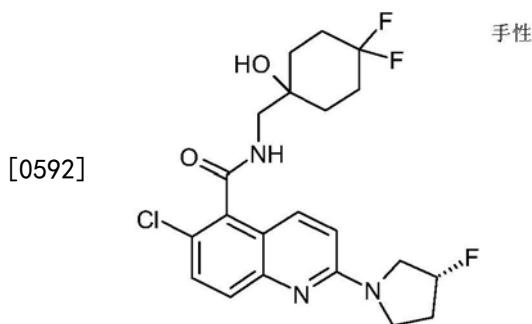
2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 $m/z: 451 [M+H]$ 。

[0588] 实施例84. 6-氯-2-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺 (115)



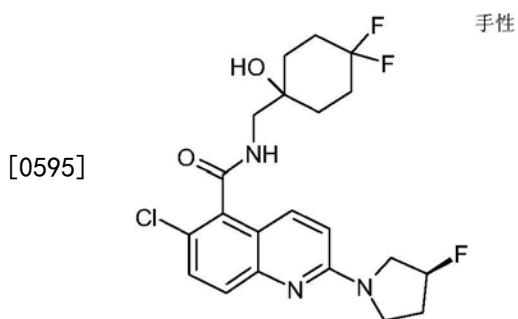
[0590] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 (1H), 7.48 (2H), 6.69 (1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 $m/z: 451 [M+H]$ 。

[0591] 实施例85. 6-氯-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (116)



[0593] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 2H)。 $m/z: 442 [M+H]$ 。

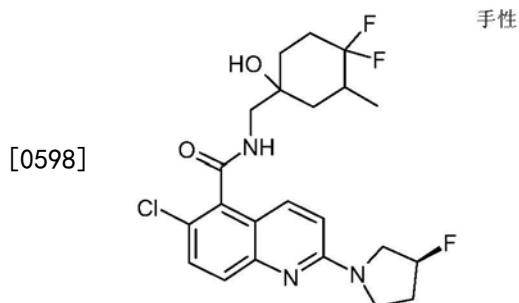
[0594] 实施例86. 6-氯-2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (117)



[0596] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm

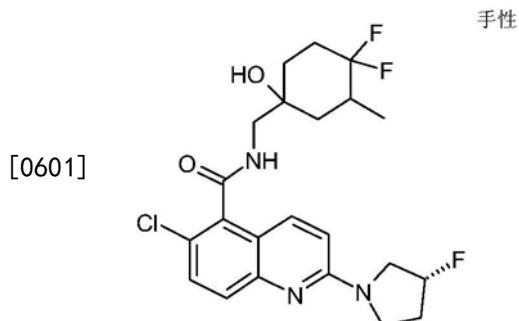
8.75 (1H) , 7.85 (m, 1H) , 7.58 (2H) , 7.05 (1H) , 5.43-5.56 (1H) , 4.56 (S, 1H) , 3.89 (m, 2H) , 3.70 (m, 1H) , 3.55 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.44 (m, 2H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 2H) , 1.74-1.76 (m, 5H) , 1.27-1.32 (m, 2H) 。m/z:442 [M+H]。

[0597] 实施例87. 6-氯-2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(160)



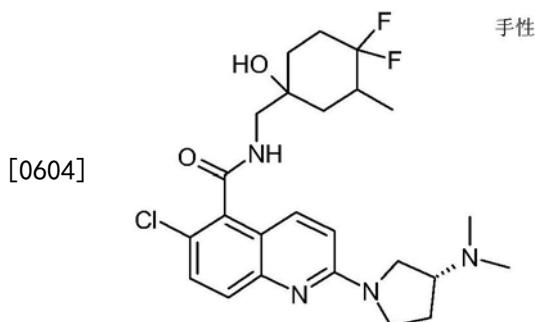
[0599] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H) , 7.85 (m, 1H) , 7.58 (2H) , 7.05 (1H) , 5.43-5.56 (1H) , 4.66 (S, 1H) , 3.89 (m, 2H) , 3.70 (m, 1H) , 3.55 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.44 (m, 2H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 2H) , 1.74-1.56 (m, 1H) , 1.27-1.32 (m, 1H) , 1.00 (d, 3H) 。m/z:456 [M+H]。

[0600] 实施例88. 6-氯-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(161)



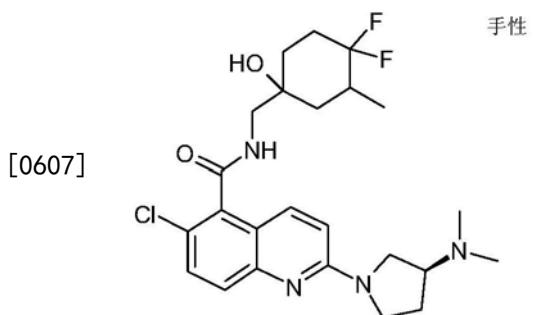
[0602] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H) , 7.85 (m, 1H) , 7.58 (2H) , 7.05 (1H) , 5.43-5.56 (1H) , 4.66 (S, 1H) , 3.89 (m, 2H) , 3.70 (m, 1H) , 3.55 (m, 1H) , 3.26 (m, 2H) , 2.44 (m, 2H) , 2.06 (m, 2H) , 1.85 (m, 2H) , 1.74-1.56 (m, 1H) , 1.27-1.32 (m, 1H) , 1.00 (d, 3H) 。m/z:456 [M+H]。

[0603] 实施例89. 6-氯-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(118)



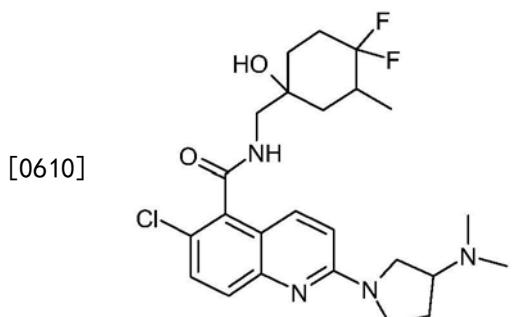
[0605] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.26 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.27-1.32 (m, 1H), 1.00 (d, 3H)。m/z:481 [M+ H]。

[0606] 实施例90. 6-氯-2-(3-(S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(119)



[0608] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.26 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.27-1.32 (m, 1H), 1.00 (d, 3H)。m/z:481 [M+ H]。

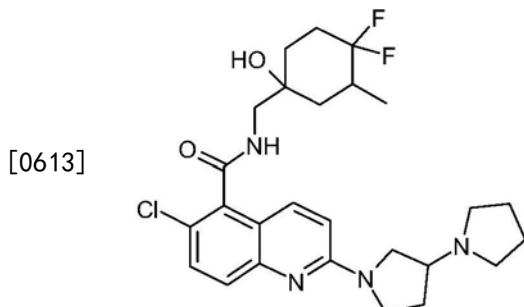
[0609] 实施例91. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(120)



[0611] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz,

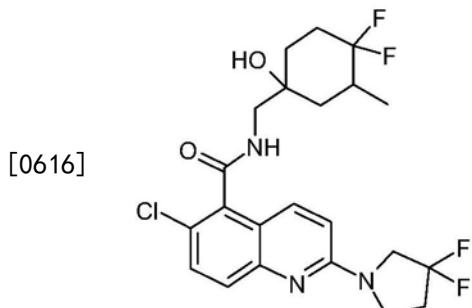
DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.26 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.56 (m, 1H), 1.27–1.32 (m, 1H), 1.00 (d, 3H)。m/z: 481 [M+ H]。

[0612] 实施例92. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(121)



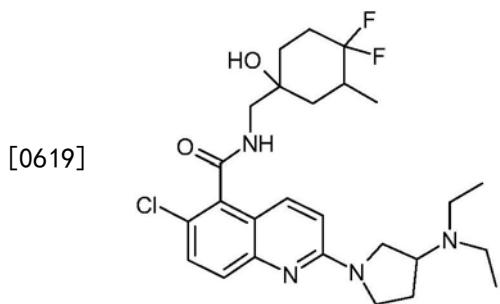
[0614] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-吡咯烷-基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.56 (m, 3H), 1.27–1.32 (m, 1H), 1.00 (d, 3H)。m/z: 508 [M+H]。

[0615] 实施例93. 6-氯-2-(3-二氟-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(122)



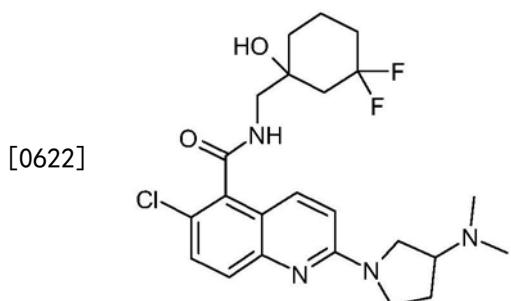
[0617] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3,3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43–5.56 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.56 (m, 1H), 1.27–1.32 (m, 1H), 1.00 (d, 3H)。m/z: 474 [M+H]。

[0618] 实施例94. 6-氯-2-(3-二乙基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(123)



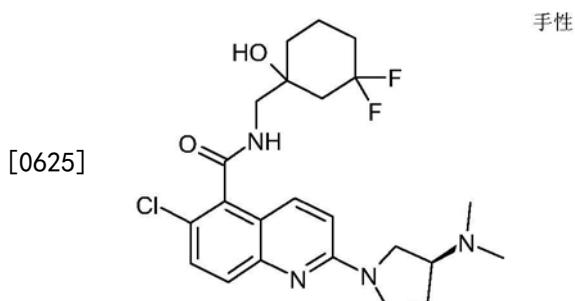
[0620] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二乙基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.66 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.27-1.32 (m, 1H), 1.00 (m, 9H)。m/z:505 [M+H]。

[0621] 实施例95. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(124)



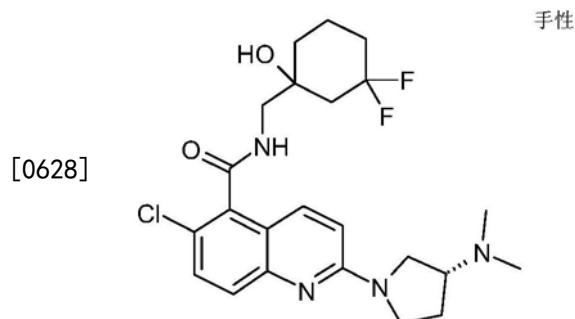
[0623] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (m, 1H), 7.85 (1H), 7.48 (m, 2H), 6.69 (1H), 4.66 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H)。m/z:467 [M+H]。

[0624] 实施例96. 6-氯-2-(3-(S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(125)



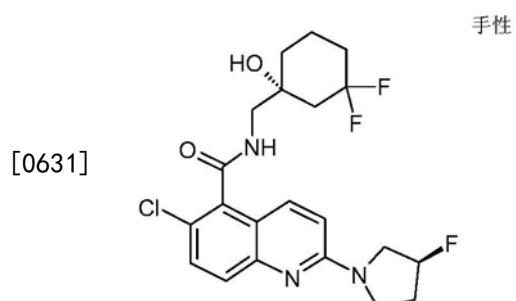
[0626] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (m, 1H), 7.85 (1H), 7.48 (m, 2H), 6.69 (1H), 4.66 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H)。m/z:467 [M+H]。

[0627] 实施例97. 6-氯-2-(3-(R)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(126)



[0629] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (m, 1H), 7.85 (1H), 7.48 (m, 2H), 6.69 (1H), 4.66 (S, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.22 (S, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 5H)。m/z: 467 [M+H]。

[0630] 实施例98. 6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((R)-3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (127)



[0632] 通过手性柱从6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺分离得到合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.57-5.44 (d, 1H), 4.58 (S, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H)。m/z: 442 [M+H]。

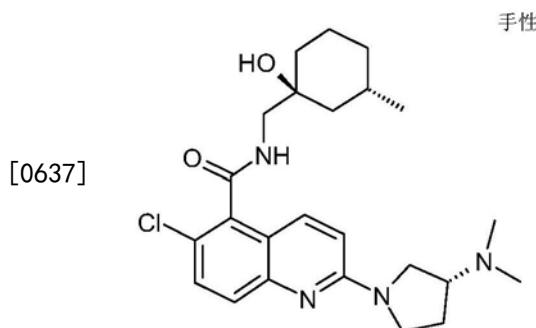
[0633] 实施例99. 6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((S)-3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺 (128)



[0635] 通过手性柱从6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(3,3-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺分离得到合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H),

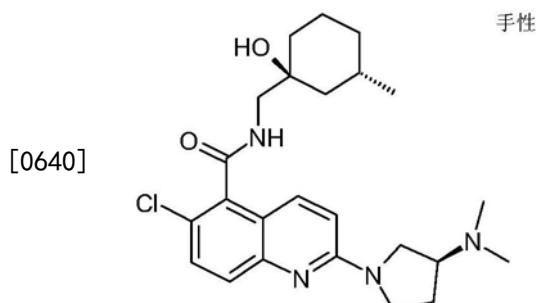
7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.57–5.44 (d, 1H), 4.58 (S, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27–1.32 (m, 1H)。*m/z*:442 [M+H]⁺。

[0636] 实施例100. 6-氯-2-(3-(R)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(129)



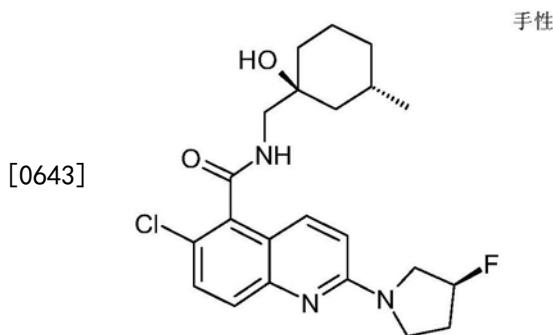
[0638] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:446 [M+H]⁺。

[0639] 实施例101. 6-氯-2-(3-(S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(130)



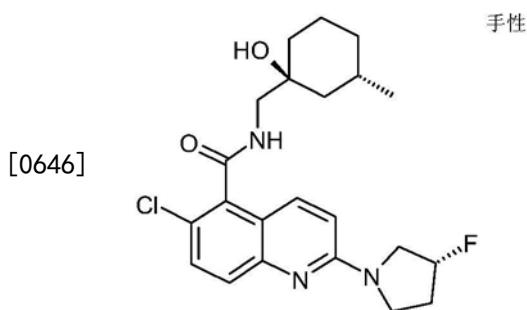
[0641] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:446 [M+H]⁺。

[0642] 实施例102. 6-氯-2-(3-(S)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(131)



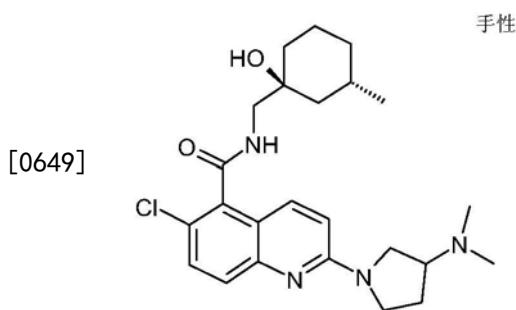
[0644] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.16 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z:420[M+H]。

[0645] 实施例103. 6-氯-2-(3-(R)-氟吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(132)



[0647] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (1H), 4.16 (S, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27-1.32 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z:420[M+H]。

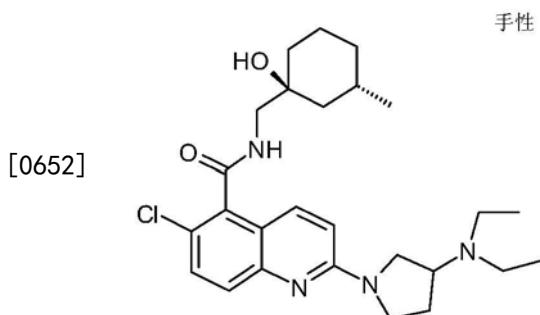
[0648] 实施例104. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(133)



[0650] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76

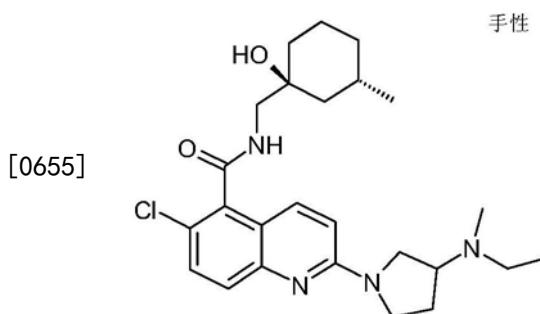
(m,5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:446 [M+H]。

[0651] 实施例105. 6-氯-2-(3-二乙基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(134)



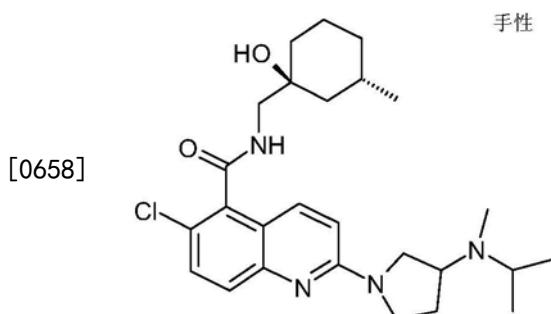
[0653] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二乙基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:474 [M+H]。

[0654] 实施例106. 6-氯-2-(3-乙基-甲基-氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(135)



[0656] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-乙基甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*:460 [M+H]。

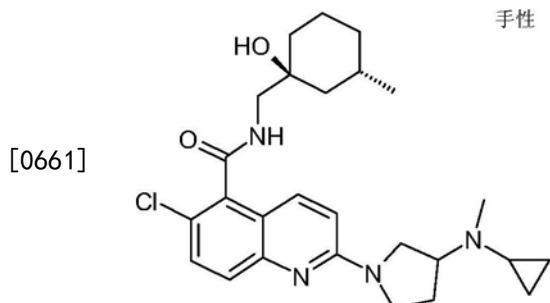
[0657] 实施例107. 6-氯-2-(3-异丙基-甲基-氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(136)



[0659] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA

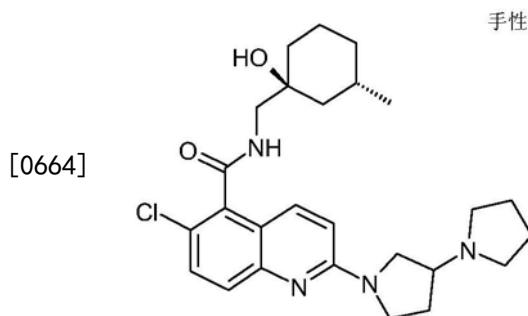
和3-异丙基甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 4H), 0.83 (d, 3H)。 m/z : 474 [M+H]。

[0660] 实施例108. 6-氯-2-(3-环丙基-甲基-氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸 ((1S, 3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (137)



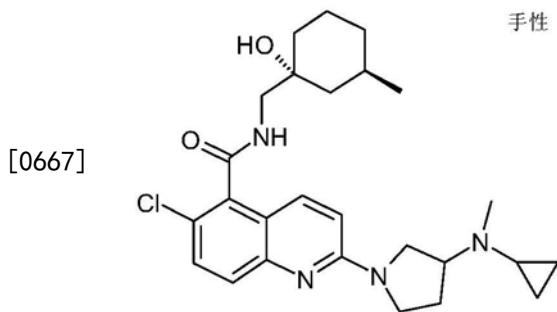
[0662] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸 ((1S, 3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA 和3-环丙基-甲基-氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 4H)。 m/z : 472 [M+H]。

[0663] 实施例109. 6-氯-2-(3-吡咯烷基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸 ((1S, 3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (138)



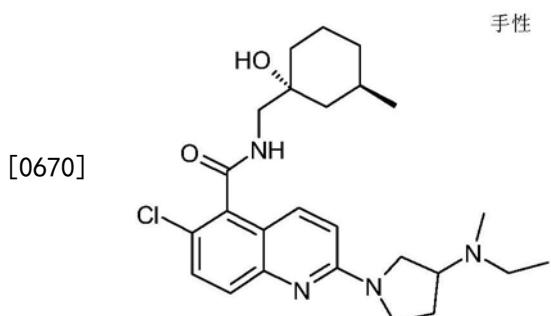
[0665] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸 ((1S, 3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA 和3-吡咯烷基-吡咯烷二盐酸盐,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。 m/z : 472 [M+H]。

[0666] 实施例110. 6-氯-2-(3-环丙基-甲基-氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸 ((1R, 3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (139)



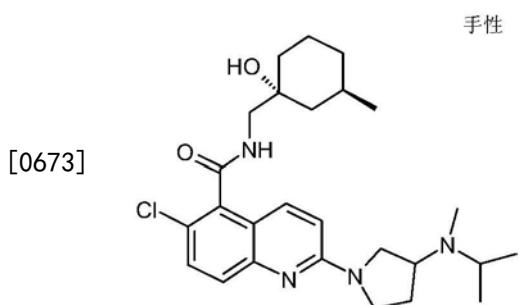
[0668] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-环丙基-甲基-氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 4H)。m/z:472[M+H]。

[0669] 实施例111. 6-氯-2-(3-乙基-甲基-氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(140)



[0671] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-乙基-甲基-氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.83 (d, 3H)。m/z:460[M+H]。

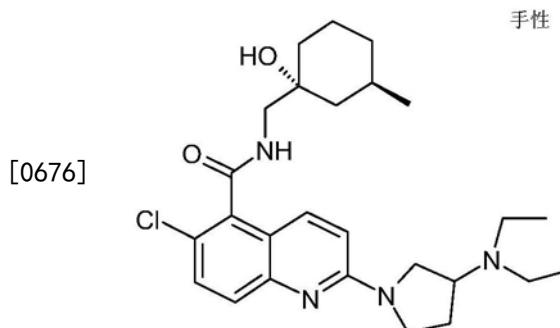
[0672] 实施例112. 6-氯-2-(3-异丙基-甲基-氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(141)



[0674] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-异丙基-甲基-氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (S, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (S, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m,

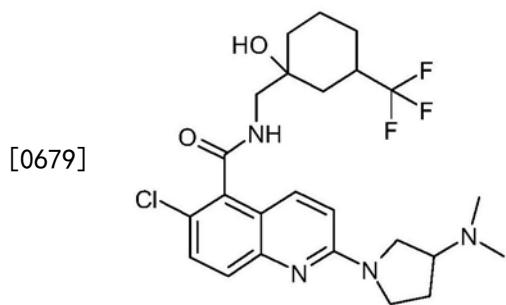
2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 4H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*: 474 [M+H]。

[0675] 实施例113. 6-氯-2-(3-二乙基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸((1*R*,3*R*)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(142)



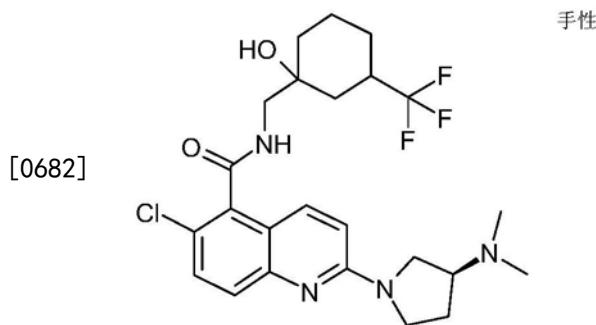
[0677] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1*R*,3*R*)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二乙基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.16 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 5H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*: 474 [M+H]。

[0678] 实施例114. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺(143)



[0680] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.76 (s, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.85–1.72 (m, 4H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。*m/z*: 499 [M+H]。

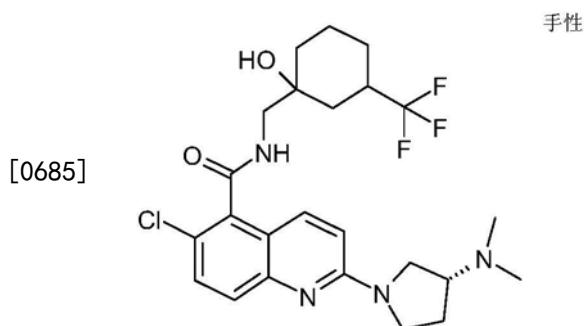
[0681] 实施例115. 6-氯-2-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺(144)



[0683] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和

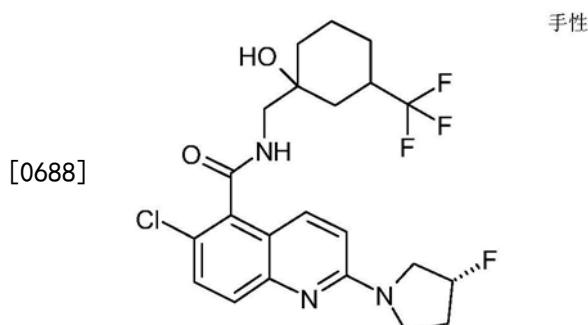
(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.76 (S, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (S, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z:499[M+H]。

[0684] 实施例116. 6-氯-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺(145)



[0686] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.76 (S, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (S, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.27 (t, 1H), 1.07 (t, 1H), 0.83 (d, 3H)。m/z:499[M+H]。

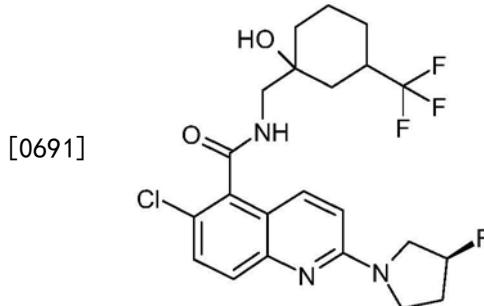
[0687] 实施例117. 6-氯-2-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺(146)



[0689] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (d, 1H), 4.72 (S, 1H), 3.80-3.58 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 3H)。m/z:474[M+H]。

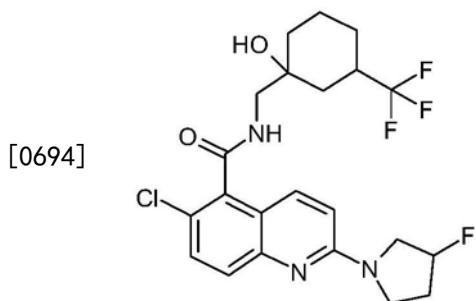
[0690] 实施例118. 6-氯-2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺(147)

手性



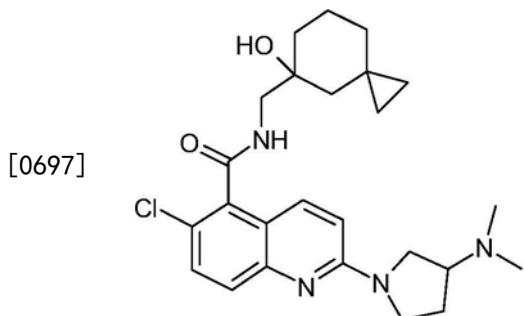
[0692] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (d, 1H), 4.72 (S, 1H), 3.80-3.58 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 3H)。m/z:474 [M+H]。

[0693] 实施例119. 6-氯-2-(3-氟-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺 (148)



[0695] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-三氟甲基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-氟-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 5.43-5.56 (d, 1H), 4.72 (S, 1H), 3.80-3.58 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 3H)。m/z:474 [M+H]。

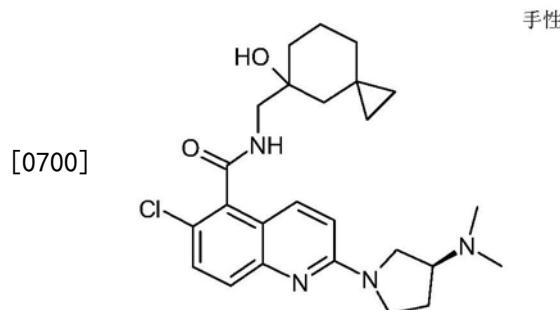
[0696] 实施例120. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺 (149)



[0698] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.26 (S, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (S, 6H), 1.85 (m, 1H),

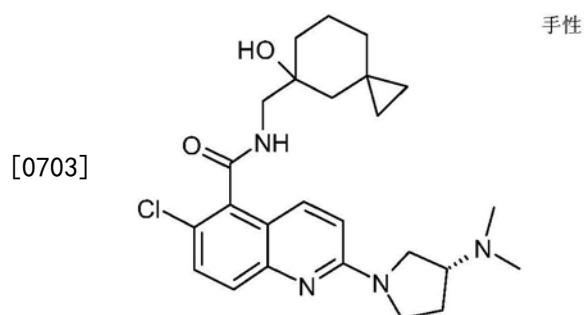
1.67 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 0.30 (m, 2H), 0.23 (m, 2H)。 m/z : 458 [M+H]。

[0699] 实施例121. 6-氯-2-((S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺(150)



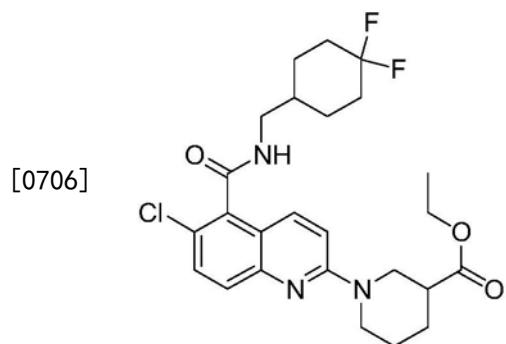
[0701] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.26 (S, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (S, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 0.30 (m, 2H), 0.23 (m, 2H)。 m/z : 458 [M+H]。

[0702] 实施例122. 6-氯-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺(151)



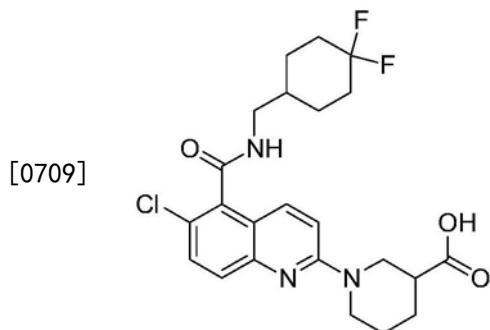
[0704] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺、DIPEA和(R)-3-二甲基氨基-吡咯烷,依据实施例1的程序合成标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (2H), 7.05 (1H), 4.26 (S, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.22 (S, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 0.30 (m, 2H), 0.23 (m, 2H)。 m/z : 458 [M+H]。

[0705] 实施例123. 1-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-哌啶-3-羧酸乙酯 (55)



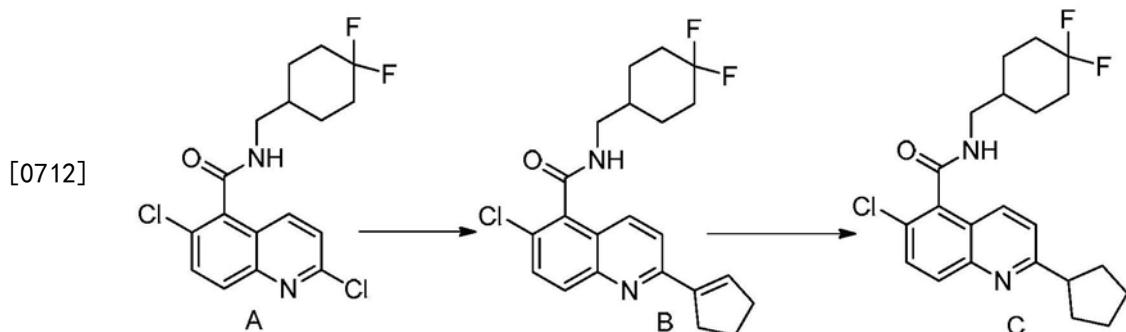
[0707] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-环丙基-环己基甲基)-酰胺和哌啶-3-羧酸乙酯,依据实施例1的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 88.73-8.75 (m, 1H), 7.74 (d, J=9.51Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.35 (d, J=9.52Hz, 1H), 4.42 (d, J=2.81 Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 3H), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 3H), 1.69-1.85 (m, 7H), 1.51 (S, 1H), 1.25-1.29 (m, 2H), 1.16-1.19 (m, 3H)。m/z: 494.3 [M+H]⁺。

[0708] 实施例124. 1-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-哌啶-3-羧酸(79)

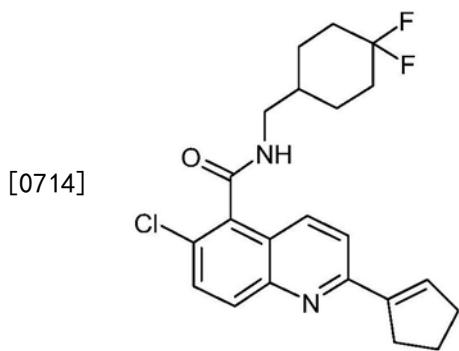


[0710] 1-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-哌啶-3-羧酸乙酯与2.5M氢氧化钠水溶液水解,获得所希望的产物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.41 (S, 1H), 8.72-8.75 (m, 1H), 7.73 (d, J=9.41Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.35 (d, J=9.51Hz, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.48-2.52 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 3H), 1.82-1.85 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.27-1.31 (m, 2H)。m/z: 466.3 [M+H]⁺。

[0711] 方案2

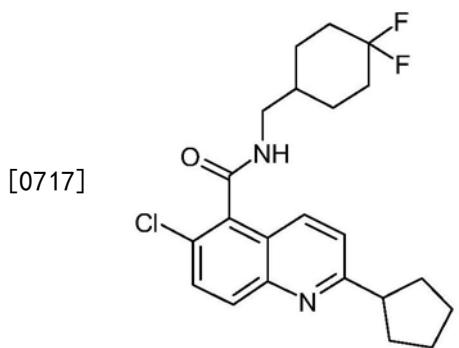


[0713] 实施例125. 6-氯-2-环戊-1-烯基-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(42)



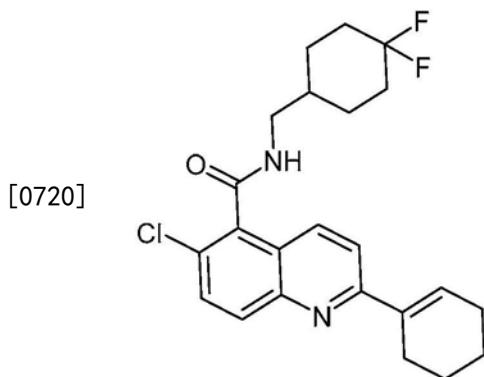
[0715] 将2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(300mg,0.74mmol,1.00eq)在1,4-二噁烷(6mL,69.44mmol,20V)/水(2mL,111.02mmol,6.67V)中的溶液放入微波小瓶中,加入氟化铯(338.80mg,2.23mmol,3.00eq)和2-环戊-1-烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷(172.97mg,0.89mmol,1.20eq)。反应混合物用氮气吹扫15分钟,加入双(三苯基膦)二氯化钯(II)(25.16mg,0.04mmol,0.05eq),在130℃微波加热1小时。反应混合物浓缩,得到的粗产物经快速柱色谱法纯化,获得标题化合物(12mg,0.03mmol,3.9%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ88.85(t,J=5.64Hz,1H),7.95-7.98(m,3H),7.75(d,J=9.0Hz,1H),6.88(s,1H),3.26-3.29(m,2H),2.85-2.89(m,2H),2.60(s,2H),1.96-2.04(m,4H),1.81-1.86(m,3H),1.74-1.77(m,2H),1.23-1.33(m,2H)。m/z:405[M+H]⁺。

[0716] 实施例126. 6-氯-2-环戊基-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(43)



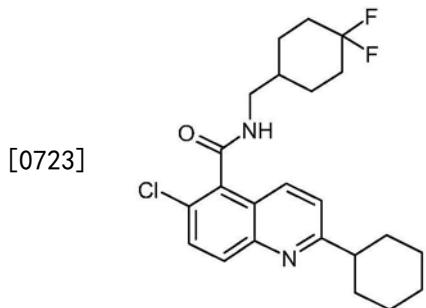
[0718] 在氩气气氛下向6-氯-2-环戊-1-烯基-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(110.00 mg,0.25mmol,1.00eq)在甲醇(15mL,136.36V)中的溶液加入钯/炭(10%w/w)(20mg,0.02mmol,0.08eq)。向反应混合物加入三乙基硅烷(0.40mL,2.49mmol,10eq),搅拌30分钟。反应混合物经硅藻土床过滤,滤液浓缩,得到粗产物,该粗产物经制备型HPLC纯化,获得标题化合物(18mg,0.04mmol,17.5%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.80(t,J=5.80Hz,1H),7.94-8.01(m,2H),7.75(d,J=9.01Hz,1H),7.58(d,J=8.72 Hz,1H),3.39-3.40(m,1H),3.27(t,J=6.21Hz,2H),2.02-2.11(m,4H),1.64-1.86(m,11H),1.27-1.33(m,2H)。m/z:407[M+H]⁺。

[0719] 实施例127. 2,6-二-环己-1-烯基喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(40)



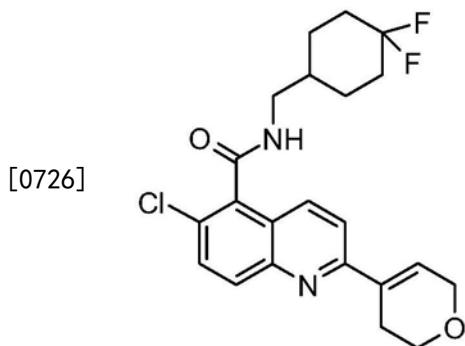
[0721] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、环己烯-1-基-硼酸、碳酸铯和四(三苯基膦)钯(0),依据实施例125的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.83 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.27 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.65-2.66 (m, 2H), 2.31-2.32 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 3H), 1.65-1.67 (m, 6H), 1.27-1.30 (m, 2H)。 m/z : 419 [M+H]⁺。

[0722] 实施例128. 6-氯-2-环己基-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(48)



[0724] 采用6-氯-2-环己-1-烯基-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.78-8.80 (m, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.76 (d, J=9.04Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.80Hz, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 10H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.23-1.26 (m, 3H)。 m/z : 421 [M+H]⁺。

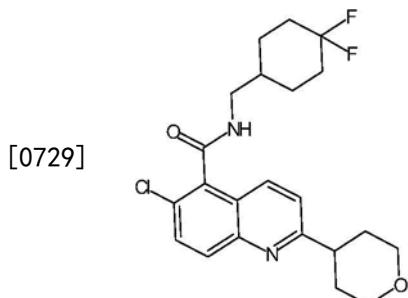
[0725] 实施例129. 6-氯-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(31)



[0727] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、碳酸铯、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃和四(三苯基膦)钯(0),依据实施例125的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.85 (t, J=6.00Hz, 1H),

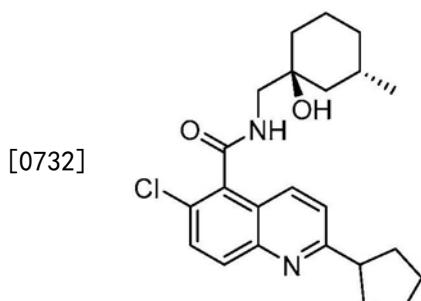
7.95–8.05 (m, 3H), 7.77 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.33–4.35 (m, 2H), 3.86 (t, $J=5.48\text{Hz}$, 2H), 3.26–3.28 (m, 2H), 2.66–2.70 (m, 2H), 2.00–2.07 (m, 2H), 1.74–1.87 (m, 5H), 1.23–1.31 (m, 2H)。 $m/z: 421 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0728] 实施例130. 6-氯-2-(四氢-吡喃-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(47)

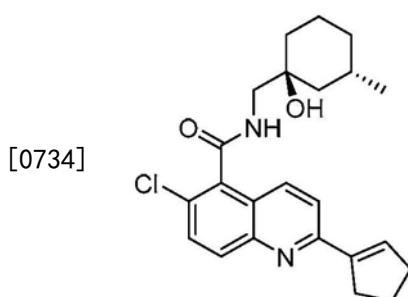


[0730] 采用6-氯-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.80 (t, $J=5.92\text{Hz}$, 1H), 7.97–8.04 (m, 2H), 7.77 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.76\text{ Hz}$, 1H), 3.96–4.00 (m, 2H), 3.45–3.52 (m, 2H), 3.25–3.27 (m, 2H), 3.11–3.17 (m, 1H), 2.01–2.04 (m, 2H), 1.80–1.90 (m, 7H), 1.74–1.77 (m, 2H), 1.23–1.33 (m, 2H)。 $m/z: 423 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0731] 实施例131. 6-氯-2-环戊基-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(7)



[0733] 步骤1. 6-氯-2-环戊-1-烯基-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺



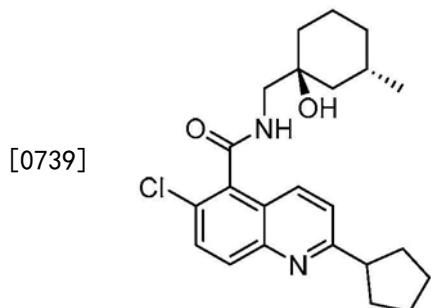
[0735] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、碳酸铯、2-环戊-1-烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷和四(三苯基膦)钯(0),依据实施例125的程序合成标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 8.63 (t, $J=5.91\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.91\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J=4.41, 8.91\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=9.02\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.85–2.87 (m, 2H), 2.48–2.49 (m, 2H), 1.96–2.03 (m, 1H), 1.45–

1.78 (m, 6H), 1.28-1.32 (m, 5H)。

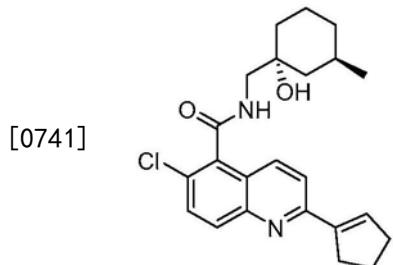
[0736] 步骤2:6-氯-2-环戊基-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺

[0737] 采用6-氯-2-环戊-1-烯基-喹啉-5-羧酸((1S,3S)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺,依据实施例126的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.59 (t, J= 6.03Hz, 1H), 8.10 (d, J= 8.81Hz, 1H), 7.95 (d, J= 9.23Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8.81Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.81Hz, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 2H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.67-1.87 (m, 7H), 1.54-1.65 (m, 4H), 1.12-1.47 (m, 1H), 1.23-1.32 (m, 3H), 1.02-1.08 (m, 1H), 0.83-0.85 (m, 3H) m/z: 401.2 [M+H]⁺。

[0738] 实施例132. 6-氯-2-环戊基-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺(15)

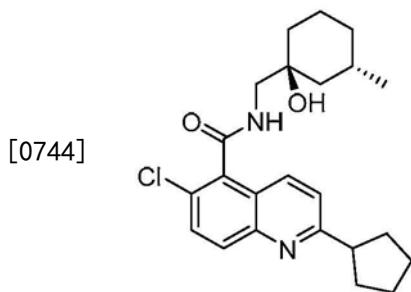


[0740] 步骤1:6-氯-2-环戊-1-烯基-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺



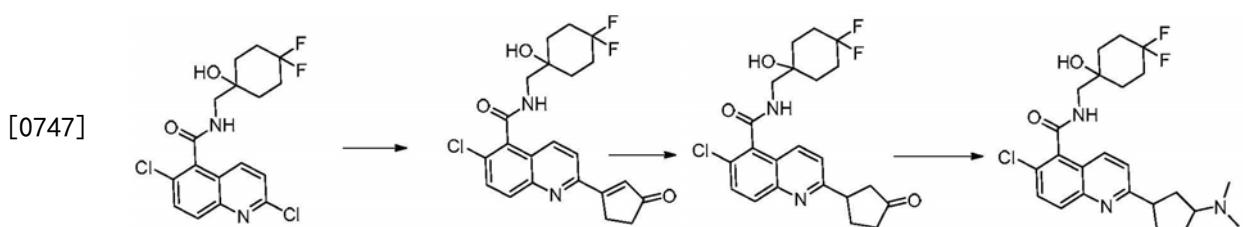
[0742] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、碳酸铯、2-环戊-1-烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷和四(三苯基膦)钯(0),依据实施例125的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.63 (t, J= 5.91Hz, 1H), 8.06 (d, J= 8.92 Hz, 1H), 7.96 (dd, J= 4.43, 8.92Hz, 2H), 7.73 (d, J= 9.01Hz, 1H), 6.89 (S, 1H), 4.18 (S, 1H), 3.29 (S, 1H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.48-2.49 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.45-1.78 (m, 6H), 1.28-1.32 (m, 5H) m/z: 399.2 [M+H]⁺。

[0743] 步骤2:6-氯-2-环戊基-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺

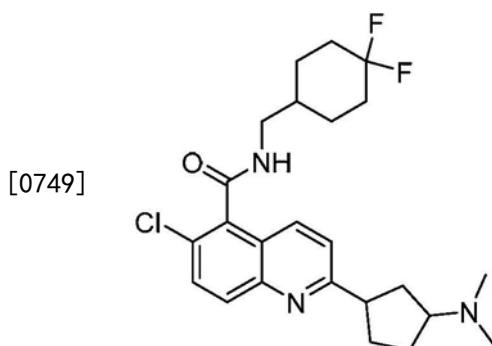


[0745] 采用6-氯-2-环戊-1-烯基-喹啉-5-羧酸((1R,3R)-1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.59 (t, J=6.01Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.22Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.23Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.81Hz, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 4H), 1.69-1.75 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 4H), 1.47-1.48 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 1H), 1.03 (t, J=12.81Hz, 1H), 0.83-0.84 (m, 3H), 0.73-0.76 (m, 1H)。^{m/z}: 401.2 [M+H]⁺。

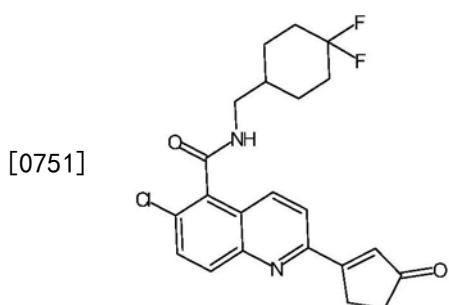
[0746] 方案3



[0748] 实施例133. 6-氯-2-(3-二甲基氨基环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺 (152)



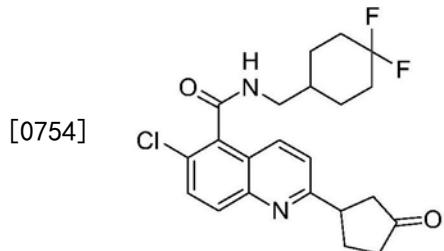
[0750] 步骤1:6-氯-2-(3-氧代-环戊-1-烯基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺



[0752] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、碳酸铯、3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-环戊-2-烯酮和四(三苯基膦)钯(0),依据实施例125

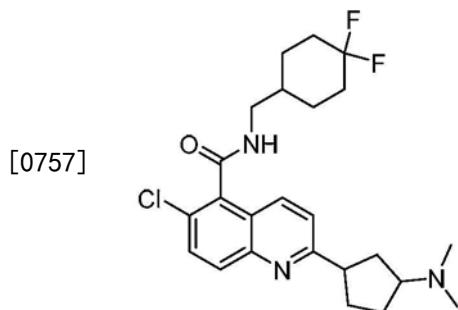
的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.89–8.92 (m, 1H) , 8.12–8.24 (m, 2H) , 7.88 (d, J =9.12Hz, 1H) , 7.11 (d, J =3.43Hz, 1H) , 3.28–3.32 (m, 2H) , 3.19–3.21 (m, 2H) , 2.54–2.56 (m, 2H) , 1.98–2.05 (m, 2H) , 1.75–1.87 (m, 4H) , 1.15–1.34 (m, 2H) 。m/z: 423 [M+H]⁺。

[0753] 步骤2:6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺



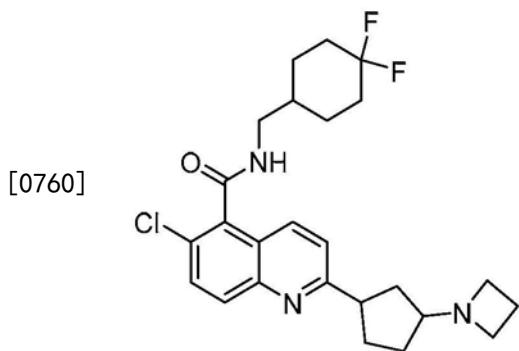
[0755] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊-1-烯基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。m/z: 421 [M+H]⁺。

[0756] 步骤3.6-氯-2-(3-二甲基氨基环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺



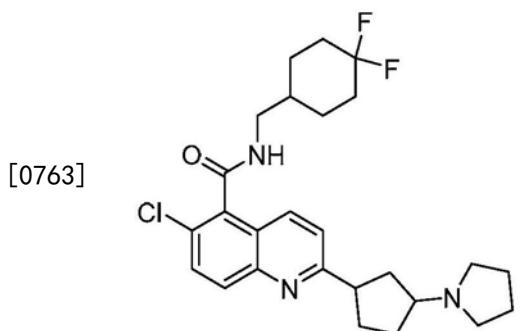
[0758] 0℃下边搅拌边向6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺(0.30g, 0.28mmol, 1.00eq)在DCM(15.00mL, 50.00V)中的溶液加入三乙胺(0.09g, 0.84 mmol, 3.00eq)和2.0M二甲胺在THF中的溶液(0.70mL, 1.40mmol, 5.00eq),温度升至室温。反应混合物室温搅拌1小时,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.09g, 0.42mmol, 1.50eq),反应混合物室温搅拌16小时,真空除去溶剂。粗产物经制备型HPLC纯化,获得6-氯-2-(3-二甲基氨基环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(0.03g, 0.06mmol, 22.3%, 褐色固体)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.81 (t, J =5.82Hz, 1H) , 8.01–7.96 (m, 2H) , 7.76–7.74 (m, 1H) , 7.60–7.56 (m, 1H) , 7.56–3.28 (m, 1H) , 3.27–3.25 (m, 2H) , 2.68–2.57 (m, 1H) , 2.56–2.48 (m, 1H) , 2.25–2.16 (m, 1H) , 2.15–2.07 (m, 6H) , 2.06–1.96 (m, 5H) , 1.96–1.90 (m, 4H) , 1.88–1.83 (m, 2H) , 1.78–1.72 (m, 1H) , 1.30–1.24 (m, 2H) 。m/z: 450.2 [M+H]⁺。

[0759] 实施例134. 2-(3-氮杂环丁烷-1-基-环戊基)-6-氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺 (153)



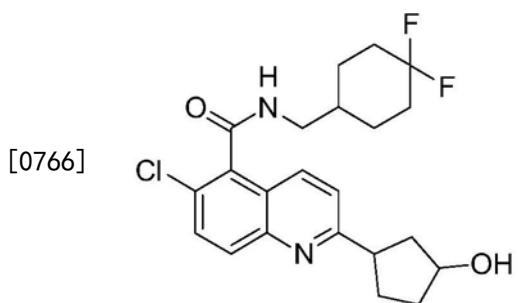
[0761] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺和氮杂环丁烷盐酸盐,依据实施例133的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.08 (m, 1H), 8.81 (t, J =4.41Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 5H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 5H), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.90-1.84 (m, 7H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 2H)。 m/z : 462.3 [M+H]⁺。

[0762] 实施例135:6-氯-2-(3-吡咯烷-1-基-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺(154)



[0764] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、吡咯烷、冰醋酸和三乙酰氧基硼氢化钠,依据实施例133的程序合成标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.80 (t, J =5.82Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.27 (t, J =6.2Hz, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 5H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 5H), 1.27-1.24 (m, 2H)。 m/z : 476.2 [M+H]⁺。

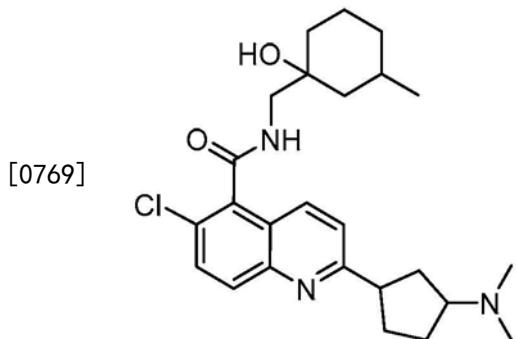
[0765] 实施例136. 6-氯-2-(3-羟基-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(92)



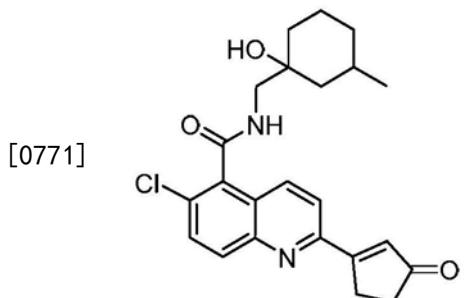
[0767] 0℃下边搅拌边向6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲

基)-酰胺(30 mg, 0.07mmol, 1.00eq)在干THF (3mL) 中的溶液加入NaBH₄ (5.34mg, 0.14mmol, 2.00 eq), 室温搅拌1小时。用水(5mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(15mL)萃取。有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 获得粗产物, 该粗产物经制备型HPLC纯化, 获得标题化合物(10.00mg, 0.02mmol, 32.9%), 为乳白色胶状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.26–8.39 (bS, 1H), 7.98–8.20 (m, 1H), 7.53–7.72 (m, 2H), 6.53–6.71 (m, 1H), 4.42 (d, J=5.52Hz, 1H), 3.70 (d, J=3.83Hz, 1H), 3.48–3.51 (m, 2H), 2.08–2.37 (m, 6H), 1.69–2.05 (m, 8H), 1.26–1.49 (m, 2H)。^{m/z}: 423 [M+H]⁺。

[0768] 实施例137. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-环戊基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺 (155)



[0770] 步骤1. 6-氯-2-(3-氧代-环戊-1-烯基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基环己基甲基)-酰胺

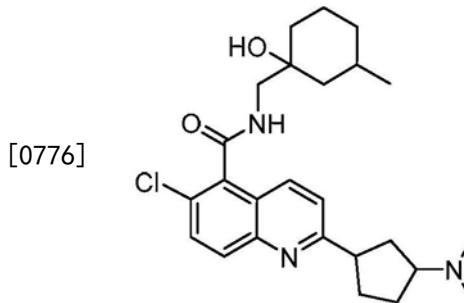


[0772] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺、碳酸铯、3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-环戊-2-烯酮和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II), 依据实施例125的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.70 (t, J=6.04Hz, 1H), 8.28–8.22 (m, 2H), 8.12 (d, J=9.21Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.03Hz, 1H), 7.13 (t, J=1.64Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.22–3.20 (m, 2H), 2.56–2.54 (m, 2H), 1.73 (t, J=3.41Hz, 1H), 1.62–1.56 (m, 4H), 1.48–1.45 (m, 1H), 1.32–1.25 (m, 1H), 1.06–1.00 (m, 1H), 0.84 (d, J=6.63Hz, 3H), 0.77–0.74 (m, 1H)。^{m/z}: 413.2 [M+H]⁺。

[0773] 步骤2. 6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺

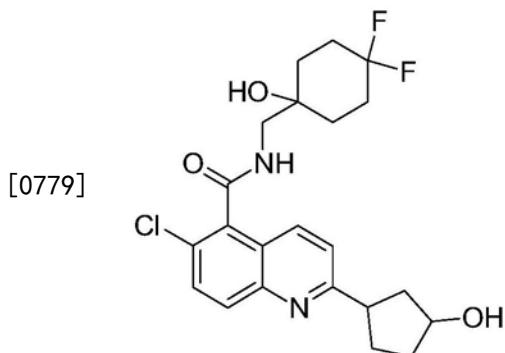
[0774] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊-1-烯基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷, 依据实施例126的程序合成标题化合物。

[0775] 步骤3. 6-氯-2-(3-二甲基氨基-环戊基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基-环己基甲基)-酰胺

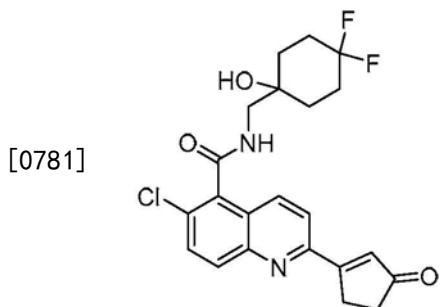


[0777] 采用6-氯-2-(3-羟代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(1-羟基-3-甲基环己基甲基)-酰胺和二甲基胺,依据实施例133的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm (VTNMR: 80℃) : 8.26-8.24 (m, 1H) , 8.11-8.09 (m, 1H) , 7.97-7.94 (m, 1H) , 7.73-7.70 (m, 1H) , 7.56-7.54 (m, 1H) , 3.87-3.85 (m, 1H) , 3.46-3.33 (m, 3H) , 2.77-2.49 (m, 1H) , 2.25-1.34 (m, 20H) , 0.87-0.77 (m, 1H) 。m/z: 444.0 [M+H]⁺。

[0778] 实施例138:6-氯-2-(3-羟基-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(94)

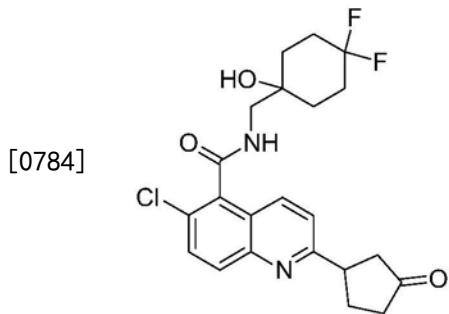


[0780] 步骤1. 6-氯-2-(3-氧代-环戊-1-烯基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺



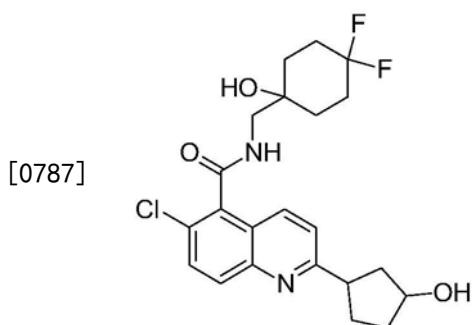
[0782] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、碳酸铯、3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-环戊-2-烯酮和四(三苯基膦)钯(0),依据实施例125的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.83-8.86 (bS, 1H) , 8.27-8.29 (m, 1H) , 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.12-8.14 (m, 1H) , 7.87 (d, J=9.1Hz, 1H) , 7.12 (S, 1H) , 4.72 (S, 1H) , 3.42-3.44 (m, 2H) , 3.20-3.22 (m, 2H) , 2.55-2.57 (m, 2H) , 2.07-2.10 (m, 2H) , 1.89-2.01 (m, 2H) , 1.70-1.77 (m, 4H) 。

[0783] 步骤2. 6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺



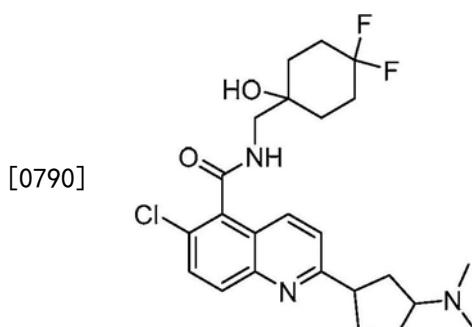
[0785] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊-1-烯基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74-8.77 (bS, 1H), 8.13 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.51Hz, 1H), 7.76 (d, J= 9.01Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.81Hz, 1H), 4.71 (S, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H)。m/z:437.3[M+H]⁺。

[0786] 步骤3. 6-氯-2-(3-羟基-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺



[0788] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺和NaBH₄,依据实施例136的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.88-8.72-8.76 (bS, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.94 (d, J=9.51Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H), 4.68 (S, 2H), 4.25-4.26 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 3H), 2.48-2.50 (m, 1H), 1.95-2.32 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 3H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 5H)。m/z:439.2[M+H]⁺。

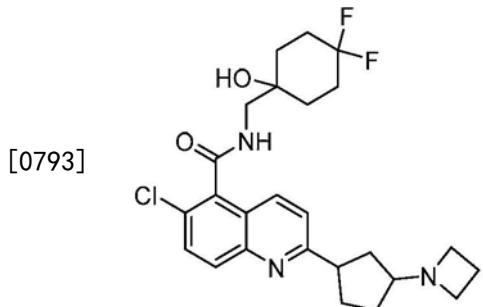
[0789] 实施例139. 6-氯-2-(3-二甲基氨基环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺 (156)



[0791] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺和二甲基胺,依据实施例133的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.88 (d, J = 6.2Hz, 1H), 8.13 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.11-7.96 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J=

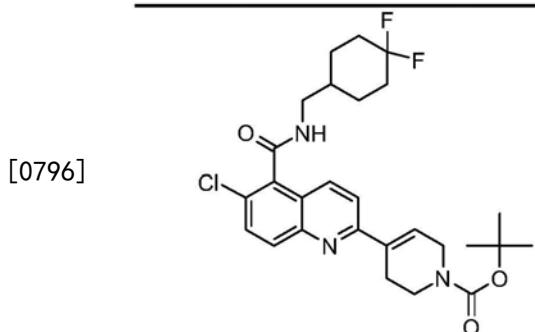
8.6Hz, 1H) , 3.41–2.85 (m, 1H) , 2.84–2.50 (m, 1H) , 2.50–2.49 (m, 2H) , 2.48–2.46 (m, 6H) , 2.25–2.07 (m, 1H) , 2.01–1.91 (m, 4H) , 1.90–1.85 (m, 5H) , 1.73–1.69 (m, 4H) 。m/z: 466.3 [M+H]⁺。

[0792] 实施例140. 2-(3-氯杂环丁烷-1-基-环戊基)-6-氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基-环己基甲基)-酰胺(157)



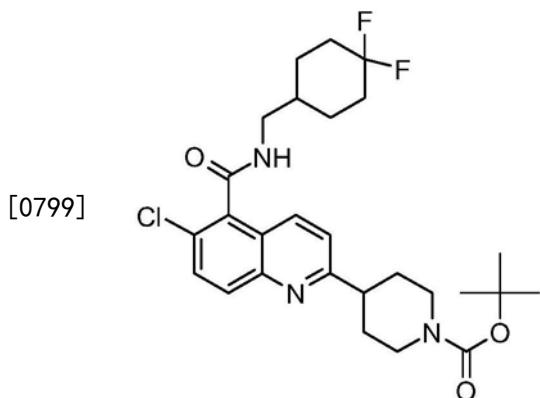
[0794] 采用6-氯-2-(3-氧代-环戊基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-1-羟基环己基甲基)-酰胺和氮杂环丁烷盐酸盐在冰醋酸中的溶液,依据实施例133的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.76 (t, J=6.0Hz, 1H) , 8.11–8.06 (m, 1H) , 7.97–7.94 (m, 1H) , 7.76–7.73 (m, 1H) , 7.64–7.54 (m, 1H) , 4.71 (s, 1H) , 3.47–3.16 (m, 1H) , 3.07–2.49 (m, 4H) , 2.23–2.02 (m, 1H) , 2.01–1.95 (m, 6H) , 1.90 (s, 6H) , 1.64–1.59 (m, 8H) 。m/z: 478.3 [M+H]⁺。

[0795] 实施例141. 4-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(51)



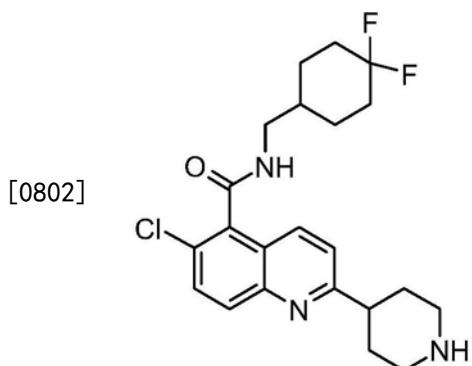
[0797] 采用2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、氟化铯、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯和双(三苯基膦)二氯化钯(II),依据实施例125的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 88.85 (t, J=5.82Hz, 1H) , 8.03–8.05 (m, 1H) , 7.94–8.00 (m, 2H) , 7.78 (d, J=9.01Hz, 1H) , 6.89 (s, 1H) , 4.12 (s, 2H) , 3.57 (t, J=5.5Hz, 2H) , 3.28 (t, J=6.23Hz, 2H) , 2.73 (s, 2H) , 2.02–2.04 (m, 2H) , 1.74–1.87 (m, 5H) , 1.43 (s, 9H) , 1.30–1.32 (m, 2H) 。m/z: 519.0 [M+H]⁺。

[0798] 实施例142. 4-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(71)



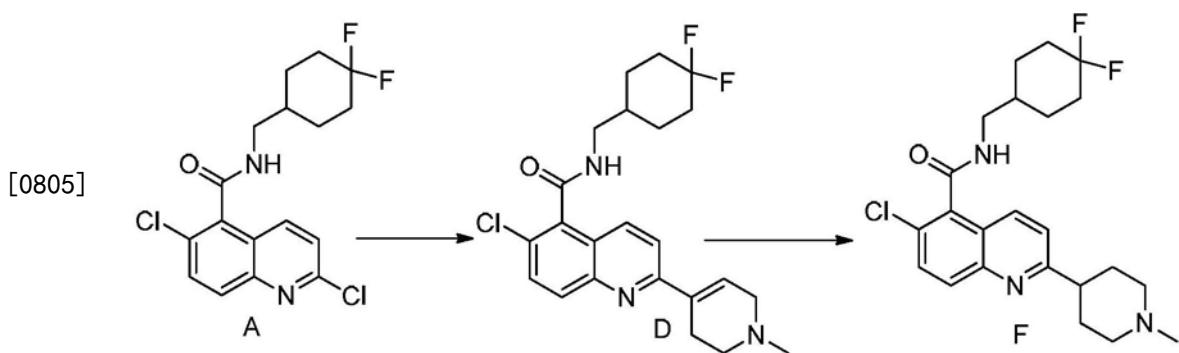
[0800] 采用4-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (t, J=5.71Hz, 1H), 8.00 (dd, J=10.82 9.12Hz, 2H), 7.77 (d, J= 9.04Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.80Hz, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.05-3.11 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 5H), 1.62-1.77 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.22-1.29 (m, 2H)。m/z:522.0 [M+H]⁺。

[0801] 实施例143. 6-氯-2-哌啶-4-基-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺(53)

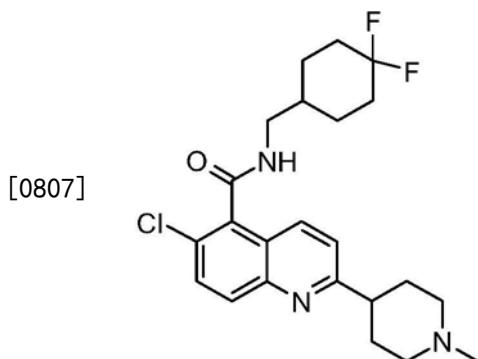


[0803] 0℃和氮气气氛下边搅拌边向4-{6-氯-5-[(4,4-二氟-环己基甲基)-氨基甲酰基]-喹啉-2-基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(50mg, 0.09mmol, 1.00eq)在二氯甲烷(5.00mL, 77.14mmol, 100 V)中的溶液滴加入4M HCl在二噁烷中的溶液(2mL, 8.00mmol, 89.05eq)。反应混合物室温搅拌2小时,完全蒸发溶剂。得到的粗产物用10%碳酸氢钠溶液碱化,并用DCM萃取。分离出有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩。得到的粗产物经制备型HPLC纯化,获得标题化合物(10mg, 0.02mmol, 24.5%),为浅褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.79 (t, J= 5.91Hz, 1H), 7.99 (dd, J=9.42, 9.0Hz, 2H), 7.76 (d, J=9.03Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.72Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.25-3.29 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 2H), 1.64-1.84 (m, 9H), 1.23-1.30 (m, 2H)。m/z:422.0 [M+H]⁺。

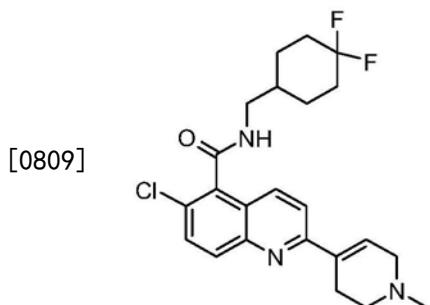
[0804] 方案4



[0806] 实施例144. 6-氯-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(158)

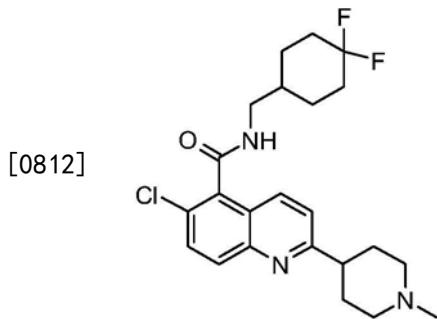


[0808] 步骤1. 6-氯-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺



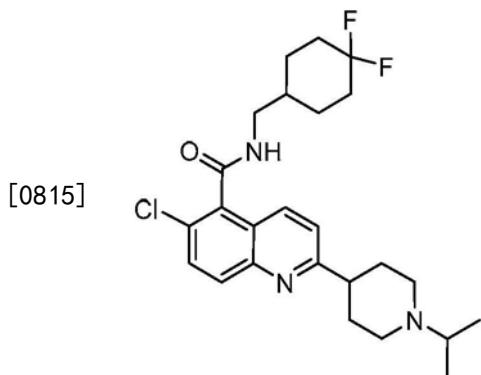
[0810] 将2,6-二氯-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(150mg, 0.37mmol, 1.00eq)在1,4-二噁烷(4.00mL, 26.67V)和水(0.50mL, 3.33V)中的悬液脱氮气15分钟, 然后加入1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(101.25mg, 0.44mmol, 1.20eq)、碳酸铯(362.17mg, 1.10mmol, 3.00eq)和[1,1'-双(二苯磷)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(30.15mg, 0.04 mmol, 0.10eq), 反应混合物放入压力试管中, 在100℃加热5小时。通过TLC监测到反应完成, 将反应混合物冷却至室温, 用硅藻土过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液在减压下浓缩, 获得粗化合物。该粗化合物经柱色谱法纯化, 获得标题化合物(90mg, 0.17mmol, 47.5%), 为深褐色固体。 $m/z: 434.2 [M+H]^+$ 。

[0811] 步骤2. 6-氯-2-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺

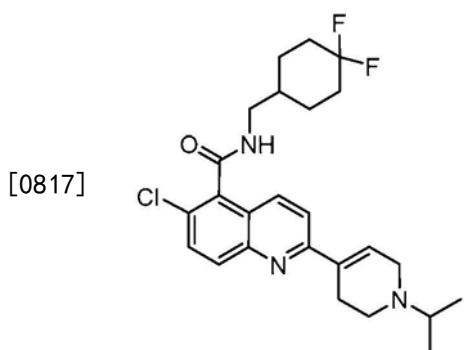


[0813] 采用6-氯-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 88.80 (t, J=5.81Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.72Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.01Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.01Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.71Hz, 1H), 3.27 (t, J=6.21Hz, 4H), 3.04 (S, 1H), 2.69 (S, 2H), 2.58 (S, 3H), 2.03 (S, 6H), 1.74-1.86 (m, 5H), 1.22-1.33 (m, 2H)。m/z: 436.0 [M+ H]⁺。

[0814] 实施例145. 6-氯-2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(159)



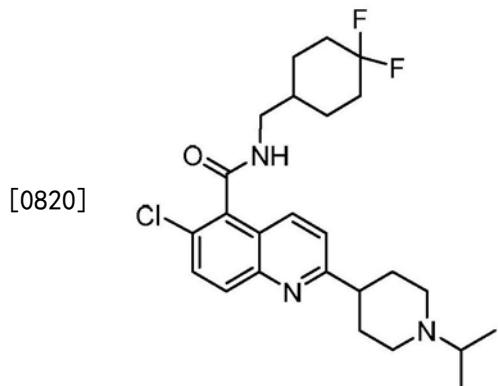
[0816] 步骤1. 6-氯-2-(1-异丙基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺



[0818] 边搅拌边向6-氯-2-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟环己基甲基)-酰胺(150.00mg,0.33mmol,1.00eq)在1,2-二氯乙烷(5.00mL,33.33V)中的溶液加入丙酮(0.05mL,0.66mmol,2.00eq)和冰醋酸(0.04mL,0.66mmol,2.00eq),反应混合物在室温搅拌1小时,然后冷却至0℃。加入氰基硼氢化钠(43.54mg,0.66mmol,2.00eq),室温搅拌16小时。除去溶剂,粗产物经快速柱色谱法纯化,获得6-氯-2-(1-异丙基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺(100.00mg,0.21mmol,

62.5%，浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.83 (t, J=6.03Hz, 1H), 8.00–7.96 (m, 3H), 7.76 (d, J=9.02Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.27 (t, J=6.12Hz, 4H), 2.70–2.65 (m, 4H), 2.04–2.02 (m, 2H), 1.86–1.74 (m, 5H), 1.33–1.17 (m, 2H), 1.05 (br s, 6H)。m/z: 462.3 [M+H]⁺。

[0819] 步骤2. 6-氯-2-(1-异丙基-哌啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺



[0821] 采用6-氯-2-(1-异丙基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-5-羧酸(4,4-二氟-环己基甲基)-酰胺、钯/炭和三乙基硅烷,依据实施例126的程序合成标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.79 (t, J=5.92Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.71Hz, 1H), 7.97 (dd, J=0.5, 9.02Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.02Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.81Hz, 1H), 3.27 (t, J=6.23Hz, 2H), 2.91 (d, J=7.61Hz, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.03 (d, J=9.4Hz, 2H), 1.86–1.74 (m, 9H), 1.30–1.24 (m, 2H), 1.00 (d, J=5.8Hz, 6H)。m/z: 464.20 [M+H]⁺。

[0822] 实施例146

[0823] IL-1 β 释放试验:通过ATP激活P2X7,导致细胞快速瞬时激活,获得Ca²⁺内流,随后将前IL-1 β 转化为活性IL-1 β 。通过夹心ELISA检测在THP-1细胞培养基中释放出来的成熟IL-1 β ,以测量P2X7化合物的功能活性。将细胞维持在完全生长培养基(RPMI 1640+ 10% HI-FCS+2mM L-谷氨酰胺+1×PS)中。每三天将细胞稀释1/3至1/4,更新培养基,细胞密度不超过50万个细胞/ml(接种细胞密度为1×10⁵个细胞/ml)。以100g离心细胞3分钟,从50ml烧瓶中收获THP-1细胞。将细胞重悬于用0.5μM PMA补充的培养基中,悬液的细胞密度为2×10⁵个细胞/ml,并孵育。将细胞洗涤,并重悬于用10ng/ml LPS补充的培养基中,悬液的细胞密度为1.5×10⁵个细胞/ml,并将细胞在37℃、5% CO₂下引发4小时。在加入20μL预稀释的测试化合物、空白试剂、标准试剂和对照试剂后,将细胞在37℃下再孵育20分钟,并用0.8mM BzATP刺激30分钟。将细胞离心,收集上清液,并使用双重性人IL-1 β 试剂盒根据制造商的说明检测成熟IL-1 β 是否存在。四氢苯并二氮杂草类似物有效地调节细胞中P2X7的活性,这通过因P2X7受体激活而释放的促炎细胞因子IL-1 β 的水平来测量。

[0824] 孔渗透试验

[0825] 用人P2X7受体转染HEK293,测量转染后的HEK293中的YO PRO荧光染料被细胞摄取的数量,藉此测定由激动剂诱导所形成的孔。使用HQTase试剂从T75cm烧瓶中分离细胞,收获过表达人P2X7的HEK293细胞。将收获的细胞在室温下以1200rpm离心5分钟。通过Trypan蓝染料确定细胞的存活力,并将50ul体积的细胞以10,000个细胞/孔接种在384W BD聚赖氨酸涂覆的孔板中,在37℃下孵育过夜。孵育过夜后,用35ul/孔试验缓冲液(5mM KC1, 0.1mM

CaCl₂, 5mM葡萄糖, 含有125mM NaCl的10mM HEPES缓冲液pH7.4) 替换培养基。使用Bravo液体处理仪器将化合物进行一系列稀释, 使用Bravo将化合物加入到细胞试验孔板中, 开始浓度是2.5uM, 三次稀释10点 (three dilutions for 10points)。将阳性对照抑制剂化合物加入第23行。孔板在板振荡器上缓慢摇动10秒。细胞与化合物在室温下孵育20分钟。孵育期后, 将YO PRO染料 (1uM) 与BzATP (10uM) 一起以10uL/孔加入到细胞中。将孔板以1000rpm离心5秒, 并在室温下温育30分钟。使用Envision荧光板读数仪器 (Perkin Elmer) 测量进入细胞的YO PRO染料摄取量。

[0826] 按照以下定义理解数据:

E >1 μM;

D 500-999 nM;

[0827] C 101-500 nM;

B 10-100 nM;

A < 10 nM。

[0828]

化合物编号	hP2X7 IC50	hTHP-1/ IL-ib IC50
1	A	B
2	A	
3	A	C
4	A	A
5	A	B
6	A	B

7	A	
8	A	B
9	A	B
10	A	B
11	A	C
12	A	C
13	A	A
14	A	
15	A	
16	A	
17	A	B
18	A	B
19	A	B
20	B	B
21	B	B
22	B	
23	B	B
24	B	B
25	B	B
26	B	C
27	B	B
28	B	B
29	B	B
30	B	B
31	B	C
32	B	B
33	B	C
34	B	B
35	B	B
36	B	B

[0829]

37	B	B
38	B	B
39	B	B
40	B	C
41	B	B
42	B	C
43	B	
44	B	B
45	B	B
46	B	B
47	B	C
48	B	C
49	B	B
50	B	C
51	B	C
52	B	C
53	B	
54	B	C
55	B	E
56	B	B
57	B	
58	B	C
59	B	C
60	B	C
61	B	C
62	B	C
63	B	C
64	B	C
65	B	C
66	B	B

[0830]

	67	B	C
	68	B	D
	69	B	C
	70	B	C
	71	B	
	72	B	
	73	B	C
	74	C	C
[0831]	75	C	C
	76	C	B
	77	C	
	78	C	B
	79	C	
	80	C	E
	81	C	
	82	C	
	83	E	

[0832] 实施例147

[0833] 药物制剂

[0834] (A) 注射液瓶: 将100g本发明化合物作为活性成分与5g磷酸二氢钠在3L再蒸馏水中的溶液用2N盐酸调它的pH至6.5, 无菌过滤, 转移到注射瓶中, 无菌条件下冻干, 并在无菌条件下密封。每个注射液瓶含有5mg活性成分。

[0835] (B) 栓剂: 将20g本发明化合物作为活性成分与100g大豆卵磷脂和1400g可可油混合, 倒入模中, 冷却。每片栓剂含20mg活性成分。

[0836] (C) 溶液制剂: 由1g作为活性成分的本发明化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵在940mL再蒸馏水中制成一种溶液。将该溶液的pH调至6.8, 再将该溶液配至1L, 放射灭菌。该溶液以眼药水形式使用。

[0837] (D) 软膏: 在无菌条件下将500mg本发明化合物作为活性成分与99.5g凡士林混合。

[0838] (E) 片剂: 将1kg本发明化合物作为活性成分、4kg乳糖、1.2kg马铃薯粉、0.2kg滑石和0.1kg硬脂酸镁按照常规方法压成片剂, 以致于每片含10mg活性成分。

[0839] (F) 包衣片剂: 类似实施例E压成片剂, 然后按照常规方法用蔗糖包衣、马铃薯粉、滑石、黄芪胶和染料来包衣片剂。

[0840] (G) 胶囊剂: 将2kg本发明化合物作为活性成分按照常规方法导入硬胶囊中, 以致于每个胶囊含20mg活性成分。

[0841] (H) 安瓿剂: 将1kg本发明化合物作为活性成分在60L再蒸馏水中的溶液无菌过滤, 转移到安瓿中, 无菌条件下冻干, 并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10mg活性成分。

[0842] (I) 吸入喷雾剂: 将14g本发明化合物作为活性成分溶解在10L等渗氯化钠溶液中, 将该溶液转移至商业可买到的带泵机构的喷雾容器中。可将溶液喷入嘴或鼻内。一次喷射(约0.1ml)相当于一剂约0.14mg。

[0843] 尽管此处描述了本发明的许多实施例, 但显然采用本发明的化合物和方法可以改变基本实施例, 从而提供其他实施例。因此, 应当理解, 本发明的范围由所附的权利要求书而非以示例方式提供的具体实施例限定。