



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109761976 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 23

(21) 申请号 201910143177.X

(22) 申请日 2014.11.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109761976 A

(43) 申请公布日 2019.05.17

(30) 优先权数据
61/908,333 2013.11.25 US
61/985,035 2014.04.28 US

(62) 分案原申请数据
201480074087.5 2014.11.21

(73) 专利权人 科赛普特治疗公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·亨特 I·瓦尔特斯
B·古尔迪特

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 徐迅 马莉华

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101027301 A,2007.08.29
CN 103080108 A,2013.05.01
CN 101910171 A,2010.12.08
CN 101155783 A,2008.04.02
US 4963558 A,1990.10.16

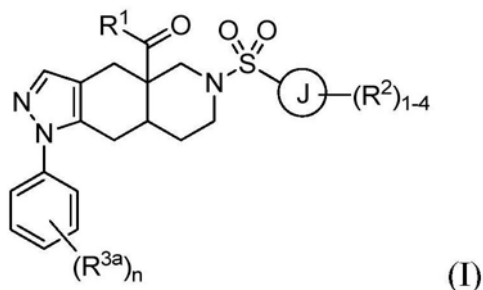
审查员 蒋薇薇

权利要求书2页 说明书50页 附图3页

(54) 发明名称
八氢稠合的氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂

(57) 摘要
本发明提供了用于药物用途的具有糖皮质激素受体亲和性和调节活性的八氢稠合的氮杂萘烷化合物。还提供了包含有效量的稠合氮杂萘烷化合物的药物组合物以及用该组合物治疗个体中糖皮质激素受体介导的疾病的方法。

1. 具有以下结构的化合物,或其盐:



其中

R^1 为具有1至4个各自独立选自N、O或S杂原子的5至6元杂芳环,所述杂芳环为吡啶基或噻唑基,所述杂芳环任选地被1-4个各自独立地选自 R^{1a} 的基团所取代;

每个 R^{1a} 可独立地选自:氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、N-氧化物、和 C_{3-8} 环烷基;

环J选自:苯基、吡啶、吡唑和三唑;

每个 R^2 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和-CN;或者,相邻环原子上的两个 R^2 基团组合形成具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂环烷基环,其中所述的杂环烷基环任选地被1至3个 R^{2c} 基团所取代; R^{2c} 可各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^{3a} 独立地为卤素;

下标n为0至3的整数。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中

R^1 选自:2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中,

R^1 选自2-噻唑基、4-噻唑基和2-吡啶基。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中,

R^1 为吡啶基或噻唑基。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中,

R^1 选自:吡啶基和噻唑基;

环J选自:苯基、吡啶基、吡唑基、和三唑基;

每个 R^2 独立地选自:氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基和-CN;和

R^{3a} 为F。

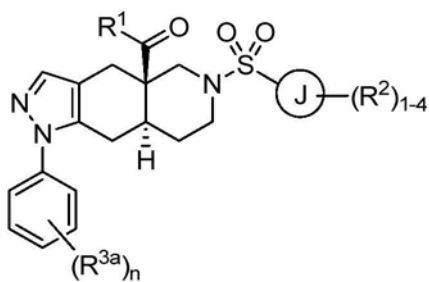
6. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^{1a} 独立地选自:氢、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^{1a} 独立地选自:氢、甲基、和三氟甲基。

8. 如权利要求1所述的化合物,其中,环J选自:苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、和1,2,4-三唑-5-基。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^2 独立地选自:氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、F、Cl、 $-CF_3$ 和-CN。

10. 如权利要求1所述的化合物,具有如下结构:



11. 一种药物组合物, 包含权利要求1-10任一项所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

12. 一种体外调节糖皮质激素受体的方法, 包含将糖皮质激素受体与权利要求1-10任一项所述的化合物接触, 从而调节糖皮质激素受体。

13. 一种如权利要求1-10任一项所述的化合物的用途, 用于制备通过拮抗糖皮质激素受体来治疗疾病的药物组合物。

八氢稠合的氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂

[0001] 本申请是申请日为2014年11月21日、申请号为201480074087.5、发明名称为“八氢稠合的氮杂萘烷糖皮质激素受体调节剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 交叉引用相关申请

[0003] 本申请要求申请号为61/985,035,2014年4月28日申请的,和申请号为61/908,333,2013年11月25日申请的美国临时申请的优先权,每个申请为所有目的以其整体并入本文。

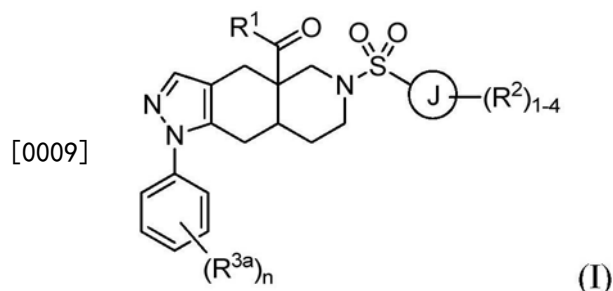
[0004] 发明背景

[0005] 在大多数物种中,包括人类,生理糖皮质激素是皮质醇(氢化可的松)。糖皮质激素响应于ACTH(促肾上腺皮质激素)而被分泌,其显示出昼夜节律变化和对压力和食物起反应而提升。皮质醇水平在数分钟内对许多生理和心理压力有反应,包括外伤,手术,锻炼,焦虑和抑郁。皮质醇是类固醇并通过与胞内的糖皮质激素受体(GR)结合而起效。在人类中,糖皮质激素受体以两种形式存在:777个氨基酸的结合配体的GR α ;和缺少50个羧基末端残基的GR β 同种型。由于这些包括配体结合域,GR β 不能与天然配体结合,组成性地局部化于细胞核中。GR也称为GR-II受体。

[0006] 皮质醇的生物学效应,包括那些由高皮质醇血症引起的效应,可使用受体调节剂,例如激动剂,部分激动剂和拮抗剂在GR水平作调节。几种不同类型的试剂可阻断GR激动剂结合的生理效应。这些拮抗剂包括通过与GR结合,阻断激动剂有效结合和/或激活GR的能力的组合物。一种已知的这样的GR拮抗剂,米非司酮,已被发现是一种在人体中有效的抗糖皮质激素试剂(Bertagna (1984) J.Clin.Endocrinol.Metab.59:25)。米非司酮以高亲和力结合于GR,具有 10^{-9} M的解离常数(Kd) (Cadepond (1997) Annu.Rev.Med.48:129)。本领域所需要的是新的组合物和调节GR受体的方法。令人惊讶地,本发明满足了这些需求以及其它的需要。

[0007] 发明简述

[0008] 本发明提供了许多稠合的氮杂萘烷化合物。在一些实施例中,本发明提供了具有以下结构的化合物:



[0010] 其中式I的R¹为具有1至4个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂芳环,所述杂芳环任选地被1-4个可各自独立地为R^{1a}的基团所取代。式I的每个R^{1a}可独立地为氢、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、N-氧化物、或C₃₋₈环烷基。式I的环J可以是具有1至4个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元芳环或杂芳环。式I的每个R²可独立地为氢、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷氧基、-CN、-

OH、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{SR}^{2a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{2a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ 、 C_{3-8} 环烷基、或具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的 C_{3-8} 杂环烷基。或者，相邻环原子上的两个 R^2 基团组合形成具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂环烷基环，其中所述的杂环烷基环任选被1至3个 R^{2c} 基团所取代。式I的 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 可各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。式I的每个 R^{3a} 可独立地为卤素。式I的下标n可为0至3的整数。式I化合物也可以是其盐和同分异构体。

[0011] 在一些实施例中，本发明提供了包含本发明化合物和药学上可接受赋形剂的药物组合物。

[0012] 在一些实施例中，本发明提供了调节糖皮质激素受体的方法，包括将糖皮质激素受体与本发明化合物接触，从而调节糖皮质激素受体。

[0013] 附图简要说明

[0014] 图1、2、3和4显示了制备本发明化合物的各种合成路线。

[0015] 发明详述

[0016] I. 概述

[0017] 本发明提供了能调节糖皮质激素受体 (GR) 从而具有有益治疗效果的化合物。化合物包括八氢稠合的氮杂萘烷。本发明也提供了通过使用本发明化合物调节GR受体来治疗疾病和病症的方法。

[0018] II. 定义

[0019] 本文所使用的缩写具有化学和生物领域的常规意义。

[0020] 凡取代基通过其常规的化学式来指定，从左向右书写，取代基同样包括由于从右向左书写结构所导致的化学上相同的取代基，例如， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0021] “烷基”是指具有指定碳原子数的直链或支链，饱和的脂族基团。烷基可包括任意的碳原子数，如 C_{1-2} 、 C_{1-3} 、 C_{1-4} 、 C_{1-5} 、 C_{1-6} 、 C_{1-7} 、 C_{1-8} 、 C_{1-9} 、 C_{1-10} 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 和 C_{5-6} 。例如， C_{1-6} 烷基包括但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。

[0022] “烷氧基”是指具有氧原子将烷基连接到连接点的烷基：烷基- $\text{O}-$ 。与烷基一样，烷氧基可具有任何合适的碳原子数，如 C_{1-6} 。烷氧基包括，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0023] “卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0024] “卤代烷基”是指如上所定义的烷基，其中一些或所有的氢原子被卤素原子所替换。与烷基一样，卤代烷基可具有任何合适的碳原子数，如 C_{1-6} 。例如，卤代烷基包括三氟甲基，氟甲基等。在一些例子中，术语“全氟”可用于定义化合物或基团，其中所有的氢被氟取代。例如，全氟甲烷包括1,1,1-三氟甲基。

[0025] “卤代烷氧基”是指烷氧基，其中一些或所有的氢原子被卤素原子所取代。与烷基一样，卤代烷氧基具有任何合适的碳原子数，如 C_{1-6} 。烷氧基可被1、2、3、或更多卤素取代。当所有的氢被卤素取代时，例如被氟取代，该化合物为全取代的，如全氟取代的。卤代烷氧基包括但不限于三氟甲基，2,2,2-三氟乙氧基，全氟乙氧基等。

[0026] “环烷基”是指含有3至12个环原子，或指定原子数的饱和或部分不饱和的，单环，稠合双环或桥接的多环。环烷基可包括任意的碳原子数，如 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{5-6} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、

C_{6-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_{3-11} 和 C_{3-12} 。饱和单环环烷基环包括例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、正辛基。饱和的双环或多环环烷基环包括例如,降冰片烷(norbornane), [2.2.2]二环辛烷、萘烷和金刚烷。环烷基也可以是部分不饱和的,环中具有一个或多个双键或三键。代表性的部分不饱和的环烷基环包括但不限于,环丁烷,环戊烯,环己烷,环己二烯(1,3-和1,4-异构体),环庚烯,环庚二烯,环辛烯,环辛二烯(1,3-, 1,4-和1,5-异构体),降冰片烯,和降冰片二烯。当环烷基为饱和单环的 C_{3-8} 环烷基时,示例的基团包括但不限于,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基和环辛基。当环烷基为饱和单环的 C_{3-6} 环烷基时,示例的基团包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0027] “杂环烷基”是指具有3至12个环成员和1至4个N、O和S杂原子的饱和环体系。另外的杂原子也是可用的,包括但不限于,B、Al、Si和P。杂原子也可被氧化,例如但不限于, $-S(O)-$ 和 $-S(O)_2-$ 。杂环烷基可包括任意数目的环原子,如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11、或3至12元环。杂环烷基中可包括任意数量的合适的杂原子,如1、2、3、或4、或1至2、1至3、1至4、2至3、2至4、或3至4个。杂环烷基可包括基团,如氮丙啶,氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,氮杂环庚烷,杂环辛烷,奎宁,吡唑烷,咪唑烷,哌嗪(1,2-, 1,3-和1,4-异构体),环氧乙烷,氧杂环丁烷,四氢呋喃,恶烷(四氢吡喃),氧杂环丁烷,硫杂丙环,硫杂环丁烷,四氢噻吩(四氢噻吩),硫化环戊烷(四氢噻喃),噁唑烷,异噁唑烷,噻唑烷,异噻唑烷,二氧戊环,二硫戊环,吗啉,硫代吗啉,二噁烷,或二噻烷。杂环烷基也可被稠合到芳香族或非芳香族环体系中成为一部分,包括但不限于,吲哚。

[0028] 当杂环烷基包含3至8个环成员和1至3个杂原子时,代表性的例子包括但不限于,吡咯烷,哌啶,四氢呋喃,噁烷,四氢噻吩,硫化环戊烷,吡唑烷,咪唑烷,哌嗪,噁唑烷,异噁唑烷,噻唑烷,异噻唑烷,吗啉,硫代吗啉,二噁烷和二噻烷。杂环烷基也可形成具有5至6个环成员和1至2个杂原子的环,代表性例子包括但不限于,吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、和吗啉。

[0029] “芳基”是指具有任何合适数目环原子和环数的芳香环体系。芳基可包括任何合适数目的环原子,如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个环原子,以及6至10、6至12、或6至14个环成员。芳基可为单环,稠合形成双环或三环基团,或通过键连接形成联芳基。代表性的芳基包括苯基,萘基,联苯基。其他芳基包括包括具有亚甲基连接基团的苄基。一些6至12元环的芳基如苯基,萘基,联苯基。其他6至10元环的芳基如苯基或萘基。一些其他的6元环如苯基。芳基可以是取代或未取代的。

[0030] “杂芳基”是指单环或稠合双环或三环芳香环,含有5到16个环原子,其中1到5个环原子为如N、O或S的杂原子。另外的杂原子也是可用的,包括但不限于,B、Al、Si和P。杂原子也可被氧化,例如但不限于,N-氧化物, $-S(O)-$ 和 $-S(O)_2-$ 。杂芳基可包括任意数目的环原子,如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11、或3至12个环成员。杂芳基中可包括任意合适数目的杂原子,如1、2、3、4、或5、或1至2、1至3、1至4、1至5、2至3、2至4、2至5、3至4、或3至5个。杂芳基可具有5至8个环成员和1至4个杂原子,或5至8个环成员和1至3个杂原子,或5至6个环成员和1至4个杂原子,或5至6个环成员和1至3个杂原子。杂芳基可包括基团如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、噻啶、吡啶、三嗪(1,2,3-, 1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、和异噁唑。杂芳基也可被稠合到芳香族环体系,如苯环,形成环包括但不限于,苯并吡咯如吲哚和异吲哚,苯并吡啶如喹啉和异喹啉,苯

并吡嗪(喹喔啉), 苯并嘧啶(喹唑啉), 苯并吡啶如酞嗪和噌啉, 苯并噻吩和苯并呋喃。其他杂芳基包括经键连接的杂芳环如联吡啶。杂芳基可以是取代或未取代的。

[0031] 杂芳基可在连接在环的任意位置。例如, 吡咯包括1-、2-和3-吡咯, 吡啶包括2-、3-和4-吡啶, 咪唑包括1-、2-、4-和5-咪唑, 吡唑包括1-、3-、4-和5-吡唑, 三唑包括1-、4-和5-三唑, 四唑包括1-和5-四唑, 嘧啶包括2-、4-、5-和6-嘧啶, 吡啶包括3-和4-吡啶, 1,2,3-三嗪包括4-和5-三嗪, 1,2,4-三嗪包括3-、5-和6-三嗪, 1,3,5-三嗪包括2-三嗪, 噻吩包括2-和3-噻吩, 呋喃包括2-和3-呋喃, 噻唑包括2-、4-和5-噻唑, 异噻唑包括3-、4-和5-异噻唑, 噁唑包括2-、4-和5-噁唑, 异噁唑包括3-、4-和5-异噁唑, 吡啶包括1-、2-和3-吡啶, 异吡啶包括1-和2-异吡啶, 喹啉包括2-、3-和4-喹啉, 异喹啉包括1-、3-和4-异喹啉, 喹唑啉包括2-和4-喹唑啉, 噌啉包括3-和4-噌啉, 苯并噻吩包括2-和3-苯并噻吩, 和苯并呋喃包括2-和3-苯并呋喃。

[0032] 一些杂芳基包括具有5至10个环成员和1至3个包括N、O或S的原子的基团, 如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、三嗪(1,2,3-, 1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、和苯并呋喃。其他杂芳基包括具有5至8个环成员和1至3个杂原子的基团, 如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、三嗪(1,2,3-, 1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、和异噁唑。一些其他杂芳基包括具有9至12个环成员和1至3个杂原子的基团, 如吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、苯并呋喃和联吡啶。其他的杂芳基包括具有5至6个环成员和1至2个包括N、O或S杂原子的基团, 如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、和异噁唑。

[0033] 一些杂芳基包括5至10个环成员和仅氮杂原子, 如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、三嗪(1,2,3-, 1,2,4-和1,3,5-异构体)、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉。其他杂芳基包括5至10个环成员和仅氧杂原子, 如呋喃和苯并呋喃。一些其他杂芳基包括5至10个环成员和仅硫杂原子, 如噻吩和苯并噻吩。其他杂芳基包括5至10个环成员和至少两个杂原子, 如咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、三嗪(1,2,3-, 1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪和噌啉。

[0034] “杂原子”是指O、S或N。

[0035] “盐”是指用于本发明方法中的化合物的酸或碱的盐。药学上可接受盐的示例性例子为无机酸(盐酸, 氢溴酸, 磷酸等)盐, 有机酸(乙酸, 丙酸, 谷氨酸, 柠檬酸等)盐, 季铵盐(碘甲烷、碘乙烷等)盐。应理解药学上可接受盐是非毒性的。合适的药学上可接受盐的另外信息可在《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版, 马克出版社(Mack Publishing Company), 伊斯顿, 宾夕法尼亚州, 1985中找到, 并通过引用并入本文。

[0036] “异构体”是指具有相同化学式但结构不同的化合物。

[0037] “互变异构体”是指平衡存在且易于从一种形式转换为另一种形式的两种或多种结构异构体中的一种。

[0038] “药学上可接受的赋形剂”和“药学可接受的载体”是指有助于活性试剂的施用和患者吸收, 并可包含在本发明组合中而对患者不导致显著不利的毒性作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性例子包括水, 氯化钠, 生理盐水溶液, 乳酸林格氏液, 普通的

蔗糖,普通的葡萄糖,粘合剂,填充剂,崩解剂,润滑剂,包衣剂,甜味剂,调味剂和颜色等。本领域技术人员应认识到其他药物赋形剂在本发明中是有用的。

[0039] “调节糖皮质激素受体”是指调整糖皮质激素受体对糖皮质激素,糖皮质激素拮抗剂,激动剂和部分激动剂响应的方法。这些方法包括将糖皮质激素受体与有效量的拮抗剂,激动剂或部分激动剂接触,并检测GR活性的变化。

[0040] “GR调节剂”是指激动或拮抗糖皮质激素受体的化合物并定义为下列式I化合物。

[0041] “糖皮质激素受体”(“GR”)是指特异性结合皮质醇和/或皮质醇类似物(例如地塞米松)的胞内受体家族。糖皮质激素受体也指皮质醇受体。该术语包括GR,重组GR和突变GR的同种型。

[0042] “糖皮质激素受体拮抗剂”是指部分或完全抑制(拮抗)糖皮质激素受体(GR)激动剂,如合成的或天然的皮质醇,或皮质醇类似物与GR结合的任何组合物或化合物。“特异性糖皮质激素受体拮抗剂”是指抑制GR结合激动剂相关的任何生物学响应的任何组合物或化合物。通过“特异性”,药物优先与GR结合而不是与其他核受体,如盐皮质激素受体(MR)或孕激素受体(PR)结合。

[0043] “接触”是指将至少两种不同种类物质接触,从而使其能互相反应或将其相互作用从而使一方对另一方产生影响的过程。

[0044] “治疗”、“治疗的”和“治疗方法”是指任何成功地治疗或改善损伤,病理或病症,包括任何主观或客观的参数,如症状的消减,缓解,减少或使损伤、病理或病症对患者更可承受;减缓退化或衰退的速度;使退化的终点不使人太衰弱;改进患者身体或精神上的健康。症状的治疗或改善可基于主观或客观的参数,包括体检的结果,神经精神病学的测试,和/或精神评估。

[0045] “患者”或“有此需要的个体”是指遭受或易患某疾病的生物有机体,该疾病可通过施用本文所述的药物组合物进行治疗。非限制性例子包括人类,其它哺乳动物和其它非哺乳类动物。

[0046] “疾病”或“病症”是指能用本发明糖皮质激素受体调节剂治疗的患者或个体的存在状态或健康状况。疾病或病症的例子包括但不限于,肥胖,高血压,抑郁症,焦虑症,和库欣综合征。

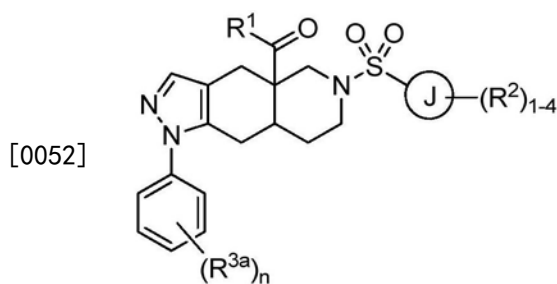
[0047] “拮抗”是指阻断激动剂在受体分子上的结合或抑制受体激动剂产生的信号。受体拮抗剂阻断或抑制激动剂介导的响应。

[0048] “治疗有效量”是指用于治疗或改善确定疾病或病症,或表现出可检测的治疗或抑制效果的结合功能试剂或药物组合物的用量。该效果可通过本领域已知的任何试验方法进行检测。

[0049] 本发明化合物的描述受限于本领域技术人员已知的化学键合原理。相应地,在基团可被一个或多个取代基取代的情况下,选择这样的取代以符合化学键合原理并得到本身不稳定和/或本领域技术人员知道在温和条件下,如水溶液,中性或生理条件下可能不稳定的化合物。

[0050] III. 化合物

[0051] 本发明提供了许多稠合的氮杂萘烷化合物。在一些实施例中,本发明提供了具有以下结构的化合物:



[0053] 其中式I的 R^1 为具有1至4个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂芳环,所述杂芳环任选地被1-4个可各自独立地为 R^{1a} 的基团所取代。式I的每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、N-氧化物、或 C_{3-8} 环烷基。式I的环J可以是具有1至4个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元芳环或杂芳环。式I的每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基- C_{1-6} 烷氧基、-CN、-OH、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-S(O)₂R^{2a}、 C_{3-8} 环烷基,或具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的 C_{3-8} 杂环烷基。此外,相邻环原子上的两个 R^2 基团组合形成具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂环烷基环,其中所述的杂环烷基环任选地被1至3个 R^{2c} 基团所取代。式I的 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 可各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。式I的每个 R^{3a} 可独立地为卤素。式I的下标n可为0至3的整数。式I化合物也可以是其盐和同分异构体。

[0054] 在一些实施例中,式I的 R^1 可以是具有1至4个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂芳环,所述杂芳环任选地被1-3个各自独立选自 R^{1a} 的基团所取代。式I的每个 R^{1a} 可以为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、或 C_{3-8} 环烷基。式I的环J可以是具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元芳环或杂芳环。式I的 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、-NR^{2a}R^{2b}、 C_{3-8} 环烷基、或具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的 C_{3-8} 杂环烷基,其中杂环烷基环任选地被1至3个 R^{2c} 基团所取代。式I的 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 可各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。每个 R^{3a} 可独立地为卤素。式I的下标n可为0至3的整数。式I化合物也可以是其盐和同分异构体。

[0055] 在一些实施例中, R^1 可以是具有1至3个各自独立地为N、O、或S杂原子的5至6元杂芳环,所述杂芳环任选地被1-2个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、或 C_{1-6} 卤代烷基。环J可以是具有1至3个独立地为N或S杂原子的5至6元芳环或杂芳环。式I的每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或-CN。 R^{3a} 可以是F。下标n可以是0至1的整数。

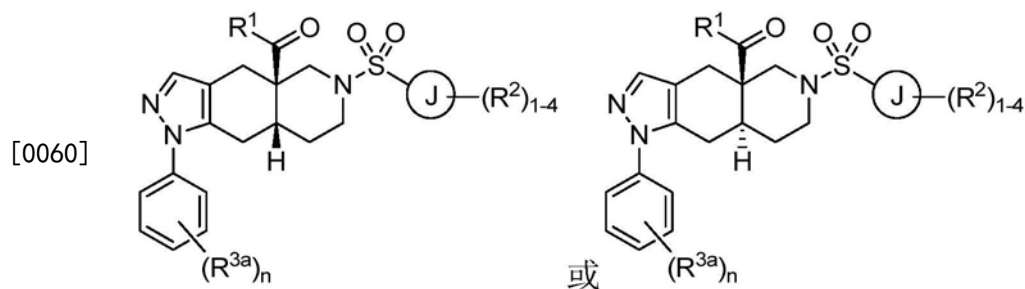
[0056] 在一些实施例中, R^1 可以是具有1至3个各自独立地为N或S杂原子的5至6元杂芳环,所述杂芳环任选地被1-2个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基。环J可以是苯基、吡啶、吡唑、或三唑。每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或-CN。 R^{3a} 可以是F。

[0057] 在一些实施例中, R^1 可以是吡啶或噻唑。环J可以是苯基、吡啶、吡唑、或三唑。每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或-CN。 R^{3a} 可以是F。在一些实施例中, R^1 可以是2-噻唑、4-噻唑、5-噻唑、2-吡啶、3-吡啶、或4-吡啶。在一些实施例中, R^1 可以是2-吡啶、2-噻唑、或4-噻唑。在一些实施例中, R^1 可以是吡啶。在一些实施例中, R^1 可以是三唑。在一些实施例中, R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施例中, R^{1a} 可独立地为氢、

甲基、或三氟甲基。

[0058] 在一些实施例中,环J可以是苯基、吡啶、吡唑、或三唑。在一些实施例中,环J可以是苯基、2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、1-吡唑、3-吡唑、4-吡唑、5-吡唑、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、或1,2,4-三唑-5-基。在一些实施例中, R^2 可独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、F、Cl、或 $-CF_3$ 。

[0059] 本发明化合物在桥头碳上包括至少一个立体异构中心。因此,所述化合物可包括异构体的混合物,包括外消旋混合物或基本为R-或S-异构体的光学纯混合物中的对映体。所述化合物也可具有跨越化合物的4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉部分的桥头碳原子(碳4a和8a)的顺式或反式构象。在一些实施例中,式I化合物具有下述结构:



[0061] 如上述定义所定义,任何合适的杂芳基可用作本发明化合物的 R^1 。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可具有5至6个环成员并具有1至4个各自独立地为N、O、或S的杂原子,所述杂芳基任选地被1-4个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可具有5至6个环成员并具有1至3个各自独立地为N、O、或S的杂原子,所述杂芳基任选地被1-4个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可具有5至6个环成员并具有1至2个各自独立地为N、O、或S的杂原子,所述杂芳基任选地被1-4个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可具有5至6个环成员并具有1至2个各自独立地为N或S的杂原子,所述杂芳基任选地被1-4个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。

[0062] 在一些实施例中, R^1 的杂芳基可以是吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、呋喃、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻吩、噻唑、异噻唑、噻二唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、或吡啶。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可以是2-吡咯、3-吡咯、1-吡唑、3-吡唑、4-吡唑、5-吡唑、2-咪唑、4-咪唑、5-咪唑、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3,4-四唑-1-基、1,2,3,4-四唑-5-基、2-呋喃、3-呋喃、2-噁唑、4-噁唑、5-噁唑、3-异噁唑、4-异噁唑、5-异噁唑、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-噻吩、3-噻吩、2-噻唑、4-噻唑、5-噻唑、3-异噻唑、4-异噻唑、5-异噻唑、1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,5-噻二唑-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、吡嗪、2-嘧啶、4-嘧啶、5-嘧啶、6-嘧啶、3-吡啶、4-吡啶、5-吡啶、或6-吡啶。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可以是吡唑、咪唑、三唑、呋喃、噁唑、噁二唑、噻吩、噻唑、吡啶、吡嗪或嘧啶。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可以是咪唑、呋喃、噁唑、噁二唑、噻吩、噻唑、或吡啶。在一些实施例中, R^1 的杂芳基可以是1-吡唑、3-吡唑、4-吡唑、5-吡唑、2-咪唑、4-咪唑、5-咪唑、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、2-呋喃、3-呋喃、2-噁唑、4-噁唑、5-噁唑、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-噻吩、3-噻吩、2-噻

唑、4-噻唑、5-噻唑、2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、吡嗪、2-嘧啶、4-嘧啶、5-嘧啶、或6-嘧啶。在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是3-吡唑、4-吡唑、2-咪唑、1,2,4-三唑-5-基、2-呋喃、2-噁唑、4-噁唑、1,3,4-噁二唑-2-基、2-噻吩、2-噻唑、4-噻唑、5-噻唑、2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、吡嗪、或2-嘧啶。在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是2-咪唑、4-咪唑、5-咪唑、2-呋喃、3-呋喃、2-噁唑、4-噁唑、5-噁唑、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、2-噻吩、3-噻吩、2-噻唑、4-噻唑、5-噻唑、2-吡啶、3-吡啶、或4-吡啶。

[0063] 在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是吡啶或噻唑。在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是2-噻唑、4-噻唑、5-噻唑、2-吡啶、3-吡啶、或4-吡啶。在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是2-噻唑、4-噻唑或2-吡啶。在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是吡啶。在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是噻唑。

[0064] 在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以任选被1-4个各自独立为 R^{1a} 的基团所取代。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、N-氧化物、 C_{3-8} 环烷基、或 C_{3-8} 杂环烷基。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 杂环烷基。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。 R^{1a} 的烷基可以是任何合适的烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、和己基等。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、或吡咯基。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢、甲基、或三氟甲基。在一些实施例中，每个 R^{1a} 可独立地为氢或甲基。

[0065] 在一些实施例中， R^1 的杂芳基可以是3-吡唑、4-吡唑、2-咪唑、1,2,4-三唑-5-基、2-呋喃、2-噁唑、4-噁唑、1,3,4-噁二唑-2-基、2-噻吩、2-噻唑、4-噻唑、5-噻唑、2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、吡嗪、或2-嘧啶，环J可以是2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、或异噁唑-4-基。

[0066] 式I的环J可以是任何合适的环。在一些实施例中，式I的环J可以是环烷基环、杂环烷基环、芳环或杂芳环，其中杂环烷基环和杂芳环可具有5至6个环成员并具有1至4个各自独立地为N、O、或S的杂原子。在一些实施例中，环J可以是杂环烷基、芳基或杂芳基。合适的杂环烷基包括那些上述定义所定义的。在一些实施例中，杂环烷基可为四氢呋喃。环J合适的芳基包括那些上述定义所定义的。代表性的芳基包括苯基和萘基。在一些实施例中，环J的芳基可以是苯基。环J合适的杂芳基包括那些上述定义所定义的。代表性的杂芳基包括吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、吡啶、三嗪(1,2,3-、1,2,4-和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、和异噁唑。在一些实施例中，杂芳基可以是吡啶或噻吩。在一些实施例中，环J可以是芳基或杂芳基。在一些实施例中，环J可以是苯基、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻二唑、异噻唑、或异噁唑。在一些实施例中，环J可以是苯基、吡啶、吡唑或三唑。在一些实施例中，环J可以是苯基、2-吡啶、3-吡啶、4-吡啶、1-吡唑、3-吡唑、4-吡唑、5-吡唑、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、和1,2,4-三唑-5-基。在一些实施例中，环J可以是苯基。在一些实施例中，环J可以是吡啶。在一些实施例中，环J可以是吡唑。在一些实施例中，环J可以是三唑。

[0067] 式I的环J可以被任意合适数量的 R^2 基团取代。式I的每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基- C_{1-6} 烷氧基、-CN、-OH、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-S(O)₂R^{2a}、 C_{3-8} 环烷基、或 C_{3-8} 杂环烷基,其中杂环烷基任选地被1-4个 R^{2c} 基团取代。在一些实施例中,式I的每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基- C_{1-6} 烷氧基、-CN、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)OR^{2a}、-S(O)₂R^{2a}、 C_{3-8} 环烷基、或 C_{3-8} 杂环烷基,其中杂环烷基具有5-6个环成员和1至2个杂原子。在一些实施例中,式I的每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷基- C_{1-6} 烷氧基、-CN、-NR^{2a}R^{2b}、-S(O)₂R^{2a}、 C_{3-8} 环烷基、或 C_{3-8} 杂环烷基,其中杂环烷基具有5-6个环成员和1至2个杂原子。式I的每个 R^2 可独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NR^{2a}R^{2b}、 C_{3-8} 环烷基、或 C_{3-8} 杂环烷基,其中杂环烷基任选地被1-4个 R^{2c} 基团取代。在一些实施例中,每个 R^2 可独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、-CN、或具有5-6个环成员和1至2个杂原子的杂环烷基,其中至少一个杂原子为N。具有5-6个环成员和1至2个杂原子且至少一个杂原子为N的杂环烷基包括但不限于,吡咯烷、哌啶、吡啶烷、咪唑、哌嗪(1,2-、1,3-和1,4-异构体)、唑烷、异噁唑、噻唑烷、异噻唑烷、吗啉、或硫代吗啉。在一些实施例中,每个 R^2 可独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、F、Cl、-CF₃、CH₂OMe、OMe、OCHF₂、-CN、-NMe₂、-C(O)OH、-C(O)NMe₂、-S(O)₂Me、吡咯烷、哌啶或吗啉。在一些实施例中,每个 R^2 可独立地为氢、甲基、乙基、F、Cl、-CF₃、OMe、OCHF₂、-CN、-NMe₂、-S(O)₂Me、吡咯烷、哌啶或吗啉。在一些实施例中,每个 R^2 可独立地为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、F、Cl、和-CF₃。在一些实施例中, R^2 可以是-CF₃。环J可以被1、2、3或4个 R^2 基团取代。在一些实施例中,环J可以被1个 R^2 基团取代。

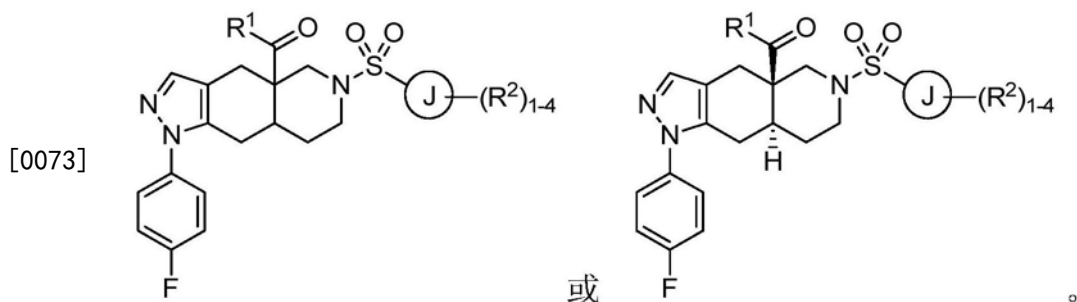
[0068] 此外,相邻环J原子上的两个 R^2 基团可以组合形成具有5-6个环成员和1至3个各自可以为N、O或S的杂原子的杂环烷基环,其中杂环烷基环任选被1至3个 R^{2c} 基团取代。当两个 R^2 基团组合时,可形成任何合适的杂环烷基。在一些实施例中,两个 R^2 基团组合形成的杂环烷基可具有6个环成员和1至2个各自可以为N、O或S的杂原子。在一些实施例中,两个 R^2 基团组合形成的杂环烷基可具有6个环成员和1至2个各自可以为N或O的杂原子。在一些实施例中,两个 R^2 基团组合形成的杂环烷基可具有6个环成员和2个各自可以为N或O的杂原子。在一些实施例中,两个 R^2 基团组合形成的杂环烷基可以是吗啉。当环J为吡啶和两个 R^2 基团组合形成的杂环烷基时,组合可以是任何合适的吡啶并噁嗪,例如3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基。当两个 R^2 基团组合形成的杂环烷基时,杂环烷基可被1至3个 R^{2c} 基团,如H或Me所取代。

[0069] 一些 R^2 基团可进一步被一个或多个 R^{2a} 和 R^{2b} 取代。 R^{2a} 和 R^{2b} 可各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

[0070] 每个 R^{3a} 可以是任意卤素。在一些实施例中,每个 R^{3a} 基团可独立地为F、I、Cl或Br。在一些实施例中, R^{3a} 可以是F。 R^{3a} 基团可在苯环的任意位置以形成2-、3-或4-取代的环。在一些实施例中,苯环在4-位被取代。

[0071] 式I的下标n可以是0至3的整数。在一些实施例中,下标n可以是0、1、2、或3。在一些实施例中,下标n可以是0或1。在一些实施例中,下标n可以是0。在一些实施例中,下标n可以是1。

[0072] 当式I的 R^{3a} 为4-氟时,本发明的化合物可具有下列结构:



[0074] 在一些实施例中,式I化合物可以为:

[0075] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0076] ((4aR,8aS)-6-((3,4-二氯苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0077] ((4aR,8aS)-6-((3,4-二氟苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0078] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0079] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0080] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0081] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0082] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮,

[0083] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((3-氟苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0084] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0085] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0086] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0087] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0088] ((4aR,8aS)-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0089] ((4aR,8aS)-6-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,

[0090] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,

- 9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮,
- [0091] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0092] ((4aR,8aS)-6-((2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,
- [0093] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,
- [0094] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0095] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-甲基吡啶-2-基)甲酮,
- [0096] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮,
- [0097] 3-(((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-4a-吡啶甲酰基-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-基)磺酰基)苄腈,
- [0098] ((4aR,8aS)-6-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0099] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]恶嗪-7-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0100] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮,
- [0101] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,
- [0102] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮,
- [0103] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮,
- [0104] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0105] ((4aR,8aS)-6-((2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0106] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,
- [0107] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,
- [0108] ((4aR,8aS)-6-((2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮,
- [0109] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,

5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮,

[0110] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮,

[0111] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮,

[0112] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮,

[0113] ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮,或

[0114] ((4aR,8aS)-6-((2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮。

[0115] 本发明化合物也可以是其盐和同分异构体。在一些实施例中,本发明化合物包括其盐形式。适用的盐形式的例子包括盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,甲磺酸盐,硝酸盐,马来酸盐,乙酸盐,硝酸盐,富马酸盐,酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐,(-)-酒石酸盐或其包括外消旋混合物的混合物),琥珀酸盐,苯甲酸盐和氨基酸的盐如谷氨酸。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法制备。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时,可将这些化合物的中性形式与纯的或在合适惰性溶剂中的足够量所需的酸接触得到酸加成盐。可接受酸加成盐的例子包括那些从无机酸如盐酸,氢溴酸,硝酸,碳酸,单氢碳酸,磷酸,单氢磷酸,二氢磷酸,硫酸,单氢硫酸,氢碘酸或磷酸等,以及从有机酸如乙酸,丙酸,异丁酸,马来酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,乳酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,酒石酸,甲磺酸等衍生的盐。也包括氨基酸如精氨酸等的盐,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如,Berge等.,“药物盐(Pharmaceutical Salts)”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明某些具体化合物含有官能团使得化合物转化为碱加成盐。更多有关适宜的药学上可接受盐的信息可从《雷明顿药物科学》,第17版,马克出版社,伊斯顿,宾夕法尼亚州,1985中找到,并通过引用并入本文中。

[0116] 化合物的中性形式优选通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物母体形式在某些物理性质上,如极性溶剂中的溶解度,不同于各种盐形式。

[0117] 本发明的某些化合物可以存在非溶剂化以及溶剂化形式,包括水合形式。一般来说,溶剂化形式与非溶剂化形式是等价的,并包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以存在多种晶体或无定形形式。大体上,所有物理形式对于本发明考虑的应用是等价的,并包括在本发明的范围内。

[0118] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;可根据绝对立体化学确定对映异构体,外消旋体,非对映异构体,互变异构体,几何异构体,立体异构体形式,如(R)-或(S)-或,对于氨基酸如(D)-或(L)-,各个异构体包括在本发明的范围内。本发明化合物不包括那些本领域已知的因极不稳定而不能合成和/或分离的化合物。本发明意在包括外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-,或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来解决。

[0119] 异构体包括具有相同数量和种类原子,因此具有相同分子量,但在原子的结构排列和构型上不同的化合物。

[0120] 对本领域技术人员来说本发明的某些化合物可以存在互变异构形式,化合物所有的互变异构形式在本发明的范围内,这是显而易见的。互变异构体是指平衡存在且易于从一种异构形式转化为另一种形式的两个或多个结构异构体之一。

[0121] 除另有说明,本文描述的结构也意在包括结构的所有立体化学形式;例如,每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体的混合物都在本发明的范围内。

[0122] 除另有说明,本发明化合物也可包含构成该化合物的一个或多个原子处的非天然比例的原子同位素。例如,本发明化合物可以用放射性同位素来进行放射性标记,例如氘(^2H),氚(^3H),碘-125(^{125}I),碳-13(^{13}C)或碳-14(^{14}C)。本发明化合物所有同位素变异体,无论是否是放射性的,都包括在本发明的范围内。

[0123] 除盐形式之外,本发明提供了前药形式的化合物。在本文所述的化合物的前药是易于在生理条件下发生化学变化,以提供本发明化合物的那些化合物。此外,前药可以在离体环境中通过化学或生化方法来转化成本发明的化合物。例如,当与合适的酶或化学试剂一起置于透皮储库型贴片中时,前药可以缓慢转化成本发明化合物。

[0124] 本发明化合物可如图1所示进行制备。起始原料可从商业来源,通过使用已知的合成方法,以及使用美国专利号7,928,237中描述的方法获得,通过引用并入本文。通过与合适的金属有机试剂如格氏试剂,有机锂试剂,有机硼试剂,有机铈试剂或有机锌试剂,在溶剂如醚或四氢呋喃,或类似的非质子性溶剂中反应将酯I转化为酮IV。优选地,通过使用芳基锂试剂在溶剂如醚或四氢呋喃中进行该反应。在降低的温度下进行反应可能是有利的。式IV的酮也可通过式II的醛与合适的金属有机试剂进行反应后对得到的式III的醇与合适的氧化剂如戴斯-马丁氧化剂的试剂在惰性溶剂如二氯甲烷中氧化来进行制备。任选在溶剂中如二氧六环、二氯甲烷、乙醇或四氢呋喃中,在无水或水溶液条件下,通过与酸处理,如HCl、HBr、三氟乙酸,对甲苯磺酸或甲磺酸,优选HCl或三氟乙酸,从IV中脱去叔丁氧羰基保护基。优选地,使用含HCl的二氧六环,或含三氟乙酸的二氯甲烷进行该反应。在碱如N,N-二-异丙基乙胺或三乙胺存在下,通过与合适的取代的磺酰卤,如磺酰氯VI,在惰性溶剂如二氯甲烷,甲苯或四氢呋喃,优选二氯甲烷中处理,将胺V转化为式(1)化合物。可方便地进行原位磺化反应,无需分离胺V。式(1)化合物也可从式V的胺起经两步进行制备,开始通过胺V与卤代的磺酰氯VII反应得到如VIII(其中X代表卤素)所示的卤代磺酰胺衍生物。卤素取代基X可通过本领域技术人员已知的标准方法转化为取代基 R^2 。

[0125] 此外,式(1)化合物如图2所示进行制备。任选在溶剂如二氧六环、二氯甲烷、乙醇或四氢呋喃中,在无水或水溶液条件下,通过用酸处理,如HCl、HBr、三氟乙酸,对甲苯磺酸或甲磺酸,优选HCl或三氟乙酸,从I中脱去叔丁氧羰基保护基。优选地,使用含HCl的二氧六环,或含三氟乙酸的二氯甲烷进行该反应。按照式V的胺转化为式(1)的磺酰胺所描述的,将胺IX转化为式X磺酰胺。在惰性溶剂中如二氯甲烷、四氢呋喃、苯或甲苯,优选二氯甲烷,使用还原剂如DIBAL-H、 LiAlH_4 或RED-AL,优选DIBAL-H,将式X化合物中的酯基转化为式XI的醛基。使用两步法可方便地将X转化为XI,包括将酯还原成醇以及接着将醇氧化为式XI的醛。使用合适的步骤,如Swern反应,或氧化剂如戴斯-马丁氧化剂,在合适的溶剂中如二氯甲烷进行氧化反应。使用合适的金属有机试剂如格氏试剂,有机锂试剂,有机硼试剂,有机铈试剂或有机锌试剂将式XI的醛转化为式XII的醇。通过氧化将式XII的醇转化为式(1)的

酮。合适的氧化条件包括Swern反应,戴斯-马丁氧化剂的使用。此外,使用合适的金属有机试剂,优选芳基锂试剂,在合适的溶剂中,如醚或四氢呋喃,将式X的酯直接转化为式(1)的酮。

[0126] 式I化合物,其中J代表三唑和R²代表烷基,需要合成合适的三唑磺酰氯。本发明使用的三唑磺酰氯可通过本领域技术人员已知的合适方法进行制备,例如图3所描述的方法。图3中,alk代表烷基。使用本领域技术人员已知的任何合适条件将市售的三唑硫醇XIII转换为合适地受保护的硫醇,如苄硫基三唑XIV。优选地,硫醇XIII在合适的溶剂如乙醇中用苄溴处理。受保护的硫醇的烷基化,如苄硫醇XIV提供了三种区域异构体烷基吡唑XVa、XVb和XVc的混合物。产物确切的比例取决于烷基化反应所使用的条件。例如,在碳酸钾存在下,在N,N-二甲基甲酰胺中使用合适的烷基碘得到三唑XVa为主要产物。使用本领域技术人员已知的任何合适方法来确定烷基化三唑的立体化学性质。例如,可通过科学文献中信息的比较来确定立体化学性质,通过进行NOE实验,通过化学操作来提供已知结构的化合物,或通过经替代的明确的合成路线得到的样品比较。例如,图4所描述的合成路线专门提供了式XVc的三唑硫化物。图4中,alk代表烷基。

[0127] 使用本领域技术人员已知的任何合适方法将式XV的三唑转化为式XVI的磺酰氯。例如,可使用合适的氧化剂氧化断裂硫代苄基。使用N-氯代琥珀酰亚胺或氯气,在合适溶剂如醋酸中,提供式XVI的磺酰氯。

[0128] IV. 药物组合物

[0129] 在一些实施例中,本发明化合物提供包括本发明化合物和药学上可接受赋形剂的药物组合物。

[0130] A. 剂型

[0131] 本发明的组合物可以制备成各种口服,胃肠外和局部剂型。口服制剂包括适于患者摄取的片剂,丸剂,粉末,糖衣丸,胶囊,液体,锭剂,扁囊剂,凝胶,糖浆,浆液,悬浮液等。本发明组合物也可通过注射施用,即静脉内,肌内,皮内,皮下,十二指肠内,或腹膜内,本文所述组合物也通过吸入例如,鼻内施用。此外,本发明组合物也可透皮施用。本发明组合物也可通过眼内,阴道内,和直肠内途径,包括栓剂,吹入剂,粉剂和气雾剂给药(类固醇吸入剂的例子参见Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995)。相应地,本发明也提供了包括药学上可接受载体或赋形剂以及本发明化合物的药物组合物。

[0132] 为从本发明化合物制备药物组合物,药学上可接受载体可以为固体或液体。固体制剂包括粉剂,片剂,丸剂,胶囊,扁囊剂,栓剂和可分散颗粒。固体载体可以为一种或多种物质,其也可作为稀释剂,调味剂,粘合剂,防腐剂,片剂崩解剂或包封材料。有关制剂和给药的技术细节在科技和专利文献中有很好的描述,参见如最新版的《雷明顿药物科学》,马克出版社,伊斯顿,宾夕法尼亚州(“雷明顿”)。

[0133] 在粉剂中,载体为精细分散的固体,与精细分散的活性组分存在于混合物中。在片剂中,活性组分以适当比例与具有必要粘合性质的载体混合,并压实为需要的形状和大小。粉剂和片剂优选含有5%或10%至70%的本发明化合物。

[0134] 合适的固体赋形剂包括但不限于,碳酸镁;硬脂酸镁;滑石;果胶;糊精;淀粉;黄蓍胶;低熔点蜡;可可脂;碳水化合物;糖包括但不限于,乳糖,蔗糖,甘露醇或山梨糖醇,淀粉

来自玉米,小麦,水稻,马铃薯或其他植物;纤维素如甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,或羧甲基纤维素钠;树胶包括阿拉伯和黄蓍;以及蛋白,包括但不限于明胶和胶原。如果需要,可加入崩解剂或增溶剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮,琼脂,海藻酸或其盐,如藻酸钠。

[0135] 所提供的糖衣丸芯具有合适的包衣如浓缩的糖溶液,其还可以含有阿拉伯胶,滑石,聚乙烯吡咯烷酮,卡波姆凝胶,聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料及颜料加入到片剂或锭剂包衣中用于产品识别或活性化合物量(如剂量)的表征。本发明的药物制剂也可口服使用,例如,由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶制成的软的密封胶囊和如甘油或山梨糖醇的包衣。推入配合胶囊可含有本发明化合物与填充剂或粘合剂如乳糖或淀粉,润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁,和任选的稳定剂的混合。在软胶囊中,本发明化合物可溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油,液体石蜡,或存在或不存在稳定剂的液体聚乙二醇。

[0136] 为制备栓剂,首先将低熔点蜡,如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并将本发明化合物均匀地分散其中,如通过搅拌。然后将熔化的均匀混合物倒入适宜大小的模具中,使其冷却,并由此固化。

[0137] 液体形式制剂包括溶液,悬浮液和乳液,例如,水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,液体制剂可以在水性聚乙二醇溶液中配成溶液。

[0138] 适合口服使用的水溶液可通过将本发明化合物溶解在水中并加入适宜的所需的着色剂,调味剂,稳定剂和增稠剂来制备。适合口服使用的水性悬浮液可通过将精细分散的活性成分与粘性物质如天然或合成树胶,树脂,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,羟丙基甲基纤维素,藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄蓍树胶和阿拉伯树胶,分散剂或湿润剂如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂),环氧烷与脂肪酸(如,聚氧乙烯硬脂酸酯)的缩合产物,环氧乙烷与长链脂肪醇(如,十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇)的缩合产物,环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇(如,聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)的偏酯的缩合产物,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐(如,聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)的偏酯的缩合产物在水中分散来制备。水性悬浮液也可含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,如蔗糖,阿斯巴甜和糖精。制剂可因渗透压而调整。

[0139] 还包括在使用之前被转化为口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液,悬浮液和乳液。这些制剂除了活性成分可含有着色剂,调味剂,稳定剂,缓冲剂,人工和天然甜味剂,分散剂,增稠剂,增溶剂等。

[0140] 油状悬浮液可通过将本发明化合物悬浮在植物油中,如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油,或矿物油中如液体石蜡;或这些油的混合物中来配制。油状悬浮液可含有增稠剂,如蜂蜡,硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂如甘油,山梨糖醇或蔗糖以提供可口的口服制剂。这些制剂可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。可注射的油状载体的例子参见Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997。本发明的药物制剂也可是油包水的乳剂形式。油相可以是植物油或矿物油,如上所述,或这些油的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,如阿拉伯树胶和黄蓍树胶,天然存在的磷脂,如大豆卵磷脂,或衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,如山梨醇单油酸酯,以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯。乳液也可含有甜味剂和调味剂,如糖浆和酞剂的配方。这类制剂也可含有缓和剂,防腐剂,或着色剂。

[0141] 本发明组合物也可作为微球来递送,在体内缓慢释放。例如,微球可做成通过皮内注射含有药物的微球来给药的剂型,其在皮下缓慢释放(参见 Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; 可生物降解和可注射的凝胶剂型(参见如 Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); 或口服给药的微球(参见如 Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)。透皮和皮内途径都可提供数周或数月的持续递送。

[0142] 在另一个实施例中,本发明组合物可做成胃肠外给药的剂型,例如静脉(IV)给药或给药到体腔或器官内腔中。给药的剂型通常包括本发明组合物溶解在药学上可接受载体中的溶液。可使用的可接受载体和溶剂为水和林格溶液,等渗氯化钠。此外,无菌不挥发性油可通常用作溶剂或悬浮介质。出于该目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单或二甘油酯。此外,脂肪酸如油酸同样可用于注射剂的制备。这些溶液是无菌的,并且通常没有有害的物质。这些制剂可以通过常规的,已知的灭菌技术进行灭菌。该制剂可含有要求接近生理条件的药学上可接受的辅助物质,例如pH调节剂和缓冲剂,毒性调节剂,例如,乙酸钠,氯化钠,氯化钾,氯化钙,乳酸钠等。本发明组合物在这些制剂中的浓度可广泛变化,主要基于流体体积,粘度,体重等按照特定的给药模式和患者需求进行选择。对于IV给药,制剂可以是无菌注射制剂,如无菌注射的水性或油性悬浮液。该悬浮液可按照已知技术使用那些合适的分散或湿润剂以及悬浮剂进行配制。无菌可注射制剂还可在非毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂,如1,3-丁二醇溶液中为无菌注射溶液或悬浮液。

[0143] 在另一个实施例中,本发明组合物制剂可通过使用与细胞膜融合或被吞噬的脂质体进行递送,例如采用附着到脂质体的配体,或直接附着到结合于细胞表面膜蛋白受体而导致内吞的寡核苷酸的配体。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面带有特定靶细胞的配体,或以其它方式优先指向特定器官时,本发明组合物可被集中输送到体内靶细胞。(参见如 Al-Muhammed, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989)。

[0144] 基于脂质的药物递送系统包括脂质溶液,脂质乳剂,脂质分散液,自乳化药物递送系统(SED DS)和自微乳化药物递送系统(SMED DS)。特别地是,SED DS和SMED DS是能够在水性介质中自发地分散并形成细化的乳液(SED DS)或微乳液(SMED DS)的脂类,表面活性剂和助表面活性剂的各向同性的混合物。用于本发明制剂的脂类包括任何天然或合成的脂类,包括但不限于,芝麻油,橄榄油,蓖麻油,花生油,脂肪酸酯,甘油酯, Labrafil[®], Labrasol[®], Cremophor[®], Solutol[®], Tween[®],

[0145] Capryol[®], Capmul[®], Captex[®], and Peceol[®]。

[0146] B. 给药

[0147] 本发明的化合物和组合物可通过任何合适的方式,包括口服,非肠道和局部方法来递送。通过局部途径的透皮给药方法可配制成涂抹棒,溶液,悬浮液,乳液,凝胶,霜剂,软膏剂,糊剂,胶冻剂,涂料,粉末和气雾剂。

[0148] 药物制剂优选为单位剂量形式。在这样的形式中,该制剂被细分为含有适量的本发明化合物和组合物的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂,包装含有分离的制剂量,如包装的片剂,胶囊以及小瓶或安瓿中的粉剂。单位剂量形式还可以是胶囊,片剂,扁囊剂或锭剂本身,或者它可以是任何这些包装形式的合适数量。

[0149] 本发明化合物和组合物可与其他试剂共同给药。共同给药包括在施用其他试剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、或24小时内施用本发明的化合物或组合物。共同给药还包括同时,大致同时(例如,在各自给药约1,5,10,15,20,或30分钟内),或按顺序依次给药。此外,本发明化合物和组合物可各自每天一次给药,或每天两次,三次或更多次给药,以提供每天优选的剂量水平。

[0150] 在一些实施例中,共同给药可通过共制剂来完成,例如制备包括本发明化合物和组合物及其他任何试剂的单一药物组合物。此外,不同的组分可分别制成制剂。

[0151] 本发明化合物和组合物和其他任何试剂可以任意合适的量存在,并且可依赖于各种因素,包括但不限于,受试者的体重和年龄,疾病情况等。合适的剂量范围包括约0.1mg至约10,000毫克,或约1mg至约1000mg,或约10mg至约750mg,或约25mg到约500mg,或约50mg到约250mg。合适的剂量还包括约1mg、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000mg。

[0152] 组合物还可包括其他相容的治疗剂。本文所述的化合物可与已知用于调节糖皮质激素受体的其它活性试剂,或与单独没有效果但可能有助于活性试剂效果的辅助试剂相互组合使用。

[0153] V. 调节糖皮质激素受体和治疗疾病的方法

[0154] 在一些实施例中,本发明提供了一种调节糖皮质激素受体的方法,包括将糖皮质激素受体和本发明化合物相接触,从而调节糖皮质激素受体。

[0155] 在一些实施例中,本发明提供了一种通过拮抗糖皮质激素受体治疗疾病的方法,包括对因此需要的患者施用治疗有效量的本发明化合物,从而治疗疾病。

[0156] 在一些实施例中,本发明提供了通过拮抗糖皮质激素受体治疗疾病的方法,该方法包括对需要进行治疗的患者施用有效量的本发明化合物,从而治疗疾病。

[0157] 在一个示例性实施例中,GR调节剂是GR活性的拮抗剂(本文中也被称为“糖皮质激素受体拮抗剂”)。如本文所用,糖皮质激素受体拮抗剂是指部分或完全抑制(拮抗)糖皮质激素受体(GR)激动剂(例如皮质醇和合成的或天然的皮质醇类似物)对GR的结合,从而抑制任何与GR与激动剂结合相关的生物学响应的任何组合物或化合物。

[0158] 在一个相关实施例中,GR调节剂是一种特异性糖皮质激素受体拮抗剂。如本文所用,一种特异性糖皮质激素受体拮抗剂是指通过优先结合GR而非另一核受体(NR)来抑制任何GR与激动剂结合相关的生物学响应的组合物或化合物。在一些实施例中,特异性糖皮质激素受体拮抗剂优先与GR而不是与盐皮质激素受体(MR)或孕激素受体(PR)结合。在一个示例性实施例中,特异性糖皮质激素受体拮抗剂优先与GR而不是与盐皮质激素受体(MR)结合。在另一个示例性实施例中,特异性糖皮质激素受体拮抗剂优先与GR而不是与孕激素受体(PR)结合。

[0159] 在一个相关实施例中,与GR结合的特异性糖皮质激素受体拮抗剂的缔合常数(K_d)比其他核受体的 K_d 至少小10倍。在另一个实施例中,与GR结合的特异性糖皮质激素受体拮抗剂的缔合常数(K_d)比其他核受体的 K_d 至少小100倍。在另一个实施例中,与GR结合的特异性糖皮质激素受体拮抗剂的缔合常数(K_d)比其他核受体的 K_d 至少小1000倍。

[0160] 适合用于本发明的疾病或病症的实例包括但不限于,肥胖,糖尿病,心血管疾病,高血压,X综合征,抑郁症,焦虑,青光眼,人类免疫缺陷病毒(HIV)或获得性免疫缺陷综合症

(AIDS), 神经变性, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 亨廷顿病, 认知增强, 库欣综合征, 阿狄森病, 骨质疏松症, 虚弱, 肌肉虚弱, 炎症疾病, 骨关节炎, 类风湿关节炎, 哮喘和鼻炎, 肾上腺功能相关的疾病, 病毒感染, 免疫缺陷, 免疫调节, 自身免疫性疾病, 过敏症, 伤口愈合, 强迫行为, 多药耐药性, 成瘾, 精神病, 厌食, 恶病质, 创伤后应激障碍, 手术后的骨骨折, 医疗分解代谢, 主要精神病性抑郁症, 轻度认知障碍, 精神病, 痴呆症, 高血糖症, 中心性浆液性视网膜病, 酒精依赖, 应激障碍, 抗精神病药诱导的体重增加, 谵妄, 抑郁症患者的认知损伤, 在个体的认知恶化与唐氏综合征, 精神病与 α 干扰素治疗, 慢性疼痛, 相关的疼痛有关的胃食管反流病, 产后精神病, 产后抑郁症, 早产儿神经障碍, 偏头痛, 和癌症, 例如卵巢癌, 乳腺癌和前列腺癌。在一些实施方案中, 紊乱或病症可以是主要精神病性抑郁症, 应激障碍或抗精神病药诱导的体重增加。在其他实施方案中, 紊乱或病症可以是库欣综合征。

[0161] A. 结合试验

[0162] 本发明的GR调节剂可在各类试验中进行结合活性的测试。例如, 与GR配体, 如地塞米松竞争结合糖皮质激素受体能力的筛选, 本领域技术人员将意识到有多种方法进行这样竞争性结合试验。在一些实施例中, GR与标记的GR配体预孵育, 然后与受试化合物接触。这种类型的竞争性结合试验也可以在本文中作为结合替代试验。与GR结合的配体数量的变更(例如, 减少)表明该分子是一种潜在的GR调节剂。此外, 受试化合物与GR的结合能直接与标记的受试化合物一起测定。后一种类型的试验被称为直接结合试验。

[0163] 直接结合试验和竞争性结合试验都可用于各种不同形式。这些形式可与那些用于免疫试验和受体结合试验的形式相类似。包括竞争性结合试验和直接结合试验在内的结合试验不同形式的描述参见《基础和临床免疫学》“Basic and Clinical Immunology”第7版(D.Stites和A.Terr编)1991; Enzyme Immunoassay, E.T.Maggio, 编, CRC出版社, 伯克莱屯, 佛罗里达(1980); 和“酶免疫测定的实践与原理(Practice and Theory of Enzyme Immunoassays)”P.Tijssen, 《生物活性和分子生物学的实验室技术》(Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology), ESB出版社(Elsevier Science Publishers B.V.)阿姆斯特丹(1985), 各类试验通过引用并入本文。

[0164] 例如, 在固相竞争性结合试验中, 样品化合物可与标记的分析物竞争与固体表面结合的结合试剂上的特异性结合位点。在该类型形式中, 标记的分析物可以是GR配体, 结合试剂可以是与固相结合GR。此外, 标记的分析物可以是标记的GR, 结合试剂可以是固相GR配体。结合于捕获试剂的标记分析物的浓度与结合试验中受试化合物竞争能力成反比。

[0165] 此外, 竞争性结合试验可在液相中进行, 任何各种本领域已知的技术可用于将结合的标记蛋白从未结合的标记蛋白中分离。例如, 已开发了几种区分结合配体和过量的结合配体或区分结合的受试化合物和过量未结合的受试化合物的步骤。这些步骤包括通过在蔗糖梯度, 凝胶电泳或凝胶等电聚焦中的沉积来识别结合的复合物; 受体-配体复合物与鱼精蛋白硫酸盐的沉淀或羟基磷灰石上的吸附; 以及通过在葡聚糖被覆活性炭(DCC)上的吸附或与固定抗体结合来去除未结合的化合物或配体。分离后确定结合配体或受试化合物的量。

[0166] 此外, 可进行均一的结合试验而无需分离步骤。例如, 可通过将GR与其配体或受试化合物结合来改变GR上的标记。这种在标记的GR中的改变导致标记发出的信号的减少或增加, 因此结合试验结束时的标记测定允许对结合状态的GR测量或定量。各类广泛的标记可

被使用。组分可通过任一种方法来标记。可用的放射性标记包括那些加入 ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、或 ^{32}P 的标记。可用的非放射性标记包括那些加入荧光团,化学发光剂,磷光剂,电化学发光剂等的标记。荧光剂在用于检测蛋白质结构变化,如荧光各向异性和/或荧光偏振的分析技术中特别有用。标记的选择取决于所需的灵敏度,与化合物结合的容易度,稳定性要求,和可用的仪器。对于可用的各种标记或信号产生系统的综述参见美国专利号4,391,904,其通过引用为所有目的而以其整体并入本文。标记可通过本领域已知的方法直接或间接地连接到试验所需组分上。

[0167] 高通量筛选方法可用于测试大量潜在的调节剂化合物。将这种“化合物库”在一个或多个试验中进行筛选,如本文所述,以确定那些显示出所需特征活性的库中成员(特定化学物质或亚类)。化学库的制备和筛选是本领域所公知的。化学库的制备装置是市购的(参见如357MPS,390MPS,高等化学技术公司-Advanced Chem Tech,路易斯维尔肯塔基州,Symphony,瑞宁公司-Rainin,沃本,马萨诸塞州,433A应用生物系统公司-Applied Biosystems,福斯特城,加利福尼亚州,9050Plus,密理博公司-Millipore,贝德福德,马萨诸塞州)。

[0168] B. 基于细胞的试验

[0169] 基于细胞的试验包括含有GR的整个细胞或细胞组分以测定本发明化合物对GR结合或调节活性。根据本发明的方法,可使用的示例性细胞类型包括,例如,任何哺乳动物细胞,包括粒细胞,如中性粒细胞,单核细胞,巨噬细胞,嗜酸粒细胞,嗜碱粒细胞,肥大细胞和淋巴细胞,如T细胞和B细胞,白血病,伯基特淋巴瘤,肿瘤细胞(包括小鼠乳腺肿瘤病毒的细胞),内皮细胞,成纤维细胞,心肌细胞,肌细胞,乳腺肿瘤细胞,卵巢癌,子宫颈癌,成胶质细胞瘤,肝细胞,肾细胞和神经元细胞,以及真菌细胞,包括酵母。细胞可以是原代细胞或肿瘤细胞或其它类型的永生细胞系。当然,GR能够在不表达内源性GR的细胞中表达。

[0170] 在一些情况下,GR片段以及蛋白融合可用于筛选。当需要与GR配体竞争结合分子时,所用的GR片段为能够结合配体(例如,地塞米松)的片段。此外,GR的任意片段可用作确定结合GR分子的靶点。GR片段可包括任意片段,如至少20、30、40、50个氨基酸到含有整个GR独缺一个氨基酸的蛋白。

[0171] 在一些实施例中,由GR激活触发的信号被用于确定GR调节剂。GR活动信号可通过多种方法测定。例如,可监测下游分子事件以测定信号传导活动。下游事件包括那些作为GR受体刺激结果而发生的活动或表现。在未改变细胞中转录激活和拮抗的功能评价中有用的示例性下游事件包括若干糖皮质激素反应元件(GRE)依赖的基因(PEPCK,酪氨酸氨基转移酶,芳香酶)的上调。此外,可使用GR活化易感的特定细胞类型,如成骨细胞中被糖皮质激素下调的骨钙素表达;表现出糖皮质激素介导的PEPCK和葡萄糖-6-磷酸(G-6-Pase)上调的原代肝细胞。GRE介导的基因表达也在已知GRE调控序列(例如,小鼠乳腺肿瘤病毒启动子(MMTV)转染报告基因构建体的上游)转染的细胞系中表现出来。有用的报告基因构建体的例子包括萤光素酶(luc),碱性磷酸酶(ALP)和氯霉素乙酰转移酶(CAT)。转录抑制的功能评价可以在例如单核细胞或人皮肤成纤维细胞的细胞系中进行。有用的功能试验包括那些测量IL-1 β 刺激IL-6表达;胶原酶的下调,环氧合酶-2和各种趋化因子(MCP-1,RANTES),LPS刺激细胞因子释放,如TNF α ,或由转染细胞系中的NF κ B或AP-1转录因子调节的基因表达的试验。

[0172] 通常,在全细胞试验中被测试的化合物也在细胞毒性试验中被测试。细胞毒性试验被用来确定感知调节作用在多大程度上是因为非GR结合细胞效应。在一个示例性实施例中,细胞毒性试验包括将组成性活性细胞与受试化合物接触。细胞活性的任何降低表明细胞毒性效应。

[0173] C. 特异性

[0174] 本发明化合物可接受特异性试验(本文也称为选择性试验)。通常,特异性试验包括测试在体外或在基于细胞的试验中结合GR的化合物对非GR蛋白的结合程度。选择性试验可在如上所述的体外或在基于细胞的系统中进行。可对任意合适的非GR蛋白进行结合测试,包括抗体,受体,酶等。在一个示例性实施例中,非GR结合蛋白为细胞表面受体或核受体。在另一个示例性实施例中,非GR结合蛋白为类固醇受体,如雌激素受体,孕酮受体,雄激素受体和盐皮质激素受体。

[0175] 本文中使用的术语和表达被用作描述的术语而非限制,并且在使用这样的术语和表达时无意排除所显示和描述的特征的等同物,或特征的一部分,应认识到在请求保护的本发明的范围内各种修改是可能的。此外,本发明的任何实施例中的任意一个或多个特征可与本发明任何其他实施例中的任意一个或多个其他特征相组合,而不脱离本发明的范围。例如,GR调节剂化合物的特征同样适用于本文描述的治疗疾病状态的方法和/或药物组合。所有本文引用的出版物,专利和专利申请在此为所有目的通过引用以其整体并入本文。

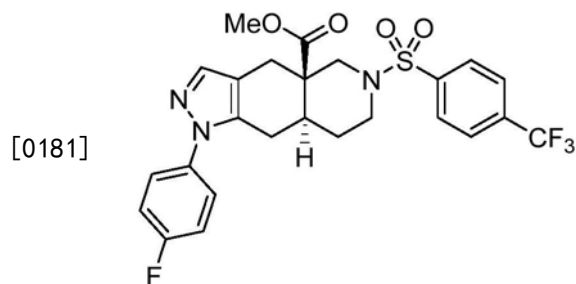
[0176] VI. 实施例

[0177] 使用CambridgeSoft ChemDraw命名包,根据标准IUPAC命名法命名结构。

[0178] 在室温下使用Bruker Avance III光谱仪(400MHz)记录¹H NMR谱。

[0179] 按如下操作质谱(LCMS)实验以确定保留时间和相关质子离子:使用Agilent Infinity 1260LC 6120四极质谱仪进行实验,其带有正负离子电喷雾和使用Agilent Zorbax Extend C18,快速解析HT 1.8micron C18 30x 4.6毫米柱和2.5毫升/分钟流速,,在254nm作ELS/UV检测。初始溶剂系统为含0.1%甲酸的95%水(溶剂A)和含0.1%甲酸的5%乙腈(溶剂B),在接下来的3.0分钟多增加至5%溶剂A和95%溶剂B,然后增加流速至4.5毫升/分钟,并在95%B保持0.5分钟。超过0.1分钟梯度回到95%A和5%B和3.5毫升/分钟,并在该条件下保持0.3分钟;最后0.1分钟回到初始的起始条件,95%A 5%B 2.5毫升/分钟。

[0180] 中间体1A. (4aR,8aS) 1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-羧酸甲酯

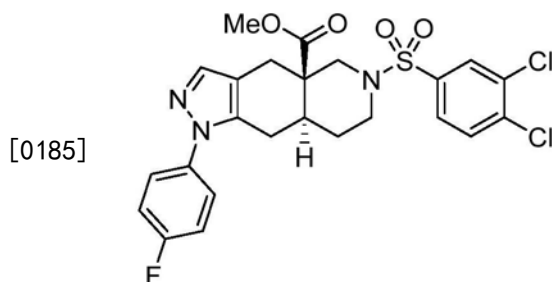


[0182] 将(4aR,8aS) 4a-甲基1-(4-氟苯基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a,6(4H)-6-二羧酸叔丁酯(WO 2005087769;0.35g,0.815mmol)的HCl(4M,二氧六环

溶液中) (4.07ml, 16.30mmol) 溶液在室温下搅拌1小时, 然后蒸发溶剂得到白色固体。将该物质在二氯甲烷(10ml)中溶解, 先后加入N,N-二异丙基乙胺(0.712ml, 4.07mmol), 4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯(0.239g, 0.978mmol)。反应混合物室温搅拌4天, 将粗产品经过硅胶柱色谱法(梯度: 含20-40%乙酸乙酯的异己烷)纯化, 蒸发溶剂得到无色胶状物(4aR, 8aS) 1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡唑并[3, 4-g]异喹啉-4a-羧酸甲酯(0.38g), LCMS: RT2.66分钟, m+H=538.0。

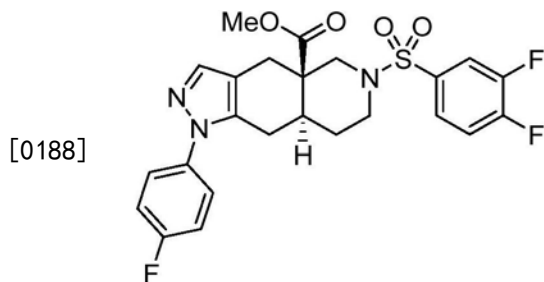
[0183] 下列中间体从合适起始原料经相似方法制备得到:

[0184] 中间体1B. (4aR, 8aS) 6-((3, 4-二氯苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡唑并[3, 4-g]异喹啉-4a-羧酸甲酯



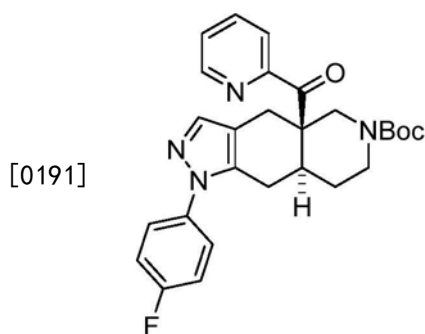
[0186] LCMS: RT 3.12分钟, m+H=538.1/540.1

[0187] 中间体1C. (4aR, 8aS) 6-((3, 4-二氟苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡唑并[3, 4-g]异喹啉-4a-羧酸甲酯



[0189] LCMS: RT 2.80分钟, m+H=506.0.

[0190] 中间体2A. (4aR, 8aS) 1-(4-氟苯基)-4a-吡啶甲酰基-4a, 5, 7, 8, 8a, 9-六氢-1H-吡唑并[3, 4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯

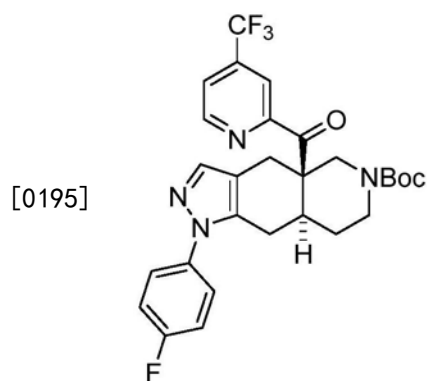


[0192] -78℃下, 将2-溴吡啶(0.690ml, 7.10mmol)的干燥四氢呋喃(5ml)加入干燥四氢呋喃(3ml)配制的丁基锂(2.5M己烷中)(2.91ml, 7.28mmol)中。反应混合物在-78℃下搅拌45分钟。滴加(4aR, 8aS) 4a-甲基-1-(4-氟苯基)-4a, 5, 7, 8, 8a, 9-六氢-1H-吡唑并[3, 4-g]异喹啉-4a, 6(4H)-6-二羧酸叔丁酯(1.0g, 2.328mmol)的干燥四氢呋喃(8ml)溶液, 反应混合物

在-78℃下搅拌45分钟。加入水(10ml),反应混合物在室温下搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(2x 10ml)萃取。合并的有机相经盐水(10ml)洗涤并干燥(硫酸镁),除去溶剂得棕色油状物。粗产品经硅胶柱色谱法(梯度:含10-70%乙酸乙酯的异己烷)纯化得到淡黄色固体(4aR,8aS) 1-(4-氟苯基)-4a-吡啶甲酰基-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯(766mg),LCMS:RT2.70分钟,m+H=477。

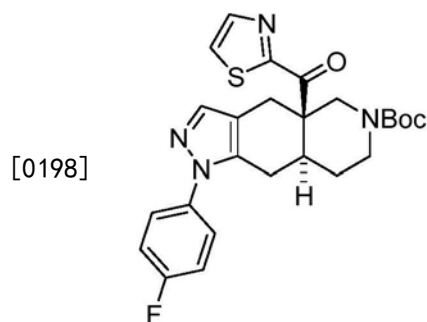
[0193] 下列中间体从合适起始原料经相似方法制备得到:

[0194] 中间体2B. (4aR,8aS) 1-(4-氟苯基)-4a-(4-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯



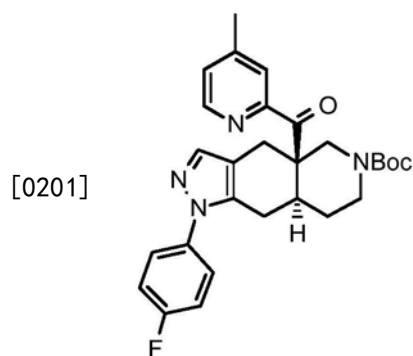
[0196] LCMS:RT 2.88分钟,m+H=545.3.

[0197] 中间体2C. (4aR,8aS) 1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-2-羰基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯



[0199] 使用乙醚为溶剂替换四氢呋喃。LCMS:RT 2.67分钟,m+H=482.9.

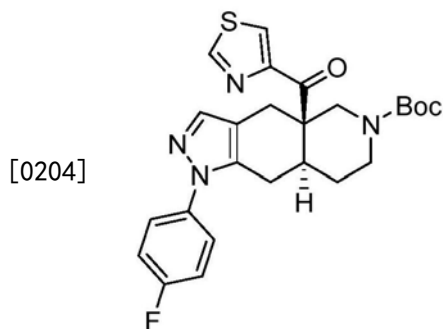
[0200] 中间体2D. (R) 1-(4-氟苯基)-4a-(4-甲基吡啶甲酰基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯



[0202] LCMS:RT 2.77分钟,m+H=491.3.

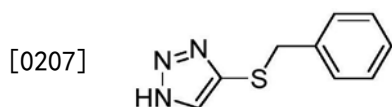
[0203] 中间体2E. (R) 1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-5-羰基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯

并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯



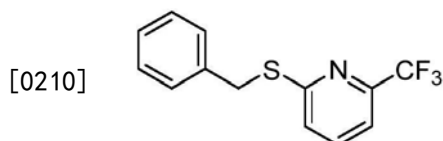
[0205] 使用乙醚为溶剂替换四氢呋喃。LCMS:RT 2.51分钟, $m+H=483.2$.

[0206] 中间体3A.4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑



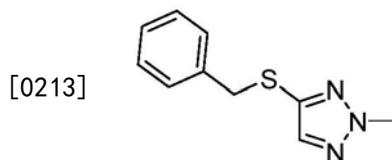
[0208] 在0℃下,向1H-1,2,3-三唑-4-硫醇钠(12.2g, 99mmol)的乙醇(100ml)溶液中滴加苄溴(11.79ml, 99mmol)。反应混合物升至室温并搅拌20分钟。反应混合物经乙酸乙酯(100ml)稀释,经水(100ml)和盐水(100ml)洗涤,并干燥(硫酸钠)。除去溶剂得到白色固体4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(16.9g), LCMS:RT 1.66分钟, $m+H=191$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.72 (1H, v br s), 7.47 (1H, s), 7.30-7.21 (5H, m), 4.12 (2H, s)。

[0209] 中间体3B.2-(苄硫基)-6-(三氟甲基)吡啶



[0211] 在0℃下向氢化钠(0.170g, 4.24mmol)的四氢呋喃(10ml)悬浮液中滴加苄基硫醇(0.338ml, 2.88mmol)。反应混合物在0℃下搅拌15分钟,然后滴加2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(0.365ml, 3.03mmol)。反应混合物在0℃下搅拌30分钟。小心地加入甲醇(1ml),反应混合物在0℃下再搅拌10分钟,然后加入水(5ml)和二氯甲烷(10ml)。使用相分离滤筒(phase separator cartridge)得到有机相,然后真空浓缩得无色油状物2-(苄硫基)-6-(三氟甲基)吡啶(538mg)。LCMS:RT 2.80分钟, $m+H=270.1$ 。

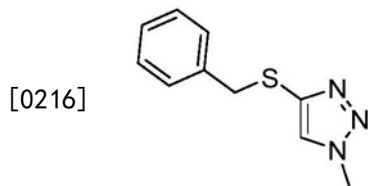
[0212] 中间体4A.4-(苄硫基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑



[0214] 在0℃下,向4-(苄硫基)-1H-1,2,3-三唑(3.7g, 19.35mmol)和碳酸钾(5.88g, 42.6mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(40ml)的混合物中滴加碘甲烷(2.409ml, 38.7mmol)。反应混合物然后升温至室温并搅拌1小时。加入水(40ml)和乙酸乙酯(40ml),分离各相。有机相用水(2x 40ml),盐水(40ml)洗涤,并干燥(硫酸钠),除去溶剂得到黄色油状物。粗产品经硅胶柱色谱法(梯度:含0-100%乙酸乙酯的异己烷)纯化得到作为多数的4-(苄硫基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(1.61g)和第一次洗脱的区域异构体产物,为无色油状,LCMS:RT 2.05分

钟, $m+H=206$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.68 (1H, s), 7.35-7.19 (5H, m), 4.18 (2H, s), 4.11 (3H, s).

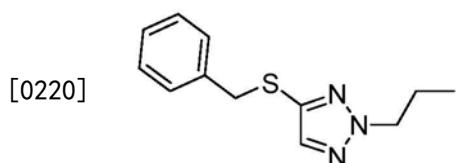
[0215] 中间体4B.4-(苄硫基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



[0217] 从上述反应中得到作为第三次洗脱的区域异构体产物的淡黄色油状物 (883mg)。LCMS: RT 1.68分钟, $m+H=206$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.02 (1H, s), 7.34-7.19 (5H, m), 4.12 (2H, s), 4.00 (3H, s).

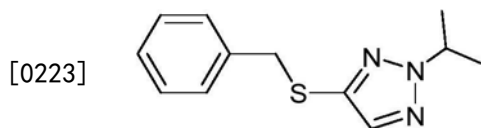
[0218] 下列中间体从合适起始原料经相似方法制备得到:

[0219] 中间体4C.4-(苄硫基)-2-丙基-2H-1,2,3-三唑



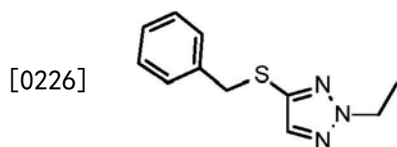
[0221] 得到作为多数的第一次洗脱的区域异构体产物。LCMS: RT 2.36分钟, $m+H=234.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.69 (1H, s), 7.28-7.27 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 4.32 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.18 (2H, s), 1.83 (2H, 六重峰, $J=7.0$ Hz), 0.78 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

[0222] 中间体4D.4-(苄硫基)-2-异丙基-2H-1,2,3-三唑



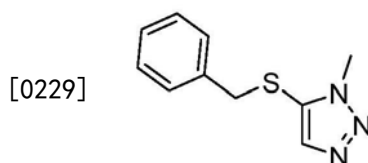
[0224] 得到作为多数的第一次洗脱的区域异构体产物。LCMS: RT 2.41分钟, $m+H=234$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.67 (1H, s), 7.31-7.21 (5H, m), 4.76 (1H, 九重峰, $J=6.7$ Hz), 4.17 (2H, s), 1.44 (6H, d, $J=6.7$ Hz).

[0225] 中间体4E.4-(苄硫基)-2-乙基-2H-1,2,3-三唑



[0227] 得到作为多数的第一次洗脱的区域异构体产物。LCMS: RT 2.24分钟, $m+H=220$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.69 (1H, s), 7.32-7.21 (5H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.18 (2H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

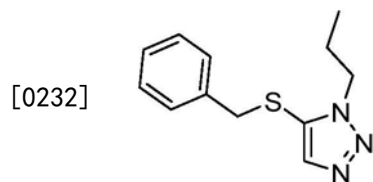
[0228] 中间体4F.4-(苄硫基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



[0230] 得到作为少数的第二次洗脱的区域异构体产物。LCMS: RT 1.79分钟, $m+H=206$; 1H

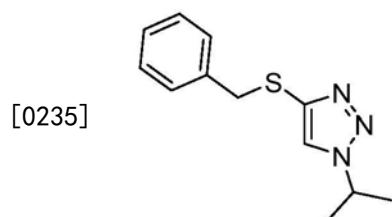
NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.71 (1H, s) , 7.36-7.23 (3H, m) , 7.22-7.14 (2H, m) , 4.09 (2H, s) , 3.73 (3H, s) .

[0231] 中间体4G.1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰氯



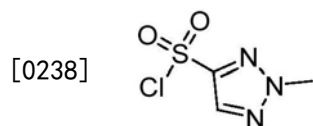
[0233] 得到作为少数的第二次洗脱的区域异构体产物。LCMS:RT 2.08分钟, $m+H=234.2$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.74 (1H, s) , 7.38-7.12 (5H, m) , 4.13 (2H, s) , 4.06 (2H, t, J=7.0Hz) , 1.66 (2H, 六重峰, J=7.0Hz) , 0.74 (3H, t, J=7.0Hz) .

[0234] 中间体4H.4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑



[0236] 得到作为少数的第三次洗脱的区域异构体产物。LCMS:RT 1.99分钟, $m+H=234$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.10 (1H, s) , 7.30-7.18 (5H, m) , 4.76 (1H, 九重峰, J=6.7Hz) , 4.10 (2H, s) , 1.43 (6H, d, J=6.7Hz) .

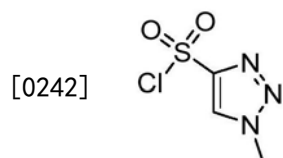
[0237] 中间体5A.2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



[0239] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (3.38g, 25.3mmol) 加入到4-(苄硫基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑 (1.3g, 6.33mmol) 的醋酸 (32ml) 和水 (16ml) 的溶液中, 得到的反应混合物室温下搅拌1小时。加水 (40ml) , 混合物用乙酸乙酯 (40ml) 萃取。有机相经饱和碳酸氢钠水溶液 (40ml) , 盐水 (40ml) 洗涤, 并干燥 (硫酸镁) , 除去溶剂得到淡黄色油状物2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯 (1.35g) 。LCMS (淬入吗啉) :RT 1.09分钟, $m+H+吗啉-C1=233.1$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.11 (1H, s) , 4.36 (3H, s) .

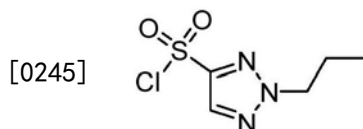
[0240] 下列中间体从合适起始原料经相似方法制备得到:

[0241] 中间体5B.1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



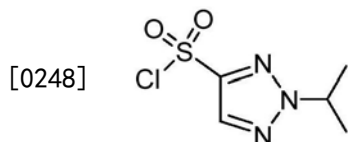
[0243] LCMS (淬入吗啉) :RT 0.86分钟, $m+H+吗啉-C1=233.1$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.22 (1H, s) , 4.25 (3H, s) .

[0244] 中间体5C.2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



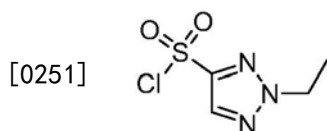
[0246] LCMS (淬入吗啉): RT 1.62分钟, m+H+吗啉-C1=261.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.11 (1H, s), 4.53 (2H, t, J=7.1Hz), 2.08 (2H, 六重峰, J=7.1Hz), 0.98 (3H, t, J=7.1Hz).

[0247] 中间体5D.2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



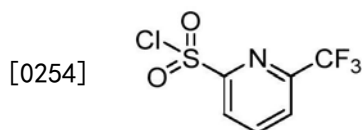
[0249] LCMS (淬入吗啉): RT 1.64分钟, m+H+吗啉-C1=261; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.62 (1H, s), 4.76 (1H, 九重峰, J=6.7Hz), 1.46 (6H, d, J=6.7Hz).

[0250] 中间体5E.2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



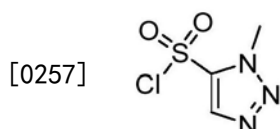
[0252] LCMS (淬入吗啉): RT 1.37分钟, m+H+吗啉-C1=247; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.11 (1H, s), 4.62 (2H, q, J=7.4Hz), 1.66 (3H, t, J=7.4Hz).

[0253] 中间体5F.6-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰氯



[0255] LCMS (淬入吗啉): RT 1.84分钟, m+H+吗啉-C1=297.1.

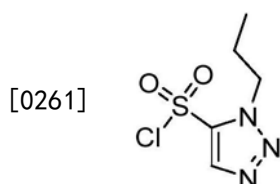
[0256] 中间体5G.1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰氯



[0258] 在0℃下,将氯气在4-(苄硫基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(200mg, 0.974mmol)的二氯甲烷(15ml)和水(3ml)的溶液中鼓泡2分钟。反应混合物然后在0℃下再搅拌5分钟。加入水(10ml),混合物经二氯甲烷(10ml)萃取。有机相经硫酸镁干燥,过滤并真空下浓缩得到无色油状物1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰氯(317mg)。LCMS(淬入吗啉): RT 1.17分钟, m+H+吗啉-C1=233.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.27 (1H, s), 4.40 (3H, s).

[0259] 下列中间体从合适起始原料经相似方法制备得到:

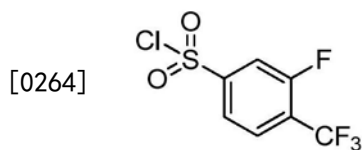
[0260] 中间体5H.1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-磺酰氯



[0262] LCMS (淬入吗啉): RT 1.58分钟, m+H+吗啉-C1=261.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ

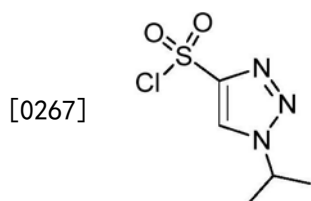
8.27 (1H, s), 4.68-4.64 (2H, m), 2.12 (2H, 六重峰, $J=7.1\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

[0263] 中间体5I.3-氟-4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯



[0265] 将3-氟-4-(三氟甲基)苯胺 (5g, 27.9mmol) 溶解于乙腈 (10ml) 中, 冷却至 0°C , 经四氟硼酸 (48% 溶液, 6.49ml, 41.9mmol) 和亚硝酸叔丁酯 (4.98ml, 41.9mmol) 处理。反应混合物在 0°C 下保持1小时。同时在 0°C 下, 氯化亚铜 (4.15g, 41.9mmol) 的乙腈 (40ml) 悬浊液通过将二氧化硫气体鼓入悬浊液30分钟并激烈搅拌而使悬浊液饱和。当1小时后重氮化反应完成, 将该反应液滴加到氯化亚铜的悬浊液中, 导致气体剧烈放出。反应混合物升至室温, 搅拌1小时。将反应混合物倾倒在100ml冰/水浆液中。加入乙醚 (150ml), 形成沉淀, 通过过滤除去沉淀。滤液经水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 真空下浓缩得橙色油状物3-氟-4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯 (6.62g)。LCMS (淬入吗啉): RT 2.25分钟, $m+H+$ 吗啉- $\text{Cl}=314.1$.

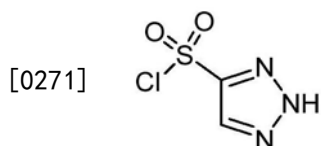
[0266] 中间体5J.1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



[0268] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (0.458g, 3.43mmol) 加入到4-(苄硫基)-1-异丙基-1H-1,2,3-三唑 (0.20g, 0.857mmol) 的醋酸 (6ml) 和水 (3ml) 溶液中, 得到的混合物在室温搅拌1小时。加入水 (8ml), 混合物用乙酸乙酯 (8ml) 萃取。有机相经饱和碳酸氢钠水溶液 (8ml), 盐水 (8ml) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 除去溶剂得无色油状物1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯 (311mg)。LCMS (淬入吗啉): RT 1.47分钟, $m+H+$ 吗啉- $\text{Cl}=261$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.26 (1H, s), 4.95 (1H, 九重峰, $J=6.7\text{Hz}$), 1.68 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

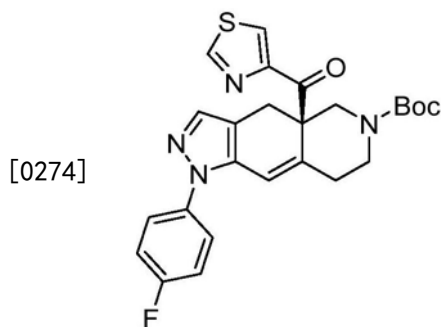
[0269] 下列中间体从合适起始原料经相似方法制备得到:

[0270] 中间体5K.2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯



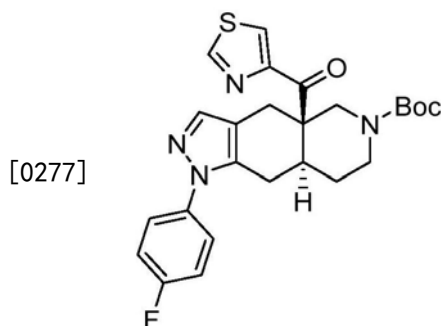
[0272] LCMS (淬入吗啉): RT 1.64分钟, $m+H+$ 吗啉- $\text{Cl}=219.1$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.06 (1H, br s), 8.31 (1H, s).

[0273] 中间体6A. (R) 1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-4-羰基)-4a,5,7,8-四氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯



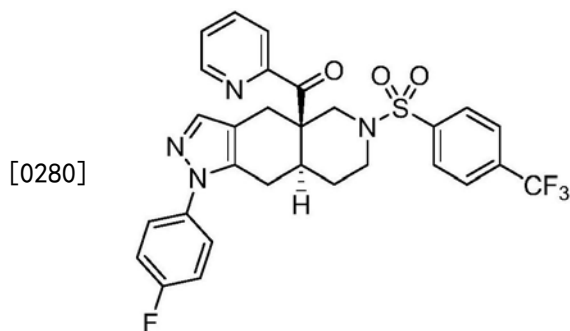
[0275] 在0℃下将4-溴-2-(三甲基硅基)噻唑(3.00g,12.70mmol)的干燥乙醚(3mL)加入异丙基氯化镁2M的四氢呋喃(6.35mL,12.70mmol)的干燥乙醚(16mL)溶液。形成的悬浊液在0℃下搅拌50分钟。在0℃下将(R) 4a-甲基1-(4-氟苯基)-4a,5,7,8-四氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a,6(4H)-6-二羧酸叔丁酯(1.81g,4.23mmol)的干燥乙醚:四氢呋喃(4:1;总体积15mL)溶液滴加到悬浊液中,反应混合物在室温搅拌3.5小时。加入水(50mL),反应混合物在室温搅拌10分钟。水层用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。合并的有机萃取相用盐水(50mL)洗涤,硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩得到橙色油状物。粗产品橙色油状物用乙腈(30mL)和1M HCl(4.2mL)稀释,室温搅拌45分钟。反应用乙酸乙酯(100mL)稀释并依次经盐水(50mL),饱和碳酸氢钠水溶液溶液(50mL),盐水(50mL)洗涤。有机层经硫酸镁干燥,真空下浓缩得到橙色油状物。粗产品经硅胶柱色谱法(梯度:含0-45%乙酸乙酯的异己烷)纯化得到淡黄色泡沫状固体(R) 1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-4-羰基)-4a,5,7,8-四氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯(932mg)。LCMS(Method F,ES-API):RT 2.55分钟,m+H=481.0。

[0276] 中间体7A. (4aR,8aS) 1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-4-羰基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯



[0278] 将(R) 1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-4-羰基)-4a,5,7,8-四氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯(420mg,0.874mmol)的甲醇(40mL)溶液在H-Cube(10%钯/碳,30x 4mm,全氢气,55℃,1mL/分钟)中进行氢化。除去溶剂得到橙色固体(4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-4a-(噻唑-4-羰基)-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯(385mg)。LCMS(方法F,ES-API):RT 2.51分钟,m+H=483.2。

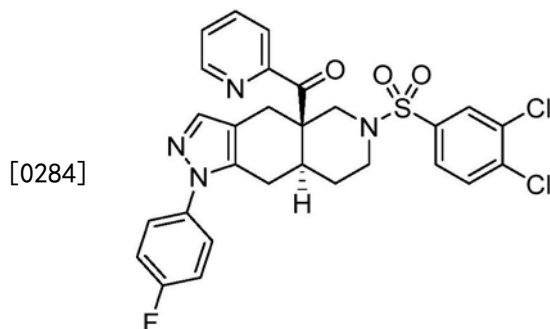
[0279] 实施例1A. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0281] 将2-溴吡啶(0.109ml,1.116mmol)的干燥四氢呋喃(2ml)溶液加入丁基锂(2.5M己烷中)(0.417ml,1.042mmol)的干燥四氢呋喃(1.2ml)溶液,反应混合物在-78℃下在氮气下搅拌45分钟。然后滴加(4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-羧酸甲酯(0.2g,0.372mmol)的干燥四氢呋喃(2ml)溶液。反应混合物在-78℃下搅拌45分钟,然后加入10:1甲醇:醋酸(5ml)淬灭,在室温下再搅拌10分钟。混合物用乙酸乙酯(200ml)稀释,经饱和氯化铵水溶液(2x 50ml)和盐水(50ml)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并蒸发得到无色胶状物。粗产品经硅胶柱色谱法(洗脱剂:含10%乙酸乙酯的二氯甲烷)纯化得白色固体((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮(0.06g),LCMS:RT 2.76分钟,m+H=585.0;¹H NMR(400MHz,CDC13): δ 8.60-8.56(1H,m),7.81-7.76(4H,m),7.70-7.65(2H,m),7.48-7.39(3H,m),7.29(1H,s),7.16-7.10(2H,m),5.62(1H,dd,J=12.3,2.0Hz),4.27(1H,d,J=16.2Hz),3.99-3.94(1H,m),3.40(1H,dd,J=16.7,11.2Hz),2.69(1H,dd,J=16.4,5.9Hz),2.56-2.40(4H,m),1.79-1.68(2H,m)。

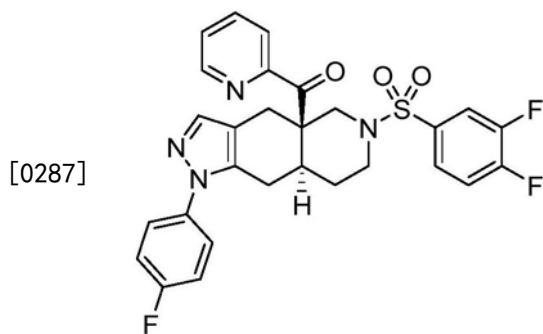
[0282] 下列实施例从合适的中间体经相似方法制备:

[0283] 实施例1B. ((4aR,8aS)-6-((3,4-二氯苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



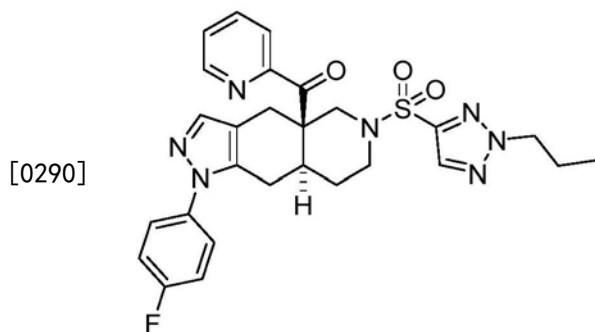
[0285] LCMS:RT 3.34分钟,m+H=584.8/586.8;¹H NMR(400MHz,CDC13): δ 8.56(1H,dt,J=4.8,1.3Hz),7.79-7.78(2H,m),7.72(1H,d,J=1.9Hz),7.50-7.41(5H,m),7.29(1H,s),7.17-7.11(2H,m),5.56(1H,dd,J=12.3,1.9Hz),4.26(1H,d,J=16.9Hz),3.98-3.94(1H,m),3.39(1H,dd,J=16.0,11.8Hz),2.69(1H,dd,J=16.1,6.0Hz),2.58-2.40(4H,m),1.81-1.70(2H,m)。

[0286] 实施例1C. ((4aR,8aS)-6-((3,4-二氟苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0288] LCMS:RT 2.63分钟, $m+H=553.0$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.60-8.59 (1H, m), 7.83-7.77 (2H, m), 7.50-7.40 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.25-7.18 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 5.57 (1H, dd, $J=12.3, 2.0$ Hz), 4.29 (1H, d, $J=16.9$ Hz), 3.95-3.92 (1H, m), 3.40 (1H, dd, $J=16.0, 11.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J=16.3, 6.0$ Hz), 2.56-2.40 (4H, m), 1.80-1.68 (2H, m).

[0289] 实施例2A. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮

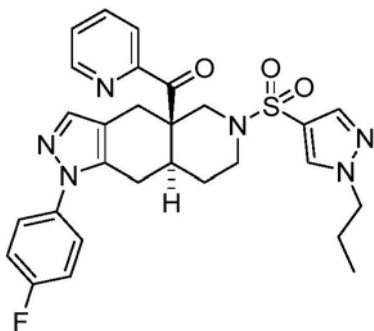


[0291] (4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-4a-吡啶甲酰基-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-羧酸叔丁酯(200mg, 0.420mmol)的4M HCl/二氧六环(2098 μ l, 8.39mmol)溶液在室温下搅拌45分钟。除去溶剂得到淡黄色固体,溶于二氯甲烷(8mL)和二异丙胺(367 μ l, 2.098mmol),然后加入2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-磺酰氯(117mg, 0.420mmol)。反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后除去溶剂得棕色油状物。粗产品经硅胶柱色谱法(梯度:含0-70%乙酸乙酯的环己烷)纯化得到白色固体((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮(156mg), LCMS:RT 2.60分钟, $m+H=550.0$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (1H, ddd, $J=4.7, 1.7, 0.9$ Hz), 7.85-7.76 (3H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 7.43 (1H, ddd, $J=7.1, 4.7, 1.7$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.19-7.09 (2H, m), 5.68 (1H, dd, $J=12.4, 2.1$ Hz), 4.43 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.37 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.00-3.93 (1H, m), 3.46 (1H, dd, $J=16.2, 11.1$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=16.2, 6.0$ Hz), 2.64-2.36 (4H, m), 2.02 (2H, 六重峰, $J=7.3$ Hz), 1.79-1.71 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

[0292] 下列实施例从合适的中间体经相似方法制备:

[0293] 实施例2B. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮

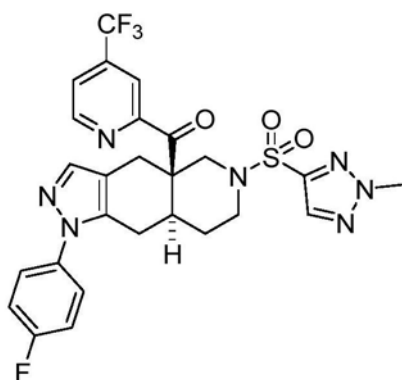
[0294]



[0295] LCMS: RT 2.45分钟, $m+H=549.1$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (1H, ddd, $J=4.7, 1.7, 0.9$ Hz), 7.85-7.82 (1H, m), 7.79 (1H, td, $J=7.3, 1.7$ Hz), 7.70-7.64 (2H, m), 7.52-7.45 (2H, m), 7.43 (1H, ddd, $J=7.3, 4.8, 1.5$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.19-7.08 (2H, m), 5.52 (1H, dd, $J=11.9, 2.1$ Hz), 4.35 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.15-4.02 (2H, m), 3.88-3.81 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J=15.5, 11.1$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J=16.2, 6.0$ Hz), 2.56 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.48-2.33 (2H, m), 2.26 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 1.90 (2H, 六重峰, $J=7.3$ Hz), 1.82-1.65 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

[0296] 实施例2C. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

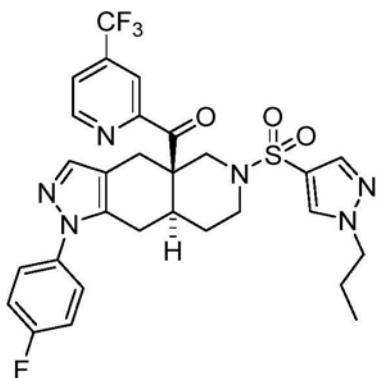
[0297]



[0298] LCMS: RT 2.61分钟, $m+H=590.0$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.10 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.70-7.62 (1H, m), 7.52-7.44 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.20-7.11 (2H, m), 5.64 (1H, dd, $J=12.5, 2.0$ Hz), 4.26 (3H, s), 4.25 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.02-3.90 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J=16.2, 10.8$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J=16.2, 5.9$ Hz), 2.67-2.53 (3H, m), 2.43 (1H, qd, $J=13.2, 5.0$ Hz), 1.88-1.75 (2H, m).

[0299] 实施例2D. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

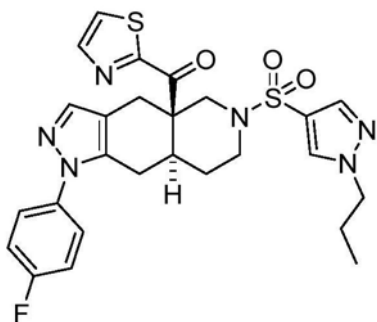
[0300]



[0301] LCMS: RT 2.72分钟, $m+H=617.0$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.13-8.08 (1H, m), 7.70-7.62 (3H, m), 7.51-7.42 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.20-7.10 (2H, m), 5.49 (1H, dd, $J=12.0, 2.0$ Hz), 4.23 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 4.09 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.88-3.78 (1H, m), 3.43 (1H, dd, $J=16.1, 11.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=16.3, 6.0$ Hz), 2.60 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 2.49-2.32 (2H, m), 2.27 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 1.90 (2H, 六重峰, $J=7.2$ Hz), 1.83-1.68 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

[0302] 实施例2E. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮

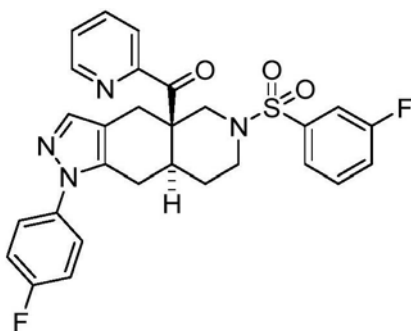
[0303]



[0304] LCMS: RT 2.45分钟, $m+H=554.9$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=0.5$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.53-7.46 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.21-7.13 (2H, m), 5.47 (1H, dd, $J=12.0, 2.1$ Hz), 4.23 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.94-3.85 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J=16.2, 11.1$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J=16.2, 6.0$ Hz), 2.62 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.54-2.41 (2H, m), 2.36 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 1.95 (2H, 六重峰, $J=7.3$ Hz), 1.87-1.75 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

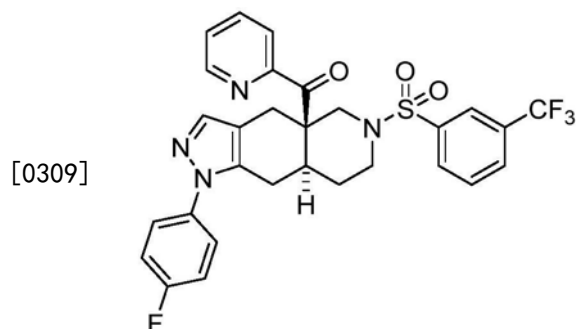
[0305] 实施例2F. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((3-氟苯基)磺酰基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮

[0306]



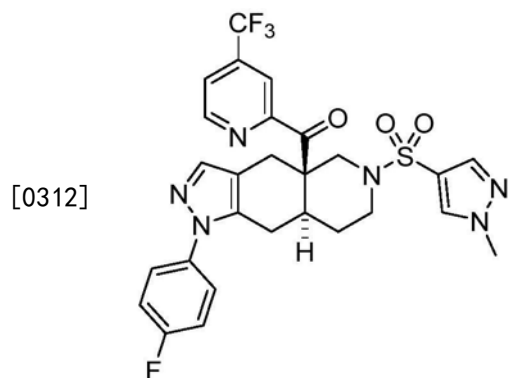
[0307] LCMS:RT 2.65分钟, $m+H=534.9$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (1H, ddd, $J=4.7, 1.7, 1.0$ Hz), 7.88-7.77 (2H, m), 7.53-7.43 (5H, m), 7.41-7.35 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.29-7.22 (1H, m), 7.22-7.12 (2H, m), 5.62 (1H, dd, $J=12.2, 2.1$ Hz), 4.35 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J=16.2, 11.1$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=16.2, 5.9$ Hz), 2.56 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.51-2.41 (2H, m), 2.39 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 1.83-1.65 (2H, m).

[0308] 实施例2G. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0310] LCMS:RT 2.79分钟, $m+H=584.9$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.66-8.61 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.88 (1H, br. d, $J=7.9$ Hz), 7.84-7.77 (3H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.53-7.41 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.21-7.11 (2H, m), 5.66 (1H, dd, $J=12.2, 2.1$ Hz), 4.31 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.03-3.91 (1H, m), 3.43 (1H, dd, $J=16.2, 11.2$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=16.2, 5.9$ Hz), 2.62-2.35 (4H, m), 1.85-1.68 (2H, m).

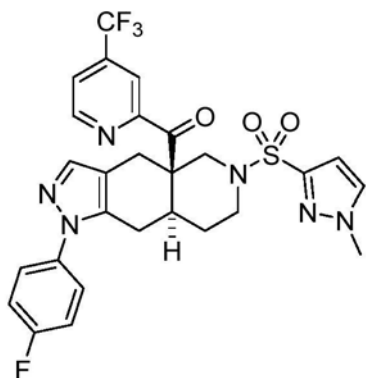
[0311] 实施例2H. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮



[0313] 使用三氟醋酸/二氯甲烷替代HCl/二氧六环。LCMS:RT 2.44分钟, $m+H=589.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.10 (1H, m), 7.66-7.65 (3H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.18-7.12 (2H, m), 5.47 (1H, dd, $J=11.8, 2.0$ Hz), 4.22 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.85-3.83 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J=16.5, 11.4$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=16.5, 5.8$ Hz), 2.60 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.46-2.34 (2H, m), 2.29 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 1.84-1.70 (2H, m).

[0314] 实施例2I. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

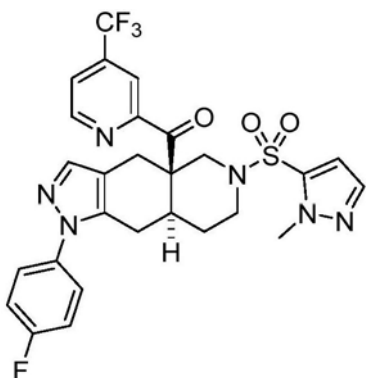
[0315]



[0316] 使用三氟醋酸/二氯甲烷替代HCl/二氧六环。LCMS:RT 2.49分钟,m+H=589.2;1H NMR (400MHz,CDCl₃): δ 8.85 (1H,d,J=5.0Hz),8.10-8.09 (1H,m),7.65-7.63 (1H,m),7.50-7.45 (2H,m),7.38 (1H,d,J=2.5Hz),7.34 (1H,s),7.18-7.12 (2H,m),6.55 (1H,d,J=2.5Hz),5.57 (1H,dd,J=11.8,2.0Hz),4.27 (1H,d,J=16.2Hz),3.97 (3H,s),3.93-3.89 (1H,m),3.44 (1H,dd,J=16.2,10.9Hz),2.71 (1H,dd,J=16.4,6.0Hz),2.63-2.55 (2H,m),2.54 (1H,d,J=12.2Hz),2.45-2.34 (1H,m),1.82-1.74 (2H,m)。

[0317] 实施例2J. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

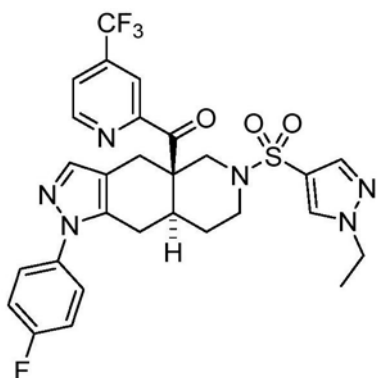
[0318]



[0319] 使用三氟醋酸/二氯甲烷替代HCl/二氧六环。LCMS:RT 2.60分钟,m+H=589.2;1H NMR (400MHz,CDCl₃): δ 8.77 (1H,d,J=4.9Hz),8.07-8.06 (1H,m),7.66-7.64 (1H,m),7.49-7.44 (2H,m),7.30 (1H,d,J=2.0Hz),7.29 (1H,s),7.18-7.12 (2H,m),6.60 (1H,d,J=2.0Hz),5.55 (1H,dd,J=12.6,2.2Hz),4.18 (1H,d,J=16.2Hz),4.01-3.97 (1H,m),3.91 (3H,s),3.37 (1H,dd,J=16.4,11.1Hz),2.76-2.69 (2H,m),2.68 (1H,d,J=12.6Hz),2.61 (1H,d,J=16.2Hz),2.52-2.40 (1H,m),1.89-1.80 (2H,m)。

[0320] 实施例2K. ((4aR,8aS)-6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

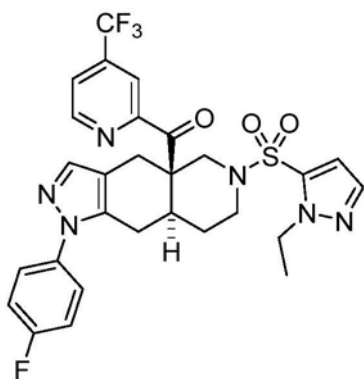
[0321]



[0322] 使用三氟醋酸/二氯甲烷替代HCl/二氧六环。LCMS:RT 2.54分钟,m+H=603.2;1H NMR (400MHz,CDC13): δ 8.85 (1H,d,J=5.1Hz),8.10 (1H,m),7.70 (1H,s),7.66-7.65 (2H,m),7.50-7.45 (2H,m),7.33 (1H,s),7.18-7.12 (2H,m),6.60 (1H,d,J=2.0Hz),5.48 (1H,dd,J=12.1,2.0Hz),4.23 (1H,d,J=16.4Hz),4.18 (2H,q,J=7.2Hz),3.85-3.83 (1H,m),3.42 (1H,dd,J=16.4,11.1Hz),2.71 (1H,dd,J=16.2,6.0Hz),2.60 (1H,d,J=16.2Hz),2.46-2.34 (1H,m),2.29 (1H,d,J=12.1Hz),1.82-1.71 (2H,m),1.51 (3H,t,J=7.2Hz)。

[0323] 实施例2L. ((4aR,8aS)-6-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

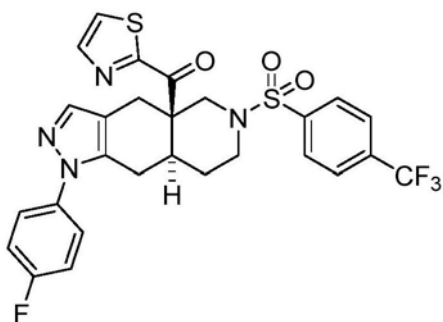
[0324]



[0325] 使用三氟醋酸/二氯甲烷替代HCl/二氧六环。LCMS:RT 2.70分钟,m+H=603.3;1H NMR (400MHz,CDC13): δ 8.78 (1H,d,J=5.0Hz),8.07 (1H,m),7.66-7.64 (1H,m),7.49-7.44 (2H,m),7.36 (1H,d,J=2.0Hz),7.29 (1H,s),7.18-7.12 (2H,m),6.58 (1H,d,J=2.0Hz),5.57 (1H,dd,J=12.5,2.0Hz),4.32 (3H,m),3.98-3.94 (1H,m),3.38 (1H,dd,J=16.2,10.8Hz),2.76-2.69 (2H,m),2.66 (1H,d,J=12.6Hz),2.61 (1H,d,J=16.2Hz),2.51-2.40 (1H,m),1.89-1.80 (2H,m),1.39 (3H,t,J=7.2Hz)。

[0326] 实施例2M. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮

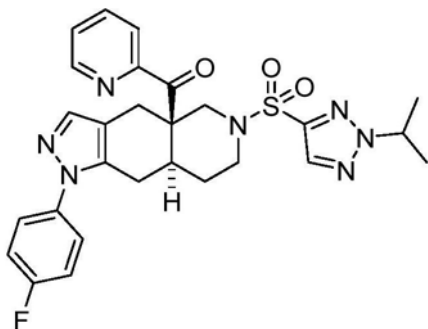
[0327]



[0328] LCMS: RT 2.79分钟, $m+H=590.7$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.48-7.42 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.17-7.10 (2H, m), 5.43 (1H, dd, $J=12.3, 2.1$ Hz), 4.16 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.05-3.96 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J=16.0, 10.6$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J=16.4, 5.7$ Hz), 2.59-2.42 (4H, m), 1.84-1.77 (2H, m).

[0329] 实施例2N. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮

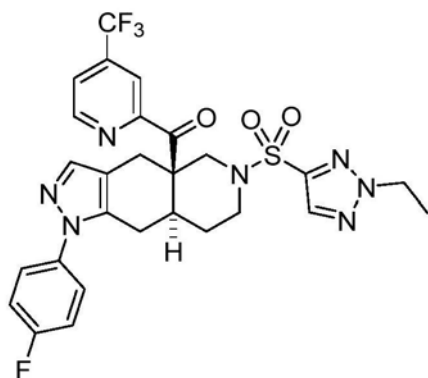
[0330]



[0331] LCMS: RT 2.61分钟, $m+H=549.9$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (1H, ddd, $J=4.8, 1.7, 1.0$ Hz), 7.88-7.78 (3H, m), 7.54-7.42 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.21-7.12 (2H, m), 5.70 (1H, dd, $J=12.4, 2.1$ Hz), 4.90 (1H, 九重峰, $J=6.7$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 4.02-3.96 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J=16.3, 10.9$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J=16.3, 5.9$ Hz), 2.66-2.58 (2H, m), 2.55 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.46 (1H, qd, $J=13.8, 5.0$ Hz), 1.83-1.75 (2H, m), 1.62 (6H, d, $J=6.7$ Hz).

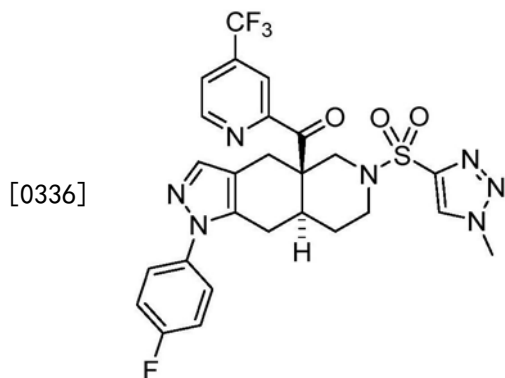
[0332] 实施例20. ((4aR,8aS)-6-((2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡啶并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

[0333]



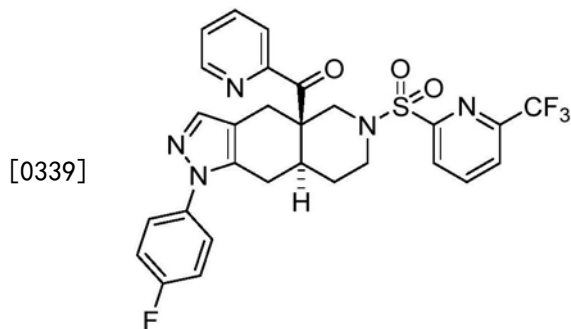
[0334] LCMS:RT 2.68分钟, $m+H=604.3$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.10 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.67-7.66 (1H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.18-7.12 (2H, m), 5.64 (1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 4.52 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.25 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 3.98-3.93 (1H, m), 3.43 (1H, dd, $J=16.4, 11.1$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J=16.2, 5.9$ Hz), 2.60 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.64-2.58 (2H, m), 2.56 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 2.48-2.36 (1H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.60 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

[0335] 实施例2P. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮



[0337] LCMS:RT 2.45分钟, $m+H=590.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.11-8.10 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.66-7.65 (1H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.18-7.12 (2H, m), 5.68 (1H, dd, $J=12.6, 2.0$ Hz), 4.26 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.15 (3H, s), 3.97-3.92 (1H, m), 3.43 (1H, dd, $J=16.4, 11.1$ Hz), 2.78-2.70 (3H, m), 2.63 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.47-2.36 (1H, m), 1.87-1.78 (2H, m).

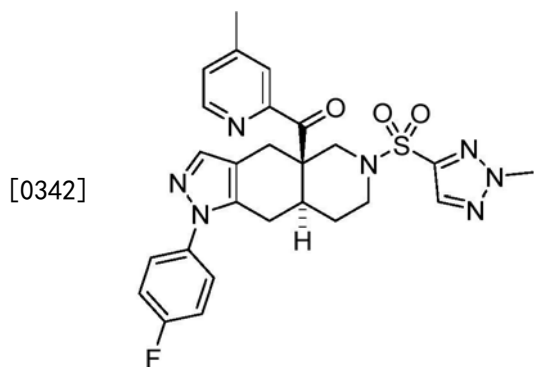
[0338] 实施例2Q. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0340] LCMS:RT 2.68分钟, $m+H=585.6$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.61-8.53 (1H, m), 7.96 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.78-7.68 (3H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.37 (1H, ddd, $J=6.9, 4.8, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.14-7.01 (2H, m), 5.68 (1H, dd, $J=12.9, 2.1$ Hz), 4.32 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 4.05-3.94 (1H, m), 3.46-3.33 (1H, m), 2.93 (1H, td, $J=12.6, 3.1$ Hz), 2.91 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=16.3, 6.0$ Hz), 2.54 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 2.37 (1H, qd, $J=12.9, 5.1$ Hz), 1.87-1.76 (1H, m), 1.76-1.64 (1H, m).

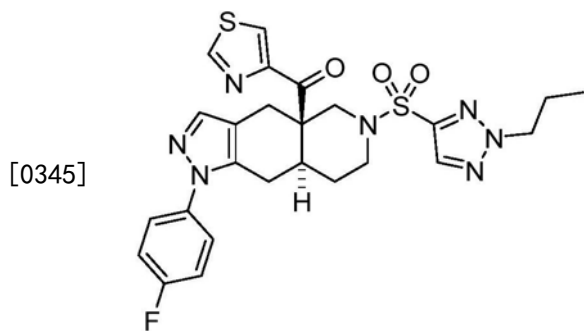
[0341] 实施例2R. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮

基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-甲基吡啶-2-基)甲酮



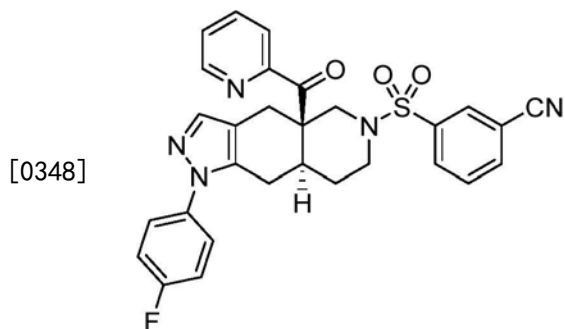
[0343] LCMS:RT 2.44分钟, $m+H=536.3$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ : 8.49 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.66-7.65 (1H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.24-7.23 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 5.73 (1H, dd, $J=12.5, 2.2$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 4.25 (3H, s), 3.98-3.94 (1H, m), 3.44 (1H, dd, $J=16.4, 11.3$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J=16.1, 5.9$ Hz), 2.64-2.42 (4H, m), 2.37 (3H, s), 1.79-1.70 (2H, m).

[0344] 实施例2S. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮



[0346] LCMS:RT 2.50分钟, $m+H=556.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ : 8.85 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.50-7.44 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.54 (1H, dd, $J=12.6, 2.0$ Hz), 4.44 (2H, dd, $J=7.2$ Hz), 4.19 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 3.99-3.95 (1H, m), 3.46 (1H, dd, $J=16.4, 11.1$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J=16.4, 5.9$ Hz), 2.62-2.48 (4H, m), 2.02 (2H, 六重峰, $J=7.2$ Hz), 1.83-1.75 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

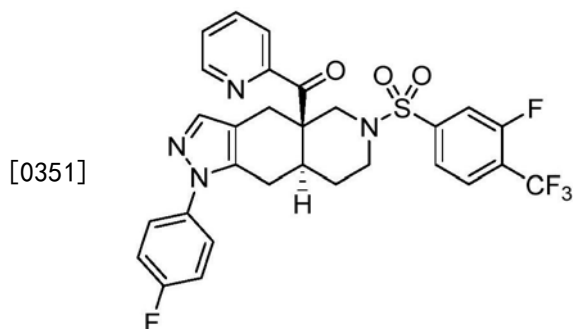
[0347] 实施例2T.3-(((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-4a-吡啶甲酰基-4a,5,7,8,8a,9-六氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-6(4H)-基)磺酰基)苯甲腈



[0349] LCMS:RT 2.46分钟, $m+H=542.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ : 8.63 (1H, ddd, $J=$

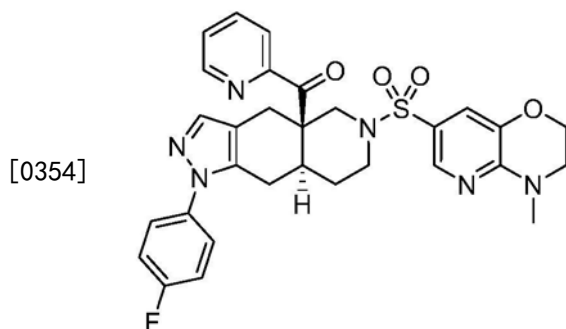
4.7, 1.3Hz), 7.92-7.88 (2H, m), 7.81-7.79 (2H, m), 7.77 (1H, ddd, J=7.7, 1.3Hz), 7.58 (1H, dt, J=7.7, 0.6Hz), 7.48-7.42 (3H, m), 7.30 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.66 (1H, dd, J=12.3, 2.1Hz), 4.27 (1H, d, J=16.1Hz), 3.98-3.95 (1H, m), 3.39 (1H, dd, J=16.1, 11.2Hz), 2.68 (1H, dd, J=16.3, 6.1Hz), 2.55-2.39 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m).

[0350] 实施例2U. ((4aR, 8aS) -6-((3-氟-4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡啶并[3, 4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0352] LCMS: RT 2.79分钟, m+H=603.3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.63 (1H, ddd, J=4.7, 1.3Hz), 7.79-7.78 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J=7.7Hz), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.42 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.64 (1H, dd, J=12.4, 2.0Hz), 4.26 (1H, d, J=16.1Hz), 4.00-3.96 (1H, m), 3.39 (1H, dd, J=16.4, 11.2Hz), 2.69 (1H, dd, J=16.2, 6.0Hz), 2.60-2.41 (4H, m), 1.80-1.71 (2H, m).

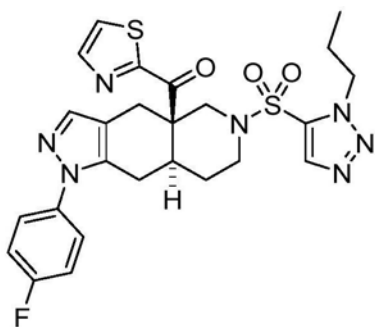
[0353] 实施例2V. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((4-甲基-3, 4-二氢-2H-吡啶[3, 2-b][1, 4]噁嗪-7-基)磺酰基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡啶并[3, 4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0355] LCMS: RT 2.39分钟, m+H=589.3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.61 (1H, ddd, J=4.7, 1.6, 0.9Hz), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 7.83-7.81 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, J=7.3, 4.7, 1.6Hz), 7.32 (1H, s), 7.16-7.10 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=2.0Hz), 5.51 (1H, dd, J=12.1, 2.0Hz), 4.31 (1H, d, J=16.2Hz), 4.23-4.21 (2H, m), 3.87-3.84 (1H, m), 3.55-3.53 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J=16.4, 11.1Hz), 3.22 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J=16.3, 6.1Hz), 2.54 (1H, d, J=16.2Hz), 2.47-2.36 (2H, m), 2.32 (1H, J=12.0Hz), 1.76-1.66 (2H, m).

[0356] 实施例2W. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((1-丙基-1H-1, 2, 3-三唑-5-基)磺酰基)-4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9-八氢-1H-吡啶并[3, 4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮

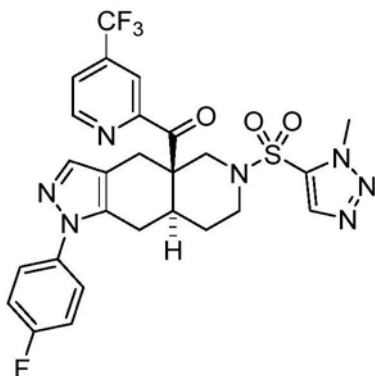
[0357]



[0358] LCMS: RT 2.48分钟, $m+H=556.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.48-7.42 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.45 (1H, dd, $J=12.7, 2.1$ Hz), 4.38-4.27 (2H, m), 4.14 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 4.06-4.01 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J=16.1, 11.1$ Hz), 2.86-2.70 (3H, m), 2.61 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 2.53-2.42 (1H, m), 1.97-1.82 (4H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

[0359] 实施例2X. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

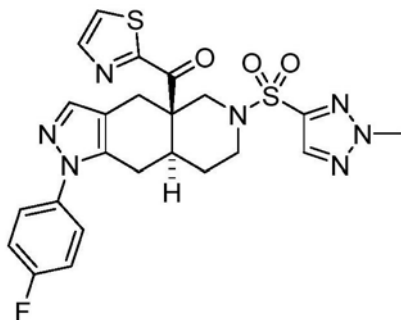
[0360]



[0361] LCMS: RT 2.56分钟, $m+H=590.3$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.04 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.69-7.67 (1H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.18-7.12 (2H, m), 5.59 (1H, dd, $J=12.6, 2.0$ Hz), 4.12 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.06-4.01 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J=16.4, 11.2$ Hz), 2.82-2.72 (3H, m), 2.61 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.47-2.36 (1H, qd, $J=13.0, 5.2$ Hz), 1.91-1.82 (2H, m).

[0362] 实施例2Y. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮

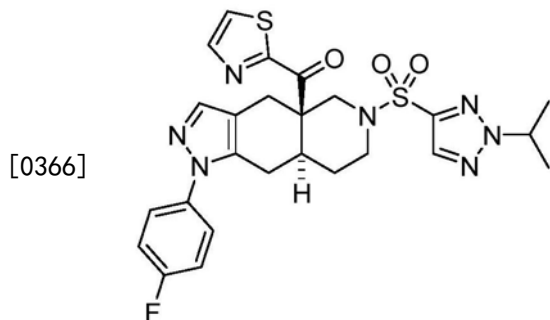
[0363]



[0364] LCMS: RT 2.30分钟, $m+H=528.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (1H, d, $J=$

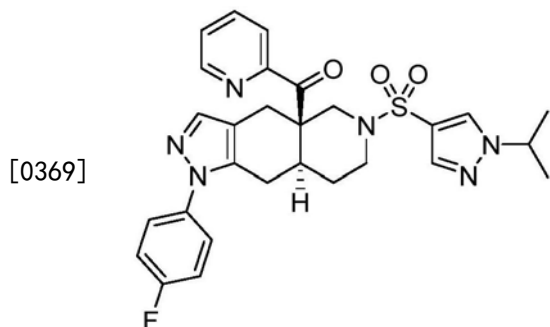
3.1Hz), 7.82 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=3.1Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.17-7.10 (2H, m), 5.58 (1H, dd, J=12.6, 2.1Hz), 4.26 (3H, s), 4.22 (1H, d, J=16.4Hz), 4.04-3.96 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=16.4, 11.4Hz), 2.73-2.58 (4H, m), 2.54-2.43 (1H, m), 1.88-1.77 (2H, m).

[0365] 实施例2Z. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮



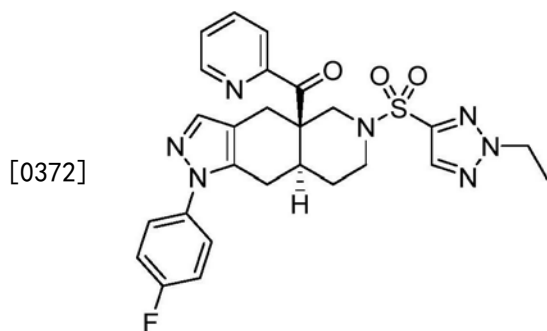
[0367] LCMS: RT 2.53分钟, m+H=556.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.03 (1H, d, J=3.1Hz), 7.80 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=3.1Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.60 (1H, dd, J=12.6, 2.1Hz), 4.88 (1H, 九重峰, J=6.7Hz), 4.23 (1H, d, J=16.4Hz), 4.02-3.98 (1H, m), 3.41 (1H, dd, J=16.1, 11.2Hz), 2.73-2.58 (4H, m), 2.49 (1H, dq, J=12.5, 5.0Hz), 1.88-1.74 (2H, m), 1.61 (6H, d, J=6.7Hz).

[0368] 实施例2AA. ((4aR,8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



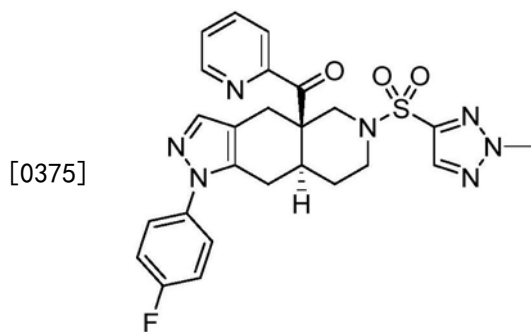
[0370] LCMS: RT 2.41分钟, m+H=549.3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.63 (1H, ddd, J=4.7, 1.6, 0.8Hz), 7.82 (1H, ddd, J=7.8, 1.3, 0.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=7.4, 1.6Hz), 7.72 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=0.8Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, J=7.3, 4.8, 1.6Hz), 7.31 (1H, s), 7.15-7.09 (2H, m), 5.51 (1H, dd, J=12.0, 2.0Hz), 4.47 (1H, 九重峰, J=6.7Hz), 4.34 (1H, d, J=16.1Hz), 3.85-3.78 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J=16.4, 11.2Hz), 2.68 (1H, dd, J=16.2, 6.0Hz), 2.56 (1H, d, J=16.2Hz), 2.46-2.32 (2H, m), 2.26 (1H, d, J=12.0Hz), 1.82-1.64 (2H, m), 1.49 (6H, dd, J=6.7, 1.1Hz).

[0371] 实施例2AB. ((4aR,8aS)-6-((2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0373] LCMS:RT 2.43分钟, $m+H=536.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.63 (1H, ddd, $J=4.7, 1.6, 0.9$ Hz), 7.84-7.77 (3H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 7.43 (1H, ddd, $J=7.0, 4.7, 1.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.68 (1H, dd, $J=12.4, 1.9$ Hz), 4.51 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.99-3.92 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J=16.2, 11.3$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J=16.2, 6.0$ Hz), 2.63-2.55 (2H, m), 2.52 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 2.43 (1H, dq, $J=13.4, 4.8$ Hz), 1.80-1.71 (2H, m), 1.59 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

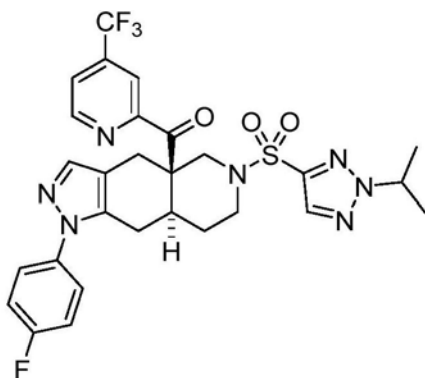
[0374] 实施例2AC. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮



[0376] LCMS:RT 2.31分钟, $m+H=522.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.65 (1H, ddd, $J=4.7, 1.6, 0.9$ Hz), 7.84-7.77 (3H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.43 (1H, ddd, $J=7.1, 4.7, 1.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.68 (1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 4.36 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.99-3.91 (1H, m), 4.25 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J=16.2, 11.3$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=16.2, 6.0$ Hz), 2.64-2.55 (2H, m), 2.53 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.43 (1H, dq, $J=13.4, 4.7$ Hz), 1.80-1.71 (2H, m).

[0377] 实施例2AD. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

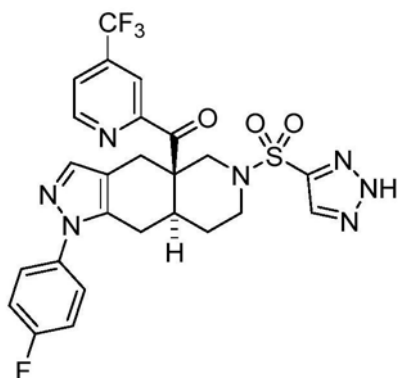
[0378]



[0379] LCMS:RT 2.79分钟, $m+H=618.3$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.10-8.09 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J=5.0, 1.0$ Hz), 7.50-7.44 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.64 (1H, dd, $J=12.5, 2.0$ Hz), 4.88 (1H, 九重峰, $J=6.6$ Hz), 4.25 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.99-3.91 (1H, m), 3.43 (1H, dd, $J=16.2, 10.9$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=16.4, 6.0$ Hz), 2.63-2.56 (2H, m), 2.54 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.42 (1H, dq, $J=13.4, 4.8$ Hz), 1.86-1.75 (2H, m), 1.60 (6H, d, $J=6.6$ Hz).

[0380] 实施例2AE. ((4aR, 8aS) -6-((2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

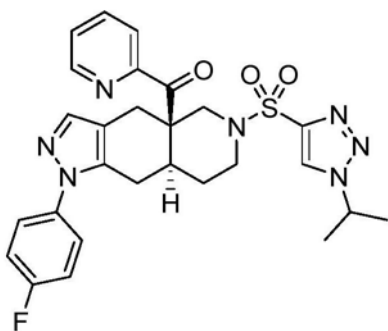
[0381]



[0382] LCMS:RT 2.39分钟, $m+H=576.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.11-8.10 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J=5.0, 1.0$ Hz), 7.50-7.45 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.19-7.13 (2H, m), 5.64 (1H, dd, $J=12.5, 1.9$ Hz), 4.27 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.98-3.91 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J=16.2, 11.3$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=16.6, 6.1$ Hz), 2.66-2.59 (3H, m), 2.40 (1H, dq, $J=13.5, 4.7$ Hz), 1.85-1.74 (2H, m).

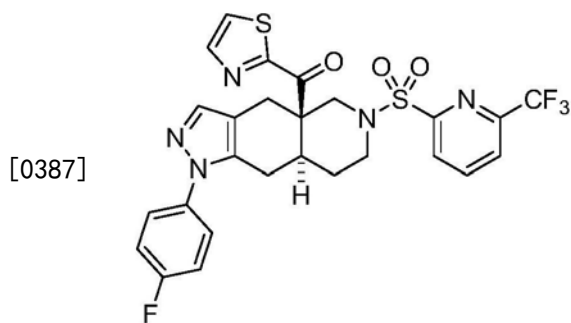
[0383] 实施例2AF. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(吡啶-2-基)甲酮

[0384]



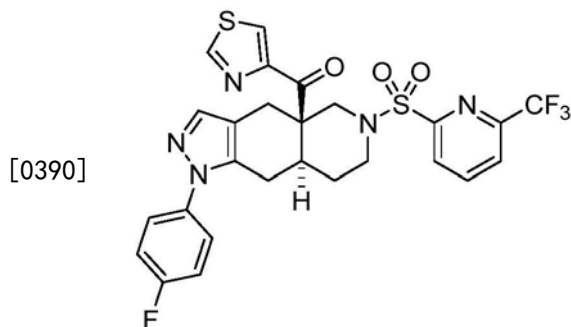
[0385] LCMS:RT 2.37分钟, $m+H=550.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.65 (1H, ddd, $J=4.7, 1.6, 0.9$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.84 (1H, ddd, $J=8.0, 1.3, 0.9$ Hz), 7.79 (1H, dt, $J=7.3, 1.6$ Hz), 7.51-7.46 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J=7.3, 4.7, 1.6$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.70 (1H, dd, $J=12.4, 2.0$ Hz), 4.85 (1H, 九重峰, $J=6.7$ Hz), 4.38 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.01-3.92 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J=16.4, 11.0$ Hz), 2.81-2.68 (3H, m), 2.59 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 2.43 (1H, dq, $J=13.9, 5.0$ Hz), 1.84-1.73 (2H, m), 1.59 (6H, dd, $J=6.7, 2.0$ Hz) .

[0386] 实施例2AG. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-2-基)甲酮



[0388] LCMS:RT 2.58分钟, $m+H=592.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.01 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.48-7.45 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.16-7.12 (2H, m), 5.62 (1H, dd, $J=12.9, 1.6$ Hz), 4.24 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J=16.1, 11.6$ Hz), 3.07-3.00 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J=16.4, 6.1$ Hz), 2.63 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 2.50 (1H, dq, $J=12.9, 5.0$ Hz), 1.99-1.90 (1H, m), 1.81-1.78 (1H, m) .

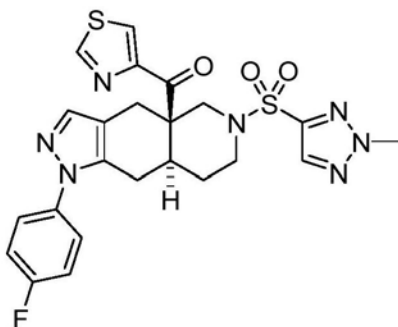
[0389] 实施例2AH. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮



[0391] LCMS:RT 2.53分钟, $m+H=592.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.07-8.03 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J=7.6, 0.9$ Hz), 7.50-7.45 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.58 (1H, dd, $J=12.9, 2.0$ Hz), 4.18 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.10-4.06 (1H, m), 3.47 (1H, dd, $J=16.2, 11.3$ Hz), 3.04-2.97 (1H, m), 2.95 (1H, d, $J=13.1$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=16.2, 6.1$ Hz), 2.59-2.45 (2H, m), 1.95-1.97 (1H, m), 1.82-1.73 (1H, m) .

[0392] 实施例2AI. ((4aR, 8aS) -1-(4-氟苯基)-6-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮

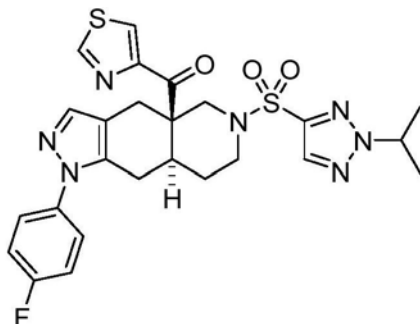
[0393]



[0394] LCMS:RT 2.21分钟, $m+H=528.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.50-7.45 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.53 (1H, dd, $J=12.6, 2.1$ Hz), 4.26 (3H, s), 4.19 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.00-3.96 (1H, m), 3.46 (1H, dd, $J=15.7, 10.9$ Hz), 2.72-2.43 (5H, m), 1.84-1.73 (2H, m).

[0395] 实施例2AJ. ((4aR, 8aS)-1-(4-氟苯基)-6-((2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮

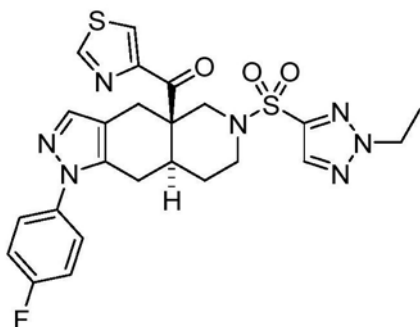
[0396]



[0397] LCMS:RT 2.46分钟, $m+H=556.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.50-7.45 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.17-7.11 (2H, m), 5.54 (1H, dd, $J=12.6, 2.1$ Hz), 4.89 (1H, 九重峰, $J=6.8$ Hz), 4.19 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.02-3.94 (1H, m), 3.46 (1H, dd, $J=16.4, 12.0$ Hz), 2.71-2.43 (5H, m), 1.84-1.72 (2H, m), 1.61 (6H, d, $J=6.8$ Hz).

[0398] 实施例2AK. ((4aR, 8aS)-6-((2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)磺酰基)-1-(4-氟苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氢-1H-吡唑并[3,4-g]异喹啉-4a-基)(噻唑-4-基)甲酮

[0399]



[0400] LCMS:RT 2.33分钟, $m+H=542.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.52-7.46 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.19-7.13 (2H, m), 5.55 (1H, dd, $J=12.6, 2.2$ Hz), 4.54 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.20 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.01-3.97 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J=15.8, 11.0$ Hz), 2.73-2.46 (5H, m), 1.87-

1.77 (2H, m), 1.62 (3H, t, J=7.2Hz) .

[0401] 实施例3. 人糖皮质激素受体 (GR) 荧光偏振 (FP) 结合试验

[0402] 以下是FP试验的描述, 该试验是测定化合物对标记的糖皮质激素与人重组GR结合的抑制作用。

[0403] 受试化合物的结合亲和力是利用FP结合试验使用人重组GR (PanVera P2812) 和荧光标记的糖皮质激素配体 (Fluorome GS Red) (PanVera P2894) 确定的。抑制剂的存在阻止GS Red/GR复合物的形成, 从而导致所测量极化值减小。在有受试化合物存在下, 极化值的变化用于计算化合物对GR的结合亲和力。

[0404] 该试验在384孔的黑色圆底聚丙烯微量滴定板中进行, 最终体积为20 μ l。该试验包含5 μ l 1nM GR (终浓度), 5 μ l 0.5nM Fluorome GS Red (终浓度) 和10 μ l受试化合物。阳性对照孔 (高偏振) 接收10 μ l 2% (v:v) DMSO空白 (1% (v/v) 终浓度) +5 μ l 1nMGR和5 μ l 0.5nM Fluorome GS Red。阴性对照孔 (低偏振) 接收10 μ l 2 μ M地塞米松 (1 μ M终浓度) +5 μ l 1nM GR和5 μ l 0.5nM Fluorome GS Red。试验空白背景孔 (用于标准化) 接收15 μ l 1x GS筛选缓冲液+5 μ l GR。

[0405] 为确定IC₅₀ (替换50%结合的GS Red的化合物浓度), 化合物在两次独立进行的试验中在八种不同浓度下重复测试。化合物制备成在10mM的DMSO中溶解的固体。在试验当天, 制备8点半对数 (8-point half-log) 连续稀释液 (55 μ l DMSO+25 μ l化合物溶液)。为每个化合物制备1:50稀释液 (1 μ l化合物溶液+49 μ l 1x GR筛选缓冲液)。在2x最终试验浓度下预备化合物。

[0406] 将试剂按下列顺序加入384孔微滴度板中: 10 μ l受试化合物/空白/1 μ M地塞米松, 5 μ l Fluorome GS Red和5 μ l GR。将滴定板混合并在室温下孵育4小时。使用带有535nm激发和590nm发射干扰滤波器的Envision Excite酶标仪测定FP。

[0407] 使用以下方程式计算毫偏振 (mP) 值:

[0408] $mP = 1000 * (S - G * P) / (S + G * P)$

[0409] 其中S和P为扣除试验空白背景的荧光单位, G=G-因子 (1.07)。

[0410] 通过绘制[化合物]对%抑制曲线并将数据拟合到四参数逻辑拟合方程中来计算化合物IC₅₀值。假设拮抗剂相对于地塞米松为竞争性抑制剂, 使用配体损耗修正方程 (见下文) 由实验IC₅₀值确定化合物K_i (平衡解离常数) 值 (《药物受体相互作用的药理学分析》(Pharmacologic Analysis of Drug Receptor Interactions), 第2版, 第385-410页, 1993, 雷文出版社, 纽约)。

$$[0411] \quad K_i = \frac{(L_b) * (IC_{50}) * (K_d)}{(L_o) * (R_o) + L_b * (R_o - L_o + L_b - K_d)}$$

GS red 配体的平衡解离常数(K_d) 0.3nM

结合示踪剂浓度(L_b) 0.3nM

[0412] 总的示踪剂浓度(L_o) 0.5nM

总的受体浓度(R_o) 1.0nM

[0413] 试剂:

[0414] 10x GR筛选缓冲液 (100mM磷酸钾pH 7.4, 200mM Na₂MoO₄, 1mM EDTA, 20% (v/v))

DMSO)。将1ml 10x GR筛选缓冲液(PanVera P2814)+1ml稳定肽(PanVeraP2815)+7.95ml的4℃MQ水混合来制备1x GR筛选缓冲液。加入50μl 1M DTT,旋振,并置于冰中直至使用。

[0415] 实施例4.HepG2酪氨酸转氨酶(TAT) 试验

[0416] 糖皮质激素介导的TAT激活是通过由糖皮质激素受体-激动剂复合物所致的TAT启动子中糖皮质激素反应元件的反式激活而发生。下述方案描述了测量HepG2细胞中地塞米松对TAT诱导的试验(人肝脏肝癌细胞系;ECACC,英国)。

[0417] 如文献A.Ali等,J.Med.Chem.,2004,47,2441-2452所概述的测定TAT活性。地塞米松诱导TAT生成的平均EC₅₀值(半最大效应)为20nM。

[0418] 使用辅以10% (v/v) 胎牛血清;2mM L-谷氨酰胺和1% (v/v) NEAA的MEME介质在37℃,5%/95% (v/v) CO₂/空气中培育HepG2细胞。对HepG2细胞计数并作调整以在不含苯酚红,10% (v/v) 炭处理的FBS,2mM L-谷氨酰胺的RPMI 1640中产生0.125x 10⁶细胞/毫升的密度,以200微升中25,000细胞/孔接种在96孔无菌组织培养微量滴定板中并在37℃,5% CO₂下孵育24小时。

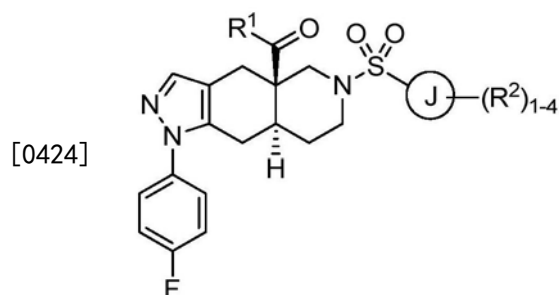
[0419] 移除生长介质并换成试验介质{不含苯酚红,2mM L-谷氨酰胺+10μM毛喉素的RPMI 1640}。受试化合物针对100nM地塞米松进行筛选。化合物用100% (v/v) 二甲基亚砜从10mM储备液进行连续半对数稀释。在生成8点半对数稀释曲线后,用试验介质进行1:100稀释得到10x最终试验[化合物]:在0.1% (v/v) 二甲基亚砜中产生浓度从10到0.003μM的最终试验[化合物]。

[0420] 在加入100nM地塞米松之前,将受试化合物在37℃,5/95 (v/v) CO₂/空气下,在微量滴定板中与细胞进行预孵育,随后进行20小时(孵育)以获得最佳的TAT诱导。

[0421] 然后在4℃下,用30μl含有蛋白酶抑制剂混合物的细胞裂解缓冲液裂解HepG2细胞15分钟。然后加入155μl含有5.4mM酪氨酸钠盐,10.8mMα酮戊二酸和0.06mM吡哆醛-5'磷酸的0.1M磷酸钾缓冲液(pH 7.4)的底物混合物。37℃孵育2小时后,加入15μl 10M氢氧化钾水溶液终止反应,在37℃将板再孵育30分钟。通过λ340nm的吸光度测定TAT活性产物。

[0422] 通过将%抑制率(归一化为100nM地塞米松TAT刺激)对[化合物]作图并将数据拟合至四参数逻辑方程来计算IC₅₀值。假设拮抗剂相对于地塞米松为竞争性抑制剂,使用Cheng-Prusoff方程将IC₅₀值转化为Ki(平衡解离常数)。

[0423] 表1.活性数据



[0425]

实施例	R ¹	R ^{1a}	环J	R ²	GR 结合 (nM)	TAT (nM)
1A	吡啶-2-基	H	苯基	4-CF ₃	++	++
1B	吡啶-2-基	H	苯基	3,4-Cl	+	++
1C	吡啶-2-基	H	苯基	3,4-F	+	++
2A	吡啶-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-nPr	+++	+++
2B	吡啶-2-基	H	吡唑-4-基	1-nPr	+++	+++
2C	吡啶-2-基	4-CF ₃	1,2,3-三唑-4-基	2-Me	++	+++
2D	吡啶-2-基	4-CF ₃	吡唑-4-基	1-nPr	+++	+++
2E	噻唑-2-基	H	吡唑-4-基	1-nPr	+++	+++
2F	吡啶-2-基	H	苯基	3-F	+	++
2G	吡啶-2-基	H	苯基	3-CF ₃	+	++
2H	吡啶-2-基	4-CF ₃	吡唑-4-基	1-Me	+	++
2I	吡啶-2-基	4-CF ₃	吡唑-3-基	1-Me	++	++
2J	吡啶-2-基	4-CF ₃	吡唑-5-基	1-Me	+	++
2K	吡啶-2-基	4-CF ₃	吡唑-4-基	1-Et	++	++

[0426]

实施例	R ¹	R ^{1a}	环J	R ²	GR 结合 (nM)	TAT (nM)
2L	吡啶-2-基	4-CF ₃	吡啶-5-基	2-Et	+	++
2M	噻唑-2-基	H	苯基	4-CF ₃	+	++
2N	吡啶-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-iPr	+++	+++
2O	吡啶-2-基	4-CF ₃	1,2,3-三唑-4-基	2-Et	++	+++
2P	吡啶-2-基	4-CF ₃	1,2,3-三唑-4-基	1-Me	+	++
2Q	吡啶-2-基	H	吡啶-2-基	6-CF ₃	++	+++
2R	吡啶-2-基	4-Me	1,2,3-三唑-4-基	2-Me	+++	+++
2S	噻唑-4-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-nPr	+++	++
2T	吡啶-2-基	H	苯基	3-CN	+	++
2U	吡啶-2-基	H	苯基	3-F, 4-CF ₃	+	++
2V	吡啶-2-基	H	4-甲基-3,4-二氢 -2H-吡啶并[3,2-b] [1,4]噁嗪-7-基		+	++
2W	噻唑-2-基	H	1,2,3-三唑-5-基	1-nPr	+	+
2X	吡啶-2-基	4-CF ₃	1,2,3-三唑-5-基	1-Me	+	+
2Y	噻唑-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-Me	+	+
2Z	噻唑-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-iPr	+++	++
2AA	吡啶-2-基	H	吡啶-4-基	1-iPr	+++	++
2AB	吡啶-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-Et	+++	++
2AC	吡啶-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-Me	+	++
2AD	吡啶-2-基	4-CF ₃	1,2,3-三唑-4-基	2-iPr	+++	+++
2AE	吡啶-2-基	4-CF ₃	1,2,3-三唑-4-基	H	+	+
2AF	吡啶-2-基	H	1,2,3-三唑-4-基	1-iPr	+	++
2AG	噻唑-2-基	H	吡啶-2-基	6-CF ₃	++	++
2AH	噻唑-4-基	H	吡啶-2-基	6-CF ₃	++	+++

	实施例	R ¹	R ^{1a}	环J	R ²	GR 结合 (nM)	TAT (nM)
[0427]	2AI	噻唑-4-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-Me	+	++
	2AJ	噻唑-4-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-iPr	+++	+++
	2AK	噻唑-4-基	H	1,2,3-三唑-4-基	2-Et		+++

[0428] 在表1中, K_i 值小于0.5nM的GR结合化合物指定为+++; K_i 值为从0.5nM到小于1.0nM的化合物指定为++; K_i 值至少为1.0nM的化合物指定为+。具有小于20nM K_i 值的TAT活性指定为+++; K_i 值为从20nM到小于100nM的化合物指定为++; K_i 值至少为100nM的化合物指定为+。

[0429] 尽管上述发明以清楚理解的目的通过说明和实施例的方式详细地被记载, 本领域技术人员将理解在所附权利要求范围内可进行某种变化和修改。此外, 如同各种参考通过引用单独并入一样, 本文提供的各种参考通过相同程度的引用以其整体并入。凡在本申请和本文所提供的参考之间存在冲突, 以本申请为准。

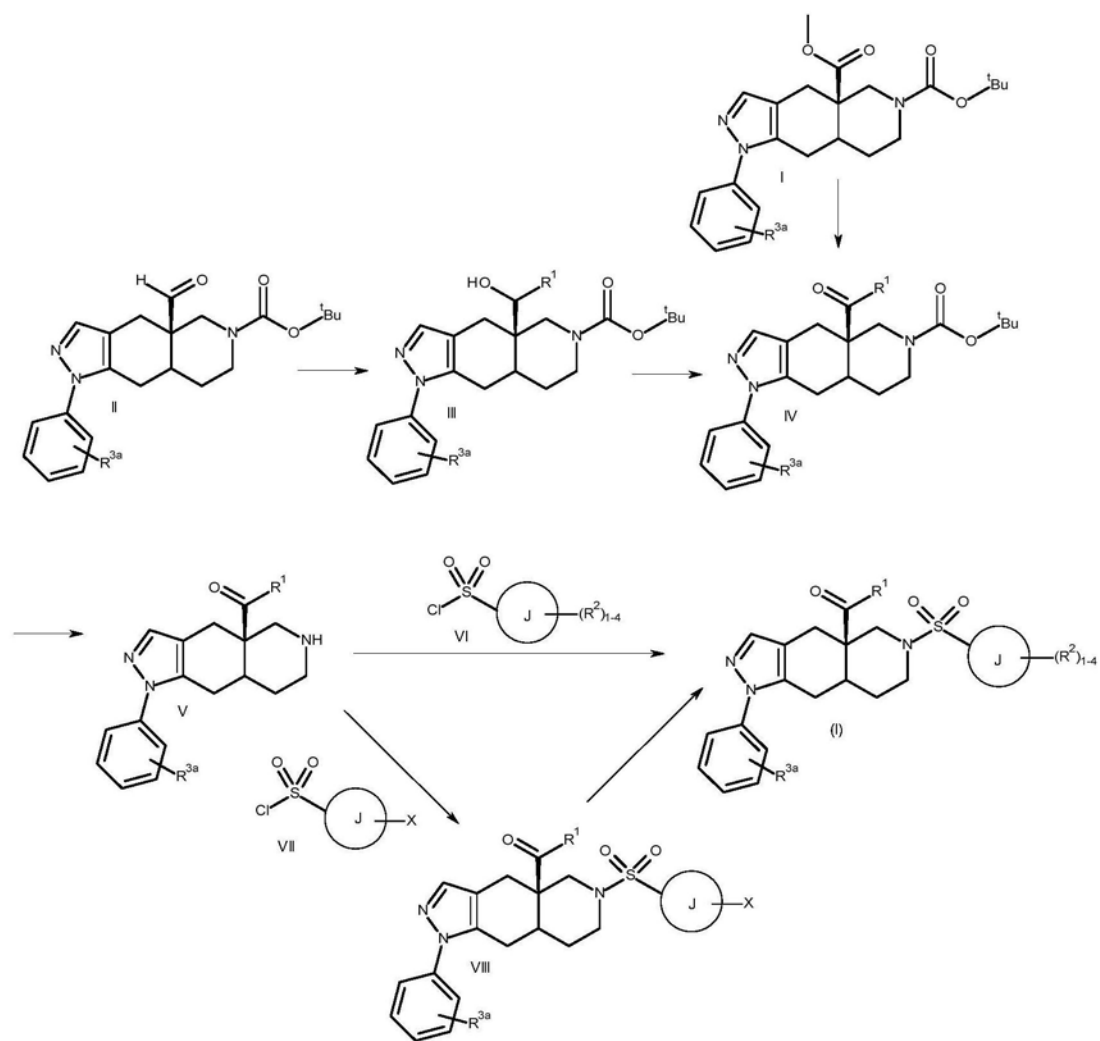


图1

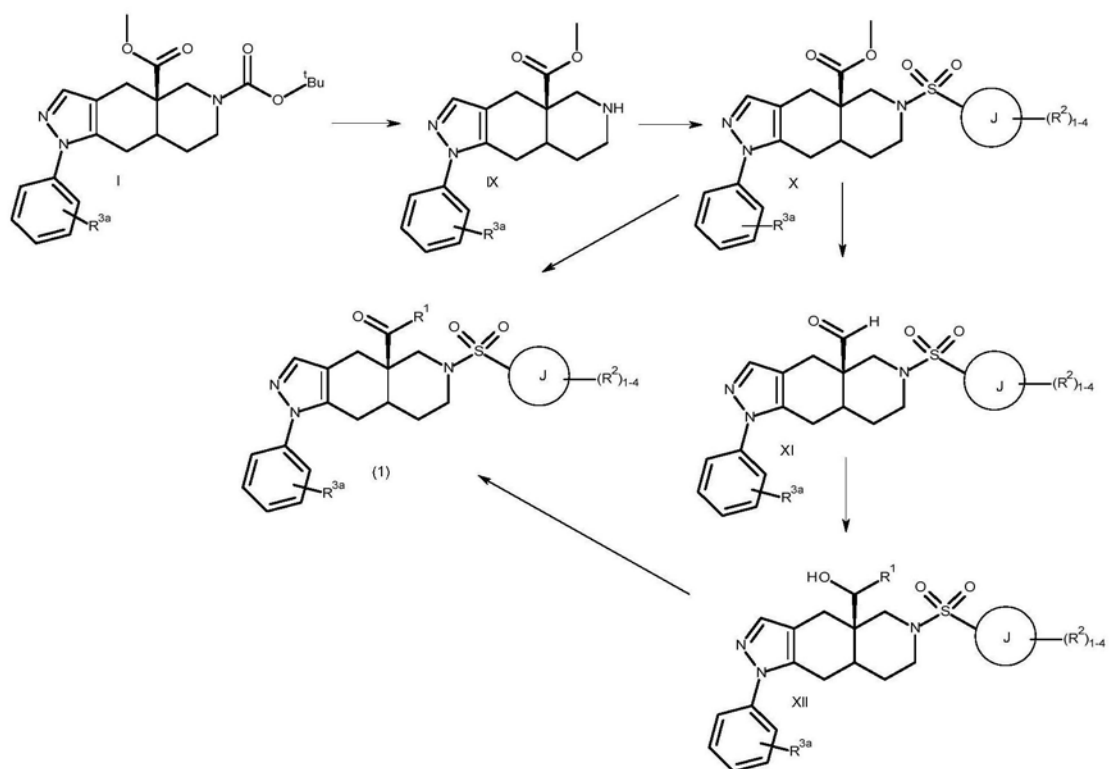


图2

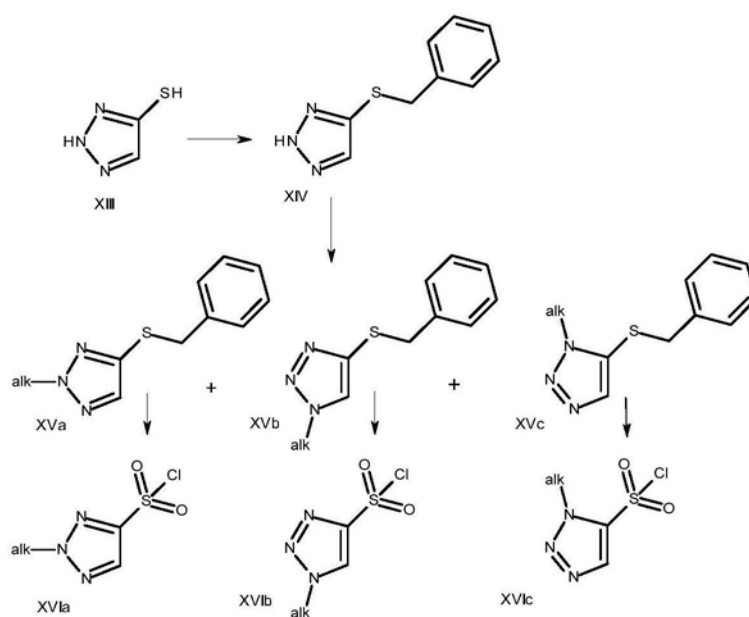


图3

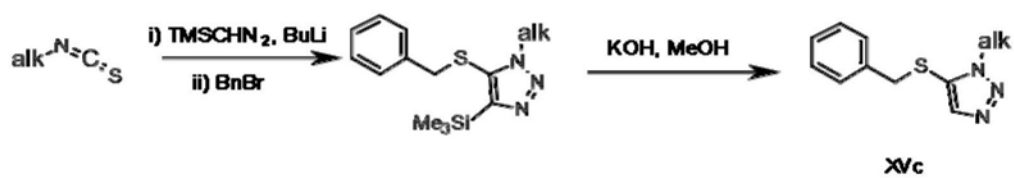


图4