



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 115667243 B

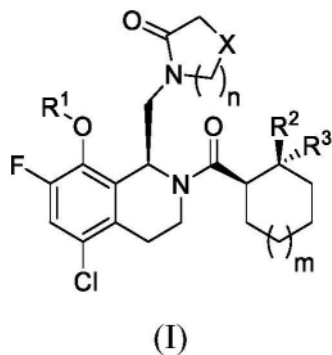
(45) 授权公告日 2025. 01. 07

(21) 申请号 202180031435.0	(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332 专利代理师 刘明海 胡彬
(22) 申请日 2021.04.22	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 115667243 A	(51) Int.Cl. C07D 401/14 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
(43) 申请公布日 2023.01.31	
(30) 优先权数据 2005863.2 2020.04.22 GB	
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.10.21	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/GB2021/050973 2021.04.22	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/214470 EN 2021.10.28	
(73) 专利权人 希四克斯探索有限公司 地址 英国曼彻斯特	(56) 对比文件 W0 2020084300 A1, 2020.04.30
(72) 发明人 凯茜·路易丝·卢卡斯 尼古拉斯·查尔斯·雷 艾琳·玛丽·苏华德 乔治·海德	审查员 马宇
	权利要求书5页 说明书56页

(54) 发明名称
作为NRF2活化剂的四氢异喹啉化合物

(57) 摘要
本发明涉及作为Nrf2活化剂的化合物。这些化合物具有本文中定义的结构式I。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含它们的药物组合物,并且涉及它们在治疗与Nrf2活化有关的疾病或障碍中的用途。

1. 一种根据式I的化合物、或其药学上可接受的盐：



其中：

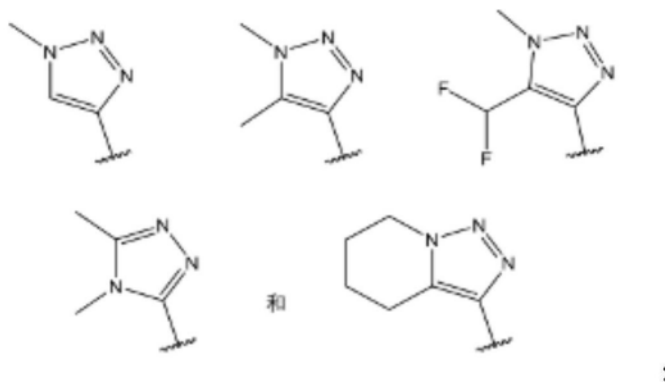
R^1 为 CH_2-R^4 ；

R^2 选自 CO_2H 和四唑基；

R^3 选自氢和甲基；

X 为 CR^5R^6 或 O ；

R^4 选自以下基团之一：



R^5 是甲基并且 R^6 是氢；或者

R^5 和 R^6 与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环；

m 为0或1；并且

n 为1或2；

其前提是该具有式I的化合物不是以下化合物之一：

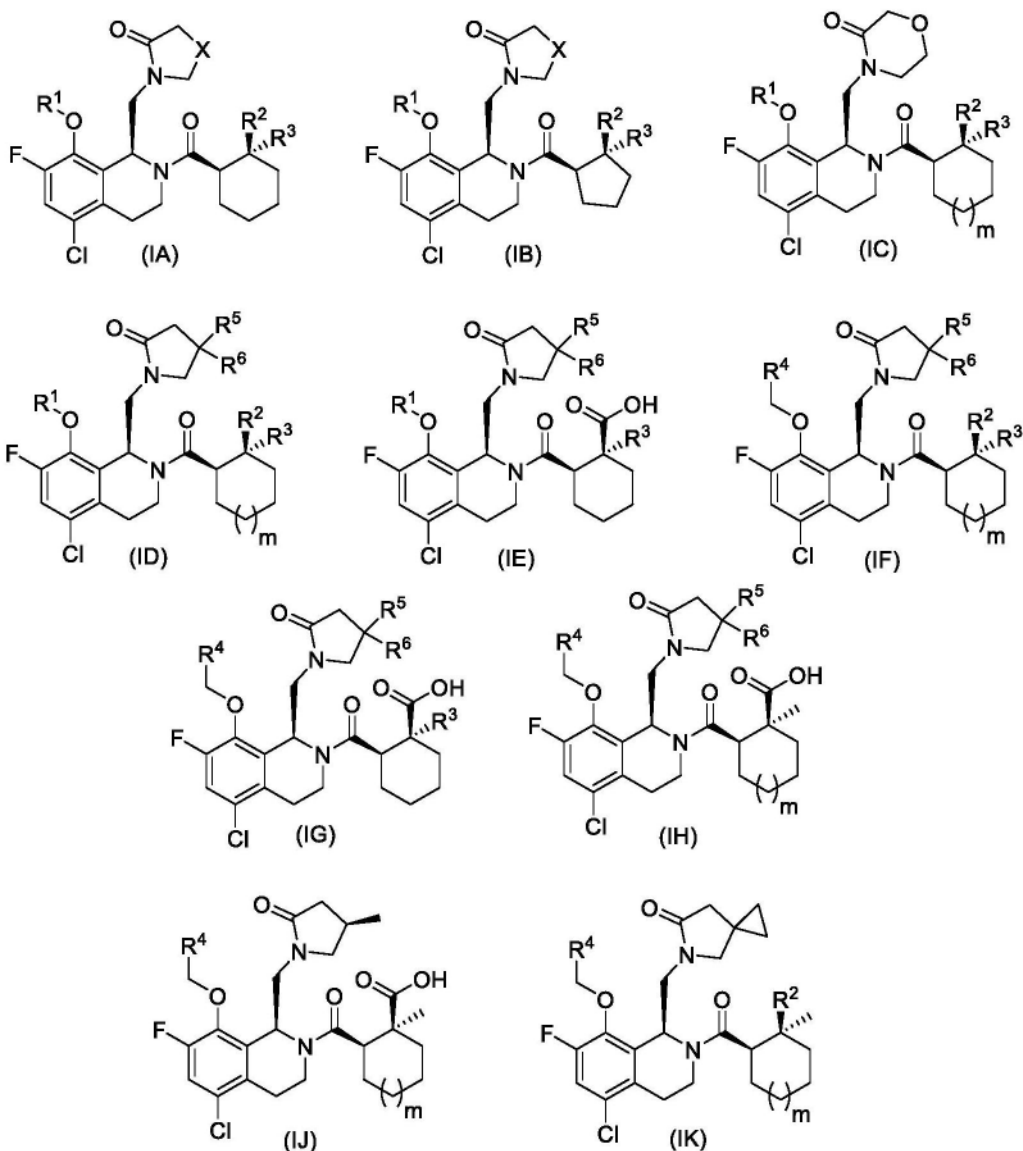
(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；或者

(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中，所述化合物具有如下所示的结构式IA至IK之

—:



其中 R^1 至 R^6 、X和m是如权利要求1中所定义的。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, R^2 为 CO_2H 。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, R^3 为甲基。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中,X为 CR^5R^6 。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中,m为1。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自:

5-(((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-2-((1R,2S)-2-甲基-2-(1H-四唑-5-基)环己烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮;

(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((3-氧代吗啉代)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环

己烷-1-甲酸;

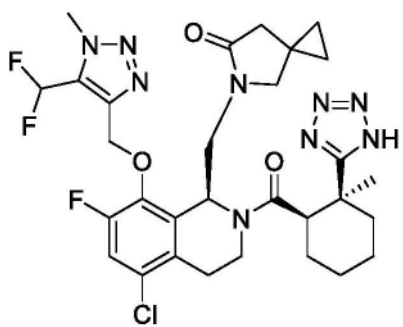
(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环戊烷-1-甲酸;

(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;以及

(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

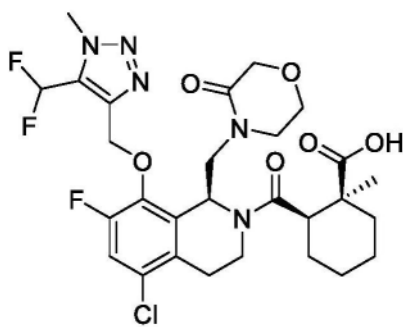
或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其是:



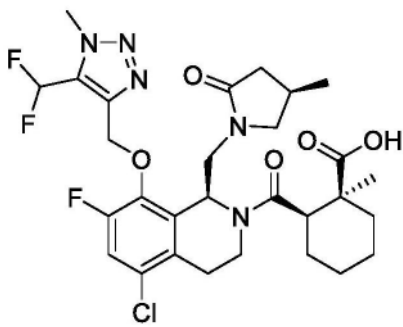
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其是:



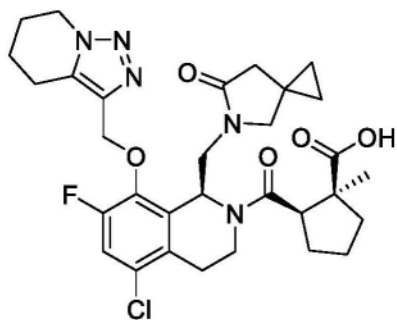
或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其是:



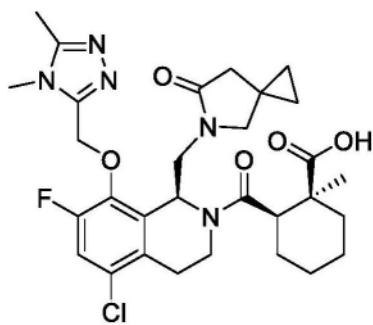
或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其是:



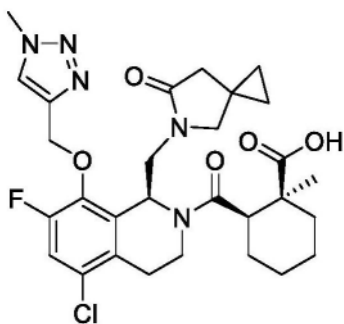
或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其是:



或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其是:



或其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求14所述的药物组合物在制备用于治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍的药物中的用途。

16. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求14所述的药物组合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:慢性阻塞性肺病、急性、慢性和严重哮喘、伴有或不伴有多器官功能障碍综合征的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、囊性纤维化、COVID-19、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、心脏肥大、糖尿病心肌病、肌肉减少症、肥胖症、代谢综合征、胰岛素抵抗、肺动脉高压、蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性中风、 β -地中海贫血、镰状细胞病、类风湿性关节炎、肠易激综合症、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、放射性皮炎、特异性

皮炎、非酒精性脂肪肝病、毒素引起的肝病、慢性肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病、IgA肾病、奥尔波特综合征、局灶性节段性肾小球硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、弗里德里希共济失调症、慢性疼痛、精神分裂症、肺癌、乳腺癌、结肠癌、老年性黄斑变性、福克斯角膜内皮营养不良或葡萄膜炎。

作为NRF2活化剂的四氢异喹啉化合物

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及四氢异喹啉化合物。更具体而言,本发明涉及作为Nrf2活化剂的四氢异喹啉化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含它们的药物组合物,并且涉及它们在治疗与Nrf2活化和/或Keap1-Nrf2蛋白与蛋白的相互作用的抑制有关的疾病或障碍中的用途。

背景技术

[0003] 核因子红细胞2相关因子2 (Nrf2) 是一种碱性亮氨酸拉链 (bZIP) 转录因子并且是转录因子的Cap 'n' Collar (CNC) 家族的成员。它是诱导型细胞防御系统的关键主宰,从而介导超过100种氧化应激相关基因的表达,其中这些基因包括I期和II期解毒酶和抗氧化蛋白。这些基因在其启动子调控区中都含有抗氧化反应元件 (ARE), 其是Nrf2的结合靶点。在基础条件下,Nrf2的水平受到衔接蛋白Keap1的严格调控,其中Keap1是一种与胞质肌动蛋白结合的阻遏蛋白,它与Nrf2结合并通过基于Cul3的E3泛素连接酶复合物导致蛋白酶体降解。在氧化应激条件下,Keap1失活,从而导致从头合成的Nrf2水平增加,该Nrf2易位至细胞核,与ARE结合,导致细胞保护基因表达上调。

[0004] 已经表明在COPD受试者中Nrf2 mRNA的表达显著低于对照受试者中的表达并且Nrf2 mRNA与包年(pack year)呈负相关。COPD受试者中的Nrf2蛋白明显低于对照受试者中的Nrf2蛋白。CSE诱导的A549细胞凋亡以时间依赖性和浓度依赖性方式增加,并且通过Nrf2敲低显著增加(Yamada,BMC Pulmonary Medicine[BMC肺部医学],doi:10.1186/s12890-016-0189-1)。因此,COPD患者肺部中Nrf2水平的升高应致使引起肺部有害的结构改变的炎症过程减少并且减缓疾病进展。Nrf2也有望在表现出氧化应激组分的其他呼吸系统疾病中显示出积极的益处(Cho,Toxicol Appl Pharmacol[毒理学应用药理学],doi:10.1016/j.taap.2009.07.024),例如急性、慢性和严重哮喘(Sussan,Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol[美国肺细胞分子生理学],doi:10.1152/ajplung.00398.2014),急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征-伴有或不伴有多器官功能障碍综合征(Yan,Free Radical Biol Med[自由基生物医学],doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.557;de la Vega Curr Pharmacol Rep[当前药理学报告],doi:10.1007/s40495-016-0053-2),肺纤维化,包括特发性肺纤维化(Kikuchi,Respir Res[呼吸研究],doi:10.1186/1465-9921-11-31)和囊性纤维化(Chen,PLoS One[公共科学图书馆·综合],doi:10.1371/journal.pone.0003367)。事实上,通过Nrf2活化剂恢复氧化还原和蛋白质稳态、促进炎症消退和促进肺部修复的细胞保护作用的组合突出显示了它们治疗COVID-19的潜力(Cuadrado等人,Trends Pharmacol Sci[药理学研究进展],doi:10.1016/j.tips.2020.07.003)。

[0005] Nrf2在动脉粥样硬化、缺血、再灌注、心脏肥大和心力衰竭模型中的心脏保护特性已得到证实(Chen,Physiol Genomics[美国生理基因组学杂志],doi:10.1152/physiolgenomics.00041.2017)。Nrf2活化剂(甲基巴多索隆(Bardoxolonemethyl))最近已经完成了针对肺动脉高压(PAH)患者的II期研究,基于6分钟步行距离的显著改善,III期研

究正在进行。巴多索隆与Keap1发生共价反应,但通过Keap1结合的替代机制活化Nrf2的化合物也应该有望在PAH中具有治疗作用,特别是在还患有潜在结缔组织疾病(CTD)(例如硬皮病或红斑狼疮)的患者中。患病心肌中的氧化应激升高,从而导致活性氧物质的水平升高,其对心脏功能产生负面影响(Bolli,Circ[循环],doi:10.1161/circ.76.2.3111744)。Nrf2活化已被证明可抑制压力过载小鼠模型中的心肌氧化应激、心脏细胞凋亡、肥大、纤维化和功能障碍(Wang,J Card Failure[心力衰竭杂志],doi:10.1016/j.cardfail.2012.06.003)并防止啮齿动物模型中的心肌缺血/再灌注损伤(Zhang,J Mol Cell Cardiol[分子与细胞心脏病学杂志],doi:10.1016/j.yjmcc.2010.05.01)。此外,在代谢疾病(例如肥胖、代谢综合征和糖尿病等)中也描述了过度产生氧化剂损害心血管系统的抗氧化防御,其中Nrf2的活化也被认为是有前途的治疗策略(da Costa,Front Pharmacol[药理学前沿],doi:10.3389/fphar.2019.00382)。此外,Nrf2活化剂萝卜硫素可降低2型糖尿病患者中的肝葡萄糖生成并改善葡萄糖控制(Axelsson,Sci Transl Med.[科学转化医学],doi:10.1126/scitranslmed.aah4477),并且甲基巴多索隆已被证明可诱导通常肥胖患者的体重减轻(与基线BMI成比例),同时改善血糖控制(Chertow等人,J Diabetes Complications[糖尿病及其并发症杂志],doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.09.005)。与年龄相关的线粒体功能障碍和氧化损伤是多种健康问题(包括肌肉减少症和心血管疾病)的主要原因并且用Nrf2活化剂萝卜硫素治疗衰老小鼠可恢复Nrf2活性、线粒体功能、心脏功能、运动能力、葡萄糖耐量和活化/分化骨骼肌卫星细胞(Bose等人,Aging cell[老化细胞],doi:10.1111/ace1.13261)。因此,预期致使Nrf2活化的药物应可用于许多心血管和代谢疾病,包括但不限于:动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、射血分数降低的心力衰竭、糖尿病心肌病、糖尿病肾病、代谢综合征、肥胖症、糖尿病(1型或2型)和胰岛素抵抗。

[0006] 蛛网膜下腔出血(SAH)是一种由于缺乏有效的疗法而具有高发病率和死亡率的破坏性病症。早期脑损伤(EBI)和脑血管痉挛(CVS)是SAH患者脑损伤和预后不良的两个最重要的病理生理机制(clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0261474,SFX01 After Subarachnoid Haemorrhage[SFX01蛛网膜下腔出血(SAS)后])。来自实验性SAH研究的证据表明了Nrf2/ARE通路在SAH后EBI和CVS中的保护作用。SAH后向大鼠施用萝卜硫素(SFN)增强了Nrf2-ARE通路的活性,减轻了基底动脉的血管痉挛并抑制促炎细胞因子的释放(Zhao,Brain Res.[脑部研究],doi:10.1016/j.brainres.2016.09.035)。脑出血(ICH)是全球每年发生的1500万中风中10%-15%的主要事件。体外研究表明,Nrf2活化剂迅速增加星形胶质细胞中H0-1的表达并降低其对血红蛋白或血红素的易感性(vulnerability)。用小分子Nrf2活化剂进行全身治疗增加了血管周围细胞(特别是星形胶质细胞)中H0-1的表达。在小鼠或大鼠ICH模型中进行测试时,Nrf2活化剂始终是保护性的,从而改善屏障功能并减轻水肿、炎症、神经元丢失和神经功能缺损(Chen-Roetling,Curr Pharm Des[当前药物设计],doi:10.2174/1381612822666161027150616)。缺血性中风诱导活性氧物质,在缺血性脑中引起氧化和炎症反应。迄今为止,重组组织型纤溶酶原活化剂是治疗缺血性中风的唯一可用疗法。然而,该治疗并不能预防缺血性脑中的氧化应激和炎症。D3T是一种含硫的二硫杂环戊二烯硫酮化合物,在十字花科蔬菜中发现并且据报道可通过活化Nrf2诱导抗氧化基因。D3T已被证明(Yen,J Immunol[免疫学杂志]2017,198(1增刊)206.20)减轻中风动物的

脑梗塞并改善了神经功能缺损。此外,D3T减少CNS浸润炎症免疫细胞,包括缺血性脑中的中性粒细胞和单核细胞。此外,在野生型中观察到D3T诱导的对炎症细胞因子产生的抑制,但在缺乏Nrf2的小胶质细胞中未观察到。此外,在缺乏Nrf2的中风动物和施用HO-1抑制剂的中风动物中,D3T对减轻缺血性脑梗塞的保护作用被消除了。这些结果表明,D3T介导的缺血性脑中的炎症抑制是通过Nrf2/HO-1通路介导的,并且因此靶向Nrf2/HO-1通路可能是改善缺血性中风中神经炎症的有希望的治疗策略。

[0007] Nrf2被认为在一些血红蛋白病(例如 β 地中海贫血和镰状细胞病(SCD))中起关键作用。SCD是一种隐性遗传疾病,其由导致 β 珠蛋白血红蛋白S(HbS)突变的单个错义突变引起。在低氧浓度下,HbS聚合,从而产生容易破裂的畸形红细胞,从而将游离血红素释放到血浆中。由此产生的氧化应激和炎症导致身体多个器官受损。Keap1的消融和由此产生的Nrf2的组成性活化已被证明产生了改善SCD模型小鼠的结果(Zhu,Blood[血液],doi:10.1182/blood-2017-10-810531;Keleku-Lukwete PNAS,doi:10.1073/pnas.1509158112)。Nrf2活化已被证明减缓了溶血性贫血和器官功能障碍的进展(Ghosh,JCI Insight,doi:10.1172/jci.insight.81090)并且Nrf2功能的丧失会恶化转基因SCD小鼠中SCD的病理生理学(Zhu,Blood[血液],doi.org/10.1182/blood-2017-10-810531)。Nrf2与已知化合物D3T的整体性活化降低了转基因SCD小鼠中血红素诱导的急性胸部综合征模型的致死率(Ghosh,Brit.J.Haematology[英国血液病杂志]doi:10.1111/bjh.15401)。此外,Nrf2活化剂也被证明通过直接结合 γ -珠蛋白启动子并修饰 β -珠蛋白基因座中的染色质结构来调节胎儿血红蛋白(HbF)的表达。在镰状红细胞中,Nrf2通过HbF诱导提供独特的益处,以抑制血红蛋白S聚合并防止因慢性溶血引起的氧化应激(Zhu等人,Exp Biol Med[实验医学杂志]doi:10.1177/1535370219825859)。因此,开发Nrf2小分子活化剂有可能改善镰状细胞病和其他增加HbF有益的疾病(例如 β -地中海贫血)的临床严重程度。

[0008] Nrf2的功能在许多神经退行性疾病中发生改变:如亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症和弗里德里希共济失调症(Dinkova-Kostova,FEBS,doi:10.1111/febs.14379)。Nrf2活化通过上调抗氧化防御、抑制炎症、改善线粒体功能和维持蛋白质稳态来减轻与这些神经退行性疾病有关的多种致病过程。Nrf2的小分子药理学活化剂已在多种神经退行性疾病动物模型中(Joshi,Neurobiol Aging[衰老神经生物学],doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.004;Alarcon-Aguilar,Neurobiol Aging[衰老神经生物学],doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.143)和表达突变蛋白的人类细胞培养物中显示出保护作用。特菲达(Tecfidera)(富马酸二甲酯)活化Nrf2(除其他机制外)并在美国被批准用于治疗复发缓解型多发性硬化症。Nrf2活化剂奥马索龙(Omaveloxolone)(RTA-408)目前处于治疗遗传性神经退行性疾病弗里德里希共济失调的II期试验中,经过48周的治疗,相对于安慰剂已达到了改良弗里德里希共济失调评定量表(modified Friedrich's Ataxia Rating Scale,mFARS)中的变化的主要终点。因此,靶向Nrf2信号传导可以提供一种用于延迟神经退行性疾病的发作、减缓其进展和改善其症状的治疗选择。由于氧化应激和线粒体功能障碍在CNS疾病中的作用,也有人建议用Nrf2活化剂治疗慢性疼痛和精神分裂症。

[0009] 类风湿性关节炎(RA)是一种可导致关节慢性炎症的自身免疫性疾病并且特点是疾病的发作和缓解期。有时会影响多个关节,从而导致永久性关节破坏和畸形。已发现Nrf2

在关节炎小鼠和RA患者的关节中被活化。Nrf2基因敲除小鼠具有更严重的软骨损伤和更多的氧化损伤,在抗体诱导的关节炎期间Nrf2靶基因的表达在Nrf2野生型中增强,但在基因敲除小鼠中没有增强(Wruck, *BMJ Annals of Rheumatic Diseases* [风湿病年鉴], doi: 10.1136/ard.2010.132720)。此外,在类风湿性关节炎动物模型中,通过将血清从K/BxN转基因小鼠转移到Nrf2(-/-)小鼠,Nrf2的缺乏加速了关节炎的发病率,并且动物表现出广泛疾病,影响前爪和后爪(Maicas, *Antioxidants&Redox Signaling* [抗氧化剂和氧化还原信号], doi:10.1089/ars.2010.3835)。

[0010] 溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)是由肠上皮功能障碍引起的慢性复发缓解型炎症性肠病(IBD)。对肠上皮细胞的损伤可能会破坏肠上皮的屏障功能,从而促进异常的免疫反应和炎症病症。因此,完整的肠上皮对健康的肠道至关重要,并且可以靶向肠上皮细胞的细胞保护剂将有利于UC和CD的治疗。抗氧化水平和氧化应激生物标志物通常与IBD的疾病严重程度相关并且许多全基因组关联研究已将IBD相关的单核苷酸多态性(SNP)与参与氧化应激反应的多个基因联系起来,其中许多受Nrf2调节(Khor等人, *Nature* [自然], doi: 10.1038/nature10209)。CPUY192018是一种Keap1-Nrf2蛋白与蛋白相互作用的小分子抑制剂(并且因此是Nrf2活化剂),在NCM460细胞和小鼠结肠两者中由葡聚糖硫酸钠诱导的UC实验模型中显示出细胞保护作用(Lu, *Scientific Reports* [科学报告], doi:10.1038/srep26585)。还表明Nrf2敲除小鼠显示出对结肠炎相关的结肠直肠癌的易感性增加(Khor, *Cancer Prev Res* [癌症预防研究] (Phila), doi:10.1158/1940-6207)。

[0011] 富马德姆(Fumaderm)是富马酸二甲酯(DMF)和三种富马酸单乙酯盐的混合物,于1994年在德国获准用于治疗银屑病。DMF的可能生物活性形式富马酸单甲酯(MMF)已被证明增加原代小鼠角质形成细胞中的总Nrf2水平并致使几种Nrf2下游效应物(如血红素加氧酶1和过氧化还原蛋白6)的mRNA表达增强。(Helwa, *J Pharmacol. Exp. Ther.* [药理学与实验治疗学杂志], doi:10.1124/jpet.116.239715)。其他皮肤病可能受益于Nrf2活化剂的治疗,例如放射性皮炎/皮肤损伤、特应性皮炎和伤口愈合(Wu等人, *Mol Med Rep.* [分子医学报告] 2019年8月;20(2):1761-1771)。

[0012] Nrf2的活化已被证明对肝脏和肾脏疾病都具有有益的作用。NAFLD(非酒精性脂肪肝病)被公认为全球慢性肝病的主要原因。NAFLD代表一系列疾病,其中一些可能发展为肝硬化和肝细胞癌(HCC)。尽管NAFLD的所有亚型都会增加心血管事件和死亡率的风险,但NASH(非酒精性脂肪性肝炎)是NAFLD的主要诊断亚型,它使患者易患肝硬化和肝脏相关并发症。目前存在批准用于NAFLD和NASH的药物治疗。然而,小鼠中的Nrf2敲除极易发生通过缺乏蛋氨酸和胆碱(MCD)饮食(Chowdry, *Free Radic Biol Med* [自由基生物学与医学], doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.007)或高脂肪(HF)饮食(Okada, *J Gastroenterol* [胃肠病学杂志], doi:10.1007/s00535-012-0659-z)所模拟的NASH并且Nrf2的药理学活化已被证明逆转小鼠模型中的NASH(Sharma, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [细胞与分子胃肠病学与肝病学], doi:10.1016/j.jcmgh.2017.11.016)。其他肝病可能受益于Nrf2活化剂的治疗,例如毒素引起的肝病、病毒性肝炎和肝硬化。氧化应激分子(如活性氧物质)在急性肾损伤(AKI)动物模型的肾脏中积累,其中Nrf2被短暂且轻微地活化。肾小管中Nrf2活性的遗传或药理学增强可显著改善与AKI相关的损伤并通过减少氧化应激来防止AKI进展为慢性肾病(CKD)。然而,针对4期CKD和2型糖尿病(T2DM)患者的KEAP1

抑制剂CDDO-Me或甲基巴多索隆的III期临床试验因心血管事件的发生而终止。由于最近的基础研究已经积累了KEAP1抑制剂在CKD中度阶段的积极作用,因此重新启动了II期试验。正在进行的项目的数据表明,Nrf2活化剂/KEAP1抑制剂提高了3期CKD和T2DM患者的肾小球滤过率,而没有安全问题 (Nezu, Am J Nephrol [美国肾脏病学杂志], doi:10.1159/000475890)。炎症反应和氧化应激与局灶节段性肾小球硬化症 (FSGS) 的发病机制有关,局灶节段性肾小球硬化症是一种常见的慢性肾脏疾病,预后相对较差并且治疗方案也不令人满意。上调Nrf2通路的CXA-10目前正处于局灶节段性肾小球硬化的临床试验中 (FIRSTx-A Study of Oral CXA-10 in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) [FIRSTx-在原发性局灶节段性肾小球硬化症 (FSGS) 中的研究]; clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422510)。PhII试验表明甲基巴多索隆在12周后显著改善患有常染色体显性遗传多囊肾病 (ADPKD)、与1型糖尿病 (T1D) 相关的CKD、IgA肾病 (IgAN) 或FSGS的患者的肾功能 (<https://www.reatapharma.com/press-releases/reata-announces-positive-phase-2-data-for-bardoxolone-methyl-in-patients-with-focal-segmental-glomerulosclerosis-and-in-patients-from-all-four-cohorts-of-phoenix/>)。奥尔波特综合征是肾衰竭的第二大常见遗传原因,由IV型胶原蛋白 (构建肾小球基底膜的成分) 的遗传缺陷引起。由于甲基巴多索隆被认为会影响与线粒体功能障碍、炎症和氧化应激相关的潜在病理过程,目前正在这些患者中对其进行研究,表明Nrf2活化剂可能对这种疾病有用。

[0013] 氧化应激在癌症的发生和发展中起关键作用 (Gorrini, Nat Rev Drug Discov. [自然评论: 药物发现], doi:10.1038/nrd4002)。由于其在维持氧化还原细胞稳态中的重要性, Nrf2被认为是细胞保护性转录因子和肿瘤抑制因子。在较低的稳态水平下, Nrf2能够消除ROS、致癌物质和其他DNA损伤剂,从而抑制肿瘤的发生和转移 (Milkovic等人, Redox Biol. [氧化还原生物学] doi:10.1016/j.redox.2017.04.013)。Evgen目前正在评估SFX-01 (萝卜硫素-环糊精复合物) 在治疗和评估转移性乳腺癌 (STEM) (包括ER+/HER-转移性乳腺癌) 中的作用 (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970682)。已显示出巴多索隆衍生物预防A/J小鼠中由氨基甲酸乙烯酯诱导的肺癌 (Liby, Cancer Res. [癌症研究] doi:10.1158/0008-5472)。因此, Nrf2的活化剂可能在预防癌症中发挥作用。

[0014] 年龄相关性黄斑变性 (AMD) 是西方国家失明的主要原因, 并且氧化应激在AMD的发病机制和进展中起主要作用。已经表明, Nrf2活化剂能够保护用于模拟视网膜外层而培养的细胞免受氧化应激, 这表明早期AMD患者具有保留视力的潜力 (Bellezza, Front Pharmacol. [药理学前沿] 2018; 9:1280)。此外, Nrf2活化剂也可用于其他眼部病症, 如福克斯角膜内皮营养不良和葡萄膜炎。

[0015] 最近, 还表明Nrf-2活化剂有益于通过抑制氧化应激和内皮细胞凋亡来治疗子痫前期 (Jiang等人, Oxid Med Cell Longev [氧化医学与细胞寿命] doi:10.1155/2021/8839394)。

[0016] 因此, 鉴于Nrf2在多种适应证中的作用, 对于能够活化Nrf2的药物存在持续需要。

发明内容

[0017] 在一方面, 本发明提供了如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0018] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0019] 在另一方面,本发明涉及如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐、或如本文定义的药物组合物,用于在疗法中使用。

[0020] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、或如本文所定义的药物组合物,用于在治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍中使用。

[0021] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐在制造用于在治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍中使用的药物中的用途。

[0022] 在另一方面,本发明涉及治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍的方法,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用治疗有效量如本文所定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐,或如本文所定义的药物组合物。

[0023] Nrf2活化介导的疾病或障碍的实例包括慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病和非酒精性脂肪性肝炎。

[0024] 在另一方面,本发明提供了如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或药物组合物用于在治疗以下疾病中使用:慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎。

[0025] 在另一方面,本发明提供了化合物或药学上可接受的盐在制造用于治疗以下疾病中使用的药物中的用途:慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎。

[0026] 在另一方面,本发明提供了治疗以下疾病的方法:慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

[0027] 本发明还提供了合成如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐的方法。

[0028] 在另一方面,本发明提供了可通过、或通过、或直接通过如本文定义的合成方法获得的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0029] 在另一方面,本发明提供了适用于本文陈述的合成方法中任一种的如本文所定义的新颖中间体。

[0030] 本发明的任何一个特定方面的优选的、合适的、和任选的特征也是任何其他方面的优选的、合适的、和任选的特征。

具体实施方式

[0031] 定义

[0032] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的以下术语具有下文陈述的以下含义。

[0033] 应当理解,提及的“治疗(treating或treatment)”包括预防以及缓解病症的已确定的症状、状态、障碍或病症的“治疗(treating或treatment)”包括:(1)预防或延迟在人中

发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,该人可能患有或易患该状态、障碍或病症但是还没有经历或显示该状态、障碍或病症的临床或亚临床症状;(2)抑制该状态、障碍或病症,即阻止、降低或延迟该疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状;或(3)减轻或减缓该疾病,即引起该状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0034] “治疗有效量”意指当向哺乳动物施用以治疗疾病时,足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0035] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基。提及单个烷基如“丙基”仅对直链型是特定的,并且提及单个支链烷基如“异丙基”仅对支链形式是特定的。例如,“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基、和叔丁基。类似的惯例适用于其他基团,例如“苯基(1-6C)烷基”包括苯基(1-4C)烷基、苄基、1-苯基乙基和2-苯基乙基。

[0036] 在本说明书中,术语“亚烷基”包括直链和支链二价烷基。例如,“C₁₋₄亚烷基”包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基和亚丁基。

[0037] 在本说明书中,术语“烷氧基”包括与氧单键结合的直链和支链烷基。例如“C₁₋₄烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0038] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0039] “环烷基”是指含碳原子的烃单环、或双环。单环的环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。双环可以是稠合的或螺附接的;二环的环烷基的实例包括二环[2.2.2]辛烷、二环[2.1.1]己烷、二环[1.1.1]戊烷、螺[2.4]庚烷、二环[4.1.0]庚烷和二环[2.2.1]庚烷。

[0040] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0041] 术语“卤代烷基”在本文中用来是指一个或多个氢原子已经被卤素(例如,氟)原子替代的烷基。卤代烷基的实例包括氟烷基如-CHF₂、-CH₂CF₃,或全氟烷基/烷氧基,如-CF₃、或-CF₂CF₃。

[0042] 术语“杂环基”意指一个或多个非芳族的、饱和或部分饱和的单环的、稠合的、桥接的或螺二环的杂环系统。单环杂环含有约3至12(合适地3至7个)环原子,在环中具有1至5(合适地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。二环杂环在环中含有7至17个成员原子,合适地7至12个成员原子。双环杂环可以是稠合环系统、螺环系统或桥环系统。杂环基团的实例包括环醚,如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环醚。含氮的杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢硫杂萘(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢-氧杂硫杂戊环基(oxathiolyl)、二氢异噻唑基(例如4,5-二氢异噻唑基)、二氢吡啶基(例如1,2-二氢吡啶基或1,6-二氢吡啶基)、四氢噻唑基、四氢噻二唑基、四氢二噻唑基、四氢氧杂噻唑基(oxathiazolyl)、六氢三嗪基、四氢噻嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基、和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环,还包括含有S₀或S₀₂基团的氧化硫杂环。实例包括亚砷和砷形式的四氢噻吩基和硫代吗啉基,如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫

代吗啉基1,1-二氧化物。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基合适的值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以经由任何适合的原子(如经由碳或氮原子)连接到另一个基团。适当地,术语“杂环基”是指如上定义的4、5、6或7元单环。

[0043] 说明书还使用复合术语来描述包含多于一个官能度的基团。本领域技术人员将理解这些术语。例如 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基是指被 C_{3-7} 环烷基取代的 C_{1-4} 亚烷基。

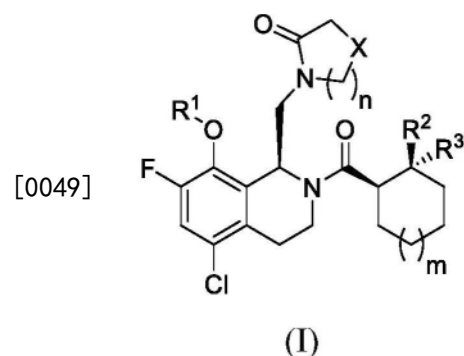
[0044] 术语“任选地取代的”是指被取代的基团、结构或分子以及未被取代的基团、结构或分子。

[0045] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时,应当理解,该定义包括选自指定基团之一的所有取代基或选自两个或更多个指定基团的取代基。

[0046] 短语“本发明的化合物”意指本文中总体上和具体地披露的那些化合物。

[0047] 本发明的化合物

[0048] 在第一方面中,本发明提供了具有式I的化合物



[0050] 其中:

[0051] R^1 为 C_{1-4} 亚烷基- R^4 ;

[0052] R^2 选自 CO_2H 和四唑基;

[0053] R^3 选自氢和甲基;

[0054] X为 CR^5R^6 或O;

[0055] R^4 为1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或嘧啶基,其中所述三唑基或嘧啶基:

[0056] 任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基和氰基;以及

[0057] 任选地与环烷基或杂环基环稠合;

[0058] R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 C_{1-3} 卤代烷基;

[0059] R^6 选自氢和 C_{1-4} 烷基;或者

[0060] R^5 和 R^6 与它们所附接的碳原子一起形成3或4元环烷基环;

[0061] m为0或1;

[0062] n为1或2;

[0063] 或其药学上可接受的盐；

[0064] 其前提是该具有式I的化合物不是以下化合物之一：

[0065] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0066] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0067] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0068] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；或者

[0069] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0070] 本发明的特定化合物包括例如具有式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中，除非另有说明，否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、n和m各自具有上文或下文第(1)至(54)段中任一定义的任何含义。为避免疑问，本发明的范围包括式I的化合物或其药学上可接受的盐，其中本文定义的任何一个取代基的定义可与也在本文定义的其他任何一个取代基的定义结合：-

[0071] (1) R^1 为 C_{1-4} 亚烷基- R^4 ；

[0072] (2) R^1 为 CH_2-R^4 ；

[0073] (3) R^1 为 $CH_2CH_2-R^4$ ；

[0074] (4) R^2 为 CO_2H ；

[0075] (5) R^2 为四唑基；

[0076] (6) R^3 为氢；

[0077] (7) R^3 为甲基；

[0078] (8) R^4 为1,2,3-三唑基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基、和氰基；

[0079] (9) R^4 为1,2,3-三唑基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基和 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基；

[0080] (10) R^4 为1,2,3-三唑基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 氟烷基；

[0081] (11) R^4 为1,2,3-三唑基，其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：甲基、二氟甲基和三氟甲基；

[0082] (12) R^4 为1,2,3-三唑基-4-基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基、和氰

基;

[0083] (13) R^4 为 1H-1,2,3-三唑基-4-基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:甲基、二氟甲基和三氟甲基;

[0084] (14) R^4 为 1-甲基-1H-1,2,3-三唑基-4-基,其任选地被以下基团取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基或氰基;

[0085] (15) R^4 为 1-甲基-1H-1,2,3-三唑基-4-基,其任选地被以下基团取代:甲基、二氟甲基或三氟甲基;

[0086] (16) R^4 为 1,2,4-三唑基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基、和氰基;

[0087] (17) R^4 为 1,2,4-三唑基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 氟烷基;

[0088] (18) R^4 为 1,2,4-三唑基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:甲基、二氟甲基和三氟甲基;

[0089] (19) R^4 为 4H-1,2,4-三唑-3-基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基和氰基;

[0090] (20) R^4 为 4H-1,2,4-三唑-3-基,任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:甲基、二氟甲基和三氟甲基;

[0091] (21) R^4 为 4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基,其任选地被以下基团取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基或氰基;

[0092] (22) R^4 为 4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基,其任选地被以下基团取代:甲基、二氟甲基或三氟甲基;

[0093] (23) R^4 为 嘧啶基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基、和氰基;

[0094] (24) R^4 为 嘧啶基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基;

[0095] (25) R^4 为 嘧啶基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:甲基、二氟甲基和三氟甲基;

[0096] (26) R^4 为 嘧啶-5-基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-7} 环烷基、卤代、OH、 C_{1-3} 烷氧基或氰基;

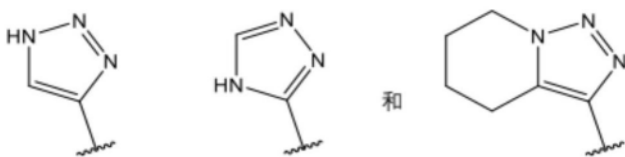
[0097] (27) R^4 为 嘧啶-5-基,其任选地被以下基团取代:甲基、二氟甲基或三氟甲基;

[0098] (28) R^4 为 与环烷基或杂环基环稠合的 1,2,3-三唑基;

[0099] (29) R^4 为 与环烷基或杂环基环稠合的 1,2,3-三唑-4-基;

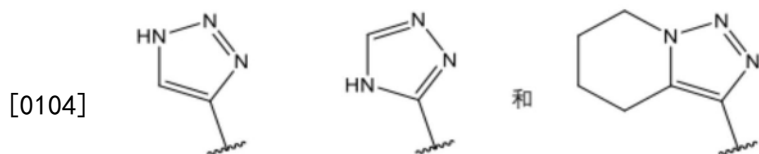
[0100] (30) R^4 选自以下基团之一:

[0101]



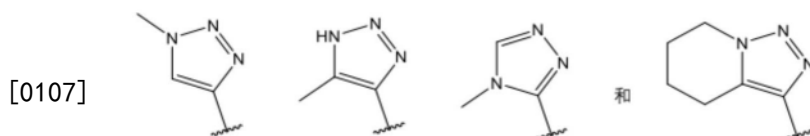
[0102] 其中所述基团任选地被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 氟烷基取代;

[0103] (31) R^4 选自以下基团之一：



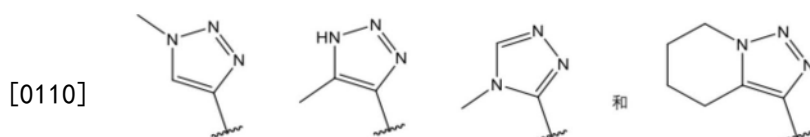
[0105] 其中所述基团任选地被甲基或二氟甲基取代；

[0106] (32) R^4 选自以下基团之一：



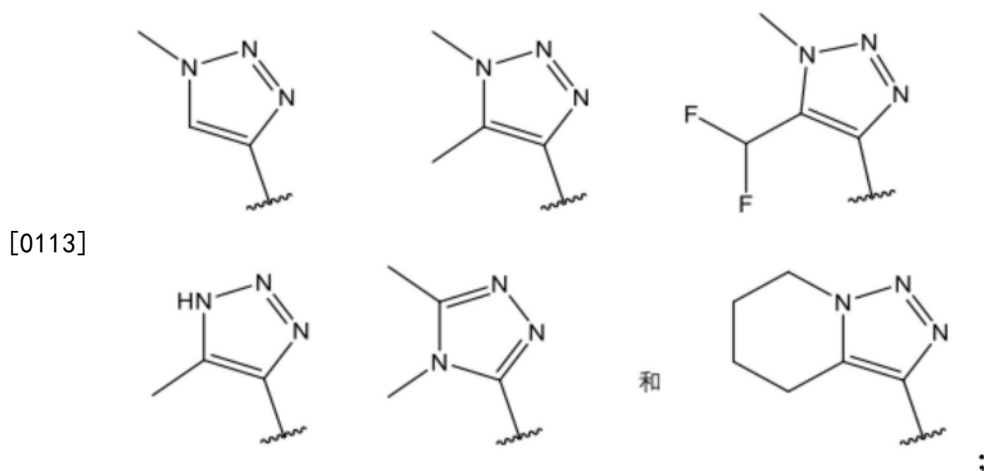
[0108] 其中所述基团任选地进一步被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 氟烷基取代；

[0109] (33) R^4 选自以下基团之一：

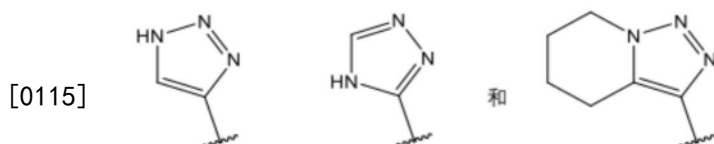


[0111] 其中所述基团任选地进一步被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代；

[0112] (34) R^4 选自以下基团之一：



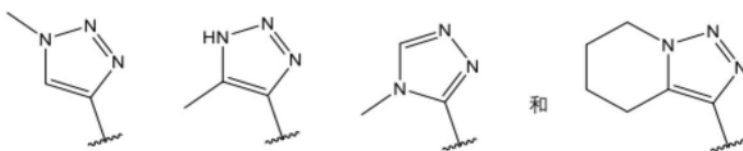
[0114] (35) R^1 为 CH_2-R^4 ,并且 R^4 选自以下基团之一：



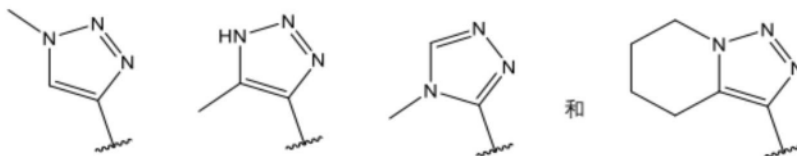
[0116] 其中所述基团任选地被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 氟烷基取代；

[0117] (36) R^1 为 CH_2-R^4 ,并且 R^4 选自以下基团之一：

[0118]

[0119] 其中所述基团任选地进一步被 C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 氟烷基取代；[0120] (37) R^1 为 CH_2-R^4 , 并且 R^4 选自以下基团之一：

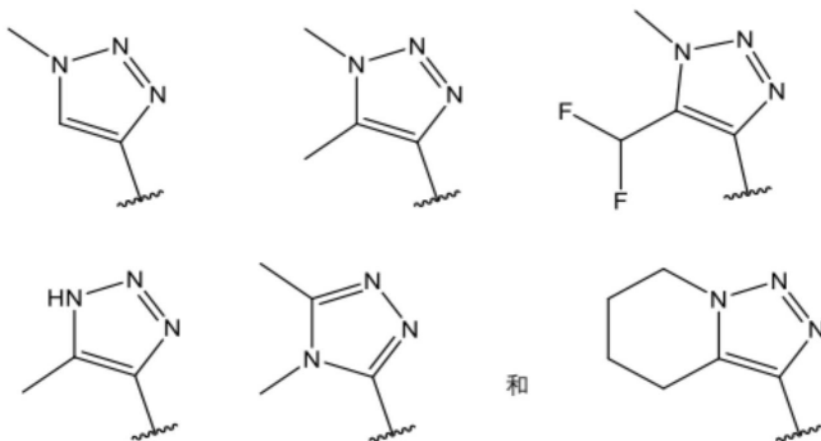
[0121]



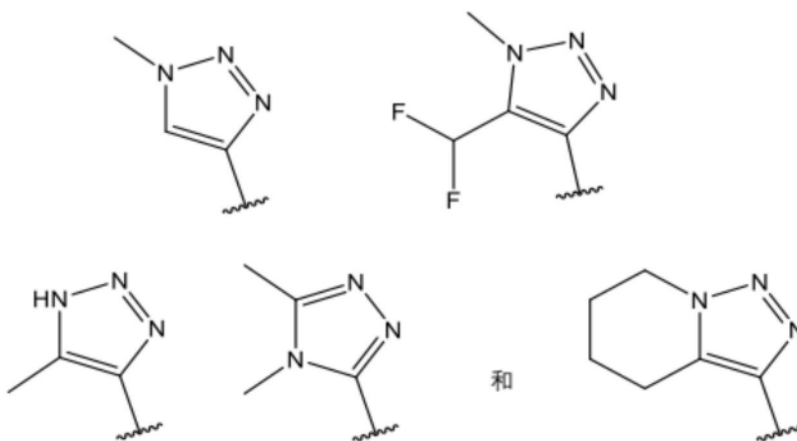
[0122] 其中所述基团任选地进一步被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代；

[0123] (38) R^1 为 CH_2-R^4 , 并且 R^4 选自以下基团之一：

[0124]

[0125] (39) R^1 为 CH_2-R^4 , 并且 R^4 选自以下基团之一：

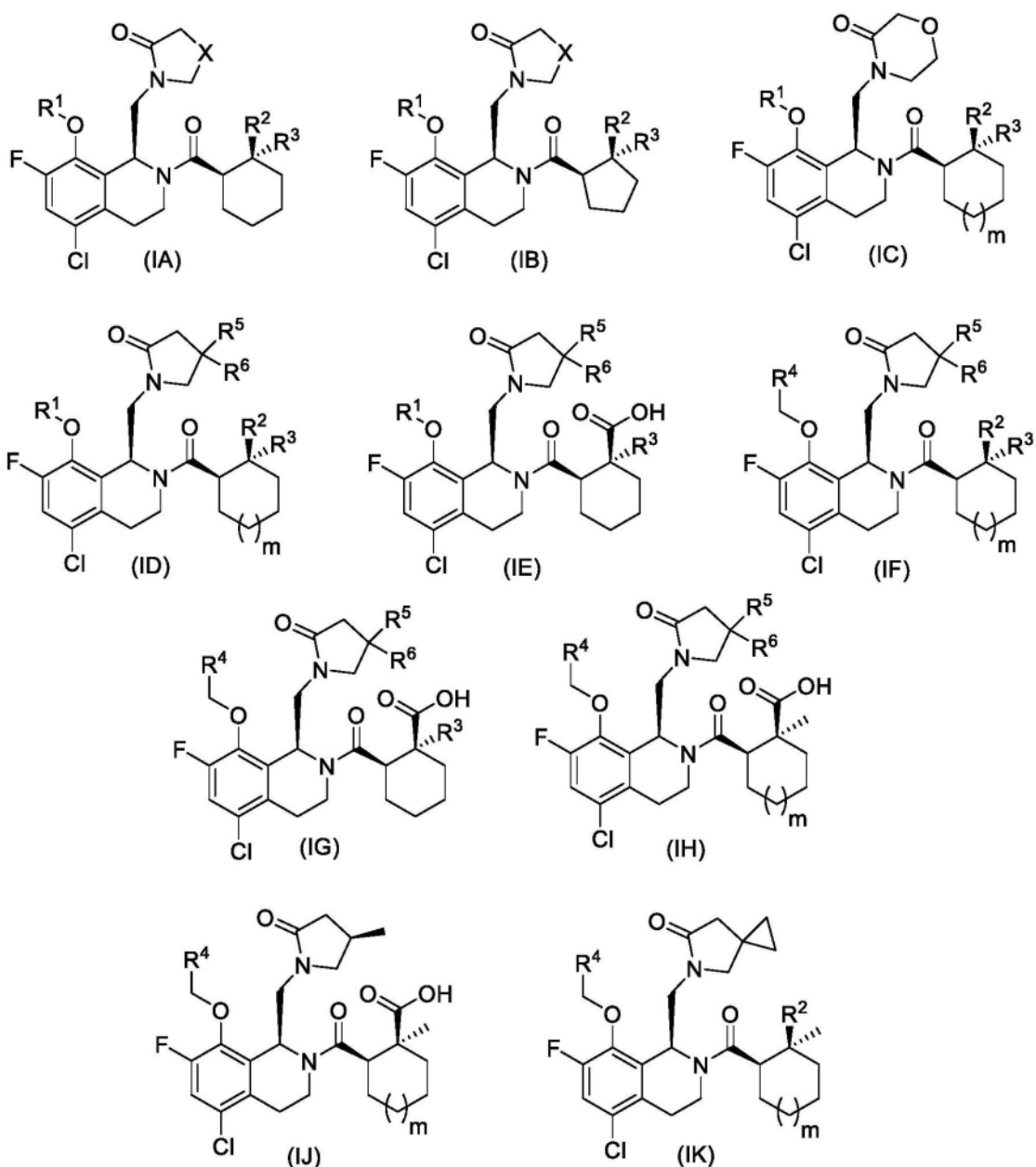
[0126]



[0127] (40) X为0；

[0128] (41) X为 CR^5R^6 ；[0129] (42) R^5 选自氢、甲基、环丙基和 C_{1-3} 氟烷基；[0130] (43) R^5 选自氢和甲基；[0131] (44) R^5 为甲基；

- [0132] (45) R^6 选自氢和甲基；
- [0133] (46) R^6 为氢；
- [0134] (47) R^5 为甲基并且 R^6 为氢；
- [0135] (48) R^5 和 R^6 与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环；
- [0136] (49) n 为1并且 X 为 CR^5R^6 ；
- [0137] (50) n 为1, X 为 CR^5R^6 , R^5 为甲基并且 R^6 为氢；
- [0138] (51) n 为1, X 为 CR^5R^6 并且 R^5 和 R^6 与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环；
- [0139] (52) n 为2并且 X 为0；
- [0140] (53) m 为0；
- [0141] (54) m 为1。
- [0142] 合适地, R^1 是如上文第(1)至(3)或(35)至(39)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^1 是如上文第(2)段所定义的。在实施例中, R^1 是如上文第(39)段所定义的。
- [0143] 合适地, R^2 是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^2 是如上文第(4)段所定义的。
- [0144] 合适地, R^3 是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^3 是如上文第(7)段所定义的。
- [0145] 合适地, R^4 是如上文第(8)至(34)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^4 是如上文第(32)至(34)段所定义的。在实施例中, R^4 是如上文第(34)段所定义的。
- [0146] 合适地, X 是如上文第(40)至(41)段中的任一段所定义的。在实施例中, X 为如上文第(41)段所定义的。
- [0147] 合适地, R^5 是如上文第(42)至(44)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^5 是如上文第(44)段所定义的。
- [0148] 合适地, R^6 是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^6 是如上文第(46)段所定义的。
- [0149] 合适地, R^5 和 R^6 是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的。在实施例中, R^5 和 R^6 是如上文第(48)段所定义的。
- [0150] 合适地, n 是如上文第(49)至(52)段中的任一段所定义的。在实施例中, n 为如上文第(49)段所定义的。
- [0151] 合适地, m 是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的。在实施例中, m 为如上文第(54)段所定义的。
- [0152] 在另一个化合物组中, 这些化合物具有以下所示的结构式IA至IK (它们是式I的子式) 之一, 或其药学上可接受的盐:



[0153]

[0154] 其中 R^1 至 R^6 、 X 和 m 是如上文所定义的。

[0155] 在实施例中,这些化合物具有如以上所示的结构式IA,其中 R^1 是如上文第(1)至(3)段中的任一段所定义的; R^2 是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的; R^3 是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;并且 X 是如上文第(40)至(41)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式IA的化合物不是以下化合物之一:

[0156] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0157] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0158] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲

氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0159] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0160] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0161] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IA,其中R¹是如上文第(2)段所定义的;R²是如上文第(4)段所定义的;R³是如上文第(7)段所定义的;并且X是如上文第(41)段所定义的。

[0162] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IB,其中R¹是如上文第(1)至(3)段中的任一段所定义的;R²是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的;R³是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;并且X是如上文第(40)至(41)段中的任一段所定义的。

[0163] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IB,其中R¹是如上文第(2)段所定义的;R²是如上文第(4)段所定义的;R³是如上文第(7)段所定义的;并且X是如上文第(41)段所定义的。

[0164] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IC,其中R¹是如上文第(1)至(3)段中的任一段所定义的;R²是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的;R³是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;并且m是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的。

[0165] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IC,其中R¹是如上文第(2)段所定义的;R²是如上文第(4)段所定义的;R³是如上文第(7)段所定义的;并且m是如上文第(54)段所定义的。

[0166] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式ID,其中R¹是如上文第(1)至(3)段中的任一段所定义的;R²是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的;R³是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;R⁵是如上文第(42)至(44)段中的任一段所定义的,R⁶是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的;并且m是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式ID的化合物不是以下化合物之一:

[0167] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0168] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0169] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0170] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0171] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0172] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式ID,其中R¹是如上文第(2)段所定义的;R²是如上文第(4)段所定义的;R³是如上文第(7)段所定义的;R⁵是如上文第(44)段所定义的,R⁶是如上文第(46)段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的;并且m是如上文第(54)段所定义的。

[0173] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IE,其中R¹是如上文第(1)至(3)段中的任一段所定义的;R³是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;R⁵是如上文第(42)至(44)段中的任一段所定义的,R⁶是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式IE的化合物不是以下化合物之一:

[0174] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0175] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0176] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0177] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0178] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0179] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IE,其中R¹是如上文第(2)段所定义的;R³是如上文第(7)段所定义的;R⁵是如上文第(44)段所定义的,R⁶是如上文第(46)段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的。

[0180] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IF,其中R²是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的;R³是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;R⁴是如上文第(8)至(34)段中的任一段所定义的;R⁵是如上文第(42)至(44)段中的任一段所定义的,R⁶是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的;并且m是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式IF的化合物不是以下化合物之一:

[0181] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-

((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0182] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0183] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0184] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0185] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0186] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IF,其中R²是如上文第(4)段所定义的;R³是如上文第(7)段所定义的;R⁴是如上文第(34)段所定义的;R⁵是如上文第(44)段所定义的,R⁶是如上文第(46)段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的;并且m是如上文第(54)段所定义的。

[0187] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IG,其中R³是如上文第(6)至(7)段中的任一段所定义的;R⁴是如上文第(8)至(34)段中的任一段所定义的;R⁵是如上文第(42)至(44)段中的任一段所定义的,R⁶是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式IG的化合物不是以下化合物之一:

[0188] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0189] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0190] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0191] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0192] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0193] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IG,其中R³是如上文第

(7)段所定义的;R⁴是如上文第(34)段所定义的;R⁵是如上文第(44)段所定义的,R⁶是如上文第(46)段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的。

[0194] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IH,其中R⁴是如上文第(8)至(34)段中的任一段所定义的;R⁵是如上文第(42)至(44)段中的任一段所定义的,R⁶是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的;并且m是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式IH的化合物不是以下化合物之一:

[0195] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0196] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0197] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0198] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0199] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0200] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IH,其中R⁴是如上文第(34)段所定义的;R⁵是如上文第(44)段所定义的,R⁶是如上文第(46)段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的;并且m是如上文第(54)段所定义的。

[0201] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IJ,其中R⁴是如上文第(8)至(34)段中的任一段所定义的;并且m是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的。

[0202] 在化合物的另一个组中,这些化合物具有如上所示的结构式IJ,其中R⁴是如上文第(32)至(34)段中的任一段,例如第(34)段所定义的;并且m是如上文第(54)段所定义的。

[0203] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IK,其中R²是如上文第(4)至(5)段中的任一段所定义的;R⁴是如上文第(8)至(34)段中的任一段所定义的;并且m是如上文第(53)至(54)段中的任一段所定义的;其前提是该具有式IK的化合物不是以下化合物之一:

[0204] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

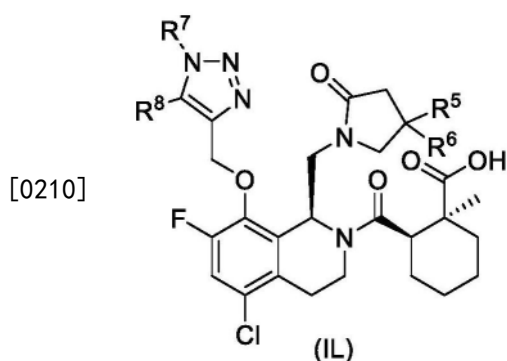
[0205] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0206] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0207] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0208] 在另一个化合物组中,这些化合物具有如上所示的结构式IK,其中R²是如上文第(4)段所定义的;R⁴是如上文第(34)段所定义的;并且m是如上文第(54)段所定义的。

[0209] 在另一个化合物组中,这些化合物具有以下所示的结构式IL(其为式I的子式),或其药学上可接受的盐:



[0211] 其中R⁵和R⁶是如上文所定义的并且R⁷和R⁸独立地选自:氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄亚烷基-C₃₋₇环烷基、卤代、OH、C₁₋₃烷氧基和氰基;或者R⁷和R⁸与它们所附接的原子一起形成5或6元杂环基环;其前提是该具有式IL的化合物不是以下化合物之一:

[0212] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((1,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0213] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0214] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-c][1,2,3]三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0215] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;或者

[0216] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸。

[0217] 在实施例中,这些化合物具有如上所示的结构式IL,其中R⁵是如上文第(42)至(44)中的任一段所定义的,R⁶是如上文第(45)至(46)段中的任一段所定义的;或者R⁵和R⁶是如上文第(47)至(48)段中的任一段所定义的;并且R⁷和R⁸独立地选自:氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₃卤代

烷基、C₃₋₇环烷基和C₁₋₂亚烷基-C₃₋₇环烷基；或者R⁷和R⁸与它们所附接的原子一起形成6元杂环基环。

[0218] 在另一个化合物组中，这些化合物具有如上所示的结构式IL，其中R⁵是如上文第(44)段所定义的，R⁶是如上文第(46)段所定义的；或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的；并且R⁷和R⁸独立地选自：甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基和CH₂-环丙基；或者R⁷和R⁸与它们所附接的原子一起形成6元杂环基环。

[0219] 在另一个化合物组中，这些化合物具有如上所示的结构式IL，其中R⁵是如上文第(44)段所定义的，R⁶是如上文第(46)段所定义的；或者R⁵和R⁶是如上文第(48)段所定义的；R⁷为甲基；并且R⁸为氢、甲基、或二氟甲基。

[0220] 本发明的具体化合物包括以下各项中任一项：

[0221] 5-(((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-2-((1R,2S)-2-甲基-2-(1H-四唑-5-基)环己烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮；

[0222] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((3-氧代吗啉代)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0223] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0224] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环戊烷-1-甲酸；

[0225] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0226] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；或者

[0227] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0228] 或其药学上可接受的盐。

[0229] 在实施例1中，具有式I的化合物选自以下化合物：

[0230] 5-(((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-2-((1R,2S)-2-甲基-2-(1H-四唑-5-基)环己烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮；

[0231] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((3-氧代吗啉代)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸；

[0232] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0233] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环戊烷-1-甲酸;

[0234] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0235] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;以及

[0236] (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸;

[0237] 或其药学上可接受的盐。

[0238] 典型地选择构成本发明化合物的各种官能团和取代基,使得化合物的分子量不超过1000。更通常地,该化合物的分子量将小于750,例如小于700、或小于650。

[0239] 本发明任何化合物的适合或优选特征也可以是任何其他方面的适合特征。

[0240] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐,例如与例如无机酸或有机酸成的酸加成盐,该酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠或钾盐)、碱土金属盐(例如钙或镁盐)、铵盐、或与提供生理学上可接受的阳离子的有机碱成的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺成的盐)。

[0241] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。其原子在空间排列上不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且彼此是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,该不对称中心键合到四个不同的基团时,可能有一对对映异构体。对映异构体可以其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则、或通过分子旋转偏振光平面的方式被描述并指定为右旋或左旋的(即,分别作为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0242] 本发明的化合物典型地具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物生成。除非另有说明,否则说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括单独的对映异构体、非对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是众所周知的(参见“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”中第4章的讨论,第4版,J.March,约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),纽约(New York),2001),例如通过从光学

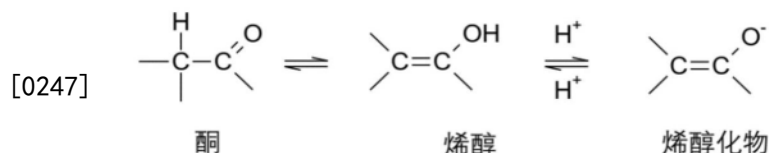
活性起始材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本发明涵盖具有Nrf2活化活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0243] 本发明还涵盖如本文所定义的包含一个或多个同位素取代的本发明的化合物。例如,H可呈任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C可呈任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;并且O可呈任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等等。

[0244] 还应当理解,本发明的某些化合物能以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,例如水合形式。应当理解,本发明涵盖具有Nrf2活化活性的所有此类溶剂化形式。

[0245] 还应当理解,本发明的某些化合物可以表现出多态性,并且本发明涵盖具有Nrf2活化活性的所有此类形式。

[0246] 本发明的化合物可以以许多不同的互变异构形式存在,并且提及本发明的化合物包括所有此类形式。为避免疑义,在化合物可以以几种互变异构形式中的一种存在,并且只明确描述或示出一种的情况下,所有其他形式仍然包括在本发明的化合物中。互变异构体形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式,例如,在以下互变异构体对中那样:酮/烯醇(在下文中示出)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基。



[0248] 包含胺官能团的本发明化合物还可以形成N-氧化物。本文提及的包含胺官能团的具有式I的化合物还包括N-氧化物。当化合物包含若干个胺官能团时,可以将一个或多个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是含氮杂环的叔胺或氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],Jerry March编辑,第4版,威利国际科学公司(Wiley Interscience),页。更具体地,N-氧化物可以通过L.W.Deady的程序(Syn.Comm.[合成通讯]1977,7,509-514)来制备,其中例如在惰性溶剂如二氯甲烷中,将胺化合物与间氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0249] 本发明的化合物能以前药的形式来施用,该前药在人或动物体内分解以释放本发明化合物。可以使用前药来改变本发明化合物的物理特性和/或药代动力学特性。当本发明的化合物含有改性基团(property-modifying group)可以附接的适合的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括可在本发明化合物中的羧基或羟基处形成的体内可裂解酯衍生物和可在本发明化合物中的羧基或氨基处形成的体内可裂解酰胺衍生物。

[0250] 因此,本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人或动物体内获得时如上文定义的具有式I的那些化合物。因此,本发明包括通过有机合成手段产生的那些具有式I的化合物,并且还包括通过代谢前体化合物的方式在人体或动物体内产生的这类化合物,即,可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的具有式I的化合物。

[0251] 具有式I的化合物的适合的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断作为适合

于向人或动物体施用而没有不希望的药理学活性并且没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0252] 例如,在下列文献中,已经描述了各种形式的前药:

[0253] a) Methods in Enzymology [酶学方法], 第42卷, 第309-396页, 由K.Widder等人编辑, (学术出版社 (Academic Press), 1985);

[0254] b) Design of Pro-drugs [前药设计], H.Bundgaard编 (爱思唯尔出版社 (Elsevier), 1985);

[0255] c) A Textbook of Drug Design and Development [药物设计与开发教科书], Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard, 第5章“Design and Application of Pro-drugs [前药的设计和應用]”, H.Bundgaard编p.113-191 (1991);

[0256] d) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews [高级药物递送评论], 8, 1-38 (1992);

[0257] e) H.Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences [药物科学杂志], 77, 285 (1988);

[0258] f) N.Takeya等人, Chem.Pharm.Bull. [化学与药學通报], 32, 692 (1984);

[0259] g) T.Higuchi和V.Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems [前药作为新颖递送系统]”, A.C.S.Symposium Series [A.C.S.研讨会系列], 第14卷; 以及

[0260] h) E.Roche (编辑), “Bioreversible Carriers in Drug Design [药物设计中的生物可逆性载体]”, 培格曼出版社 (Pergamon Press), 1987。

[0261] 具有式I的化合物的体内作用可以部分地通过一种或多种代谢产物来施加, 这些代谢产物在施用具有式I的化合物后在人或动物体内形成。如上文所述, 具有式I的化合物的体内作用还可以通过代谢前体化合物 (前药) 的方式来施加。

[0262] 还应当理解, 还可以将具有式I的化合物共价连接 (在任何合适的位置) 至其他基团, 例如像, 增溶部分 (例如, PEG聚合物), 使得它们能够结合到固体支持物的部分 (例如像, 含生物素的部分) 和靶向配体 (如抗体或抗体片段)。

[0263] 合成

[0264] 在下文所述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料的参考合成方法中, 应当理解, 本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件, 包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0265] 有机合成领域的技术人员应当理解, 存在于分子各部分上的官能度必须与所用试剂和反应条件相容。

[0266] 可以通过有机化学的标准程序获得必要的起始材料。结合以下代表性过程变型并在所附实例中描述了此类起始材料的制备。可替代地, 必需的起始材料可以通过与所示的在有机化学家的普通技术范围内的那些类似的程序获得。

[0267] 将理解, 在以下定义的过程中合成本发明化合物期间, 或在某些起始材料的合成期间, 可能需要保护某些取代基以防止其不希望的反应。熟练的化学家将理解, 何时需要此类保护, 以及怎样才能将此类保护基团置于合适的位置并且随后去除。

[0268] 关于保护基团的实例, 参见关于该主题的许多一般文本之一, 例如“Protecting groups in Organic Synthesis [有机合成中的保护基团] (第3版), 约翰威利国际出版公司

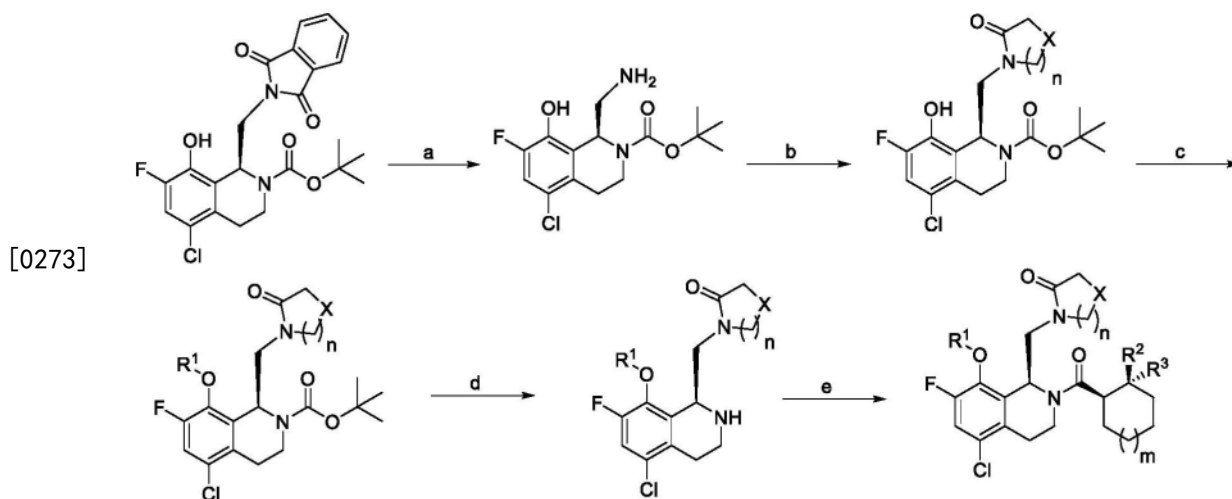
(John Wiley&Sons), 纽约(1999)”, T.Greene&P.Wuts。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何便利的、适合于去除所讨论的保护基团的方法除去, 选择此类方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情况下来实现保护基团的去除。

[0269] 因此, 如果反应物包括例如基团, 如氨基、羧基或羟基, 则可能需要在本文提及的一些反应中保护该基团。

[0270] 举例来说, 氨基或烷基氨基的合适的保护基团是例如酰基, 例如烷酰基如乙酰基, 烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基, 芳基甲氧基羰基, 例如苄氧基羰基, 或芳酰基, 例如苯甲酰基。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此, 例如, 可以通过用适合的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)进行水解来除去酰基如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。可替代地, 可以例如通过用适合的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理来去除酰基如叔丁氧基羰基, 并且可以例如通过经催化剂如钨碳的加氢, 或通过用路易斯酸例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 处理来去除芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基。伯氨基的适合的替代性保护基团是例如邻苯二甲酰基, 其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼进行处理而去除。

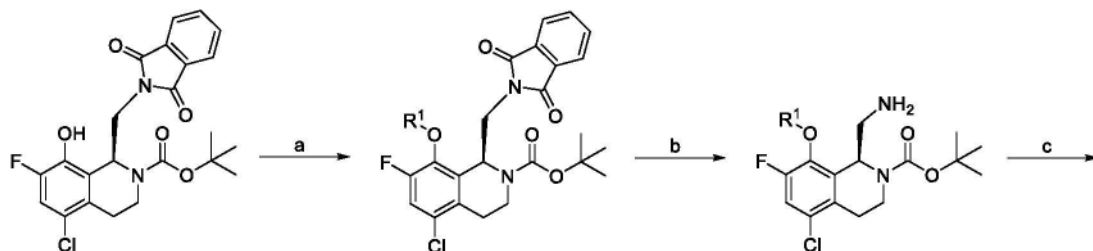
[0271] 本领域技术人员将认识到, 本发明的化合物能以已众所周知的方式以各种方式来制备。可以通过以下给出的方法、通过实验中给出的方法或通过相似的方法来制备具有式I的化合物。所描述的途径仅仅说明了用于合成具有式I的化合物的一些方法, 并且本领域技术人员将理解, 反应步骤的顺序不限于所描述的那些。还将理解, 亲核体和亲电体的分配不限于本文所述的那种分配, 并且在一些情况下可能适合于待逆转的分配。在“Organic Synthesis: The Disconnection Approach[有机合成: 拆分法]”, 第2版, S.Warren和P.Wyatt(2008)中描述了合成化学策略的不同方法。

[0272] 通用方法A

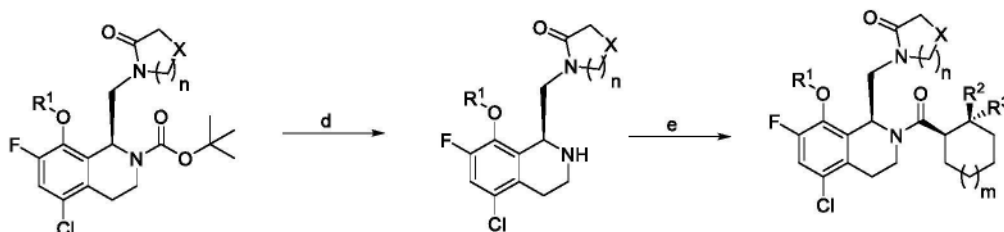


[0274] 在典型的合成程序中, 邻苯二甲酰亚胺在用作保护基团时, 使用典型的试剂(例如肼)除去, 并且胺与合适的试剂反应以安装所希望的内酰胺。第三步骤涉及通过以下常规方法安装所需的醚: 例如使用烷基卤化物或活化醇(例如甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯)的烷基化或使用试剂如DBAD或DEAD和合适的磷进行的光延(Mitsunobu)反应。然后典型地通过用HCl处理除去Boc保护基。在第五步骤中, 可以活化环烷基羧基团以与四氢异喹啉(THIQ)骨架的胺反应。使用典型的酰胺偶联剂(如HATU或CDI)以进行酸活化。

[0275] 通用方法B

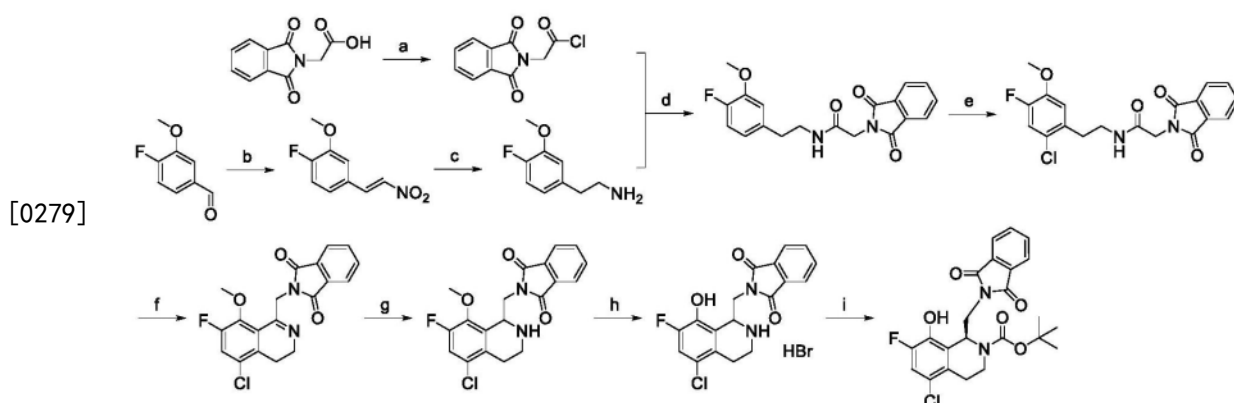


[0276]



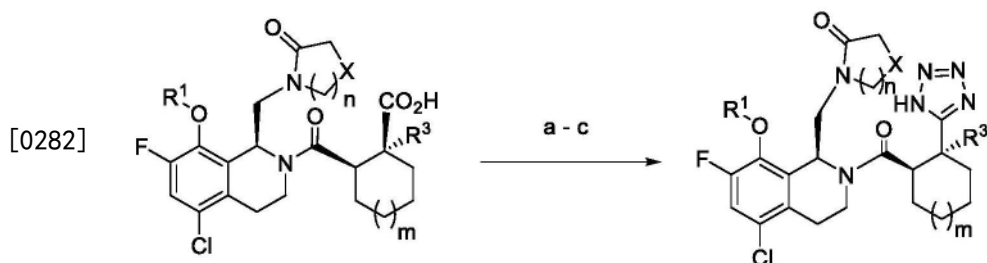
[0277] 在另一个典型的程序中,与通用方法A相比,步骤的顺序可以改变。再次通过如上述通用方法A中所述的常规方法,在第一步骤中安装(install)所需的醚。将邻苯二甲酰亚胺在第二步骤中去除并且将胺与合适的试剂反应以安装所希望的内酰胺。然后除去Boc保护基团并且然后可以在第五步骤中引入环烷基酰胺部分。

[0278] THIQ骨架可以根据方案1中概述的路径构造:



[0280] 方案1: a) SOCl_2 、 EtOAc ; b) 乙酸铵、 CH_3NO_2 、 AcOH ; c) LiAlH_4 、 THF ; d) DIPEA、 DCM ; e) NCS、 DMF ; f) P_2O_5 、环丁酮; g) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 AcOH 、 DCM ; h) BBr_3 、 DCM ; i) 手性SFC色谱法。

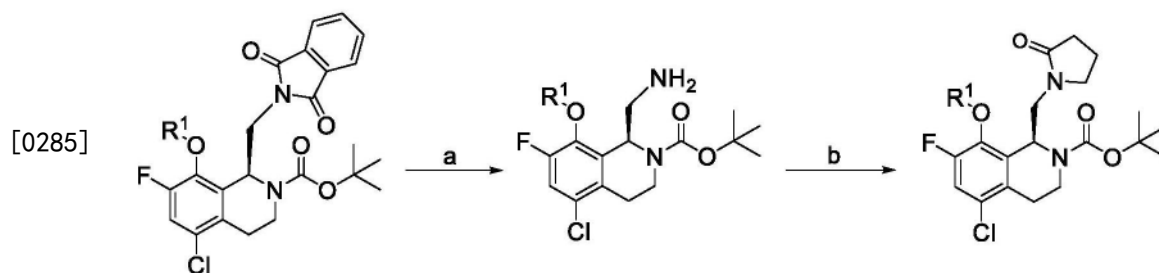
[0281] R^2 为 $-\text{COOH}$ 的化合物可通过适当的腈与叠氮化物反应转化为四唑基,如方案2所示。



[0283] 方案2: a) HATU、DIPEA、 NH_4Cl 、 DMF ; b) POCl_3 、咪唑、嘧啶; c) $^n\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ 、二甲苯。

[0284] 本发明的化合物(其中基团 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 代表吡咯烷酮)可以根据方案3中概述的路径由中间体(其中 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 代表邻苯二甲酰亚胺基团)通过用肼除去邻苯二甲酰亚胺基团,然后将

所得伯胺通过与适当的内酯或 ω -卤代酯反应转化为吡咯烷酮来制备。



[0286] 方案3: a) N_2H_4 、 EtOH ; b) 4-溴丁酸甲基酯、 Et_3N 、 PhMe 。

[0287] 药物组合物

[0288] 本发明的化合物通常但不是必须在施用于患者之前配制成药物组合物。因此,根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0289] 本发明的药物组合物可以散装形式制备并且包装,其中可以提取安全并且有效量的本发明化合物并且然后例如以粉末或糖浆形式给予患者。可替代地,本发明的药物组合物可以以单位剂型制备并且包装,其中每个物理离散的单位包含安全并且有效量的本发明化合物。当以单位剂型制备时,本发明的药物组合物典型地含有1mg至1000mg。

[0290] 本发明的组合物可以为适于以下方式使用的形式:口服使用(例如作为片剂、胶囊、囊片、丸剂、锭剂、粉末、糖浆、酏剂、悬浮剂、溶液、乳剂、小袋和扁囊剂),局部使用(例如作为霜剂、软膏剂、洗剂、溶液、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂),经皮施用(例如通过透皮贴剂),通过吸入施用(例如作为干粉末、气雾剂、悬浮剂和溶液),通过吹入施用(例如作为细粉)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液,或者作为用于直肠给药的栓剂)。

[0291] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”意指参与赋予药物组合物形式或稠度的药学上可接受的材料、组合物或媒介物。当混合时每种赋形剂必须与药物组合物的其他成分相容,这样使得避免当施用到患者时将显著降低本发明化合物的功效的相互作用和将导致药物组合物在药学上不可接受的相互作用。此外,每种赋形剂必须具有足够高的纯度以使其成为药学上可接受的。

[0292] 合适的药学上可接受的赋形剂将根据所选的特定剂型而变化。此外,可以针对它们在组合物中可以提供的特定功能而选择合适的药学上可接受的赋形剂。例如,可以针对它们能够促进均匀剂型的生产的能力而选择某些药学上可接受的赋形剂。可以针对它们能够促进稳定剂型的生产的能力而选择某些药学上可接受的赋形剂。可以针对它们一旦被施用到患者,就促进从一个器官或身体的一部分携带或运输本发明的一种或多种化合物至另一器官或身体的另一部分的能力而选择某些药学上可接受的赋形剂。可以针对它们增强患者依从性的能力而选择某些药学上可接受的赋形剂。

[0293] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填料、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、成粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、助溶剂、悬浮剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、掩味剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。本领域技术人员将了解,某些药学上可接受的赋形剂可以提供多于一种功能,并且可以提供可替代的功能,这取决于配制品中存在多少赋形剂和配制品中存

在什么其他成分。

[0294] 本领域技术人员具有使他们能够选择用于本发明的合适量的合适的药学上可接受的赋形剂的知识 and 技能。此外,熟练技术人员可以利用许多资源,这些资源描述了药学上可接受的赋形剂并且可以用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿制药科学](麦克米伦出版公司(Mack Publishing))、The Handbook of Pharmaceutical Additives[药物添加剂手册](高尔出版公司(Gower Publishing Limited))和The Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册](美国药学会和医药出版社(American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press))。

[0295] 本发明的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法制备。Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿制药科学](麦克米伦出版公司)中描述了一些本领域常用的方法。

[0296] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必定将根据所治疗的宿主和特定施用途径而变化。例如,旨在向人类口服施用的配制品将通常含有例如与适当且便利的量的赋形剂(按总组合物的重量计可以从约5%变化至约98%)配混的0.5mg至0.5g(更适合地0.5mg至100mg,例如1mg至30mg)的活性剂。

[0297] 根据熟知的医学原理,针对治疗或预防目的,具有式I的化合物的剂量大小将自然根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而变化。

[0298] 在使用本发明化合物用于治疗或预防目的时,通常将其施用,这样使得如果需要分剂量,则接受例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量。一般来讲,当采用肠胃外途径时,将施用较低的剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内施用,将通常使用例如0.1mg/kg体重至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地,对于通过吸入施用,将使用例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也可以是合适的,特别是以片剂形式。典型地,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[0299] 施用途径

[0300] 可以将本发明的化合物或包括活性化合物的药物组合物通过任何方便的施用途径施用至受试者,无论是全身/外周还是局部(即在所希望作用的部位)。

[0301] 施用途径包括但不限于口服(例如通过咽下);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);经粘膜(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如通过鼻喷剂);眼部(例如,通过眼药水);肺部(例如,通过吸入或吹入疗法,使用,例如,经由气溶胶,例如,通过嘴或鼻子);直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如,通过子宫托);肠胃外,例如,通过注射,包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下、和胸骨内;通过植入贮库或储库,例如皮下或肌肉内。

[0302] 在优选的实施例中,如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐、或如本文定义的药物组合物,通过口服或经由吸入施用。

[0303] 治疗用途及应用

[0304] 本发明的化合物是Nrf2的活化剂。因此,它们是用于治疗Nrf2活化介导的疾病或病症的潜在有用的治疗剂。

[0305] 因此,在一方面,本发明涉及如本文定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐、或如本文定义的药物组合物,用于在疗法中使用。

[0306] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、或如本文所定义的药物组合物,用于在治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍中使用。

[0307] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐在制造用于在治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍中使用的药物中的用途。

[0308] 在另一方面,本发明涉及治疗Nrf2活化介导的疾病或障碍的方法,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用治疗有效量如本文所定义的本发明化合物、或其药学上可接受的盐,或如本文所定义的药物组合物。

[0309] 可以使用具有式(I)的化合物及其药学上可接受的盐来治疗的具体疾病或病症的实例包括但不限于以下中的任一项:慢性阻塞性肺病、急性、慢性和严重哮喘、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征--伴有或不伴有多器官功能障碍综合征、肺纤维化--包括特发性肺纤维化、囊性纤维化、COVID-19、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、心脏肥大、射血分数保留的心脏衰竭、糖尿病心肌病、肌肉减少症、肥胖症、代谢综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、肺动脉高压、蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性中风、 β -地中海贫血、镰状细胞病、类风湿性关节炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、放射性皮炎、特异性皮炎、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、毒素引起的肝病、病毒性肝炎和肝硬化、慢性肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病、与1型糖尿病(T1D)有关的CKD、IgA肾病(IgAN)、奥尔波特综合征、局灶性节段性肾小球硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、弗里德里希共济失调症、慢性疼痛、精神分裂症、肺癌、乳腺癌、结肠癌、老年性黄斑变性(AMD)、福克斯角膜内皮营养不良、葡萄膜炎或子病前期。

[0310] 特别地,本发明的化合物(包括药学上可接受的盐)可以用于治疗慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎。

[0311] 在另一方面,本发明提供了如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐,或药物组合物用于在治疗以下疾病中使用:慢性阻塞性肺病、急性、慢性和严重哮喘、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征--伴有或不伴有多器官功能障碍综合征、肺纤维化--包括特发性肺纤维化、囊性纤维化、COVID-19、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、心脏肥大、射血分数保留的心脏衰竭、糖尿病心肌病、肌肉减少症、肥胖症、代谢综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、肺动脉高压、蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性中风、 β -地中海贫血、镰状细胞病、类风湿性关节炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、放射性皮炎、特异性皮炎、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、毒素引起的肝病、病毒性肝炎和肝硬化、慢性肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病、与1型糖尿病(T1D)有关的CKD、IgA肾病(IgAN)、奥尔波特综合征、局灶性节段性肾小球硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、弗里德里希共济失调症、慢性疼痛、精神分裂症、肺癌、乳腺癌、结肠癌、老年性黄斑变性(AMD)、福克斯角膜内皮营养不良、葡萄膜炎或子病前期。

[0312] 在另一方面,本发明提供了如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或药

物组合物用于在治疗以下疾病中使用：慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎。

[0313] 在另一方面，本发明提供了化合物、或其药学上可接受的盐在制造用于在治疗以下疾病中使用的药物中的用途：慢性阻塞性肺病、急性、慢性和严重哮喘、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征--伴有或不伴有多器官功能障碍综合征、肺纤维化--包括特发性肺纤维化、囊性纤维化、COVID-19、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、心脏肥大、射血分数保留的心脏衰竭、糖尿病心肌病、肌肉减少症、肥胖症、代谢综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、肺动脉高压、蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性中风、 β -地中海贫血、镰状细胞病、类风湿性关节炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、放射性皮炎、特异性皮炎、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、毒素引起的肝病、病毒性肝炎和肝硬化、慢性肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病、与1型糖尿病(T1D)有关的CKD、IgA肾病(IgAN)、奥尔波特综合征、局灶性节段性肾小球硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、弗里德里希共济失调症、慢性疼痛、精神分裂症、肺癌、乳腺癌、结肠癌、老年性黄斑变性(AMD)、福克斯角膜内皮营养不良、葡萄膜炎或子病前期。

[0314] 在另一方面，本发明提供了化合物或其药学上可接受的盐在制造用于在治疗以下疾病中使用的药物中的用途：慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎。

[0315] 在另一方面，本发明提供了一种治疗以下疾病的方法：慢性阻塞性肺病、急性、慢性和严重哮喘、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征--伴有或不伴有多器官功能障碍综合征、肺纤维化--包括特发性肺纤维化、囊性纤维化、COVID-19、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、心脏肥大、射血分数保留的心脏衰竭、糖尿病心肌病、肌肉减少症、肥胖症、代谢综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、肺动脉高压、蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性中风、 β -地中海贫血、镰状细胞病、类风湿性关节炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、放射性皮炎、特异性皮炎、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、毒素引起的肝病、病毒性肝炎和肝硬化、慢性肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病、与1型糖尿病(T1D)有关的CKD、IgA肾病(IgAN)、奥尔波特综合征、局灶性节段性肾小球硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、弗里德里希共济失调症、慢性疼痛、精神分裂症、肺癌、乳腺癌、结肠癌、老年性黄斑变性(AMD)、福克斯角膜内皮营养不良、葡萄膜炎或子病前期，所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物、或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0316] 在另一方面，本发明提供了治疗以下疾病的方法：慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎，所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

[0317] 在另一方面，本发明提供了一种在体外活化Nrf2的方法，所述方法包括施用有效量的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0318] 在另一方面,本发明提供了一种在体内活化Nrf2的方法,所述方法包括施用有效量的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0319] 在另一方面,本发明提供了一种在体外和/或体内活化Nrf2的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0320] 组合疗法

[0321] 本发明的化合物可以单独作为单一疗法来施用,或者可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用。一种或多种另外的治疗剂的选择当然应根据待治疗的疾病或病症及其严重性而变化。

[0322] 普遍使用联合疗法来治疗某些医疗病症。

[0323] 根据本发明的特定方面,提供了适用于治疗其中牵涉Nrf2活化的疾病或病症的组合,该组合包括如上文所定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐,和另一治疗剂。

[0324] 根据本发明的此方面,提供了适用于预防或治疗以下疾病的组合:慢性阻塞性肺病、急性、慢性和严重哮喘、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征--伴有或不伴有多器官功能障碍综合征、肺纤维化--包括特发性肺纤维化、囊性纤维化、COVID-19、糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞和修复、心脏重塑、心律失常、心脏肥大、射血分数保留的心脏衰竭、糖尿病心肌病、肌肉减少症、肥胖症、代谢综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、肺动脉高压、蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性中风、 β -地中海贫血、镰状细胞病、类风湿性关节炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、放射性皮炎、特异性皮炎、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、毒素引起的肝病、病毒性肝炎和肝硬化、慢性肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病、与1型糖尿病(T1D)有关的CKD、IgA肾病(IgAN)、奥尔波特综合征、局灶性节段性肾小球硬化症、亨廷顿氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、弗里德里希共济失调症、慢性疼痛、精神分裂症、肺癌、乳腺癌、结肠癌、老年性黄斑变性(AMD)、福克斯角膜内皮营养不良、葡萄膜炎或子痫前期,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、以及一种或多种另外的治疗剂。

[0325] 在本发明的另一方面,提供了与一种或多种另外的治疗剂组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0326] 在本文,在使用术语“组合”的情况下,应当理解,这是指同时施用、单独施用或顺序施用。在本发明的一个方面,“组合”是指同时施用。在本发明的另一方面,“组合”是指单独施用。在本发明的另外的方面,“组合”是指顺序施用。在顺序施用或单独施用的情况下,延迟施用第二组分不应当导致该组合的有益作用丧失。

[0327] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包括与药学上可接受的稀释剂或载体联合的、组合了一种或多种另外的治疗剂的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0328] 一种或多种另外的治疗剂可以包含本发明的另外的化合物。因此,在实施例,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的本发明的两种化合物或其药学上可接受的盐。

[0329] 根据本发明的特定方面,提供了一种适用于预防或治疗以下疾病的组合:过敏性疾病、炎性疾病或自身免疫性疾病(例如哮喘或COPD);心血管或代谢疾病(例如糖尿病);神

经退行性疾病；慢性肾脏或肝脏疾病；镰状细胞病；肺动脉高压；癌症；或用于帮助移植。

[0330] 根据本发明的特定方面，提供了一种适合用于预防或治疗以下疾病的组合：慢性阻塞性肺病、哮喘、肺动脉高压、糖尿病、慢性肾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、弗里德里希共济失调症、镰状细胞病或非酒精性脂肪性肝炎。

[0331] 可以用作用本发明化合物联合疗法的一部分的其他治疗剂的实例（例如，作为两种或多种活性剂中的一种，作为双重或三重组合中的一部分）包括但不限于以下各项：

[0332] (i) β 2-肾上腺素受体激动剂（可以是外消旋体或单一对映异构体），包括沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗、沙美法莫、非诺特罗、卡莫特罗、依坦特罗、那米特罗、克仑特罗、吡布特罗、弗勒布特罗、瑞丙特罗、班布特罗、茚达特罗、特布他林、维兰特罗、奥达特罗、及其盐；

[0333] (ii) 作为毒蕈碱受体拮抗剂的抗胆碱能药物，包括异丙托溴铵（例如，作为溴化物，CAS 22254-24-6，以爱喘乐名称出售）、氧托溴铵和噻托溴铵（例如，作为溴化物，CAS 136310-93-5，以名称适喘乐出售）、瑞伐托酯、LAS-34273、阿地溴铵、格隆铵、茈地铵（Umeclidinium）、及其盐；

[0334] (iii) 皮质类固醇抗炎剂。实例包括甲基泼尼松龙、泼尼松龙、地塞米松、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、倍氯米松酯（例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯）、布地奈德、氟尼缩松、莫米松酯（例如糠酸莫米松）、曲安奈德、罗氟奈德、环索奈德、丙酸布替可特、RPR-106541、和ST-126；

[0335] (iv) 抗炎剂，包括非甾体抗炎药（NSAID）。NSAID的实例包括色甘酸钠、奈多罗米钠、磷酸二酯酶（PDE）抑制剂（例如茶碱、PDE4抑制剂或混合PDE3/PDE4抑制剂）、白三烯拮抗剂、JAK抑制剂、Pi3K抑制剂、白三烯合成抑制剂（例如孟鲁司特）、iNOS抑制剂、类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、 β -2整合素拮抗剂和腺苷受体激动剂或拮抗剂（例如腺苷2a激动剂）、细胞因子拮抗剂（例如趋化因子拮抗剂，例如CCR3拮抗剂）或细胞因子合成抑制剂，或5-脂氧合酶抑制剂；

[0336] (v) 血管扩张剂和抗增殖剂（例如前列腺素和PDE5抑制剂），包括依前列醇（Flolan）、曲前列环素（Remodulin）、伊洛前列素（Ventavis）、曲前列环素（Tyvaso）、波生坦（Tracleer）、安立生坦（Letairis）、西地那非（Revatio）、他达拉非（Adcirca）；

[0337] (vi) 抗糖尿病药物，包括胰岛素、双胍类药物（如二甲双胍）、磺脲类药物（如格列美脲）、格列奈类药物（如瑞格列奈）、噻唑烷二酮类药物（如吡格列酮）、二肽基肽酶IV抑制剂（如西格列汀）、肠促胰岛素模拟物/GLP-1类似物（如利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉鲁肽）、钠葡萄糖协同转运蛋白2（SGLT2）抑制剂（如卡格列净、达格列净和恩格列净）和 α -葡萄糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖）；

[0338] (vii) 羟基脲和其他用于治疗镰状细胞病的药物，例如L-谷氨酰胺、NCX1443、GBT440（voxelotor）、泛选择素拮抗剂（GMI-1070、rivipansel）、人源化抗P-选择素抗体（SelG1、crinalizumab）、P-选择素核酸适配体、司夫肝素（sevuparin）、类伽腺苷、替格瑞洛、N-乙酰基-半胱氨酸（NAC）、磷酸二酯酶9抑制剂（例如PF-04447943、IMR-687、BAY 73-6691、BAY 41-2271）；以及

[0339] (viii) ASK1抑制剂如塞隆瑟替布（selonsertib）、FXR激动剂如奥贝胆酸、GS-9674、Px-102、ACC抑制剂如GS-0976和PPAR α/δ 激动剂如埃拉菲布拉诺尔（Elafibranor）。

[0340] 以上提及的组合可以方便地呈递用于以药物配制品的形式使用并且因此包含如上定义的组合以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物配制品代表本发明的另一方面。

[0341] 这种结合/联合治疗可以通过同时、顺序或单独的给药治疗的各个组分的方式来实现。在一个实施例中,单独的化合物将在组合药物配制品中同时施用。

[0342] 这些联合疗法使用在本文所述的剂量范围内的本发明的化合物,和在批准的剂量范围和/或剂量(如相关出版物参考文献中所述的)内的其他药物活性剂。

[0343] 实例

[0344] 通用程序:

[0345] 用于制备本发明的化合物的方法展示于以下实例中。起始材料根据本领域已知的或如本文所示的程序来制备,或可商购。商业试剂不经进一步纯化即可使用。在不包括反应温度时,反应在典型地是18℃-27℃的环境温度下进行。

[0346] 在本发明中描述的化合物通过¹H NMR光谱法表征的情况下,在500MHz Bruker、400MHzBruker、250MHzBruker、300MHzJEOL或400MHz JEOL仪器上记录光谱。在不包括温度时,在环境温度下记录光谱。化学位移值以百万分之率(ppm)表示。在由于存在相互转化的异构体,NMR谱较复杂的情况下,报告了信号的近似部分积分或仅报告了主要异构体的表征。以下缩写用于NMR信号的多重性:s=单峰、b=宽峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、d=双峰。

[0347] 分析LCMS

[0348] 在本发明中描述的化合物以LCMS数据表征时,使用下表中列出的方法确定保留时间和分子量。在本发明化合物呈现缓慢相互转化的立体异构体时,报告多个保留时间。

[0349]

方法	仪器	柱		洗脱液	梯度
----	----	---	--	-----	----

[0350]

1	Acquity H-Class (具有 PDA 检测器的四元泵) 和 QDa 质谱仪	Acquity UPLC CSH C18 (1.7 μm , 2.1 x 50 mm)	50°C	A: 在水中的 0.1%甲酸水溶液 B: MeCN (包 含 0.1%甲酸)	3% - 99% B, 从 0.0 至 1.5 min
2	Acquity H-Class (具有 PDA 检测器的四元泵) 和 QDa 质谱仪	XBridge BEH C18 (2.5 μm , 2.1 x 50 mm)	40°C	A: 0.1%氨水溶液 B: MeCN (包 含 0.1%氨)	3% - 95% B, 从 0.2 至 2.2 min, 95% B 至 2.7 min
3	Acquity UPLC (具有 PDA 检测器的二元泵) 和 ZQ 质谱仪	Acquity UPLC BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	40°C	A: 在水中的 0.1%甲酸 B: MeCN (包 含 0.1%甲酸)	5% - 95% B, 从 0.4 至 6.0 min
4	Acquity UPLC (具有 PDA 检测器的二元泵) 和 ZQ 质谱仪	Acquity UPLC BEH C18 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm)	40°C	A: 0.03%氨水 溶液 B: MeCN (包 含 0.03%氨)	5% - 95%, 从 0.4 min 至 6.0 min

[0351] 制备型手性SFC

[0352] 使用下面概述的方法的变体进行制备型手性SFC。

[0353] 方法1:

[0354] 沃特斯Thar Prep100制备型SFC系统(P200 CO₂泵,2545改性剂泵,2998UV/VIS检测器、具有叠加式注射模块的2767液体处理器)。柱:Diacel Chiralpak IA/IB/IC,YMC直链淀粉/纤维素C(5 μm ,20-21.2x250mm),保持在40°C。条件:超临界流体CO₂和选自MeOH、EtOH、IPA、MeCN、EtOAc、THF的洗脱液以及选自Me₂NH、甲酸的改性剂,如所指定的。如所指定的梯度/等度

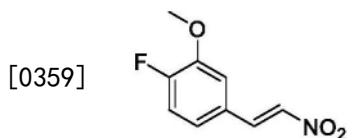
[0355] 缩写:

[0356]

DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
HATU	<i>N</i> -[(二甲基氨基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-[4,5- <i>b</i>]吡啶-1-基亚甲基]- <i>N</i> -甲基甲铵六氟磷酸盐 <i>N</i> -氧化物
HPLC	高效液相色谱
IMS	工业甲基化酒精
IPA	异丙醇
LCMS	液相色谱-质谱
LDA	二异丙胺锂
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
min	分钟
NCS	<i>N</i> -氯代琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
SFC	超临界流体色谱
TFA	三氟乙酸

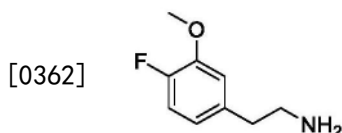
[0357] 中间体的合成

[0358] 中间体1: (E)-1-氟-2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯基)苯



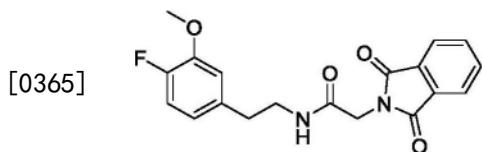
[0360] 将4-氟-3-甲氧基苯甲醛(57g, 370mmol; CAS:128495-46-5)、乙酸铵(14.25g, 185mmol)和硝基甲烷(100.14mL, 1850mmol)在乙酸(150mL)中的溶液在100℃下加热5小时。使反应混合物冷却至室温过夜。所得固体通过过滤收集,用乙醚洗涤,并且将固体真空干燥。将固体悬浮在DCM(1L)中并用水洗涤。过滤有机层以除去沉淀物,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,以得到标题化合物(42g, 200mmol, 54%)。将沉淀物溶解在2-MeTHF中,并且将有机层用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,以得到呈黄色固体的另外产物(11g, 55.2mmol, 15%产率)。蒸发乙酸母液并用IMS稀释。所得固体通过过滤收集并用IMS洗涤以提供另一批次产物(1.5g)。合并这些批次,以得到标题化合物(54.5g, 74%),其无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.95(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.16-7.08(m, 3H), 3.95(s, 3H)。

[0361] 中间体2:2-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙烷-1-胺



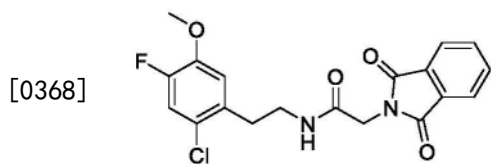
[0363] 将硫酸(8.92mL, 167mmol)在氮气下逐滴加入到在冰盐浴中预冷却的氢化铝锂在THF(2M; 12.7g, 335mmol)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌15min直到所有气体逸出都平息。滴加中间体1(22g, 112mmol)在2-MeTHF(660mL)中的溶液,确保温度保持<20℃。移除冷却浴并将混合物加热回流5min,然后在冰盐浴中冷却。逐滴加入IPA(57mL),然后加入氢氧化钠(2M, 39mL)。添加 MgSO_4 并且将混合物搅拌30min,然后通过 **Celite®** 过滤。将滤饼用2-MeTHF/IPA约98:2(约1.5L)洗涤,然后用在DCM中10% MeOH(约1.5L)洗涤。将滤液真空浓缩,以得到标题化合物(18.8g, 99%),其无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.97(m, 1H), 6.80(dd, 1H), 6.74-6.68(m, 1H), 3.89-3.88(s, 3H), 2.96(t, 2H), 2.71(t, 2H), 1.24-1.18(m, 2H)。

[0364] 中间体3:2-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)-N-(4-氟-3-甲氧基苯乙基)乙酰胺



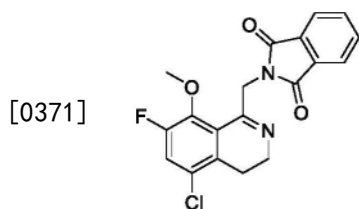
[0366] 向在氮气下在冰盐浴中冷却的中间体2(49.3g, 291mmol)和DIPEA(101.5mL, 583mmol)在DCM(250mL)中的溶液中滴加中间体1(65.2g, 291mmol)在DCM(1.25L)中的溶液。将混合物在2h内从0℃搅拌加温至室温。将得到的沉淀物通过过滤分离并用DCM彻底洗涤。将固体真空干燥,以得到标题化合物(83g, 80%),其无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.86(m, 2H), 7.77-7.74(m, 2H), 6.90(dd, 1H), 6.78(dd, 1H), 6.66(ddd, 1H), 5.75(s, 1H), 4.29(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.52(q, 2H), 2.79(t, 2H)。

[0367] 中间体4:N-(2-氯-4-氟-5-甲氧基苯乙基)-2-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)乙酰胺



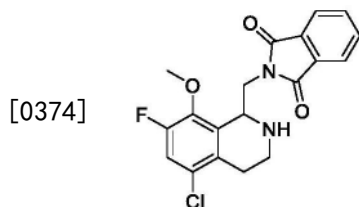
[0369] 将中间体3 (82.6g, 232mmol) 和NCS (34.05g, 255mmol) 在DMF (780mL) 中的混合物加热至50℃并在50℃下搅拌1h, 然后冷却并真空浓缩。向所得残余物中加入水 (约2L) 并将所得沉淀搅拌1h。将固体通过过滤分离, 用水、Et₂O洗涤, 风干并真空干燥, 以得到标题化合物 (85.8g, 94%), 其无需进一步纯化即可使用。LCMS (方法2): 1.43min, 391.3[M+H]⁺。

[0370] 中间体5: 2-((5-氯-7-氟-8-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-1-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮



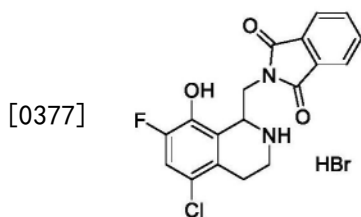
[0372] 将环丁砜 (794mL, 8330mmol) 和中间体4 (30.0g, 76.8mmol) 的悬浮液加热至90℃, 此时固体溶解。一次性加入五氧化二磷 (65.4g, 461mmol; CAS: 1314-56-3) 并将混合物在90℃-100℃下搅拌1h。将混合物冷却至约30℃并倾倒在搅拌的水 (3L) 上。将溶液用Na₂CO₃中和至pH 7.5, 并且过滤混合物。将沉淀物在DCM (500mL) 中稀释并且将有机物用水、盐水洗涤, MgSO₄干燥并真空浓缩, 以得到标题化合物 (27.0g, 68.8mmol, 90%产率)。LCMS (方法2): 1.64min, 373.2[M+H]⁺。

[0373] 中间体6: 2-((5-氯-7-氟-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮



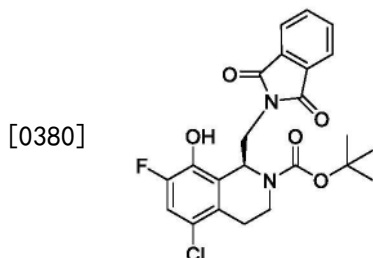
[0375] 在氩气下将中间体5 (50.3g, 135mmol) 在DCM (600mL) 中的搅拌悬浮液在冰浴中冷却。在30min内向其中分批加入乙酸 (15.5mL, 270mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (57.2g, 270mmol)。将混合物搅拌18小时, 加温至室温。然后向混合物中加入另外的乙酸 (3.09mL, 54.0mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (11.4g, 54.0mmol) 并继续搅拌2.5h。将混合物用DCM稀释并用饱和碳酸氢钠溶液中和。将其用另外的DCM萃取, 并且将合并的有机物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 以得到标题化合物 (48.8g, 77%)。LCMS (方法1): 0.96min, 375.0[M+H]⁺。

[0376] 中间体7: 2-((5-氯-7-氟-8-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮氢溴酸盐



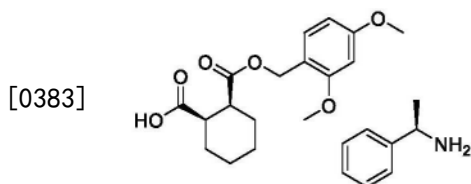
[0378] 向在氮气下在冰浴中冷却的中间体6 (37.0g, 98.7mmol) 在DCM (500mL) 中的搅拌溶液中滴加在DCM (1M; 395mL, 395mmol; CAS: 10294-33-4) 中的三溴化硼, 并且使反应混合物加热至室温并搅拌72h。通过将液体滴加到冰水 (1.0L) 上来淬灭该液体并沉淀出固体。将冰水加入到反应烧瓶中的剩余残余物中, 将混合物超声处理0.5h并沉淀出固体。过滤两种悬浮液并且合并收集的固体, 用水洗涤, 与甲醇共沸并真空干燥, 以提供标题化合物 (43.0g, 99%)。LCMS (方法1): 0.92min, 361.0 [M+H]⁺。

[0379] 中间体8: (S)-5-氯-1-((1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)甲基)-7-氟-8-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯



[0381] 在氮气下向中间体7 (43.0g, 97.4mmol) 在DCM (900mL) 中的悬浮液中分批加入DIPEA (67.5mL, 389mmol) 然后加入二碳酸二叔丁酯 (19.1g, 87.6mmol; CAS: 24424-99-5) 并且搅拌所得混合物直至不再观察到气体逸出。将反应混合物用水稀释, 用DCM萃取并且将合并的有机物用水 (x 4)、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。将残余物在MeCN (900mL) 中回流2小时, 冷却并通过过滤分离固体, 以得到米色固体, 将其风干18h, 以得到34g外消旋材料。将外消旋体通过SFC分离 (方法1: YMC Amylose-C 20x250mm, 5um 20/80EtOH (0.1% DEA)/CO₂, 100ml/min, 120巴, 40°C, DAD 230nm) 以得到标题化合物 (第一洗脱对映异构体; 15.9g, 35%产率)。绝对立体化学由对映异构体2产生的羧酸最终化合物的小分子X射线晶体学得以证实。LCMS (方法2): 1.50min, 459.2 [M-H]⁻。 ¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆) δ 7.95-7.80 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 4.19-3.75 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 9H)。

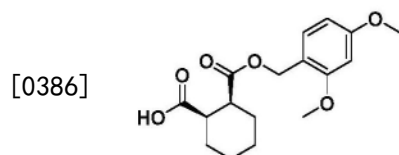
[0382] 中间体9: (1R,2S)-2-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基羰基]环己烷-甲酸; (1R)-1-苯基乙胺



[0384] 在-5°C下, 将(2,4-二甲氧基苯基)甲醇 (43.6g, 259mmol, CAS: 7314-44-5) 在甲苯 (80ml) 中的溶液滴加到顺式-1,2-环己烷二甲酸酐 (20.0g, 130mmol, CAS: 13149-00-3) 和 (S)-(6-甲氧基-4-喹啉基)-[(2R,4S,5R)-5-乙基奎宁环-2-基]甲醇 (46.3g, 143mmol,

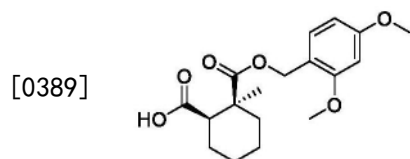
CAS:56-54-2) 在甲苯 (150mL) 中的悬浮液中。然后将溶液转移到冰箱中并使其静置4天。将反应混合物加温至室温,用1M HCl水溶液 (200mL) 洗涤直至洗涤液的pH为1,并且将有机物用水、盐水 (100mL) 洗涤,通过相分离器过滤并真空浓缩。将残余物用甲苯 (100mL) 稀释并向其中加入 (1R) -1-苯乙胺 (16.5mL, 130mmol; CAS 3886-69-9)。将混合物用来自前一批次的一些固体材料晶体接种并在室温搅拌24h。收集所得的固体,用甲苯洗涤,用Et₂O研磨,并且将固体在Et₂O中进一步超声处理,过滤并真空干燥,以得到标题化合物 (45.9g, 80%)。LCMS (方法1): 1.44min, 345.0 [M+Na]⁺。

[0385] 中间体10: (1R, 2S) -2-(((2,4-二甲氧基苄基)氧基)羰基)环己烷-1-甲酸



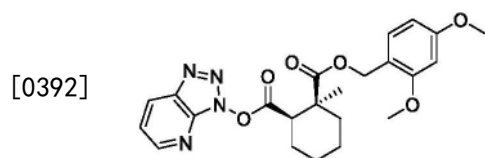
[0387] 将中间体9 (45.9g, 103mmol) 在柠檬酸 (10% 水溶液; 300mL) 与EtOAc (300mL) 之间分配。将水层用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩并真空干燥,以得到标题化合物 (33.7g, 假定定量),其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.20 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 2H), 5.15-5.04 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 4H)。

[0388] 中间体11: (1R, 2S) -2-(((2,4-二甲氧基苄基)氧基)羰基)-2-甲基环己烷-1-甲酸



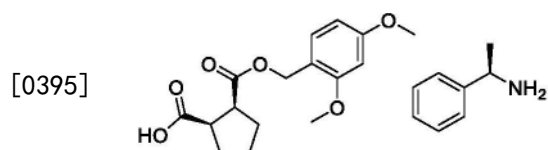
[0390] 向在氩气下冷却至-25℃的中间体10 (20.4g, 63.1mmol) 在无水THF (150mL) 中的搅拌溶液中滴加LDA (2M, 在THF/己烷中; 158mL, 158mmol)。将混合物在-25℃搅拌30min,然后滴加碘甲烷 (11.8mL, 189mmol),并在4h内使反应混合物加温至室温。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用EtOAc萃取,并且将合并的有机物用10%柠檬酸水溶液洗涤,将水层进一步用EtOAc萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到标题化合物 (23.6g, 假定定量)。LCMS (方法1): 1.60min, 359.1 [M+Na]⁺。

[0391] 中间体12: 2-(3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-(1S, 2R)-1-甲基环己烷-1,2-二甲酸酯



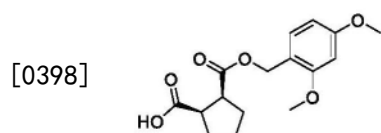
[0393] 在室温和氩气下向中间体11 (21.2g, 63.1mmol) 在DMF (112mL) 中的搅拌溶液中加入HATU (31.2g, 82.1mmol; CAS: 148893-10-1),并将反应混合物搅拌5min。向混合物中加入DIPEA (12.1mL, 69.5mmol) 并将混合物在室温搅拌18h。将混合物用水稀释,用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (330g 硅胶柱 Puriflash HC, 在环己烷中 0-50% EtOAc) 上纯化得到标题化合物 (25.0g, 87%)。LCMS (方法1): 1.70min, 477.2 [M+Na]⁺。

[0394] 中间体13: (1R,2S)-2-[(2,4-二甲氧基苄基)甲氧基羰基]环戊烷-1-甲酸; (1R)-1-苯基乙胺



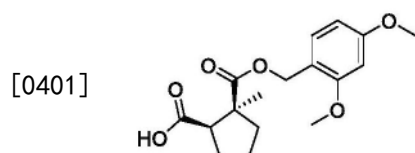
[0396] 在-5℃下,向(3aR,6aS)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊烯并-[c]呋喃-1,3-二酮(14.8g,106mmol,CAS:35878-28-5)和(S)-(6-甲氧基-4-喹啉基)-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基奎宁环-2-基]甲醇(37.7g,117mmol,CAS:56-54-2)在甲苯(100mL)中的搅拌的悬浮液中逐滴加入在甲苯(70mL)中的(2,4-二甲氧基苄基)甲醇(35.5g,211mmol)。然后将溶液转移到冰箱中并使其静置4天。将溶液加温至室温,用1M HCl水溶液(400mL)洗涤直至pH 1并且将有机层用水、盐水洗涤,并且通过相分离器过滤并真空浓缩。将残余物用甲苯(90mL)稀释并向其中加入(1R)-1-苯乙胺(13.4mL,106mmol;CAS 3886-69-9)并将反应混合物在室温下搅拌24h。收集所得到的固体,用甲苯洗涤,用Et₂O研磨,并且将固体在Et₂O中进一步超声处理,过滤并真空干燥,以得到标题化合物(34.0g,75%)。LCMS(方法1):1.34min,331.0[M+Na]⁺。

[0397] 中间体14: (1R,2S)-2-(((2,4-二甲氧基苄基)氧基)羰基)环戊烷-1-甲酸



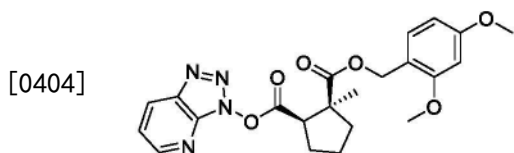
[0399] 将中间体13(34.0g,79.1mmol)在10%柠檬酸水溶液(300mL)与EtOAc(300mL)之间分配。将水层进一步用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以提供标题化合物(24.9g,假定定量),其无需进一步纯化即可使用。LCMS(方法1):1.33min,331.0[M+Na]⁺。

[0400] 中间体15: (1R,2S)-2-(((2,4-二甲氧基苄基)氧基)羰基)-2-甲基环戊烷-1-甲酸



[0402] 在-78℃和氩气下,向二异丙胺(0.57mL,4.05mmol;CAS:108-18-9)在无水THF(3.6mL)中的搅拌溶液中加入正丁基锂(2.5M,在THF中;1.6mL,4.05mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌15min。向其中滴加在无水THF(3.6mL)中的中间体14(500mg,1.62mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌15min。然后加入碘甲烷(0.3mL,4.86mmol)并将反应混合物在-78℃下搅拌15min,然后在1h内加温至0℃。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(50mL)和10%柠檬酸溶液稀释并且将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到标题化合物(561mg,假定定量),其无需进一步纯化即可使用。LCMS(方法1):1.47min,345.0[M+Na]⁺。

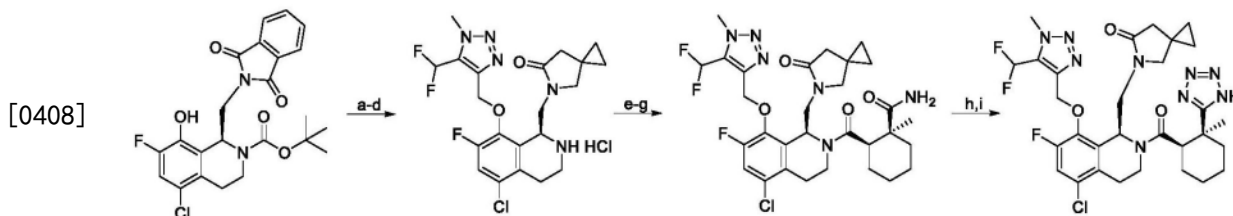
[0403] 中间体16:2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-(1S,2R)-1-甲基环戊烷-1,2-二甲酸



[0405] 向中间体15 (561mg, 1.74mmol) 在DMF (1.5mL) 中的搅拌溶液中加入HATU (728g, 1.91mmol) 并将所得混合物在室温下氮气下搅拌5min。添加DIPEA (0.33mL, 1.91mmol) 并将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩并通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法 (40g硅胶柱Puriflash HC, 在异己烷中0-50% EtOAc) 纯化, 以提供标题化合物 (307mg, 40%)。LCMS (方法1): 1.62min, 463.1[M+Na]⁺。

[0406] 合成实例

[0407] 实例1: 5-(((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-2-((1R,2S)-2-甲基-2-(1H-四唑-5-基)环己烷-1-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮



[0409] 步骤a.

[0410] 在室温下氮气下向中间体8 (3.65g, 7.92mmol) 在DMF (14mL) 中的搅拌溶液中加入4-(氯甲基)-5-(二氟甲基)-1-甲基-三唑 (1.87g, 10.3mmol; CAS: 2138555-23-2) 和碳酸铯 (7.74g, 23.8mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌18h。向其中加入水并用EtOAc萃取混合物。将合并的有机物用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法 (120g硅胶柱Puriflash HC, 100% DCM, 然后是在DCM中0-30% EtOAc) 纯化, 以得到(S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)甲基)-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (4.07g, 85%)。LCMS (方法1): 1.78min, 628.1[M+Na]⁺。

[0411] 步骤b.

[0412] 向上述中间体 (4.07g, 6.72mmol) 在EtOH (34mL) 中的搅拌溶液中加入一水合肼 (1.26mL, 16.8mmol; CAS: 7803-57-8), 并将所得混合物在75°C下加热2h。使反应混合物冷却至室温, 用冷的MeCN稀释, 过滤并将滤液真空浓缩并真空干燥, 以得到(S)-1-(氨基甲基)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (3.04g, 95%)。LCMS (方法1): 1.12min, 476.2[M+H]⁺。

[0413] 步骤c.

[0414] 向上述中间体 (3.04g, 6.39mmol) 在甲苯 (26mL) 中的搅拌溶液中加入2-[1-(溴甲基)环丙基]乙酸甲酯 (1.46g, 7.03mmol; CAS: 855473-50-6) 并且将三乙胺 (1.34mL, 9.58mmol) 加热回流16h。使反应混合物冷却至室温, 真空浓缩并将残余物在DCM与盐水之间分配。分离有机相并将水相进一步用DCM(x 2) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法

(80g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100%EtOAc)纯化,以得到(S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(3.06g,84%)。LCMS(方法1):1.66min,592.2[M+Na]⁺。

[0415] 步骤d.

[0416] 将上述中间体(3.06g,5.37mmol)在HCl在二噁烷(4M;26.8mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,与氯仿共沸并真空干燥,以得到(S)-5-((5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮盐酸盐(2.93g,定量)。LCMS(方法1):0.98min,470.1[M+H]⁺。

[0417] 步骤e.

[0418] 向上述中间体(6.93g,13.7mmol)和中间体12(9.33g,20.5mmol)在DMF(16mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(4.74mL,27.4mmol),并将所得混合物在室温下氩气下搅拌5天。向上述中间体(2.72g,5.37mmol)和中间体12(3.66g,8.05mmol)在DMF(6.3mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(1.86mL,10.74mmol),并将所得混合物在室温下氩气下搅拌4天。将两种反应混合物合并,用EtOAc和饱和碳酸氢钠溶液稀释并且用EtOAc萃取混合物。将合并的有机物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(300g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中的0-100% EtOAc)纯化,以得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(4.1g,27%)。LCMS(方法2):3.39min,788.5[M+H]⁺。合并含有不纯产物的级分,真空浓缩并通过在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(200g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)进一步纯化以提供另一批次产物(7.06g,8.96mmol)。LCMS(方法2):3.40min,788.6[M+H]⁺。将两个批次合并以得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺-[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(11.16g,14.158mmol,55%),其无需进一步纯化即可使用。

[0419] 步骤f.

[0420] 向上述中间体(11.16g,14.16mmol)在DCM(68mL)中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(2.26mL,14.16mmol),然后加入TFA(1.09mL,14.16mmol)并将所得混合物在室温下搅拌2h。添加另外的TFA(0.28mL,3.54mmol)并将混合物搅拌0.5h。将反应混合物真空浓缩并将残余物真空干燥18小时。将残余物吸收在DCM中,过滤并将滤液通过在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(300g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,然后通过ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(120g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0%-50%乙酸甲酯)纯化,并且然后在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速色谱法(300g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中1%-10% MeOH)纯化,以得到(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-

1-甲基环己烷-1-甲酸固体(4.4g)。合并含有不纯产物的级分,真空浓缩并通过快速柱色谱法进一步纯化以提供额外的产物(1.26g)。将两个批次合以并得到(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸(5.66g, 63%)。LCMS(方法4):4.68min,638.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.20(d,1H),6.82(t,1H),5.48(dd,1H),5.40(d,1H),5.23(d,1H),4.16(s,3H),4.06(dd,1H),4.00-3.89(m,1H),3.83(m,1H),3.24(d,1H),3.13(d,1H),3.08(dd,1H),2.99(m,1H),2.67(m,1H),2.57(dd,1H),2.47-2.36(m,2H),2.07(d,1H),1.85-1.72(m,2H),1.70-1.43(m,3H),1.41-1.23(m,1H),1.12(s,3H),1.03(m,1H),0.69-0.50(m,4H)。

[0421] 步骤g.

[0422] 向上述中间体(315mg,0.49mmol)、HATU(206mg,0.54mmol;CAS:148893-10-1)和氯化铵(29mg,0.54mmol)在DMF(1.6mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(0.17mL,0.99mmol)并将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0-5% MeOH)纯化,以得到(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(270mg,86%)。LCMS(方法2):2.53min,637.4[M+H]⁺。

[0423] 步骤h.

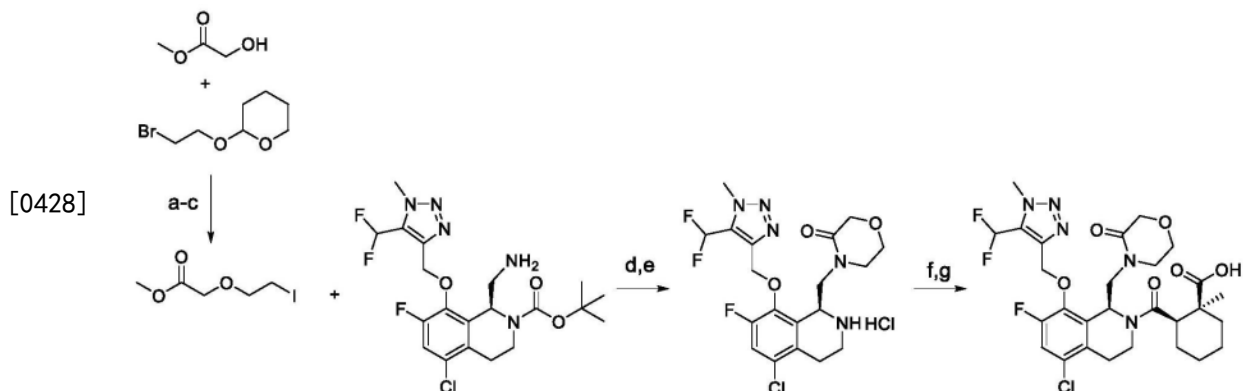
[0424] 向上述中间体(240mg,0.38mmol)在DCM(2.5mL)中的搅拌溶液中加入三氟乙酸酐(0.16mL,1.13mmol)并将所得混合物在室温下在氮气下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩,并且将粗产物通过在ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,15um,在DCM中0-5% MeOH)纯化,以得到(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲腈(197mg,84%)。LCMS(方法1):1.56min,619.3[M+H]⁺。

[0425] 步骤i.

[0426] 将上述中间体(145mg,0.23mmol)的搅拌溶液中,与加入α,α,α-三氟甲苯(4.0mL)一起加入叠氮基三丁基锡(IV)(0.41mL,1.5mmol;CAS:17846-68-3)并将所得混合物在微波辐射下在180℃下加热19h。在单独的管中,将上述中间体(25mg,0.04mmol)的搅拌溶液中,与α,α,α-三氟甲苯(0.8mL)一起加入叠氮基三丁基锡(IV)(0.09mL,0.32mmol;CAS:17846-68-3)并将所得混合物在微波辐射下在180℃下加热19h。将反应混合物合并,真空浓缩并通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0-5% MeOH)纯化,然后通过Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速色谱法(12g硅胶柱Puriflash HC,15um,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化。将含有产物的级分合并并真空浓缩,将残余物溶解在MeCN/水(1:1)中并冷冻干燥以提供标题化合物(51mg,33%)。LCMS(方法3):4.54min,662.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ15.53(bs,1H),7.53(d,1H),7.18(t,1H),5.40-5.28(m,2H),5.20(m,1H),4.09-3.96(m,4H),3.90(dd,1H),3.56(m,1H),

3.18 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.02 (d, 1H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.61-1.37 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.73-0.24 (m, 4H)。

[0427] 实例2: (1S, 2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-((3-氧代吗啉代)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸



[0429] 步骤a.

[0430] 向冷却至0℃的氢化钠(60%,分散在矿物油中;1.33g,33.3mmol;CAS:7646-69-7)在DMF(10mL)中的悬浮液中滴加2-羟基乙酸甲酯(2.14mL,27.8mmol;CAS:96-35-5)并将所得混合物在室温下氩气下搅拌0.5h。向其中加入2-(2-溴乙氧基)四氢吡喃(4.61mL,30.5mmol;CAS:17739-45-6),并且使所得混合物加温至室温并搅拌4h。向其中加入水,将混合物用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(120g硅胶柱Puriflash HC/Biotage SNAP,在环己烷中0-50% EtOAc)纯化,以得到2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)乙酸甲基酯(2.14克,35%)。¹H NMR(400MHz;CDCl₃) δ4.64(dd,1H), 4.20-4.19(m,2H), 3.93-3.83(m,2H), 3.78-3.75(m,5H), 3.68-3.62(m,1H), 3.54-3.48(m,1H), 1.90-1.50(m,6H)。

[0431] 步骤b.

[0432] 向上述中间体(2.14g,9.81mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中加入对甲苯磺酸吡啶鎓(49mg,0.20mmol;CAS:24057-28-1)并将所得混合物加热回流2h。使反应混合物冷却至室温,真空浓缩并通过在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,以得到2-(2-羟基乙氧基)乙酸甲酯(1.12g,85%)。¹H NMR(400MHz;CDCl₃) δ4.16(s,2H), 3.78-3.74(m,5H), 3.71-3.68(m,2H), 2.71(t,1H)。

[0433] 步骤c.

[0434] 向冰浴中冷却的上述中间体(1.12g,8.4mmol)、咪唑(0.85g,12.5mmol)和三苯基膦(2.85g,10.9mmol)在Et₂O(4.2mL)和MeCN(2.1mL)中的搅拌溶液中加入碘(2.97g,11.7mmol)并将所得混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释,过滤,并且将滤液用亚硫酸钠水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+上的快速柱色谱法(80g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-50%

EtOAc) 纯化, 以得到 2- (2-碘乙氧基) 乙酸甲酯 (1.39g, 68%)。¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ 4.16 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (t, 2H)。

[0435] 步骤 d.

[0436] 向 (S)-1- (氨基甲基)-5-氯-8- ((5- (二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲氧基)-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (290mg, 0.61mmol; 实例 1, 步骤 b) 在甲苯 (2.5mL) 中的搅拌溶液加入上述中间体 (193mg, 0.79mmol) 和三乙胺 (0.13mL, 0.910mmol) 并将反应混合物在 120℃ 下加热 18h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用盐水稀释并用 DCM 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过在 Teledyne ISCO **CombiFlash®**Rf+ 上的快速柱色谱法 (25g 硅胶柱 Puriflash HC, 在环己烷中 0-100% EtOAc) 纯化, 以得到 (S)-5-氯-8- ((5- (二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲氧基)-7-氟-1- ((3-氧代吗啉代) 甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (229mg, 67%)。LCMS (方法 1): 1.56min, 582.2 [M+Na]⁺。

[0437] 步骤 e.

[0438] 将盐酸溶液 (在二噁烷中 4M; 2.04mL, 8.18mmol) 加入到上述中间体 (229mg, 0.410mmol) 中并将所得反应混合物在室温下搅拌 1h。将混合物真空浓缩并与甲苯共沸, 以得到 (S)-4- ((5-氯-8- ((5- (二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲氧基)-7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基) 甲基) 吗啉-3-酮盐酸盐 (219mg, 定量)。LCMS (方法 1): 0.85min, 460.1 [M+H]⁺。

[0439] 步骤 f.

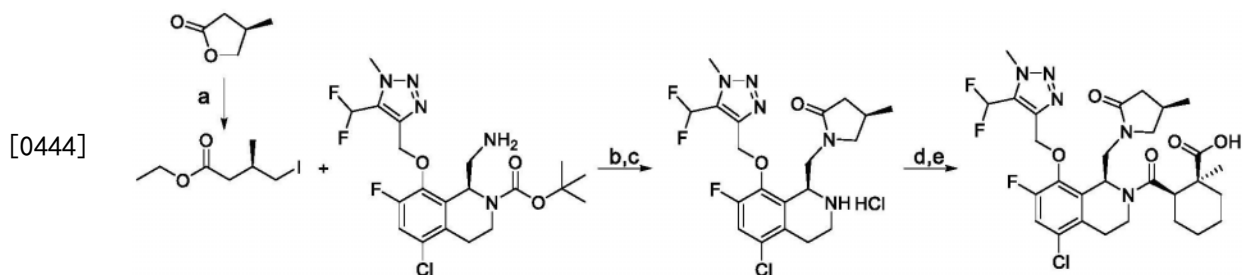
[0440] 向上述中间体 (203mg, 0.41mmol) 和中间体 12 (279mg, 0.61mmol) 在 DMF (1mL) 中的搅拌溶液中加入 DIPEA (0.14mL, 0.82mmol), 并将反应混合物在室温下氩气下搅拌 6 天。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释, 用 EtOAc 萃取, 并且将合并的有机物用水和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物通过在 Teledyne ISCO **CombiFlash®**Rf+ 上的快速柱色谱法 (25g 硅胶柱 Puriflash HC, 在环己烷中 0-100% EtOAc) 纯化, 以得到 2,4-二甲氧基苄基 (1S, 2R)-2- ((S)-5-氯-8- ((5- (二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲氧基)-7-氟-1- ((3-氧代吗啉代) 甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯 (173mg, 54%)。LCMS (方法 1): 1.70min, 778.3 [M+H]⁺。

[0441] 步骤 g.

[0442] 向上述中间体 (173mg, 0.22mmol) 在 DCM (2mL) 中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷 (0.04mL, 0.22mmol), 然后加入 TFA (0.02mL, 0.22mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌 1h。将反应混合物真空浓缩并且将残余物通过在 Teledyne ISCO **CombiFlash®**Rf+ 上的快速柱色谱法 (12g 硅胶柱 Puriflash HC, 15um, 在 DCM 中 0-5% MeOH) 纯化。将含有所希望产物的级分合并并真空浓缩, 并且将残余物吸收在 MeCN/水 (1:1) 中并冷冻干燥以提供标题化合物 (94.3mg, 67%)。LCMS (方法 3): 4.45min, 628.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (bs, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 5.52 (dd, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.84-2.83 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 3H), 1.47-1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H)。

[0443] 实例 3: (1S, 2R)-2- ((S)-5-氯-8- ((5- (二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)

甲氧基)-7-氟-1-(((R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧基)-1-甲基环己烷-1-甲酸



[0445] 步骤a.

[0446] 在-20℃下,向(R)-4-甲基二氢吡喃-2(3H)-酮(13.4g,134mmol,CAS:65284-00-6)在EtOH(250mL)中的搅拌溶液中滴加三甲基碘硅烷(38.1mL,268mmol)。将溶液在-20℃搅拌30min。然后加入原甲酸三乙酯(22.3mL,134mmol)并将反应在回流下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,在庚烷中5% EtOAc)纯化,以得到(R)-4-碘-3-甲基丁酸乙酯(24.3g,71%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ4.15(q,2H), 3.32-3.23(m,2H), 2.46(dd,1H), 2.24(dd,1H), 2.07-1.99(m,1H), 1.30-1.25(t,3H), 1.06(d,3H)。

[0447] 步骤b.

[0448] 向(S)-1-(氨基甲基)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(145mg,0.30mmol;实例1,步骤b)在甲苯(1.3mL)中的搅拌溶液加入上述中间体(101mg,0.40mmol)和三乙胺(0.06mL,0.46mmol)并将反应混合物在120℃下加热18h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用盐水稀释,用DCM萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO CombiFlash®Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,以得到(S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1-(((R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(89mg,52%)。LCMS(方法1):1.63min,580.2[M+Na]⁺。

[0449] 步骤c.

[0450] 将盐酸(在二噁烷中4M;0.8mL,3.2mmol)加入到上述中间体(89mg,0.16mmol)中并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并与甲苯共沸,以得到(R)-1-(((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-4-甲基吡咯烷-2-酮盐酸盐(83mg,定量)。LCMS(方法1):0.93min,458.1[M+H]⁺。

[0451] 步骤d.

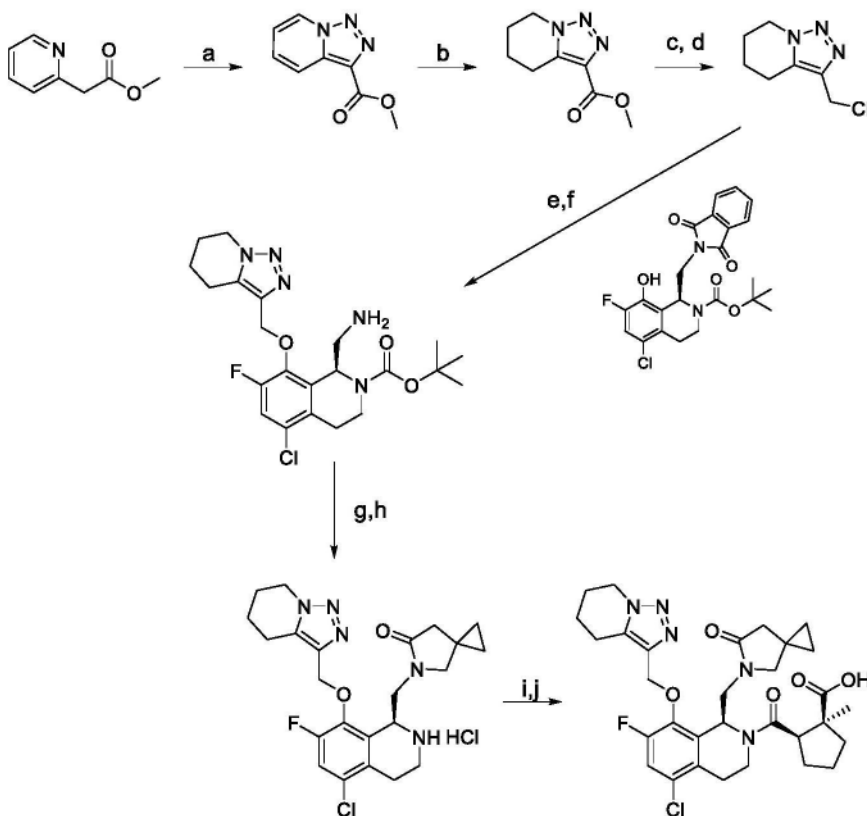
[0452] 向上述中间体(79mg,0.16mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中加入中间体12(109mg,0.24mmol)和DIPEA(0.06mL,0.32mmol),并将所得混合物在室温下氩气下搅拌6天。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释,用EtOAc萃取,并且将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO CombiFlash®Rf+上的快速柱色谱法(12g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-7-氟-

1-(((R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(44mg,36%)。LCMS(方法1):1.75min,776.3[M+H]⁺。

[0453] 步骤e.

[0454] 向上述中间体(44mg,0.060mmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(0.01mL,0.06mmol),然后加入TFA(0.004mL,0.06mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO CombiFlash®Rf+上的快速柱色谱法(12g硅胶柱 Puriflash HC,15um,在DCM中0-5% MeOH)进行纯化。合并含有所希望产物的级分并真空浓缩。将残余物吸收在乙腈/水(1:1)中并冷冻干燥以提供标题化合物(26mg,71%)。LCMS(方法3):4.61min,626.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.97(bs,1H),7.52(d,1H),7.35(t,1H),5.48-5.38(m,2H),5.21(d,1H),4.14(s,3H),3.98-3.80(m,2H),3.56(m,1H),3.02(m,1H),2.95-2.71(m,4H),2.70-2.57(m,1H),2.37-2.22(m,2H),2.16(m,1H),1.73-1.50(m,4H),1.48-1.15(m,4H),1.08(s,3H),0.98(d,3H)。

[0455] 实例4: (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环戊烷-1-甲酸



[0456]

[0457] 步骤a.

[0458] 向2-(吡啶-2-基)乙酸甲酯(5.0g,33.1mmol,CAS:1658-42-0)在MeCN(83mL)中的搅拌溶液中加入4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物(7.95g,33.1mmol,CAS:2158-14-7)并在氩气下将反应混合物冷却至0℃。在10min内向其中滴加DBU(3.97mL,33.1mmol)。使反应混合物加温至室温并搅拌3h。向其中加入饱和氯化铵溶液并用EtOAc萃取混合物。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过在Interchim 4125上的快速柱色谱法

(120g硅胶柱Puriflash HP,在DCM中0-15% EtOAc)纯化得到[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(5.48g,89%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:8.86-8.83(m,1H),8.31-8.28(m,1H),7.56(ddd,1H),7.19-7.15(m,1H),4.06(s,3H)。

[0459] 步骤b.

[0460] 向上述中间体(2.0g,11.3mmol)在EtOH(455mL)中的搅拌溶液中加入Pd/C(10%;1.20g,11.3mmol),并将反应混合物脱气并用氢气(x 3)回填。将反应混合物在氢气气氛下在大气压下搅拌3h。将混合物通过**Celite®**过滤并真空浓缩以提供4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(1.98g,99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:4.41(t,2H),3.94(s,3H),3.11(t,2H),2.13-2.06(m,2H),1.98-1.91(m,2H)。

[0461] 步骤c.

[0462] 在10min内向上述中间体(1.96g,11.1mmol)在THF(88mL)中的搅拌悬浮液中滴加硼氢化锂(在THF中2M;10.0mL,19.9mmol)。将反应在氩气下在室温下搅拌20h。将反应混合物冷却至0℃并用10%柠檬酸(33mL)稀释,然后用DCM萃取。将合并的有机物用水洗涤并真空浓缩。将粗产物通过在Interchim **Puriflash®** 4100上的快速柱色谱法(80g硅胶柱Puriflash HP,在DCM中0-30% EtOAc)纯化,以得到(4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲醇(620mg,35%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:4.76(s,2H),4.38(t,2H),2.92-2.88(m,3H),2.17-2.10(m,2H),2.05-1.95(m,2H)。

[0463] 步骤d.

[0464] 将亚硫酸氯(0.59mL,8.1mmol)加入到上述中间体(620mg,4.1mmol)中。添加氯仿(6.5mL)并将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,与甲苯(x 2)共沸并真空浓缩,以提供3-(氯甲基)-4,5,6,7-四氢三唑并[1,5-a]吡啶(702mg,假定定量),其无需进一步纯化即可使用。LCMS(方法1):0.90min,171.9[M+H]⁺。

[0465] 步骤e.

[0466] 向中间体8(434mg,0.94mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入上述中间体(210mg,1.22mmol)和碳酸铯(920mg,2.82mmol),并将反应混合物在氮气下在室温下搅拌18h。将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®** Rf+上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0-100% EtOAc)纯化得到(S)-5-氯-1-((1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)甲基)-7-氟-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(425mg,76%)。LCMS(方法1):1.76min,596.2[M+H]⁺。

[0467] 步骤f.

[0468] 向上述中间体(425mg,0.71mmol)在EtOH(3.6mL)中的搅拌溶液中加入一水合肼(0.13mL,1.78mmol;CAS:7803-57-8),并将反应混合物在75℃下加热1.5h。使反应混合物冷却至室温,用冷的MeCN稀释,过滤并将滤液真空浓缩,以得到(S)-1-(氨基甲基)-5-氯-7-氟-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(298mg,85%)。LCMS(方法1):1.07min,466.2[M+H]⁺。

[0469] 步骤g.

[0470] 向上述中间体(298mg,0.64mmol)在甲苯(3mL)中的搅拌溶液中加入2-[1-(溴甲基)环丙基]乙酸甲酯(146mg,0.70mmol;CAS:855473-50-6)和三乙胺(0.13mL,0.96mmol)并

将混合物加热回流16h。使反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用盐水稀释,用DCM萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®** Rf+上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0-90% EtOAc)纯化得到(S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(321mg, 90%)。LCMS(方法1):1.66min,582.3[M+Na]⁺。

[0471] 步骤h.

[0472] 将盐酸(在二噁烷中4M;2.9mL,11.5mmol)加入到上述中间体(321mg,0.57mmol)中,并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并与甲苯共沸,以得到(S)-5-((5-氯-7-氟-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮盐酸盐(294mg,98%)。LCMS(方法1):1.01min,460.2[M+H]⁺。

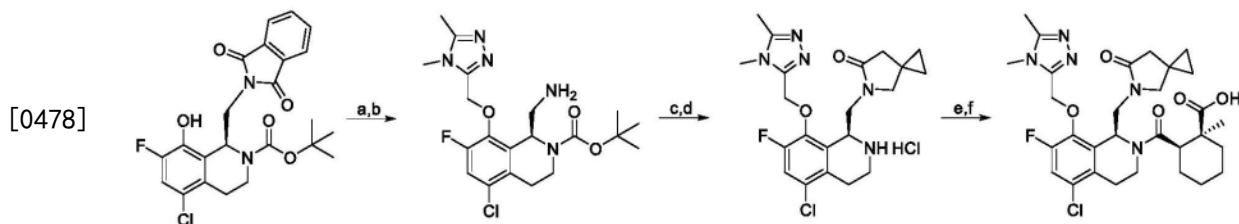
[0473] 步骤i.

[0474] 向上述中间体(135mg,0.27mmol)和中间体16(204mg,0.47mmol)在DMF(0.4mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(0.1mL,0.60mmol)并将反应混合物在室温下氩气下搅拌18h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释,用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®** Rf+上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0-100% EtOAc)纯化得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-8-((4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环戊烷-1-甲酸酯(154mg,74%)。LCMS(方法1):1.68min,764.4[M+H]⁺。

[0475] 步骤j.

[0476] 向在0℃下的上述中间体(154mg,0.20mmol)在DCM(2.0mL)中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(0.14mL,0.89mmol),然后加入TFA(0.03mL,0.45mmol)并且将得到的混合物在室温下搅拌1h 15。添加另外的三乙基硅烷(0.04mL,0.22mmol)和TFA(0.02mL,0.22mmol)并在室温下继续搅拌另外45min。将反应混合物真空浓缩并将残余物与甲苯(x 2)共沸。通过在Interchim **Puriflash®** 4125上的快速柱色谱法(40g 15μm硅胶柱Puriflash HP,在DCM中0-5% MeOH)纯化得到标题化合物(57mg,43%)。LCMS(方法3):4.33min,614.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.11(d,1H),5.60(dd,1H),5.23(m,1H),5.15(m,1H),4.42(m,1H),4.31(m,1H),4.01(dd,1H),3.84(m,2H),3.35(d,1H),3.13-3.01(m,2H),2.94(m,1H),2.87-2.65(m,5H),2.55(m,1H),2.34(d,1H),2.21-2.00(m,4H),1.98-1.65(m,4H),1.44(m,1H),1.28(s,3H),0.66-0.50(m,4H)。

[0477] 实例5: (1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸



[0479] 步骤a.

[0480] 向中间体8 (300mg, 0.65mmol) 在DMF (1.2mL) 中的搅拌溶液中加入3-(氯甲基)-4,5-二甲基-1,2,4-三唑 (123mg, 0.85mmol; CAS: 881845-16-5) 和碳酸铯 (636mg, 1.95mmol) 并且将反应混合物在室温下在氮气下搅拌4h。加入另外的3-(氯甲基)-4,5-二甲基-1,2,4-三唑 (19mg, 0.13mmol) 和碳酸铯 (106mg, 0.33mmol) 并将所得混合物再搅拌1h。将反应混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 并且将合并的有机物用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法 (25g硅胶柱Puriflash HC, 在DCM中0-5% MeOH) 纯化得到(S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-1-((1,3-二氧化代异二氢吡啶-2-基)甲基)-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (331mg, 89%)。LCMS (方法1): 1.47min, 570.2[M+H]⁺。

[0481] 步骤b.

[0482] 向上述中间体 (331mg, 0.58mmol) 在EtOH (3mL) 中的搅拌溶液中加入一水合肼 (0.11mL, 1.45mmol; CAS: 7803-57-8), 并将所得混合物在75℃下加热1h。使反应混合物冷却至室温, 用冷的MeCN稀释, 过滤并将滤液真空浓缩, 以得到(S)-1-(氨基甲基)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (229mg, 90%)。LCMS (方法1): 1.00min, 440.1[M+H]⁺。

[0483] 步骤c.

[0484] 向上述中间体 (229mg, 0.52mmol) 在甲苯 (2.1mL) 中的搅拌溶液中加入2-[1-(溴甲基)环丙基]乙酸甲酯 (119mg, 0.57mmol; CAS: 855473-50-6) 和三乙胺 (0.11mL, 0.780mmol) 并将反应混合物加热回流16h。使反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用盐水稀释, 用DCM萃取, 将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过在Teledyne ISCO **CombiFlash**® Rf+上的快速柱色谱法 (25g硅胶柱Puriflash HC, 在DCM中0-5% MeOH) 纯化得到(S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (95mg, 34%)。LCMS (方法1): 1.36min, 534.2[M+H]⁺。

[0485] 步骤d.

[0486] 将盐酸 (在二噁烷中4M; 0.89mL, 3.56mmol) 加入到上述中间体 (95mg, 0.18mmol) 中并将所得反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩并与甲苯共沸, 以得到(S)-5-((5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮盐酸盐 (110mg, 假定定量)。LCMS (方法2): 1.90min, 434.3[M+H]⁺。

[0487] 步骤e.

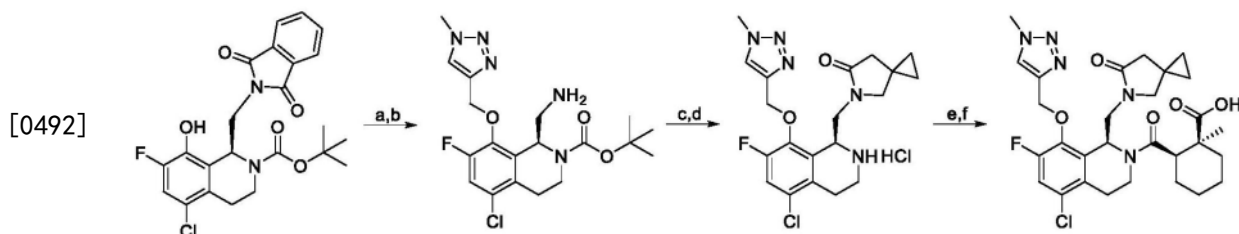
[0488] 向上述中间体 (84mg, 0.18mmol) 和中间体12 (121mg, 0.27mmol) 在DMF (0.5mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (0.06mL, 0.36mmol), 并将所得混合物在室温下氩气下搅拌3天。将反

应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释,用EtOAc萃取,并且将合并的有机物用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®** Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,在DCM中0-5% MeOH)纯化,得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-8-((4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-7-氟-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(72mg,54%)。LCMS(方法1):1.51min,752.3[M+H]⁺。

[0489] 步骤f.

[0490] 向上述中间体(72mg,0.10mmol)在DCM(0.9mL)中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(0.02mL,0.10mmol),然后加入TFA(0.01mL,0.10mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并且将残余物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®** Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,15um,在DCM中0-5% MeOH)纯化。合并含有所希望产物的级分并真空浓缩。将残余物吸收在MeCN/水(1:1)中并冷冻干燥以提供标题化合物(24mg,41%)。LCMS(方法3):3.78min,602.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.84(bs,1H),7.55(d,1H),5.61(dd,1H),5.38-5.26(m,2H),4.03-3.88(m,2H),3.57(m,1H),3.51(s,3H),3.06(d,1H),3.00(m,1H),2.87(dd,1H),2.80(dd,1H),2.72-2.59(m,2H),2.40-2.24(m,4H),2.21(d,1H),2.07(d,1H),1.72-1.48(m,3H),1.47-1.17(m,4H),1.11(s,3H),0.63-0.43(m,4H)。

[0491] 实例6: (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸



[0493] 步骤a.

[0494] 向中间体8(300mg,0.65mmol)在DMF(1.2mL)中的搅拌溶液中加入4-(氯甲基)-1-甲基-三唑(111mg,0.85mmol;CAS:269726-46-7)和碳酸铯(636mg,1.95mmol)并将反应混合物在氮气下在室温下搅拌18h。将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取并且将合并的有机物用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®** Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,以得到(S)-5-氯-1-((1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)甲基)-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(332mg,92%)。LCMS(方法1):1.68min,578.2[M+Na]⁺。

[0495] 步骤b.

[0496] 向上述中间体(332mg,0.60mmol)在乙醇(3mL)中的搅拌溶液中加入一水合肼(0.11mL,1.49mmol;CAS:7803-57-8)并将所得混合物在75℃下加热1h。使反应混合物冷却至室温,用冷的MeCN稀释,过滤并将滤液真空浓缩,以得到(S)-1-(氨基甲基)-5-氯-7-氟-

8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(264mg,假定定量)。LCMS(方法1):1.05min,426.1[M+H]⁺。

[0497] 步骤c.

[0498] 向上述中间体(254mg,0.60mmol)在甲苯(2.4mL)中的搅拌溶液中加入2-[1-(溴甲基)环丙基]乙酸甲酯(136mg,0.66mmol;CAS:855473-50-6)和三乙胺(0.12mL,0.89mmol)并将反应混合物加热回流16h。使反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用盐水稀释,用DCM萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®**Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,以得到(S)-5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(199mg,64%)。LCMS(方法1):1.54min,542.2[M+Na]⁺。

[0499] 步骤d.

[0500] 将盐酸(在二噁烷中4M;1.9mL,7.65mmol)加入到上述中间体(199mg,0.38mmol)中并将所得混合物在室温搅拌2h。将反应混合物真空浓缩并与甲苯共沸,以得到(S)-5-((5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮盐酸盐(217mg,假定定量)。LCMS(方法1):0.90min,420.1[M+H]⁺。

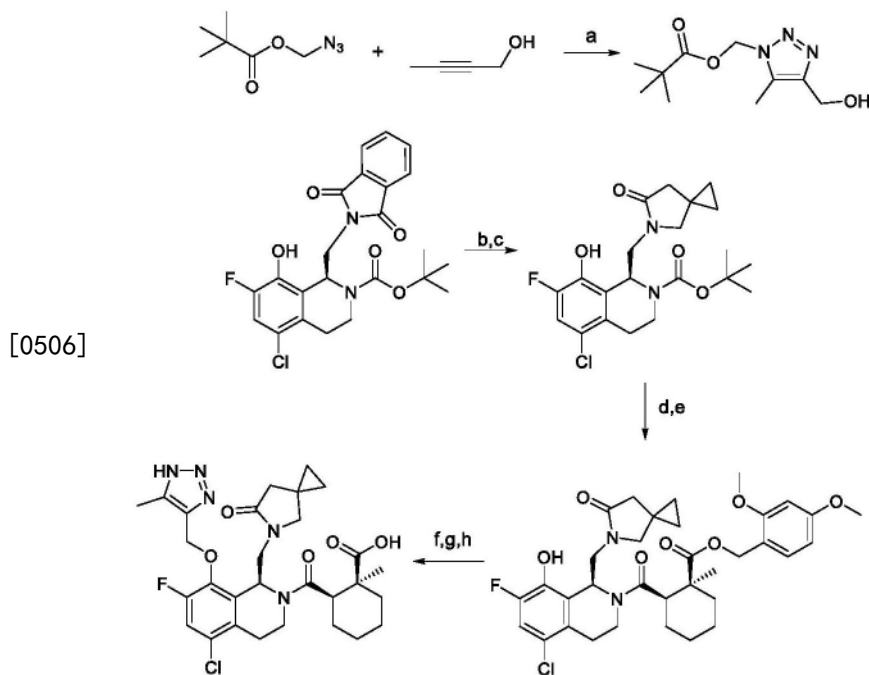
[0501] 步骤e.

[0502] 向上述中间体(175mg,0.38mmol)和中间体12(261mg,0.58mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(0.13mL,0.77mmol),并将反应混合物在室温下氩气下搅拌3天。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释,用EtOAc萃取,并且将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®**Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,以得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(177mg,63%)。LCMS(方法1):1.66min,738.3[M+H]⁺。

[0503] 步骤f.

[0504] 向上述中间体(177mg,0.24mmol)在DCM(2.2mL)中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(0.04mL,0.24mmol),然后加入TFA(0.02mL,0.24mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩并且通过在Teledyne ISCO **CombiFlash®**Rf+上的快速柱色谱法(25g硅胶柱Puriflash HC,15um,在DCM中0-5% MeOH)纯化。合并含有所希望产物的级分并真空浓缩,以得到标题化合物(94mg,67%)。将44mg产物溶解在MeCN/水(1:1)中并冷冻干燥以提供标题化合物(37mg,25%)。LCMS(方法3):4.26min,588.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.91(bs,1H),8.18(s,1H),7.50(d,1H),5.68(dd,1H),5.30(m,1H),5.22(m,1H),4.03(s,3H),4.00-3.88(m,2H),3.57(m,1H),3.28(d,1H),3.05-2.95(m,2H),2.84-2.71(m,2H),2.64(m,1H),2.35-2.16(m,2H),2.10(d,1H),1.73-1.48(m,3H),1.47-1.19(m,4H),1.10(s,3H),0.65-0.44(m,4H)。

[0505] 实例7: (1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸



[0507] 步骤a.

[0508] 将2,2-二甲基丙酸叠氮甲酯(2.36g,15mmol;CAS:872700-68-0)和2-丁炔-1-醇(1.05g,15mmol;CAS:764-01-2)的混合物在氩气下在110℃的密封小瓶中加热12h。将混合物冷却至室温,并通过快速柱色谱法(二氧化硅,在环己烷中0-80%EtOAc)纯化,以得到(4-(羟甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基新戊酸酯(1.5g,44%)。LCMS(方法1):1.05min,228.1[M+H]⁺。

[0509] 步骤b.

[0510] 向中间体8(5g,10.9mmol)在EtOH(100mL)中的搅拌悬浮液中加入一水合肼(2.03mL,27.12mmol;CAS:7803-57-8),并将所得混合物在85℃下加热1h。使反应混合物冷却至室温,用冷的MeCN稀释,过滤并将滤液真空浓缩,以得到(S)-1-(氨基甲基)-5-氯-7-氟-8-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(3.7g,95%)。LCMS(方法2):2.17min,331.2[M+H]⁺。

[0511] 步骤c.

[0512] 向上述中间体(3.4g,10.8mmol)在甲苯(75mL)中的搅拌溶液中加入在甲苯(75mL)中的1-(溴甲基)环丙烷乙酸甲酯(2.6g,12.3mmol;CAS:855473-50-6)和三乙胺(2.6mL,18.5mmol)并在回流下加热16h。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩并将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机相分离,并且将水层进一步用DCM萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,在DCM中0-50% EtOAc)纯化,以得到(S)-5-氯-7-氟-8-羟基-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.6g,60%)。LCMS(方法1)1.61min,447.1[M+Na]⁺。

[0513] 步骤d.

[0514] 向上述中间体(1g,2.4mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的悬浮液中加入在二噁烷中的HCl(4M;5.6mL,23.5mmol)并将混合物在室温下搅拌2h。将混合物过滤,并且将固体与MeOH、然后与MeOH/甲苯共沸,以得到(S)-5-((5-氯-7-氟-8-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲

基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-酮盐酸盐(0.85g,定量)。LCMS(方法1):0.83min,324.9[M+H]⁺。

[0515] 步骤e.

[0516] 向上述中间体(0.85g,2.35mmol)和中间体12(1.6g,3.53mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(1mL,5.88mmol),并将所得混合物在室温下搅拌24h。添加额外部分的中间体12(1g,2.2mmol)和DIPEA(1mL,5.88mmol)并将混合物在室温下搅拌3天。将反应混合物用EtOAc和饱和柠檬酸溶液稀释,并且将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Biotage Isolera FourTM上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,在环己烷中0-100% EtOAc)纯化,以得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-羟基-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(0.59g,39%)。LCMS(方法1):1.68min,643.2[M+H]⁺

[0517] 步骤f.

[0518] 向上述中间体(0.58g,0.9mmol)、(4-(羟甲基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基新戊酸酯(0.23g,0.99mmol,实例7,步骤a)和三苯基膦(0.31g,1.17mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加DEAD(0.21mL,1.35mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后真空浓缩。将粗产物通过在Biotage Isolera FourTM上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,50μM,在环己烷中0-50% EtOAc)纯化,然后通过Biotage Isolera FourTM上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,50μM,在环己烷中0-40% EtOAc)进一步纯化,以得到2,4-二甲氧基苄基(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((5-甲基-1-((新戊酰氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸酯(0.56g,73%)。LCMS(方法1)1.93min,852.3[M+H]⁺。

[0519] 步骤g.

[0520] 向上述中间体(0.55g,0.65mmol)在DCM(3.6mL)中的溶液中加入三乙基硅烷(0.52mL,3.23mmol),然后加入TFA(0.2mL,2.6mmol),并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物用水和DCM稀释并且将相分离。将有机物用水洗涤,通过相分离器过滤并真空浓缩。将粗产物通过在Biotage Isolera FourTM上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,50μM,在DCM中0-5% MeOH)纯化,以得到(1S,2R)-2-((S)-5-氯-7-氟-8-((5-甲基-1-((新戊酰氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)-1-((6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1-甲基环己烷-1-甲酸(0.35g,77%)。LCMS(方法1):1.70min,702.3[M+H]⁺。

[0521] 步骤h.

[0522] 向上述中间体(0.35g,0.49mmol)在THF(4mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(82.4mg,1.97mmol)在水(0.5mL)中的溶液并且将所得溶液在室温下搅拌1h。添加氨(30-33wt%水溶液;0.5mL)并将混合物在室温下搅拌18h。将溶液用EtOAc和水稀释,然后通过滴加HCl(1M)酸化至pH 5。将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过在Biotage Isolera FourTM上的快速柱色谱法(40g硅胶柱Puriflash HC,15μm,在环己烷中5%-80% EtOAc)纯化,以得到标题化合物(60mg,21%)。LCMS(方法3)4.27min,588.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ14.78(bs,1H),11.92(bs,1H),7.52(d,1H),5.79(dd,1H),5.28(dd,1H),5.18(dd,1H),4.03-3.90(m,2H),3.58(m,

1H), 3.18(d, 1H), 3.01(m, 1H), 2.90(dd, 1H), 2.80(dd, 1H), 2.67(m, 1H), 2.55(d, 1H), 2.36-2.23(m, 4H), 2.19(d, 1H), 2.09(d, 1H), 1.72-1.47(m, 3H), 1.46-1.15(m, 4H), 1.11(s, 3H), 0.63-0.42(m, 4H)。

[0523] 生物学测定

[0524] KEAP1 Kelch荧光偏振 (FP) 测定方法

[0525] 在黑色384孔微孔板中,使用基于荧光偏振的竞争测定法确定了对Kelch结构域-NRF2相互作用的抑制。以在Biomek FX机器人(robot)上,将化合物以10 μ M的起始浓度进行测试,并以1:3连续稀释,以生成12点剂量响应曲线。在不同浓度的测试化合物存在下,每个孔含有2nM FITC标记的NRF2肽(FITC-LDEETGEFL-NH₂)和25nM人KEAP1(N端,残基321-609)酶,最终体积为20 μ L的测定缓冲液(50mM Tris-HCl pH 8.0, 100mM NaCl, 5mM MgCl₂, 0.005% Tween-20, 0.005% BSA, 0.5% DMSO)。使用50 μ M(阴性对照)和0.5% DMSO(阳性对照)的未标记肽(LDEETGEFL-NH₂)来确定测定窗口。

[0526] 在室温下1小时后,使用Envision光吸收酶标仪(plate reader)测量荧光偏振(激发470nm/发射530nm)。IC₅₀值通过使用ActivityBase中的XLfit或XE Runner将数据拟合为四参数逻辑拟合来确定。测定极限是使得低于10nM的化合物不能被区分出来。实例化合物的IC₅₀值在表1中示出(NT=未测试)。

[0527] 表1

[0528]

实例编号	IC ₅₀ (nM)
1	4.8
2	5.4
3	4.4
4	5.0
5	4.9
6	5.0
7	NT

[0529] 基于Beas2B NQ01 mRNA细胞的测定

[0530] 使用以下测定方法测量NRF2介导的基因NAD(P)H:醌受体氧化还原酶1(NQ01)的上调:

[0531] 将BEAS-2B细胞(ATCC CRL-9609)在75 μ L细胞培养基中以20,000细胞/孔铺板于96孔透明板中并温育过夜(37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂)。在第2天,将25 μ L化合物或对照添加到细胞中持续24h。在第3天,从板中吸出培养基并使用Cells-to-CTTM1-步法TaqMan[®]试剂盒(Ambion A25603)根据制造商的说明直接从培养的细胞中进行表达分析,无需RNA纯化。

[0532] 简而言之,用冰冷的PBS洗涤细胞并且向细胞中加入22.5 μ L室温DNase/Lysis溶液并在室温下温育5分钟。为了停止反应,将2.25 μ L停止溶液添加到细胞裂解物中。使用无核

酸酶的水将样品1:5稀释并且然后将2.5 μ L转移到PCR板中。使用人 β 肌动蛋白作为内部对照,使用C-1000热循环仪(Bio-Rad)进行实时PCR。使用1-步法RT-PCR master mix(Ambion Cells-to-CT™1-步法TaqMan®试剂盒A25603)使用NQ01的特异性引物扩增cDNA。用于扩增cDNA的引物/探针组获得自TaqMan Gene Expression Assays(应用生物系统公司(Applied Biosystems))。如Applied Biosystems Chemistry Guide[应用生物系统化学指南]中所述,使用比较CT($\Delta \Delta$ CT)相对定量方法计算靶基因NQ01的相对mRNA水平。数据表示为与媒介物(0.1%DMSO)对照相比靶基因mRNA增加并且通过使用ActivityBase中的XLfit或XERunner将数据拟合为四参数逻辑拟合来确定EC₅₀值。实例化合物的EC₅₀值在表2中示出(NT=未测试)。

[0533] 表2

实例编号	EC ₅₀ (nM)
1	6.8
2	1.3
3	2.1
4	0.3
5	0.5
6	1.0
7	NT

[0535] PK/PD方法

[0536] 对雄性Wistar Han大鼠(查尔斯河实验室(Charles River labs))以指定的剂量浓度口服或静脉内施用测试物品。静脉内剂量通过尾静脉缓慢推注施用。口服配制品通过胃管饲施用到胃中。记录实际给药时间。

[0537] 在指定的时间点,通过尾静脉将2x0.25mL的血液样本收集到K₂EDTA采血管中。然后将收集的血液样品离心以获得血浆或倒入含有650 μ L RNAlater的1.5mL PCR RNAlater管中。

[0538] 收集后立即将血液样品置于湿冰上。尽快将K₂EDTA中的0.25mL血液样品离心(+4℃,1500g,10min),并将所得血浆储存在适当标记的聚丙烯管中,这些管在设置为保持-80℃温度的冰箱中,直到测定血浆药代动力学。将在含有650 μ L RNAlater的1.5mL PCR RNAlater管中的另外0.25mL血液样品储存在4℃的冰箱中,直到测定血液药效动力学。

[0539] 在最后一次样品收集之后,尽快通过腹腔注射戊巴比妥Na麻醉剂过量处死每只动物并通过颈椎脱位确认死亡。

[0540] 取出每只动物的肺并在提取后立即分成4片。将前两段肺(标记为左侧和右侧)置于含有5mL RNAlater稳定试剂的5mL RNAlater组织保护管中,并储存在4℃以使RNA稳定(PD分析)。将剩余的两段肺(标记为左侧和右侧)称重并通过浸入聚丙烯管中的液氮中快速

冷冻(PK分析)。

[0541] 还从每只动物收集肝脏。收集了来自不同区域(厚度不超过0.5cm)的六个具有代表性的片(与肺部片的大小相似)。将四个片(厚度不超过0.5cm)分别放置在两个单独的(每管两片)含有5mL RNAlater稳定试剂的5mL RNAlater组织保护管中(组织段完全浸没在RNAlater溶液中),并在4℃储存(PD分析)。将剩余的两片称重并通过在单独的聚丙烯管中浸入液氮中进行速冻(每管最大值为0.5g,PK分析)。

[0542] 在一些研究中,还从每只动物收集心脏、脾脏和大脑。将这些组织切分成四个大小相等的片并且将两个片放在含有5mL RNAlater稳定试剂的单个5mL RNA later组织保护管中,并储存在4℃下。将剩余的两个片称重并单独地放入聚丙烯管中并通过浸入液氮中快速冷冻。

[0543] 将含有RNAlater RNA稳定试剂的研究样品管储存在约+4℃以允许RNA稳定试剂灌注组织。将速冻切片储存在设置为保持-80℃温度的冰箱中。

[0544] 使用基于蛋白质沉淀和LC-MS/MS分析的方法对PK研究样品进行量化。在分析之前,对解冻的组织样品进行称重并且在添加HPLC级水后使用Omni-Prep Bead Ruptor(澳美耐公司(Omni Inc),佐治亚州肯内索市)在4℃下均质化。通过采用含0.1%甲酸酸化的乙腈的内标物的蛋白质沉淀法提取血浆和组织匀浆样品。将样品混合并在4℃下以4000rpm离心30分钟以去除沉淀的蛋白质,并将上清液在96孔板中用HPLC级水适当稀释。使用沃特斯Xevo TQ-S(沃特斯,英国埃尔斯特里市),对照基质匹配的校准曲线和质量控制标准,通过LC-MS/MS针对的测试项目测定血浆和组织匀浆的代表性等分试样。通过将对照血浆和组织匀浆的等分试样与测试物品混合来制备标准物,并对其按照实验样品描述的提取。

[0545] 如下所述进行在体内PD研究中的对NQ01基因表达的RNA提取和实时PCR分析。

[0546] 总RNA使用RNeasy plus mini RNA分离试剂盒(Qiagen)或Mouse RiboPure™-Blood RNA分离试剂盒(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific))根据制造商的说明分离,并使用Agilent RNA 6000Nano仪器进行定量。使用大鼠β肌动蛋白作为内部对照,使用C-1000热循环仪(Bio-Rad)进行实时PCR。使用通用主混合物(universal master mix)(应用生物系统公司)用NQ01/Nqo1的特异性引物扩增cDNA。用于扩增cDNA的引物/探针组获得自TaqMan Gene Expression Assays(应用生物系统公司)。如Applied Biosystems Chemistry Guide[应用生物系统化学指南]中所述,使用比较CT($\Delta\Delta CT$)相对定量方法计算靶基因NQ01的相对mRNA水平。数据表示为与针对每种组织类型处理的媒介物对照相比,靶基因mRNA增加。