



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106660998 B

(45)授权公告日 2019.10.25

(21)申请号 201580043590.9

(22)申请日 2015.10.28

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106660998 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(66)本国优先权数据  
PCT/CN2014/090064 2014.10.31 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2017.02.14

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/074923 2015.10.28

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02016/066663 EN 2016.05.06

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司  
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 约翰尼斯·埃比  
库尔特·阿姆雷因  
佰努瓦·霍恩斯普格

贝恩德·库恩 刘永福  
汉斯·P·梅尔基 赖纳·E·马丁  
亚历山大·V·迈韦格 谭雪菲  
王利莎 李东波 吴俊

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

代理人 贺卫国 柳春琦

(51)Int.Cl.  
C07D 401/14(2006.01)  
A61K 31/4709(2006.01)  
A61P 13/12(2006.01)  
A61P 9/04(2006.01)  
A61P 9/12(2006.01)

(56)对比文件  
CN 103814021 A,2014.05.21,  
WO 2014/135561 A1,2014.09.12,  
WO 2014/139981 A1,2014.09.18,

审查员 孙丽丽

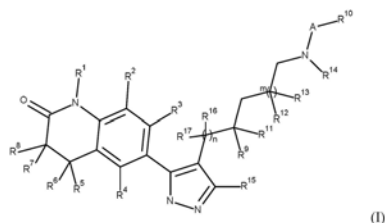
权利要求书2页 说明书52页

(54)发明名称

吡唑基-3,4-二氢喹啉-2-酮醛固酮合酶抑制剂

(57)摘要

本发明提供具有通式(I)的新化合物,其中R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>,R<sup>6</sup>,R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>,R<sup>9</sup>,R<sup>10</sup>,R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>,R<sup>13</sup>,R<sup>14</sup>,R<sup>15</sup>,R<sup>16</sup>,R<sup>17</sup>,m和n如本文中所述,包括所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法。



(I)

1. 化合物,其选自
  - 6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 6-[4-[(1-乙磺酰基-4-哌啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 6-[4-[(1-乙磺酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡啶-3-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基咪唑-2-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氯-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氯-6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氯-1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 5-氯-6-[4-[[1-(3-氯吡啶-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 1-甲基-6-[4-[[1-(3-甲基咪唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基咪唑-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 1-甲基-6-[4-[[1-(4-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - 6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;
  - (外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

(外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

6-[4-[(1S或1R)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

6-[4-[(1R或1S)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

5-氯-6-[4-[(2-乙磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

6-[4-[(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

5-氯-1-甲基-6-[4-[[2-(1-甲基吡唑-4-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

和其药用盐。

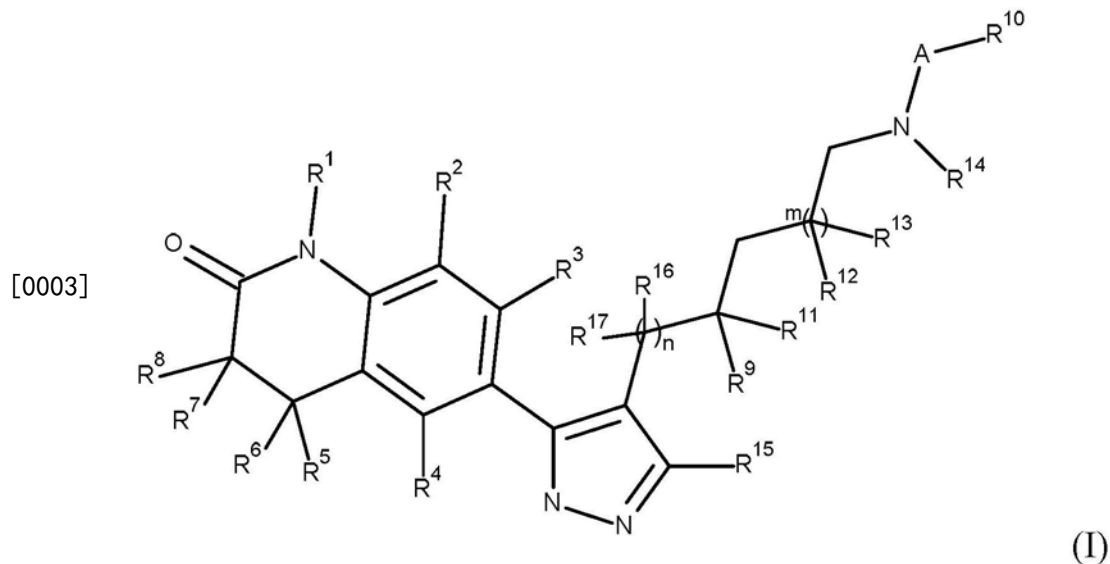
2. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物和治疗惰性载体。

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

## 吡唑基-3,4-二氢喹啉-2-酮醛固酮合酶抑制剂

[0001] 本发明涉及可用于在哺乳动物中治疗或预防的有机化合物,并且尤其涉及用于治疗或预防慢性肾病(chronic kidney disease),充血性心力衰竭(congestive heart failure),高血压(hypertension),原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)和库欣综合征(Cushing syndrom)的醛固酮合酶抑制剂。

[0002] 本发明提供式(I)的新化合物



[0004] 其中

[0005]  $R^1, R^5, R^6, R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自H,烷基,卤代烷基,环烷基和卤代环烷基;

[0006]  $R^2, R^3$ 和 $R^4$ 独立地选自H,卤素,烷基,卤代烷基,环烷基和卤代环烷基;

[0007]  $R^9, R^{12}, R^{13}, R^{17}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H,烷基和环烷基;

[0008]  $R^{10}$ 是烷基,芳基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂芳基烷基或取代的杂芳基烷基,其中取代的芳基,取代的芳基烷基,取代的杂芳基和取代的杂芳基烷基被一至三个选自烷基,卤素,卤代烷基,环烷基,卤代环烷基,氰基,烷氧基,卤代烷氧基,烷硫基,卤代烷硫基,烷基磺酰基和卤代烷基磺酰基的取代基取代;

[0009]  $R^{11}$ 和 $R^{14}$ 一起形成 $-CH_2-CH_2-$ ;

[0010] 或 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 一起形成 $-CH_2-$ 并且 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 一起形成 $-CH_2-$ ;

[0011] A是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$

[0012] n是0或1;

[0013] m是1;

[0014] 和其药用盐。

[0015] 本文中发明人描述醛固酮合酶的抑制剂,其具有保护使不受由绝对或相对过量的醛固酮导致的器官/组织损害的潜能。高血压侵袭发达国家中约 20%的成人人口。在60岁以上的人群中,该百分比升高至高于60%。高血压患者显示升高的其他生理学上并发症的风险,所述并发症包括卒中、心肌梗死、心房纤维性颤动、心力衰竭、外周血管病和肾损伤。肾素血管紧张素醛固酮系统是这样一种途径,其已关联于高血压,(血)量和盐分平衡,并且

新近关联于在心力衰竭或肾病的晚期阶段直接贡献于末梢器官损害。ACE抑制剂和血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 被成功用于提高患者生命的持续时间和质量。这些药物没有产生最大的保护。在较大数量的患者中,ACE和ARB导致所谓的醛固酮突破,即这样一种现象,其中醛固酮水平在首先初始下降后,返回病理水平。已经显示不适宜地升高的醛固酮水平(涉及盐分摄入/水平)的有害结果可以通过用盐皮质激素受体拮抗物的醛固酮阻断而最小化。预期醛固酮合成的直接抑制提供甚至更好的保护,因为其还将减少醛固酮的非基因组影响。

[0016] 醛固酮对Na/K输送的影响导致增加的钠和水的重吸收和肾脏中钾的分泌。总体上这导致增加的血量和因而增加的血压。在其在调节肾钠重吸收中的作用以外,醛固酮可以对肾脏,心脏和血管系统,特别是在“高钠”情况下施加有害影响。已经显示:在这种情况下,醛固酮导致增加的氧化应激,其最终可能贡献于器官损害。醛固酮注入到肾损害的大鼠(通过高盐分处理或通过单侧肾切除术)中诱导对肾脏的广泛损伤,包括肾小球扩增,足细胞损伤,间质性炎,肾小球膜细胞增殖和纤维化,其由蛋白尿反映。更特别地,醛固酮显示为增加肾脏中粘附分子ICAM-1的表达。ICAM-1 关键性涉及于肾小球炎中。类似地,醛固酮显示为增加炎性细胞因子如白细胞介素IL-1b和IL-6,MCP-1和骨桥蛋白的表达。在细胞水平上,证明了在血管成纤维细胞中,醛固酮增加I型胶原mRNA的表达,所述I型胶原mRNA是一种纤维化的介质。醛固酮还刺激在大鼠肾小球膜细胞中的 IV型胶原累积并诱导在平滑肌细胞中的纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 表达。总之,醛固酮已经作为肾损害中涉及的关键激素出现。醛固酮在介导心血管风险中起到同样重要的作用。

[0017] 存在以下的许多临床前证据:在各种临床前模型中MR-拮抗物(螺内酯和依普利酮)改善血压,心脏和肾功能。

[0018] 近来临床前研究凸显了CYP11B2对心血管和肾发病率和死亡率的重要贡献。在慢性肾病的大鼠模型(高血压紧张素II暴露;高盐和单肾切除术)中评价了CYP11B2抑制剂FAD286和MR拮抗物螺内酯。血管紧张素 II和高盐分处理导致蛋白尿,氮血症,肾血管肥大,肾小球损伤,增加的 PAI-1,和骨桥蛋白mRNA表达,以及肾小管间质性纤维化。这两种药物都预防这些肾影响并减弱心脏和主动脉内侧肥大。用FAD286处理4周后,血浆醛固酮降低,而螺内酯在处理的4和8周增加醛固酮。类似地,仅螺内酯而非FAD286在主动脉和心脏中升高血管紧张素II和盐分刺激的 PAI-1mRNA表达。在其他研究中,CYP11B2抑制剂FAD286在具有试验性心力衰竭的大鼠中改善血压和心血管功能和结构。在相同的研究中, FAD286显示为改善肾脏功能和形态。

[0019] 向患有原发性醛固酮增多症的患者给药口服活性的CYP11B2抑制剂, LCI699,导致以下结论:其在患有原发性醛固酮增多症的患者中有效地抑制CYP11B2,导致显著更低的循环醛固酮水平,并且其矫正低钾血症并温和地降低血压。对糖皮质激素轴的影响与化合物的不良选择性和皮质醇合成的潜在抑制一致。将这些数据一并考虑,支持CYP11B2抑制剂可以降低不适宜地高的醛固酮水平的概念。获得相对于CYP11B1的良好选择性对于没有对HPA轴的不期望的副作用是重要的并将区别不同CYP11B2抑制剂。

[0020] 根据式(I)的本发明的化合物是CYP11B2的有效抑制剂并且相对于 CYP11B1,对CYP11B2呈现提高的选择性,兼具改善的代谢稳定性。

[0021] 本发明的目的是式(I)化合物和它们的上述盐和酯以及它们作为治疗活性物质的用途,用于制备所述化合物的方法,中间体,药物组合物,含有所述化合物、它们的药用盐或

酯的药物,所述化合物、盐或酯用于治疗或预防疾病的用途,特别是用于治疗或预防慢性肾病,充血性心力衰竭,高血压,原发性醛固酮增多症和库欣综合征的用途,以及所述化合物、盐或酯用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病,充血性心力衰竭,高血压,原发性醛固酮增多症和库欣综合征。

[0022] 术语“烷氧基”表示式 $R'-O-$ 的基团,其中 $R'$ 是烷基。烷氧基的实例包括甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基和叔丁氧基。特别的烷氧基包括甲氧基。

[0023] 术语“烷基”表示1至12个碳原子的单价直链或支链饱和烃基。在特别的实施方案中,烷基具有1至7个碳原子,并且在更特别的实施方案中具有1至4个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基、正丁基、异-丁基、仲-丁基和叔丁基。特别的烷基是甲基和乙基。

[0024] 术语“烷硫基”表示式 $R'-S-$ 的基团,其中 $R'$ 是烷基。烷硫基的实例是其中 $R'$ 是甲基,乙基,丙基和异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基的基团。特别的烷硫基是其中 $R'$ 是甲基的基团。

[0025] 术语“烷基磺酰基”表示式 $R'-S(O)_2-$ 的基团,其中 $R'$ 是烷基。烷基磺酰基的实例是其中 $R'$ 是甲基,乙基,丙基和异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基的基团。特别的烷基磺酰基是其中 $R'$ 是甲基的基团。

[0026] 术语“芳基”表示包含6至10个碳环原子的单价芳族碳环单或双环系。芳基部分的实例包括苯基和萘基。特别的芳基是苯基。

[0027] 术语“芳基烷基”表示烷基,其中烷基的氢原子中的一个被芳基替代。特别的芳基烷基是苯基甲基。

[0028] 术语“氰基”表示 $-C\equiv N$ 基团。

[0029] 术语“环烷基”表示3至10个环碳原子的单价饱和单环烃基。在特定实施方案中,环烷基表示3至8个环碳原子的单价饱和单环烃基。环烷基的实例是环丙基,环丁基,环戊基,环己基或环庚基。特别的环烷基是环丙基。

[0030] 术语“卤代烷氧基”表示其中烷氧基的至少一个氢原子被相同或不同卤素原子替代的烷氧基。术语“全卤代烷氧基”表示其中烷氧基的所有氢原子被相同或不同卤素原子替代的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括氟甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟乙氧基,三氟甲基乙氧基,三氟二甲基乙氧基和五氟乙氧基。

[0031] 术语“卤代烷基”表示其中烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替的烷基。术语“全卤代烷基”表示这样的烷基,其中烷基的所有氢原子都已经被相同或不同的卤素原子代替。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基和五氟乙基。特别的卤代烷基是三氟甲基。

[0032] 术语“卤代烷硫基”表示式 $-S-R'$ 的基团,其中 $R'$ 是卤代烷基。卤代烷硫基的实例包括式 $-S-R'$ 的基团,其中 $R'$ 是三氟甲基。

[0033] 术语“卤代烷基磺酰基”表示式 $-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 $R'$ 是卤代烷基。卤代烷基磺酰基的实例包括式 $-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 $R'$ 是三氟甲基。

[0034] 术语“卤代环烷基”表示环烷基,其中环烷基的氢原子中的至少一个被相同或不同卤素原子,特别是氟原子替代。卤代环烷基的实例包括氟环丙基,二氟环丙基,氟环丁基和二氟环丁基。

[0035] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换地使用,并且表示氟、氯、溴、或碘。特别的卤素是氯和氟。特别的卤素是氟。

[0036] 术语“杂芳基”表示5至12个环原子的单价芳族杂环单环或双环体系,包含1,2,3或4个选自N,O和S的杂原子,剩余环原子是碳。杂芳基的实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、氮杂~~草~~基、二氮杂~~草~~基、异噁唑基、苯并呋喃基、异噻唑基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基和喹喔啉基。特别的杂芳基是咪唑基、吡啶基和吡唑基。

[0037] 术语“杂芳基烷基”表示其中烷基的氢原子中的一个被芳基替代的烷基。特别的杂芳基烷基是杂芳基甲基。

[0038] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物有效性和性质的那些盐,它们不是生物学上或其他方面不适宜的。所述盐用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,特别是盐酸,以及有机酸如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。此外,这些盐可以通过无机碱或有机碱向游离酸的加入制备。得自无机碱的盐包括,但是不限于,钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。得自有机碱的盐包括,但是不限于以下物质的盐:伯、仲和叔胺,取代的胺,包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂,如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等。式(I)化合物的特别药用盐是盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。

[0039] “药用酯”表示通式(I)的化合物可以在官能团处衍生化以提供衍生物,其能够体内转化回母体化合物。这种化合物的实例包括生理上可接受的和易代谢的酯衍生物,如甲氧基甲酯,甲硫基甲酯和新戊酰基氧基甲酯。此外,类似于易代谢的酯的、能够在体内产生通式(I)母体化合物的、通式(I)化合物的生理上可接受的任何等同物均在本发明的范围内。

[0040] 术语“保护基”(PG)表示这样的基团:在合成化学中与之常规相关的含义中,选择性地封闭多官能化合物中的反应性位点,使得化学反应可以在另一未保护的反应性位点选择性进行。保护基可以在适当的时点除去。示例性的保护基为氨基-保护基,羧基-保护基或羟基-保护基。特别的保护基是叔丁氧基羰基(Boc),苄氧基羰基(Cbz),苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。再特别的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特别的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)。

[0041] 缩写 $\mu\text{M}$ 表示微摩尔浓度并等同于标记 $\mu\text{M}$ 。

[0042] 本发明的化合物还可以在构成这样的化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明还包括同位素标记的本发明的变体,其与本文中所述的那些相同,但事实上,一个或多个原子被具有与在原子天然状态下通常发现的主导原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。如明确说明的任何特定原子或元素的所有同位素被考虑在本发明的化合物和其用途的范围内。可以结合入本发明的化合物中的示例性同位素包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟,氯和碘的同位素,如 $^2\text{H}$ (“D”), $^3\text{H}$ (“T”), $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{14}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$

,<sup>15</sup>N,<sup>15</sup>O,<sup>17</sup>O,<sup>18</sup>O,<sup>32</sup>P,<sup>33</sup>P,<sup>35</sup>S,<sup>18</sup>F,<sup>36</sup>Cl,<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。某些同位素标记的本发明的化合物(例如,用<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚标记的(<sup>3</sup>H)和碳-14(<sup>14</sup>C)同位素对于其制备的容易度和可检测性而言是有用的。进一步用更重的同位素如氘(即,<sup>2</sup>H)取代,可以由于更好的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求)而提供某些治疗益处,并且因此在一些情况下可以是优选的。正电子发射同位素如<sup>15</sup>O,<sup>13</sup>N,<sup>11</sup>C,和<sup>18</sup>F可以用于正电子发射层描记术(PET)研究,以检查底物受体占有率。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过与下文中的方案和/或实施例中公开的那些类似的以下步骤,通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备。尤其是,其中一个或多个H原子已经被<sup>2</sup>H原子替代的式(I)的化合物也是本发明的实施方案。

[0043] 式(I)化合物可以含有几个不对称中心,并且可以作为以下形式存在:光学纯对映体,对映体的混合物,如例如外消旋物,光学纯非对映异构体,非对映异构体的混合物,非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

[0044] 按照Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0045] 此外,本发明实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物及其药用盐或酯,特别地,如本文所述的根据式(I)的化合物及其药用盐,更特别地,如本文所述的根据式(I)的化合物。

[0046] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>1</sup>是烷基。

[0047] 此外,本发明的进一步特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>1</sup>是甲基。

[0048] 本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>是H。

[0049] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>2</sup>是H。

[0050] 此外,本发明的实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中 R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中的一个H并且另一个是卤素。

[0051] 本发明的更特别的实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>是H。

[0052] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>16</sup>是H或烷基。

[0053] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>和R<sup>17</sup>是H。

[0054] 本发明的另一实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>16</sup>和R<sup>17</sup>是H。

[0055] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中n是1。

[0056] 本发明的另一实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中A 是-C(O)-。

[0057] 本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中 R<sup>10</sup>是烷基或杂芳基,其被一至三个选自烷基,卤素,氰基,烷氧基,烷硫基和烷基磺酰基的取代基取代。

[0058] 本发明的其他特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R<sup>10</sup>是烷基或取代的吡啶基,取代的咪唑基或取代的吡啶基,其中取代的吡啶基,取代的咪唑基和取



代的吡啶基被一至三个选自烷基, 卤素, 氰基, 烷氧基, 烷硫基和烷基磺酰基的取代基取代。

[0059] 本发明的更特别的实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中R<sup>10</sup>是烷基或取代的吡啶基, 取代的咪唑基或取代的吡啶基, 其中取代的吡啶基, 取代的咪唑基和取代的吡啶基被一个烷基或一个卤素取代。

[0060] 本发明的其他更特别的实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中R<sup>10</sup>是取代的吡啶基, 取代的咪唑基或取代的吡啶基, 其中取代的吡啶基, 取代的咪唑基和取代的吡啶基被一个烷基或一个卤素取代。

[0061] 本发明的甚至更特别的实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中R<sup>10</sup>是甲基吡啶基, 甲基咪唑基或氯吡啶基。

[0062] 如本文所述的式 (I) 的化合物的特别的实例选自

[0063] 6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基) 甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0064] 1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)-4-哌啶基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0065] 6-[4-[(1-乙磺酰基-4-哌啶基) 甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0066] 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基) 甲基]-1H-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0067] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡啶-4-羰基) 哌啶-4-基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0068] 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基) 甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0069] 6-[4-[(1-乙磺酰基哌啶-4-基) 甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0070] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡啶-3-羰基) 哌啶-4-基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0071] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基咪唑-2-羰基) 哌啶-4-基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0072] 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基) 甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0073] 1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0074] 5-氯-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)-4-哌啶基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0075] 5-氯-6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-哌啶基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0076] 5-氯-1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0077] 5-氯-6-[4-[[1-(3-氯吡啶-4-羰基)-4-哌啶基] 甲基]-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-

3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0078] 1-甲基-6-[4-[[1-(3-甲基咪唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0079] 1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基咪唑-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0080] 1-甲基-6-[4-[[1-(4-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0081] 6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0082] (外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0083] (外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0084] 6-[4-[(1S或1R)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0085] 6-[4-[(1R或1S)-1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0086] 5-氯-6-[4-[(2-乙磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0087] 6-[4-[(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0088] 5-氯-1-甲基-6-[4-[[2-(1-甲基吡唑-4-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0089] 和其药用盐。

[0090] 用于制备如本文所述的式(I)化合物的方法是本发明的一个目标。

[0091] 本发明式(I)化合物的制备可以按顺序或会聚合成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技术是本领域技术人员已知的。假如在反应过程中产生对映体或非对映异构体的混合物,则这些对映体或非对映异构体可以通过本文所述的方法或本领域技术人员已知的方法如例如手性色谱或结晶来分离。以下方法描述中使用的取代基和符号具有本文中给出的含义。

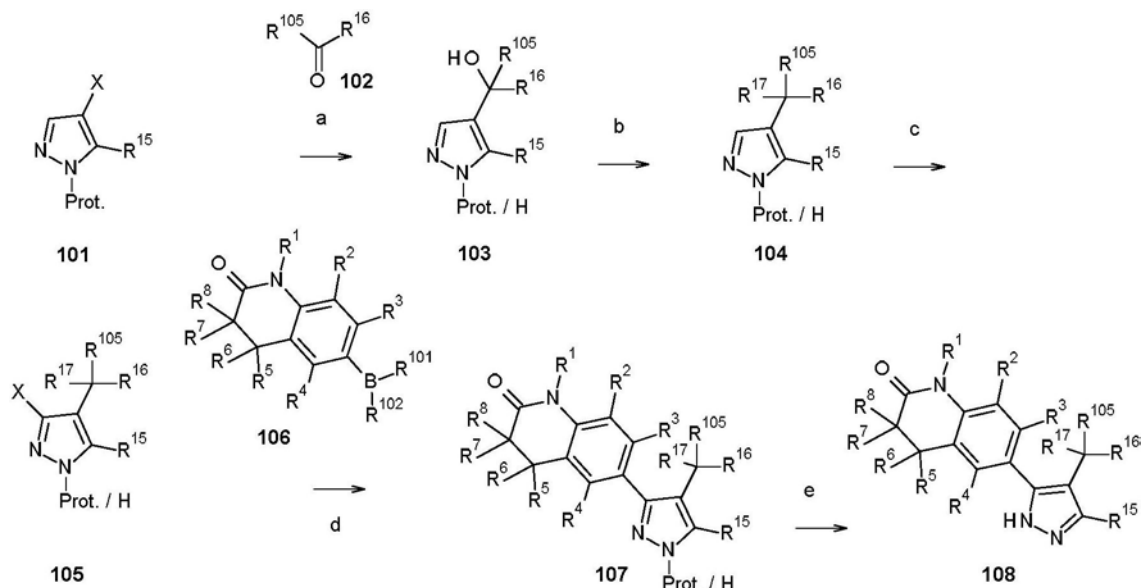
[0092] 以下缩写用于本文中:

[0093] AcOH=乙酸,BOC=叔丁氧基羰基,BuLi=丁基锂,CDI=1,1-羰基二咪唑,DCM=二氯甲烷,DBU=2,3,4,6,7,8,9,10-八氢-嘧啶并[1,2-a]氮杂茛, DCE=1,2-二氯乙烷, DIBALH=二异丁基氢化铝,DCC=N,N'-二环己基碳二亚胺,DMA=N,N-二甲基乙酰胺,DMAP=4-二甲氨基吡啶,DMF=N,N-二甲基甲酰胺,EDCI=N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐,EtOAc=乙酸乙酯,EtOH=乙醇,Et<sub>2</sub>O=二乙醚,Et<sub>3</sub>N=三乙胺,eq=当量,HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐,HPLC=高效液相色谱,HOBT=1-羟基苯并三唑,Huenig's 碱=iPr<sub>2</sub>NEt=N-乙基二异丙胺,IPC=过程质量控制,LAH=氢化锂铝,LDA=二异丙基氨基化锂,LiBH<sub>4</sub>=硼氢化锂,MeOH=甲醇,NaBH<sub>3</sub>CN,氰

基硼氢化钠, NaBH<sub>4</sub>=硼氢化钠, NaI=碘化钠, Red-Al=二(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠, RT=室温, TBDMSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物, TFA=三氟乙酸, THF=四氢呋喃, quant=定量的。

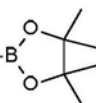
[0094] 方案3

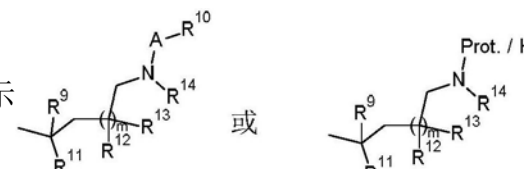
[0095]



[0096] Prot=保护基团

[0097] X是卤素或OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

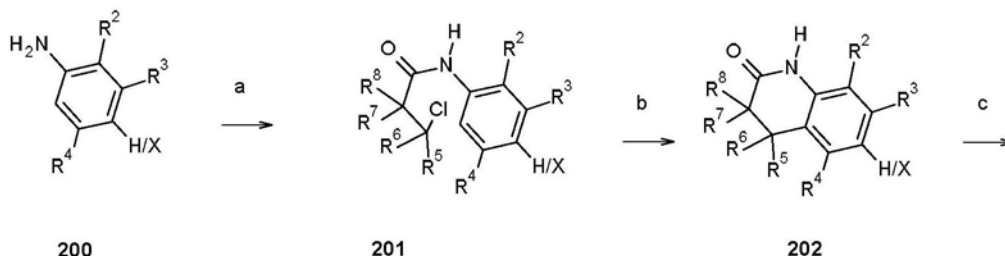
[0098] R<sup>101</sup>和R<sup>102</sup>二者都是OH或例如与它们连接的硼原子一起形成 

[0099] R<sup>105</sup>表示  或

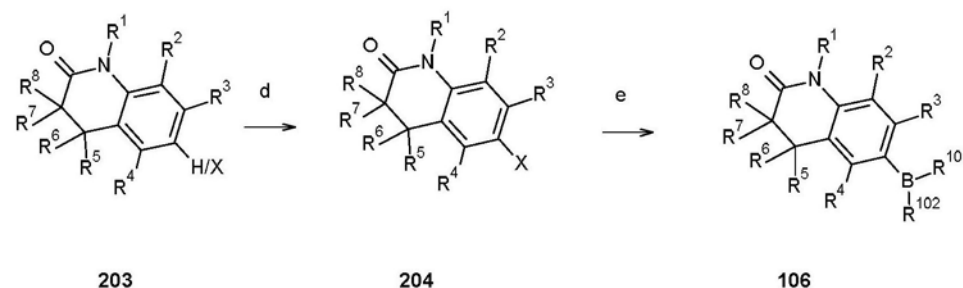
[0100] 卤代-吡唑101 (优选X等于溴或碘, 并且在吡唑氮原子处携带有合适的保护基团), 当用金属如镁或锂在溶剂如四氢呋喃中在-78℃至0℃的温度范围内处理时可以进行卤素-金属交换, 并且随后优选在-78℃至室温的温度范围内与醛或酮102反应得到加合物103 (方案3, 步骤a)。化合物103中的羟基可以被移除和通过例如用试剂如三乙基硅烷在溶剂如三氟乙酸中优选在0℃至室温处理而被氢替代或用试剂如任选地取代的烯丙基-三甲基硅烷在催化剂如氯化铍(III)的存在下在溶剂如二氯甲烷中在约室温由碳取代基替代, 得到取代的吡唑104 (步骤b), 新引入的碳取代基中的双键可以随后通过催化氢化还原。使用例如ICl在乙酸或N-碘代或N-溴代琥珀酰亚胺中, 在溶剂如乙腈中在0℃至溶剂的回流温度的温度范围将化合物104卤化, 例如碘化或溴化, 得到卤代-吡唑105 (步骤c)。卤代-吡唑 105与硼酸或酯化合物106 (本领域中已知的或如方案5和6中所述制备的) 的缩合可以使用Suzuki条件, 例如在催化剂, 如三邻甲苯基膦/乙酸钯(II), 四-(三苯基膦)-钯, 二(三苯基膦)氯化钯(II)或二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II) (任选地以二氯甲烷复合物(1:1)的形式)的存在下, 并且在碱, 如水性或非水性磷酸钾, 碳酸钠或碳酸钾的存在下, 在


溶剂,如二甲亚砜,甲苯,乙醇,二噁烷,四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中,并且在惰性气氛如氩或氮中,在优选室温至约130°C的温度范围进行,得到吡唑 107(步骤d)。随后去除吡唑 107中的保护基团,得到吡唑108(例如在微波条件下在约100°C的温度用三氟乙酸处理,可以用于去除对甲氧基苄基保护基团,用二噁烷中的4M HCl在MeOH中在约室温处理可以用于去除 THP保护基团)(步骤e)。

[0101] 方案5



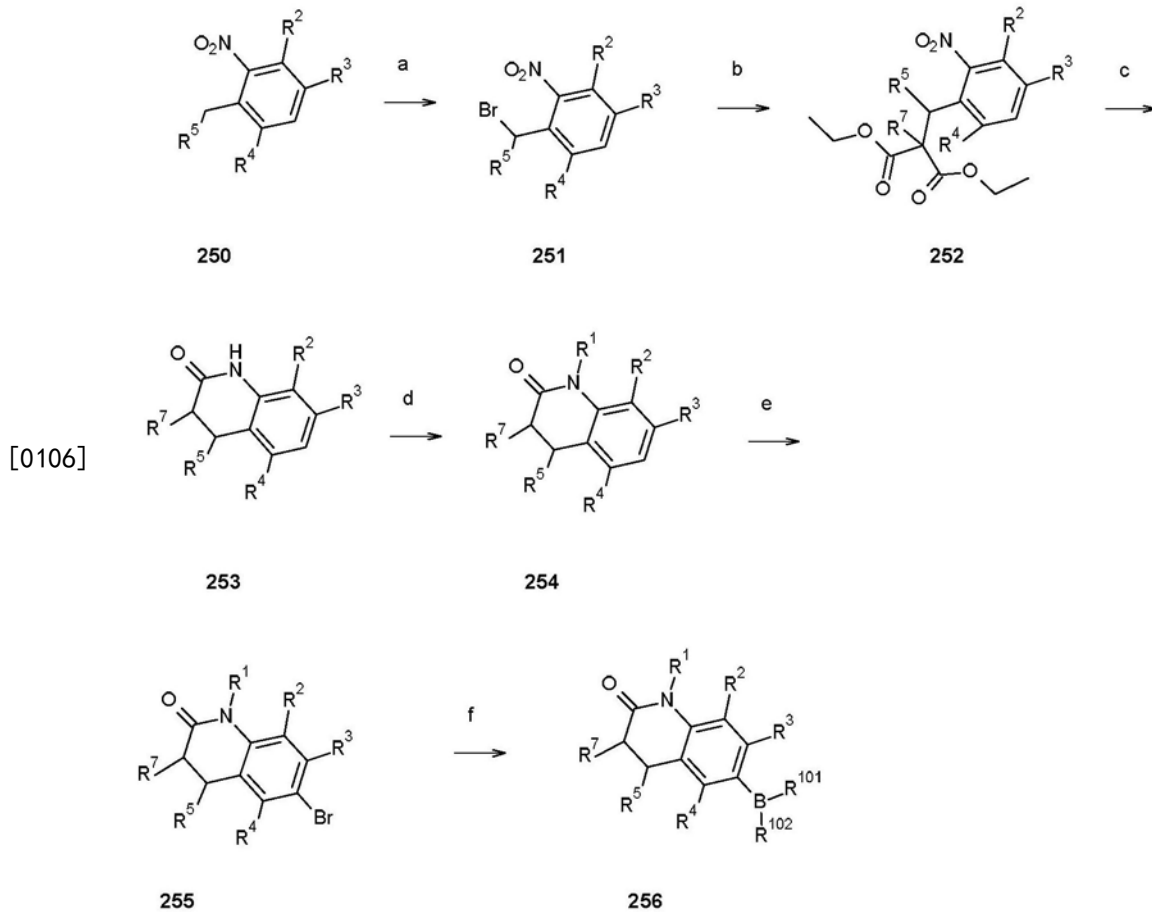
[0102]



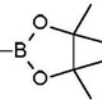
[0103]  $R^{101}$ 和 $R^{102}$ 二者都是OH或例如与它们连接的硼原子一起形成 

[0104] 氯丙酸酐替苯胺201(方案5)可以通过在溶剂如DCM中在碱如吡啶的存在下优选在约室温反应从氯丙酰氯和苯胺200制备(步骤a)。当用 $AlCl_3$ 优选在没有溶剂的情况下,在例如100至150°C的升高的温度处理时,氯丙酸酐替苯胺201进行闭环得到内酰胺化合物202(步骤b)。可以使用碱如氢氧化钠或叔丁醇钠或叔丁醇钾在氮处烷基化内酰胺化合物202,接着在溶剂如DMF或THF中,优选在0°C至约80°C的温度范围,加入式 $R^1-Y$ 的烷基化剂(其中Y是卤素,甲苯磺酸酯或甲磺酸酯),得到N-烷基化的内酰胺203(步骤c)。任意的N-烷基化的内酰胺203的卤化可以例如通过使用N-溴或N-氯琥珀酰亚胺在溶剂如DMF优选在约室温进行,得到卤代内酰胺化合物204(X分别等于溴或氯)(步骤d)。内酰胺204与例如4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)在溶剂如二甲亚砜或二噁烷中在乙酸钾和催化剂如(1,1'-二-二苯基膦基)-二茂铁)二氯化钪-(II)(与二氯甲烷的1:1复合物)的存在下,在高至约100°C的温度反应,得到硼酸酯化合物106(步骤e)。

[0105] 方案6

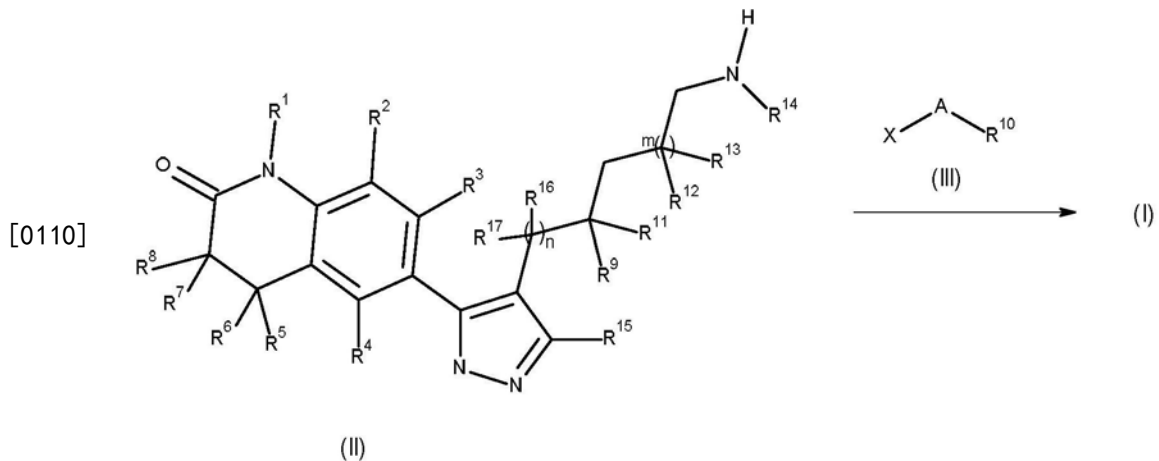


[0107]  $R^{101}$ 和 $R^{102}$ 二者都是OH或例如与它们连接的硼原子一起形成



[0108] 例如用N-溴琥珀酰亚胺, 苯甲酰基过氧化物 (BPO) 在溶剂如 $CCl_4$ 中, 优选在回流下处理硝基苯衍生物250, 得到溴-甲基化合物251 (方案6, 步骤a)。溴-甲基化合物251和合适的丙二酸酯衍生物, 优选在碳酸铯的存在下, 在溶剂如DMF中, 在 $0^\circ C$ 至室温反应, 得到丙二酸酯加合物252 (步骤b)。用例如二水合氯化亚锡在6M HCl水溶液中, 在升高的温度 (例如 $130^\circ C$ ) 还原硝基丙二酸酯衍生物252, 直接得到内酰胺化合物253 (步骤 c)。内酰胺化合物253可以在氮处烷基化, 卤化和转化为硼酸酯化合物256, 如对于化合物106的制备所述的 (方案5) (步骤d, e, f)。

[0109] 此外, 本发明的实施方案是制备如上文所定义的式 (I) 的化合物的方法, 其包括在式 (III) 的化合物的存在下式 (II) 的化合物的反应:



[0111] 其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, m$ 和 $n$ 如本文中所述并且 $X$ 是卤素或羟基。

[0112] 尤其是,在碱,特别是三乙胺的存在下,在溶剂中,尤其是在二氯甲烷中,任选在偶联剂,尤其是HATU的存在下,并且在约 $-20^{\circ}\text{C}$ 至室温的温度。

[0113] 此外,本发明的目的是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用作治疗活性物质。

[0114] 同样,本发明的目的是药物组合物,其包含如本文中所述的根据式(I)的化合物和治疗惰性载体。

[0115] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征的用途。

[0116] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防糖尿病肾病的用途。

[0117] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防肾或心脏纤维化的用途。

[0118] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防慢性肾病的用途。

[0119] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防充血性心力衰竭的用途。

[0120] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防高血压的用途。

[0121] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防原发性醛固酮增多症的用途。

[0122] 本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征。

[0123] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防糖尿病肾病。

[0124] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防肾或心脏纤维化。

[0125] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗

或预防慢性肾病。

[0126] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0127] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防高血压。

[0128] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防原发性醛固酮增多症。

[0129] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征。

[0130] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病肾病。

[0131] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防肾或心脏纤维化。

[0132] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病。

[0133] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0134] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防高血压。

[0135] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防原发性醛固酮增多症。

[0136] 此外,本发明的目的是一种治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式(I)的化合物。

[0137] 此外,本发明的目的是一种治疗或预防糖尿病肾病的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的根据式(I)的化合物。

[0138] 此外,本发明的目的是一种治疗或预防肾或心脏纤维化的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的根据式(I)的化合物。

[0139] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防慢性肾病的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式(I)的化合物。

[0140] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防充血性心力衰竭的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式(I)的化合物。

[0141] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防高血压的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式(I)的化合物。

[0142] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防原发性醛固酮增多症的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式(I)的化合物。

[0143] 此外,本发明的实施方案是根据所述方法中的任一种制备的如本文所述的式(I)化合物。

[0144] 测试程序

[0145] 本文中发明人确定G-402细胞系作为宿主细胞来异位表达(瞬时地或稳定地)CYP11家族的酶的用途。特别地,发明人开发了异位表达人 CYP11B1,人CYP11B2,人CYP11A1,猕猴CYP11B1或猕猴CYP11B2 酶活性的稳定G-402细胞。重要地,确定的细胞系G-402表达对于CYP11 家族的活性重要的辅因子(皮质铁氧还蛋白和皮质铁氧还蛋白还原酶)并且在这些细胞中没有检测到CYP11家族(与H295R细胞相比)的相关酶活性。因此G-402细胞系独特地适于作为用于异位表达来自CYP11家族的酶的宿主细胞。

[0146] G-402细胞可以获自ATCC (CRL-1440) 并且原本来源于肾成平滑肌瘤。

[0147] 表达质粒含有在合适的启动子(CMV-启动子)和合适的耐药标记(新霉素)的控制下用于人/猕猴(cyno)CYP11B1或CYP11B2的ORF。使用标准技术将表达质粒转染到G-402细胞中,然后选择这些细胞用于表达给定的耐药标记。然后选择个体细胞-克隆并使用11-脱氧皮质酮(Cyp11B2)或11-脱氧皮质醇(Cyp11B1)作为底物对于显示所需酶活性进行评估。

[0148] 表达CYP11构成物的G-402细胞如上所述建立并在37°C、在5% CO<sub>2</sub>/95%空气的气氛下保持在含有10%FCS和400μg/ml G418(遗传霉素 (Geneticin))的McCoy5a改良培养基(Medium Modified),ATCC目录号 (Catalog No.) 30-2007中。细胞酶测试在含有2.5%炭处理的FCS和适宜浓度的底物(0.3-10uM 11-脱氧皮质酮,11-脱氧皮质醇或皮质酮)的 DMEM/F12培养基中进行。对于测试酶活性,将细胞接种到96孔板上并温育16h。然后将上清液的等分试样转移并分析预期产物(对于CYP11B2 为醛固酮;对于CYP11B1为皮质醇)的浓度。这些类固醇的浓度可以使用分析醛固酮或皮质醇的来自CisBio的HTRF测试确定。

[0149] 对产生的类固醇的释放的抑制可以用作在细胞酶测试期间加入的测试化合物的各个酶抑制的度量。化合物对酶活性的剂量依赖性抑制通过将加入的抑制剂浓度(x-轴)相对于测量的类固醇/产物水平(y-轴)作图计算。然后通过使用最小二乘法将以下4-参数S形函数 (Morgan-Mercer-Flodin (MMF) 模型) 拟合到原始数据点计算抑制:

$$[0150] \quad y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

[0151] 其中,A是最大y值,B是使用XLFit确定的EC50因子,C是最小y值并且D是斜率值。

[0152] 最大值A对应于在不存在抑制剂时产生的类固醇的量,值C对应于当酶被完全抑制时检测到的类固醇的量。

[0153] 本文中请求保护的化合物的EC50值用所述的基于G402的测试系统测定。Cyp11B2酶活性在1μM脱氧皮质酮和各种量的抑制剂存在下测定; Cyp11B1酶活性在1μM脱氧皮质醇和各种量的抑制剂存在下测定。



实施例	EC50 人 CYP11B2 nM	EC50 人 CYP11B1 nM
16	0.0283	0.2661
17	0.0066	1.2009
18	0.0052	0.2165
19	0.0171	0.4157
20	0.0049	0.7228
21	0.012	0.4474
22	0.0018	0.1332
23	0.0136	0.7039
24	0.008	0.0762
25	0.008	0.184
26	0.0204	0.8434
27	0.0024	0.4988
28	0.0276	2.4474
29	0.0164	3.3124
30	0.0192	2.4654
31	0.007	1.1228
32	0.0294	0.3512
33	0.0066	1.3004
34	0.0145	0.5469
35	0.0051	0.067
36	0.0034	0.0485
37	0.0642	4.5814
38	0.0124	0.074
39	0.0059	0.2146
40	0.0495	2.4723
41	0.0377	7.2904

[0154]

[0155] 如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯具有在0.000001 $\mu$ M至1000  $\mu$ M之间的EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值,特别的化合物具有在0.00005 $\mu$ M至500 $\mu$ M 之间的EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值,更特别的化合物具有在0.0005 $\mu$ M至50 $\mu$ M之间的EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值,再特别的化合物具有在0.0005 $\mu$ M至5 $\mu$ M之间的EC<sub>50</sub> (CYP11B2) 值。这些结果已通过使用所述酶测试获得。

[0156] 式(I)化合物及其药用盐可以用作药物(例如以药物制剂形式)。药物制剂可以内部给药,如经口(例如以片剂,包衣片剂,糖衣药丸,硬和软明胶胶囊,溶液剂,乳剂或混悬剂形式),经鼻(例如以鼻喷剂形式)或经直肠(例如以栓剂形式)。但是,给药还可以经胃肠道外进行,如肌内或静脉内(例如以针剂形式)。

[0157] 式(I)化合物及其药用盐可以与用于制备片剂,包衣片剂,糖衣药丸和硬明胶胶囊的药物惰性、无机或有机辅料一起加工。可以使用例如,乳糖,玉米淀粉或其衍生物,滑石,

硬脂酸或其盐等,作为用于片剂,糖衣药丸和硬明胶胶囊的这种辅料。

[0158] 用于软明胶胶囊的合适的辅料是例如,植物油,蜡,脂肪,半固体物质和液体多元醇等。

[0159] 用于制备溶液剂和糖浆的合适的辅料是例如,水,多元醇,蔗糖,转化糖,葡萄糖,等。

[0160] 用于针剂的合适辅料是例如,水,醇,多元醇,甘油,植物油,等。

[0161] 用于栓剂的合适辅料是例如,天然或硬化油,蜡,脂肪,半固体或液体多元醇,等。

[0162] 此外,药物制剂可以含有防腐剂,增溶剂,增粘物质,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,用于改变渗透压的盐,缓冲剂,掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有另外其他的有治疗价值的物质。

[0163] 剂量可以在宽限度内变化,并当然在每个特别的案例中将适应于个体需要。通常,在口服给药的情况下,以下应当是适宜的:约0.1mg至20 mg/kg体重,优选约0.5mg至4mg/kg体重(例如约300mg/人)的日剂量,分成优选1-3个单独剂量,其可以例如由相同量构成。但是,清楚的是当显示必要时,可以超过本文给出的上限。

[0164] 根据本发明,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防醛固酮介导的疾病。

[0165] 本文中的式(I)的化合物或其药用盐和酯是CYP11B2的抑制剂。本文中的式(I)的化合物或其药用盐和酯还显示可变的对CYP11B1的抑制,但显示相对于CYP11B1改善的针对CYP11B2的选择性。这样的化合物可以用于治疗或预防显示过量皮质醇产生/水平或同时过量的皮质醇和醛固酮水平的病症(例如库欣综合征,烧伤创伤患者,抑郁症,外伤后应激障碍,慢性应激,促肾上腺皮质腺瘤,库欣病(Morbus Cushing))。

[0166] 根据本发明,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防心血管病症(包括高血压和心力衰竭),血管病症,内皮功能障碍,压力感受器功能障碍,肾病症,肝病,纤维化病症,炎症病症,视网膜病,神经病(如外周神经病),疼痛,胰岛素病,水肿,水肿性病症,抑郁症等。

[0167] 心血管病症包括充血性心力衰竭,冠心病,心律失常,动脉颤动,心脏损害,射血分数降低,舒张和收缩心脏功能障碍,冠状动脉纤维蛋白样坏死,心脏纤维化,肥厚型心肌病,动脉顺应性受损,舒张期充盈受损,缺血,左心室肥大,心肌和血管纤维化,心肌梗死,心肌坏死损害,心脏心律失常,预防心脏猝死,再狭窄,卒中,血管损害。

[0168] 肾病症包括急性和慢性肾衰竭,肾病,末期肾病,糖尿病肾病,肌酐清除率降低,肾小球滤过率降低,有或没有显著细胞过多的网状小球膜基质扩增,肾小球毛细血管病灶血栓形成,球性(global)纤维蛋白样坏死,肾小球硬化症,缺血性损害,恶性肾硬化症(如缺血性收缩,微白蛋白尿,蛋白尿,肾血流减少,肾动脉病,毛细血管内(内皮和系膜)和/或毛细血管外细胞(新月体)肿胀和增殖)。

[0169] 肾病症还包括肾小球肾炎(如弥漫性增生,局灶性增生,系膜增生,膜增生,最小变化膜性肾小球肾炎),狼疮肾炎,非免疫基膜异常(如奥尔波特综合征(Alport syndrome)),肾纤维化和肾小球硬化症(如结状或整体和局灶性节段性肾小球硬化症)。

[0170] 肝病包括,但不限于,肝脂肪变性,非酒精性脂肪肝炎,肝硬化,肝腹水,肝充血等。

[0171] 血管病症包括,但不限于,血栓性血管病(如腔壁纤维蛋白样坏死,红血球外渗和碎裂,和内腔和/或腔壁血栓形成),增殖性动脉病(如被粘蛋白胞外基质围绕的肿胀肌内膜(myointimal)细胞和小结增厚),动脉粥样硬化,血管顺应性降低(如僵硬,心室顺应性降低和血管顺应性降低),内皮功能障碍,等。

[0172] 炎症病症包括,但不限于,关节炎(例如,骨关节炎),炎性气道病(例如,慢性阻塞性肺病(COPD)),等。

[0173] 疼痛包括,但不限于,急性疼痛,慢性疼痛(例如,关节痛),等。

[0174] 水肿包括,但不限于,外周组织水肿,肝充血,肝腹水,脾充血,呼吸或肺充血,等。

[0175] 胰岛素病包括,但不限于,胰岛素抗性,I型糖尿病,II型糖尿病,葡萄糖过敏,糖尿病前状态,糖尿病前期,综合征X,等。

[0176] 纤维变性病包括,但不限于心肌和肾内纤维化,肾间质纤维化和肝纤维化。

[0177] 此外,如本文所述的式(I)化合物或它们的药用盐和酯还可以用于治疗或预防选自以下各项组成的组的心血管病症:高血压,心力衰竭(特别是心肌梗死后心力衰竭),左心室肥大,和卒中。

[0178] 在另一个实施方案中,心血管病症是高血压。

[0179] 在特定实施方案中,心血管病症是抗治疗性高血压。

[0180] 在另一实施方案中,心血管病症是心力衰竭。

[0181] 在另一实施方案中,心血管病症是左心室肥大。

[0182] 在另一实施方案中,心血管病症是充血性心力衰竭,更特别是在具有保持的左心室射血分数的患者中。

[0183] 在另一实施方案中,心血管病症是卒中。

[0184] 在另一实施方案中,式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防肾病症。

[0185] 在另一实施方案中,肾病症是肾病。

[0186] 在另一实施方案中,肾病症是自体免疫性肾小球肾炎。

[0187] 在另一实施方案中,慢性肾病是糖尿病肾病。

[0188] 在另一实施方案中,纤维化病症是肾或心脏纤维化。

[0189] 在另一实施方案中,式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防II型糖尿病。

[0190] 在另一实施方案中,式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防I型糖尿病。

[0191] 在另一实施方案中式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防糖尿病肾病。

[0192] 在下文通过实施例说明本发明,所述实施例不具有限制性特征。

[0193] 在制备实施例所得为对映异构体的混合物的情况下,纯对映异构体可以通过本文中所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法,如例如手性色谱或结晶分离。

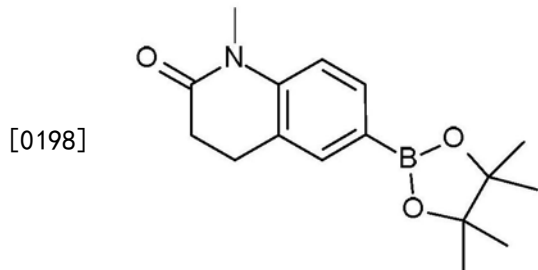
## 实施例

[0194] 如果没有另外说明,所有实施例和中间体在氩气氛下制备。

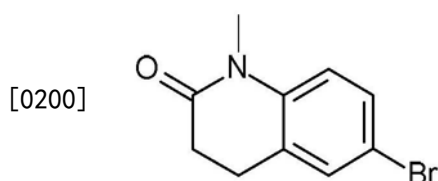
[0195] 在两个氮原子的任一个处携带氢取代基并且在3个碳原子处没有对称取代基的吡啶总是以两种互变异构形式存在。结构式和名称描述两种形式中的任一种。

[0196] 中间体A-3

[0197] 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮

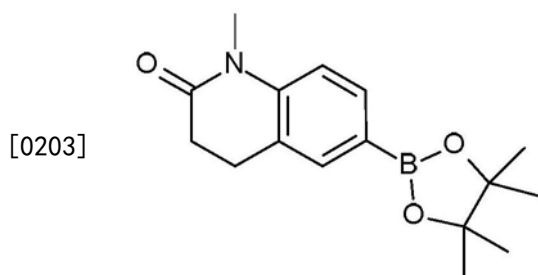


[0199] [A]6-溴-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0201] 向冷却至0℃的6-溴-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(5g,22.1mmol)在DMF(100mL)中的溶液中分部分加入叔丁醇钾(4.96g,44.2mmol)并且将反应混合物在0℃搅拌15min。然后,加入甲基碘(4.08g,28.8mmol)并且让反应混合物加温至室温并且继续搅拌过夜。加入更多甲基碘(1.25g,8.86 mmol)并且将反应混合物加热至40℃,直到反应完成。将混合物用EtOAc 稀释,倒入100mL的1N HCl中并且将水相用EtOAc(2x 200mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至30%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(4.23g,80%),为灰白色固体。MS:240.0, 242.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0202] [B]1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮

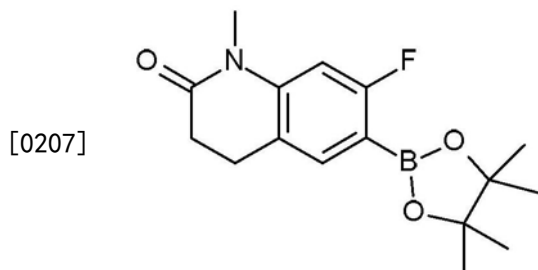


[0204] 将烧瓶装以6-溴-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(3g,12.5mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(3.81g,15.0 mmol),乙酸钾(3.68g,37.5mmol)和二噁烷(48mL)。将混合物用Ar吹扫,然后加入二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷复合物(1:1) [PdCl<sub>2</sub>(DPPF)二氯甲烷加合物](457mg,0.560mmol)并且将得到的混合物加热至80℃过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,经Celite过滤并且用EtOAc(2x 150mL)洗涤。将得到的滤液用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥。

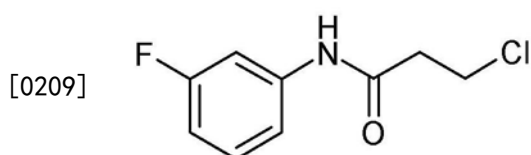
将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至40% EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(2.63g,73%),为灰白色固体。MS:288.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0205] 中间体A-4

[0206] 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮

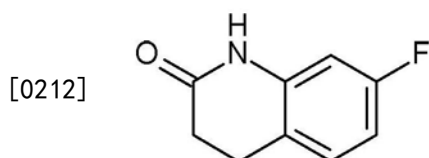


[0208] [A] 3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙酰胺



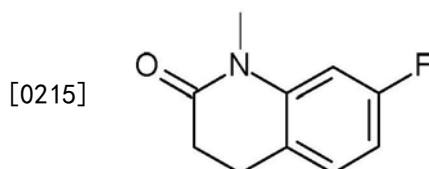
[0210] 向3-氟苯胺(10mL,104.02mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入吡啶(21mL,260.2mmol)和3-氯丙酰氯(12mL,124.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,直到所有起始材料消失(通过LC-MS分析表明)。然后将反应混合物用H<sub>2</sub>O稀释并且用EtOAc萃取。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,得到标题化合物,为固体。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0211] [B] 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0213] 将火焰干燥的装有磁力搅拌棒的50-mL烧瓶装以3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙酰胺(10g,49.6mmol)和AlCl<sub>3</sub>(23.1g,173.6mmol)。在预加热的油浴上,将烧瓶加热至120~125℃达2h,直到LC-MS表明反应完成。冷却至室温后,将混合物缓慢用冰水处理。用EtOAc萃取后,将合并的有机物用水和盐水顺序洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,得到白色固体(7.63g,93.2%)。

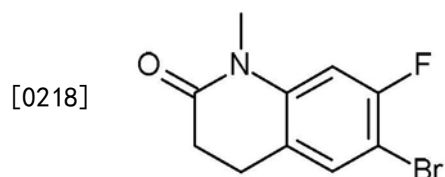
[0214] [C] 7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0216] 向7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(16.5g,0.1mol)在DMF(200mL)中的冰冷溶液中加入叔丁醇钾(22.4g,0.2mol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,之后加入甲基碘(25.4g,0.18mol)。加入后,将反应混合物缓慢加温至室温并且在室温搅拌过夜。然后将其

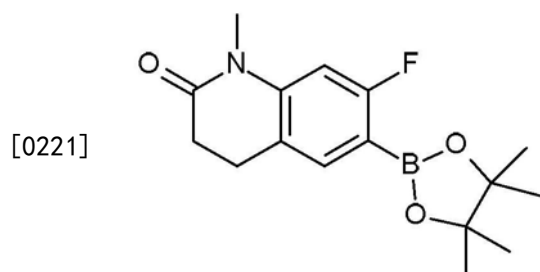
用EtOAc (500mL) 稀释并且倒入200mL的1N HCl水溶液中。在用EtOAc (3x 200mL) 萃取后,将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗制标题化合物,为油状物(16.0g,89%)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0217] [D]6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0219] 将7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(2.56g,0.014mol)和NBS(3.0g,0.017mol)在DMF(30mL)中的混合物在25℃搅拌12h。将反应溶液用H<sub>2</sub>O(80mL)稀释,并且用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩,得到标题化合物(1.5 g,42%),为白色泡沫。MS:258.0,259.9(M+H<sup>+</sup>)。

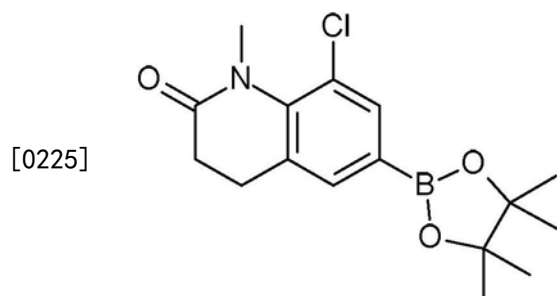
[0220] [E]7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



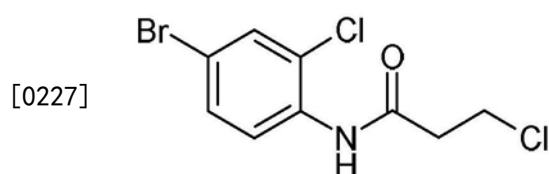
[0222] 类似于对于中间体A-3[B]的制备所描述的步骤,将6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)在乙酸钾和PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的存在下反应,得到标题化合物,为白色固体。MS:306.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0223] 中间体A-5

[0224] 8-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮

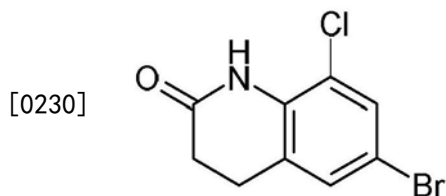


[0226] [A]N-(4-溴-2-氯-苯基)-3-氯-丙酰胺



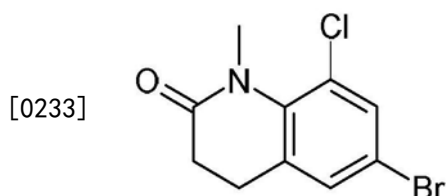
[0228] 在15℃向4-溴-2-氯-苯胺(32g,0.15mol)和吡啶(13.45g,0.17mol)在DCM(200mL)中的溶液中逐滴加入3-氯丙酰氯(21.65g,0.17mol)。在室温搅拌1小时后,将混合物用水洗涤并且随后用2N HCl水溶液洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到标题化合物(10.9g,90%),为白色固体。

[0229] [B]6-溴-8-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



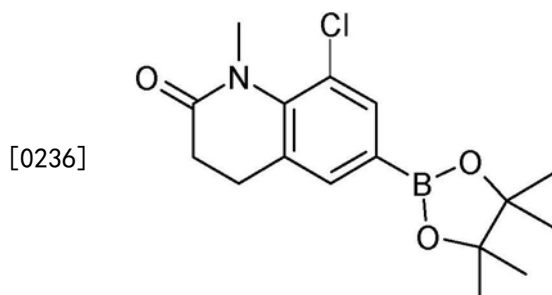
[0231] 将火焰干燥的装有磁力搅拌棒的500-mL烧瓶装以N-(4-溴-2-氯-苯基)-3-氯-丙酰胺(29.7g,0.1mol)和氯化铝(53.3g,0.4mol)。在预加热的油浴中,将烧瓶加热至140℃达1h。冷却至室温后,将混合物缓慢用冰水处理并且用EtOAc提取。将有机层用水和盐水顺序洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩。然后将得到的残留物通过硅胶急骤色谱(己烷中30%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(7.0g,27%),为白色固体。

[0232] [C]6-溴-8-氯-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0234] 将6-溴-8-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(7.0g,26.9mmol)在DMF(100 mL)中的溶液用叔丁醇钾(6.0g,53.8mmol)在0℃分部分处理。将得到的混合物在0℃搅拌30min,之后加入甲基碘(5.0g,35.0mmol)。搅拌12h后,将反应混合物用水处理,用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水顺序洗涤,并且经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下去除溶剂后,获得粗产物(3.3 g,45%),为白色固体。

[0235] [D]8-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

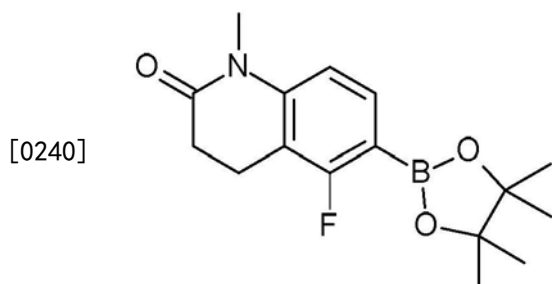


[0237] 将6-溴-8-氯-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.23g,0.84mmol),二(频哪醇合)二硼(0.255g,1.01mmol),1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁-二氯钯(II),二氯甲烷复合物(1:1)(30.7mg,0.04mmol)和乙酸钾(0.247g,2.52mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在微波中在80℃加热过夜。用EtOAc稀释后,将有机层用水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。然后将残留物通过硅胶急骤色谱(己烷中30%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.17g,

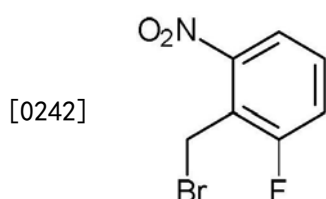
63%), 为白色固体。MS: 322.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0238] 中间体A-6

[0239] 5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮

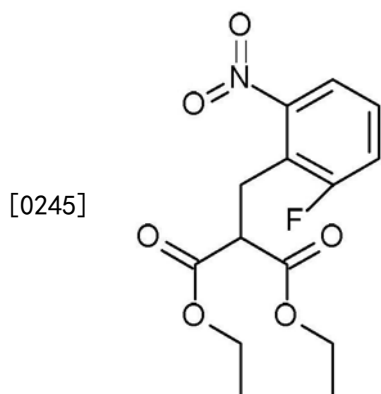


[0241] [A] 2-(溴甲基)-1-氟-3-硝基-苯



[0243] 向1-氟-2-甲基-3-硝基-苯 (100g, 0.64mol) 和苯甲酰基过氧化物 (BPO) (15g, 64mmol) 在CCl<sub>4</sub> (1500mL) 中的搅拌溶液中加入NBS (127g, 0.73 mmol)。将得到的反应混合物在80℃加热至回流达12h。在TLC (PE:EA = 20:1) 表明反应完成后, 将反应混合物浓缩以去除CCl<sub>4</sub>。将残留物用DCM (500mL) 稀释, 并用盐水 (2x 300mL) 洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 得到粗制标题产物 (160g, 80%)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0244] [B] 2-[(2-氟-6-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯

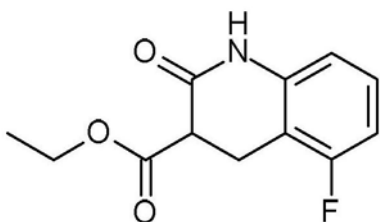


[0246] 在0℃向NaH (26g, 0.65mol) 在DMF (500mL) 中的搅拌溶液中加入 200mL DMF中的丙二酸二乙酯 (106g, 0.66mol)。将其在0℃搅拌30min, 之后加入2-(溴甲基)-1-氟-3-硝基-苯 (128g, 0.55mol) 在DMF (600mL) 中的溶液。然后将混合物加温至室温并且继续搅拌3h, 之后通过加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (500mL) 猝灭。将混合物用H<sub>2</sub>O (2L) 稀释, 并且将水层用 EtOAc (3x 800mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (3x 500mL) 洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 得到粗制标题产物 (180g, 70%)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0247] [C] 5-氟-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹啉-3-甲酸乙酯



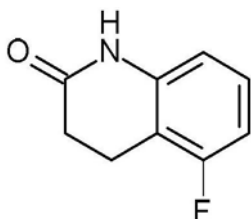
[0248]



[0249] 在80℃向2-[(2-氟-6-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯(126g,0.4mol)和NH<sub>4</sub>Cl(103g,2.4mol)在EtOH/H<sub>2</sub>O(5:1,1200mL)中的搅拌溶液中分部分加入铁粉(67g,1.2mol)。将得到的混合物在80℃回流2h。冷却至室温后,将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩,得到粗制标题产物(92g,50%)。MS:238.1(M+H<sup>+</sup>)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0250] [D]5-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

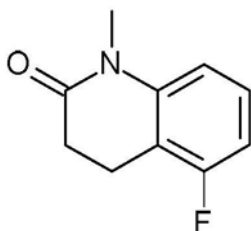
[0251]



[0252] 将5-氟-2-氧代-3,4-二氢-1H-喹啉-3-甲酸乙酯(46g,0.19mol)在AcOH(300mL)和HCl(150mL)中的溶液加热至90℃达1h,之后将其在减压下浓缩。向残留物中小心加入饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(500mL),然后将其用另外的H<sub>2</sub>O(1L)稀释,并用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机物用盐水(2x 500mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩,得到粗制标题产物(28g,89.3%)。MS:166.1(M+H<sup>+</sup>)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0253] [E]5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

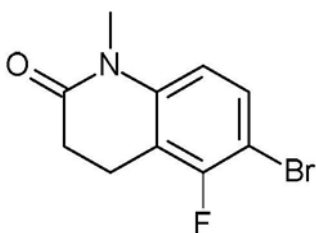
[0254]



[0255] 在0℃向NaH(8.1g,0.20mol)在DMF(200mL)中的溶液中加入100 mL DMF中的5-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(28g,0.17mol)。将得到的反应混合物在0℃搅拌10min,之后加入甲基碘(30g,0.21mmol)。加入后,将其加温至室温并且搅拌1h。然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200 mL)将反应猝灭,用H<sub>2</sub>O(1L)稀释,并用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3x 500mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩,得到粗制标题化合物(32g,80%)。MS:180.1(M+H<sup>+</sup>)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0256] [F]6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

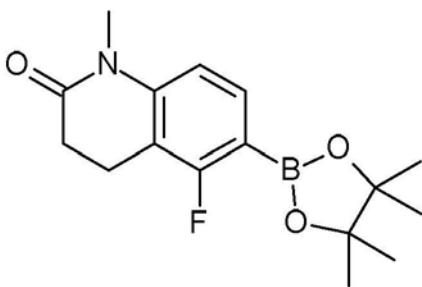
[0257]



[0258] 向5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (25.6g, 0.14mol) 在DMF (300mL) 中的溶液中加入NBS (30g, 0.17mol) 并且将得到的反应混合物在室温搅拌12h。将其用H<sub>2</sub>O (800mL) 稀释, 并且将水层用EtOAc (3x 200mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (3x 300mL) 洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 得到粗制标题化合物 (15g, 42%)。MS: 256.1和258.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0259] [G]5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0260]

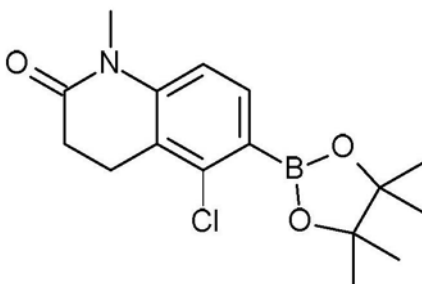


[0261] 将烧瓶装以6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (14.5g, 56mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (28g, 113mmol), 乙酸钾 (11g, 113mmol) 和DMSO (300mL)。将混合物用Ar吹扫, 然后加入二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁] 钯(II) 二氯甲烷复合物 (1:1) [PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物] (2.2g, 2.8mmol) 并且将得到的混合物加热至 80℃达3h。将反应混合物过滤并将滤液用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (200mL) 和H<sub>2</sub>O (1L) 稀释。将水层用EtOAc (3x 200mL) 萃取并且将合并的有机物用盐水 (2x 200mL) 洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱 (用0至20%EtOAc-庚烷梯度洗脱) 纯化, 得到所需标题化合物 (7.9g, 46.5%), 为灰白色固体。MS: 306.0 (M+H<sup>+</sup>)。

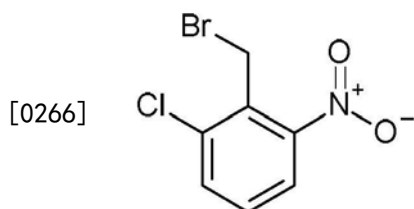
[0262] 中间体A-7

[0263] 5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0264]

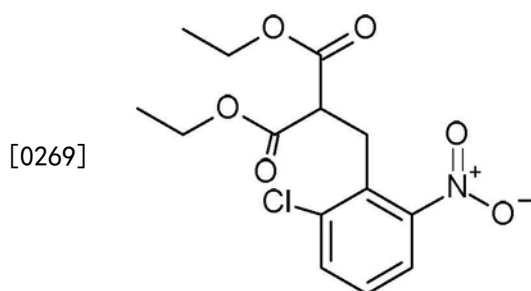


[0265] [A]2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基-苯



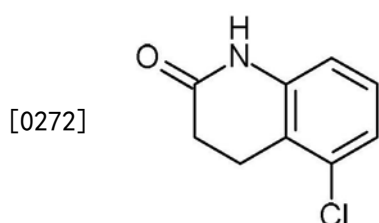
[0267] 将1-氯-2-甲基-3-硝基-苯 (25.0g, 145.7mmol), N-溴琥珀酰亚胺 (30.0 g, 16.8mmol) 和苯甲酰基过氧化物 (2.5g, 10.4mmol) 在四氯化碳 (300mL) 中的溶液加热至100℃达10h。在TLC表明反应完成后, 将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物, 为黄色油状物 (40.0g, 100%)。MS: 250.1 (M+H)<sup>+</sup>。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0268] [B] 2-[(2-氯-6-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯



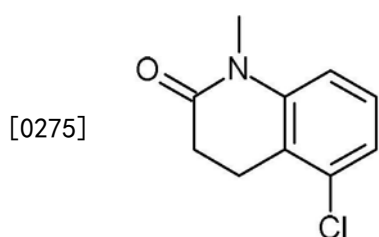
[0270] 将2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基-苯 (50.0g, 199.6mmol), 丙二酸二乙酯 (40.0g, 260.0mmol) 和碳酸铯 (97.5g, 300.0mmol) 在DMF (550mL) 中的溶液在0℃搅拌10min并且随后在室温搅拌另外2h。通过1N HCl水溶液 (300mL) 将反应猝灭, 并且将水层用二乙醚 (3x 500mL) 萃取。过滤后, 将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在真空中浓缩, 得到粗制化合物, 为黄色油状物 (68.0g, 100%)。MS: 330.1 (M+H)<sup>+</sup>。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0271] [C] 5-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



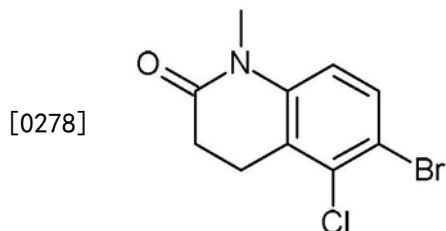
[0273] 将2-[(2-氯-6-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯 (20g, 61.9mmol), 脱水氯化亚锡 (100g, 443.0mmol) 在6N HCl水溶液 (400mL) 中的溶液加热至 130℃达5h。将反应混合物用DCM (4x 200mL) 萃取, 并且用盐水洗底。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到粗制标题化合物, 为黄色固体 (18.0g, 80%)。MS: 181.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0274] [D] 5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



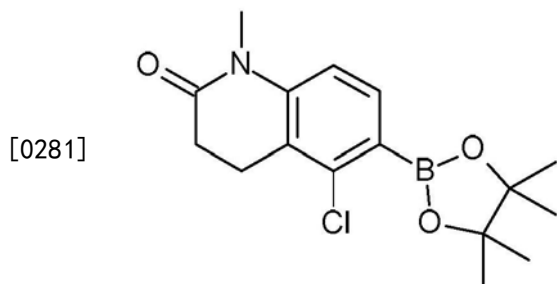
[0276] 在0℃向5-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(16.0g,88.4mmol),t-BuONa(16.0g,166.7mmol)在THF(200mL)中的溶液中逐滴加入甲基碘(16.0g,140.4mmol)。加入后,将反应混合物缓慢加温至室温并且搅拌过夜。然后将其用饱和NaCl水溶液猝灭,用二乙醚(200mLx3)萃取,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为浅黄色固体(16.0g,82%)。MS:196.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0277] [E]6-溴-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0279] 在0℃向5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(15.2g,77.6mmol)在DMF(250mL)中的溶液中分部分加入溴琥珀酰亚胺(15.2g,85.4mmol)。加入后,将反应混合物加温至室温并且搅拌过夜。将反应用水(500mL)稀释,用二乙醚(4x200mL)萃取,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空中浓缩。然后将残留物通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为棕色固体(16.0g,75%)。MS:274.9(M+H)<sup>+</sup>。

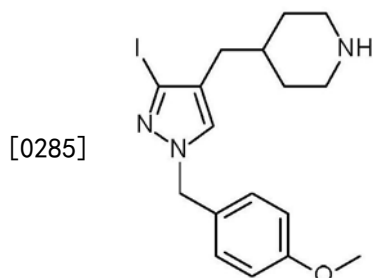
[0280] [F]5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



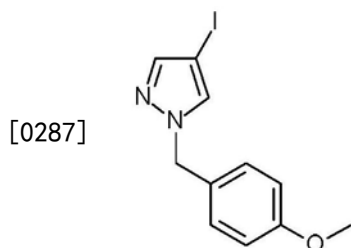
[0282] 将6-溴-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(5.0g,18.2mmol),二(频哪醇合)二硼(7.5g,29.5mmol),PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0g,1.23mmol),KOAc(6.0g,61.2mmol)在脱气的二噁烷(100mL)和DMSO(10mL)中的搅拌溶液加热至90℃过夜。冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液用二乙醚稀释,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空中浓缩,得到粗产物,然后将其通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需的标题化合物,为白色固体(2.8g,47%)。MS:322.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0283] 中间体A-8

[0284] 4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶

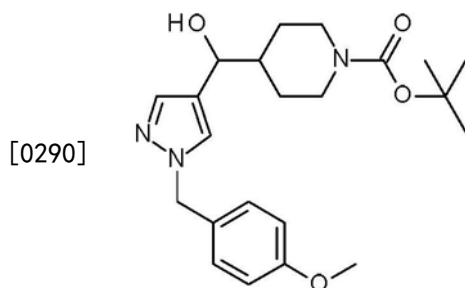


[0286] [A] 4-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑



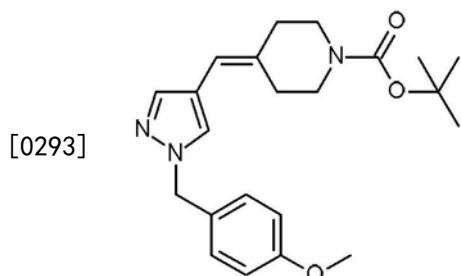
[0288] 在0℃向4-碘-1H-吡唑 (5.82g, 30mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中分部分加入NaH (1.8g, 45mmol)。将其在0℃搅拌30min, 之后逐滴加入PMBCl (5.15g, 33mmol)。将得到的混合物缓慢加温至室温并且搅拌过夜。将其倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (300mL) 中, 并且将水层用EtOAc (3x 200mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤 (200mL), 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残留物通过硅胶急骤色谱 (在石油醚中0至40% EtOAc) 纯化, 得到所需的标题化合物, 为白色固体 (7.5g, 79.6%)。MS: 315.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0289] [B] (外消旋)-4-[羟基-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0291] 在-78℃向4-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑 (6.28g, 20mmol) 在THF (80mL) 中的溶液中逐滴加入n-BuLi (9.6mL, 24mmol)。搅拌15min后, 将4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.11g, 24mmol) 在THF (20mL) 中的溶液逐滴加入, 同时保持温度低于-65℃。将得到的混合物在-78℃搅拌1h, 之后加温至室温。在TLC (PE:EA=1:1) 表明反应完成后, 将混合物倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (100mL) 中, 并且将水层用EtOAc (3x 100mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤 (100mL), 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残留物通过硅胶急骤色谱 (石油醚中0至80%EtOAc) 纯化, 得到所需的标题化合物, 为黄色固体 (4g, 50%)。MS: 402.1 [M+H]<sup>+</sup>。

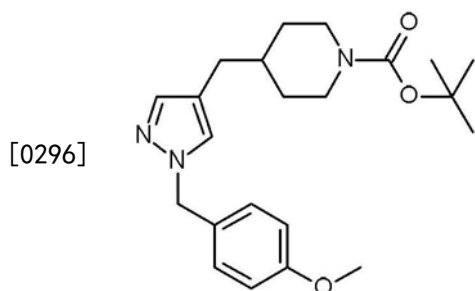
[0292] [C] 4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0294] 向冷却至0℃的 (外消旋)-4-[羟基-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.01g, 10mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液中缓慢加入CBr<sub>4</sub> (3.98g, 12mmol) 和Ph<sub>3</sub>P (3.14g, 12mmol) 并且将混合物在0℃搅拌4h。蒸发溶剂后, 将残留物通过硅胶急骤色谱 (石油醚中0至40% EtOAc) 纯化, 得到所需的标题化合物, 为无色油状物 (1.5g,

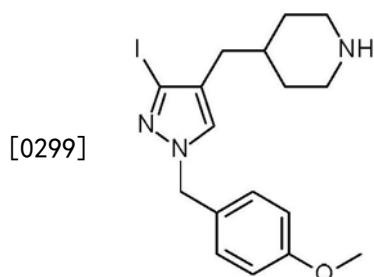
39%)。MS:383.9 [M+H<sup>+</sup>]。

[0295] [D]4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0297] 将4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 3.9mmol) 和Pd/C (200mg) 在EtOAc (50mL) 中的溶液在室温在H<sub>2</sub> (15psi) 下搅拌。15min后, TLC (EA:PE=1:1) 显示反应完成并且将反应混合物在真空中浓缩, 得到所需粗产物, 为无色油状物 (800mg, 53%)。MS:385.8[M+H<sup>+</sup>]。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

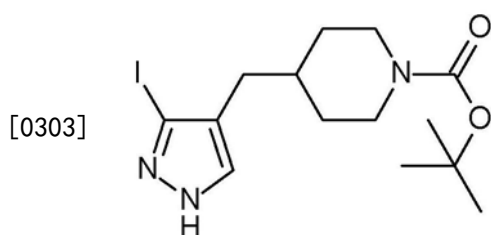
[0298] [E]4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶



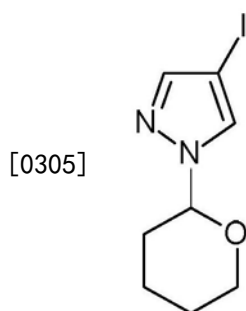
[0300] 向4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (770mg, 0.2mmol) 在HOAc (8mL) 中的溶液中缓慢加入ICl (390mg, 2.4 mmol) 在HOAc (2mL) 中的溶液, 接着加入1.5mL水 (1.5mL)。将得到的混合物加热至85°C达18h。蒸发溶剂后, 获得粗产物, 为黄色油状物 (900 mg)。MS:411.7[M+H<sup>+</sup>]。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0301] 中间体A-9

[0302] 4-[(3-碘-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

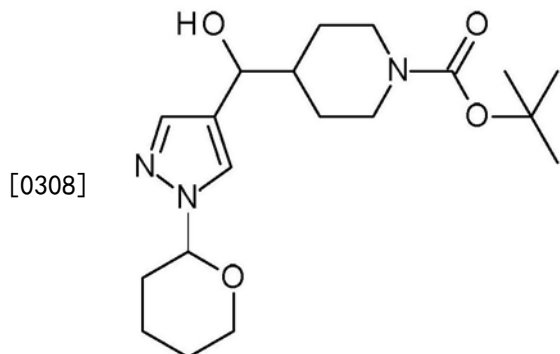


[0304] [A]4-碘-1-四氢吡喃-2-基-吡唑



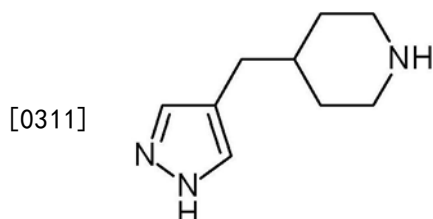
[0306] 将4-碘吡唑 (30.0g, 155.4mmol), DHP (80.0g, 952.4mmol), TFA (1.3 g, 0.93mmol) 在甲苯 (400mL) 中的搅拌溶液在80℃加热1h。冷却至室温后, 将其用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液猝灭。然后, 在减压下将溶剂去除, 得到粗产物, 将其通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需标题化合物 (39g, 90%), 为无色油状物。MS: 279.4 [M+H<sup>+</sup>]

[0307] [B] 4-[羟基-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基) 甲基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯



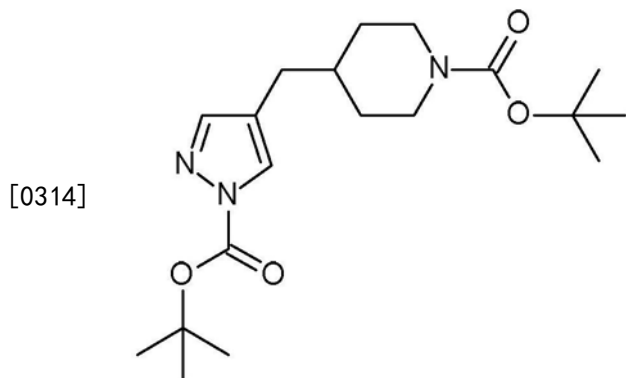
[0309] 在0℃向4-碘-1-四氢吡喃-2-基-吡唑 (11.2g, 40mmol) 在THF (80mL) 中的溶液中逐滴加入iPrMgCl (1.3M于THF中, 40mmol)。加入后, 将反应混合物加温至室温并且搅拌1h, 之后在室温逐滴加入THF (20mL) 中的4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (8.5g, 40mmol)。将得到的混合物在室温搅拌过夜并随后倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。然后将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需的标题化合物 (14.0g, 95%), 为黄色固体。MS: 366.1 [M+H<sup>+</sup>]

[0310] [C] 4-(1H-吡唑-4-基甲基) 哌啶



[0312] 在0℃向4-[羟基-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基) 甲基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (9.0g, 24.5mmol) 在Et<sub>3</sub>SiH (200mL) 中的溶液中逐滴加入TFA (100mL)。加入后, 将混合物缓慢加温至室温并且在室温搅拌48h。将溶剂蒸发至干燥, 得到粗产物 (10.0g, 100%), 为无色油状物。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。MS: 166.1 [M+H<sup>+</sup>]

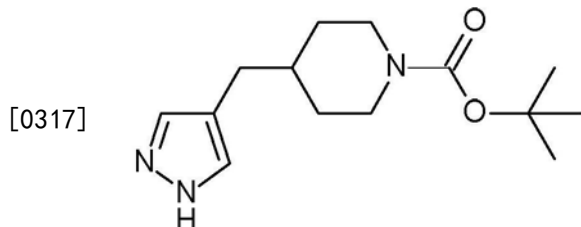
[0313] [D] 4-[(1-叔丁氧基羰基吡唑-4-基) 甲基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0315] 在0℃向4-(1H-吡唑-4-基甲基) 哌啶 (10.0g粗制, 24.5mmol), TEA (30.0g,

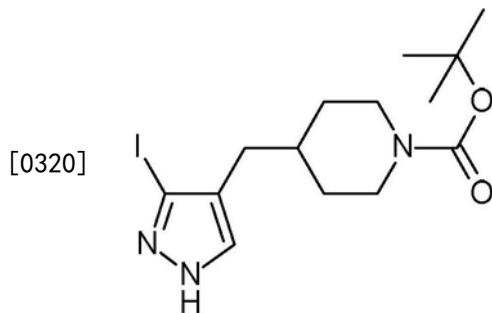
297.0mmol) 在DCM(150mL) 中的溶液中分部分加入二碳酸二叔丁酯(20.0g, 92.5mmol)。将混合物缓慢加热至室温并且搅拌2h。然后将其用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤, 并且将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤后, 将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需的标题化合物(2.0g, 22%), 为无色油状物。MS: 366.1 [M+H<sup>+</sup>]。

[0316] [E] 4-(1H-吡唑-4-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0318] 将4-[(1-叔丁氧基羰基吡唑-4-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 5.4 mmol), LiOH水合物(2.0g, 47.6mmol) 在EtOH(30mL) 和水(30mL) 中的溶液在室温搅拌2h。然后将反应混合物用DCM萃取, 并且将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且过滤。将滤液在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需的标题化合物(950mg, 65%), 为无色油状物。MS: 266.1 [M+H<sup>+</sup>]。

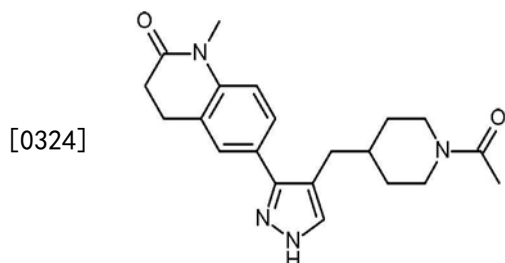
[0319] [F] 4-[(3-碘-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0321] 在室温向4-(1H-吡唑-4-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(900mg, 3.4mmol) 在DMF(20mL) 中的溶液中分部分加入NIS(2.5g, 11.1mmol) 并且在室温搅拌过夜。LC-MS指示约40%所需的和60%二-碘副产物。蒸发溶剂并且将残留物通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需的标题化合物(470mg, 33%), 为黄色胶质。MS: 392.3 [M+H<sup>+</sup>]。

[0322] 实施例16

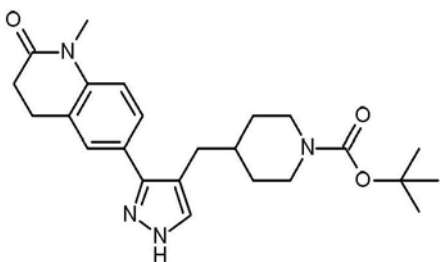
[0323] 6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0325] [A] 4-[[3-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



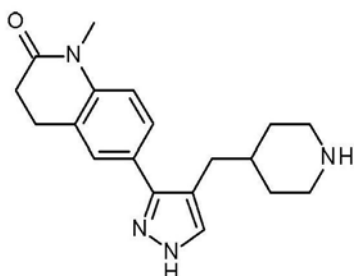
[0326]



[0327] 在微波小瓶中,将4-[ (3-碘-1H-吡唑-4-基) 甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体A-9) (700mg, 1.8mmol), 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮(中间体A-3) (576mg, 2.0mmol), PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mg, 0.12mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318mg, 3.0mmol) 在二噁烷(6mL) 和水(6mL) 中在微波辐射下加热至110℃1h。冷却至室温后,将反应混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为黄色固体(700mg, 91%)。MS: 425.3[M+H<sup>+</sup>]。

[0328] [B] 1-甲基-6-[4-(4-哌啶基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

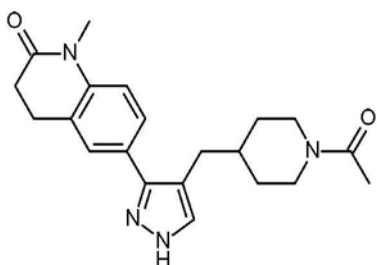
[0329]



[0330] 在0℃向4-[[3-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(700mg, 1.65mmol) 在MeOH(15mL) 中的溶液中逐滴加入乙酰氯(5mL)。将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂后,获得粗制标题化合物,为黄色固体(700mg, 100%)。MS: 325.3[M+H<sup>+</sup>]。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0331] [C] 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基) 甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0332]

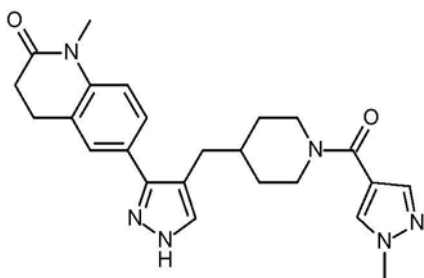


[0333] 在0℃向1-甲基-6-[4-(4-哌啶基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(60mg, 0.17mmol), Et<sub>3</sub>N(500mg, 5mmol) 在DCM(5mL) 中的溶液中逐滴加入乙酰氯(13mg, 0.17mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌2h,接着将溶剂蒸发至干燥。将残留物进行制备型-HPLC分离,得到所需的标题化合物(8mg, 12.9%),为白色固体。MS: 367.2[M+H<sup>+</sup>]。

[0334] 实施例17

[0335] 1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0336]

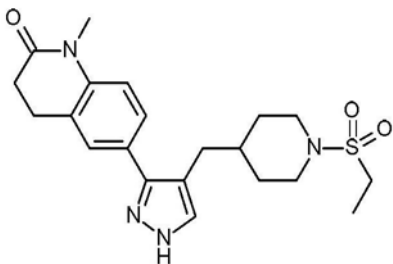


[0337] 将1-甲基-6-[4-(4-哌啶基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例16 [B], 60mg, 0.17mmol), 1-甲基吡唑-4-甲酸(30mg, 0.24mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (200mg, 2.0mmol) 和 HATU (86mg, 0.20mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液在室温搅拌2h。然后将溶剂在减压下去除并且将残留物再溶解在2N NaOH水溶液(5mL)中并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需标题化合物(9mg, 12.3%), 为白色固体。MS: 433.1  $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0338] 实施例18

[0339] 6-[4-[(1-乙磺酰基-4-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0340]

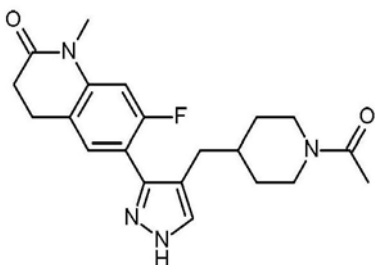


[0341] 在0°C向1-甲基-6-[4-(4-哌啶基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例16 [B], 60mg, 0.17mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (500mg, 5mmol) 在DCM (5 mL) 中的搅拌溶液中逐滴加入乙磺酰氯(22mg, 0.17mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌2h, 之后将溶剂蒸发至干燥。将残留物进行制备型 HPLC分离, 得到所需的标题化合物(6mg, 8.5%), 为白色固体。MS: 417.3  $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

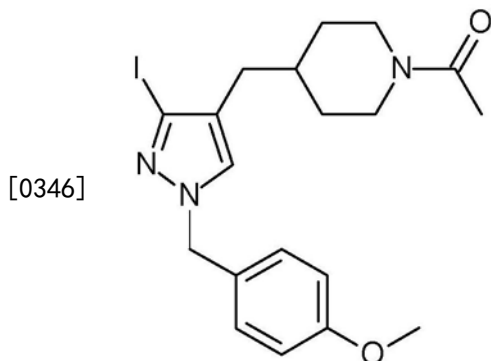
[0342] 实施例19

[0343] 6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0344]

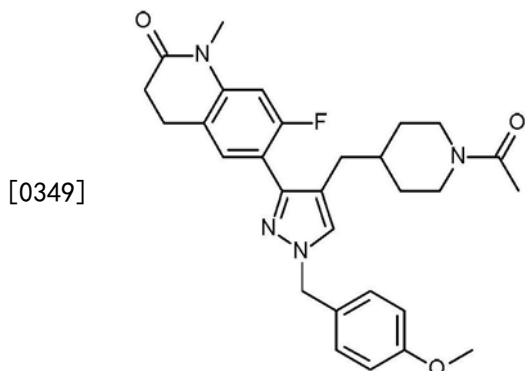


[0345] [A] 1-[4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]-1-哌啶基]乙酮



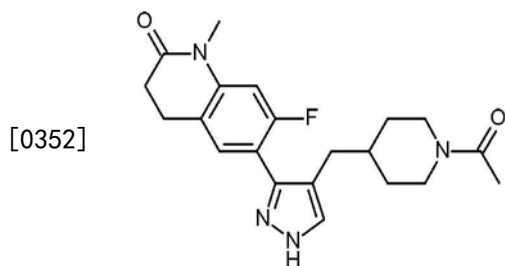
[0347] 在0℃向4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]-哌啶(中间体A-8, 800mg, 2mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.50mL)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入乙酰氯(0.2mL, 3mmol)并在0℃继续搅拌1h。将得到的混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗产物。然后将其通过硅胶急骤色谱(用0至50%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到所需标题化合物(630 mg, 67.5%),为黄色油状物。MS: 454.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0348] [B]6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0350] 向1-[4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]-1-哌啶基]乙酮(200mg, 0.43mmol)在二噁烷/H<sub>2</sub>O(6:1, 7mL)中的搅拌的溶液中加入7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮(中间体A-4, 144mg, 0.473mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(280mg, 0.856mmol)和PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mg)。将混合物溶液在100℃搅拌3h,然后倒入饱和NaCl水溶液(20mL)中并用EtOAc(2x 60mL)萃取。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(用0至30%甲醇-DCM梯度洗脱)纯化,得到所需标题化合物,为黄色油状物(130mg, 58.5%)。MS: 505.1 (M+H<sup>+</sup>)。

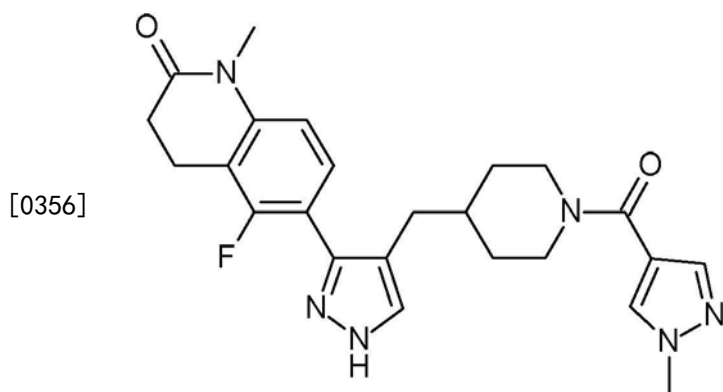
[0351] [C]6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



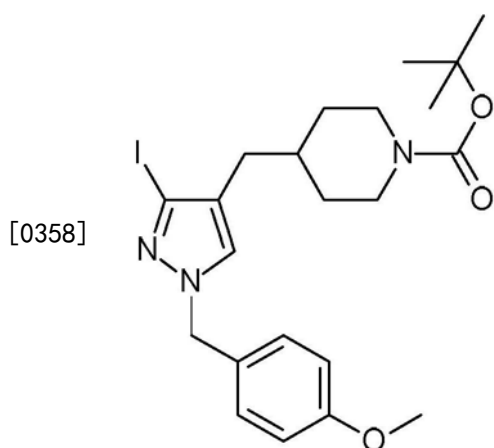
[0353] 在室温向6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)-甲基]吡唑-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(110mg)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub>(50mg)和两滴AcOH。将反应溶液在40℃在H<sub>2</sub>(50 psi)下搅拌24h。然后,将溶液过滤并将滤液在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到所需标题化合物,为白色泡沫(26mg, 31.3%)。MS:385.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0354] 实施例20

[0355] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮



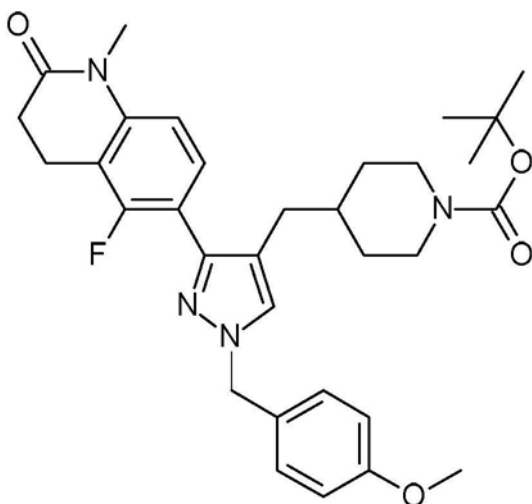
[0357] [A]4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0359] 在0℃向4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶(中间体A-8, 2.46g, 8.1mmol), Et<sub>3</sub>N(3.0g, 30mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中分部分加入二碳酸二叔丁酯(2.2g, 10mmol)并在室温继续搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂后,将残留物通过硅胶急骤色谱纯化,得到标题化合物,为无色油状物(2.2g, 52%)。MS:512.1[M+H<sup>+</sup>]。

[0360] [B]4-[[3-(5-氟-1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

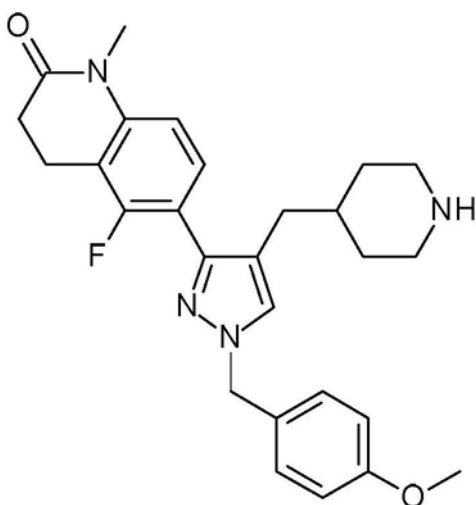
[0361]



[0362] 将4-[[3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.10g, 2.1mmol), 5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (460.0mg, 1.70mmol) (中间体A-6), PdCl<sub>2</sub>(DPPF) (100.0mg, 0.14mmol) 和碳酸铯 (1000mg, 3.1mmol) 在脱气的二噁烷 (8mL) 和水 (2mL) 中的溶液加热至85℃达3h。冷却至室温后,将溶剂在减压下蒸发并且将残留物在真空下干燥,得到粗产物,将其通过硅胶急骤柱色谱纯化,得到所需标题化合物,为无色油状物 (259mg, 23%)。MS:563.3[M+H<sup>+</sup>]。

[0363] [C]5-氟-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(4-哌啶基甲基)吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

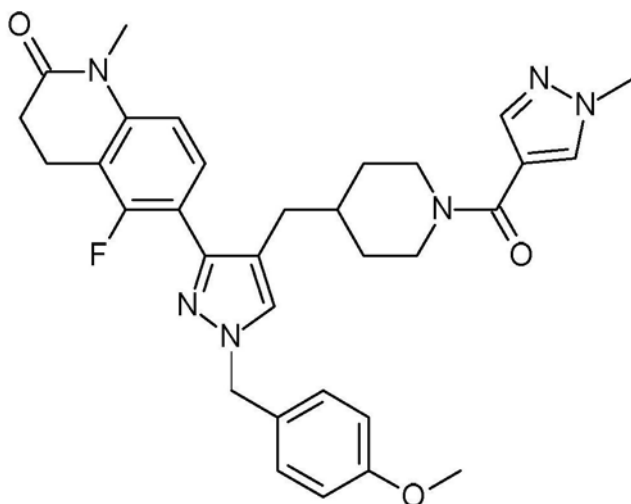
[0364]



[0365] 在0℃向4-[[3-(5-氟-1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (259mg, 0.58mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液中逐滴加入乙酰氯 (1.5mL) 并且得到的混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,得到粗制标题化合物 (261mg, 100%)。MS:463.3[M+H<sup>+</sup>]。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0366] [D]5-氟-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

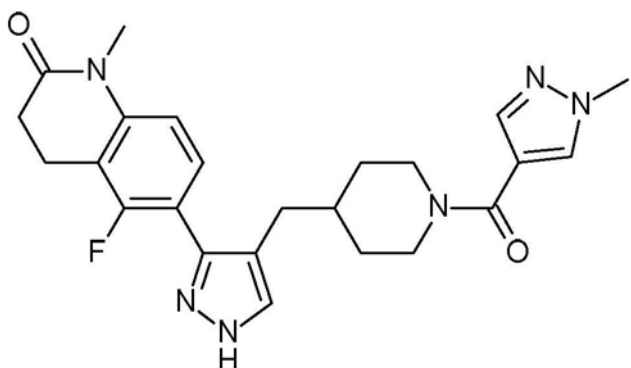
[0367]



[0368] 将5-氟-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(4-哌啶基甲基)吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(261mg, 0.56mmol), 1-甲基吡唑-4-甲酸(113mg, 0.9mmol), HATU(380mg, 1.0mmol), DIPEA(500mg, 3.8mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温搅拌4h。蒸发溶剂后,将粗产物通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为无色油状物(265mg, 82%)。MS: 571.4 [M+H<sup>+</sup>]

[0369] [E]5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0370]

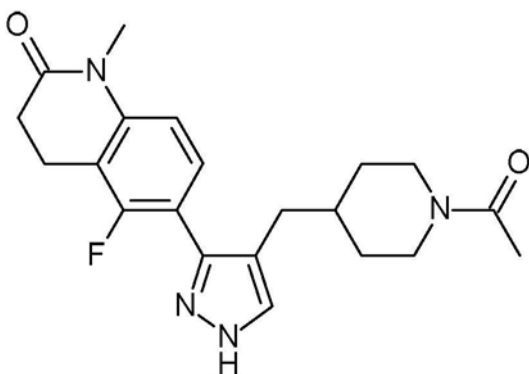


[0371] 在微波小瓶中,在微波辐射下将5-氟-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(265mg, 0.46mmol)在3mL TFA中加热至150℃达10min。在减压下蒸发溶剂并且将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到所需标题化合物,为白色固体(25mg, 12%产率)。MS: 451.3 [M+H<sup>+</sup>]

[0372] 实施例21

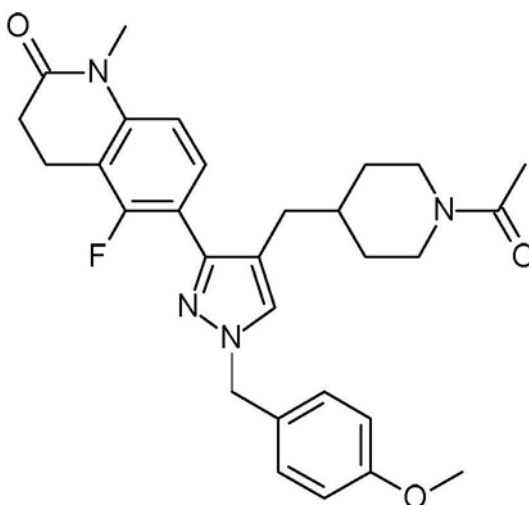
[0373] 6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0374]



[0375] [A] 6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

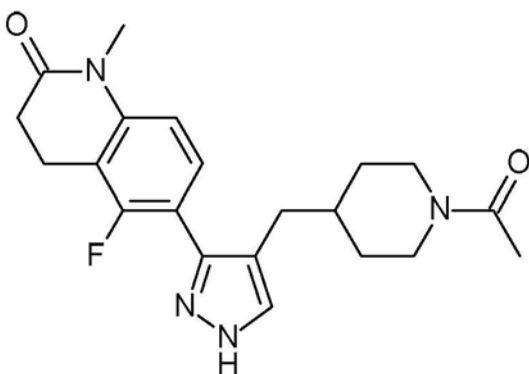
[0376]



[0377] 在0℃向5-氟-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-(4-哌啶基甲基)吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(中间体20[C], 261mg, 0.56mmol), Et<sub>3</sub>N (282mg, 2.8mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中逐滴加入乙酰氯 (70mg, 0.9mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h, 之后将其蒸发至干燥。然后将粗产物通过硅胶急骤色谱纯化, 得到所需标题化合物, 为白色固体 (100 mg, 35%)。MS: 505.4 [M+H<sup>+</sup>]。

[0378] [B] 6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0379]




[0380] 类似于对于实施例20[E]的合成所述的步骤, 使用6-[4-[(1-乙酰基-4-哌啶基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (100mg,

0.19mmol), 在制备型HPLC分离后得到所需的标题化合物, 为白色固体 (20mg, 12%)。MS: 385.2[M+H<sup>+</sup>]

[0381] 类似于对于实施例16~21的制备所述的步骤, 使用适当的起始材料制备表2中列出的以下化合物。

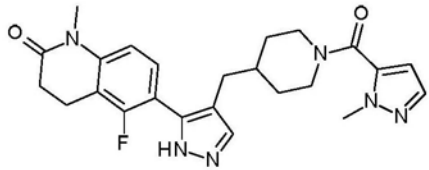
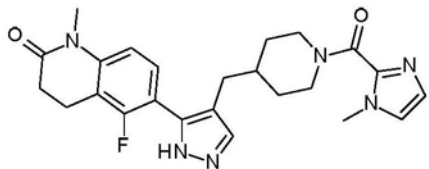
[0382] 表2

[0383]

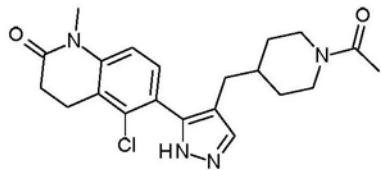
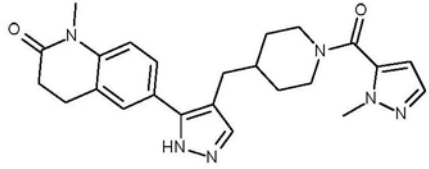
实 施 例	名称 外观	反应物	实 施 例 程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
22	<p>6-[4-[(1-乙磺酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-6) 和 乙磺酰氯</p>	18	435.2



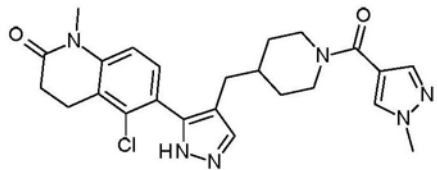
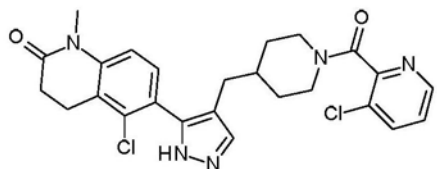
[0384]

实 施 例	名 称 外 观	反 应 物	实 施 例 程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
23	<p>5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡唑-3-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-6) 和 2-甲基-吡唑-3-甲酸</p>	17	451.3
24	<p>5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基咪唑-2-羰基)哌啶-4-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-6) 和 1-甲基-咪唑-2-甲酸</p>	17	451.3

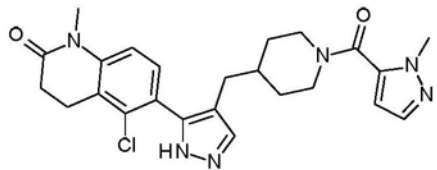
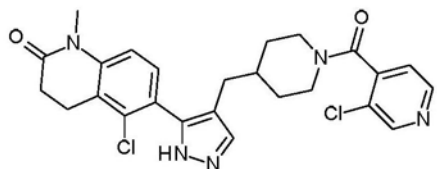
[0385]

实 施 例	名称 外观	反应物	实 施 程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
25	<p>6-[4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-7) 和乙酰氯</p>	16	401.2
26	<p>1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-3) 和 2-甲基-吡唑-3-甲酸</p>	17	433.1

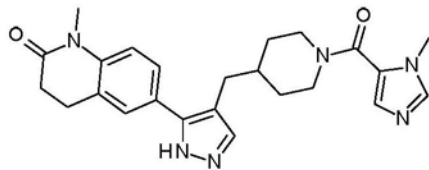
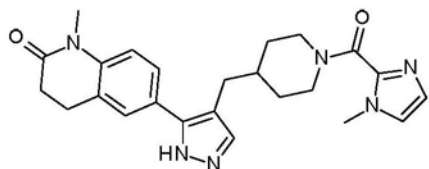
[0386]

实施 例	名称 外观	反应物	实施 例程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
27	<p>5-氯-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>黄色固体</p>	<p>5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-7) 和 1-甲基-吡唑-4-甲酸</p>	17	467.2
28	<p>5-氯-6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>黄色固体</p>	<p>5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-7) 和 3-氯-吡啶-2-甲酸</p>	17	498.1

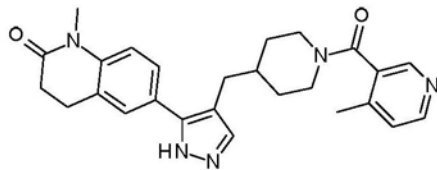
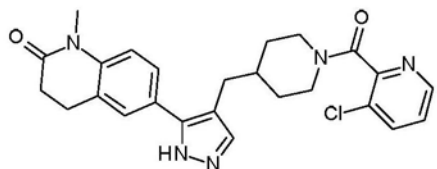
[0387]

实 施 例	名称 外观	反应物	实 施 程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
29	<p>5-氯-1-甲基-6-[4-[[1-(2-甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>黄色固体</p>	<p>5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-7) 和 2-甲基-吡唑-3-甲酸</p>	20	467.1
30	<p>5-氯-6-[4-[[1-(3-氯吡啶-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>无色油状物</p>	<p>5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体 A-7) 和 3-氯-吡啶-4-甲酸</p>	17	498.4

[0388]

实 施 例	名称 外观	反应物	实 施 程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
31	<p>1-甲基-6-[4-[[1-(3-甲基咪唑-4-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>1- 甲 基 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 杂 硼 杂 环 戊 烷 -2- 基 )-3,4- 二 氢 喹 啉 -2- 酮 ( 中 间 体 A-3) 和 3-甲 基 -咪 唑 -4-甲 酸</p>	17	433.3
32	<p>1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基咪唑-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>1- 甲 基 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 杂 硼 杂 环 戊 烷 -2- 基 )-3,4- 二 氢 喹 啉 -2- 酮 ( 中 间 体 A-3) 和 1-甲 基 -咪 唑 -2-甲 酸</p>	17	433.3

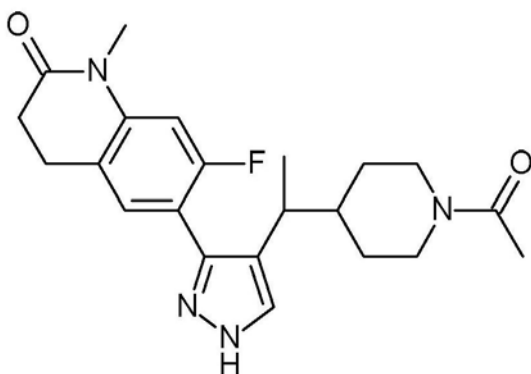
[0389]

实施 例	名称 外观	反应物	实施 例程 序	MS (M+H <sup>+</sup> )
33	<p>1-甲基-6-[4-[[1-(4-甲基吡啶-3-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>1- 甲 基 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 杂 硼 杂 环 戊 烷 -2- 基 )-3,4- 二 氢 喹 啉 -2- 酮 ( 中 间 体 A-3) 和 4- 甲 基 -吡 啶 -3- 甲 酸</p>	17	444.1
34	<p>6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]甲基]-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>白色固体</p>	<p>1- 甲 基 -6-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 杂 硼 杂 环 戊 烷 -2- 基 )-3,4- 二 氢 喹 啉 -2- 酮 ( 中 间 体 A-3) 和 3- 氯 -吡 啶 -2- 甲 酸</p>	17	464.1

[0390] 实施例35

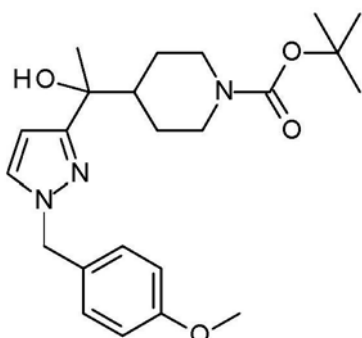
[0391] (外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0392]



[0393] [A] (外消旋)-4-[1-羟基-1-[1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡唑-3-基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

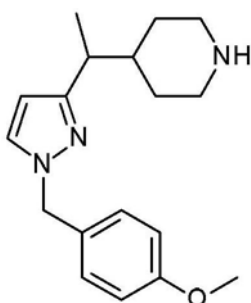
[0394]



[0395] 在0℃向4-碘-1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡唑 (中间体A-8[A], 12.6g, 40mmol) 在THF (80mL) 中的溶液中加入异丙基氯化镁 (1.3M, 30mL, 40mmol)。将得到的混合物在0℃搅拌1h并且将其加温至室温, 之后加入4-乙酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (9.1g, 40mmol) 并且将得到的混合物在室温搅拌另外12h。然后将其倒入饱和NaCl水溶液 (50mL) 中并且用EtOAc (3x 150mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶急骤色谱 (用10至60% EtOAc-庚烷梯度洗脱) 纯化, 得到所需标题化合物, 为白色泡沫 (11.2g, 66.3%)。MS: 416.1 (M+H<sup>+</sup>)。

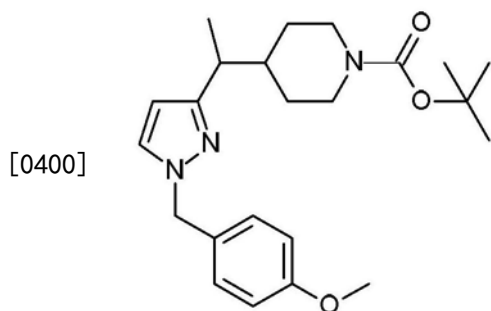
[0396] [B] (外消旋)-4-[1-[1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡唑-3-基]乙基]哌啶

[0397]



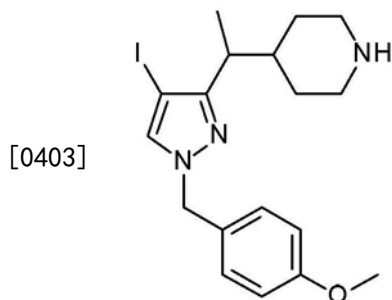
[0398] 在0℃向 (外消旋)-4-[1-羟基-1-[1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]-吡唑-3-基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (11g, 26.5mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷 (15mL) 和2,2,2-三氟乙酸 (20mL)。将得到的混合物加温至室温并搅拌4h。然后将反应混合物在真空中浓缩, 得到粗产物, 为黄色油状物 (7.95g, 100%)。MS: 300.1 (M+H<sup>+</sup>)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0399] [C] (外消旋)-4-[1-[1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基]吡唑-3-基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



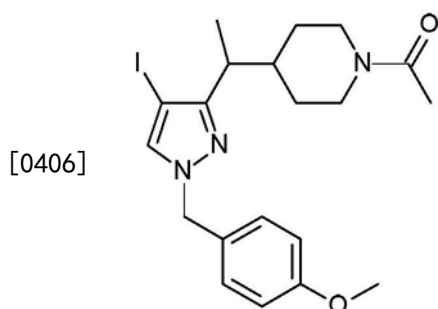
[0401] 在0℃向(外消旋)-4-[1-[1-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]乙基]-哌啶(26.5mmol)和DIEPA(10mL)在DCM(70mL)中的搅拌溶液中加入(Boc)<sub>2</sub>O(8.4g,38.8mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1h,之后将其倒入饱和NaCl水溶液(40mL)中。将水层用二乙醚(2x 100mL)萃取并且将合并的有机物用盐水(200mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(用0至50%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到所需标题化合物,为黄色油状物(9.5g,93.3%)。MS:400.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0402] [D] (外消旋)-4-[1-[4-碘-1-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]乙基]哌啶



[0404] 在室温向(外消旋)-4-[1-[1-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]-乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,10mmol)在HOAc(32mL)中的搅拌溶液中缓慢加入ICl(1M于HOAc中,11mL,11mmol)在HOAc(8mL)中的溶液,接着加入4mL的H<sub>2</sub>O。然后将得到的溶液加热至85℃达10h。冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩,得到粗产物,为黄色油状物(1.6g,37.6%)。MS:426.1(M+H<sup>+</sup>)。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0405] [E] (外消旋)-1-[4-[1-[4-碘-1-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]乙基]-1-哌啶基]乙酮

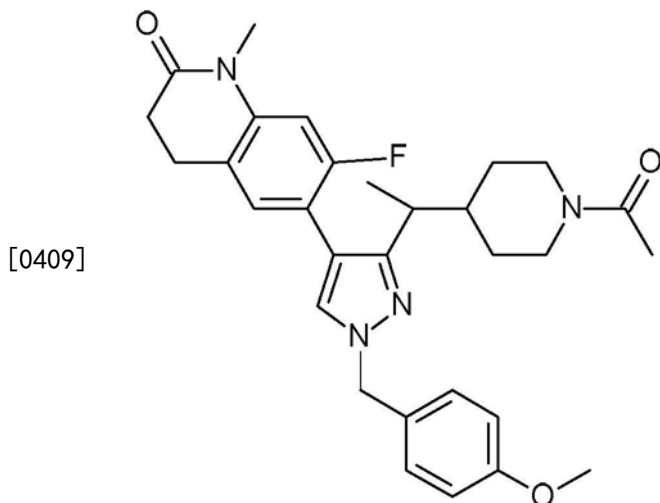


[0407] 在0℃向(外消旋)-4-[1-[4-碘-1-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]-乙基]哌啶(800mg,2mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.50mL)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入乙酰氯(0.2mL,3mmol)并且在0℃继续搅拌1h。将得到的混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱



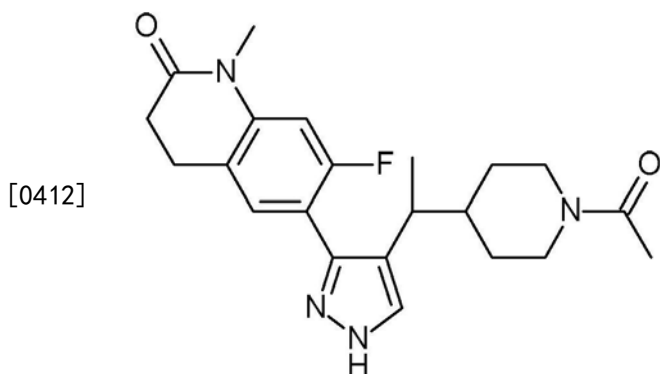
(用0至50% EtOAc-庚烷梯度洗脱) 纯化, 得到所需标题化合物, 为黄色油状物 (630mg, 67.5%)。MS: 468.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0408] [F] (外消旋) -6-[3-[1-(1-乙酰基-4-哌啶基) 乙基]-1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基] 吡啶-4-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0410] 向(外消旋) -1-[4-[1-[4-碘-1-[ (4-甲氧基苯基) 甲基] 吡啶-3-基] 乙基]-1-哌啶基] 乙酮 (200mg, 0.43mmol) 在二噁烷/H<sub>2</sub>O (6:1, 7mL) 中的搅拌溶液加入7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮 (中间体A-4, 144mg, 0.473mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280mg, 0.856mmol) 和PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mg)。将得到的混合物在100℃搅拌3h, 之后将其倒入饱和NaCl水溶液 (20mL) 中。将水层用EtOAc (2x 60mL) 萃取并且将合并的有机物用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶急骤色谱 (用0至30% 甲醇-DCM梯度洗脱) 纯化, 得到所需标题化合物, 为黄色油状物 (130mg, 58.5%)。MS: 519.3 (M+H<sup>+</sup>)。

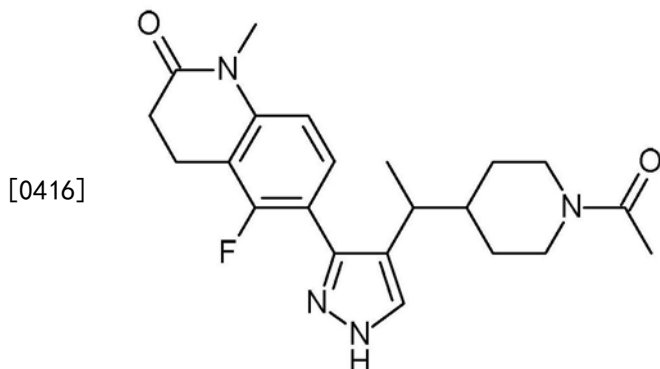
[0411] [G] (外消旋) -6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙基]-1H-吡啶-3-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



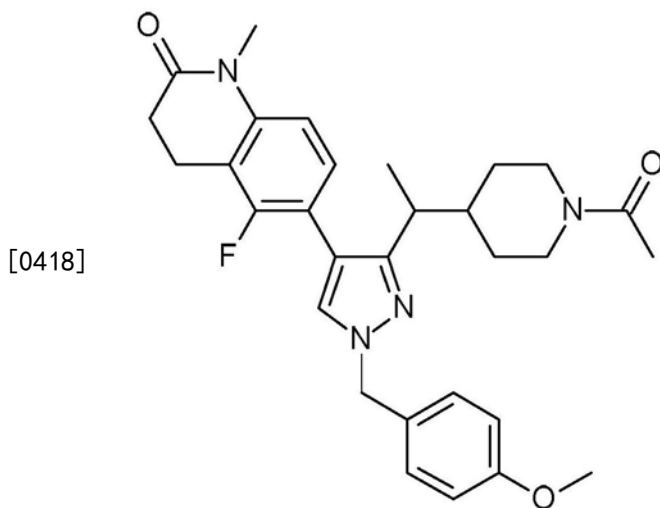
[0413] 在微波小瓶中, 在微波辐射下将(外消旋) -6-[3-[1-(1-乙酰基-4-哌啶基) 乙基]-1-[ (4-甲氧基苯基) -甲基] 吡啶-4-基]-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (130mg) 在2,2,2-三氟乙酸 (5mL) 中加热至150℃达30min。冷却至室温后, 将其在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到所需标题化合物, 为白色泡沫 (19mg, 19.2%)。MS: 399.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0414] 实施例36

[0415] (外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

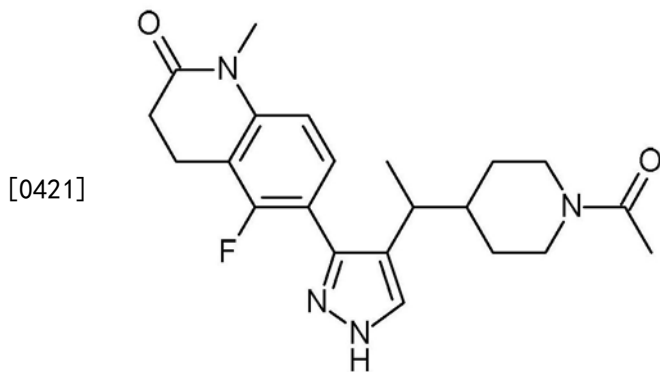


[0417] [A] (外消旋)-6-[3-[1-(1-乙酰基-4-哌啶基)乙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0419] 类似于对于实施例35[F]的合成所述的步骤,使用5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮(中间体A-6),得到所需的标题化合物,为黄色油状物(540mg,92.1%)。MS:519.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0420] [B] (外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

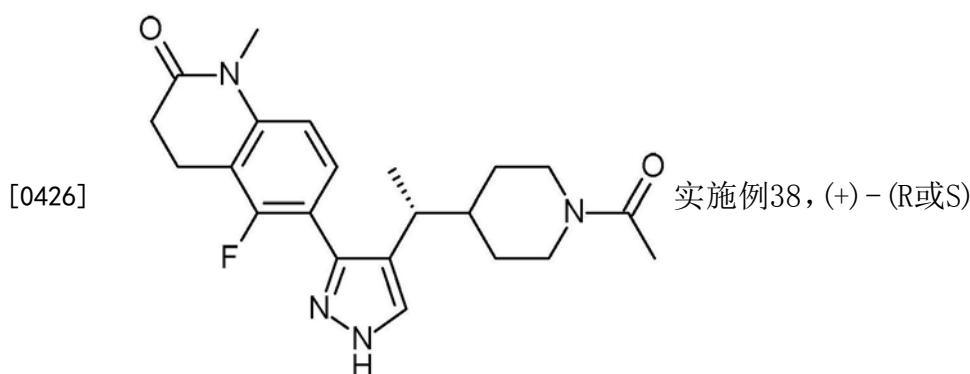
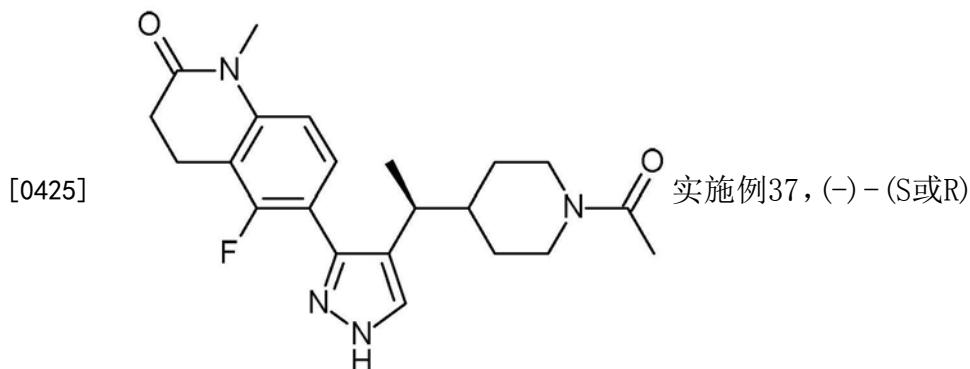


[0422] 类似于对于实施例35[G]的合成所述的步骤,使用(外消旋)-6-[3-[1-(1-乙酰基-4-哌啶基)乙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-

2-酮,得到所需标题化合物,为白色泡沫(90mg,22.2%)。MS:399.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0423] 实施例37和实施例38

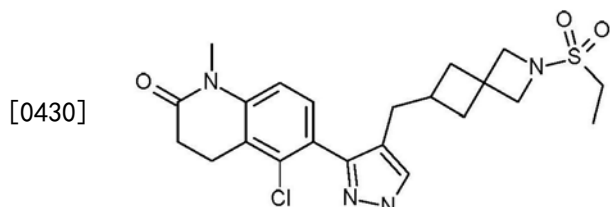
[0424] (-)-6-[4-[ (1S或1R) -1-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮和(+)-6-[4-[ (1R或1S) -1-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



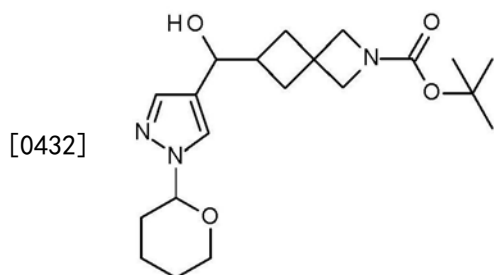
[0427] 通过在SFC-minigram AD-H柱(CO<sub>2</sub>/乙醇,60:40)上手性分离(外消旋)-6-[4-[1-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例36,80mg)制备标题化合物,得到(-)-6-[4-[ (1S或 1R) -1-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例37,10mg,25%),MS:399.1 (M+H<sup>+</sup>)和(+)-6-[4-[ (1R或1S) -1-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例38,12.5mg,31.2%),为灰白色泡沫。MS:399.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0428] 实施例39

[0429] 5-氯-6-[4-[ (2-乙磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基) 甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

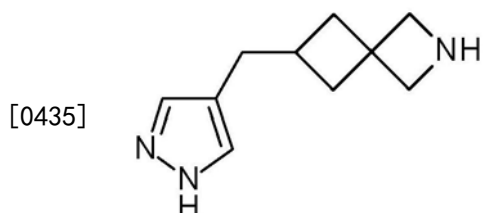


[0431] [A] (外消旋)-6-[羟基-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基) 甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯



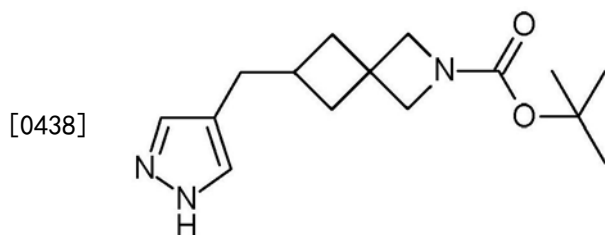
[0433] 在0℃向(外消旋)-4-碘-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(3.4g,12.2mmol,中间体A-9[A])在THF(30mL)中的搅拌溶液中逐滴加入*i*PrMgCl(1.3M于THF中,13.4mmol)。加入后,将反应混合物加温至室温并搅拌1h,之后逐滴加入THF(10mL)中的6-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.6g,13.4mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌过夜,之后将其倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中。将水层用EtOAc萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶急骤色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到所需标题化合物(3.4g,72.3%),为黄色固体。MS:378.1[M+H<sup>+</sup>]。

[0434] [C]6-(1H-吡唑-4-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷



[0436] 在0℃向(外消旋)-6-[羟基-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.4g,9.0mmol)在Et<sub>3</sub>SiH(30mL)中的搅拌溶液逐滴加入TFA(40mL)。将得到的混合物缓慢加温至室温并搅拌另外12h。蒸发溶剂后,获得粗产物,为无色油状物(2.0g,100%)。MS:178.1[M+H<sup>+</sup>]。在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

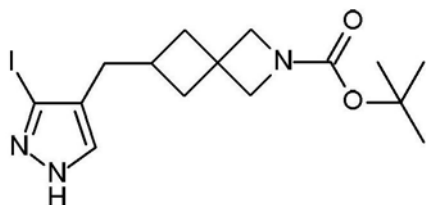
[0437] [D]6-(1H-吡唑-4-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0439] 在0℃向6-(1H-吡唑-4-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(2g,粗制,9mmol), DIEPA(5mL)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中分部分加入叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯(1.9g,9mmol)。将混合物缓慢加温至室温并搅拌2h,之后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(己烷:EA=3:1)纯化,得到所需标题化合物,为无色油状物(2.0g,80%)。MS:278.1[M+H<sup>+</sup>]。

[0440] [E]6-[(3-碘-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

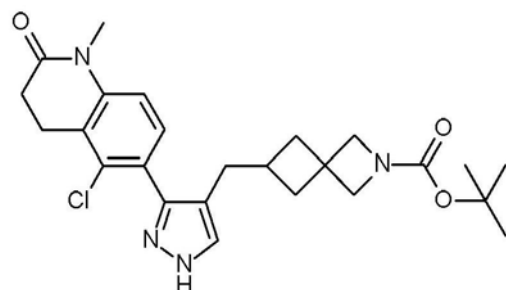
[0441]



[0442] 在室温向6-(1H-吡唑-4-基甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.4 g, 5.1mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中分部分加入NIS(1.15g, 5.1 mmol)。将反应混合物在室温搅拌另外8h。然后将其用EtOAc(50mL)稀释,用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(2x 20mL)和盐水(2x 20mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(己烷:EA=3:1)纯化,得到所需标题化合物,为黄色油状物(1.2g, 60%)。MS: 404.1 [M+H<sup>+</sup>]。

[0443] [F]6-[[3-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

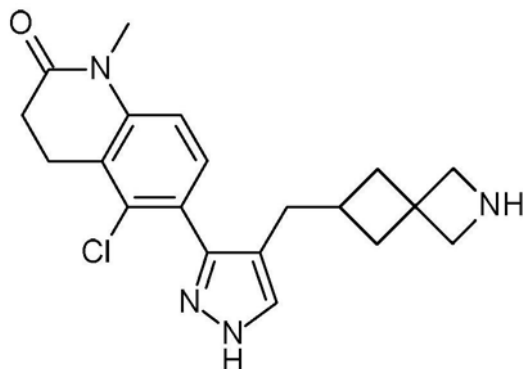
[0444]



[0445] 在N<sub>2</sub>下向6-[(3-碘-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(200mg, 0.5mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(325mg, 1mmol)和5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(178mg, 0.55mmol)(中间体A-7)在二噁烷/H<sub>2</sub>O(5:1, 5mL)中的搅拌溶液中加入 PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mg)。将得到的溶液加热至110℃达1h。冷却至室温后,将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(40mL)猝灭,用H<sub>2</sub>O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤(2x 20mL),经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到所需标题化合物,为黄色油状物(180mg, 76.4%)。MS: 471.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0446] [G]6-[4-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

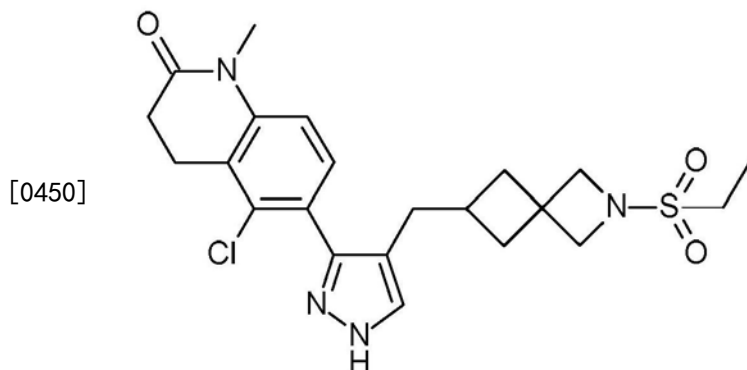
[0447]



[0448] 在室温向6-[[3-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]甲

基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(180mg,0.34mmol)在DCM(2.0 mL)中的搅拌溶液加入TFA(3mL)。将反应混合物搅拌30min,之后将其在真空中浓缩,得到粗产物,为黄色油状物(200mg)。MS:371.1(M+H<sup>+</sup>)。在不进一步纯化的情况下将其用于后续步骤。

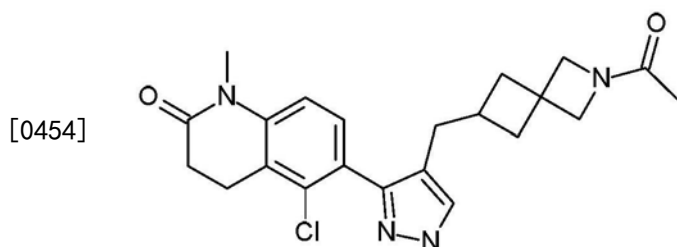
[0449] [H]5-氯-6-[4-[(2-乙磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0451] 在0℃向6-[4-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(43mg,0.114mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.60mL)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入乙磺酰氯(0.016mL,0.136mmol)并且在0℃继续搅拌1h。将得到的混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过制备型-HPLC纯化,得到所需标题化合物,为黄色油状物(9mg,17.1%)。MS:463.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0452] 实施例40

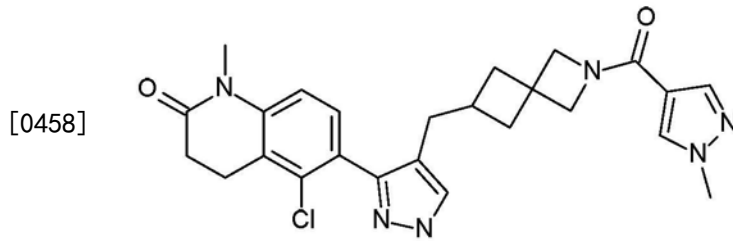
[0453] 6-[4-[(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0455] 在0℃向6-[4-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例39[G],43mg,0.114mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.60mL)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入乙酰氯(10.7mg,0.136mmol)并且在0℃继续搅拌1h。将得到的混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取并将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗产物,将其通过制备型-HPLC纯化,得到所需标题化合物,为黄色油状物(6mg,12.7%)。MS:413.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0456] 实施例41

[0457] 5-氯-1-甲基-6-[4-[[2-(1-甲基吡唑-4-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0459] 在0℃向6-[4-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例39[G], 43mg, 0.114mmol), HATU (20mg, 0.145mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.60mL) 在DCM (4mL) 中的搅拌溶液中加入1-甲基吡唑-4-甲酸 (63.5mg, 0.21mmol) 并且在室温继续搅拌1h。将得到的混合物用EtOAc (2x 50mL) 萃取并且将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型-HPLC 纯化, 得到所需标题化合物, 为黄色油状物 (9mg, 16.5%)。MS: 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0460] 实施例A

[0461] 式(I)化合物可以以本身已知的方式用作制备以下组成的片剂中的活性成分:

	<u>每片</u>
[0462] 活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
[0463] 羟丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>
	425 mg

[0464] 实施例B

[0465] 式(I)化合物可以以本身已知的方式用作制备以下组成的胶囊中的活性成分:

	<u>每胶囊</u>
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
[0466] 乳糖	95.0 mg。
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg