



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105163727 B

(45)授权公告日 2018.08.17

(21)申请号 201480024067.7

(22)申请日 2014.04.30

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105163727 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(30)优先权数据  
13166390.8 2013.05.03 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.10.28

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/058774 2014.04.30

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/177596 EN 2014.11.06

(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 西蒙娜·M·切卡雷利  
拉维·姚高希亚  
罗兰·雅各布-勒特  
赖纳·E·马丁 于尔根·维希曼

(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 吴胜周 柳春琦

(51)Int.Cl.  
A61K 31/00(2006.01)  
A61K 31/472(2006.01)  
A61K 31/4725(2006.01)  
审查员 包宁疆

权利要求书3页 说明书33页

(54)发明名称

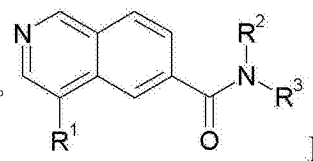
刺激神经发生的异喹啉衍生物

(57)摘要

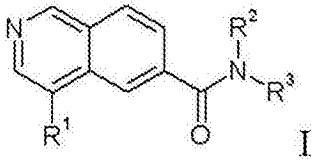
本发明涉及通式(I)的化合物的用途,其中R<sup>1</sup>是任选地被卤素、氰基或卤素取代的低级烷基取代的苯基或吡啶基,或是二氢-吡喃-4-基;R<sup>2</sup>是氢或低级烷基;R<sup>3</sup>是任选地被低级烷氧基或S(O)<sub>2</sub>-低级烷基取代的-(CHR)<sub>n</sub>-苯基,或是任选地被=O和低级烷基取代的杂环烷基,或是任选地被低级烷基取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-五元或六元杂芳基,或是氢,低级烷基,卤素取代的低级烷基,羟基取代的低级烷基,-NR-S(O)<sub>2</sub>-低级烷基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-低级烷基;或R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成选自1,1-二氧化-硫代吗啉基、吗啉基或吡咯烷基组成的组中的杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被羟基取代;R是氢或低级烷基;n是0,1或2;或者涉及其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体,其用于治疗精神分裂症,强迫型人格障碍,抑郁症,双相型精神障碍,焦虑症,正常衰老,癫痫,视网膜变性,外伤性脑

损伤,脊髓损伤,创伤后精神紧张性障碍,惊恐性障碍,帕金森病,痴呆,阿尔茨海默病,轻度认知损害,化疗引起的认知功能障碍(“化疗后大脑”),唐氏综合征,自闭症谱系障碍,听力损失,耳鸣,脊髓小脑性共济失调,肌萎缩侧索硬化,多发性硬化,亨廷顿病,中风和由放射治疗、慢性应激、视神经病变或黄斑变性、或神经活性药物如酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定或可卡因

的滥用导致的失调。



## 1. 通式I的化合物



其中

R<sup>1</sup>是苯基或吡啶基,所述苯基或吡啶基任选地被卤素、氰基或被卤素取代的C<sub>1-4</sub>-烷基取代,或是二氢-吡喃-4-基;

R<sup>2</sup>是氢或C<sub>1-4</sub>-烷基;

R<sup>3</sup>是任选地被C<sub>1-4</sub>-烷氧基或S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基取代的-(CHR)<sub>n</sub>-苯基,

或是任选地被=O和C<sub>1-4</sub>-烷基取代的杂环烷基,

或是任选地被C<sub>1-4</sub>-烷基取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-五元或六元杂芳基,

或是氢,C<sub>1-4</sub>-烷基,被卤素取代的C<sub>1-4</sub>-烷基,被羟基取代的C<sub>1-4</sub>-烷基,-NR-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基;或

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成选自由1,1-二氧化-硫代吗啉基、吗啉基或吡咯烷基组成的组中的杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被羟基取代;

R是氢或C<sub>1-4</sub>-烷基;

n是0,1或2;

或其药用酸加成盐、外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体用于制备药物的用途,

所述药物用于治疗精神分裂症,强迫型人格障碍,抑郁症,双相型精神障碍,焦虑症,癫痫,视网膜变性,外伤性脑损伤,脊髓损伤,创伤后精神紧张性障碍,惊恐性障碍,帕金森病,痴呆,轻度认知损害,化疗引起的认知功能障碍,唐氏综合征,自闭症谱系障碍,听力损失,耳鸣,脊髓小脑性共济失调,肌萎缩侧索硬化,多发性硬化,亨廷顿病,中风,和视神经病变或黄斑变性、或神经活性药物的滥用。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗阿尔茨海默病,或酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定或可卡因的滥用。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述化合物是

N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺

N-苄基-4-(4-氯苄基)异喹啉-6-甲酰胺

[4-(4-氯-苄基)-异喹啉-6-基]-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮

4-(4-氯-苄基)-异喹啉-6-甲酸(2,2-二甲基-丙基)-酰胺

4-(4-氯苄基)-N-环丙基异喹啉-6-甲酰胺

4-(4-氯苄基)-N-(环丙基甲基)异喹啉-6-甲酰胺

4-(4-氯苄基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺

4-(4-氯苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺

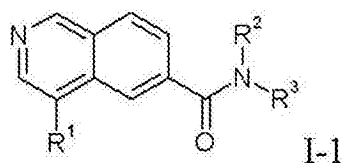
4-(4-氯苄基)-N-(4-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺

4-(4-氯苄基)-N-(2-甲氧基苄基)异喹啉-6-甲酰胺

4-(4-氯苄基)-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺

- 4-(4-氯苯基)-N-(3-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-苄基异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-异丙基异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酮  
 (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮  
 4-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺  
 (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮  
 N-叔丁基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)异喹啉-6-甲酰胺  
 N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)甲磺酰肼  
 4-(4-氯苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)苄基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺  
 N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼  
 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氰基苯基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(2,4-二氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺(CAS1248555-68-1)和  
 4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-6-甲酰胺(CAS 1248554-05-3)。

#### 4. 式I-1的化合物



其中

R<sup>1</sup>是吡啶基,所述吡啶基任选地被卤素、氰基或被卤素取代的C<sub>1-4</sub>-烷基取代,或是二氢-吡喃-4-基;

R<sup>2</sup>是氢或C<sub>1-4</sub>-烷基;

R<sup>3</sup>是任选地被C<sub>1-4</sub>-烷氧基或S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基取代的-(CHR)<sub>n</sub>-苯基,或是任选地被=O和C<sub>1-4</sub>-烷基取代的杂环烷基,

或是任选地被C<sub>1-4</sub>-烷基取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-五元或六元杂芳基,或是氢,C<sub>1-4</sub>-烷基,被卤素取代的C<sub>1-4</sub>-烷基,被羟基取代的C<sub>1-4</sub>-烷基,-NR-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-烷基;

或

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成选自由1,1-二氧化-硫代吗啉基、吗啉基或吡咯

烷基组成的组中的杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被羟基取代;

R是氢或C<sub>1-4</sub>-烷基;

n是0,1或2;

或其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体。

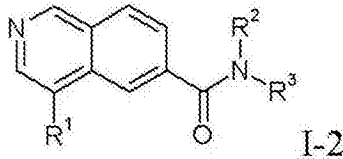
5. 根据权利要求4所述的化合物,所述化合物是

N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺

4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺或

4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺。

6. 式I-2的化合物



其中

R<sup>1</sup>是苯基或吡啶基,所述苯基或吡啶基任选地被卤素、氰基或被卤素取代的C<sub>1-4</sub>-烷基取代,或是二氢-吡喃-4-基;

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成选自由1,1-二氧化-硫代吗啉基、吗啉基或吡咯烷基组成的组中的杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被羟基取代;

R是氢或C<sub>1-4</sub>-烷基;

n是0,1或2;

或其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体。

7. 根据权利要求6所述的化合物,所述化合物是

[4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-基]-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮

4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酮

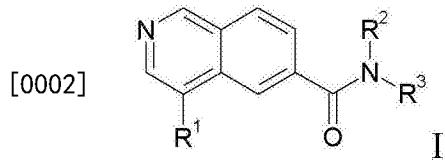
4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮或

4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮。

8. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求4-7中所述的化合物和药用赋形剂。

## 刺激神经发生的异喹啉衍生物

[0001] 本发明涉及通式I的化合物的用途



[0003] 其中

[0004] R<sup>1</sup>是苯基或吡啶基,所述苯基或吡啶基任选地被卤素、氰基或被卤素取代的低级烷基取代,或是二氢-吡喃-4-基;

[0005] R<sup>2</sup>是氢或低级烷基;

[0006] R<sup>3</sup>是任选地被低级烷氧基或S(O)<sub>2</sub>-低级烷基取代的-(CHR)<sub>n</sub>-苯基,或是任选地被=O和低级烷基取代的杂环烷基,或是任选地被低级烷基取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-五元或六元杂芳基,或是氢,低级烷基,被卤素取代的低级烷基,被羟基取代的低级烷基,-NR-S(O)<sub>2</sub>-低级烷基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-低级烷基;或

[0007] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成选自由1,1-二氧化-硫代吗啉基、吗啉基或吡咯烷基组成的组中的杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被羟基取代;

[0008] R是氢或低级烷基;

[0009] n是0,1或2;

[0010] 或涉及其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体,

[0011] 其用于治疗精神分裂症(schizophrenia),强迫型人格障碍(obsessive-compulsive personality disorder),抑郁症(depression),双相型精神障碍(bipolar disorders),焦虑症(anxiety disorders),正常衰老(normal aging),癫痫(epilepsy),视网膜变性(retinal degeneration),外伤性脑损伤(traumatic brain injury),脊髓损伤(spinal cord injury),创伤后精神紧张性障碍(post-traumatic stress disorder),惊恐性障碍(panic disorder),帕金森病(Parkinson's disease),痴呆(dementia),阿尔茨海默病(Alzheimer's disease),轻度认知损害(mild cognitive impairment),化疗引起的认知功能障碍(chemotherapy-induced cognitive dysfunction) (“化疗后大脑(chemobrain)”),唐氏综合征(Down syndrome),自闭症谱系障碍(autism spectrum disorders),听力损失(hearing loss),耳鸣(tinnitus),脊髓小脑性共济失调(spino-cerebellar ataxia),肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis),多发性硬化(multiple sclerosis),亨廷顿病(Huntington's disease),中风(stroke),和由放射治疗(radiation therapy)、慢性应激(chronic stress)、视神经病变(optic neuropathy)或黄斑变性(macular degeneration),或神经活性药物如酒精、阿片制剂(opiates)、甲基苯丙胺(methamphetamine)、苯环利定(phencyclidine)或可卡因(cocaine)的滥用导致的失调。

[0012] 具有异喹啉核心结构的类似化合物描述于W02010/116915中,其具有骨形成促进作用。

[0013] 现在已经显示,本发明的化合物刺激从神经干细胞(NSC)的神经发生。神经发生在发育过程中和成人脑中发生。概念上,该神经发生过程可以分为四个步骤:(i) NSC的增殖;(ii) NSC的神经元命运决定;(iii) 新的神经元的存活和成熟;和(iv) 新神经元功能性整合入神经元网络。

[0014] 成人神经发生是整个生命中成人脑中发生的发育过程,借此,新的功能神经元从成人神经干细胞产生。在生理条件下组成型成人神经发生主要发生在两个“神经源性的”脑区域,1) 海马齿状回中的亚颗粒区(SGZ),在那里产生新的齿状颗粒细胞,2) 侧脑室的亚脑室区(SVZ),在那里新的神经元产生并且随后通过嘴侧迁移流(RMS)迁移至嗅球,从而成为中间神经元。

[0015] 广泛的证据提示,海马的成人神经发生在认知和情绪状态中发挥重要作用,尽管精确的功能仍然难以得到。已经主张,相对小量的新生颗粒神经元可以影响整个脑功能,因为它们使齿状回内的很多中间神经元受神经支配,其每个抑制数百个成熟颗粒细胞,导致神经发生依赖性的反馈抑制。与低激发阈值联合,所述新生神经元针对环境中非常细微的变化引发响应。该过程中的失调可以在行为上表明与精神疾病相关的模式分离上的短缺。例如,成人海马的神经发生与认知和情感能力相关,例如,体育锻炼,暴露于丰富的外界环境和典型的抗抑郁药并发地促进成人海马神经发生和认知和/或情绪状态,同时慢性应激(chronic stress),抑郁症,睡眠剥夺和衰老减少成人神经发生并且与负面的认知与和/或情绪状态相关(Neuron70,2011年5月26日,pp 582-588和pp 687-702;WO 2008/046072)。令人关注的是,抗抑郁药促进海马成人神经发生并且其对某些行为的影响需要刺激神经发生。通常相信,在其它成人CNS区域中的神经发生在正常生理条件下是非常有限的,但在损伤诸如中风(stroke),和中枢和外周脑损伤之后可以被诱导。

[0016] 因此,据信,成人神经发生的刺激代表了用于正常衰老和尤其是用于多种神经变性疾病和神经精神疾病的神经再生治疗靶点,所述神经变性疾病和神经精神疾病包括精神分裂症(schizophrenia),强迫型人格障碍(obsessive-compulsive personality disorder),重性抑郁症(major depression),双相型精神障碍(bipolar disorders),焦虑症(anxiety disorders),癫痫(epilepsy),视网膜变性(retinal degeneration),外伤性脑损伤(traumatic brain injury),脊髓损伤(spinal cord injury),创伤后精神紧张性障碍(post-traumatic stress disorder),惊恐性障碍(panic disorder),帕金森病(Parkinson's disease),痴呆(dementia),阿尔茨海默病(Alzheimer's disease),轻度认知损害(mild cognitive impairment),化疗引起的认知功能障碍(chemotherapy-induced cognitive dysfunction) (“化疗后大脑(chemobrain)”),唐氏综合征(Down syndrome),自闭症谱系障碍(autism spectrum disorders),听力损失(hearing loss) (Neuroscience, 167(2010)1216-1226;Nature Medicine,第11卷,第3期,(2005),271-276) 耳鸣(tinnitus),脊髓小脑性共济失调(spino-cerebellar ataxia),肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis),多发性硬化(multiple sclerosis),亨廷顿病(Huntington's disease),中风(stroke),和由放射治疗(radiation therapy),慢性应激(chronic stress),或神经活性药物如酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定和可卡因的滥用导致的失调(US2012/0022096)。

[0017] 成人神经发生的刺激还代表视神经病变(S.Isenmann,A.Kretz,A.Cellerino,

Progress in Retinal and Eye Research, 22, (2003) 483) 和黄斑变性 (G.Landa, O.Butovsky, J.Shoshani, M.Schwartz, A.Pollack, Current Eye Research 33, (2008) 1011) 的治疗靶点。

[0018] 因此,化学刺激成人神经发生提供新的再生手段和机会,以开发用于治疗神经系统疾病和神经精神障碍的新药。

[0019] 因此,本发明的目的是鉴定调节神经发生的化合物。已经发现,式I的化合物在该区域有活性并且它们可以因此用于治疗精神分裂症 (schizophrenia), 强迫型人格障碍 (obsessive-compulsive personality disorder), 抑郁症 (depression), 双相型精神障碍 (bipolar disorders), 焦虑症 (anxiety disorders), 正常衰老, 癫痫 (epilepsy), 视网膜变性 (retinal degeneration), 外伤性脑损伤 (traumatic brain injury), 脊髓损伤 (spinal cord injury), 创伤后精神紧张性障碍 (post-traumatic stress disorder), 惊恐性障碍 (panic disorder), 帕金森病 (Parkinson's disease), 痴呆 (dementia), 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease), 轻度认知损害 (mild cognitive impairment), 化疗引起的认知功能障碍 (chemotherapy-induced cognitive dysfunction) ("chemobrain"), 唐氏综合征 (Down syndrome), 自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorders), 听力损失 (hearing loss), 耳鸣 (tinnitus), 脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia), 肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis), 多发性硬化 (multiple sclerosis), 亨廷顿病 (Huntington's disease), 中风 (stroke), 和由放射治疗 (radiation therapy), 慢性应激 (chronic stress), 视神经病变或黄斑变性, 或神经活性药物如酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定或可卡因的滥用导致的失调。

[0020] 式I的化合物的最优的适应症是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease), 抑郁症 (depression), 焦虑症 (anxiety disorders) 和中风 (stroke)。

[0021] 本发明的一个实施方案是式I的化合物用于治疗上述疾病的用途。所述化合物列表于表1和2中。这些是以下化合物:

[0022] N-苄基-4-(吡啶-4-基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0023] N-苄基-4-(4-氯苄基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0024] [4-(4-氯-苄基)-异喹啉-6-基]-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮

[0025] 4-(4-氯-苄基)-异喹啉-6-甲酸(2,2-二甲基-丙基)-酰胺

[0026] 4-(4-氯苄基)-N-环丙基异喹啉-6-甲酰胺

[0027] 4-(4-氯苄基)-N-(环丙基甲基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0028] 4-(4-氯苄基)-N-(2-(甲基磺酰基) 乙基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0029] 4-(4-氯苄基)-N-(吡啶-3-基甲基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0030] 4-(4-氯苄基)-N-(4-(甲基磺酰基) 苄基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0031] 4-(4-氯苄基)-N-(2-甲氧基苄基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0032] 4-(4-氯苄基)-N-(吡啶-2-基甲基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0033] 4-(4-氯苄基)-N-(3-(甲基磺酰基) 苄基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0034] 4-(4-氯苄基)-N-苄基异喹啉-6-甲酰胺

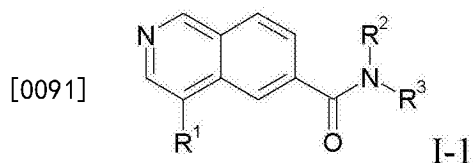
[0035] 4-(4-氯苄基)-N-(2,2,2-三氟乙基) 异喹啉-6-甲酰胺

[0036] 4-(4-氯苄基)-N-异丙基异喹啉-6-甲酰胺

- [0037] 4-(4-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0038] 4-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0039] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酮
- [0040] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮
- [0041] 4-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0042] 4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺
- [0043] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮
- [0044] N-叔丁基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0045] 4-(4-氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0046] N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)甲磺酰肼
- [0047] 4-(4-氯苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0048] 4-(4-氯苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0049] N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼
- [0050] 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0051] 4-(4-氰基苯基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0052] 4-(2,4-二氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0053] 4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0054] 4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺(CAS1248555-68-1)和
- [0055] 4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-6-甲酰胺(CAS1248554-05-3)。
- [0056] 本发明还涉及式I-1和I-2的新化合物并且涉及具体的式I的新化合物,涉及其制备方法,并且涉及式I的化合物用于治疗或预防涉及神经发生的疾病,精神分裂症,强迫型人格障碍,抑郁症,双相型精神障碍,焦虑症,正常衰老,癫痫,视网膜变性,外伤性脑损伤,脊髓损伤,创伤后精神紧张性障碍,惊恐障碍,帕金森病,痴呆,阿尔茨海默病,轻度认知损害,化疗引起的认知功能障碍(“化疗后大脑”),唐氏综合征,自闭症谱系障碍,听力损失,耳鸣,脊髓小脑性共济失调,肌萎缩侧索硬化,多发性硬化,亨廷顿病,中风,和由放射治疗、慢性应激、视神经病变或黄斑变性,或神经活性药物如酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定或可卡因的滥用导致的失调的用途,并且涉及含有式I的新化合物的药物组合物。
- [0057] 本发明的一个实施方案是新的式I的化合物,所述化合物是
- [0058] N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0059] N-苄基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0060] [4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-基]-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮
- [0061] 4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-甲酸(2,2-二甲基-丙基)-酰胺
- [0062] 4-(4-氯苯基)-N-环丙基异喹啉-6-甲酰胺
- [0063] 4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0064] 4-(4-氯苯基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0065] 4-(4-氯苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0066] 4-(4-氯苯基)-N-(4-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0067] 4-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧基苄基)异喹啉-6-甲酰胺
- [0068] 4-(4-氯苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺



- [0069] 4-(4-氯苯基)-N-(3-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0070] 4-(4-氯苯基)-N-苄基异喹啉-6-甲酰胺  
 [0071] 4-(4-氯苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0072] 4-(4-氯苯基)-N-异丙基异喹啉-6-甲酰胺  
 [0073] 4-(4-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0074] 4-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0075] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酮  
 [0076] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮  
 [0077] 4-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0078] 4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺  
 [0079] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮  
 [0080] N-叔丁基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0081] 4-(4-氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0082] N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)甲磺酰肼  
 [0083] 4-(4-氯苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0084] 4-(4-氯苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)苄基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0085] N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼  
 [0086] 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0087] 4-(4-氰基苯基)异喹啉-6-甲酰胺  
 [0088] 4-(2,4-二氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺或  
 [0089] 4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺。  
 [0090] 本发明的一个目的是式I-1的化合物



[0092] 其中

[0093] R<sup>1</sup>是吡啶基,所述吡啶基任选地被卤素、氰基或被卤素取代的低级烷基取代,或是二氢-吡喃-4-基;

[0094] R<sup>2</sup>是氢或低级烷基;

[0095] R<sup>3</sup>是任选地被低级烷氧基或S(O)<sub>2</sub>-低级烷基取代的-(CHR)<sub>n</sub>-苯基,或是任选地被=O和低级烷基取代的杂环烷基,或是任选地被低级烷基取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-五元或六元杂芳基,或是氢,低级烷基,卤素取代的低级烷基,羟基取代的低级烷基,-NR-S(O)<sub>2</sub>-低级烷基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-低级烷基;或

[0096] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成选自1,1-二氧代-硫代吗啉基、吗啉基或吡咯烷基组成的组中的杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被羟基取代;

[0097] R是氢或低级烷基;

[0098] n是0,1或2;

[0099] 或其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体,例如

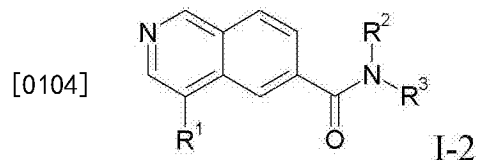
以下化合物：

[0100] N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺

[0101] 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺或

[0102] 4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺。

[0103] 本发明的另一个目的是式I-2的化合物



[0105] 其中

[0106] R<sup>1</sup>是任选地被卤素,氰基或卤素取代的低级烷基取代的苯基或吡啶基,或是二氢-吡喃-4-基;

[0107] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的N原子一起形成杂环烷基环,所述杂环烷基环选自由以下各项组成的组:任选地被羟基取代的1,1-二氧化-硫代吗啉基,吗啉基,或吡咯烷基;

[0108] R是氢或低级烷基;

[0109] n是0,1或2;

[0110] 或其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应的对映异构体和/或光学异构体,例如以下化合物:

[0111] [4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-基]-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮

[0112] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酮

[0113] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮或

[0114] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮。

[0115] 本发明的一个进一步实施方案是一种药物组合物,所述药物组合物包含落在式I范围内的新化合物,所述化合物列在表1中。

[0116] 本发明的一个实施方案是式I的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and/或预防性治疗精神分裂症,强迫型人格障碍,抑郁症,双相型精神障碍,焦虑症,正常衰老,癫痫,视网膜变性,外伤性脑损伤,脊髓损伤,创伤后精神紧张性障碍,惊恐性障碍,帕金森病,痴呆,阿尔茨海默病,轻度认知损害,化疗引起的认知功能障碍(“化疗后大脑”),唐氏综合征,自闭症谱系障碍,听力损失,耳鸣,脊髓小脑性共济失调,肌萎缩侧索硬化,多发性硬化,亨廷顿病,中风,和由放射治疗、慢性应激、视神经病变或黄斑变性,或神经活性药物如酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定或可卡因的滥用导致的失调,所述化合物列在表1和2中。

[0117] 本发明的一个进一步实施方案是一种治疗以下疾病的方法:精神分裂症,强迫型人格障碍,抑郁症,双相型精神障碍,焦虑症,正常衰老,癫痫,视网膜变性,外伤性脑损伤,脊髓损伤,创伤后精神紧张性障碍,惊恐性障碍,帕金森病,痴呆,阿尔茨海默病,轻度认知损害,化疗引起的认知功能障碍(“化疗后大脑”),唐氏综合征,自闭症谱系障碍,听力损失,耳鸣,脊髓小脑性共济失调,肌萎缩侧索硬化,多发性硬化,亨廷顿病,中风,和由放射治疗、慢性应激、视神经病变或黄斑变性,或神经活性药物如酒精、阿片制剂、甲基苯丙胺、苯环利定或可卡因的滥用导致的失调,所述方法包括施用有效量的式I的化合物,例如表1和2中公

开的化合物。

[0118] 不论讨论的术语单独或组合出现,以下用于本说明书的通用术语的定义都适用。

[0119] 如本文中使用的,术语“低级烷基”表示包括具有1-4个碳原子的直链或支链碳链的饱和的,即脂族的烃基团。“烷基”的实例是甲基,乙基,正丙基,和异丙基。

[0120] 术语“烷氧基”表示基团-O-R',其中R'是如上所定义的低级烷基。

[0121] 术语“被卤素取代的低级烷基”表示如上所定义的低级烷基基团,其中至少一个氢原子被卤素原子替代。优选的基团是CF<sub>3</sub>。

[0122] 术语“被羟基取代的低级烷基”表示如上定义的低级烷基基团,其中至少一个氢原子被羟基原子替代。

[0123] 术语“杂环烷基”包含非芳香环,其含有至少一个选自N、O或S的杂原子。这样的基团是四氢吡喃基,哌啶基,吗啉基,吡咯烷基,哌嗪基或1,1-二-氧代-硫代吗啉基。

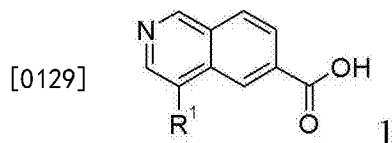
[0124] 术语“五元或六元杂芳基”包含芳香环,其含有至少一个选自N、O或S的杂原子。这样的基团是吡啶基,咪唑基,吡唑基,吡嗪基,噻啶基或噻唑基。

[0125] 术语“卤素”表示氯,溴,氟或碘。

[0126] 术语“药用盐”或“药用酸加成盐”包括与无机和有机酸,如盐酸,硝酸,硫酸,磷酸,柠檬酸,甲酸,富马酸,马来酸,乙酸,琥珀酸,酒石酸,甲磺酸,对苯甲磺酸等的盐。

[0127] 本发明的新的式I化合物及其药用盐可以通过本领域已知的方法制备,例如,通过下述方法制备,所述方法包括

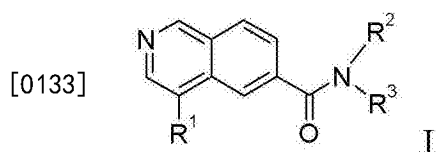
[0128] a) 将式1的化合物



[0130] 与式2的化合物

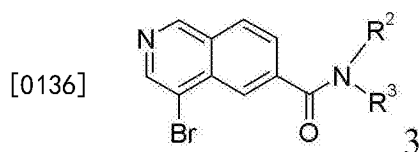


[0132] 反应,得到式I的化合物

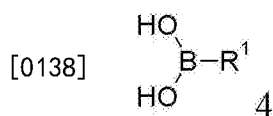


[0134] 并且,如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐,或者

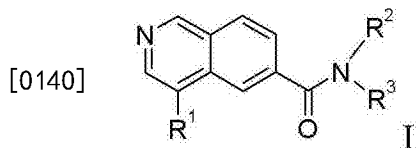
[0135] b) 将式3的化合物



[0137] 与式4的化合物



[0139] 反应,得到式I的化合物

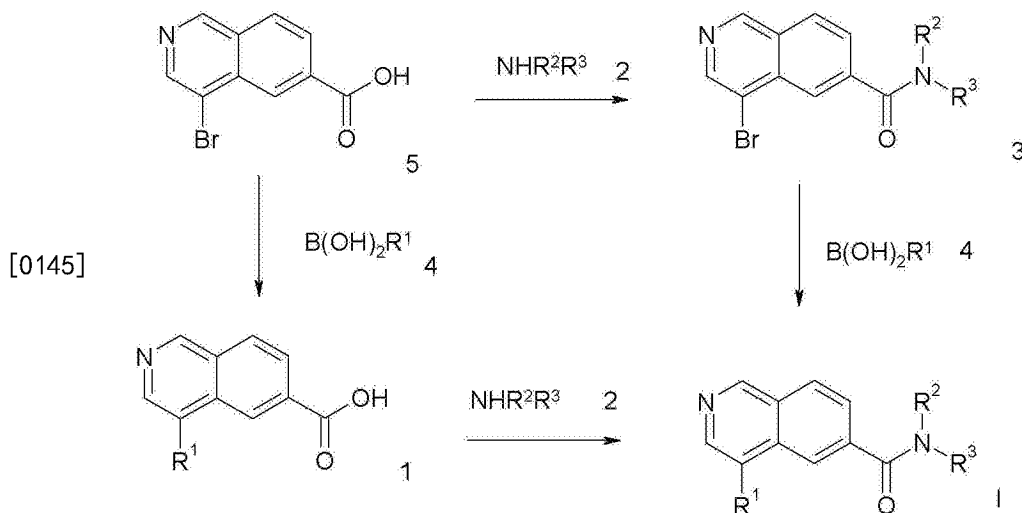


[0141] 并且,如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐,其中取代基是如上所述的。

[0142] 本发明式I的化合物的制备可以以顺序或会聚的合成途径进行。本发明化合物的合成显示在以下方案1中。进行所述反应和纯化产生的产物的技术对于本领域技术人员已知。除非有相反说明,以下方法描述中使用的取代基和标记具有上文中给出的意义。

[0143] 更详细地,可以通过下文给出的方法,通过实施例中给出的方法或通过类似方法制造式I的化合物。各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。反应顺序不限于方案1中显示的顺序,然而,依赖于起始材料和其相应反应性,反应步骤的顺序可以随意改变。起始材料是可商购的或可以通过与下文给出的方法类似的方法,通过说明书引用的参考文献中或实施例中描述的方法,或通过本领域已知的方法制备。

[0144] 方案1



[0146] 将式5的4-溴-异喹啉-6-甲酸,N,N-二异丙基乙胺和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)在二甲基甲酰胺中的混合物在室温搅拌10分钟。加入式2的相应胺并继续搅拌超过两天,获得式3的化合物。

[0147] 此外,向式3的4-溴-异喹啉-6-甲酰胺和式4的硼酸和碳酸铯在二噁烷和水中的悬浮液中,加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)。将混合物在80℃搅拌3小时。通过蒸馏去除溶剂并色谱分离,获得式I的化合物。

[0148] 酰胺键形成反应可以使用批次或通过使用连续方式(流动)反应方案进行。使用订制的、整合流合成和制备型HPLC纯化系统进行连续方式合成。将来自Vapourtec的商品化R4流动反应器模块连接于制备型HPLC纯化系统,所述系统组装有Gilson LH 215自动取样器,两个Gilson 819注射模块,两个Agilent 1100系列泵,一个Agilent 1200系列DADA检测器,两个Varian prep star泵,一个Dionex UV探测器,一个Polymer Laboratory光散射检测器和一个Dionex P-680泵。将试剂和起始材料通过LH 215自动取样器注射在流动反应器试剂

环 (Gilson 819注射模块) 上并且从那里到装有100psi背压调节器 (BPR) 的PFA (全氟烷氧基聚合物) 管反应器圈 (coil) (10mL) 上。为了在其通过流动反应器时限制分散效应和维持反应区内的一致浓度, 在反应部分的前后注射小气泡。流动反应完成后, 将粗制反应混合物直接加载在制备型HPLC注射环上, 进行HPLC纯化。通过LH 215自动取样器收集纯化的化合物。使用来自Dionex的色谱管理系统软件Chromeleon版本6.80控制整个过程。

[0149] 化合物的分离和纯化

[0150] 如果需要, 本文中描述的化合物和中间体的分离和纯化可以通过任意合适的分离或纯化方法进行, 所述方法诸如, 例如, 过滤, 萃取, 结晶, 柱层析, 薄层层析, 厚层层析, 制备型低或高压液相色谱或这些方法的组合。可以通过参考下文的制备和实施例获得适当的分离和离析方法的具体说明。然而, 当然可以使用其它相当的分离或离析方法。可以使用手性HPLC分离式I的手性化合物的外消旋混合物。

[0151] 式I的化合物的盐

[0152] 式I的化合物是碱性的并且可以被转变为相应的酸加成盐。通过用至少化学计量的量的适当酸诸如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸等, 和有机酸诸如乙酸, 丙酸, 乙醇酸, 丙酮酸, 草酸, 苹果酸, 丙二酸, 琥珀酸, 马来酸, 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, 水杨酸等处理实现转变。典型地, 将游离碱溶解在惰性有机溶剂诸如二乙醚, 乙酸乙酯, 氯仿, 乙醇或甲醇等中, 并且将酸加入类似的溶剂中。将温度维持在0°C和50°C之间。产生的盐自发沉淀或可以用较小极性的溶剂带出溶液。

[0153] 式I的碱性化合物的酸加成盐可以通过用至少化学计量当量的适当碱诸如氢氧化钠或氢氧化钾, 碳酸钾, 碳酸氢钠, 氨水等处理转变为相应的游离碱。

[0154] 式I的化合物和其药用加成盐具有有益的药学性质。具体地, 已经发现本发明的化合物具有作为神经源性剂的活性。

[0155] 根据下文给出的测试研究所述化合物。

[0156] 神经发生测定

[0157] 神经干细胞增殖测定

[0158] 小分子的神经源性性质基于通过之前描述的双重smad抑制衍生的人胚胎干细胞衍生的神经干细胞 (NSCs) 的增殖而确定 (Chambers, S.M., 等人, Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling, Nature biotechnology, 2009.27 (3) :p.275-80.)

[0159] 4天的孵育期之后, 通过基于ATP水平的细胞增加 (Promega: CellTiterGlo®) 测量化合物响应。

[0160] 将NSC解冻并扩充3代。在第14天, 将NSC以38 $\mu$ l培养基体积中21' 000个细胞/cm<sup>2</sup>的细胞密度接种入Polyornithin/Laminin包被的384孔板中。

[0161] 细胞接种后4小时, 以2 $\mu$ l的体积添加化合物溶液。将化合物的储液 (水, 5% DMSO) 稀释以获得剂量响应 (11个点, 稀释因子是2), 范围从8 $\mu$ M至8nM。运行对照以不断确定细胞的神经源性性质:

[0162] 阴性 (中性) 对照是细胞培养基 (最终DMSO浓度: 0.25%) .

[0163] 阳性对照是:

[0164] 1. 细胞培养基+100ng/ml FGF2 (最终DMSO浓度: 0.1%)

[0165] 2. 细胞培养基+20ng/ml EGF (最终DMSO浓度:0.1%)

[0166] 3. 细胞培养基+100ng/ml Wnt3a (最终DMSO浓度:0.1%)

[0167] 在37°C, 5% CO<sub>2</sub> 孵育4天之后, 定量每孔的ATP量。ATP浓度与细胞数量成比例。通过使用Promega CellTiterGlo® 试剂盒定量ATP。CellTiterGlo® 试剂含有细胞溶解缓冲液, 热稳定荧光素酶 (UltraGlo™ 重组荧光素酶), 镁和荧光素。荧光素与ATP反应产生氧化荧光素, AMP和光。发光信号与ATP含量成比例。

[0168] 对于各个测定板, 通过采用16个阴性对照孔的平均确定阴性 (中性) 对照值。对于各个化合物, 将神经源性化合物响应计算为 (化合物/阴性对照) \*100。

[0169] 对于各个测试化合物, 确定来自剂量响应曲线的EC<sub>150</sub>值。EC<sub>150</sub>是达到对照 (100%) 的150%活性的化合物浓度。

[0170] 优选的化合物显示在 <2.5 μM 的范围内的EC<sub>150</sub> (μM), 如以下表1所示。

[0171] 药物组合物

[0172] 式I的化合物及其药用盐可以用作药物, 例如药物制剂的形式的药物。所述药物制剂可以口服施用, 例如以片剂, 包衣片剂, 糖衣丸 (dragées), 硬和软明胶胶囊, 溶液, 乳液或混悬剂的形式施用。然而, 施用还可以直肠给药 (例如以栓剂形式), 或肠胃外 (例如注射液的形式) 起作用。

[0173] 式I的化合物及其药用盐可以与药用惰性的、无机或有机赋形剂一起加工用于制备片剂, 包衣片剂, 糖衣药丸和硬明胶胶囊。乳糖, 玉米淀粉或其衍生物, 滑石, 硬脂酸或其盐等可以用作例如用于片剂, 糖衣药丸和硬明胶胶囊的赋形剂。适用于软明胶胶囊的赋形剂有例如植物油, 蜡, 脂肪, 半固体和液体多元醇等。

[0174] 适用于制备溶液和糖浆的赋形剂有例如水, 多元醇, 蔗糖, 转化糖, 葡萄糖等。适用于注射液的赋形剂有例如水, 醇, 多元醇, 甘油, 植物油等。适用于栓剂的赋形剂有例如天然或硬化油, 蜡, 脂肪, 半液体或液体多元醇等。

[0175] 此外, 药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它药学上有价值的物质。

[0176] 剂量可以在宽范围内改变并且当然将适于各个特定案例中的个体需求。通常, 在口服施用的情况中, 约10至1000mg/人的日剂量的式I的化合物应当是合适的, 但是当需要时也可以超过以上上限。

[0177] 根据本发明的组合物的实例有, 但不限于:

[0178] 以常规方式制备以下组合物的片剂:

[0179]

成分	mg/片			
	5	25	100	500
1. 式 I 的化合物	5	25	100	500
2. 乳糖	45	105	30	150
3. 玉米淀粉	15	6	6	60
4. 微晶纤维素	34	30	30	450
5. 硬脂酸镁	1	1	1	1
总计	100	167	167	831

[0180] 制备过程

[0181] 1. 混合成分1、2、3和4并用净化水制粒。

[0182] 2. 在50℃干燥颗粒。

[0183] 3. 将颗粒通过合适的研磨装置。

[0184] 4. 添加成分5并混合三分钟;在合适的压机上压制。

[0185] 制备以下组合物的胶囊:

[0186]

成分	mg/胶囊				
	5	10	25	100	500
1. 式 I 的化合物	5	10	25	100	500
2. 乳糖	159	155	123	148	-
3. 玉米淀粉	25	30	35	40	70

[0187]

4. 滑石	10	5	15	10	25
5. 硬脂酸镁	1	-	2	2	5
总计	200	200	200	300	600

[0188] 制备过程

[0189] 1. 在适当的混合器中混合成分1、2和3达30分钟。

[0190] 2. 添加成分4和5并混合3分钟。

[0191] 3. 装入适当的胶囊。

[0192] 式I的化合物,乳糖和玉米淀粉首先在混合器中混合然后在粉碎机中混合。将混合物送回混合器,向其中加入滑石(和硬脂酸镁)并且充分混合。通过机器将混合物填充到合适的胶囊(例如硬明胶胶囊)中。

[0193] 制备以下组合物的注射液：

[0194]

成分	mg/注射液
式I的化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	足量,调至pH 5.0
注射液用水	调至1.0ml

[0195] 制备过程

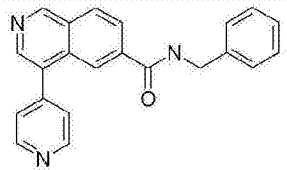
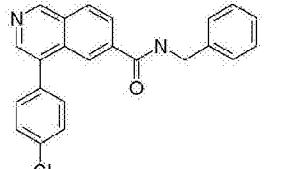
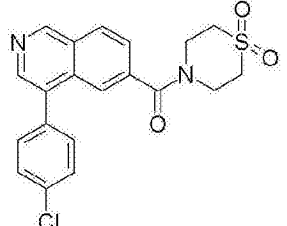
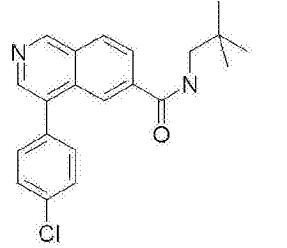
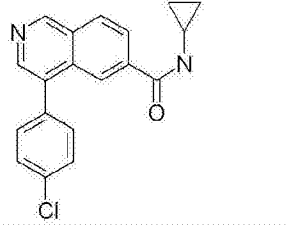
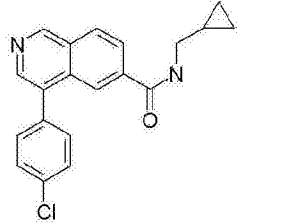
[0196] 将式I的化合物溶解在聚乙二醇400和注射用水的混合物中(逐份)。通过乙酸将pH调至5.0。通过加入剩余量的水将体积调至1.0ml。将溶液过滤,充入小瓶中,使用合适的覆盖并灭菌。

[0197] 表1

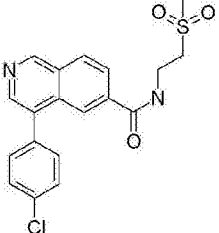
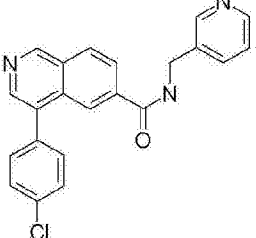
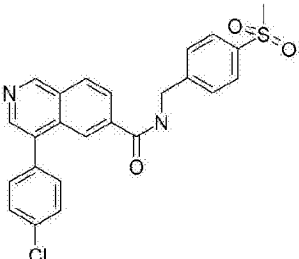
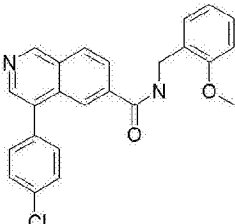
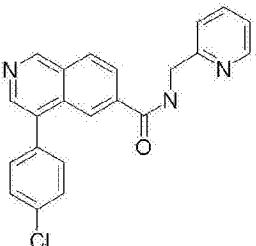
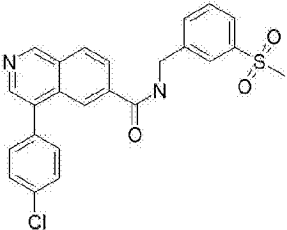
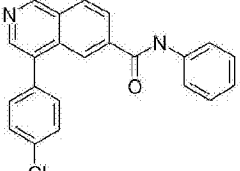
[0198] 新化合物的实例和EC<sub>150</sub>数据列表



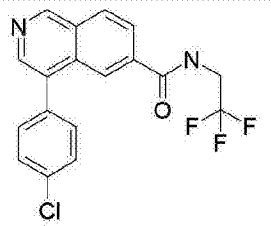
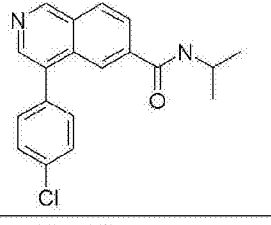
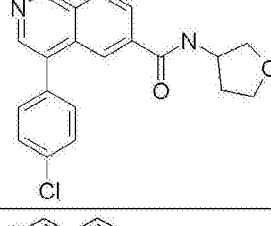
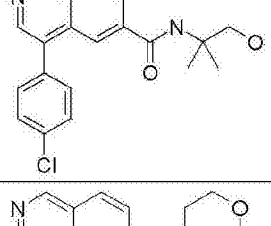
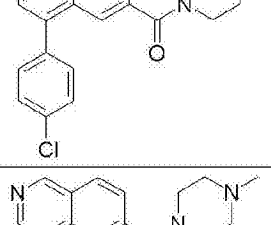
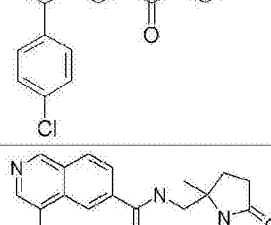
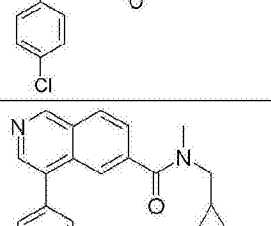
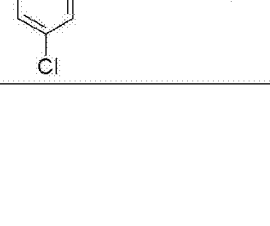
[0199]

实施例	结构	名称	EC <sub>150</sub> ( $\mu$ M)
1		N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺	0.07
2		N-苄基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺	0.09
3		[4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-基]-(1,1-二氧化代-硫代吗啉-4-基)-甲酮	0.16
4		4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-甲酸(2,2-二甲基-丙基)-酰胺	0.19
5		4-(4-氯苯基)-N-环丙基异喹啉-6-甲酰胺	0.03
6		4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)异喹啉-6-甲酰胺	0.19

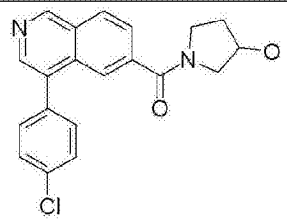
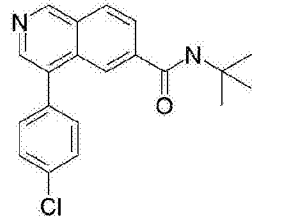
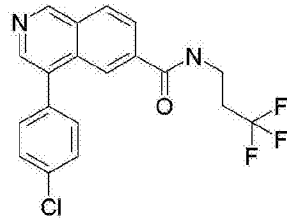
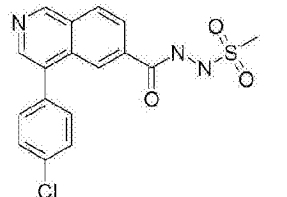
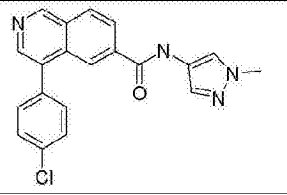
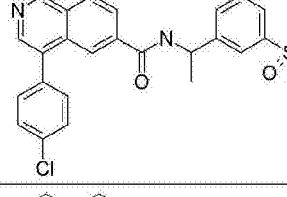
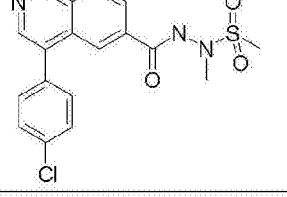
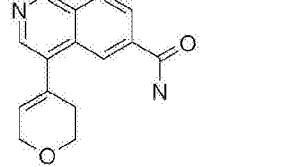
[0200]

7		4-(4-氯苯基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺	0.07
8		4-(4-氯苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺	0.08
9		4-(4-氯苯基)-N-(4-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺	0.85
10		4-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧基苄基)异喹啉-6-甲酰胺	0.09
11		4-(4-氯苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺	0.09
12		4-(4-氯苯基)-N-(3-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺	0.10
13		4-(4-氯苯基)-N-苯基异喹啉-6-甲酰胺	0.71

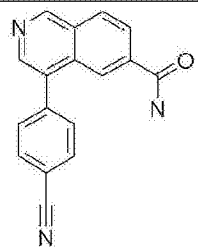
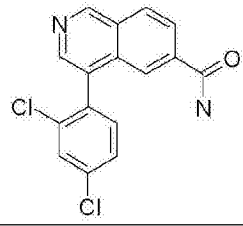
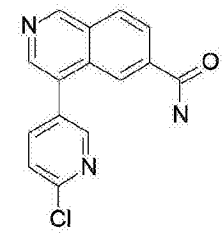
[0201]

14		4-(4-氯苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-6-甲酰胺	0.05
15		4-(4-氯苯基)-N-异丙基异喹啉-6-甲酰胺	0.98
16		4-(4-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)异喹啉-6-甲酰胺	0.76
17		4-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-6-甲酰胺	2.50
18		(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酰胺	0.38
19		(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酰胺	0.11
20		4-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)异喹啉-6-甲酰胺	0.18
21		4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺	0.21

[0202]

22		(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮	0.28
23		N-叔丁基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺	0.73
24		4-(4-氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)异喹啉-6-甲酰胺	0.06
25		N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)甲磺酰肼	0.02
26		4-(4-氯苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)异喹啉-6-甲酰胺	0.32
27		4-(4-氯苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺	0.79
28		N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼	0.39
29		4-(3,6-二氯-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺	0.14

[0203]

30		4-(4-氰基苯基)异喹啉-6-甲酰胺	0.03
31		4-(2,4-二氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺	0.06
32		4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺	0.02

[0204] 表2

[0205] 已知化合物的实例和EC<sub>150</sub>数据列表

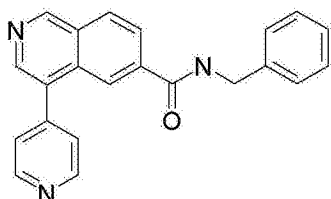
[0206]

33		4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺 CAS 1248555-68-1 WO2010116915	0.01
34		4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-6-甲酰胺 CAS 1248554-05-3 WO2010116915	0.02

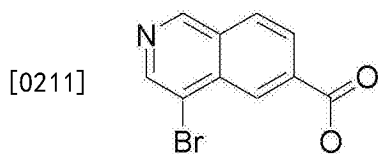
[0207] 实施例1

[0208] N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺

[0209]

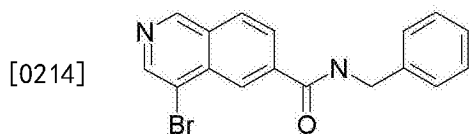


[0210] a) 4-溴异喹啉-6-甲酸



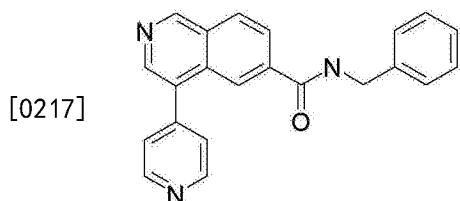
[0212] 将异喹啉-6-甲酸 (CAS106778-43-2, 100mg, 577 $\mu$ mol) 与乙酸 (3ml) 合并 (混合, combine), 得到浅褐色悬浮液。加入N-溴琥珀酰亚胺 (123mg, 693 $\mu$ mol)。将反应混合物加热至90 $^{\circ}$ C, 搅拌2小时并冷却至室温。将固体通过烧结玻璃过滤, 用水 (2x3ml) 和甲醇 (2x3ml) 洗涤并在真空中干燥, 得到标题化合物, 为褐色固体 (49mg, 34%)。MS:m/e = 252.3, 254.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0213] b) N-苄基-4-溴异喹啉-6-甲酰胺



[0215] 将4-溴异喹啉-6-甲酸 (250mg, 992 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺 (156mg, 211 $\mu$ l, 1.21mmol) 和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU, 460mg, 1.21mmol) 在二甲基甲酰胺 (12.5ml) 中的混合物在室温搅拌10分钟。加入苯甲胺 (106mg, 108 $\mu$ l, 992 $\mu$ mol) 并继续搅拌72小时。利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离 (硅胶, 乙酸乙酯/庚烷 = 30:70至100:0), 得到标题化合物, 为黄色固体 (306mg, 90%)。MS:m/e = 341.2, 343.3 [M+H]<sup>+</sup>。

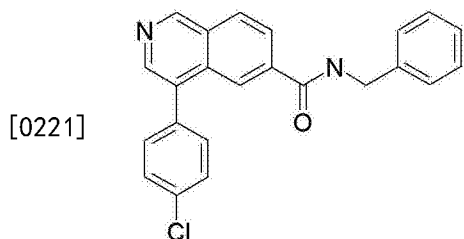
[0216] c) N-苄基-4-(吡啶-4-基)异喹啉-6-甲酰胺



[0218] 向N-苄基-4-溴异喹啉-6-甲酰胺 (150mg, 440 $\mu$ mol) 和吡啶-4-基硼酸 (54.0mg, 440 $\mu$ mol) 和碳酸铯 (158mg, 484 $\mu$ mol) 在二噁烷 (20ml) 和水 (2ml) 中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡 (II) (16.1mg, 22.0 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌3小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离 (硅胶, 乙酸乙酯/庚烷 = 50:50至100:0) 并且与二乙醚/戊烷一起研磨, 得到标题化合物, 为浅褐色固体 (117mg, 78%)。MS:m/e = 340.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0219] 实施例2

[0220] N-苄基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺

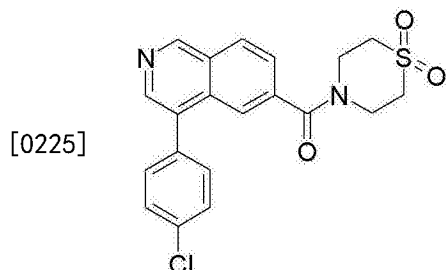


[0222] 向N-苄基-4-溴异喹啉-6-甲酰胺 (150mg, 440 $\mu$ mol) 和4-氯苯基硼酸 (68.7mg, 440 $\mu$

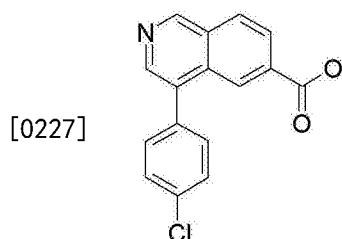
mol) 和碳酸铯 (158mg, 484 $\mu$ mol) 在二噁烷 (20ml) 和水 (2ml) 中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II) (16.1mg, 22.0 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌3小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0)并且与二乙醚/戊烷一起研磨, 得到标题化合物, 为浅褐色固体 (117mg, 71%)。MS:m/e=373.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0223] 实施例3

[0224] 4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-基)-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮

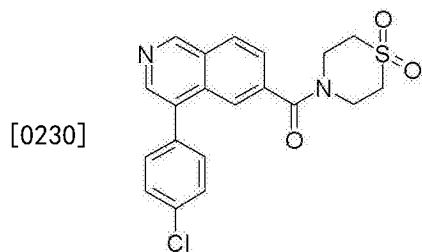


[0226] a) 4-(4-氯-苯基)异喹啉-6-甲酸



[0228] 向4-溴异喹啉-6-甲酸 (1.25g, 4.96mmol) 和4-氯苯基硼酸 (775mg, 4.96mmol) 和碳酸铯 (1.78g, 5.45mmol) 在二噁烷 (35ml) 和水 (3.5ml) 中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II) (181mg, 248 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌4小时。通过蒸馏除去溶剂, 用乙酸乙酯/水 (pH=3-4) 萃取, 并且与二乙醚/戊烷一起研磨, 得到标题化合物, 为灰色固体 (1.23g, 87%)。MS:m/e=282.3[M-H]<sup>-</sup>。

[0229] b) 4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-基)-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-甲酮

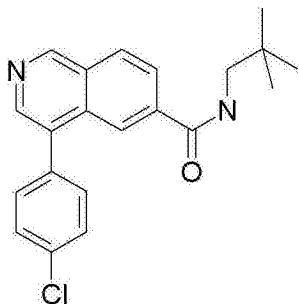


[0231] 将4-(4-氯-苯基)异喹啉-6-甲酸 (70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺 (38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol) 和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N''-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol) 在二甲基甲酰胺 (2ml) 中的混合物在室温搅拌1小时。加入硫代吗啉1,1-二氧化物 (36.7mg, 271 $\mu$ mol) 并继续搅拌过夜。利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0; 然后HPLC, C18反相, 甲醇/水 (0.1% 甲酸) = 30:70至98:2), 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (35mg, 35%)。MS:m/e=401.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0232] 实施例4

[0233] 4-(4-氯-苯基)-异喹啉-6-甲酸(2,2-二甲基-丙基)-酰胺

[0234]

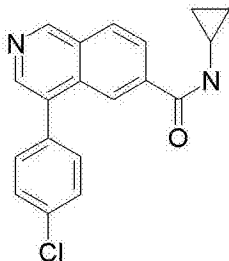


[0235] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺(38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol)在二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物在室温搅拌1小时。加入2,2-二甲基丙-1-胺(21.5mg, 28.5 $\mu$ l, 247 $\mu$ mol)并继续搅拌3小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0; 然后HPLC, C18反相, 甲醇/水(0.1%甲酸)=30:70至98:2), 得到标题化合物, 为灰白色固体(57mg, 66%)。MS:m/e=353.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0236] 实施例5

[0237] 4-(4-氯苯基)-N-环丙基异喹啉-6-甲酰胺

[0238]

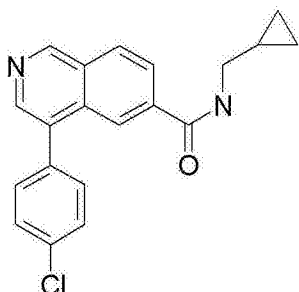


[0239] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺(38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol)在二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物在室温搅拌1小时。加入环丙胺(14.1mg, 17.3 $\mu$ l, 247 $\mu$ mol)并继续搅拌3小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0; 然后HPLC, C18反相, 甲醇/水(0.1%甲酸)=30:70至98:2), 得到标题化合物, 为灰白色固体(45mg, 57%)。MS:m/e=323.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0240] 实施例6

[0241] 4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)异喹啉-6-甲酰胺

[0242]



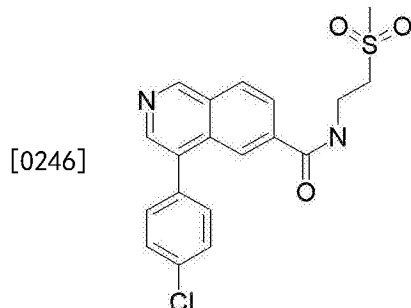
[0243] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺(38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol)在二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物在室温搅拌1小时。加入环丙基甲胺



(17.5mg, 21.1 $\mu$ l, 247 $\mu$ mol) 并继续搅拌过周末。通过蒸馏除去溶剂, 利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离 (HPLC, C18反相, 甲醇/水 (0.1%甲酸) = 30:70至98:2), 得到标题化合物, 为浅褐色固体 (41mg, 49%)。MS:m/e = 337.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0244] 实施例7

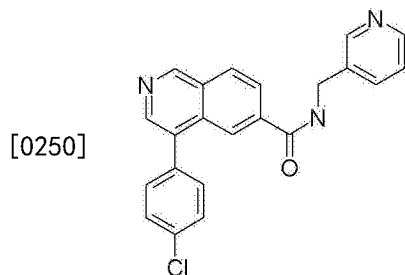
[0245] 4-(4-氯苯基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺



[0247] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸 (70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺 (38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol) 和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol) 在二甲基甲酰胺 (2ml) 中的混合物在室温搅拌1小时。加入2-(甲基磺酰基)-乙胺 (30.4mg, 247 $\mu$ mol) 并继续搅拌过周末。通过蒸馏除去溶剂, 利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离 (HPLC, C18反相, 甲醇/水 (0.1%甲酸) = 30:70至98:2), 得到标题化合物, 为浅褐色固体 (42mg, 44%)。MS:m/e = 389.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0248] 实施例8

[0249] 4-(4-氯苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺

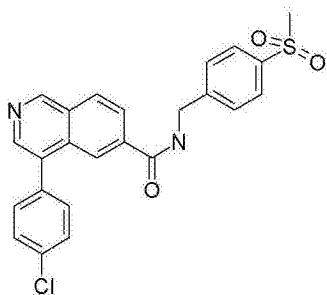


[0251] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸 (70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺 (38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol) 和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol) 在二甲基甲酰胺 (2ml) 中的混合物在室温搅拌1小时。加入吡啶-3-基甲胺 (26.7mg, 25.0 $\mu$ l, 247 $\mu$ mol) 并继续搅拌过夜。通过蒸馏除去溶剂, 利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离 (HPLC, C18反相, 甲醇/水 (0.1%甲酸) = 30:70至98:2), 得到标题化合物, 为浅褐色固体 (52mg, 56%)。MS:m/e = 374.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0252] 实施例9

[0253] 4-(4-氯苯基)-N-(4-(甲基磺酰基)苄基)异喹啉-6-甲酰胺

[0254]

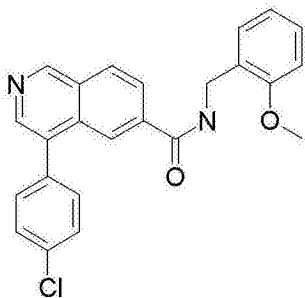


[0255] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(70mg, 247 $\mu$ mol), N,N-二异丙基乙胺(38.9mg, 52.6 $\mu$ l, 301 $\mu$ mol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU, 114mg, 301 $\mu$ mol)在二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物在室温搅拌1小时。加入4-(甲基磺酰基)-苯基)甲胺(45.7mg, 247 $\mu$ mol)并继续搅拌过夜。通过蒸馏除去溶剂,利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离(HPLC, C18反相, 甲醇/水(0.1%甲酸)=30:70至98:2),得到标题化合物,为浅褐色固体(43mg, 39%)。MS:m/e=451.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0256] 实施例10

[0257] 4-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧基苄基)异喹啉-6-甲酰胺

[0258]

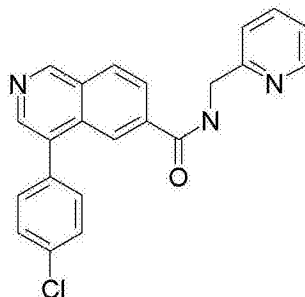


[0259] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺(230 $\mu$ l)中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(10mg, 35.2 $\mu$ mol), O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐(TBTU, 13.6mg, 42.3 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺(13.7mg, 18.5 $\mu$ l, 106 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺(144 $\mu$ l)中的(2-甲氧基苄基)甲胺(106 $\mu$ l)的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液(每种溶液0.250mL)注入反应器样品环(Gilson 819)。然后,将两种试剂流在T型管接头处合并,并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在100 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC(C18反相, 乙腈/水(0.05%甲酸)=2:98至98:2)在线纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(7.6mg, 54%)。MS:m/e=403.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0260] 实施例11

[0261] 4-(4-氯苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)异喹啉-6-甲酰胺

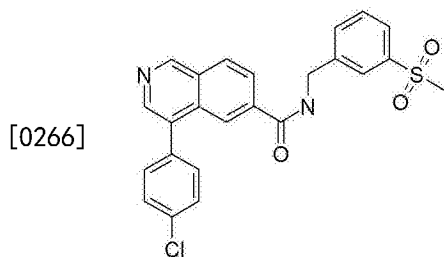
[0262]



[0263] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (10mg, 35.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 13.6mg, 42.3 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (13.7mg, 18.5 $\mu$ l, 106 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的吡啶-2-基甲胺 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05%三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (7.9mg, 56%)。MS:m/e = 374.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0264] 实施例12

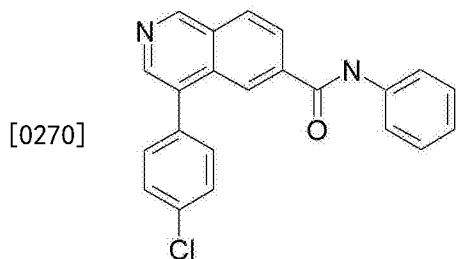
[0265] 4-(4-氯苯基)-N-(3-(甲基磺酰基) 苄基) 异喹啉-6-甲酰胺



[0267] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (10mg, 35.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 13.6mg, 42.3 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (13.7mg, 18.5 $\mu$ l, 106 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的(3-(甲基磺酰基) 苄基) 甲胺 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05%三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (6.3mg, 44%)。MS:m/e = 451.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0268] 实施例13

[0269] 4-(4-氯苯基)-N-苄基异喹啉-6-甲酰胺

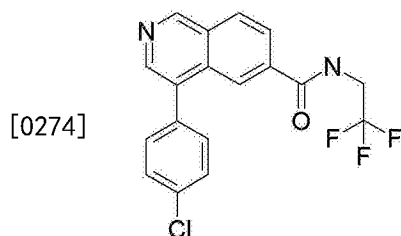


[0271] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的苄胺 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品

环 (Gilson 819)。然后,将两种试剂流在T型管接头处合并,并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120℃加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相,乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化,得到标题化合物,为白色固体 (5.1mg, 36%)。MS:m/e = 359.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0272] 实施例14

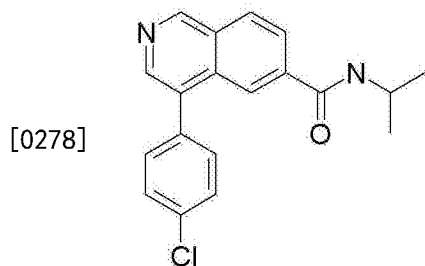
[0273] 4-(4-氯苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异喹啉-6-甲酰胺



[0275] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230μl) 中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2μmol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8μmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8μl, 84.6μmol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144μl) 中的2,2,2-三氟-乙基胺 (106μl) 的二甲基甲酰胺中的0.4M 储液, 42.3μmol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后,将两种试剂流在T型管接头处合并,并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120℃加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相,乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化,得到标题化合物,为白色固体 (5.9mg, 42%)。MS:m/e = 365.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0276] 实施例15

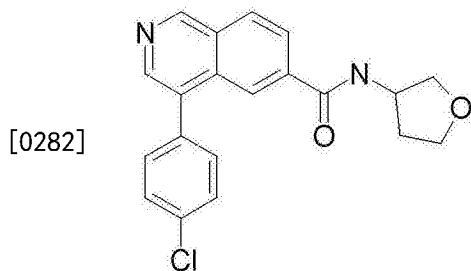
[0277] 4-(4-氯苯基)-N-异丙基异喹啉-6-甲酰胺



[0279] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230μl) 中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2μmol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8μmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8μl, 84.6μmol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144μl) 中的异丙胺 (106μl) 的二甲基甲酰胺中的0.4M 储液, 42.3μmol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后,将两种试剂流在T型管接头处合并,并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120℃加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相,乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化,得到标题化合物,为浅褐色油状物 (3.4mg, 24%)。MS:m/e = 325.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0280] 实施例16

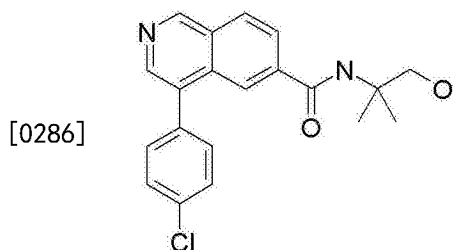
[0281] 4-(4-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)异喹啉-6-甲酰胺



[0283] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的四氢呋喃-3-基胺 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (2.2mg, 16%)。MS:m/e = 353.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0284] 实施例17

[0285] 4-(4-氯苯基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)异喹啉-6-甲酰胺

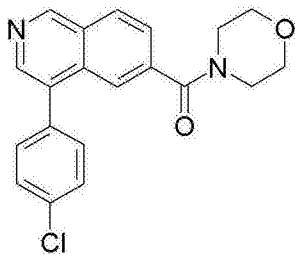


[0287] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的2-氨基-2-甲基-丙-1-醇 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (6.2mg, 44%)。MS:m/e = 355.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0288] 实施例18

[0289] (4-(4-氯苯基)异喹啉-6-基)(吗啉代)甲酮

[0290]

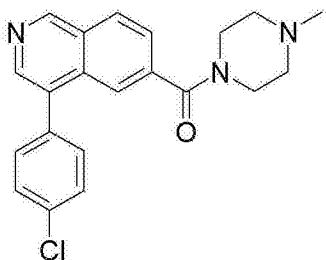


[0291] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的吗啉 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为浅褐色油状物 (6.4mg, 45%)。MS:m/e = 353.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0292] 实施例19

[0293] (4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮

[0294]

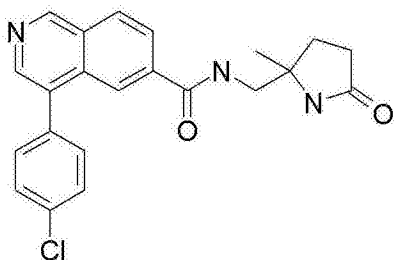


[0295] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的1-甲基-哌嗪 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (6.0mg, 42%)。MS:m/e = 366.5 [M+H]<sup>+</sup>。

[0296] 实施例20

[0297] 4-(4-氯苯基)-N-((2-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)异喹啉-6-甲酰胺

[0298]

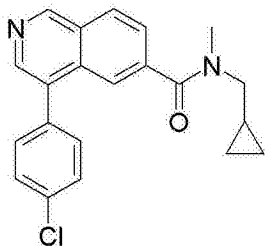


[0299] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的5-氨基甲基-5-甲基-吡咯烷-2-酮 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (4.0mg, 28%)。MS:m/e = 394.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0300] 实施例21

[0301] 4-(4-氯苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基异喹啉-6-甲酰胺

[0302]

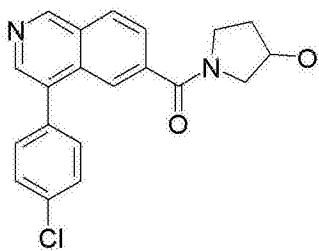


[0303] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的环丙基甲基-甲基-胺 (106 $\mu$ l) 的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物 (2.5mg, 18%)。MS:m/e = 351.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0304] 实施例22

[0305] (4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-基) (3-羟基吡咯烷-1-基) 甲酮

[0306]

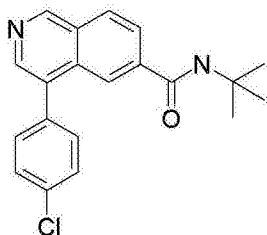


[0307] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺(230 $\mu$ l)中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺(10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺(144 $\mu$ l)中的吡咯烷-3-醇(106 $\mu$ l的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液(每种溶液0.250mL)注入反应器样品环(Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC(C18反相, 乙腈/水(0.05%三乙胺)=2:98至98:2)在线纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体(6.9mg, 49%)。MS:m/e=352.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0308] 实施例23

[0309] N-叔丁基-4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺

[0310]

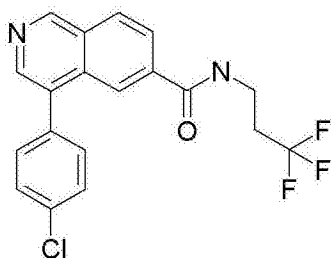


[0311] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺(230 $\mu$ l)中的4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol)和N,N-二异丙基乙胺(10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺(144 $\mu$ l)中的叔丁胺(106 $\mu$ l的在二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液(每种溶液0.250mL)注入反应器样品环(Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC(C18反相, 乙腈/水(0.05%三乙胺)=2:98至98:2)在线纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体(5.3mg, 37%)。MS:m/e=339.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0312] 实施例24

[0313] 4-(4-氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)异喹啉-6-甲酰胺

[0314]

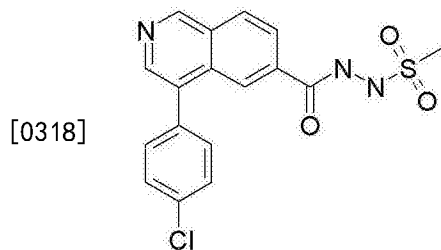




[0315] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的3,3,3-三氟-丙胺 (106 $\mu$ l) 的二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (5.9mg, 42%)。MS:m/e=379.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0316] 实施例25

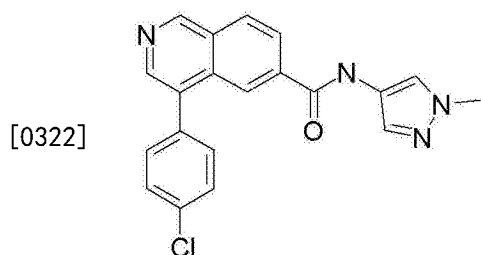
[0317] N'-(4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-羰基) 甲磺酰肼



[0319] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的甲磺酰肼 (106 $\mu$ l) 的二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL) 注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后, 将两种试剂流在T型管接头处合并, 并且将试剂混合物在10ml PFA管式反应器圈中在120 $^{\circ}$ C加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC (C18反相, 乙腈/水 (0.05% 三乙胺) = 2:98至98:2) 在线纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.7mg, 12%)。MS:m/e=376.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0320] 实施例26

[0321] 4-(4-氯苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 异喹啉-6-甲酰胺

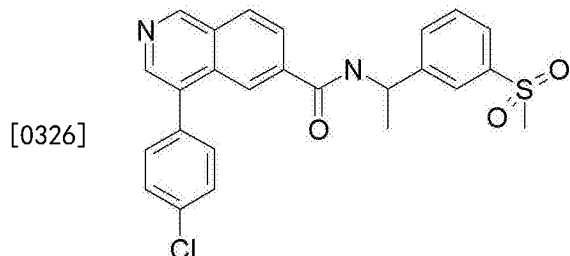


[0323] 在流动中进行合成。试剂溶液A含有在二甲基甲酰胺 (230 $\mu$ l) 中的4-(4-氯苯基) 异喹啉-6-甲酸 (8mg, 28.2 $\mu$ mol), 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 10.9mg, 33.8 $\mu$ mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (10.9mg, 14.8 $\mu$ l, 84.6 $\mu$ mol), 并且试剂溶液B含有在二甲基甲酰胺 (144 $\mu$ l) 中的1-甲基-1H-吡唑-4-基胺 (106 $\mu$ l) 的二甲基甲酰胺中的0.4M储液, 42.3 $\mu$ mol)。通过Gilson LH 215自动取样器将两种试剂溶液 (每种溶液0.250mL)

注入反应器样品环 (Gilson 819)。然后,将两种试剂流在T型管接头处合并,并且将试剂混合物在10ml PFA管反应器圈中在120℃加热5min。将粗产物流通过制备型HPLC(C18反相,乙腈/水(0.05%三乙胺)=2:98至98:2)在线纯化,,得到标题化合物,为白色固体(0.5mg, 4%)。MS:m/e=363.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0324] 实施例27

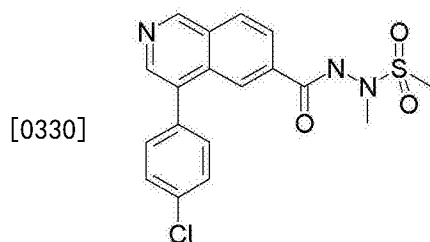
[0325] 4-(4-氯苯基)-N-(1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙基)异喹啉-6-甲酰胺



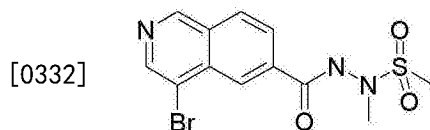
[0327] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(100mg, 352μmol), N,N-二异丙基乙胺(101mg, 137μl, 782μmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU, 164mg, 430μmol)在二甲基甲酰胺(3ml)中的混合物在室温搅拌1小时。加入1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙胺盐酸盐(83.1mg, 352μmol)并继续搅拌过夜。通过蒸馏除去溶剂,利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离(HPLC, C18反相, 甲醇/水(0.1%甲酸)=30:70至98:2),得到标题化合物,为灰白色固体(78mg, 48%)。MS:m/e=465.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0328] 实施例28

[0329] N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼

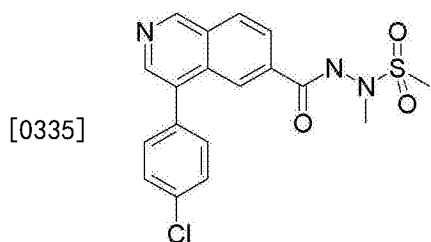


[0331] a) N'-(4-溴异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼



[0333] 将4-溴异喹啉-6-甲酸(300mg, 1.19mmol), N,N-二异丙基乙胺(341mg, 461μl, 2.64mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU, 552mg, 1.45mmol)在二甲基甲酰胺(4ml)中的混合物在室温搅拌1小时。加入甲磺酸-1-甲基酰肼(148mg, 1.19mmol)并继续搅拌2小时。利用水/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0),得到标题化合物,为灰白色固体113mg, 21%)。MS:m/e=358.1, 360.3[M+H]<sup>+</sup>。

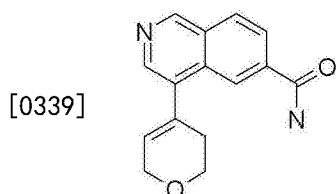
[0334] b) N'-(4-(4-氯苯基)异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼



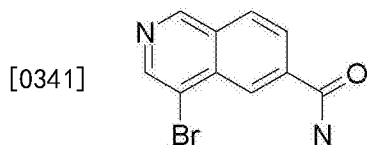
[0336] 向N'-(4-溴异喹啉-6-羰基)-N-甲基甲磺酰肼(100mg, 223 $\mu$ mol)和4-氯苯基硼酸(34.9mg, 223 $\mu$ mol)和碳酸铯(80.0mg, 246 $\mu$ mol)在二噁烷(10ml)和水(1ml)中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(8.17mg, 11.2 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌15小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0)并且与二乙醚/戊烷一起研磨, 得到标题化合物, 为灰白色固体(47mg, 54%)。MS:m/e=390.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0337] 实施例29

[0338] 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺

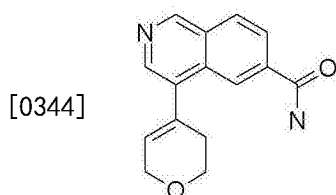


[0340] a) 4-溴异喹啉-6-甲酰胺



[0342] 将4-溴异喹啉-6-甲酸(500mg, 1.98mmol), 1,1'-羰基二咪唑(354mg, 2.18mmol)在二氯甲烷(20ml)中的混合物在室温搅拌30分钟。通过蒸馏除去溶剂并将剩余物溶解在二噁烷(20ml)中。加入氯化铵(531mg, 9.92mmol)和三乙胺(1.00g, 1.37ml, 9.92mmol)并继续搅拌过夜。用水/乙酸乙酯萃取并与二乙醚/乙酸乙酯一起研磨, 得到标题化合物, 为灰白色固体(304mg, 61%)。MS:m/e=251, 2, 253.2[M+H]<sup>+</sup>。

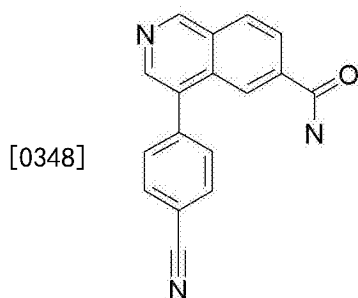
[0343] b) 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)异喹啉-6-甲酰胺



[0345] 向4-溴异喹啉-6-甲酰胺(100mg, 398 $\mu$ mol)和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(83.7mg, 398 $\mu$ mol)和碳酸铯(143mg, 438 $\mu$ mol)在二噁烷(3ml)和水(0.75ml)中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(14.6mg, 19.9 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0), 得到标题化合物, 为浅褐色固体(75mg, 74%)。MS:m/e=255.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0346] 实施例30

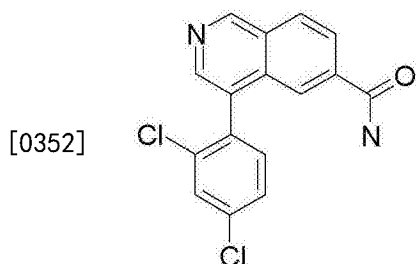
[0347] 4-(4-氰基苯基)异喹啉-6-甲酰胺



[0349] 向4-溴异喹啉-6-甲酰胺 (50.0mg, 199 $\mu$ mol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 苄腈 (45.6mg, 199 $\mu$ mol) 和碳酸铯 (71.4mg, 219 $\mu$ mol) 在二噁烷 (10ml) 和水 (1ml) 中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡 (II) (7.29mg, 9.96 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌2小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (52mg, 96%)。MS:m/e=274.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0350] 实施例31

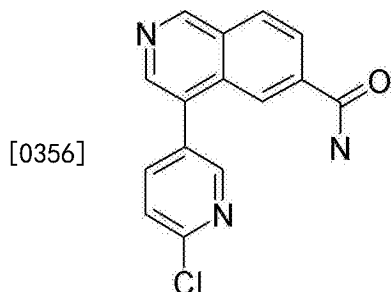
[0351] 4-(2,4-二氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺



[0353] 向4-溴异喹啉-6-甲酰胺 (50.0mg, 199 $\mu$ mol) 和2,4-二氯苯基硼酸 (38.0mg, 199 $\mu$ mol) 和碳酸铯 (71.4mg, 219 $\mu$ mol) 在二噁烷 (10ml) 和水 (1ml) 中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡 (II) (7.29mg, 9.96 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌2小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (62mg, 98%)。MS:m/e=317.3, 319.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0354] 实施例32

[0355] 4-(6-氯吡啶-3-基)异喹啉-6-甲酰胺

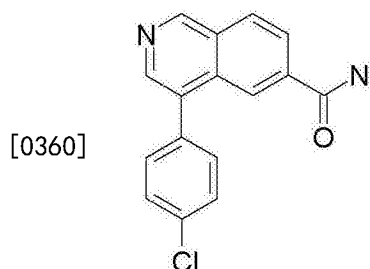


[0357] 向4-溴异喹啉-6-甲酰胺 (50.0mg, 199 $\mu$ mol), 6-氯吡啶-3-基硼酸 (31.3mg, 199 $\mu$ mol) 和碳酸铯 (71.4mg, 219 $\mu$ mol) 在二噁烷 (10ml) 和水 (1ml) 中的悬浮液中加入双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡 (II) (7.29mg, 9.96 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌2小时。通过蒸馏除

去溶剂并且进行色谱分离(硅胶,乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0),得到标题化合物,为灰白色固体(44mg,67%)。MS:m/e=284.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0358] 实施例33

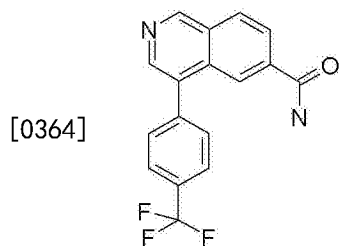
[0359] 4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酰胺(CAS 1248555-68-1)



[0361] 将4-(4-氯苯基)异喹啉-6-甲酸(100mg,352 $\mu$ mol)和1,1'-羰基二咪唑(62.9mg,388 $\mu$ mol)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温搅拌30分钟。加入在甲醇中的氨溶液(55.4 $\mu$ l,388 $\mu$ mol)并继续搅拌过夜。用水(pH14)/乙酸乙酯萃取并进行色谱分离(硅胶,乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0)并且与二乙醚/戊烷一起研磨,得到标题化合物,为灰白色固体(45mg,45%)。MS:m/e=283.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0362] 实施例34

[0363] 4-(4-(三氟甲基)苯基)异喹啉-6-甲酰胺(CAS1248554-05-3)



[0365] 向4-溴异喹啉-6-甲酰胺(60mg,239 $\mu$ mol),4-(三氟甲基)苯基硼酸(45.4mg,239 $\mu$ mol)和碳酸铯(85.6mg,263 $\mu$ mol)在二噁烷(9ml)和水(0.9ml)中的悬浮液加入双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)(8.74mg,11.9 $\mu$ mol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌2小时。通过蒸馏除去溶剂并且进行色谱分离(硅胶,乙酸乙酯/庚烷=50:50至100:0),得到标题化合物,为灰白色固体(62mg,82%)。MS:m/e=317.4[M+H]<sup>+</sup>。