



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106795138 B

(45)授权公告日 2020.04.14

(21)申请号 201580053558.9

(22)申请日 2015.10.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106795138 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(66)本国优先权数据

PCT/CN2014/090063 2014.10.31 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/074774 2015.10.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/066597 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 汉斯·P·梅尔基

赖纳·E·马丁

亚历山大·V·迈韦格 谭雪菲

(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)

C07D 401/04(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 5/38(2006.01)

(56)对比文件

WO 2009135651 A1,2009.11.12,

WO 2014139981 A1,2014.09.18,

WO 2013166015 A1,2013.11.07,

审查员 马晓婧

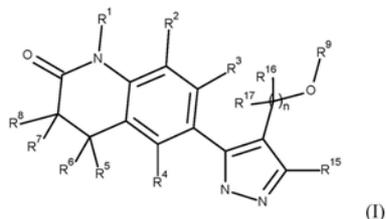
权利要求书2页 说明书43页

(54)发明名称

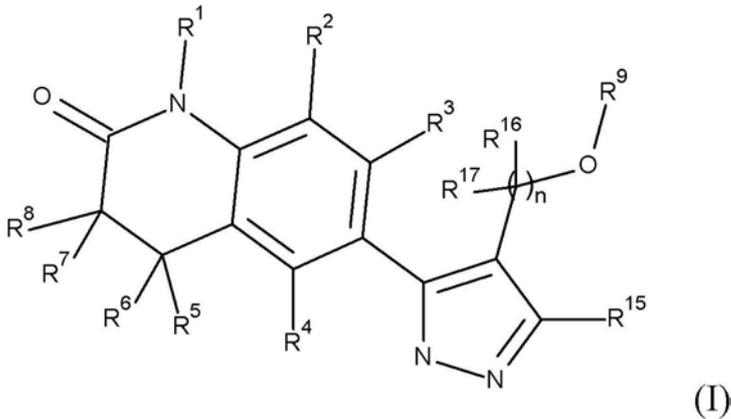
新型二氢喹啉吡唑基化合物

(57)摘要

本发明提供具有通式(I)的新化合物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和n是如本文中所述的,包含所述化合物的组合物以及使用所述化合物的方法。



1. 式 (I) 的化合物



其中

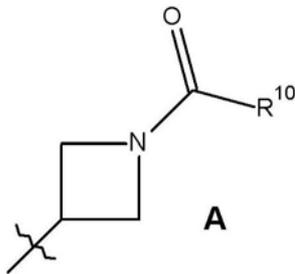
R^1 是 C_{1-7} 烷基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是H；

R^2 和 R^3 是H；

R^4 是H或卤素；

R^9 是 C_{1-7} 烷硫基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基磺酰基、 C_{1-7} 烷基、取代的芳基、取代的芳基 C_{1-7} 烷基、或基团A，其中取代的芳基和取代的芳基 C_{1-7} 烷基被一至三个选自以下各项的取代基取代： C_{1-7} 烷基、卤素、氰基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷硫基和 C_{1-7} 烷基磺酰基；



R^{10} 是被一个 C_{1-7} 烷基取代的吡唑基或被一个卤素取代的吡啶基；

R^{15} 是H；

R^{16} 和 R^{17} 是H；

n是零或1；

及其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^4 是H。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物，其中n是0。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物，其中 R^9 是被一至三个选自以下各项的取代基取代的芳基： C_{1-7} 烷基、卤素、氰基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷硫基和 C_{1-7} 烷基磺酰基。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其选自：

4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈；

6-[4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮；

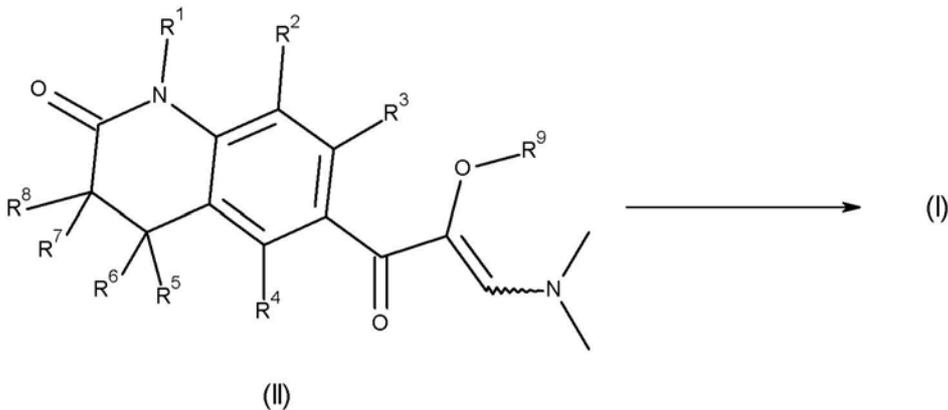
3-甲氧基-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈；

3-氯-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈；

2-氟-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈；

- 2-氯-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈；
 6-[4-(3-氯苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 1-甲基-6-[4-(4-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 1-甲基-6-[4-(3-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 1-甲基-6-[4-(3-甲基磺酰基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 1-甲基-6-[4-(4-甲基磺酰基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 1-甲基-6-[4-(2-甲硫基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 (外消旋)-1-甲基-6-[4-(1-甲硫基丙-2-基氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 1-甲基-6-[4-(2-甲基磺酰基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 6-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮；
 及其药用盐。

6. 制备根据权利要求1至5中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括在水合肼的存在下式(II)的化合物的反应;



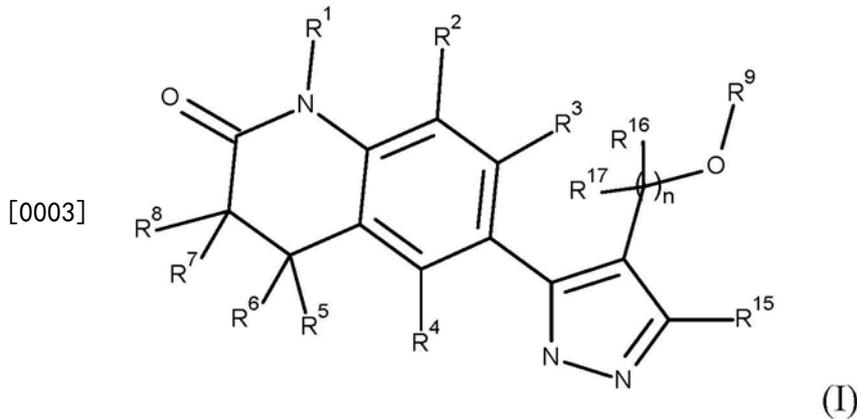
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 如权利要求1至5中任一项所限定并且n是零。

7. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。
 8. 药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至5中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。
 9. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮症和库欣综合征。
 10. 根据权利要求1至5中任一项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、原发性醛固酮症和库欣综合征。

新型二氢喹啉吡唑基化合物

[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,并特别地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] 本发明提供新的式(I)的化合物

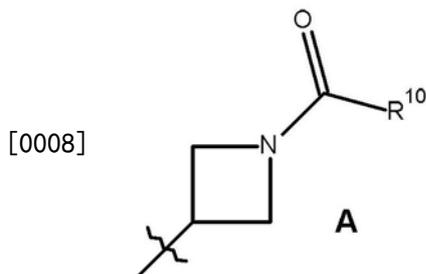


[0004] 其中

[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 是烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、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、取代的杂芳基烷基或基团A,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以下各项的取代基取代: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；



[0009] R^{10} 是吡唑基、取代的吡唑基、吡啶基或取代的吡啶基,其中取代的吡唑基和取代的吡啶基被一至三个选自以下各项的取代基取代:烷基、卤素、卤代烷基、环烷基和卤代环烷基；

[0010] R^{15} 是H、烷基、卤代烷基、环烷基或卤代环烷基；

[0011] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自H、烷基和环烷基；

[0012] n是零或1；

[0013] 及其药用盐。

[0014] 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。

[0015] 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。醛固酮注入到危及肾的安全的大鼠(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关键性包含于肾小球炎中。类似地,醛固酮显示为增加炎性细胞因子如白细胞介素IL-1 β 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。

[0016] 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。

[0017] 近临床前研究凸显了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(高血管紧张素II暴露;高盐分 and 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。

[0018] 向患有原发性醛固酮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的CYP11B2抑制剂。

[0019] 根据式(I)的本发明的化合物是CYPB11B2的有效抑制剂,并且呈现提高的对CYP11B2(与CYP11B1相比)的选择性以及提高的代谢稳定性。

[0020] 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,原发性醛固酮症和库欣综合征。

[0021] 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。

[0022] 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。

[0023] 术语“烷硫基”表示式 $R'-S-$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷硫基的实例是这样的基团,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。特别的烷硫基是其中 R' 是甲基的基团。

[0024] 术语“烷硫基烷基”是指这样的烷基,其中所述烷基的一个氢原子被烷硫基代替。烷硫基烷基的特别的实例是甲硫基乙基和甲硫基丙基。

[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这样的基团,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。特别的烷基磺酰基是其中 R' 是甲基的基团。

[0026] 术语“烷基磺酰基烷基”是指这样的烷基,其中所述烷基的一个氢原子被烷基磺酰基代替。烷硫基烷基的特别的实例是甲基磺酰基乙基。

[0027] 术语“芳基”表示包含6至10个碳环原子的一价的芳族的碳环的单环的或二环的环体系。芳基部分的实例包括苯基和萘基。特别的芳基是苯基。

[0028] 术语“芳基烷基”表示这样的烷基,其中该烷基的氢原子中的一个已被芳基替代。特别的芳基烷基是苯基甲基。

[0029] 术语“氰基”表示 $-C\equiv N$ 基团。

[0030] 术语“环烷基”表示3至10个环碳原子的一价饱和单环烃基。在特别的实施方案中,环烷基表示3至8个环碳原子的一价饱和单环烃基。环烷基的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。特别的环烷基是环丙基。

[0031] 术语“卤代烷氧基”表示烷氧基,其中所述烷氧基的氢原子中的至少一个被相同或不同的卤素原子替代。术语“全卤代烷氧基”表示这样的烷氧基,其中所述烷氧基的所有氢原子都已经被相同或不同的卤素原子替代。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。

[0032] 术语“卤代烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已被相同或不同的卤素原子替代。术语“全卤代烷基”表示这样的烷基,其中所述烷基的所有氢原子都已经被相同或不同的卤素原子替代。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。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 术语“卤代环烷基”表示环烷基,其中所述环烷基的氢原子中的至少一个已被相同或不同的卤素原子(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。

[0036] 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。

[0037] 术语“杂芳基”表示5至12个环原子的一价芳族杂环单-或双环体系,所述5至12个环原子包含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、氮杂萘基、二氮杂萘基、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、苯并异噻唑基、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、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、异噁唑基。特别的杂芳基是吡唑基。

[0038] 术语“杂芳基烷基”表示这样的烷基,其中该烷基的氢原子中的一个已被芳基替代。特别的杂芳基烷基是杂芳基甲基。

[0039] 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。

[0040] “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。

[0041] 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)。

[0042] 缩写 μM 表示微摩尔浓度并等同于标记 μM 。

[0043] 本发明化合物还可以在构成该化合物的原子中的一个或多个处含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明还包括本发明的同位素标记的变体,其与本文中所述的那些相同,但事实在于一个或多个原子被其原子质量或质量数与对于该原子通常在自然中发现的主要原子质量或质量数不同的原子代替。所说明的任何特别的原子或元素的所有同位素均预期在本发明化合物及其用途的范围内。可以结合于本发明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 ^2H (“D”), ^3H (“T”), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 或 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测试。氚化(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素由于其易于制备和检测而有用。用较重同位素如氘(即, ^2H)的进一步取代可以获得某些治疗上的优点,其产生自更大的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或减少的剂量要求),并因此在某些情况下可能是优选的。正电子发射同位素如 ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层摄影(PET)研究以检查底物受体占有率。本发明的同位素标记的化合物一般可以通过按照与以下本文中在方案中和/或实施例中公开的那些类似的程序,通过将非同位素标记的试剂用同位素标记的试剂替换而制备。特别地,其中一个或多个H原子已经被 ^2H 原子代替的式(I)化合物也是本发明的实施方案。

[0044] 式(I)化合物可以含有几个非对称中心,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。

[0045] 按照Cahn-Ingold-Prelog规则,不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0046] 此外本发明的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。

[0047] 此外本发明的特别实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物,其中 R^1 是烷基。

[0048] 本发明的一个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^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是H。

[0049] 本发明的另一个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^2 和 R^3 是H。

[0050] 此外本发明的一个实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中 R^4 是H或卤素。

[0051] 本发明的一个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^4 是H。

[0052] 本发明的另一个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^{15} 是H。

[0053] 此外本发明的一个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^{16} 和 R^{17} 是H。

[0054] 本发明的另一个实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中n是0。

[0055] 本发明的另一个特别的实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中来

自R⁹的杂芳基是烷硫基烷基、烷基磺酰基烷基、取代的芳基、取代的芳基烷基或基团A,其中取代的芳基和取代的芳基烷基被一至三个选自以下各项的取代基取代:烷基、卤素、氰基、烷氧基、烷硫基和烷基磺酰基。

[0056] 本发明的另一个实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁹是被一至三个选自以下各项的取代基取代的芳基:烷基、卤素、氰基、烷氧基、烷硫基和烷基磺酰基。

[0057] 本发明的一个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R¹²是被烷基取代的吡唑基。

[0058] 如本文中所述的式(I)的化合物的特别的实例选自:

[0059] 4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈;

[0060] 6-[4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0061] 3-甲氧基-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈;

[0062] 3-氯-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈;

[0063] 2-氟-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈;

[0064] 2-氯-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈;

[0065] 6-[4-(3-氯苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0066] 1-甲基-6-[4-(4-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0067] 1-甲基-6-[4-(3-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0068] 1-甲基-6-[4-(3-甲磺酰基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0069] 1-甲基-6-[4-(4-甲磺酰基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0070] 1-甲基-6-[4-(2-甲硫基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0071] (外消旋)-1-甲基-6-[4-(1-甲硫基丙-2-基氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0072] 1-甲基-6-[4-(2-甲磺酰基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0073] 6-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0074] 6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0075] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮;

[0076] 及其药用盐。

[0077] 本文所述的式(I)的化合物的制备方法是本发明的一个目的。

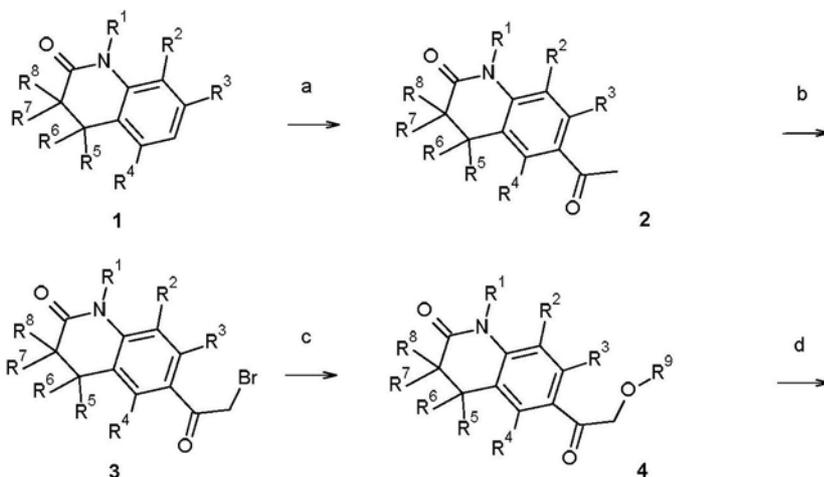
[0078] 本发明式(I)化合物的制备可以按顺序或会聚成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技术是本领域技术人员已知的。假如在反应过程中产生对映体或非对映异构体的混合物,则这些对映体或非对映异构体可以通过本文所述的方法或本领域技术人员已知的方法如例如手性色谱或结晶来分离。以下方法描述中使用的取代基和符号具有本文中给出的含义。

[0079] 以下缩写用于本文中:

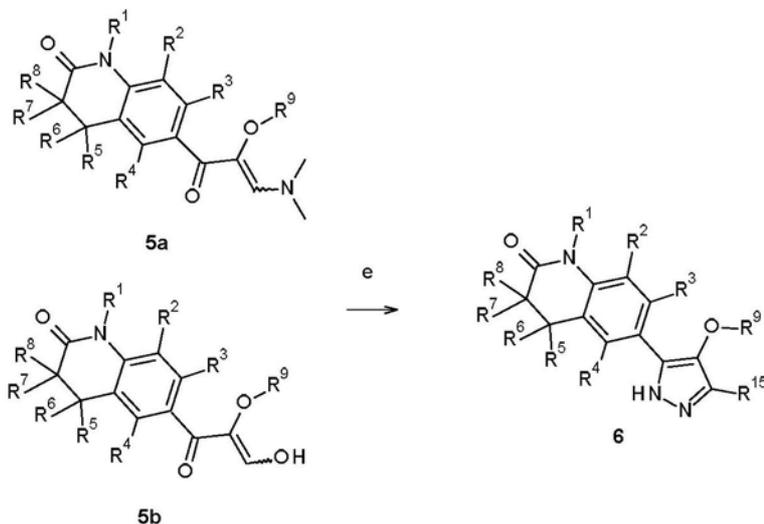
[0080] AcOH=乙酸,BOC=叔丁基氧基羰基,BuLi=丁基锂,CDI=1,1-羰基二咪唑,DCM=

二氯甲烷, DBU=2,3,4,6,7,8,9,10-八氢-嘧啶并[1,2-a]氮杂草, DCE=1,2-二氯乙烷, DIBALH=二异丁基氢化锂, 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, Et₂O=二乙醚, Et₃N=三乙胺, eq=当量, HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐, HPLC=高效液相色谱, HOBT=1-羟基苯并-三唑, Huenig's碱=iPr₂NEt=N-乙基二异丙胺, IPC=工序间控制, LAH=氢化铝锂, LDA=二异丙基氨基锂, LiBH₄=硼氢化锂, MeOH=甲醇, NaBH₃CN, 氰基硼氢化钠, NaBH₄=硼氢化钠, NaI=碘化钠, Red-Al=氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠, RT=室温, TBDMSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯, TFA=三氟乙酸, THF=四氢呋喃, quant=定量。

[0081] 方案1



[0082]

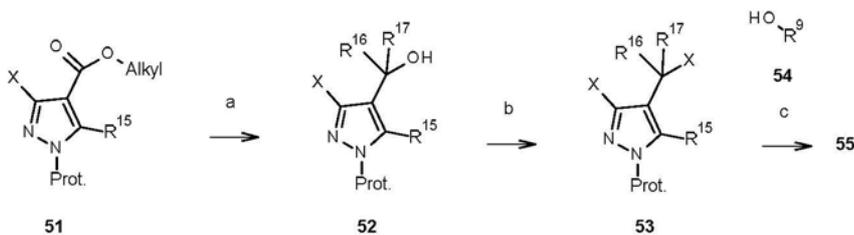


R⁹ 是芳基或杂芳基

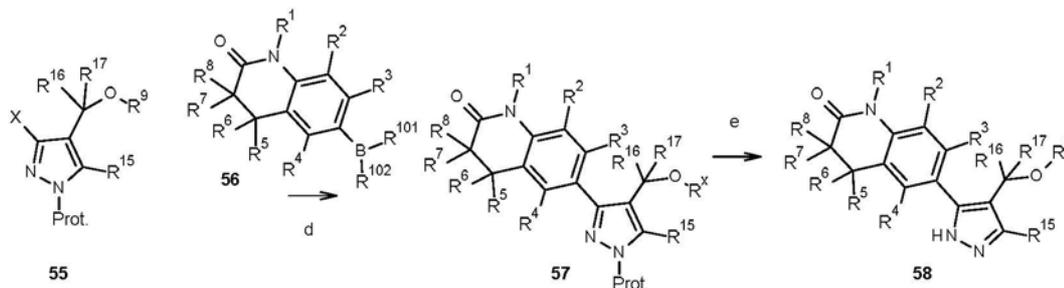
[0083] 可以由二氢-喹啉-酮化合物1(本领域中已知的或如方案5和6中所述制备)通过Friedel-Crafts烷基化(例如通过在溶剂如二硫化碳中在室温至回流用乙酰氯、氯化铝处理)制备乙酰基化合物2(方案1)(步骤a)。随后在CH₃-CO部分的卤化(例如通过在二氯甲烷中在室温与三甲基苯基三溴化铵反应)提供溴-甲基化合物3(步骤b)。溴-甲基化合物3与合

适的羟基-芳基或羟基-杂芳基化合物在碱如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或氢氧化钠存在下在溶剂如四氢呋喃、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)中在室温至约100℃的温度的反应提供(杂)-芳基氧基酮4(步骤c)。(杂)-芳基氧基酮4与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺在N,N-二甲基甲酰胺中在约50℃至约180℃的温度(优选在微波加热下)反应从而形成二甲基氨基加合物5a或与甲酸烷基酯和碱如烷基化钠在醇溶剂中在约0℃至室温的温度反应从而提供羟基-烯化合物5b(步骤d)。二甲基氨基加合物5a或羟基-烯化合物5b与水合肼在酸如例如盐酸水溶液存在下在溶剂如四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇或其混合物中在升高的温度(例如约50℃至溶剂的回流温度)反应从而形成吡唑化合物6(步骤e)。

[0084] 方案2



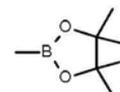
[0085]



Prot. = 保护基

X 是卤素或 OSO₂ 烷基芳基

R₁₀₁ 和 R₁₀₂ 都是 OH 或例如与它们所连接的硼原子一起形成

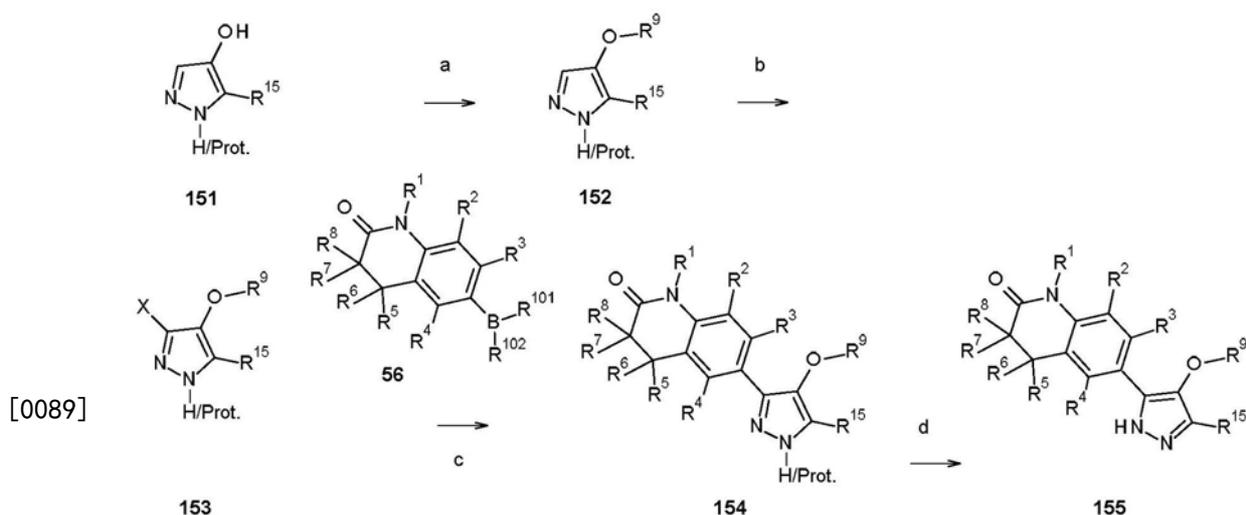


[0086] 带有合适保护基如例如甲氧基苄基、四氢吡喃基、(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基甲氧基的卤代-吡唑酯化合物51(方案2)可以被还原为相应的伯醇52(R¹⁶、R¹⁷=H),例如通过使用二异丁基氢化铝锂在溶剂如四氢呋喃中在约-78℃至室温的温度范围内。备选地,卤代-吡唑酯化合物51可以通过以下反应序列转变成仲醇或叔醇52:i)皂化;ii)转变为甲氧基-N-甲基-酰胺(Weinreb酰胺);iii)通过与格氏试剂R¹⁶MgX或锂试剂R¹⁶Li在溶剂如THF中在-78℃至室温的温度范围内反应转换为酮;iv)利用二异丁基氢化铝锂或利用硼氢化钠还原或者与格氏试剂R¹⁷MgX或锂试剂R¹⁷Li在溶剂如THF中在-78℃至室温的温度范围内反应(步骤a)。

[0087] 卤代烷基化合物53可以通过如下将OH转变为例如氯或溴官能团从羟基-烷基化合物52获得:例如,通过用亚硫酸氯或三溴化磷在溶剂如DCM中在约室温处理,通过与甲磺酰氯、Et₃N或2,4,6-三甲基吡啶、DCM或DMF,以及任选地LiCl反应或通过与三苯基膦/CCl₄在CH₃CN中反应,两个程序都优选在0℃至室温进行(步骤b)。卤代-烷基衍生物53与OH-取代的化合物54在碱如氢氧化钠或叔丁醇钠或叔丁醇钾存在下,在溶剂如DMF或THF中,优选在0℃至

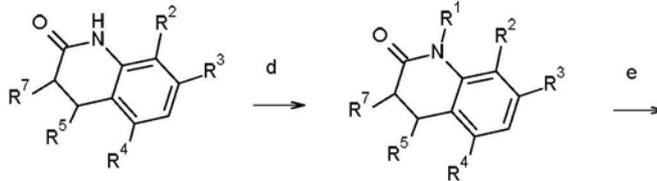
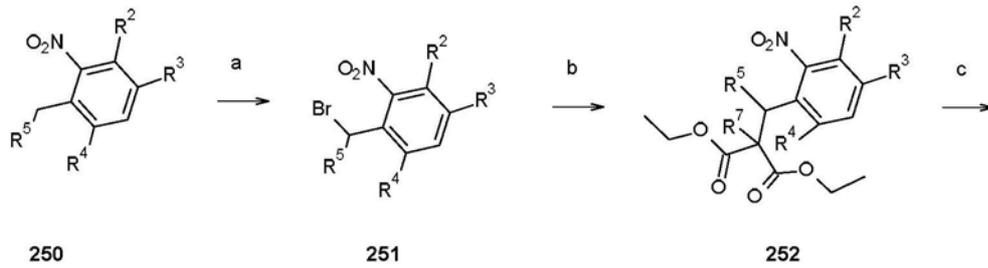
约80°C的温度范围反应,提供醚连接的卤代-吡唑化合物55(步骤c)。醚或胺连接的卤代-吡唑化合物55与硼酸或酯化合物56(本领域已知的或如方案5和6中所述制备的)的缩合可以使用Suzuki条件进行,例如在催化剂,如三-邻甲苯基膦/乙酸钯(II)、四-(三苯基膦)-钯、二(三苯基膦)氯化钯(II)或二氯[1,1'-二(二苯基膦)-二茂铁]钯(II)(任选地以二氯甲烷配合物(1:1)的形式)存在下,并且在碱,如含水或非水磷酸钾、钠或钾碳酸盐存在下,在溶剂如二甲亚砜、甲苯、乙醇、二噁烷、四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中,并且在惰性气氛如氩气或氮气中,在优选室温至约130°C的温度范围内,得到吡唑57(步骤d)。然后吡唑57中的保护基的除去得到吡唑58(例如,在微波条件下在大约100°C的温度用三氟乙酸的处理可以用于除去对甲氧基-苄基保护基,在MeOH中在大约室温利用在二噁烷中的4M HCl的处理可以用于除去THP保护基)(步骤e)。

[0088] 方案4

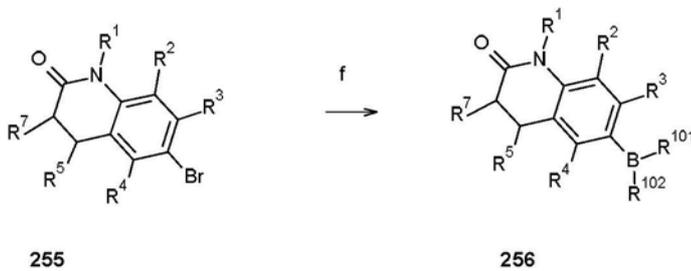


[0090] 任选带有保护基的氧基烷基吡唑152(方案4)可以通过以下方式自吡唑151制备:在溶剂如DMF中,在碱如氢氧化钠和任选的催化剂如四丁基碘化铵存在下,优选在0°C至室温,与烷基-卤化物或芳烷基-卤化物反应(步骤a)。卤化,例如氧基烷基吡唑152的碘化(例如使用N-碘代琥珀酰亚胺,在溶剂如DMF中,在升高的温度(最高达100°C)提供卤代-吡唑153(步骤b)。卤代-吡唑153与硼酸或酯化合物56的缩合可以使用如已经在方案2中描述的Suzuki条件进行(步骤c)。然后任选的去除保护基,产生氧基烷基吡唑155(步骤d)。

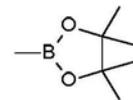
[0091] 方案5



[0095]

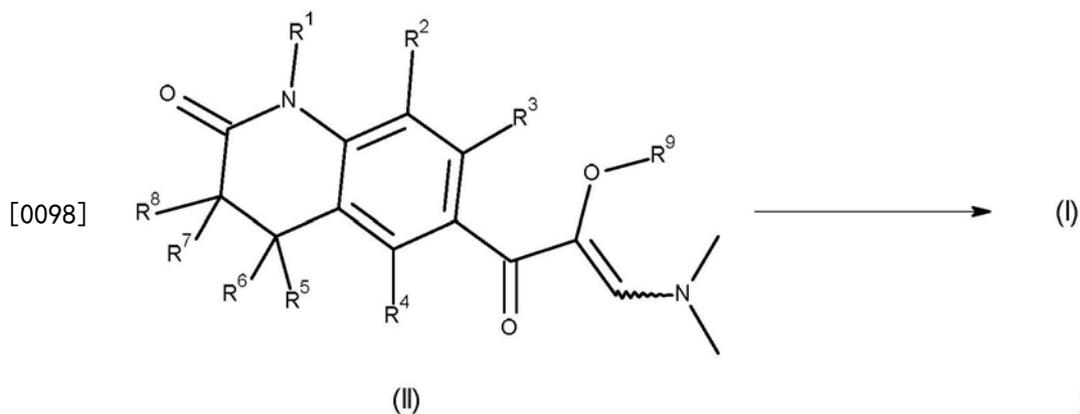


R^{101} 和 R^{102} 都是 OH 或例如与它们所连接的硼原子一起形成



[0096] 硝基-苯衍生物250例如用N-溴代琥珀酰亚胺、过氧化苯甲酰 (BPO) 在溶剂如 CCl_4 中, 优选地在回流下的处理得到溴-甲基化合物251 (方案6, 步骤a)。溴-甲基化合物251和适当丙二酸酯衍生物, 优选地在碳酸铯存在下在溶剂如DMF中在 $0^\circ C$ 至室温下的反应得到丙二酸酯加合物252 (步骤b)。硝基丙二酸酯衍生物252利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 $130^\circ C$) 的还原直接得到内酰胺化合物253 (步骤c)。如对于化合物56的制备 (方案5) 所述的, 内酰胺化合物253可以在氮处烷基化、卤化并转化为硼酸酯化合物256 (步骤d、e、f)。

[0097] 此外, 本发明的实施方案是用于制备如上所定义的式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括式 (II) 的化合物在水合肼存在下的反应;



[0099] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 是如本文中所述的并且n是零。

[0100] 特别地,在酸特别是盐酸水溶液存在下,在溶剂如四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇或其混合物中,在升高的温度,特别是在约 50°C 至溶剂的回流温度。

[0101] 此外,本发明的一个目的是如本文所述的根据式(I)的化合物,其用作治疗活性物质。

[0102] 同样地,本发明的一个目的是一种药物组合物,其包含如本文所述的根据式(I)的化合物和治疗惰性载体。

[0103] 本发明还涉及如本文所述的根据式(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,原发性醛固酮症和库欣综合征的用途。

[0104] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防糖尿病肾病的用途。

[0105] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防肾或心脏纤维化的用途。

[0106] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防慢性肾病的用途。

[0107] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防充血性心力衰竭的用途。

[0108] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防高血压的用途。

[0109] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防原发性醛固酮症的用途。

[0110] 本发明的特别的实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物,所述化合物用于治疗或预防慢性肾病,充血性心力衰竭,高血压,原发性醛固酮症和库欣综合征。

[0111] 本发明的特别的实施方案还是如本文所述的根据式(I)的化合物,所述化合物用于治疗或预防糖尿病肾病。

[0112] 本发明的另一个特别的实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物,所述化合物用于治疗或预防肾或心脏纤维化。

[0113] 本发明的特别的实施方案还是如本文所述的根据式(I)的化合物,所述化合物用于治疗或预防慢性肾病。

[0114] 本发明的特别的实施方案还是如本文所述的根据式(I)的化合物,所述化合物用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0115] 本发明的特别的实施方案还是如本文所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防高血压。

[0116] 本发明的特别的实施方案还是如本文所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防原发性醛固酮症。

[0117] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,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,原发性醛固酮症和库欣综合征。

[0118] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病肾病。

[0119] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防肾或心脏纤维化。

[0120] 本发明的实施方案还是如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病。

[0121] 本发明的实施方案还是如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0122] 本发明的实施方案还是如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防高血压。

[0123] 本发明的实施方案还是如本文所述的根据式 (I) 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防原发性醛固酮症。

[0124] 本发明的目的还是一种用于治疗或预防慢性肾病,充血性心力衰竭,高血压,原发性醛固酮症和库欣综合征的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0125] 本发明的目的还是一种用于治疗或预防糖尿病肾病的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0126] 本发明的目的还是一种用于治疗或预防肾或心脏纤维化的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0127] 本发明的实施方案还是一种用于治疗或预防慢性肾病的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0128] 本发明的实施方案还是一种用于治疗或预防充血性心力衰竭的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0129] 本发明的实施方案还是一种用于治疗或预防高血压的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0130] 本发明的实施方案还是一种用于治疗或预防原发性醛固酮症的方法,所述方法包括给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0131] 本发明的实施方案还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。

[0132] 测试程序

[0133] 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(cynomolgus)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。

[0134] G-402细胞可以获自ATCC (CRL-1440) 并且原本来源于肾成平滑肌瘤。

[0135] 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。

[0136] 表达CYP11构成物的G-402细胞如上所述建立并在37°C、在5%CO₂/95%空气的气氛下保持在含有10%FCS和400µg/ml G418(遗传霉素(Geneticin))的改良的McCoy's 5a培养基,ATCC目录号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(0.3-10µM 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。

[0137] 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:

$$[0138] \quad y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

[0139] 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。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142]

实施例	EC50 人 CYP11B2 nM	EC50 人 CYP11B1 nM
1	0.0133	0.8917
2	0.0155	0.3688
3	0.0943	1.6904
4	0.0403	2.7573
5	0.0581	0.7939
6	0.0246	1.1883
7	0.035	1.3932
8	0.0177	0.2975
9	0.0211	0.6635
10	0.06	4.0322
11	0.0197	0.652
12	0.0576	1.8512
13	0.1327	1.8098
14	0.502	22.1008
15	0.0017	0.0259
65	0.639	4.135
66	0.648	> 30

[0143] 如本文所述的式 (I) 化合物及其药用盐或酯具有在 0.000001 μ M 至 1000 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值, 特别的化合物具有在 0.00005 μ M 至 500 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值, 更特别的化合物具有在 0.0005 μ M 至 50 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值, 再特别的化合物具有在 0.0005 μ M 至 5 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值。这些结果已通过使用所述酶测试获得。

[0144] 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 (例如以注射溶液剂形式)。

[0145] 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。

[0146] 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。

[0147] 用于制备溶液剂和糖浆的合适的辅剂是例如,水,多元醇,蔗糖,转化糖,葡萄糖,等。

[0148] 用于注射溶液剂的合适辅剂是例如,水,醇,多元醇,甘油,植物油,等。

[0149] 用于栓剂的合适辅剂是例如,天然或硬化油,蜡,脂肪,半固体或液体多元醇,等。

[0150] 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。

[0151] 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20mg/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。

[0152] 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。

[0153] 本文中的式(I)化合物或它们的药用盐和酯是CYP11B2抑制剂。本文中的式(I)化合物或它们的药用盐和酯也显示CYP11B1的可变抑制,但是呈现提高的对CYP11B2(与CYP11B1相比)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)。

[0154] 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,纤维变性病,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,水肿病症,抑郁症等。

[0155] 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,心律失常,预防心脏猝死,再狭窄,卒中,血管损害。

[0156] 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)。

[0157] 肾病症还包括肾小球肾炎(如弥漫性增殖,局灶性增殖,网状小球膜增殖,膜性增生性,微小病变性膜性肾小球肾炎),狼疮肾炎,非免疫性基膜异常(如奥尔波特综合征),肾纤维化和肾小球硬化症(如结节性或完全性和局灶性节段性肾小球硬化)。

[0158] 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。

[0159] 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,和腔内和/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。

[0160] 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。

[0161] 疼痛包括,但不限于,急性疼痛,慢性疼痛(例如,关节痛),等。

[0162] 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。

[0163] 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,前驱糖尿病状态,前驱糖尿病,综合征X,等。

[0164] 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。

[0165] 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。

[0166] 在另一个实施方案中,心血管病症是高血压。

[0167] 在特别的实施方案中,心血管病症是治疗耐性高血压。

[0168] 在另一个实施方案中,心血管病症是心力衰竭。

[0169] 在另一个实施方案中,心血管病症是左心室肥大。

[0170] 在另一个实施方案中,心血管病症是充血性心力衰竭,更特别地在具有保留左心室射血分数的患者中。

[0171] 在另一个实施方案中,心血管病症是卒中。

[0172] 在另一个实施方案中,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防肾病。

[0173] 在另一个实施方案中,肾病症是肾病。

[0174] 在另一个实施方案中,肾病症是自身免疫肾小球肾炎。

[0175] 在另一个实施方案中,慢性肾病是糖尿病肾病。

[0176] 在另一个实施方案中,纤维化病是肾或心脏纤维化。

[0177] 在另一个实施方案中,式(I)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。

[0178] 在另一个实施方案中,式(I)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。

[0179] 在另一个实施方案中,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防糖尿病视网膜病变。

[0180] 以下通过实施例示出本发明,实施例没有限制性。

[0181] 假如制备实施例所得为对映体的混合物,纯对映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分离。

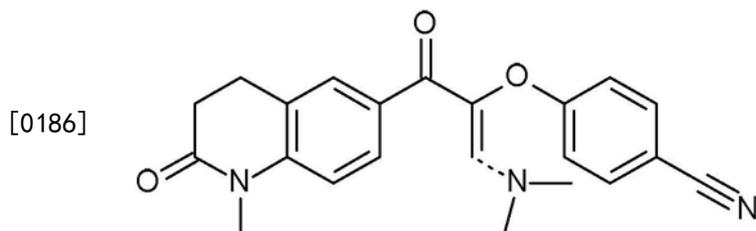
实施例

[0182] 如果没有其他说明,所有实施例和中间体在氩气氛下制备。

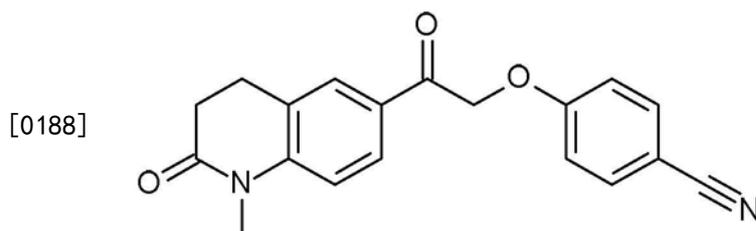
[0183] 在两个氮原子中的任一个处带有氢取代基并且在3个碳原子处不带有对称取代基的吡唑化合物总是以两种互变异构形式存在。结构式和名称描述这两种形式中的任一种。

[0184] 中间体A-1

[0185] 4-[(Z和/或E)-2-(二甲基氨基)-1-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-羰基)乙烯基氧基]苄腈

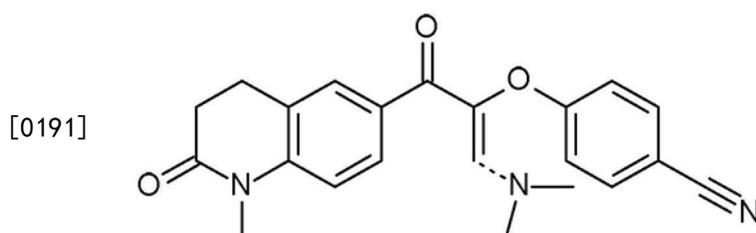


[0187] [A]4-(2-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2-氧代乙氧基)苄腈



[0189] 向6-(2-溴乙酰基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(0.2g,0.709mmol)在DMF(2mL)中的溶液加入4-羟基苄腈(0.084g,0.709mmol),之后加入K₂CO₃(0.196g,1.42mmol),然后将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用EtOAc稀释,倒入1N HCl水溶液(5mL)中并将水层用EtOAc萃取(2x15mL)。将有机层合并;将固体沉淀物滤出并且进一步干燥从而提供第一批标题化合物(0.135g,59%),为无色固体。将滤液用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用0至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供第二批标题化合物(0.075g,33%),为无色固体。MS:321.5(M+H⁺)。

[0190] [B]4-[(Z和/或E)-2-(二甲基氨基)-1-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-羰基)乙烯基氧基]苄腈

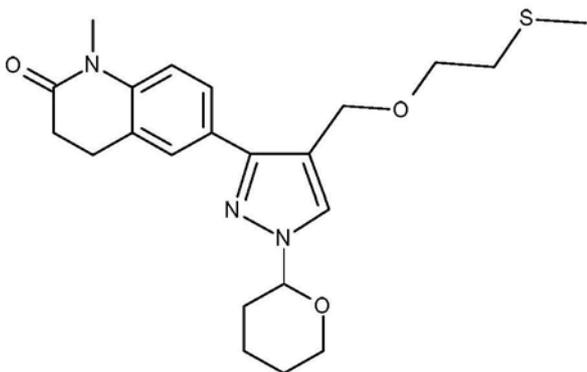


[0192] 在微波小瓶中,将4-(2-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2-氧代乙氧基)苄腈(0.210g,0.656mmol)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(DMF-DMA)(0.094g,0.787mmol)溶解在DMF(1mL)中并且然后在微波照射下将反应混合物加热至110℃达2次30min。将混合物蒸发至干燥并将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用0至5%MeOH-二氯甲烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.216g,88%),为浅褐色固体。MS:376.5(M+H⁺)。

[0193] 中间体A-2

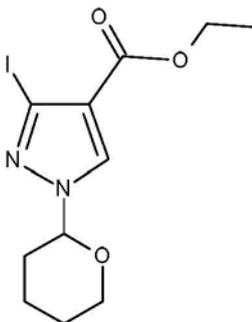
[0194] (外消旋)-1-甲基-6-[4-(2-甲硫基乙氧基甲基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0195]



[0196] [A] (外消旋)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

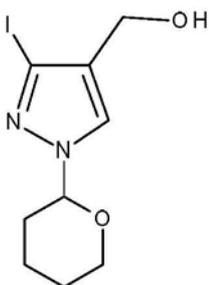
[0197]



[0198] 向3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.4g, 1.5mmol)在DCM(6mL)中的溶液加入3,4-二氢-2H-吡喃(0.152g, 1.8mmol),之后加入一水合对甲苯磺酸(0.029g, 0.15mmol),并且然后将反应混合物在室温搅拌3h。将混合物用DCM稀释,倒入水(5mL)中,并将水层用EtOAc萃取(2x20mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用10至50%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.526g, 99%),为无色油状物。

[0199] [B] (外消旋)-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇

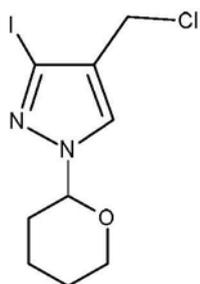
[0200]



[0201] 向冷却至-78℃的(外消旋)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.526g, 1.5mmol)在THF(5mL)中的溶液逐滴加入在THF中的1M DIBAL-H溶液(3mL, 3mmol),并将反应混合物在此温度搅拌30min。然后使混合物缓慢温热至0℃并在此温度继续搅拌5h。通过逐滴加入1N HCl水溶液(5mL)将混合物猝灭,然后将所得的溶液用EtOAc萃取(2x25mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用0至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.309g, 67%),为无色油状物。MS: 309.0 (M+H⁺)。

[0202] [C] (外消旋)-4-(氯甲基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

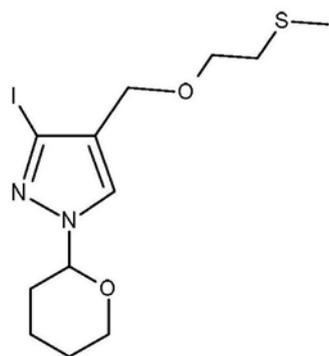
[0203]



[0204] 向冷却至0℃的(外消旋)-(3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲醇(0.309g,1.0mmol)在DMF(3mL)中的溶液加入甲磺酰氯(0.172g,1.5mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(0.194g,1.6mmol)。然后将反应混合物搅拌10min,之后加入氯化锂(0.085g,2.01mmol),并在室温继续搅拌4h。将混合物用EtOAc稀释,倒入水(5mL)中,并将水层用EtOAc萃取(2x15mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用0至70%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.25g,75%),为无色油状物。MS:242.9(M-THP+H⁺)。

[0205] [D] (外消旋)-3-碘-4-((2-(甲硫基)乙氧基)甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶

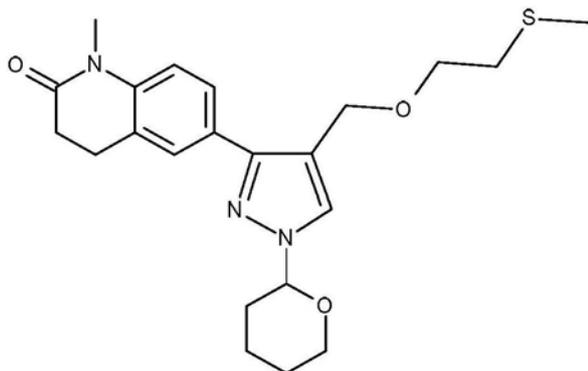
[0206]



[0207] 向冷却至0℃的在矿物油中的60%NaH(0.006g,0.161mmol)在DMF(0.5mL)中的悬浮液加入2-(甲硫基)乙醇(0.014g,0.153mmol)并将反应混合物搅拌30min。然后,加入(外消旋)-4-(氯甲基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(0.05g,0.153mmol)并在室温继续搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,倒入1N HCl水溶液(5mL)中,并将水层用EtOAc萃取(2x10mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用0至50%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.02g,34%),为无色油状物。MS:299.0(M-THP+H⁺)。

[0208] [E] (外消旋)-1-甲基-6-[4-(2-(甲硫基乙氧基)甲基)-1-四氢吡喃-2-基-吡啶-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0209]

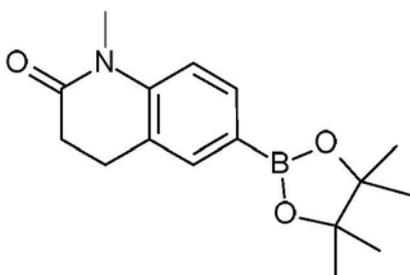


[0210] 向(外消旋)-3-碘-4-((2-(甲硫基)乙氧基)甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0.02g,0.052mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液加入1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.015g,0.052mmol,中间体A-3)、二(二苯基膦基)二茂铁二氯合钯(II)(0.004g,0.005mmol)和1M Na₂CO₃水溶液(0.157mL,0.157mmol)。然后在微波照射下将反应混合物加热至100℃达15min。将混合物倒入水(2mL)中并用EtOAc萃取(2x5mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用10至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.015g,69%),为浅褐色油状物。MS:416.2(M+H⁺)。

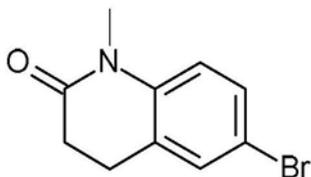
[0211] 中间体A-3

[0212] 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

[0213]

[0214] [A]6-溴-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0215]

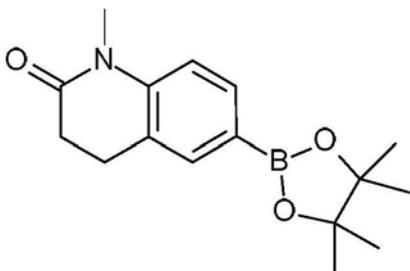


[0216] 向冷却至0℃的6-溴-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(5g,22.1mmol)在DMF(100mL)中的溶液中分批加入叔丁醇钾(4.96g,44.2mmol)并将反应混合物在0℃搅拌15min。然后,加入甲基碘(4.08g,28.8mmol)并允许反应混合物温热至室温并继续搅拌过夜。加入更多的甲基碘(1.25g,8.86mmol)并将反应混合物加热至40℃直至反应完成。将混合物用EtOAc稀释,倒入100mL的1N HCl中并将水相用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干。剩余物通过利用0至30%EtOAc-庚烷梯度洗脱的硅胶急骤色谱法纯化,得到标题化合物(4.23g,80%),为灰白色固体。MS:240.0,242.1(M+H⁺)。

[0217] [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

喹啉-2-酮

[0218]

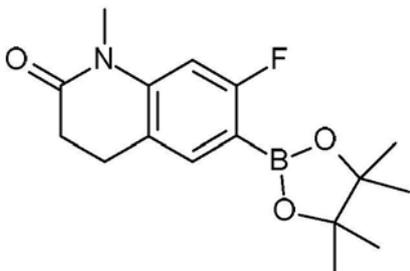


[0219] 在烧瓶中装入6-溴-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(3g, 12.5mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(3.81g, 15.0mmol)、乙酸钾(3.68g, 37.5mmol)和二噁烷(48mL)。将混合物用Ar吹扫,然后加入二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷配合物(1:1)[PdCl₂(DPPF)二氯甲烷加合物](457mg, 0.560mmol)并将所得混合物加热至80℃过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并用EtOAc(2x150mL)洗涤。将所得滤液用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干。将剩余物通过利用0至40%EtOAc-庚烷梯度洗脱的硅胶急骤色谱纯化,得到标题化合物(2.63g, 73%),为灰白色固体。MS:288.0 (M+H⁺)。

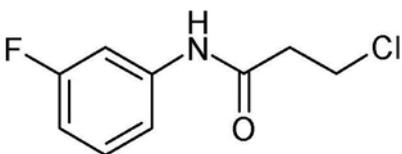
[0220] 中间体A-4

[0221] 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

[0222]

[0223] [A] 3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙酰胺

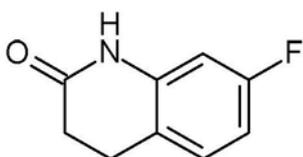
[0224]



[0225] 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直至如通过LC-MS分析显示的所有起始物料已消失。然后将反应混合物用H₂O稀释并用EtOAc萃取。将有机层用无水Na₂SO₄干燥并在真空浓缩,得到标题化合物,为固体。其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

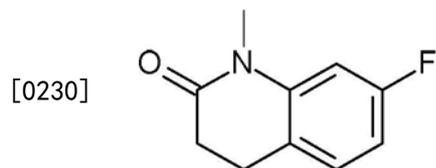
[0226] [B] 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

[0227]



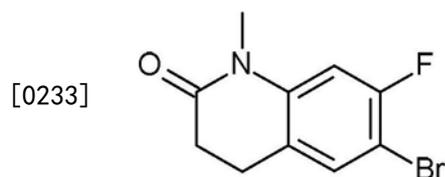
[0228] 在装配有磁力搅拌棒的火焰干燥50-mL烧瓶中装入3-氯-N-(3-氟-苯基)-丙酰胺(10g, 49.6mmol)和AlCl₃(23.1g, 173.6mmol)。在预热的油浴上,将烧瓶加热至120~125℃持续2h直到LC-MS指示反应完成。在冷却至室温之后,将混合物用冰-水缓慢地处理。在用EtOAc萃取之后,将合并的有机物相继用水和盐水洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空浓缩,得到白色固体(7.63g, 93.2%)。

[0229] [C]7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



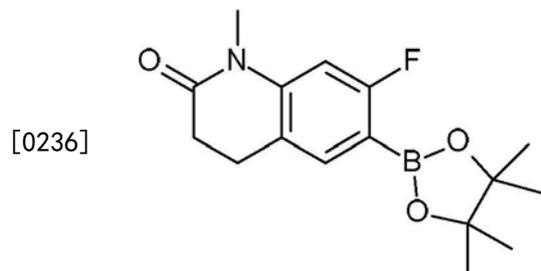
[0231] 向7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(16.5g, 0.1mol)在DMF(200mL)中的冰冷溶液中以2部分加入叔丁醇钾(22.4g, 0.2mol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,然后加入甲基碘(25.4g, 0.18mol)。在添加之后,允许反应混合物缓慢地温热至室温并在室温搅拌过夜。然后将其用EtOAc(500mL)稀释并倒入200mL的1N HCl水溶液中。在用EtOAc(3x200mL)萃取之后,将合并的有机物用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空浓缩,得到粗制标题化合物,为油状物(16.0g, 89%)。其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0232] [D]6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0234] 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H₂O(80mL)稀释,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机物通过盐水(3x100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并在真空浓缩,得到标题化合物(1.5g, 42%),为白色泡沫。MS:258.0, 259.9 (M+H⁺)。

[0235] [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

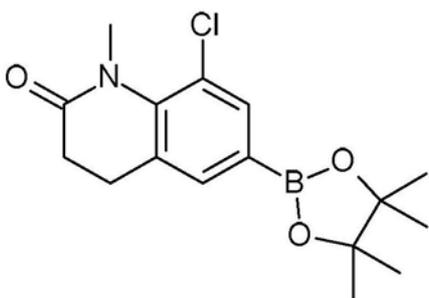


[0237] 类似于对于中间体A-3[B]的制备所述的程序,使6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)在乙酸钾和PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂存在下反应,得到标题化合物,为白色固体。MS:306.1 (M+H⁺)。

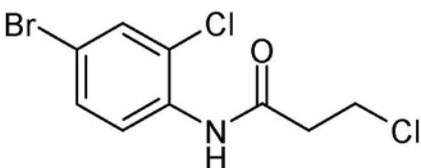
[0238] 中间体A-5

[0239] 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

[0240]

[0241] [A]N-(4-溴-2-氯-苯基)-3-氯-丙酰胺

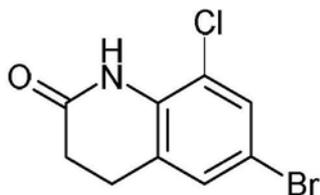
[0242]



[0243] 在15℃向4-溴-2-氯-苯基胺(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小时之后,将混合物用水然后用2N HCl水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空浓缩,得到标题化合物(10.9g,90%),为白色固体。

[0244] [B]6-溴-8-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

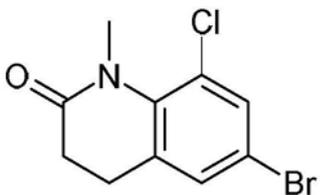
[0245]



[0246] 向装配有磁力搅拌棒的火焰干燥500-mL烧瓶中装入N-(4-溴-2-氯-苯基)-3-氯-丙酰胺(29.7g,0.1mol)和氯化铝(53.3g,0.4mol)。在预热的油浴中,将烧瓶加热至140℃持续1h。在冷却至室温之后,将混合物用冰-水缓慢地处理并用EtOAc萃取。将有机层相继用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空浓缩。然后将所得剩余物通过硅胶急骤色谱(在己烷中的30%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(7.0g,27%),为白色固体。

[0247] [C]6-溴-8-氯-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

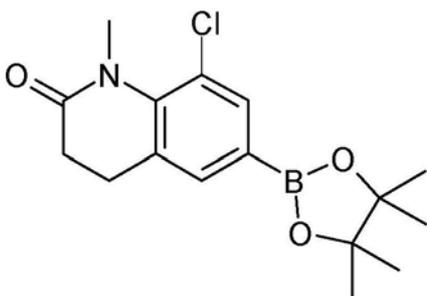
[0248]



[0249] 在0℃将6-溴-8-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(7.0g,26.9mmol)在DMF(100mL)中的溶液用叔丁醇钾(6.0g,53.8mmol)分批处理。将所得混合物在0℃搅拌30min,然后加入甲基碘(5.0g,35.0mmol)。在搅拌12h之后,将反应混合物用水处理,用EtOAc萃取。将有机层相继用水和盐水洗涤,并用无水Na₂SO₄干燥。在减压下除去溶剂之后,获得粗产物(3.3g,45%),为白色固体。

[0250] [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

[0251]

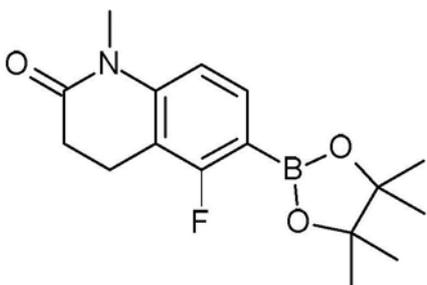


[0252] 将6-溴-8-氯-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.23g,0.84mmol)、双(频那醇合)二硼(0.255g,1.01mmol)、1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁-二氯化钯(II),二氯甲烷配合物(1:1)(30.7mg,0.04mmol)和乙酸钾(0.247g,2.52mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在80°C在微波中加热过夜。在用EtOAc稀释之后,将有机层用水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并在真空浓缩。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱(在己烷中的30%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(0.17g,63%),为白色固体。MS:322.2(M+H⁺)。

[0253] 中间体A-6

[0254] 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

[0255]

[0256] [A] 2-(溴甲基)-1-氟-3-硝基-苯

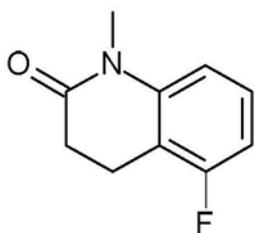
[0257]



[0258] 向1-氟-2-甲基-3-硝基-苯(100g,0.64mol)和过氧化苯甲酰(BPO)(15g,64mmol)在CCl₄(1500mL)中的搅拌溶液中加入NBS(127g,0.73mmol)。将所得反应混合物在80°C加热至回流持续12h。在TLC(PE:EA=20:1)指示反应完成之后,将反应混合物浓缩以除去CCl₄。将剩余物用DCM(500mL)稀释,并用盐水(2x300mL)洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥并在真空浓缩,得到粗制标题产物(160g,80%)。其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0259] [B] 2-[(2-氟-6-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯

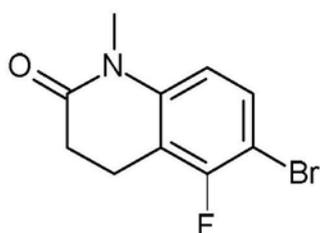
[0269]



[0270] 在0℃向NaH (8.1g, 0.20mol) 在DMF (200mL) 中的溶液中加入在100mL的DMF中的5-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (28g, 0.17mol)。将所得反应混合物在0℃搅拌10min, 然后加入甲基碘 (30g, 0.21mmol)。在添加之后, 允许其温热至室温并搅拌1h。然后将反应通过加入饱和NH₄Cl水溶液 (200mL) 猝灭, 用H₂O (1L) 稀释, 并用EtOAc (3x300mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (3x500mL) 洗涤、用无水Na₂SO₄干燥并在真空浓缩, 得到粗制标题化合物 (32g, 80%)。MS: 180.1 (M+H⁺)。其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0271] [F] 6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

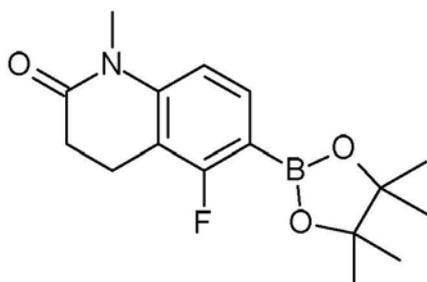
[0272]



[0273] 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) 并将所得的反应混合物在室温搅拌12h。将其用H₂O (800mL) 稀释, 并且水层用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (3x300mL) 洗涤、用无水Na₂SO₄干燥并在真空浓缩, 得到粗制标题化合物 (15g, 42%)。MS: 256.1和258.1 (M+H⁺)。

[0274] [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

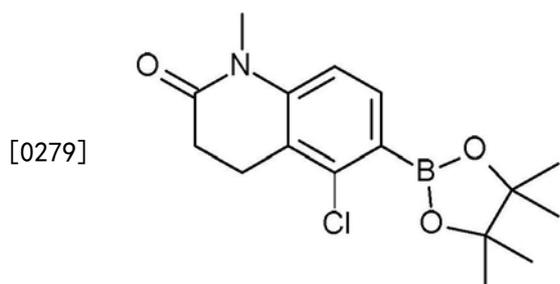
[0275]



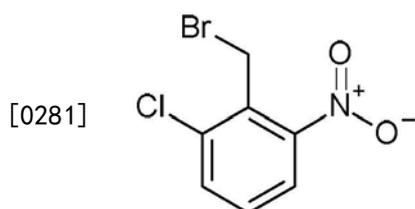
[0276] 在烧瓶中装入6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (14.5g, 56mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (28g, 113mmol)、乙酸钾 (11g, 113mmol) 和DMSO (300mL)。将混合物用Ar吹扫, 然后加入二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁] 钯(II) 二氯甲烷配合物 (1:1) [PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂加合物] (2.2g, 2.8mmol) 并将所得混合物加热至80℃持续3h。将反应混合物过滤并且滤液用饱和NH₄Cl水溶液 (200mL) 和H₂O (1L) 稀释。将水层用EtOAc (3x200mL) 萃取, 并且将合并的有机物用盐水 (2x200mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干。剩余物通过利用0至20%EtOAc-庚烷梯度洗脱的硅胶急骤色谱纯化, 得到所需的标题化合物 (7.9g, 46.5%), 为灰白色固体。MS: 306.0 (M+H⁺)。

[0277] 中间体A-7

[0278] 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

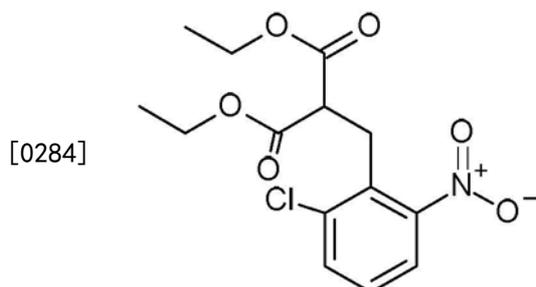


[0280] [A] 2-(溴甲基)-1-氯-3-硝基-苯



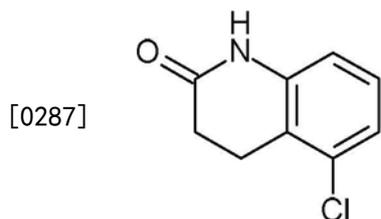
[0282] 将1-氯-2-甲基-3-硝基-苯 (25.0g, 145.7mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (30.0g, 16.8mmol) 和过氧化苯甲酰 (2.5g, 10.4mmol) 在四氯化碳 (300mL) 中的溶液加热至100℃持续10h。在TLC指示反应完成之后,将反应混合物过滤并将滤液在真空浓缩,得到粗产物,为黄色油状物 (40.0g, 100%)。MS: 250.1 (M+H)⁺。其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

[0283] [B] 2-[(2-氯-6-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯



[0285] 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,然后在室温再搅拌2h。将反应通过1N HCl水溶液 (300mL) 猝灭,并且水层用二乙醚 (3x500mL) 萃取。在过滤之后,有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在真空浓缩,得到粗制化合物,为黄色油状物 (68.0g, 100%)。MS: 330.1 (M+H)⁺。其在未经进一步纯化下用于下一步骤。

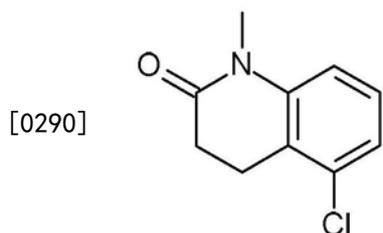
[0286] [C] 5-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0288] 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℃持续5h。将反应混合物用

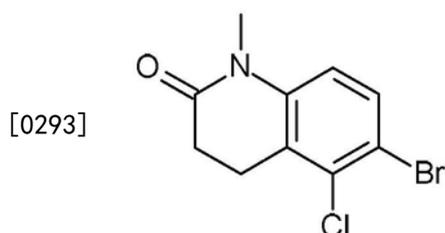
DCM (4x200mL) 萃取,并用盐水洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空浓缩,得到粗制标题化合物,为黄色固体 (18.0g, 80%)。MS: 181.9 (M+H)⁺。

[0289] [D] 5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



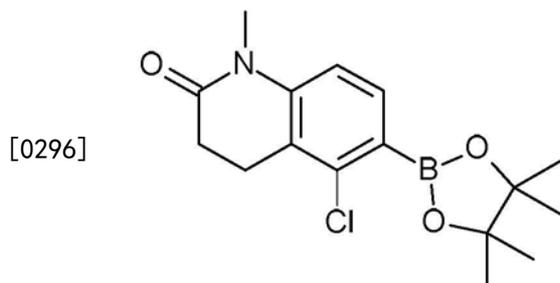
[0291] 在0℃向5-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (16.0g, 88.4mmol)、t-BuONa (16.0g, 166.7mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中逐滴加入甲基碘 (16.0g, 140.4mmol)。在添加之后,将反应混合物缓慢地温热至室温并搅拌过夜。然后将其用饱和NaCl水溶液猝灭,用二乙醚 (200mLx3) 萃取,用无水Na₂SO₄干燥,并在真空浓缩。将剩余物通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为浅黄色固体 (16.0g, 82%)。MS: 196.1 (M+H)⁺。

[0292] [E] 6-溴-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0294] 在0℃向5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (15.2g, 77.6mmol) 在DMF (250mL) 中的溶液中分批加入溴代琥珀酰亚胺 (15.2g, 85.4mmol)。在添加之后,允许反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应物用水 (500mL) 稀释,用二乙醚 (4x200mL) 萃取,用无水Na₂SO₄干燥,并在真空浓缩。然后将剩余物通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为褐色固体 (16.0g, 75%)。MS: 274.9 (M+H)⁺。

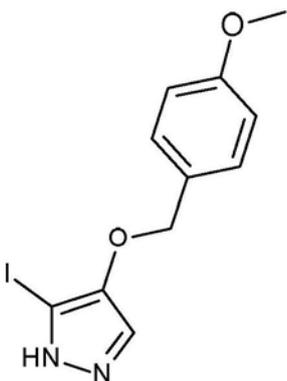
[0295] [F] 5-氯-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮



[0297] 将6-溴-5-氯-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮 (5.0g, 18.2mmol)、双(频那醇合)二硼 (7.5g, 29.5mmol)、PdCl₂(DPPF)-CH₂Cl₂ (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。在冷却至室温之后,将反应混合物过滤并且滤液用二乙醚稀释,用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并在真空浓缩,得到粗产物,然后将其通过硅胶急骤色谱纯化,得到所需标题化合物,为白色固体 (2.8g, 47%)。MS: 322.2 (M+H)⁺。

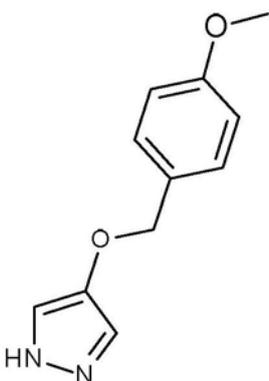
[0298] 中间体A-10

[0299] 5-碘-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑



[0300]

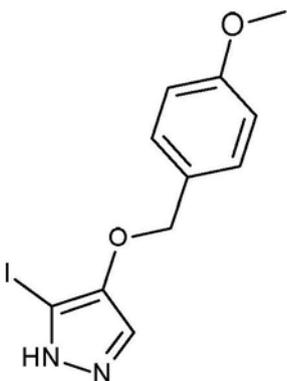
[0301] [A]4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑



[0302]

[0303] 向冷却至0℃的1H-吡唑-4醇盐酸盐(1.00g, 8.3mmol)在DMF(20.0mL)中的溶液加入四丁基碘化铵(0.613g, 1.66mmol),在矿物油中的60%NaH(0.995g, 24.9mmol),并将反应混合物搅拌30min。然后,将4-甲氧基苄基溴(1.67g, 8.3mmol)逐滴加入至混合物并在0℃继续搅拌30min。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)处理并用EtOAc萃取(3x50mL)。将合并的有机物用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用5%至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(1.02g, 60%),为无色固体。MS:205.1(M+H⁺)。

[0304] [B]5-碘-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑



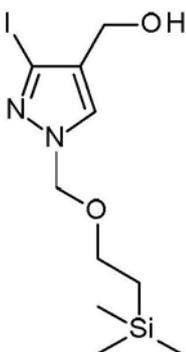
[0305]

[0306] 向4-[(4-甲氧基苄基氧基)-1H-吡唑(1.02g, 4.98mmol)在DMF(15mL)中的溶液加入N-碘-琥珀酰亚胺(1.23g, 5.48mmol),并将反应混合物加热至60℃达2h。将混合物用H₂O(10mL)处理并用EtOAc萃取(2x15mL)。将合并的有机物用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将剩余物

通过硅胶急骤色谱法纯化,利用10%至60%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(1.11g,67.5%),为无色无定形固体。MS:331.0 (M+H⁺)。

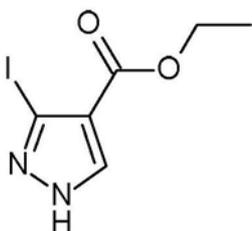
[0307] 中间体A-11

[0308] [3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]甲醇



[0309]

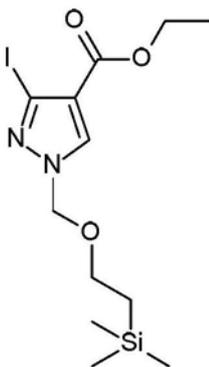
[0310] [A] 3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



[0311]

[0312] 在0℃向3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(40g,0.258mol)在MeCN(40mL)中的溶液中加入亚硝酸异戊酯(36g,0.31mol)和CH₂I₂(207g,0.774mol)。将所得混合物在0℃搅拌20min,然后加热至100℃持续12h。在冷却至室温之后,将混合物在真空浓缩并将剩余物用水稀释并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3x200mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(PE:EA=2:1)纯化,得到所需的标题化合物(40g,58%),为黄色固体。MS:267.1 (M+H⁺)。

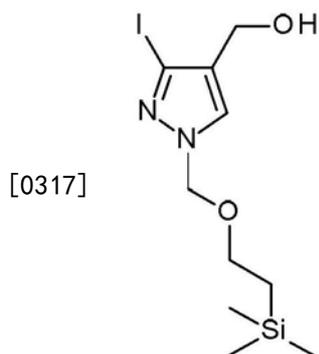
[0313] [B] 3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-甲酸乙酯



[0314]

[0315] 在0℃向3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(40g,150mmol)在THF(500mL)中的溶液中分批加入NaH(7.2g,180mmol)。将所得混合物在0℃搅拌30min,然后逐滴加入SEMCl(30g,180mmol)。然后允许混合物温热至室温并搅拌3h,然后将其用饱和NH₄Cl水溶液(200mL)猝灭,并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3x200mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(PE:EA=2:1)纯化,得到所需标题化合物(50g,84%),为白色固体。MS:397.1 (M+H⁺)。

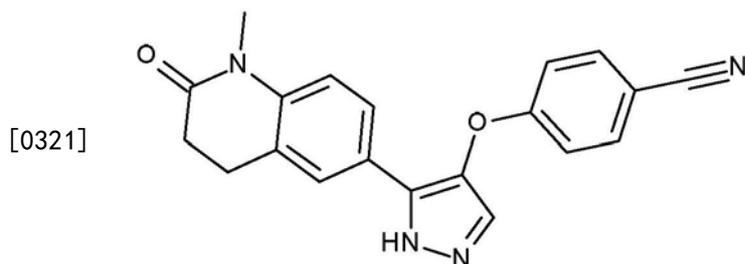
[0316] [C] [3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]甲醇



[0318] 在-78℃向3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-甲酸乙酯(50g, 126mmol)在THF(600mL)中的搅拌溶液中加入DIBAL(379mL, 379mmol)并将所得的混合物在-78℃搅拌3h,然后温热至室温,并通过加入饱和塞格涅特(Seignette)盐溶液(600mL)猝灭。在用H₂O(1L)稀释之后,将水层用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3x200mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶急骤色谱(PE:EA=2:1)纯化,得到所需标题化合物(28g, 63%),为黄色油状物。MS: 355.1 (M+H⁺)。

[0319] 实施例1

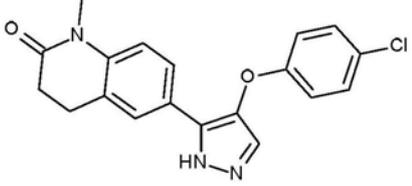
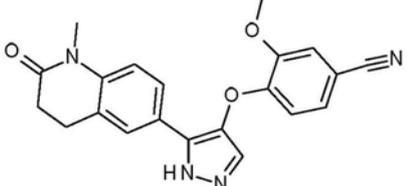
[0320] 4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈



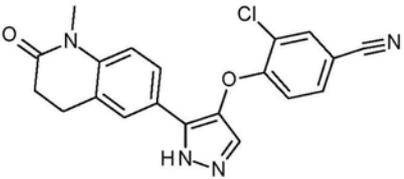
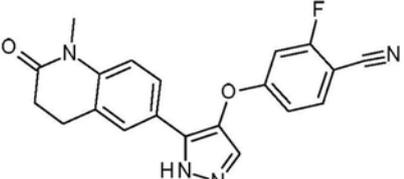
[0322] 向4-[(Z和/或E)-2-(二甲基氨基)-1-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-羰基)乙烯基氧基]苄腈(中间体A-1)(0.075g, 0.2mmol)在EtOH(2mL)中的溶液加入一水合肼(0.011g, 0.22mmol),之后加入4M HCl的二噁烷溶液(0.05mL, 0.2mmol),并且然后将反应混合物加热至80℃过夜。将混合物蒸发至干燥并将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用0至5%MeOH-二氯甲烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.051g, 71%),为浅黄色固体。MS: 345.4 (M+H⁺)。

[0323] 类似于对于中间体A-1和实施例1的制备所述的方法,由6-(2-溴乙酰基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮和合适的酚制备以下表1中列出的实施例:

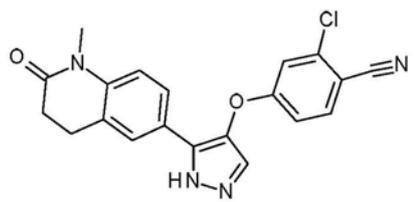
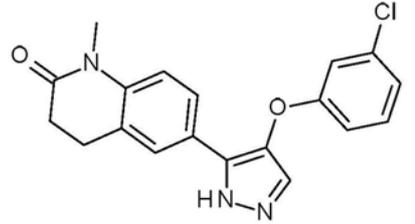
[0324] 表1

实施例	名称 方面	反应物(酚)	MS (M+H ⁺)
2	<p>6-[4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>黄色固体</p>	4-氯-酚	354.4
3	<p>3-甲氧基-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈</p>  <p>无色无定形固体</p>	4-羟基-3-甲氧基-苄腈	375.6

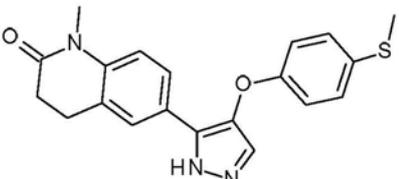
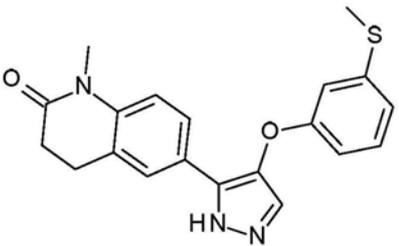
[0325]

实施例	名称 方面	反应物(酚)	MS (M+H ⁺)
4	<p>3-氯-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈</p>  <p>灰白色固体</p>	3-氯-4-羟基-苄腈	379.6
5	<p>2-氟-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈</p>  <p>无色固体</p>	2-氟-4-羟基-苄腈	363.4

[0326]

实施例	名称 方面	反应物(酚)	MS (M+H ⁺)
6	<p>2-氯-4-[[5-(1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苄腈</p>  <p>浅黄色固体</p>	2-氯-4-羟基-苄腈	379.5
7	<p>6-[4-(3-氯苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮</p>  <p>灰白色固体</p>	3-氯-酚	354.5

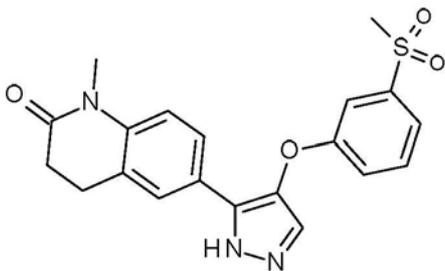
[0327]

实施例	名称 方面	反应物(酚)	MS (M+H ⁺)
8	1-甲基-6-[4-(4-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮  浅黄色固体	4-甲硫基-酚	366.5
9	1-甲基-6-[4-(3-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮  黄色固体	3-甲硫基-酚	366.5

[0329] 实施例10

[0330] 1-甲基-6-[4-(3-甲基磺酰基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0331]



[0332] 在0℃(冰浴),将在水(1mL)中的碳酸氢钠(0.101g,1.2mmol)加入至1-甲基-6-[4-(3-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例9)(0.055g,0.150mmol)在丙酮(1mL)中的溶液。将过硫酸氢钾制剂(0.13g,0.211mmol)在水(1.5mL)中的溶液逐滴加入至混合物,同时保持温度低于5℃,并在此温度继续搅拌30min,然后在室温搅拌1h。在0℃通过加入40%亚硫酸氢钠溶液(2mL)将混合物猝灭。将所得的悬浮液用EtOAc稀释,用25% HCl水溶液酸化,并将所得的水层用EtOAc萃取(2x10mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将剩余物通过制备型HPLC纯化(Gemini NX 3u柱,梯度1%含水甲酸/乙腈),从而提供标题化合物(0.03g,48%),为黄色无定形固体。MS:398.5 (M+H⁺)。

[0333] 实施例11

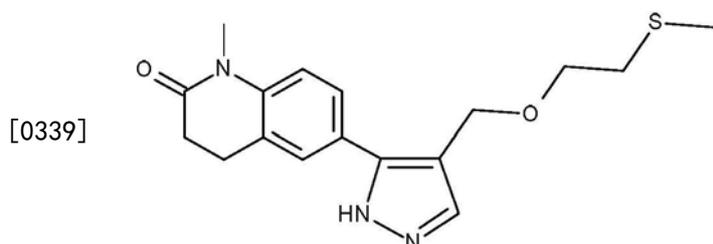
[0334] 1-甲基-6-[4-(4-甲磺酰基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0336] 类似于实施例10中所述的方法,将1-甲基-6-[4-(4-甲硫基苯氧基)-1H-吡唑-5-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例8)用过硫酸氢钾制剂氧化,从而提供标题化合物,为无色无定形固体。MS:398.6 (M+H⁺)。

[0337] 实施例12

[0338] 1-甲基-6-[4-(2-甲硫基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

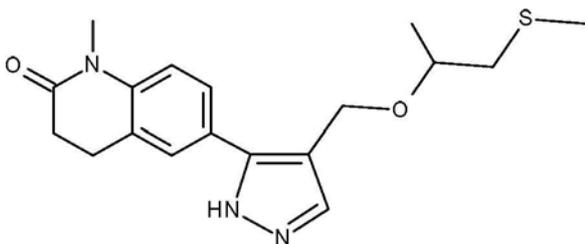


[0340] 向(外消旋)-1-甲基-6-[4-(2-甲硫基乙氧基甲基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(中间体A-2)(0.015g,0.036mmol)在MeOH(1mL)中的溶液加入4M HCl的二噁烷溶液(0.045mL,0.18mmol)并将反应混合物在室温搅拌3h。将混合物蒸发至干燥,将剩余物用饱和NaHCO₃溶液(1mL)处理,然后用EtOAc萃取(2x5mL)。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,从而提供标题化合物(0.012g,97%),为浅褐色无定形固体。MS:332.2 (M+H⁺)。

[0341] 实施例13

[0342] (外消旋)-1-甲基-6-[4-(1-甲硫基丙-2-基氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0343]

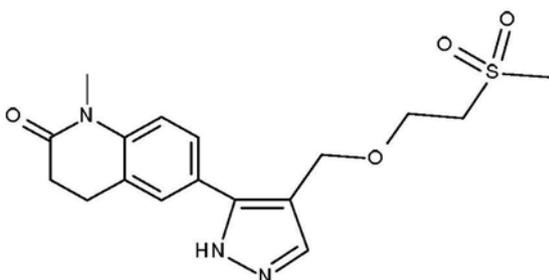


[0344] 类似于实施例12中所述的方法,1-甲基-6-[4-[(1-甲基-2-甲硫基-乙氧基)甲基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(作为2个外消旋非对映异构体)(类似于对于中间体A-2[D-E]的制备所述的方法,制备自(外消旋)-4-(氯甲基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(中间体A-2[C]和(外消旋)-1-甲硫基丙-2-醇)用酸处理,从而提供标题化合物,为无色油状物。MS:346.2 (M+H⁺)。

[0345] 实施例14

[0346] 1-甲基-6-[4-(2-甲磺酰基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0347]

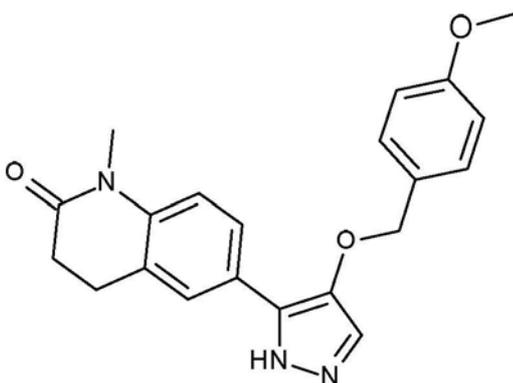


[0348] 类似于实施例10中所述的方法,将1-甲基-6-[4-(2-甲硫基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮(实施例12)用过硫酸氢钾制剂氧化从而提供标题化合物,为灰白色无定形固体。MS:364.2 (M+H⁺)。

[0349] 实施例15

[0350] 6-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑-3-基]-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0351]



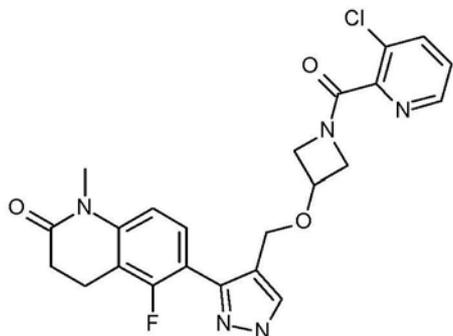
[0352] 向5-碘-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-1H-吡唑(中间体A-10)(0.4g,1.21mmol)在DMF(4mL)中的溶液加入1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.348g,1.21mmol)、二(二苯基膦基)二茂铁二氯合钯(II)(0.085g,0.121mmol)和1M Na₂CO₃水溶液(3.64mL,3.64mmol)。然后在微波照射下将反应混合物加热至120℃达1h。将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液(2mL),并用EtOAc萃取(2x10mL)。将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将剩余物通过硅胶急骤色谱法纯化,利用10至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱,从而提供标题化合物(0.14g,30%),为浅黄色固体。MS:

364.2 (M+H⁺)。

[0353] 实施例65

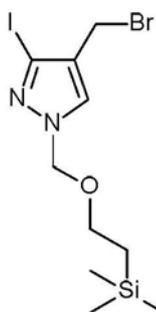
[0354] 6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮

[0355]



[0356] [A] 2-[[4-(溴甲基)-3-碘-吡唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

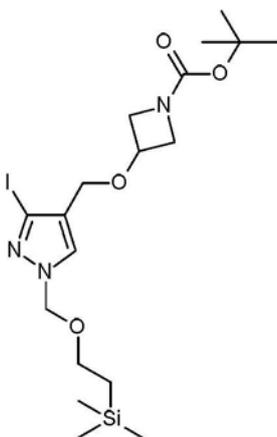
[0357]



[0358] 在0℃向[3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]甲醇(2g, 5.6mmol, 中间体A-11)在DCM(30mL)中的搅拌的溶液逐滴加入PBr₃(750mg, 2.8mmol)并继续搅拌1h。然后用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)将反应淬灭,用H₂O(50mL)稀释,并用DCM萃取(3x10mL)。将合并的有机物用盐水洗涤(2x20mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩,从而提供粗产物(1.2g, 41%)。MS: 417.1 (M+H⁺)。在不进行进一步纯化的情况下将其用于下个步骤。

[0359] [B] 3-[[3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

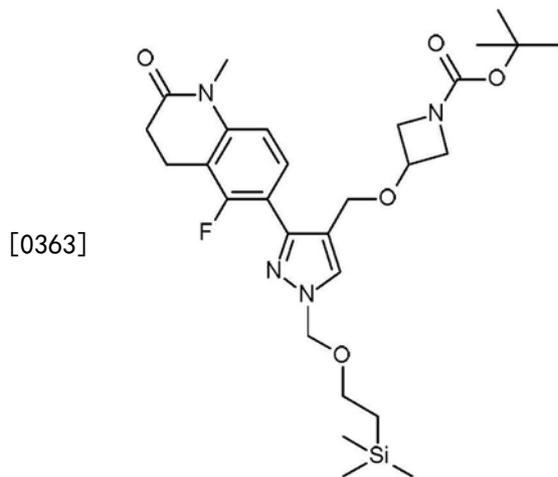
[0360]



[0361] 在0℃向NaH(110mg, 2.8mmol)在THF(20mL)中的溶液加入3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(485mg, 2.8mmol)并将其搅拌30min,之后加入2-[[4-(溴甲基)-3-碘-吡唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(1.2g, 2.3mmol)。使所得的该混合物温热至室温并搅拌过夜。然

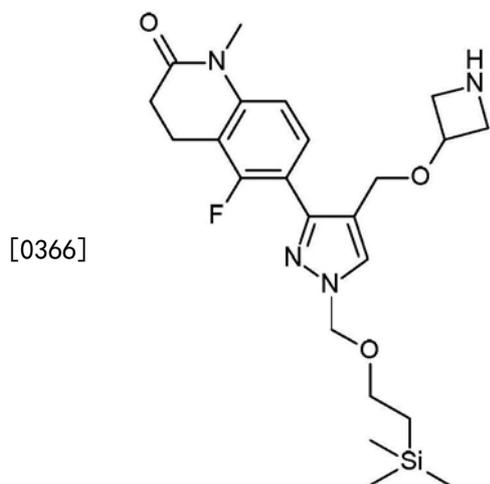
后将反应用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)猝灭,用H₂O(80mL)稀释,并用EtOAc萃取(3x20mL)。将合并的有机物用盐水洗涤(2x30mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩,从而提供粗产物,将所述粗产物通过硅胶急骤色谱法纯化(PE:EA=2:1)从而提供所需的标题化合物(0.8g,68%),为黄色油状物。MS:510.1(M+H⁺)。

[0362] [C]3-[[3-(5-氟-1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0364] 在N₂下,向3-[[3-碘-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.57mmol)、Cs₂CO₃(1g,3.1mmol)和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(478mg,1.57mmol)(中间体A-6)在二噁烷/H₂O(15:1,32mL)中的溶液加入PdCl₂(DPPF)(110mg,0.15mmol)。将所得的溶液加热至80℃达3h。在冷却至室温后,将反应用饱和NH₄Cl水溶液(40mL)猝灭,用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc萃取(3x20mL)。将合并的有机物用盐水洗涤(2x20mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩从而提供粗产物,将所述粗产物通过硅胶急骤色谱法纯化(DCM:MeOH=40:1)从而提供所需的标题化合物(680mg,77%),为黄色油状物。MS:561.2(M+H⁺)。

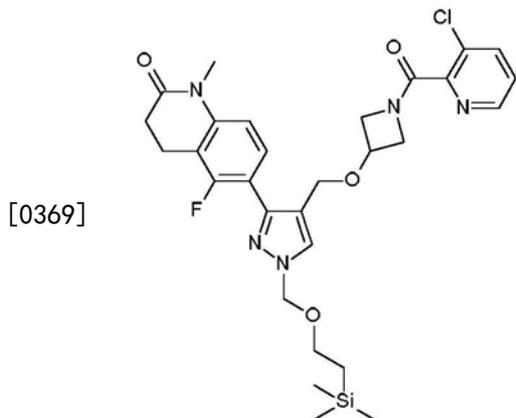
[0365] [D]6-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0367] 在室温向3-[[3-(5-氟-1-甲基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)-1-(2-三甲基甲硅

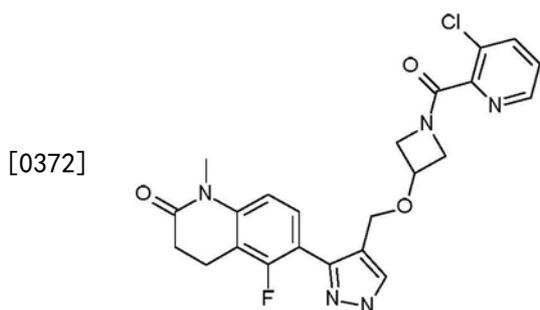
烷基乙氧基甲基)吡啶-4-基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(680mg,1.2mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液加入在EtOAc(5mL)中的4M HCl。将反应混合物搅拌30min,之后将其在真空中浓缩从而提供粗产物(560mg,93%)。MS:461.2(M+H⁺)。将其在不进行进一步纯化的情况下用于下个步骤。

[0368] [E]6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0370] 向6-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基甲基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(200mg,0.43mmol)、EDCI(100mg,0.52mmol)和HOBT(70mg,0.52mmol)在DCM(15mL)中的溶液加入3-氯吡啶-2-甲酸(67mg,0.43mmol)和DIPEA(110mg,0.86mmol)。将所得的反应混合物在室温搅拌3h,之后将其用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)猝灭,用H₂O(50mL)稀释,并用DCM萃取(3x10mL)。将合并的有机物用盐水洗涤(2x20mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩从而提供粗产物,将所述粗产物通过硅胶急骤色谱法纯化(DCM:MeOH=40:1)从而提供所需的标题化合物(100mg,42%),为黄色油状物。MS:600.2(M+H⁺)。

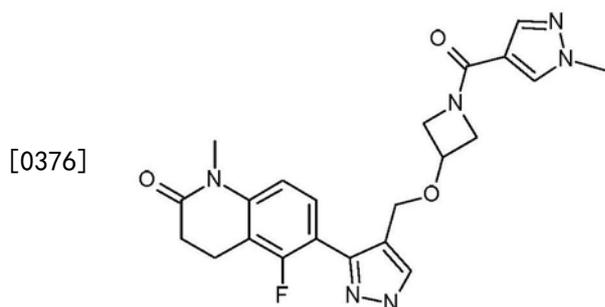
[0371] [F]6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮



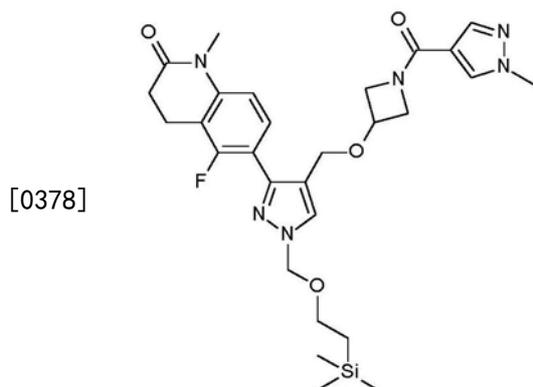
[0373] 将6-[4-[[1-(3-氯吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡啶-3-基]-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2-酮(100mg,0.17mmol)在TFA(10mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)猝灭,用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc萃取(3x20mL)。将合并的有机物用盐水洗涤(2x20mL),用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩从而提供粗产物,将所述粗产物通过硅胶急骤色谱法纯化(DCM:MeOH=40:1)从而提供所需的标题化合物(35mg,45%),为黄色油状物。MS:470.1(M+H⁺)。

[0374] 实施例66

[0375] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮

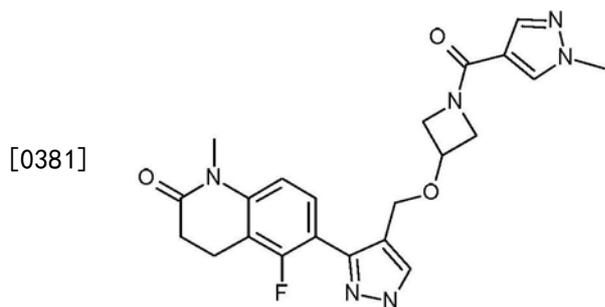


[0377] [A] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0379] 类似于对于实施例65[E]的合成所述的方法,使用1-甲基-吡唑-4-甲酸以提供所需的标题化合物(120mg,35%),为黄色油状物。MS:569.2 (M+H⁺)。

[0380] [B] 5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮



[0382] 类似于对于实施例65[F]的合成所述的方法,使用5-氟-1-甲基-6-[4-[[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]氧基甲基]-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]-3,4-二氢喹啉-2-酮以提供所需的标题化合物(43mg,47%),为黄色油状物。MS:439.2 (M+H⁺)。

[0383] 实施例A

[0384] 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>
	活性成分	200 mg
	微晶纤维素	155 mg
[0385]	玉米淀粉	25 mg
	滑石	25 mg
	羟丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>
		425 mg

[0386] 实施例B

[0387] 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
[0388]	玉米淀粉	20.0 mg
	乳糖	95.0 mg
	滑石	4.5 mg
	硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
[0389]		220.0 mg