



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102942522 A

(43) 申请公布日 2013.02.27

(21) 申请号 201210375774.3

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2006.05.17

A61P 29/00(2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 17/06(2006.01)

60/682,335 2005.05.18 US

A61P 13/08(2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 13/12(2006.01)

200680026372.5 2006.05.17

A61P 1/18(2006.01)

(71) 申请人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多

申请人 阿斯利康公司

(72) 发明人 A·L·马洛 E·华莱士 徐廷法

J·P·利西卡图斯 杨鸿云

J·布莱克 R·A·斯托里

R·J·布思 J·D·皮泰姆

J·伦纳德 M·R·菲尔丁

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 安琪 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 213/82(2006.01)

A61K 31/4412(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 105 页 附图 15 页

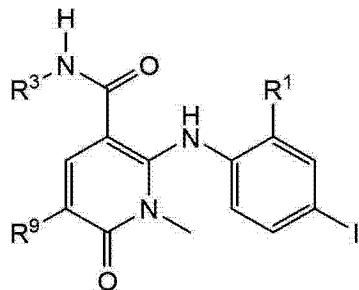
(54) 发明名称

MEK 的杂环抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及 MEK 的杂环抑制剂及其使用方法。本发明公开了用于治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病如癌症和炎症以及炎性病症的 MEK 抑制剂。本发明还公开了使用这样的化合物治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病的方法和包含这样的化合物的药物组合物。

1. 一种具有式 VI 的化合物：



或其药学可接受的盐，其中 R¹ 为 F，R³ 为 HOCH₂CH₂O⁻ 且 R⁹ 为甲基。

2. 选自以下的化合物：

2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(S)-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(S)-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；或

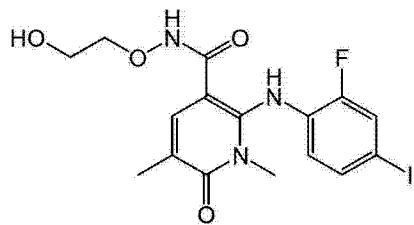
(S)-5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

3. 选自以下的化合物：

5-氟-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；和

(S)-5-氟-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

4. 式 XI 的化合物的一种晶形，

**XI**

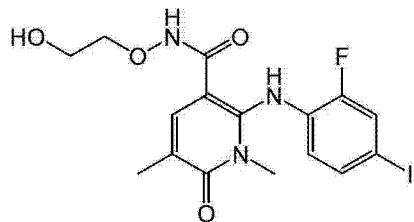
其基本上为 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的形式。

5. 根据权利要求 4 的式 XI 的化合物的晶形, 其特征为 X- 射线衍射图谱在约 9.5 和 12.6 的 2θ 角度具有特征峰。

6. 根据权利要求 4 的式 XI 的化合物的晶形, 其特征为 X- 射线衍射图谱在约 9.5、12.6、14.7 和 19.6 的 2θ 角度具有特征峰。

7. 根据权利要求 4 的式 XI 的化合物的晶形, 其特征为 X- 射线衍射图谱基本上如图 10 所示。

8. 式 XI 的化合物的一种晶形,

**XI**

其基本上为 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的形式。

9. 根据权利要求 8 的式 XI 的化合物的晶形, 其特征为 X- 射线衍射图谱在约 9.2 和 13.0 的 2θ 角度具有特征峰。

10. 根据权利要求 8 的式 XI 的化合物的晶形, 其特征为 X- 射线衍射图谱在约 9.2、13.0、18.3、21.0 和 21.7 的 2θ 角度具有特征峰。

11. 根据权利要求 8 的式 XI 的化合物的晶形, 其特征为 X- 射线衍射图谱基本上如图 11 所示。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的化合物, 其用作药物。

13. 根据权利要求 1 至 11 中任一项的化合物, 其用作用于治疗过度增殖性疾病或炎性病症的药物。

14. 权利要求 1 至 11 中任一项的化合物在制备用于治疗过度增殖性疾病或炎性病症的药物中的用途。

15. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 至 11 中任一项的化合物以及药学可接受的载体。

16. 一种制备权利要求 8 的基本上为 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物的方法, 其包括:

a) 将 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺与酸性混合物接触足够的时间,以将该化合物转化为2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

b) 使来自步骤a)的物质从包含1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺晶种的有机溶剂中结晶;和

c) 分离所述1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

17. 权利要求16的方法,其中步骤a)的所述酸性混合物为含水酸-乙酸乙酯溶剂体系。

18. 权利要求16或17的方法,其中步骤b)的所述有机溶剂为乙酸乙酯。

19. 一种制备权利要求8基本上为1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式XI的化合物的方法,其包括:

a) 将2型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺与少量的1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺在有机溶剂中搅拌;和

b) 分离所述1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

20. 权利要求19的方法,其中所述有机溶剂为乙酸乙酯。

21. 权利要求19或20的方法,其中在约50至60°C的温度进行步骤a)。

22. 一种制备权利要求4基本上为2型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式XI的化合物的方法,其包括:

a) 将2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺与酸性混合物接触足够的时间,以将该化合物转化为2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

b) 使来自步骤a)的物质从有机溶剂中结晶;和

c) 分离所述2型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

23. 根据权利要求22的方法,其中在步骤b)中,所述有机溶剂包含2型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的晶种。

24. 根据权利要求22的方法,其中步骤b)的所述有机溶剂为乙酸乙酯。

MEK 的杂环抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请是 2006 年 5 月 17 日提交的,发明名称为“MEK 的杂环抑制剂及其使用方法”的中国专利申请 200680026372.5 的分案申请。

[0002] 发明背景

发明领域

[0003] 本发明涉及一系列用于治疗哺乳动物中的过度增殖性疾病如癌症和炎症的新的杂环化合物。本发明还涉及使用这样的化合物治疗哺乳动物,特别是人类中的过度增殖性疾病的方法,以及涉及包含这样的化合物的药物组合物。

[0004] 现有技术状况描述

[0005] 通过生长因子受体和蛋白激酶进行的细胞信号传导是细胞生长、增殖和分化的重要调节因素。在正常的细胞生长中,生长因子(即:PDGF 或 EGF 及其他)通过受体活化激活 MAP 激酶途径。在参与正常及非受控细胞生长的最重要且了解最充分的 MAP 激酶途径之一是 Ras/Raf 激酶途径。活性 GTP- 结合 Ras 导致 Raf 激酶的激活和间接磷酸化。然后, Raf 在两个丝氨酸残基(MEK1 的 S218 和 S222, MEK2 的 S222 和 S226)上磷酸化 MEK1 和 MEK2(Ahn 等人, Methods in Enzymology, 2001, 332, 417–431)。接着,激活的 MEK 使其唯一的已知底物 MAP 激酶 ERK1 和 ERK2 磷酸化。经由 MEK 的 ERK 磷酸化,对于 ERK1 而言发生在 Y204 和 T202 上,对于 ERK2 而言发生在 Y185 和 T183 上(Ahn 等人, Methods in Enzymology, 2001, 332, 417–431)。磷酸化的 ERK 进行二聚,然后易位至细胞核,在细胞核处积蓄(Khokhlatchev 等人, Cell, 1998, 93, 605–615)。在细胞核中,ERK 参与数种重要的细胞功能,包括但不限于核转运、信号转导、DNA 修复、核小体装配和易位,以及 mRNA 加工和翻译(Ahn 等人, Molecular Cell, 2000, 6, 1343–1354)。总之,用生长因子处理细胞导致 ERK1 及 ERK2 的激活,ERK1 及 ERK2 的激活导致增殖以及在一些情况下导致分化(Lewis 等人, Adv. Cancer Res., 1998, 74, 49–139)。

[0006] 在增殖性疾病中,参与 ERK 激酶途径的生长因子受体、下游信号蛋白或者蛋白激酶的基因突变和 / 或过表达导致细胞非受控的增殖,并最终形成肿瘤。例如:一些癌症含有突变,该突变由于生长因子持续产生而导致该途径的持续激活。其他突变可导致激活的 GTP- 结合 Ras 复合物失活中的缺陷,其又导致 MAP 激酶途径的激活。在 50% 的结肠癌和超过 90% 的胰腺癌以及许多其他类型的癌症中均发现了 Ras 的突变的、致癌的形式(Kohl 等人, Science, 1993, 260, 1834–1837)。最近,已在超过 60% 的恶性黑素瘤中鉴别出 bRaf 突变(Davies, H. 等人, Nature, 2002, 417, 949–954)。在 bRaf 中的这些突变导致组成性激活的 MAP 激酶级联。原发性肿瘤样品及细胞系的研究也显示 MAP 激酶途径在胰腺、结肠、肺、卵巢和肾的癌症中的组成性激活或过度激活(Hoshino, R. 等人, Oncogene, 1999, 18, 813–822)。因此,在癌症和由于基因突变导致的 MAP 激酶途径过度激活之间存在密切的关联性。

[0007] 由于组成性的或过度激活的 MAP 激酶级联在细胞增殖和分化中起非常重要的作用,因此认为抑制该途径对于过度增殖性疾病是有益的。在该途径中,MEK 是关键角色,因为它在 Ras 和 Raf 的下游。此外,它是引人注目的治疗靶,因为 MEK 磷酸化的唯一已知底

物是 MAP 激酶, ERK1 和 ERK2。在一些研究中, 已表明抑制 MEK 具有潜在的治疗价值。例如: 已显示小分子 MEK 抑制剂抑制裸鼠异种移植中的人类肿瘤生长 (Sebolt-Leopold 等人, Nature-Medicine, 1999, 5(7), 810-816; Trachet 等人, AACR April 16-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H., IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, September 9-10, 2002)、阻滞动物的静态异常性疼痛 (WO 01/05390) 以及抑制急性髓性白血病细胞的生长 (Milella 等人, J. Clin. Invest., 2001, 108(6), 851-859)。

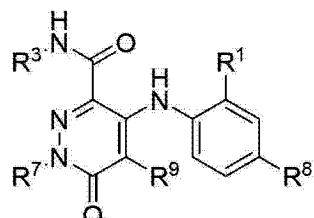
[0008] MEK 的小分子抑制剂已在包括美国专利公布 2003/0232869、2004/0116710 和 2003/0216460 以及美国专利申请 10/654,580 和 10/929,295 中公开, 这些文献的每一篇均引入本文作为参考。在最近几年中, 至少出现了 15 项另外的专利申请。参见例如美国专利 5,525,625; WO 98/43960、WO 99/01421、WO 99/01426、WO 00/41505、WO 00/42002、WO 00/42003、WO 00/41994、WO 00/42022、WO 00/42029、WO 00/68201、WO 01/68619、WO 02/06213、WO 03/077914 和 WO 03/077855。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供用于治疗过度增殖性疾病的新的杂环化合物及其药学可接受的盐和前药。已经发现本文所述的具有特定取代基的 6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪和 6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶化合物是 MEK 酶的有效抑制剂。

[0011] 更具体地, 本发明的一个方面提供了化合物, 包括其互变异构体、代谢物、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物和药学可接受的盐, 所述化合物具有式 I:

[0012]

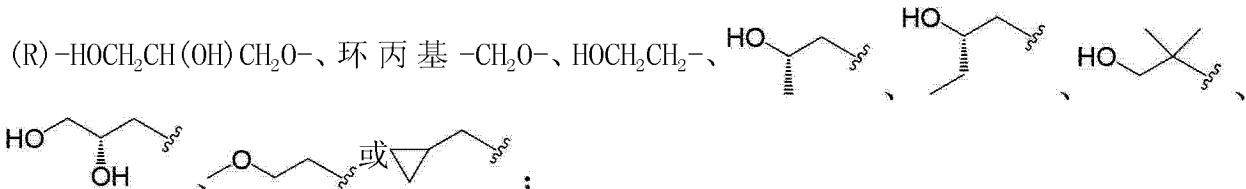


I

[0013] 其中 :

[0014] R¹ 为 Cl 或 F;

[0015] R³ 为 H、Me、Et、OH、MeO-、EtO-、HOCH₂CH₂O-、HOCH₂C(Me)₂O-、(S)-MeCH(OH)CH₂O-、



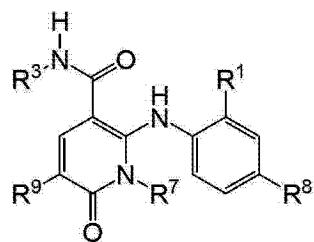
[0016] R⁷ 为环丙基-CH₂- 或 C₁-C₄ 烷基, 其中所述烷基任选地用一个或多个 F 取代;

[0017] R⁸ 为 Br、I 或 SMe; 且

[0018] R⁹ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、F 或 Cl。

[0019] 本发明的又一方面提供了化合物, 包括其互变异构体、代谢物、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物和药学可接受的盐, 所述化合物具有式 IV:

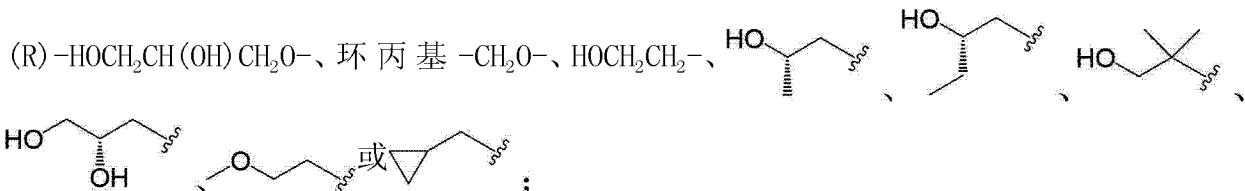
[0020]

**IV**

[0021] 其中：

[0022] R^1 为 Cl 或 F；

[0023] R^3 为 H、Me、Et、OH、MeO $-$ 、EtO $-$ 、HOCH $_2$ CH $_2$ O $-$ 、HOCH $_2$ C(Me) $_2$ O $-$ 、(S)-MeCH(OH)CH $_2$ O $-$ 、



[0024] R^7 为甲基或乙基，其中所述甲基和乙基任选地用一个或多个 F 取代；

[0025] R^8 为 Br、I 或 SMe；且

[0026] R^9 为 H、C $_1$ -C $_4$ 烷基、Cl 或 CN，其中所述烷基任选地用独立地选自 F 或 CN 的一个或多个基团取代，条件是：

[0027] a) 当 R^1 为 F, R^8 为 Br, R^9 为 H 且 R^3 为 HOCH $_2$ CH $_2$ O 时，则 R^7 不能为 Me 或 Et；

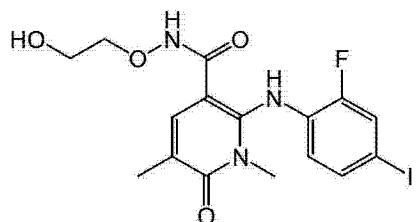
[0028] b) 当 R^1 为 F, R^8 为 I, R^9 为 H 且 R^3 为 MeO 时，则 R^7 不能为 Me；

[0029] c) 当 R^1 为 F, R^8 为 Me, R^9 为 H 且 R^3 为 HOCH $_2$ CH $_2$ O 时，则 R^7 不能为 Me；且

[0030] d) 当 R^1 为 F, R^8 为 Br, R^9 为 H 且 R^3 为 环丙基-CH $_2$ O 时，则 R^7 不能为 Me。

[0031] 另一方面，本发明提供了式 XI 的化合物的两种晶形：

[0032]

**XI**

[0033] 其中将两种晶形称为 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺和 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0034] 还提供了用于制备式 XI 的化合物的 1 型和 2 型的方法。

[0035] 另一方面，本发明提供了抑制 MEK 的组合物，所述组合物包含一种或多种本发明的化合物。

[0036] 本发明还提供了制备本发明的化合物的方法。

[0037] 另一方面，本发明提供了使用本发明的化合物作为药物治疗由 MEK 介导的疾病或医学病症的方法。例如：本发明提供本发明的化合物作为药物治疗哺乳动物中过度增殖性疾病或炎性病症的方法，所述方法包括向所述哺乳动物给药有效治疗所述过度增殖性疾病

的量的一种或多种本发明的化合物或其药学可接受的盐或前药。另一方面，本发明提供了本发明的化合物，其用于制备治疗过度增殖性疾病或炎性病症的药物。

[0038] 另一方面，本发明提供了在需要治疗的温血动物如人类中产生 MEK 抑制作用的方法，其包括向所述动物给药有效量的本发明的化合物。

[0039] 又一方面，本发明提供了治疗或预防 MEK 介导的病症，其包括向有此需要的人类或动物给药药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗或预防所述 MEK 介导的病症的量的本发明化合物或其药学可接受的盐或在体内可裂解的前药。

[0040] 本发明的化合物还可有利地与其他已知的治疗剂组合使用。

[0041] 本发明还涉及抑制 MEK 的药物组合物，所述药物组合物包含选自本发明的化合物或其药学可接受的前药、药学活性代谢物或药学可接受的盐的有效量的化合物。

[0042] 本发明的又一方面是本发明化合物在制备用于治疗或预防患有 MEK 介导的疾病或医学病症的温血动物，优选哺乳动物，更优选人类中由 MEK 介导的疾病或医学病症的药物中的用途。更具体地，本发明包括本发明的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物中过度增殖性疾病或炎性病症的药物中的用途。

[0043] 本发明的其他优点和新的特征将在下文的描述中被部分地阐述，对于本领域技术人员而言，当阅读下面的说明书时这些其他优点和新的特征会部分地变得显而易见，或通过实践本发明可以了解它们。通过所附的权利要求中特别指出的工具、组合、组合物和方法可以实现和获得本发明的这些优点。

[0044] 附图简述

[0045] 引入本文并形成说明书一部分的附图阐明了本发明的非限制性实施方案，并和说明书一起用于解释本发明的原理。

[0046] 在附图中：

[0047] 图 1 显示用于合成化合物 96 的反应路线。

[0048] 图 2 显示用于合成化合物 96、100、101 和 102 的反应路线。

[0049] 图 3 显示用于合成化合物 109、110 和 111 的反应路线。

[0050] 图 4 显示用于合成化合物 109、110 和 111 的可选的反应路线。

[0051] 图 5 显示用于合成化合物 119、120 和 121 的反应路线。

[0052] 图 6 显示用于合成化合物 124 和 125 的反应路线。

[0053] 图 7 显示用于合成化合物 128、129 和 130 的反应路线。

[0054] 图 8 显示用于合成化合物 145 和 146 的反应路线。

[0055] 图 9 显示用于合成化合物 145 的可选的反应路线。

[0056] 图 10 显示根据实施例 16A 步骤 3 制备的 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线粉末衍射图谱。

[0057] 图 11 显示根据实施例 16A 步骤 4 制备的 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线粉末衍射图谱。

[0058] 图 12 显示根据实施例 16B 制备的 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线粉末衍射图谱。

[0059] 图 13 显示根据实施例 16D 制备的 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线粉末衍射图谱。

[0060] 图 14 显示 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 DSC 热分析图。

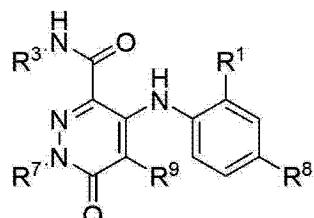
[0061] 图 15 显示 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 DSC 热分析图。

[0062] 发明详述

[0063] 本发明的发明化合物及其互变异构体、代谢物、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物和药学可接受的盐以及前药用于治疗过度增殖性疾病。概括而言，本发明的一方面涉及起 MEK 抑制剂作用的本发明的化合物。

[0064] 更具体地，本发明的一方面提供了化合物，包括其互变异构体、代谢物、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物和药学可接受的盐，所述化合物具有式 I：

[0065]



I

[0066] 其中：

[0067] R¹ 为 Cl 或 F；

[0068] R³ 为 H、Me、Et、OH、MeO-、EtO-、HOCH₂CH₂O-、HOCH₂C(Me)₂O-、(S)-MeCH(OH)CH₂O-、(R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-、环丙基-CH₂O-、HOCH₂CH₂-、

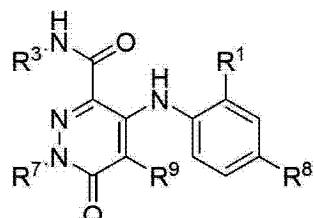
[0069] R⁷ 为环丙基-CH₂- 或 C₁-C₄ 烷基，其中所述烷基任选地用一个或多个 F 取代；

[0070] R⁸ 为 Br、I 或 SMe；且

[0071] R⁹ 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、F 或 Cl。

[0072] 在本发明的一个实施方案中，提供了具有式 IA 的化合物，包括其互变异构体、代谢物、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物和药学可接受的盐：

[0073]

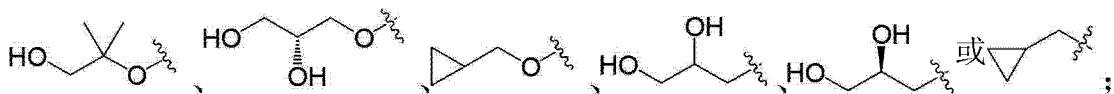
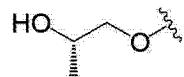


IA

[0074] 其中：

[0075] R¹ 为 Cl 或 F；

[0076] R^3 为 H、MeO、OH、EtO、HOCH₂CH₂O、MeOCH₂CH₂O、HOCH₂CH₂CH₂、



[0077] R^7 为环丙基 -CH₂- 或 C₁-C₄ 烷基, 其中所述烷基任选地用一个或多个 F 取代;

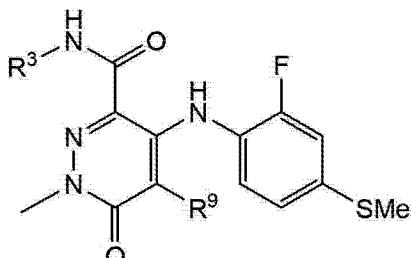
[0078] R^8 为 Br、I 或 SMe; 且

[0079] R^9 为 CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、F 或 Cl。

[0080] 在一个实施方案中, 在式 I 或 IA 的化合物中, R^7 为环丙基 -CH₂- 或 Me。在另一实施方案中, R^9 为 CH₃、F 或 Cl。

[0081] 在另一实施方案中, 提供了式 II 的化合物:

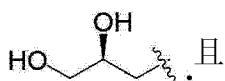
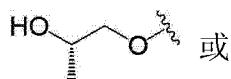
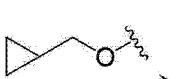
[0082]



II

[0083] 或其药学可接受的盐, 其中:

[0084] R^3 为 H、MeO、HOCH₂CH₂O、MeOCH₂CH₂O、HOCH₂CH₂CH₂、



[0085] R^9 为 H、CH₃、F 或 Cl。

[0086] 在 N1 位具有甲基取代基和具有特定的 R^3 和 R^9 基团的式 II 的化合物是有效的 MEK 抑制剂。

[0087] 本发明的具体的新化合物包括下列任何一种:

[0088] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺;

[0089] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺;

[0090] N-(环丙基甲氧基)-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺;

[0091] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺;

[0092] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-甲氧基-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺;

[0093] (S)-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺;

[0094] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0095] 5-氟-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0096] (S)-5-氟-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0097] 5-氯-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

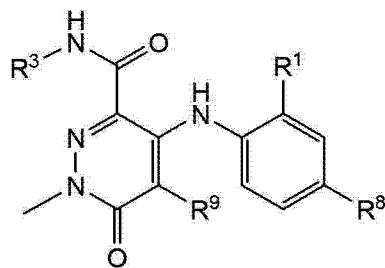
[0098] (S)-5-氯-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0099] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(3-羟基丙基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；和

[0100] (S)-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺。

[0101] 在另一实施方案中，提供了式 III 的化合物：

[0102]

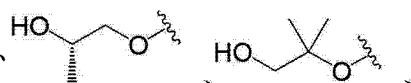


III

[0103] 或其药学可接受的盐，其中：

[0104] R¹ 为 Cl 或 F；

[0105] R³ 为 H、Me、MeO、HOCH₂CH₂O、HOCH₂CH₂CH₂、HOCH₂CH₂、



[0106] R⁸ 为 Br 或 I；且

[0107] R⁹ 为 CH₃、F、Cl 或 Br。

[0108] 在 N1 位具有甲基取代基和具有特定的 R¹、R³、R⁸ 和 R⁹ 基团的式 III 化合物是有效的 MEK 抑制剂。

[0109] 本发明的具体的新化合物包括下列任何一种：

[0110] 5-溴-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(环丙基甲氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0111] 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0112] (R)-N-(2,3-二羟基丙氧基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-

代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0113] 4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N- 甲氧基 -1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0114] N-(环丙基甲氧基)-4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0115] (S)-4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基丙氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0116] 4-(2- 氯 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0117] (S)-4-(2- 氯 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基丙氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0118] 4-(4- 溴 -2- 氯苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0119] (S)-4-(4- 溴 -2- 氯苯氨基)-N-(2- 羟基丙氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0120] 4-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0121] (R)-4-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-N-(2, 3- 二羟基丙氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0122] 4-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-N-(1- 羟基 -2- 甲基丙烷 -2- 基氧基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0123] 4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0124] 4-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-5- 氟 -N-(2- 羟基乙氧基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0125] 4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N, 1, 5- 三甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0126] N-(环丙基甲基)-4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0127] 4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(3- 羟基丙基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0128] 5- 氟 -4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0129] 4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0130] N-(2, 3- 二羟基丙基)-4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-1, 5- 二甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0131] 5- 氯 -4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0132] (S)-5- 氯 -4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基丙氧基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0133] 5- 氯 -4-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺；

[0134] 5-氯-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；

[0135] (S)-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；和

[0136] (S)-5-氯-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺。

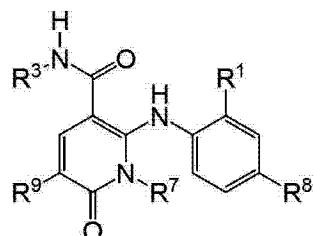
[0137] 本发明的具体的新化合物还包括下列化合物：

[0138] 4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺；和

[0139] (S)-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺。

[0140] 本发明的再一方面提供了化合物，包括其互变异构体、代谢物、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物和药学可接受的盐，所述化合物具有式 IV：

[0141]



IV

[0142] 其中：

[0143] R¹ 为 Cl 或 F;

[0144] R^3 为 H、Me、Et、OH、MeO-、EtO-、HOCH₂CH₂O-、HOCH₂C(Me)₂O-、(S)-MeCH(OH)CH₂O-、

(R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-、环丙基-CH₂O-、HOCH₂CH₂-、、、

[0145] R^7 为甲基或乙基, 其中所述甲基和乙基任选地用一个或多个 F 取代;

[0146] R^8 为 Br、I 或 SMe：且

[0147] R^9 为 H、 C_1-C_4 烷基、Cl 或 CN，其中所述烷基任选地用独立地选自 F 或 CN 的一个或多个基团取代，条件是：

[0148] a) 当 R^1 为 F, R^8 为 Br, R^9 为 H 且 R^7 为 Me 或 Et 时, 则 R^3 不能为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$:

[0149] b) 当 R¹ 为 F, R⁸ 为 I, R⁹ 为 H 且 R³ 为 MeO 时, 则 R⁷ 不能为 Me:

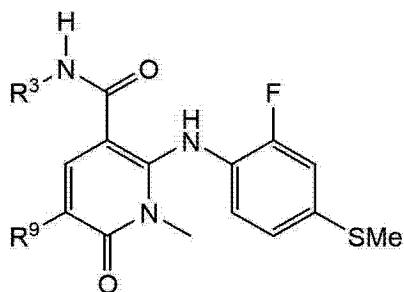
[0150] c) 当 R^1 为 F, R^8 为 Me, R^9 为 H 且 R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 时, 则 R^7 不能为 Me; 且

[0151] d) 当 R^1 为 F, R^8 为 Br, R^9 为 H 且 R^3 为环丙基 $-CH_2O$ 时, 则 R^7 不能为 Me。

[0152] 在一个实施方案中的式 IV 的化合物中, R^9 为 H、Me、Et、Cl 或 CN。

[0153] 在一个实施方案中，根据本发明的化合物具有式 V：

[0154]



V

[0155] 或其药学可接受的盐,其中:

[0156] R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 或 (S)- $\text{MeCH(OH)CH}_2\text{O}$;且

[0157] R^9 为 H、 CH_3 、F 或 Cl, 条件是当 R^1 为 F、 R^8 为 SMe、 R^9 为 Cl 且 R^7 为 Me 时, 则 R^3 不能为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。

[0158] R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 或 (S)- $\text{MeCH(OH)CH}_2\text{O}$ 的式 V 的化合物是有效的 MEK 抑制剂。

[0159] 本发明的具体的新化合物包括下列任何一种:

[0160] 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0161] (S)-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0162] 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0163] (S)-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

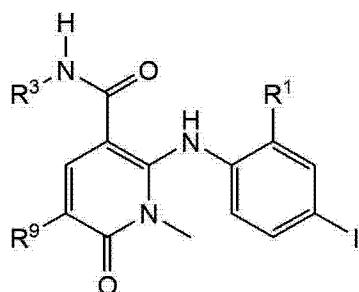
[0164] 5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0165] (S)-5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;和

[0166] (S)-5-氯-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0167] 在一个实施方案中,本发明的化合物具有式 VI:

[0168]



VI

[0169] 或其药学可接受的盐,其中:

[0170] R^1 为 Cl 或 F;

[0171] R^3 为 H、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 或 (S)- $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$;且

[0172] R^9 为 H、Me、F 或 Cl。

[0173] 其中 R^1 为 Cl、 R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 或 (S)- $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ 且 R^9 为 H 的式 VI 的化合物是有效的 MEK 抑制剂。

[0174] 其中 R^1 为 F、 R^3 为 H 且 R^9 为 Me 的式 VI 的化合物是有效的 MEK 抑制剂。

[0175] 其中 R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 或 (S)- $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ 的式 VI 的化合物是有效的 MEK 抑制剂。

[0176] 其中 R^1 为 F、 R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 且 R^9 为 Me 的式 VI 的化合物是有效的 MEK 抑制剂并也具有良好的溶解性。在用于本文时,术语“良好的溶解性”指通过实施例 C 的方法测定时,溶解度大于 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,例如:溶解度为约 50 至 270 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的化合物。

[0177] 根据本发明的式 VI 的具体的新化合物包括下列任何一种:

[0178] 2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0179] (S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0180] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0181] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0182] (S)-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0183] (S)-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0184] 2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0185] 5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0186] (S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0187] (S)-5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

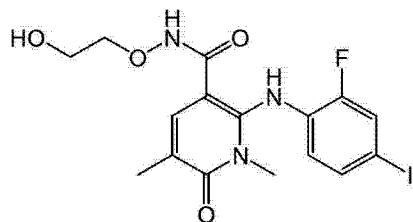
[0188] 5-氟-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;和

[0189] (S)-5-氟-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0190] 在另一实施方案中,提供了其中 R^1 为 F、 R^3 为 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 且 R^9 为甲基的式 VI 的化合物或其药学可接受的盐。

[0191] 发现式 XI 的化合物

[0192]

**XI**

[0193] 能够以两种晶形存在,在下文中称为 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺和 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,2 型可以转化为 1 型。

[0194] 如实施例 16E 和 16F 中所述,使用 X-射线粉末衍射分析和差示扫描量热法分析式 XI 的化合物的特定晶形的样品。

[0195] 当说本发明涉及式 XI 的化合物的晶形时,通过 X-射线粉末衍射数据测定的结晶度适宜地大于约 60%,更适宜地大于约 80%,优选地大于约 90% 且更优选地大于约 95%。

[0196] 根据本发明的另一方面,提供了基本上为 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物的晶形。

[0197] 根据本发明的另一方面,提供了基本上为 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物的晶形。

[0198] 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物的 X-射线衍射图谱在 2 θ 角度为约 9.5 和 12.6 处具有特征峰。根据本发明的再一方面,提供了 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物,其 X-射线衍射图谱在 2 θ 角度为约 9.5、12.6、14.7 和 19.6 处具有特征峰。

[0199] 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线衍射图谱基本上如下文图 10 所示,其在大约表 A 中所示的位置具有特征峰 [按 2 θ 角度]。

[0200] 表 A

[0201]

2 θ	相对强度	2 θ	相对强度
9.54	VS	23.78	VS
10.24	S	24.54	S
12.62	VS	25.13	VS
13.86	S	25.60	S
14.67	VS	27.95	S
15.65	S	28.72	VS

16.62	S	29.19	S
17.15	S	29.67	S
17.36	S	30.40	S
17.54	S	30.65	VS
17.86	VS	31.44	S
18.72	S	31.75	VS
19.00	S	32.39	S
19.63	VS	33.48	S
20.04	S	33.77	VS
20.47	VS	34.94	S
22.02	VS	36.20	S
22.40	S	38.70	S
22.97	VS	39.62	M
23.54	VS		

[0202] 1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物的 X-射线衍射图谱在 2θ 角度为约 9.2 和 13.0 处具有特征峰。根据本发明的又一方面,提供了 1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物,其 X-射线衍射图谱在 2θ 角度为约 9.2、13.0、18.3、21.0 和 21.7 处具有特征峰。

[0203] 1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线衍射图谱基本上如下文图 11 或 12 所示,其在大约表 B 中所示的位置具有特征峰 [按 2θ 角度]。

[0204] 表 B

[0205]

2θ	相对强度	2θ	相对强度
2.29	M	25.86	M
2.44	M	26.32	M
9.24	S	27.08	M

10.25	S	27.49	M
13.01	S	28.17	S
14.85	M	28.61	S
17.17	M	29.20	M
17.70	M	30.65	S
18.30	S	32.15	M
19.47	M	32.61	M
20.35	VS	34.26	M
20.98	M	34.90	M
21.69	S	35.51	M
22.14	M	35.94	M
23.02	M	36.74	M
23.70	M	37.71	M
24.15	S	38.20	M
25.15	S	38.71	S
25.58	M	39.78	M

[0206] 如上所述,取决于使用的测量条件,XRPD 衍射图中的峰强度可能显示一些可变性。因此,在表 A 和 B 以及下文引用时,没有用数字说明相对强度。而是使用下列强度定义:

[0207]

<u>相对强度%</u>	<u>定义</u>
25-100	VS (极强)
10-25	S (强)
3-10	M (中等)
1-3	W (弱)

[0208] 其中相对强度源自用可变狭缝测量的 X- 射线衍射图谱。

[0209] 图 13 显示根据实施例 16D 制备的 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X- 射线粉末衍射图谱。

[0210] 会清楚的是,表 A 和 B 省略了图 10 至 13 的 X- 射线衍射图谱中存在的一些较小的

峰。

[0211] 2型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式XI的化合物的X-射线衍射图谱基本上如图10所示。

[0212] 1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式XI的化合物的X-射线衍射图谱基本上如图11或12所示。

[0213] 在定义2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的晶形的X-射线粉末衍射峰的前述段落中,表述“…在 2θ 角度为约…”中所用的术语“为约”指峰的确切位置(即:所引用的 2θ 角度值),不应被理解为绝对值,因为本领域技术人员会理解,在一台机器与另一台机器之间、一份样品与另一份样品之间,或者由于所用测量条件的轻微变化,峰的确切位置可能轻微变化。前述段落中还说明,2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的晶形所提供的X-射线粉末衍射图谱“基本上”与图10至13中所示的X-射线粉末衍射图谱相同,并且基本上具有表A和B中分别显示的大部分主峰(2θ 角度值)。应该理解,在上下文中使用术语“基本上”也意在指示,在一台机器与另一台机器之间、一份样品与另一份样品之间,或者由于所用测量条件的轻微变化,X-射线粉末衍射图谱的 2θ 角度值可能轻微变化,所以附图中所示或表A和B引用的峰位置也不应被理解为绝对值。

[0214] 本文公开了制备1型或2型的式XI的化合物的方法。

[0215] 在一方面,用于制备基本上为1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式XI的化合物的方法包括:

[0216] a) 将2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺与酸性混合物接触足够的时间,以将该化合物转化为2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0217] b) 使来自步骤a)的物质从包含1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺晶种的有机溶剂中结晶;和

[0218] c) 分离所述1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0219] 在一方面,步骤a)中的酸性混合物可以是无机酸或有机酸。在另一方面,步骤a)可以在两相含水酸-乙酸乙酯溶剂体系中进行。在一方面,步骤b)的有机溶剂为乙酸乙酯。

[0220] 在另一方面,用于制备基本上为1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式XI的化合物的方法包括:

[0221] a) 将2型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺与少量的1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺在有机溶剂中搅拌;和

[0222] b) 分离1型2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0223] 在一方面,用于步骤a)的1型物质的量为约5重量%。

[0224] 在另一方面,步骤a)在稍高于环境温度,例如从约50至60°C的温度在乙酸乙酯中进行。

[0225] 在另一方面,本发明提供了制备基本上为 2 型的权利要求 1 的 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺形式的式 XI 的化合物的方法,其包括:

[0226] a) 将 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺与酸性混合物接触足够的时间,以将该化合物转化为 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0227] b) 使来自步骤 a) 的物质从有机溶剂中结晶;和

[0228] c) 分离 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0229] 在一方面,步骤 b) 的有机溶剂包含 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的晶种。步骤 a) 的酸性混合物可以是无机酸或有机酸,并且步骤 a) 可以在有机溶剂如 THF 中进行。在一方面,步骤 b) 的有机溶剂可以选自乙酸乙酯和甲基异丁基酮,两者任选地存在异己烷。

[0230] 本发明的某些化合物可以作为两种或更多种互变异构体的形式存在。“互变异构体”是两种或更多种结构同分异构体中的一种,所述结构同分异构体存在于平衡状态中并易于从一种异构体形式转化为另一种,例如通过氢从相同分子内的一个位置移动到另一个位置而形成的结构。化合物的其他互变异构形式可以经由例如烯醇化 / 去烯醇化等互换。因此,本发明包括本发明化合物的所有互变异构形式的制备。

[0231] 本发明的化合物可能具有一个或多个不对称中心;因此这些化合物可以被制备为单个 (R)- 或 (S)- 立体异构体或其混合物。除非另外说明,说明书和权利要求中具体化合物的描述或命名意指包括单个对映异构体以及它们的非对映异构体混合物、外消旋体或其他。因此,本发明还包括本发明化合物的所有这样的异构体,包括非对映异构体混合物和拆分的对映异构体。基于它们的物理化学差异,通过本领域技术人员已知的方法例如通过色谱法或分步结晶,可将非对映异构体混合物分离成它们的单个非对映异构体。可以如下分离对映异构体:通过与合适的旋光化合物(如:醇)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体并将单个非对映异构体转化(如:水解)为相应的纯的对映异构体。立体化学的测定方法和立体异构体的分离方法在本领域中是公知的(参见“Advanced Organic Chemistry”,第四版,J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992 中第四章的讨论)。

[0232] 本发明还包括含有本发明的化合物的药物组合物以及通过给药本发明的化合物治疗增殖性疾病或异常细胞生长的方法。具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的本发明化合物可转化为药学可接受的前药。

[0233] “前药”是在生理条件下或者通过溶剂分解可被转化成特定化合物或者这样的化合物的药学可接受的盐的化合物。前药包括其中氨基酸残基或者两个或更多个(如:2、3 或 4 个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价地与本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团连接的化合物。氨基酸残基包括但不限于 20 种通常用三个字母符号表示的天然存在的氨基酸,而且还包括 4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸

(cirtulline)、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。本发明的一种优选的前药是与缬氨酸残基共价连接的本发明化合物。

[0234] 还包括其他类型的前药。例如：游离的羧基可衍生作酰胺或烷基酯。作为另一个实例，可以通过将羟基转化为磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰氧基甲氧羰基而将含有游离羟基的本发明化合物衍生为前药，如 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115 中所述。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药，以及羟基的碳酸酯前药、磺酸酯前药和硫酸酯前药。还包括羟基衍生作（酰氧基）甲基和（酰氧基）乙基醚，其中所述酰基可以是烷基酯，任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代，或者其中所述酰基是如上所述的氨基酸酯。这一类型的前药在 J. Med. Chem., 1996, 39, 10 中有描述。更多具体实例包括用例如以下的基团替代醇基团中的氢原子： (C_1-C_6) 烷酰氧基甲基、 $1-(C_1-C_6)$ 烷酰氧基乙基、 $1-\text{甲基}-1-(C_1-C_6)$ 烷酰氧基乙基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基氧基甲基、 $N-(C_1-C_6)$ 烷氧羰基氨甲基、琥珀酰基、 (C_1-C_6) 烷酰基、 α -氨基 (C_1-C_4) 烷酰基、芳酰基和 α -氨酰基或 α -氨酰基- α -氨酰基，其中每个 α -氨酰基独立地选自天然 L- 氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6))$ 烷基）或糖基（由去除半缩醛形式碳水化合物的羟基得到的基团）。

[0235] 游离胺还可衍生作酰胺、磺酰胺或磷酰胺。例如，可以通过用例如如下基团替代胺基团中的氢原子来形成前药： $R-$ 羰基、 $RO-$ 羰基、 NRR' - 羰基，其中 R 和 R' 各自独立地为 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、苄基，或者 R- 羰基为天然 α -氨酰基或天然 α -氨酰基-天然 α -氨酰基； $-C(OH)C(O)OY$ ，其中 Y 为 H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基； $-C(OY_0)Y_1$ ，其中 Y_0 为 (C_1-C_4) 烷基， Y_1 为 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_4) 烷基或单 $-N-$ 或二 $-N$ ， $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基烷基； $-C(Y_2)Y_3$ ，其中 Y_2 为 H 或甲基， Y_3 为单 $-N-$ 或二 $-N$ ， $N-(C_1-C_6)$ 烷基氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

[0236] 所有这些前药基团均可引入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

[0237] 可以使用本领域已知的常规技术鉴别本发明化合物的前药。前药的多种形式在本领域中是已知的。这样的前药衍生物的实例参见例如：a) Design of Prodrugs, 由 H. Bundgaard 编辑 (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, 由 K. Widder 等人 编辑 (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, 由 Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 和 e) N. Kakeya 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), 上述各文献被特别引入本文作为参考。

[0238] 此外，本发明还包括本发明化合物的溶剂合物、代谢物和药学可接受的盐。

[0239] 术语“溶剂合物”指分子和一种或多种溶剂分子的聚集体。

[0240] “代谢物”是特定化合物或其盐通过在体内代谢而产生的药学活性产物。这样的产物可以来自例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、去酰胺化、酯化、去酯化、酶裂解等。因此，本发明包括本发明化合物的代谢物，包括通过如下方法产生的化合物，该方法包括使本发明的化合物与哺乳动物接触一段足够的时间以获得其代谢产物。

[0241] 通常如下鉴别代谢物：制备本发明化合物的放射标记的（例如 ^{14}C 或 3H ）同位素，

以可检测的剂量（例如大于约 0.5mg/kg）将其向动物如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或人类进行非经肠的给药，经过足够的时间使代谢发生（通常为约 30 秒至 30 小时），再从尿、血液或其他生物学样品中分离其转化产物。这些产物是易于分离的，因为它们是经标记的（通过使用能够在代谢物中保存下来的抗体分离其他产物）。以常规方式，例如通过 MS、LC/MS 或 NMR 分析确定代谢物结构。通常，以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方式完成代谢物的分析。只要没有在体内以其他方式发现所述代谢物，它们就在本发明化合物的治疗剂量的诊断测定法中有用。

[0242] 除非另外说明，如本文所用的“药学可接受的盐”包括保留特定化合物的游离酸和游离碱的生物学有效性的盐，并且该盐不是生物学或其他方面不合意的。本发明的化合物可具有足够酸性的官能团、足够碱性的官能团或这两种官能团均具有，并因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸反应以形成药学可接受的盐。药学可接受的盐的实例包括通过本发明的化合物与无机或有机酸或者无机碱反应制备的盐，这些盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。因为本发明的单个化合物可以包含一个以上的酸性或碱性基团，所以本发明的化合物在单个化合物中可以包含单、二或三盐。

[0243] 如果本发明的化合物为碱，可根据本领域中已有的任何适当的方法制备期望的药学可接受的盐，例如用酸性化合物，特别是无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或者用有机酸如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸等处理游离碱。

[0244] 如果本发明的化合物为酸，可通过任何适当的方法，例如用无机碱或有机碱处理游离酸来制备期望的药学可接受的盐。优选的无机盐是用碱金属或碱土金属如锂、钠、钾、钡和钙形成的盐。优选的有机碱盐包括例如铵、二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵、双(2-羟基乙基)铵、苯基乙基苄胺、二苄基乙二胺等盐。酸性基团的其他盐可以包括例如与普鲁卡因、奎宁和 N-甲基葡萄糖胺形成的盐，以及与碱性氨基酸如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苯基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的盐。

[0245] 本发明提供制备本发明化合物的方法作为本发明的另外特征。本发明的化合物可使用如下所述的反应路线和合成路线，采用本领域已有的技术，使用容易获得或可以通过本领域已知的方法合成的原料进行制备。

[0246] 制备本发明的化合物的图解显示在图 1-7 中。

[0247] 化合物 96 的制备示于图 1 中。取代的肼 28 可以通过两步操作转化为亚联氨基丙二酸酯 29。在第一步中，肼 28 与丙酮酸乙酯在标准脱水条件下缩合，例如在 MgSO₄ 的存在下，在合适的有机溶剂如氯仿或二氯甲烷中，在 0°C 至环境温度的范围内。在第二步中，通过用碱在低温下，在合适的有机溶剂如 THF、DMF、二噁烷或 MeCN 中处理，然后加入甲基丙二酰

氯实现酰化。在一个实施方案中,用于 THF 中的 LiH 在 0°C 处理腙,然后加入甲基丙二酰氯并温热到室温。羟基哒嗪酮 31 由亚联氨基丙二酸酯 29 通过在强碱性条件下环化然后脱羧来制备。环化可以通过用强碱如 DBU、LDA 或 NaH 在合适的有机溶剂如 THF 或 MeCN 中,在室温下处理亚联氨基丙二酸酯 29 实现。在一个实施方案中,用于 MeCN 中的 DBU 在室温下实现环化。可以通过在浓 HCl 的存在下,在合适的有机溶剂如二噁烷或萘烷或二噁烷 / 萘烷混合物中将吡嗪酮甲酯部分 (methyl ester pyrazinone moiety) 加热到高温实现脱羧以形成羟基哒嗪酮 31。羧酸 94 可以由羟基哒嗪酮 31 在两步过程中制备,即:氯化然后氧化。氯化步骤可以通过用 POCl_3 、亚硫酰氯、草酰氯或 PCl_5 处理来实现。在一个实施方案中,该转化用纯的 POCl_3 在高温 ($\sim 85^\circ\text{C}$) 下实现。在氯化步骤后,羧酸 94 可以通过在标准条件下氧化来制备,包括但不限于水中的 KMnO_4 ,于有机溶剂如二噁烷、二甲苯或吡啶中的 SeO_2 ,于 H_2SO_4 水溶液中的 $\text{NaOCl}/\text{RuCl}_3$ 、 CrO_3 ,于水中的 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 和 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 。在一个实施方案中,该转化用 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7-\text{H}_2\text{SO}_4$ 实现。羧酸 94 可以在两步操作中转化为哒嗪酮酯 95,其包括将哒嗪酮酸 94 酯化,然后进行钯介导的交叉偶联反应。酯化可以在标准条件下进行,包括但不限于 MeOH 中的浓 HCl,于 MeOH 中的 TMSCl 或于合适的有机溶剂如乙醚 / MeOH、THF / MeOH 或 PhMe / MeOH 中的 TMSCHN₂。钯介导的交叉偶联反应可以通过标准方法实现,包括但不限于用苯胺、钯催化剂如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 或 Pd_2dba_3 、膦配体和碱在合适的有机溶剂如 THF、DMF、PhMe、DME 或 MeCN 中,在高温下处理氯哒嗪酮酯。在一个实施方案中,交叉偶联反应包括用于甲苯中的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、外消旋的 2,2-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘和 Cs_2CO_3 在 70 至 100°C 处理酯 94。在其中期望 $\text{R}^9=\text{Br}$ 的化合物 95 的实施方案中,溴取代基可以在交叉偶联反应后引入。哒嗪酮的溴化可以用 NBS 在合适的有机溶剂如 DMF、MeCN 或混合溶剂体系中在室温完成。在一个实施方案中,溴化在 DMF 中进行。异羟肟酸酯 96 可以通过用适当的羟胺和酰胺碱如 LDA、LiHMDS 或 NaHMDS 在合适的有机溶剂如 THF 中,在低温处理哒嗪酮酯 95 来制备。在一个实施方案中,在 0°C, 将 LiHMDS 溶液加至哒嗪酮酯 95 和羟胺的 THF 溶液中。然后将反应混合物温热到室温以获得期望的异羟肟酸酯 96。在一些情况下,用于偶联反应的羟胺含有标准的保护基。在那些情况下,可以通过本领域已知的标准条件脱去保护基。

[0248] 图 2 描绘化合物 96、100、101 和 102 的合成。取代的肼 28 可以根据两种操作之一转化为亚联氨基丙二酸酯 97。在一个实施方案中,对于其中 R^9 为烷基或卤素的类似物特别有用的是将取代的肼 28 缩合然后酰化。在该实施方案中,肼 28 与 2-氧代丙二酸二乙酯可以在使用 Dean-Stark 分水器的标准脱水条件下,在合适的有机溶剂如苯或甲苯中,在 80 至 120°C 范围内的温度缩合。通过用碱在适当的温度下,在合适的有机溶剂如 THF、DMF、二噁烷或 MeCN 中处理,然后加入酰化试剂实现用提供 (deliver) 酰基的试剂酰化以提供亚联氨基丙二酸酯 97。酰化试剂的实例对本领域技术人员是熟知的,包括但不限于酰氯、酸酐和活化的酯。在一个实施方案中,在 0°C 用于 THF 中的 LiH 处理腙,然后加入酰氯并在 25 至 60°C 搅拌以提供化合物 97。用于合成其中 R^9 不为卤素的化合物 97 的可选的方法包括用提供酰基的试剂酰化肼 28,接着与 2-氧代丙二酸二乙酯缩合以提供亚联氨基丙二酸酯 97。根据该方法,取代的肼 28 可以通过标准的酰化方法转化为酰肼。在一个实施方案中,这种转化用适当的酰氯在二氯甲烷中,在 0°C 至环境温度下实现。得到的肼与氧代丙二酸二乙酯在使用 Dean-Stark 分水器的标准脱水条件下,在合适的有机溶剂如苯或甲苯中,在 80 至

130°C的温度下缩合。哒嗪酮 99 由亚联氨基丙二酸酯 97 通过在碱性条件下环化以提供中间体酸或酯 98，然后氯化以提供哒嗪酮 99 来制备。环化可以通过用于合适的有机溶剂如 THF 或乙醚中的酰胺碱如 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS 或 LDA 在低温处理亚联氨基丙二酸酯 97 来实现。在一个实施方案中，环化用于 THF 中的 LiHMDS 在低温（-78 至 -40°C）下实现，然后用浓 HCl 处理以获得 98 的酯衍生物 (R=Et)。在另一实施方案中，98 的酸衍生物 (R=H) 通过哒嗪酮酯 98 的原位皂化获得。在完成环化后，在低温（-78 至 -40°C）下用水终止反应混合物的反应，然后在搅拌下温热到环境温度，再酸化。接着哒嗪酮 99 由哒嗪酮酸或酯 98 通过用 POCl_3 、亚硫酰氯、草酰氯或 PCl_5 处理来制备。在一个实施方案中，这种转化用纯 POCl_3 在高温（~85°C）实现。当 R^9 不为 F 时，哒嗪酮酸 99（当 R=H 时）然后则可被转化为哒嗪酮 101。在合适的有机溶剂如 THF 中，使用酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS，在适当的温度（-78°C至室温）下通过 $S_N\text{Ar}$ 反应实现苯胺基团的引入。在一个实施方案中，在低温（-20 至 -80°C）将苯胺加至于 THF 中的 LDA 或 LiHMDS 中。然后加入哒嗪酮酸 99 (R=H) 并将反应混合物温热到室温以生成羧酸 101。然后异羟肟酸酯 96 和酰胺 102 可以使用标准的偶联试剂，例如但不限于 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、1-羟基苯并三唑-6-磺酰氨基甲基盐酸盐 (HOBT) 或苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷并磷鎓六氟磷酸盐 (PyBOP)，和适当的胺或羟胺在合适的有机溶剂如 DMF、THF 或二氯甲烷中由酸 101 制备。在一些情况下，所述胺或羟胺包含标准的保护基。在那些情况下，可以通过本领域已知的标准条件脱去保护基。可选地，哒嗪酮酯 (ester pyridazinone) 99 (R=Et) 可以通过如图 1 所述的标准方法，经由哒嗪酮酯 (pyridazinone ester) 100 转化为异羟肟酸酯 96。当期望 $R^8=\text{Br}$ 或 I 时，期望的卤素可以使用 NBS 或 NIS，在合适的有机溶剂或混合溶剂体系如 DMF、THF-MeOH 或 AcOH-THF 中，在适当的酸催化剂存在下引入。

[0249] 在图 3 中，化合物 109、110 和 111 的合成使用 2,6-二氯烟酸作为原料。根据美国专利 3,682,932 所述的操作，烟酸 103 通过在 2N NaOH 水溶液中回流被转化为一氯代酸 104。将 104 烷基化以提供 105 可以通过包括烷基卤的标准碱烷基化条件，使用 2 当量的合适的烷基卤和碱实现，以提供 N-烷基吡啶酮酯 105 和区域异构的 O-烷基吡啶酯的混合物，它们易于通过柱色谱法分离。这些条件包括但不限于：于丙酮或 DMF 中的 K_2CO_3 在室温或高温下，或者于 THF 中的 NaH 在环境温度或高温下，然后加入烷基卤。在某些实施方案中，这种烷基化用于 DMF 中的 LiH 在 0°C，然后加入烷基溴或烷基碘，并温热到室温来实现。吡啶酮酯 105 的溴化可以用 Br_2 和乙酸或于适当的有机溶剂如 DMF 中的 NBS 完成。在某些实施方案中，将 NBS 加至于 DMF 中的吡啶酮酯 105 中以获得 106。溴化物 106 向化合物 107 的转化可以使用 Pd 介导的交叉偶联条件实现。当 R^9 =烯基或炔基时，它们可以使用适当的还原剂进一步还原以在 R^9 处提供烷基取代基。通常，这种化学可以使用多种 Pd 催化剂和配体，加入或不加入碱，在合适的有机溶剂如 DMF、PhMe、DME、THF、 CH_3CN 中，在高温下完成。偶联的配偶子 (partner) 将取决于 R^9 的性质。例如：如果期望 $R^9=\text{CN}$ ，则偶联的配偶子为 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 。该反应可以用于 NMP 中的 Pd_2dba_3 和 dppf 在 120°C 进行。这些钯介导的交叉偶联在文献有充分记载，并且是本领域技术人员熟知的。通过 $S_N\text{Ar}$ 反应完成适当取代的苯胺基团的引入以提供 108。这可以在合适的有机溶剂如 THF 中，使用酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS，在适当的温度（-78°C至室温）下完成。在某些实施方案中，在低温（-20 至 -80°C）下将苯胺加至于 THF 中的 LDA 或 LiHMDS 中。然后加入吡啶酮 105，并在低温下搅拌混合物

以产生酯 108。接着可以使用标准皂化条件如 LiOH 或 NaOH, 在标准的水性 / 有机溶剂混合体系中制备羧酸 109。异羟肟酸酯 110 和酰胺 111 可以使用标准的偶联操作制备, 包括但不限于 EDCI、HOBT 或 PyBOP 以及适当的胺或羟胺在合适的有机溶剂如 DMF、THF 或二氯甲烷中。在某些实施方案中, 用于 DMF 中的 HOBT 和 EDCI 完成偶联。在一些情况下, 用于偶联反应的胺或羟胺含有标准的保护基。在那些情况下, 可以通过本领域已知的标准条件脱去保护基。

[0250] 图 4 显示用于合成化合物 109、110 和 111 的可选的反应路线。该路线对于其中 R⁷ 不等于 Me 或 Et 的类似物特别有用。烟酸 103 根据七步操作转化为 N- 烷基吡啶酮甲酯 114, 其中首先将 2,6- 二氯烟酸 103 转化为甲氧基吡啶酸, 将其酯化以得到甲酯, 再脱保护以得到一氯代酯 112。在某些实施方案中, 转化为甲氧基吡啶酸通过将叔丁醇钾加至酸 103 的 MeOH 溶液中, 然后将该混合物加热回流若干天实现。酯化以得到甲酯可以在标准条件下进行, 包括但不限于 Fisher 酯化 (MeOH, H₂SO₄), 于 MeOH 中的 TMSCl 或于合适的有机溶剂如 PhMe/MeOH 中的 TMSCHN₂ 中。接着甲氧基吡啶的脱甲基化可以通过标准条件完成, 包括但不限于 HCl 在高温下, 于乙酸中的 pTsOH 在高温下以及 HBr 的 MeOH 水溶液在高温下。通过用 HBr 的乙酸水溶液在高温 (80 至 120 °C) 处理甲氧基吡啶实现优选的脱甲基化以得到吡啶酮 112。112 的烷基化可以通过包括烷基卤的标准碱性烷基化条件, 使用一当量适当的烷基卤和碱完成, 以得到 N- 烷基吡啶酮酯 113 和区域异构的 O- 烷基吡啶酯的混合物, 它们易于通过柱色谱法分离。这些条件包括但不限于丙酮或 DMF 中的 K₂CO₃ 在室温或高温下, 或于 THF 中的 NaH 在环境温度或高温下, 以及接着加入烷基卤。在某些实施方案中, 该烷基化用于 DMF 中的 LiH 在 0 °C, 然后加入烷基溴或烷基碘并温热到室温实现。吡啶酮酯 113 的溴化可以用 Br₂ 和乙酸或于合适的有机溶剂如 DMF 中的 NBS 实现。在某些实施方案中, 将 NBS 加至吡啶酮酯 113 的 DMF 溶液中以得到 114。可以使用钯介导的交叉偶联条件实现溴化物 114 至化合物 115 的转化。当 R⁹= 烯基或炔基时, 可以使用适当的还原剂进一步还原以在 R⁹ 处提供烷基取代基。通常, 这种化学可以使用多种 Pd 催化剂和配体, 加入或不加入碱, 在合适的有机溶剂如 DMF、PhMe、DME、THF、CH₃CN 中, 在高温下完成。偶联的配偶子将取决于 R⁹ 的性质。这些 Pd 介导交叉偶联在文献中有充分记载, 并且对本领域技术人员是公知的。引入适当的取代苯胺基团以提供 116 通过 S_NAr 反应实现。这可以在合适的有机溶剂如 THF 中, 使用酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS, 在适当的温度 (-78 °C 至室温) 下完成。在某些实施方案中, 在低温 (-20 至 -80 °C) 下将苯胺加至于 THF 中的 LDA 或 LiHMDS 中。然后加入吡啶酮 115 并将混合物在低温下搅拌以产生酯 116。116 向羧酸 109 以及异羟肟酸酯 110 和酰胺 111 的转化可以按照图 3 所述实现。可选地, 异羟肟酸酯 110 可以直接由于合适的有机溶剂如 THF 中的甲酯 116, 使用适当的羟胺和酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS, 在适当的温度 (-78 °C 至室温) 下制备。在某些实施方案中, 将 LiHMDS 的溶液在 0 °C 加至酯 116 和羟胺的 THF 溶液中。然后将反应混合物温热到室温以得到期望的异羟肟酸酯 110。在一些情况下, 偶联反应所用的羟胺含有标准的保护基。在那些情况下, 可以通过本领域已知的标准条件脱去保护基。

[0251] 图 5 显示用于合成化合物 119、120 和 121 的反应路线, 其中使用 N- 烷基吡啶酮甲酯 112 作为原料。117 的形成可以通过由 S_NAr 反应引入适当的取代苯胺基团来实现。这可以在合适的有机溶剂如 THF 中, 使用酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS, 在适当的温度

(-78°C至室温)下完成。在某些实施方案中,在低温(-20至-80°C)下将苯胺加至于THF中的LDA或LiHMDS中。然后加入吡啶酮112并将混合物在低温下搅拌以生成酯117。这可以在合适的有机溶剂如THF中使用酰胺碱如LDA、LiHMDS、NaHMDS或KHMDS在适当的温度(-78°C至室温)下完成。将吡啶酮117氯化以产生吡啶酮118可以使用标准条件如于合适有机溶剂如DMF中的NCS实现。118向羧酸119以及异羟肟酸酯120和酰胺121的转化可以按照图3和4所述的完成。

[0252] 图6显示用于合成化合物124和125的反应路线。4-氟哒嗪酮123可以由4-氯哒嗪酮122通过用KF或HF处理,使用或不使用碱如Et₃N或Me₃N,在合适的有机溶剂如CH₃CN、THF、DMF、NMP或DMSO中制备。在一个实施方案中,这种转化用于DMSO中的KF在高温(例如:160°C)实现。哒嗪酮酯123(当R=Et)可以被转化为哒嗪酮124,其中通过S_NAr反应完成苯胺基团的引入。这可以在合适的有机溶剂如DMF、EtOH、iPrOH、CH₃CN或THF中使用碱如Cs₂CO₃、NaHCO₃、K₂CO₃或Na₂CO₃,在80至160°C的温度完成。在一个实施方案中,将苯胺和Cs₂CO₃加至哒嗪酮123的DMF溶液中并将反应混合物加热到80°C。可选地,哒嗪酮酸123(R=H)可以通过标准方法如图2所述的那些转化为哒嗪酮125。哒嗪酮124或125可以通过如图1或2中所述转化为异羟肟酸酯或酰胺。

[0253] 图7显示用于合成化合物128、129和130的反应路线,其中吡啶酮甲酯117被用作原料。吡啶酮酯117的溴化可以用Br₂和乙酸或于合适的有机溶剂如DMF中的NBS实现。优选将NBS加至吡啶酮酯117的DMF溶液中以得到126。溴化物126向其中R⁹为氰基的化合物127的转化可以使用Pd介导的交叉偶联条件实现。通常,这种化学可以使用多种Pd催化剂和配体,加入或不加入碱,在合适的有机溶剂如DMF、PhMe、DME、THF、CH₃CN或NMP中,在高温下完成。优选地,该反应用于DMF中的Zn(CN)₂和Pd₂dba₃和dppf在120°C进行。127向羧酸128以及异羟肟酸酯129和酰胺130的转化可以如图3和4所述完成。

[0254] 在图8中,描述了其中R⁹=H或F的式V的化合物的合成,其中2,6-二氯烟酸或2,6-二氯-5-氟烟酸被用作原料。此路线对于其中R⁷为Me的类似物特别有用。按照美国专利3682932(1972)所述的操作,烟酸140通过在2NNaOH水溶液中回流转化为一氯代酸141。141的烷基化可以通过包括烷基卤的标准碱性烷基化条件,使用两当量适当的烷基卤和碱实现,以得到N-烷基吡啶酮酯和区域异构的O-烷基吡啶酯的混合物,它们易于通过柱色谱法分离。这些条件包括但不限于丙酮或DMF中的K₂CO₃在室温或高温下,或者于THF中的NaH在环境温度或高温下,然后加入烷基卤。优选该烷基化在0°C用于DMF中的LiH,接着加入烷基溴或烷基碘并温热到室温来实现。通过S_NAr反应完成适当的取代苯胺基团的引入以提供143。这可以在合适的有机溶剂如THF中,使用酰胺碱如LDA、LiHMDS、NaHMDS或KHMDS,在适当的温度(-78°C至室温)下完成。优选在低温(-20至-80°C)下将苯胺加至于THF中的LDA或LiHMDS中。然后加入吡啶酮并将混合物在低温搅拌以生成酯143。接着,羧酸144可以使用标准皂化条件如LiOH或NaOH在标准的水性/有机溶剂混合体系中制备。异羟肟酸酯145和酰胺146可以使用标准的偶联操作制备,包括但不限于EDCI、HOBT或PyBOP以及适当的胺或羟胺在合适的有机溶剂如DMF、THF或二氯甲烷中。优选地,使用于DMF中的HOBT和EDCI完成偶联。在一些情况下,偶联反应中所用的胺或羟胺包含标准的保护基。在那些情况下,可以通过本领域已知的标准条件脱去保护基。

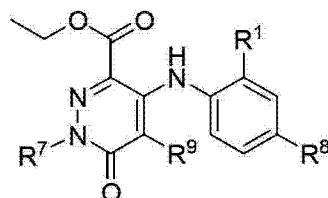
[0255] 在图9中,描述了其中R⁹=H或F的式V的化合物的可选的合成,其中2,6-二氯烟

酸或 2,6-二氯-5-氟烟酸被用作原料。烟酸 140 可以按照五步操作被转化为 N-烷基吡啶酮甲酯 149，其中 2,6-二氯烟酸 140 首先被转化为甲氧基吡啶酸，将其皂化以产生甲酯，再脱保护以得到一氯代酯 147。向甲氧基吡啶酸的转化优选通过将叔丁醇钾加至酸 140 的 MeOH 溶液中，然后将该混合物加热回流若干天来实现。酯化以得到甲酯可以在标准条件下进行，包括但不限于 Fisher 酯化 (MeOH, H₂SO₄)、于 MeOH 中的 TMSCl 或于合适的有机溶剂如 PhMe/MeOH 中的 TMSCHN₂。接着，甲氧基吡啶的脱甲基化可以通过标准条件实现，包括但不限于 HCl 在高温下，于乙酸中的 pTsOH 在高温下和 HBr 的 MeOH 水溶液在高温下。优选的脱甲基化以得到吡啶酮 147 通过在高温 (80 至 120°C) 下用 HBr 的乙酸水溶液处理甲氧基吡啶实现。将 147 烷基化以提供 148 可以通过包括烷基卤的标准碱性烷基化条件，用一当量适当的烷基卤和碱实现，以提供 N-烷基吡啶酮酯和区域异构的 O-烷基吡啶酯的混合物，它们易于通过柱色谱法分离。这些条件包括但不限于于丙酮或 DMF 中的 K₂CO₃ 在室温或高温下，或者于 THF 中的 NaH 在环境温度或高温下，并接着加入烷基卤。优选该烷基化在 0°C 用于 DMF 中的 LiH，然后加入烷基溴或烷基碘，并温热到室温实现。通过 S_NAr 反应完成适当的取代苯胺基团的引入。这可以在合适的有机溶剂如 THF 中，使用酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS，在适当的温度 (-78°C 至 室温) 下完成。优选在低温 (-20 至 -80°C) 下将苯胺加至于 THF 中的 LDA 或 LiHMDS 中。然后加入吡啶酮并将混合物在低温下搅拌以产生酯 149。异羟肟酸酯 145 可以直接由甲酯 149 在合适的有机溶剂如 THF 中，使用适当的羟胺和酰胺碱如 LDA、LiHMDS、NaHMDS 或 KHMDS，在适当的温度 (-78°C 至 室温) 下制备。优选地，在 0°C 将 LiHMDS 的溶液加至甲酯 149 和羟胺的 THF 溶液中。然后将反应混合物温热到室温以获得期望的异羟肟酸酯 145。在一些情况下，偶联反应中所用的羟胺含有标准的保护基。在那些情况下，可以通过本领域已知的标准条件脱去保护基。

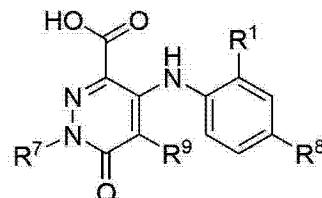
[0256] 在又一方面，本发明提供了制备式 IA 的化合物的方法，所述方法包括：

[0257] 将式 100 或 101 的化合物

[0258]



100



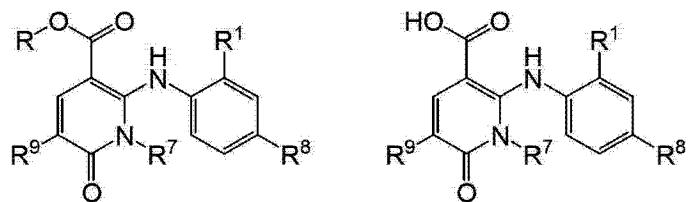
101

[0259] 与 R³NH₂ 或者 (i) 当 R³ 如式 IA 中所定义时，在偶联试剂的存在下反应，或者 (ii) 当 R³ 如式 IA 中所定义，只是 R³ 不为 H 或 Me 时，在酰胺碱的存在下反应，以提供所述化合物 IA。

[0260] 在又一方面，本发明提供了制备式 IV 的化合物的方法，所述方法包括：

[0261] 将式 108 或 109 的化合物

[0262]



[0263] 与 R^3NH_2 或者 (i) 当 R^3 如式 IV 中所定义时, 在偶联试剂的存在下反应, 或者 (ii) 当 R^3 如式 IV 中所定义, 只是 R^3 不为 H 或 Me 时, 在酰胺碱的存在下反应。

[0264] 在又一方面, 本发明提供了制备式 VI 的化合物的方法, 所述方法包括:

[0265] (a) 将具有式 105 的化合物溴化,

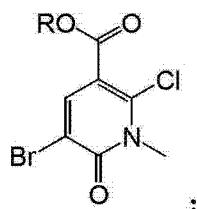
[0266]



105

[0267] 其中 R 为烷基, 以提供化合物 106

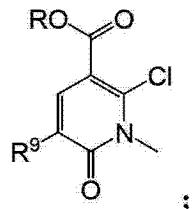
[0268]



106

[0269] (b) 在钯催化剂和配体的存在下, 并任选地在碱的存在下, 将化合物 106 与 $Zn(Me)_2$ 反应, 以提供化合物 107

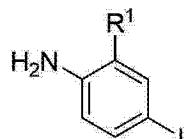
[0270]



107

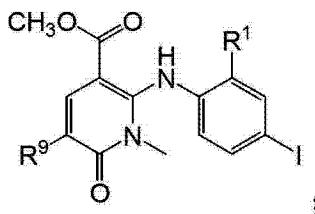
[0271] (c) 在钯催化剂、膦配体和酰胺碱的存在下, 将化合物 107 与具有下式的苯胺反应,

[0272]

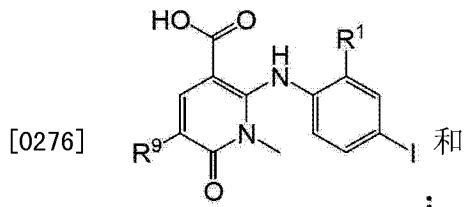


[0273] 以提供化合物 108

[0274]

**108**

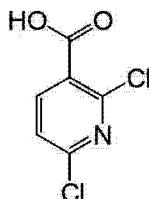
[0275] (d) 任选地在碱性条件下水解化合物 108, 以提供化合物 109

**109**[0277] (e) 将化合物 108 或 109 与 $R^3\text{NH}_2$ 或者 (i) 当 R^3 如式 VI 中所定义时, 在偶联试剂的存在下反应, 或者 (ii) 当 R^3 如式 VI 中所定义, 只是 R^3 不为 H 时, 在酰胺碱的存在下反应, 以提供所述式 VI 的化合物。

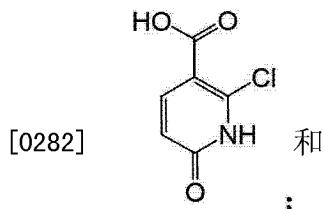
[0278] 在一个实施方案中, 通过包括下列步骤的方法制备化合物 105:

[0279] (a) 将化合物 103

[0280]

**103**

[0281] 与氢氧化钠水溶液反应, 以提供化合物 104

**104**

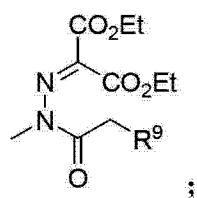
[0283] (b) 在碱存在下, 将化合物 104 与 RX 反应, 以提供化合物 105, 其中 R 为 Me, X 为卤素。

[0284] 在又一方面, 本发明提供了制备式 II 化合物的方法, 所述方法包括:

[0285] (a) 将具有式 $\text{Me}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 的肼与下列物质反应:[0286] (i) 与 2- 氧代丙二酸二乙酯反应, 然后用酰化试剂处理, 所述酰化试剂提供具有式 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^9$ 的酰基, 其中 R^9 如式 II 中所定义, 或者[0287] (ii) 与酰化试剂反应, 所述酰化试剂提供具有式 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^9$ 的酰基, 其中 R^9 如式

II 中所定义,然后用氧代丙二酸二乙酯处理,以提供化合物 97

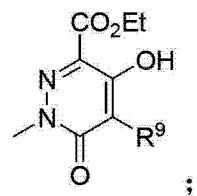
[0288]



97

[0289] (b) 在低于 -40°C 的温度下,用酰胺碱处理化合物 97,然后用浓 HCl 处理,以提供式 98 的化合物

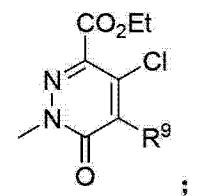
[0290]



98

[0291] (c) 将化合物 98 氯化,以提供化合物 99

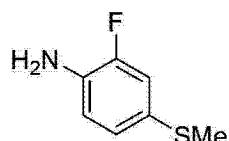
[0292]



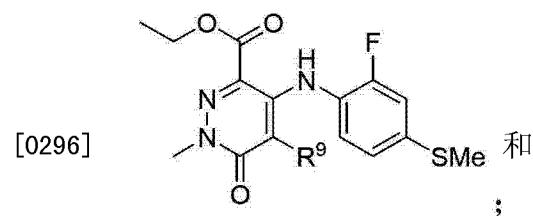
99

[0293] (d) 在钯催化剂、配体和酰胺碱的存在下,将化合物 99 与具有下式的苯胺反应,

[0294]



[0295] 以提供化合物 100



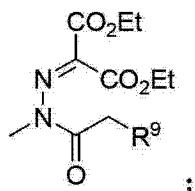
100

[0297] (e) 将式 100 的化合物与 R^3NH_2 或者 (i) 当 R^3 如式 II 中所定义时,在偶联试剂的存在下反应,或者 (ii) 当 R^3 如式 II 中所定义,只是 R^3 不为 H 时,在酰胺碱的存在下反应,以提供所述式 II 的化合物。

[0298] 在又一方面,本发明提供了制备其中 R^9 为 H、Me 或 Cl 的式 II 化合物的方法,所述

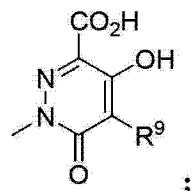
方法包括：

- [0299] (a) 将具有式 $\text{Me}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 的肼与下列物质反应：
- [0300] (i) 与 2- 氧代丙二酸二乙酯反应, 然后用酰化试剂处理, 所述酰化试剂提供具有式 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^9$ 的酰基, 其中 R^9 为 H、Me 或 Cl; 或
- [0301] (ii) 与酰化试剂反应, 所述酰化试剂提供具有式 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^9$ 的酰基, 其中 R^9 为 H、Me 或 Cl, 然后用氧代丙二酸二乙酯处理, 以提供化合物 97
- [0302]



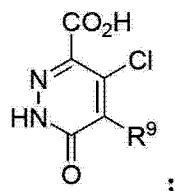
97

- [0303] (b) 在低于 -40°C 的温度下, 用酰胺碱处理化合物 97, 以提供式 98 的化合物
- [0304]



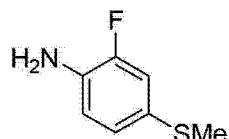
98

- [0305] (c) 将化合物 98 氯化, 以提供化合物 99
- [0306]



99

- [0307] (d) 在酰胺碱的存在下, 将化合物 99 与具有下式的苯胺反应,
- [0308]



- [0309] 以提供化合物 101

- [0310]
N#Cc1nc(C(=O)O)c(Cl)c2cc(F)cc(S(C)(C)C)cc2 和

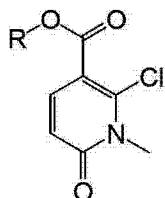
101

[0311] (e) 将化合物 101 与 R^3NH_2 或者 (i) 当 R^3 如式 II 中所定义时, 在偶联试剂的存在下反应, 或者 (ii) 当 R^3 如式 II 中所定义, 只是 R^3 不为 H 时, 在酰胺碱的存在下反应, 以提供所述式 II 的化合物。

[0312] 在又一方面, 本发明提供了制备其中 R^9 为 Me 的式 V 的化合物的方法, 所述方法包括:

[0313] (a) 将具有式 105 的化合物溴化,

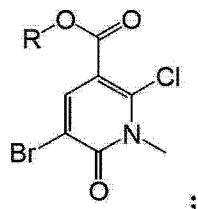
[0314]



105

[0315] 其中 R 为烷基, 以提供化合物 106

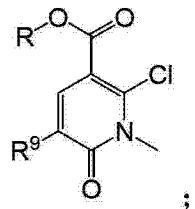
[0316]



106

[0317] (b) 在钯催化剂和配体的存在下, 并任选地在碱的存在下, 将化合物 106 与 $Zn(Me)_2$ 反应, 以提供化合物 107

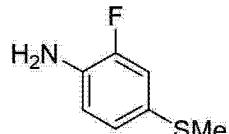
[0318]



107

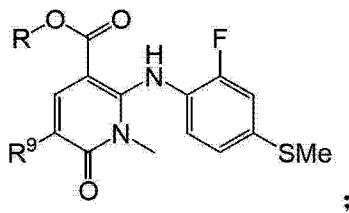
[0319] (c) 在酰胺碱的存在下, 将化合物 107 与具有下式的苯胺反应,

[0320]

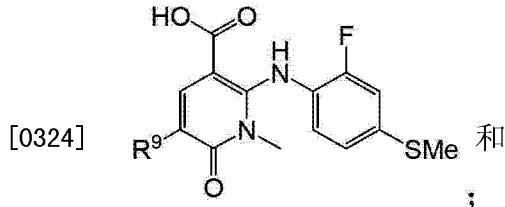


[0321] 以提供化合物 108

[0322]

**108**

[0323] (d) 任选地在碱性条件下水解化合物 108, 以提供化合物 109

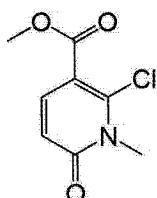
**109**

[0325] (e) 在偶联试剂或酰胺碱的存在下, 将化合物 108 或化合物 109 与其中 R³ 如式 V 中所定义的 R³NH₂ 反应, 以提供所述式 V 的化合物。

[0326] 在又一方面, 本发明提供了制备其中 R⁹ 为 Cl 的式 V 的化合物的方法, 所述方法包括:

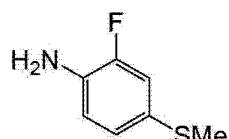
[0327] (a) 在酰胺碱的存在下, 将式 112 的化合物

[0328]

**112**

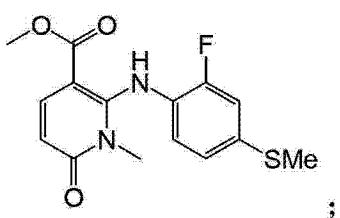
[0329] 与具有下式的苯胺反应,

[0330]

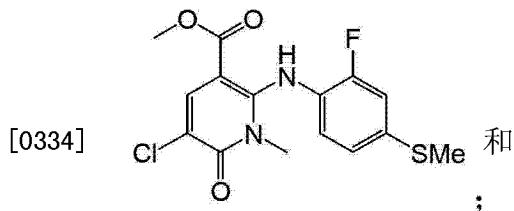


[0331] 以提供化合物 117

[0332]

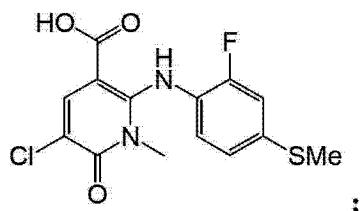
**117**

[0333] (b) 将化合物 117 氯化, 以提供化合物 118

**118**

[0335] (c) 任选地水解化合物 118, 以提供化合物 118A

[0336]

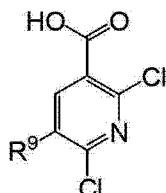
**118A**

[0337] (d) 在偶联试剂或酰胺碱的存在下, 将化合物 118 或 118A 与 (S)-MeCH(OH)CH₂ONH₂ 或 HOCH₂CH₂ONH₂ 反应, 以提供所述式 V 的化合物。

[0338] 在又一方面, 本发明提供了制备其中 R⁹ 为 H 或 F 的式 V 的化合物的方法, 所述方法包括 :

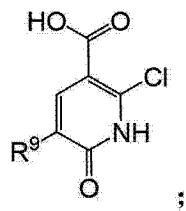
[0339] (a) 用 NaOH 水溶液处理其中 R⁹ 为 H 或 F 的式 140 的化合物,

[0340]

**140**

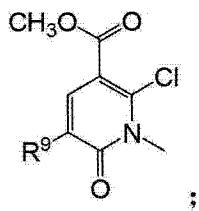
[0341] 以提供化合物 141

[0342]

**141**

[0343] (b) 在碱的存在下, 将化合物 141 与其中 X 为卤化物的 CH₃X 反应, 以提供化合物 142

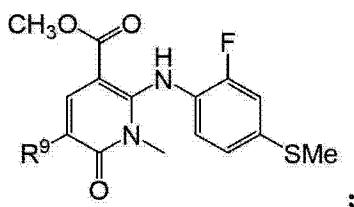
[0344]



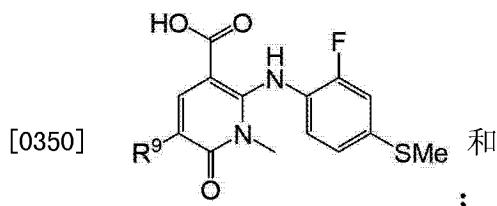
- [0345] (c) 在酰胺碱的存在下, 将化合物 142 与具有下式的苯胺反应,
 [0346]



- [0347] 以提供化合物 143
 [0348]



- [0349] (d) 任选地水解化合物 143, 以提供化合物 144



[0351] (e) 在偶联试剂或酰胺碱的存在下, 使化合物 143 或 144 与其中 R³ 如式 V 中所定义的 R³NH₂ 反应, 以提供所述式 V 的化合物。

[0352] 在上述方法的一个实施方案中, 偶联试剂为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑-6-磺酰氨基甲基盐酸盐或苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷并磷鎓六氟磷酸盐。

[0353] 另一方面, 本发明提供使用本发明的化合物作为药物治疗由 MEK 介导的疾病或医学病症的方法。例如: 本发明提供本发明的化合物, 其作为用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病或炎性病症的药物, 包括向所述哺乳动物给药有效治疗所述过度增殖性疾病的量的一种或多种本发明的化合物或其药学可接受的盐或前药。另一方面, 本发明提供本发明的化合物, 其用于制造治疗过度增殖性疾病或炎性病症的药物。

[0354] 另一方面, 本发明提供在需要治疗的温血动物如人类中产生 MEK 抑制作用的方法, 所述方法包括向所述动物给药有效量的本发明化合物。

[0355] 再一方面, 本发明提供治疗或预防 MEK 介导的病症的方法, 所述方法包括向有此需要的人类或动物给药药物组合物, 所述药物组合物包含有效治疗或预防所述 MEK 介导的

病症的量的本发明化合物或其药学可接受的盐或可体内裂解的前药。

[0356] 本发明还涉及抑制 MEK 的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的选自本发明的化合物或其药学可接受的前药、药学活性代谢物或药学可接受的盐的化合物。

[0357] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物和药学可接受的载体。在一个实施方案中,所述药物组合物用于治疗癌症,例如脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌或甲状腺癌。在另一实施方案中,所述药物组合物用于治疗非癌症性过度增殖性疾病,例如良性的皮肤增生(如银屑病)、再狭窄增生或前列腺增生(如良性前列腺肥大(BPH))。

[0358] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中的胰腺炎或肾脏疾病(包括增生性肾小球肾炎和糖尿病诱导的肾病)或治疗疼痛的药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物和药学可接受的载体。

[0359] 本发明还涉及用于防止哺乳动物中胚细胞植入的药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物和药学可接受的载体。

[0360] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与血管生成或血管发生有关的疾病的药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物和药学可接受的载体。在一个实施方案中,所述药物组合物用于治疗选自以下的疾病:肿瘤血管发生,慢性炎性疾病或其他炎性疾病如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎症性肠病,皮肤疾病如银屑病、湿疹和硬皮病,糖尿病,糖尿病性视网膜病变,早产儿视网膜病变,年龄相关性黄斑变性,血管瘤,神经胶质瘤,黑色素瘤,卡波西氏肉瘤及卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

[0361] 本发明还涉及治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物。在一个实施方案中,所述方法涉及治疗癌症例如脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌或甲状腺癌。在另一实施方案中,所述方法涉及治疗非癌症性过度增殖性疾病如良性的皮肤增生(如银屑病)、再狭窄增生或前列腺增生(如良性前列腺肥大(BPH))。

[0362] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物以及选自以下的抗肿瘤药:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药、血管发生抑制剂和抗雄激素。

[0363] 本发明还涉及治疗哺乳动物中胰腺炎或肾脏疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物。

[0364] 本发明还涉及防止哺乳动物中胚细胞植入的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物。

[0365] 本发明还涉及治疗哺乳动物中与血管生成或血管发生相关的疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水

合物。在一个实施方案中,所述方法用于治疗选自以下的疾病:肿瘤血管发生,慢性炎性疾病如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎症性肠病,皮肤疾病如银屑病、湿疹和硬皮病,糖尿病,糖尿病性视网膜病变,早产儿视网膜病变,年龄相关性黄斑变性,血管瘤,神经胶质瘤,黑色素瘤,卡波西氏肉瘤及卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

[0366] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与炎性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨病、增殖性疾病、感染性疾病、病毒性疾病、纤维变性性疾病或神经变性性疾病相关的疾病或病症的药物组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、前药或水合物和药学可接受的载体。以上疾病或病症的实例包括但不限于类风湿性关节炎,动脉粥样硬化,炎症性肠病,皮肤疾病如银屑病、湿疹和硬皮病,糖尿病和糖尿病并发症,糖尿病性视网膜病变,早产儿视网膜病变,年龄相关性黄斑变性,血管瘤,慢性阻塞性肺病,特发性肺纤维变性,包括哮喘、过敏性鼻炎及特应性皮炎在内的过敏反应,肾脏疾病及肾衰,多囊性肾病,急性冠脉综合征,充血性心衰,骨关节炎,神经纤维瘤病,器官移植排斥,恶病质和疼痛。

[0367] 本发明还提供本发明的化合物,它们在治疗患有上述病症的温血动物,优选哺乳动物,更优选人类中的这些疾病和病症中用作药物。本发明还提供式本发明的化合物在制备用于治疗患有上述病症的温血动物,优选哺乳动物,更优选人类中的上述疾病和病症的药物中的用途。

[0368] 根据本发明的方法可用本发明的化合物或所述化合物的药学可接受的盐、前药和水合物治疗的患者包括例如已被诊断患有下述疾病的患者:银屑病、再狭窄、动脉粥样硬化、BPH、肺癌、骨癌、CMML、胰腺癌、皮肤癌、头及颈部癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳癌、睾丸癌、妇科肿瘤(如子宫肉瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌或外阴癌)、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症(如甲状腺癌、甲状旁腺癌或肾上腺癌)、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌(如肾细胞癌、肾盂癌)或者中枢神经系统的肿瘤(如原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤)。

[0369] 本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长的药物组合物,所述组合物包含一定量的本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物或前药以及一定量的化疗药,其中所述化合物、盐、溶剂合物或前药的量与所述化疗药的量一起有效地抑制异常细胞生长。许多化疗药在本领域中目前已知的。在一个实施方案中,所述化疗剂药选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素药、血管发生抑制剂以及抗雄激素。

[0370] 另一方面,本发明提供了抑制MEK的药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种本发明的化合物。

[0371] 本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病的方法,该方法包括向所述哺乳动物给药一定量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、溶剂合物或前药并与放射治疗联合,其中所述组合物、盐、溶剂合物或前药与放射治疗联合有效地抑制所述哺乳动物中异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病。给予放射治疗的技术在本领域中是已知的,这些技术均可用于本文所述的联合治疗中。在这一联合治疗中本发明的化合物

的给药可如本文所述进行确定。

[0372] 认为本发明的化合物可使异常细胞对于用于杀死和 / 或抑制这些细胞生长的放射治疗更敏感。因此,本发明还涉及用于增加哺乳动物中异常细胞对放射治疗敏感性的方法,所述方法包括向哺乳动物给药一定量的本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物或前药,所述量对于增加异常细胞对放射治疗的敏感性是有效的。该方法中所述化合物、盐或溶剂合物的量可根据本文所述的用于确定这些化合物的有效量的方法来确定。

[0373] 本发明的化合物还可有益地与其他已知的治疗药联合。例如,本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法和药物组合物,所述组合物包含一定量的本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物、其前药或其同位素标记衍生物以及一定量的一种或多种选自抗血管发生剂、信号转导抑制剂和抗增殖药的物质。

[0374] 抗血管发生剂如 MMP-2(基质 - 金属蛋白酶 2) 抑制剂、MMP-9(基质 - 金属蛋白酶 9) 抑制剂和 COX-II(环加氧酶 II) 抑制剂可与本发明的化合物以及本文所述的药物组合物联合使用。有用的 COX-II 抑制剂的实例包括 CELEBREX™(alecoxib)、伐地考昔和罗非考昔。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例在以下文献中描述:WO 96/33172、WO 96/27583、EP 818442、EP 1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、EP 606,046、EP 931,788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 99/07675、EP 945864、美国专利 5,863,949、美国专利 5,861,510 和 EP 780,386,所有这些文献以其全部内容引入本文作为参考。优选的 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂是那些对于抑制 MMP-1 几乎没有或者没有活性的抑制剂。更优选的 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂是那些相对于其他基质 - 金属蛋白酶(即 MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 和 MMP-13)而言选择性抑制 MMP-2 和 / 或 MMP-9 的抑制剂。

[0375] 术语“异常细胞生长”和“过度增殖性疾病”在本申请中可以相互交换使用。

[0376] 除非另有说明,如本文所用,“异常细胞生长”指不依赖于正常调节机制的细胞生长(如接触抑制丢失)。这包括例如以下的异常生长:(1)通过表达突变的酪氨酸激酶或者受体酪氨酸激酶过度表达而增殖的肿瘤细胞(肿瘤);(2)其他其中发生异常酪氨酸激酶激活的增殖性疾病的良性和恶性细胞;(3)任何通过受体酪氨酸激酶增殖的肿瘤;(4)任何通过异常丝氨酸 / 苏氨酸激酶激活而增殖的肿瘤;以及(5)其他其中发生异常丝氨酸 / 苏氨酸激酶激活的增殖性疾病的良性和恶性细胞。

[0377] 除非另有说明,如本文所用,术语“治疗(treating)”指逆转、缓解、抑制该术语适用的疾病或病症或这些疾病或病症的一种或多种症状的进展或者预防它们。除非另有说明,如本文所用,术语“治疗(treatment)”指如上所定义的治疗的行为。

[0378] 与这样的量相应的给定活性剂的量将根据因素如具体的化合物、病症及其严重程度、需要治疗的哺乳动物特征(如体重)等而变化,尽管如此但是其仍可以由本领域技术人员常规地确定。“治疗”意指哺乳动物如人类的病症的至少减轻,所述病症至少部分地是由 MEK 的活性所影响,而且治疗包括但不限于:预防哺乳动物病症的发生,特别是当发现哺乳动物有患该病症的倾向但还没有诊断出患有该疾病时;调节和 / 或抑制病症;和 / 或缓解病症。

[0379] 为了使用本发明的化合物、其药学可接受的盐或前药治疗(包括预防性治疗)包

括人类在内的哺乳动物，通常根据标准的药学实践将其配制成药物组合物。根据本发明的这一方面，本发明提供了一种包含上文定义的本发明化合物或其药学可接受的盐或前药以及药学可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

[0380] 为制备本发明的药物组合物，优选根据常规的药物复合技术将治疗或预防有效量的本发明化合物或其药学可接受盐、溶剂合物、代谢物或前药（单独或与另外的治疗剂一起）和药学可接受的载体充分混合，制成一定剂量。载体可以采用多种形式，取决于期望用于给药的制剂形式，例如口服或肠胃外。合适的载体的实例包括任何用于制备特定治疗组合物可能需要的溶剂、分散介质、助剂、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂、甜味剂、稳定剂（促进长时间保存）、乳化剂、粘合剂、增稠剂、盐、防腐剂、溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂、调味剂以及各种混杂物质，例如缓冲剂和吸收剂。这些介质和试剂与药学活性物质的应用在本领域中是熟知的。除非任何常规介质或试剂与本发明的化合物不相容，否则它在治疗组合物和制剂中的使用是预期的。还可以将辅助活性成分引入本文所述的组合物和制剂中。

[0381] 本发明的组合物可以是适于口服使用的形式（例如片剂、锭剂、硬或软胶囊剂、水或油混悬剂、乳剂、可分散性散剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂）、适于局部使用的形式（例如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水或油溶液剂或混悬剂）、适于吸入给药的形式（例如微细散剂或液态气雾剂）、适于吹入给药的形式（例如微细散剂）或者适于肠胃外给药的形式（例如用于静脉内、皮下或肌内给药的无菌水或油溶液剂或用于直肠给药的栓剂）。例如，用于口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和 / 或防腐剂。

[0382] 合适的用于片剂制剂的药学可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙；造粒剂和崩解剂如玉米淀粉或藻酸；粘合剂如淀粉；润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石；防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯和抗氧化剂如抗坏血酸。片剂制剂可以是未包衣的，或者是包衣的以改进它们在胃肠道内的崩解和随后的活性成分的吸收或者改善它们的稳定性和 / 或外观，不论那种情况，均使用本领域熟知的常规包衣剂和方法进行。

[0383] 用于口服使用的组合物可以是其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬胶囊的形式，或者是其中活性成分与水或油如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软胶囊的形式。

[0384] 水混悬剂通常包含细粉末形式的活性成分和一种或多种助悬剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂如卵磷脂或环氧烷与脂肪酸的缩合物（如聚氧乙烯硬脂酸酯）或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合物如十七烷乙烯基氧基十六醇或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合物如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水混悬剂还可以包含一种或多种防腐剂（如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯）、抗氧化剂（如抗坏血酸）、着色剂、调味剂和 / 或甜味剂（如蔗糖、糖精或天冬甜素）。

[0385] 可通过将活性成分悬浮在植物油（如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（如液体石蜡）中来制备油混悬剂。油混悬剂还可以包含增稠剂如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。还可以加入甜味剂，例如上文所述的那些以及调味剂以得到可口的口服制剂。这些组

合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0386] 适于通过加入水而制备水悬浮液的可分散性散剂和颗粒剂通常包含活性成分以及分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂。适当的分散剂或润湿剂以及助悬剂的实例如上文所提及的那些。还可以存在其他的赋形剂如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0387] 本发明的药物组合物还可以是水包油型乳剂的形式。油相可以是植物油如橄榄油或花生油,或矿物油如液体石蜡,或它们的任意混合物。适当的乳化剂可以是例如天然胶如阿拉伯树胶或黄蓍树胶、天然磷脂如大豆、卵磷脂、衍生于脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(如脱水山梨糖醇单油酸酯)和所述偏酯和环氧乙烷的缩合物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0388] 可以用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨糖醇、天冬甜素或蔗糖配制糖浆剂和酏剂,并且糖浆剂和酏剂还可包含缓和剂、防腐剂、调味剂和 / 或着色剂。

[0389] 所述药物组合物还可以是无菌可注射用水或油混悬剂的形式,其可以根据已知方法使用一种或多种合适的如上所述的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌可注射用制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射用溶液或悬浮液,如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0390] 栓剂可通过将活性成分和合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述非刺激性赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下为液体,因此可以在直肠中熔化释放出药物。合适的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

[0391] 局部用制剂如乳膏、软膏、凝胶剂和水或油溶液剂或混悬剂通常可通过使用本领域熟知的常规方法用活性成分和常规的局部可接受的载体或稀释剂配制而获得。

[0392] 通过吹入给药的组合物可以是含有平均直径为例如30 μm或更小的颗粒的微细散剂形式,该散剂本身仅包含活性成分或者用一种或多种生理学可接受的载体如乳糖稀释。然后将用于吹入的散剂方便地保存在胶囊中,该胶囊包含例如1-50mg活性成分,通过涡轮吸入装置如用于吹入已知药物色甘酸钠的装置使用。

[0393] 通过吸入给药的组合物可以是用于使活性成分作为包含微细固体粒子或液滴的气溶胶分配的常规加压气雾剂形式。可以使用常规的气雾剂抛射剂如挥发性氟代烃或烃,并且气雾剂装置方便地用于分配计量量的活性成分。

[0394] 关于制剂的更多信息,参见Comprehensive Medicinal Chemistry第5卷第25.2章(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990,将该文献特别地引入本文作为参考。

[0395] 与一种或多种赋形剂组合制备单个剂型的本发明的化合物的量将必须根据治疗对象、疾病或病症的严重程度、给药频率、对该化合物的处置以及处方医生的判断而变化。不过,有效剂量为约0.001至约100mg/kg体重/日,优选约1至约35mg/kg/日,单次或分开给药。对于70kg的人,给药量将为约0.07至2.45g/,优选约0.05至约1.0g/日。在一些情况下,低于前述范围的下限的剂量水平可能是更合适的,而在另一些情况下可以使用较大的剂量而不引起任何有害的副作用,条件是该较大的剂量首先分成几份小的剂量在该一整天中给药。有关给药途径和用药法的更多信息,参见Comprehensive Medicinal Chemistry第5卷第25.3章(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990,将该文献特别地引入本文作为参考。

[0396] 本发明的化合物用于治疗或预防目的的剂量大小一般将根据熟知的用药原则, 根据病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径而变化。

[0397] 本发明的化合物可以单独与用于治疗将得益于抑制 MEK 的疾病状态的其他药物和治疗方法组合使用。除了本发明的化合物外, 所述治疗还可以包括常规的外科手术或放疗或化疗。所述化疗可以包括一种或多种下面种类的抗肿瘤药:

[0398] (i) 如医学肿瘤学中使用的抗增殖 / 抗肿瘤药, 例如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法伦、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲); 抗代谢药(例如吉西他滨、抗叶酸类例如氟嘧啶类如 5- 氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、氨甲蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲或欧洲专利申请 239362 中公开的优选抗代谢药之一, 例如 N-(5-[N-(3,4- 二氢 -2- 甲基 -4- 氧代喹唑啉 -6- 基甲基)-N- 甲基氨基]-2- 嘧啶甲酰基)-L- 谷氨酸); 抗癌抗生素(例如蒽环霉素类如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光神霉素); 抗有丝分裂剂(例如长春生物碱类如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞宾以及紫杉类如泰素和泰索帝以及 polo kinase 抑制剂); 和拓扑异构酶抑制剂(例如鬼臼毒素类如足叶乙甙和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康和喜树碱);

[0399] (ii) 细胞生长抑制剂例如抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬)、雌激素受体下调剂(例如呋维司曲)、抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸环丙孕酮和 CasodexTM(4'- 氯基 -3-(4- 氟苯基磺酰基)-2- 羟基 -2- 甲基 -3'-(三氟甲基)丙酰苯胺))、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素类(例如乙酸甲地孕酮)、芳香化酶抑制剂(例如 asanastrozole、来曲唑、vorazole 和依西美坦)以及 5α- 还原酶抑制剂例如非那雄胺;

[0400] (iii) 抑制肿瘤细胞入侵的活性剂(例如 c-Src 激酶家族抑制剂和金属蛋白酶抑制剂如马立马司他以及尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或乙酰肝素酶抗体);

[0401] (iv) 生长因子功能抑制剂, 例如生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗 -erbB2 抗体曲妥单抗 [HerceptinTM]、抗 -EGFR 抗体 panitumumab 和抗 -erbB1 抗体西妥昔单抗 [Erbitux C225])、由 Stern 等人 Critical Reviews in Oncology/Haematology, 2005, vol. 54, pp11-29) 公开的任何生长因子或生长因子受体抗体, 所述抑制剂包括酪氨酸激酶抑制剂(例如表皮生长因子家族酪氨酸激酶抑制剂例如 N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7- 甲氧基 -6-(3- 吡咯代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺(吉非替尼, AZD1839)、N-(3- 乙炔基苯基)-6,7- 双(2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 胺(埃洛替尼, OSI-774) 和 6- 丙烯酰胺 -N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7-(3- 吡咯代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺(CI 1033))、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂如 lapatinib、肝细胞生长因子家族的抑制剂、血小板衍生生长因子家族抑制剂如伊马替尼、丝氨酸 / 苏氨酸激酶的抑制剂(例如 Ras/Raf 信号抑制剂如法呢基转移酶抑制剂如 sorafenib(BAY 43-9006))、通过 MEK 和 / 或 AKT 激酶的细胞信号抑制剂、肝细胞生长因子家族抑制剂、c-kit 抑制剂、ab1 激酶抑制剂、IGF 受体(胰岛素样生长因子) 激酶抑制剂; aurora 激酶抑制剂(例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 和 AX39459) 以及周期素依赖性激酶抑制剂如 CDK2 和 / 或 CDK4 抑制剂;

[0402] (v) 抗血管发生剂例如抑制血管内皮生长因子作用的活性剂(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐佐单抗 [AvastinTM]、和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂如 4-(4- 溴 -2- 氟苯胺基)-6- 甲氧基 -7-(1- 甲基哌啶 -4- 基甲氧基) 喹唑啉 (ZD6474, WO 01/32651 实

施例 2 内)、4-(4- 氟 -2- 甲基吲哚 -5- 基氧基)-6- 甲氧基 -7-(3- 吡咯烷 -1- 基丙氧基) 喹唑啉 (AZD2171, WO 00/47212 实施例 240 内) 、 vatalanib(PTK787, WO 98/35985) 和 SU11248(sunitinib, WO 01/60814) 、例如 PCT 公开 WO 97/22596 、 WO 97/30035 、 WO 97/32856 和 WO 98/13354 中公开的化合物) 以及通过其他机制起作用的化合物 (例如罗喹美克、整合蛋白 α ν β 3 功能抑制剂、MMP 抑制剂、COX-2 抑制剂和血管抑素) ;

[0403] (vi) 血管破坏药例如康布瑞塔卡汀 A4 以及 PCT 公开 WO 99/02166 、 WO 0/40529 、 WO 00/41669 、 WO 01/92224 、 WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物 ;

[0404] (vii) 反义治疗 (例如针对上述靶的反义治疗如 ISIS 2503 以及抗 -ras 反义) ;

[0405] (viii) 基因治疗方法，包括例如 GVAXTM 、替代异常基因例如异常 p53 或者异常 BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT (基因指导的酶前药治疗方法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法以及增强患者对化疗或放疗的耐受性的方法，例如多药耐药基因治疗) ;

[0406] (ix) 干扰素 ; 和

[0407] (x) 免疫治疗方法，包括例如离体和体内增加患者肿瘤细胞的免疫原性的方法例如用细胞因子例如白介素 2 、白介素 4 或粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子转染、降低 T 细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突状细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法以及使用抗独特型抗体的方法。

[0408] 这些联合治疗可通过同时、顺续或单独给药单个治疗成分的方式来实现。这些组合产品采用在本文以上描述的剂量范围内的本发明化合物和规定剂量范围内的其他药物活性剂。

[0409] 根据本发明的这一方面，本发明提供用于联合治疗癌症的包含本文前述定义的本发明化合物和本文前述定义的其他抗肿瘤药的药物组合物。

[0410] 虽然本发明的化合物主要是作为用于温血动物 (包括人类) 的治疗活性剂有价值，但是在需要抑制 MEK 作用的任何时候它们也是有用的。因此，它们作为用于开发新的生物学试验和研究新的药理学活性剂的药理学标准物是有用的。

[0411] 由本发明涵盖的本发明的代表性化合物包括但不限于实施例中的化合物以及它们的药学可接受的酸或碱加成盐或其前药。下面给出的实施例意在例示本发明的具体实施方式，但无意于以任何方式限制本申请的说明书或权利要求书的范围。

[0412] 本申请中公开的全部文章和参考文献包括专利均引入本文作为参考。

[0413] 在本发明的另一实施方案中，提供了包含用于治疗上述疾病的物质的制品或“试剂盒”。在一个实施方案中，所述试剂盒包括含有本发明化合物或其剂型的容器。所述试剂盒还可以包括位于容器上或伴随容器的标签或包装插页。术语“包装插页”用于指通常包括在治疗产品的商业包装内的说明书，其中包含关于使用所述治疗产品的指征、用途、剂量、用法、禁忌和 / 或警告的信息。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。所述容器可以由各种材料如玻璃或塑料形成。所述容器保存本发明的化合物或其剂型，所述化合物或剂型可有效地治疗病症，并且可以具有无菌入口 (例如，所述容器可以是静脉内溶液袋或小瓶，其具有皮下注射用注射器可穿刺的塞子) 。所述标签或包装插页可以指示组合物用于治疗的病症选择，例如癌症。在一个实施方案中，所述标签或包装插页指示本发明的化合物或其剂型能够用于治疗由 MEK 介导的疾病或医学病症。此外，所述标签或包装插页

可以指示要治疗的患者是患有由 MEK 介导的疾病或医学病症的个体，例如过度增殖性疾病或炎性病症。所述标签或包装插页还可以指示组合物可以用于治疗其他疾病。作为替代或附加，所述制品还可以包括第二容器，所述第二容器包括药学可接受的缓冲剂如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸盐缓冲的盐水、林格氏液和葡萄糖溶液。从商业和用户的角度，它还可以包括其他合意的材料，包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0414] 根据另一实施方案，试剂盒包括 (a) 内部包含本发明的化合物或其剂型的第一容器；和任选的 (b) 内部包含第二药物剂型的第二容器，其中所述第二药物剂型包括具有抗过度增殖或抗炎活性的第二化合物。作为替代或附加，所述制品还可以包括含有药学可接受的缓冲液，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸盐缓冲的盐水、林格氏液和葡萄糖溶液的第三容器。从商业和用户的角度，它还可以包括其他合意的材料，包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0415] 所述试剂盒还可以包括用于给药本发明的化合物或其剂型的指导和如果存在，所述第二药物剂型。例如，如果试剂盒包括本发明的化合物或其剂型（“第一剂型”）和第二药物剂型，则试剂盒还可以包括用于同时、依次或独立地向有此需要的患者给药所述第一和第二药物组合物的指导。

[0416] 在另一实施方案中，所述试剂盒适合递送本发明化合物的固体口服形式，例如片剂或胶囊。所述试剂盒优选包括许多单位剂量。所述试剂盒可以包括卡片，卡片上具有按其预期用途列出的剂量。所述试剂盒的例子是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中是公知的，被广泛用于包装药物单位剂型。如果需要，可以提供记忆助手，例如为数字、字母或其他标记的形式或使用日历插页，用于指示治疗日程表中可以给药剂量的日期。

[0417] 在某些其他实施方案中，其中试剂盒包括本发明的化合物或其剂型和第二治疗药，所述试剂盒可以包括用于包含独立组分的容器如分开的瓶子或分开的箔包裹，然而，独立的组合物也可以被包含在单个、未分开的容器内。通常，试剂盒包括用于给药独立组分的指导。当优选在不同的剂型（例如口服和胃肠外）中给药独立组分，当以不同的给药间隔给药独立组分，或当处方医师期望滴定组合的个体组分时，所述试剂盒形式是尤其有益的。

[0418] 生物学测定法

[0419] 可以使用下列测定法来测量本发明的化合物作为 MEK 抑制剂的作用。

[0420] 实施例 A

[0421] MEK 酶测定法（实验 1a）

[0422] 本发明化合物的活性可通过以下方法进行测定。在大肠杆菌 (E. coli) 中表达 N- 末端 6His- 标记的组成型活性 MEK-1 (2-393)，并通过常规方法纯化蛋白 (Ahn 等人, Science 1994, 265, 966-970)。MEK1 的活性通过以下方法进行评估：测量在 MEK1 存在下来自 γ -33P-ATP 的 γ -33P- 磷酸盐在 N- 端 His 标记的 ERK2 中的掺入，该 N- 端 His 标记的 ERK2 在大肠杆菌中表达并通过常规方法纯化。该测定法在 96 孔聚丙烯板上进行。培育混合物 (100 μ L) 包含 25mM HEPES, pH 7.4、10mM MgCl₂、5mM β -甘油磷酸、100 μ M 原钒酸钠、5mMDTT、5nm MEK1 和 1 μ M ERK2。将抑制剂悬浮于 DMSO 中，包括对照在内的所有反应均在终浓度为 1% 的 DMSO 下进行。通过加入 10 μ MATP (0.5 μ Ci γ -33P-ATP/孔) 使反应开始，并在室温下培育 45 分钟。加入等体积的 25%TCA 终止反应，并使蛋白沉淀。沉淀的蛋白截留在玻璃纤维 B 过滤板上，并用 Tomtec MACH III 收集器洗去过多量的标记 ATP。使板风干，

之后加入 30 μL/ 孔的 Packard Microscint20，并使用 Packard TopCount 对板进行计数。

[0423] 实施例 B

[0424] 细胞 ERK1/2 磷酸化测定法（实验 1b）

[0425] 本发明化合物的 MEK1/2 抑制性质可由下列体外细胞测定法确定。基础 ERK1/2 磷酸化的抑制通过将细胞与化合物一起培育 1 小时和定量固定细胞上的荧光 pERK 信号并归一化为总 ERK 信号来确定。

[0426] 材料和方法 :Malme-3M 细胞获自 ATCC, 生长在补充有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 中。将细胞以 15,000 细胞 / 孔铺在 96- 孔板上并使结合 1-2 小时。然后以最终浓度 1%DMSO 加入经稀释的化合物。在 1 小时后, 用 PBS 洗涤细胞并在 3.7% 甲醛的 PBS 溶液中固定 15 分钟。然后用 PBS/0.2%TritonX-100 洗涤并在 100%MeOH 中透化 15 分钟。细胞在 Odyssey 封闭缓冲剂 (LI-COR Biosciences) 中封闭至少 1 小时。将磷酸化 ERK1/2 (Cell Signaling#9106, 单克隆的) 和总 ERK12 (Santa Cruz Biotechnology#sc-94, 多克隆的) 的抗体加至细胞中并培育至少 1 小时。在用 PBS/0.2%TritonX-100 洗涤后, 将细胞用荧光标记的第二抗体 (山羊抗兔 IgG-IRDye800, Rockland 和山羊抗鼠 IgG-Alexa Fluor680, Molecular Probes) 再培育 1 小时。然后将细胞洗涤并使用 Odyssey 红外成像系统 (LI-COR Biosciences) 在两个波长处分析荧光。将磷酸化的 ERK 信号归一化为总 ERK 信号。

[0427] 实施例 C

[0428] 水溶性测定法

[0429] 化合物的热力学水溶性使用改良的摇瓶法测量。各化合物的结晶度使用偏振光显微镜 (Olympus BX51) 证实。对于各受试化合物, 将约 0.5mg 干燥化合物称量到小瓶中以用于制备标准溶液。再将约 0.5mg 称量到几个小瓶中用于水性未知物, 一个小瓶用于一个待测 pH。

[0430] 对于各水性未知物, 将处于期望 pH 下的 0.5mL 水性缓冲液 (10mM 磷酸钾) 加至 0.5mg 干燥化合物中。(对于 pH1.2, 使用 0.1N HCl)。因此该测定法的上限浓度为 1mg/mL。然后将各水性未知物在 350rpm 在室温下涡旋 24 小时以允许足够的时间用于平衡。在涡旋后, 检查各样品的最终 pH 并证实。然后取出等份并过滤到 HPLC 小瓶中用于分析。

[0431] 各化合物的贮备液通过将 0.5mg 化合物溶于总体积为 1mL 的甲醇中制备, 贮备液浓度为 500 μg/mL。然后将贮备液系列稀释以产生 5 至 250 μg/mL 的校正曲线。

[0432] 紧接着用 LC/UV 分析样品和标准品。对于各含水样品, 将两种不同的体积注射三次。对于各标准品, 将两种不同的体积注射一次。将获得超出校正范围以外的峰的样品系列稀释并再次分析。

[0433] HPLC/PDA 系统由 Alliance2795 分离系统 (Waters) 或 Acquity UPLC 分离系统 (Waters) 以及 2996 光电二极管阵列检测器 (Waters) 组成。在 Alliance 系统中, 分析物的色谱分离使用 YMC ODS-Aq C₁₈ 柱 (3.0x50mm, 3 μm 粒度, 120 Å, Waters) 联合流动相 A (水性, 0.01% 七氟丁酸 (HFBA), 1% 异丙醇) 和 B (0.01%HFBA 和 1% 异丙醇的乙腈溶液) 的梯度条件实现。单次注射的总运行时间, 包括再平衡时间为 5 分钟。分析物响应通过监测 220nm 和 254nm 处的吸光度测量。大多数化合物在该系统中的检测限为约 1 μg/mL。

[0434] 在 Acquity 系统中, 分析物的色谱分离使用 Acquity UPLC BEH, C₁₈ 柱

(2.1x50mm, 1.7 μm 粒度, Waters) 联合流动相 A(水性, 0.1% 甲酸 (FA), 1% 异丙醇) 和 B(0.1%FA 和 1% 异丙醇的乙腈溶液) 的梯度条件实现。单次注射的总运行时间, 包括再平衡时间为 3 分钟。分析物响应通过监测 220nm 和 254nm 处的吸光度测量。大多数化合物在该系统中的检测限为约 1 μg/mL。在 Acuity 系统的后端为 ZQ-2000 单个四极质谱仪 (Waters)。正极 ESI 用于母体化合物的质量鉴定。

[0435] 获得数据并用 Waters Empower 软件处理。校正通过将分析物的峰面积比作为标准样品的名义浓度的函数绘图而实现。校正模型通过校正曲线的线性回归而产生。模型用于计算所有含水样品的浓度。

[0436] 尽管预知式 I 至 VI 的化合物的药理学性质会随着结构变化而不同, 但通常化合物所具有的活性和 / 或溶解度可以由下列浓度或剂量证明 :

[0437] 式 II 的化合物 :

[0438] 实验 1a(酶测定法) : IC₅₀ ≤ 250nM, 例如 ≤ 100nM, 再例如 ≤ 30nM。

[0439] 实验 1b(细胞测定法) : IC₅₀ ≤ 180nM, 例如 ≤ 80nM, 再例如 ≤ 10nM。

[0440] 式 III 的化合物 :

[0441] 实验 1a(酶测定法) : IC₅₀ ≤ 250nM, 例如 ≤ 50nM, 再例如 ≤ 20nM; 和

[0442] 实验 1b(细胞测定法) : IC₅₀ ≤ 600nM, 例如 ≤ 30nM, 再例如 ≤ 10nM。

[0443] 式 V 的化合物 :

[0444] 实验 1a(酶测定法) : IC₅₀ ≤ 40nM, 例如 ≤ 20nM; 和

[0445] 实验 1b(细胞测定法) : IC₅₀ ≤ 10nM。

[0446] 式 VI 的化合物 :

[0447] 实验 1a(酶测定法) : IC₅₀ ≤ 35nM, 再例如 ≤ 15nM, 再例如 ≤ 10nM。

[0448] 实验 1b(细胞测定法) : IC₅₀ ≤ 5nM, 再例如 ≤ 1nM。

[0449] 实施例

[0450] 为例证本发明, 引入以下的实施例。不过, 要理解, 这些实施例并不限制本发明而仅是意在提出实践本发明的方法。本领域技术人员将认识到所描述的化学反应可容易地适于制备多种本发明的其他 MEK 抑制剂, 而且制备本发明的化合物的替代方法也认为在本发明的范围之内。例如, 通过对本领域技术人员而言清楚的修改, 例如通过适宜地保护干扰基团、通过利用除了那些已描述的试剂以外的本领域已知的其他合适试剂和 / 或通过对反应条件进行常规修改可以成功地进行根据本发明的未例示化合物的合成。另外, 应认识到, 本文公开的或者本领域已知的其他反应物适用于制备本发明的其他化合物。

[0451] 在下面描述的实施例中, 除非另有说明, 所有温度均以摄氏温度表述。除非另有说明, 试剂购自商业供应商如 Aldrich Chemical Company、Lancaster, TCI 或 Maybridge, 并且使用时没有进一步纯化。四氢呋喃 (THF)、N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF)、二氯甲烷、甲苯、二恶烷和 1, 2- 二氟乙烷以全密封瓶购自 Aldrich, 并按原样使用。

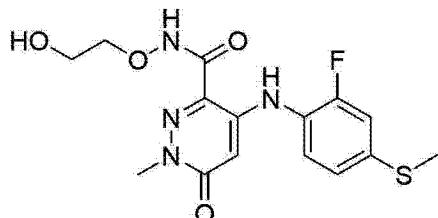
[0452] 以下所述的反应一般在氮气或氩气正压下或使用干燥管 (除非另有说明) 在无水溶剂中进行, 反应瓶通常配备橡胶隔片以经注射器加入底物和试剂。玻璃器皿烘干 / 或热干。

[0453] 柱色谱法在带有硅胶柱的 Biotage 系统 (制造商:Dyax Corporation) 上或在硅胶 SepPak cartridge (Waters) 上进行。

[0454] 使用 Varian 仪器于 400MHz 下记录 $^1\text{H-NMR}$ 谱。使用氯仿作为参比标准 (7.25ppm), 得到 CDCl_3 溶液的 $^1\text{H-NMR}$ (以 ppm 报告)。如果需要, 使用其他的 NMR 溶剂。当报告多个峰时, 使用以下缩略词 :s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。给出偶联常数时, 以赫兹 (Hz) 报告。

[0455] 实施例 1

[0456]



[0457] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0458] 步骤 A :2-(2-甲基亚联氨基)丙酸乙酯的制备: 在 0℃, 向丙酮酸乙酯 (37.8mL, 338mmol) 和 MgSO_4 (40.8g, 339mmol) 的 CHCl_3 (500mL) 悬浮液中加入甲基肼 (18.0mL, 332mmol) 的 CHCl_3 (100mL) 溶液。将反应混合物温热到室温。在室温下搅拌 24 小时后, 将反应混合物过滤。将滤液减压浓缩, 得到 44g (94%) 期望的产物, 将其不经进一步纯化直接使用。

[0459] 步骤 B :3-(2-(1-乙氧基-1-氧代丙烷-2-基)-1-甲基肼基)-3-氧代丙酸甲酯的制备: 在 0℃, 向 2-(2-甲基亚联氨基)丙酸乙酯 (25.0mL, 186mmol) 的 THF (500mL) 溶液中加入 LiH (2.02g, 241mmol)。将所得混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟, 温热到室温, 并搅拌 6 小时。在 0℃ 加入甲基丙二酰氯 (26.7mL, 242mmol) 的 THF (20mL) 溶液。将反应物温热到室温并搅拌 16 小时。在 0℃, 用 1N HCl 水溶液小心地骤冷反应物, 减压浓缩, 并用 EtOAc 稀释。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到 46g (99%) 期望的产物, 将其不经进一步纯化直接使用。

[0460] 步骤 C :5-羟基-2,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-羧酸甲酯的制备: 在 0℃, 向 2-(2-甲基-2-(甲基-3-氧代丙酰基)亚联氨基)丙酸乙酯 (1.02g, 4.09mmol) 的 MeCN (10mL) 溶液中加入 DBU (2.0mL, 13mmol)。将反应混合物温热到室温并搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩并用 EtOAc 稀释。有机层用 10%HCl 水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到 0.39g (48%) 粗制产物, 将其不经进一步纯化直接使用。

[0461] 步骤 D :5-羟基-2,6-二甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备: 将 5-羟基-2,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-羧酸甲酯 (3.00g, 15.1mmol) 和 6N HCl 水溶液 (25mL, 150mmol) 在二噁烷 (25mL) 中的混合物回流 48 小时。将反应混合物冷却到室温并减压浓缩以得到粗制产物, 将其用 EtOAc 稀释。有机层用水和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到 0.74g (35%) 期望的产物。水层减压浓缩。所得固体用水和 EtOAc-THF 稀释。将有机层分离。水层用 EtOAc (2x) 萃取。合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到另外 0.80g (37%) 期望的产物。总共获得 1.54g (72%) 期望的产物, 将其不经进一步纯化直接使用。

[0462] 步骤 E :5-氯-2,6-二甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备: 将 5-羟基-2,6-二甲基哒

嗪-3(2H)-酮(736mg, 5.25mmol)和POCl₃(4.5mL)的混合物在85℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩以得到粗制产物，将其用饱和Na₂CO₃水溶液骤冷。将所得混合物搅拌2小时并用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥，过滤，并减压浓缩以得到587mg(70%)期望的产物，将其不经进一步纯化直接使用。

[0463] 步骤F:4-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备:在0℃,在搅拌下向5-氯-2,6-二甲基哒嗪-3(2H)-酮(780mg, 4.67mmol)的发烟H₂SO₄(25mL)溶液中缓慢加入K₂Cr₂O₇(3.33g, 11.2mmol)。在加入K₂Cr₂O₇后，除去冰浴并使反应混合物温热到室温。当反应开始进展得太快时，再放置冰浴并加入剩余的K₂Cr₂O₇。将反应混合物在60℃搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温，倒入冰中，并用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥，过滤，并减压浓缩以得到649mg(74%)期望产物，将其不经进一步纯化直接使用。

[0464] 步骤G:4-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备:将4-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(390mg, 2.07mmol)和浓HCl(0.10mL)的MeOH(6mL)溶液回流8小时。将反应混合物冷却到室温并减压浓缩以得到粗制产物，将其再溶于EtOAc中。有机层用水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤，并减压浓缩以得到粗制产物，将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%己烷至10至20至30至50%EtOAc的己烷溶液)纯化以提供72mg(17%)期望的产物。

[0465] 步骤H:4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备:在N₂气氛下，将4-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(72mg, 0.35mmol)、2-氟-4-(甲硫基)苯胺(69mg, 0.44mmol)、Pd(OAc)₂(10mg, 0.044mmol)、BINAP(40mg, 0.064mmol)、和Cs₂CO₃(197mg, 0.60mmol)在甲苯(1.5mL)中的混合物溶液密封到小瓶内。将它在室温下搅拌10分钟，然后在80℃在搅拌下加热16小时。将反应混合物冷却到室温并用EtOAc稀释。将沉淀物滤除并用EtOAc洗涤。将滤液用水洗涤。将有机层分离，水层用EtOAc萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥，过滤，浓缩以得到粗制产物，将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%CH₂Cl₂至1%MeOH的CH₂Cl₂溶液)纯化，然后再进行硅胶闪蒸柱色谱法(10至15至20%EtOAc的CH₂Cl₂溶液)纯化以提供48mg(42%)期望的产物。

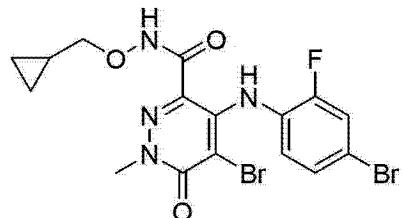
[0466] 步骤I:4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备:在0℃,向4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(25mg, 0.077mmol)和0-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺(24mg, 0.23mmol)的THF(2mL)溶液中加入LiHMDS(0.54mL, 0.54mmol, 1M的THF溶液)。将反应混合物温热到室温并搅拌1小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液骤冷并用EtOAc稀释。有机层用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤，并减压浓缩以得到粗制产物，将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%CH₂Cl₂至1.5%MeOH的CH₂Cl₂溶液)纯化以得到30mg(99%)期望的产物。

[0467] 步骤J:4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备:在室温下，向4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺(30mg, 0.077mmol)的EtOH/THF(2mL/2mL)溶液中加入1N HCl水溶液(0.15mL, 0.15mmol, 1N水溶液)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物中和到pH7，用EtOAc(3x)稀释，用水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤，并减压浓缩以得到粗制产物，将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%EtOAc至

100%CH₂Cl₂ 至 2.5 至 3 至 5% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液) 纯化以提供 6mg(22%) 期望的产物。检测到 MSAPCI (-) m/z 367 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

[0468] 实施例 2

[0469]



[0470] 5-溴-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(环丙基甲氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

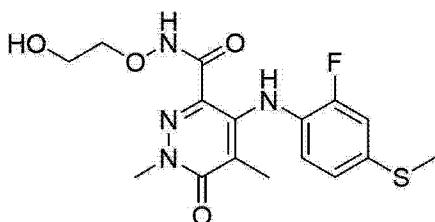
[0471] 步骤 A :4-(2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备:按照前面实施例 1(步骤 H) 所述的操作, 使用 4-氯-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯 (109mg, 0.54mmol, 按照前面实施例 1(步骤 A - G) 所述制备) 和 2-氟苯胺 (0.053mL, 0.54mmol), 以 61% 的产率制备标题化合物。

[0472] 步骤 B :5-溴-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备:将 4-(2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯 (88mg, 0.32mmol) 和 NBS (59mg, 0.33mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释并用水 (2x) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过硅胶闪蒸柱色谱法 (100%CH₂Cl₂ 至 0.5%MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液) 纯化然后再进行硅胶闪蒸柱色谱法 (30%EtOAc 的 CH₂Cl₂ 溶液) 纯化以得到 80mg 5-溴-4-(2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯和 5-溴-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的混合物。将该混合物再进行溴化。在室温下向该混合物中加入 DMF (1.5mL) 然后加入 NBS (29mg, 0.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时。再加入 15mg NBS 并将反应混合物在室温下再搅拌 20 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释并用水 (2x) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过硅胶闪蒸柱色谱法 (30%EtOAc 的 CH₂Cl₂ 溶液) 纯化以提供 62mg (64%) 期望的产物。

[0473] 步骤 C :5-溴-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(环丙基甲氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备:按照实施例 1(步骤 I) 所述的操作, 使用 5-溴-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯 (31mg, 0.071mmol) 和 0-环丙基甲基-羟胺 (20mg, 0.23mmol), 以 40% 的产率制备标题化合物。检测到 MS APCI (-) m/z 487, 489, 491 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.38 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 1.13 (m, 1H), 0.58 (q, 2H), 0.31 (q, 2H)。

[0474] 实施例 3

[0475]



[0476] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0477] 步骤 A :N-甲基丙酰肼的制备: 在0°C, 向甲基肼(27.6mL, 508mmol)和催化量DMAP的CH₂Cl₂(130mL)溶液中加入乙酰氯(15.0mL, 169mmol)的CH₂Cl₂(30mL)溶液。将反应混合物温热到室温并搅拌16小时。将白色固体滤除并将滤液减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过真空蒸馏纯化以提供8.25g(48%)期望的产物(63-66°C在0.14mm Hg)。

[0478] 步骤 B :2-(2-甲基-2-丙酰基亚联氨基)丙二酸二乙酯的制备: 将N-甲基丙酰肼(18.78g, 183.9mmol)和氧代丙二酸二乙酯(56.1mL, 368mmol)的甲苯(136mL)溶液在Dean-Stark分水器中回流4小时。将反应混合物减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%己烷至5至10%EtOAc的己烷溶液)纯化以提供23g(49%)期望的产物。

[0479] 步骤 C :4-羟基-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯的制备: 在-78°C, 向LiHMDS(0.78mL, 0.78mmol, 1M THF溶液)的THF(1mL)溶液中加入2-(2-甲基-2-丙酰基亚联氨基)丙二酸二乙酯(50mg, 0.19mmol)的THF(1mL)溶液。将所得混合物缓慢温热到-40°C并在-40°C搅拌1.5小时。将反应混合物用10%HCl水溶液骤冷并用水稀释。将所得混合物用EtOAc(2x)萃取。合并的有机层用水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%己烷至20%EtOAc的己烷溶液)纯化以提供25mg(61%)期望的产物。

[0480] 步骤 D :4-氯-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯的制备: 将4-羟基-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯(1.85g, 8.72mmol)和POCl₃(9mL)的混合物在85°C加热16小时。在减压下除去POCl₃。然后将粗制产物用冰水骤冷。混合物用饱和水溶液NaHCO₃(pH~6至7)中和并用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过硅胶闪蒸柱色谱法(100%己烷至5至10至20%EtOAc的己烷溶液)纯化以提供1.72g(86%)期望的产物。

[0481] 步骤 E :4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯的制备: 按照实施例1(步骤H)所述的操作, 使用4-氯-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯((500mg, 2.17mmol)和2-氟-4-(甲硫基)苯胺(375mg, 2.38mmol), 以81%的产率制备标题化合物。

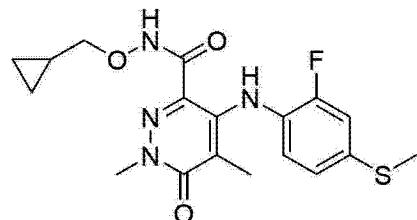
[0482] 步骤 F :4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备: 按照实施例1(步骤I和J)所述的操作, 使用4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯(50mg, 0.14mmol)和O-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺(44mg, 0.43mmol), 以78%的产率制备标题化合物。检测到MS APCI(-) m/z 381(M-1); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.10(dd, 1H), 7.03(dd, 1H), 6.87(t, 1H), 3.99(t, 2H), 3.79(s, 3H), 3.74(t, 2H), 2.47(s, 3H), 1.74(s, 3H)。

[0483] 按照实施例1(步骤I)所述的操作, 使用4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-

甲基 -6- 氧代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 羧酸乙酯和适当的羟胺制备下列化合物。

[0484] 实施例 4

[0485]

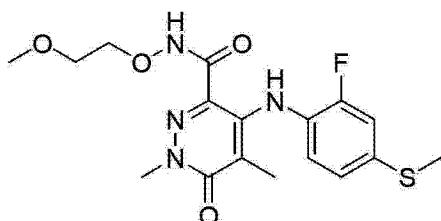


[0486] N-(环丙基甲氧基)-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0487] 检测到 MS APCI (-) m/z 391 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.09 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (s, 3H) 1.16 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)。

[0488] 实施例 5

[0489]

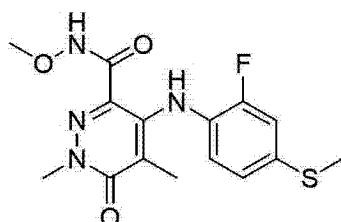


[0490] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0491] 检测到 MS APCI (-) m/z 395 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

[0492] 实施例 6

[0493]

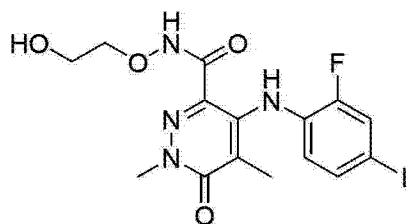


[0494] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-甲氧基-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0495] 检测到 MS APCI (-) m/z 351 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

[0496] 实施例 7

[0497]



[0498] 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0499] 步骤 A :4-羟基-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备: 在 -78°C, 向 LiHMDS(331mL, 331mmol, 1M THF 溶液) 的 THF(430mL) 溶液中加入按照实施例 3(步骤 B) 所述的操作制备的 2-(2-甲基-2-丙酰基亚联氨基)丙二酸二乙酯(21.40g, 82.86mmol) 的 THF(10mL) 溶液。在 1 小时内将所得混合物缓慢温热到 -40°C 并在 -40°C 搅拌 1.5 小时。向 -40°C 的反应混合物中加入水(500mL)。将反应混合物温热到室温并搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩以除去 THF。在 0°C, 将所得水性混合物用 6N HCl 水溶液骤冷，并酸化到 pH 1 至 2。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。将沉淀物滤除并用 CH₂Cl₂ 研磨以提供 7.21g(47%) 期望的产物。滤液用 EtOAc(3x) 萃取。合并的有机层用水洗涤，用 MgSO₄ 干燥，过滤，并减压浓缩以得到粗制产物，将其用 CH₂Cl₂ 研磨以得到另外 3.56g(23%) 期望的产物。水层再用 EtOAc(3x) 萃取。合并的有机层用水洗涤，用 MgSO₄ 干燥，过滤，并减压浓缩以得到粗制产物，将其用 CH₂Cl₂ 研磨以得到另外 1.32g(9%) 期望的产物。总共得到 12.09g(79%) 期望的产物。

[0500] 步骤 B :4-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备: 将 4-羟基-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(876mg, 4.76mmol) 和 POCl₃(4.5mL) 的混合物在 85°C 加热 24 小时。在减压下除去 POCl₃。粗制产物用冰骤冷。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在通过过滤除去固体后，水性滤液用 EtOAc(3x) 萃取。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥，过滤，并减压浓缩以得到粗制产物。将回收的产物与前面分离的固体合并并用乙醚研磨以提供 577mg(60%) 期望的产物。

[0501] 步骤 C :4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备: 在 -78°C, 向 4-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(200mg, 0.99mmol) 和 2-氟-4-碘苯胺(478mg, 1.97mmol) 的 THF(6.5mL) 悬浮液中缓慢加入 LiHMDS(3.00mL, 3.00mmol, 1M THF 溶液)。在完成加入后，将所得混合物缓慢温热到室温并搅拌 4 小时。在 0°C, 将反应混合物用 6N HCl 水溶液(8mL) 骤冷，温热到室温，并搅拌 1.5 小时。将沉淀物过滤，用水和醚洗涤，并用醚研磨以提供 158mg(38%) 期望的产物。

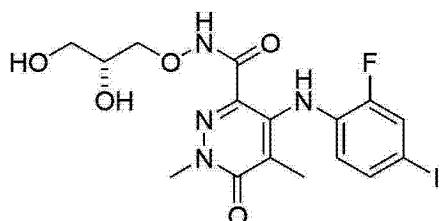
[0502] 步骤 D :4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备: 在室温下，向 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(41mg, 0.10mmol) 和 HOBT(28mg, 0.21mmol) 的 DMF(1.5mL) 悬浮液中加入 EDCI(40mg, 0.21mmol)。将所得混合物搅拌 1.5 小时。在室温下将 0-(2-乙烯基氧基乙基)羟胺(21mg, 0.20mmol) 和 TEA(0.030mL, 0.22mmol) 加至活化的酯中。在搅拌 1.5 小时后，将反应混合物用 EtOAc 稀释并用饱和 NH₄Cl 水溶液、盐水、饱和 NaHCO₃(2x) 水溶液和盐水洗涤。将有机层分离，用 MgSO₄ 干燥，过滤，并减压浓缩以得到 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢哒

嗪-3-甲酰胺，将其不经进一步纯化直接使用。按照前面实施例1(步骤J)所述的操作，使用粗4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺制备标题化合物(两步产率为40%)。检测到MSAPCI(-)m/z461(M-1);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.52(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 6.63(t, 1H), 3.98(t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.74(t, 2H), 1.78(s, 3H)。

[0503] 按照前面实施例7(步骤C和D)所述的操作，使用适当的苯胺和羟胺制备下列化合物。在一些情况下，可能需要最终的脱保护步骤。这些脱保护可通过标准文献方法实现。

[0504] 实施例8

[0505]

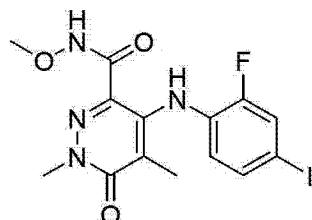


[0506] (R)-N-(2,3-二羟基丙基氨基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0507] 检测到MS APCI(-)m/z491(M-1);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.52(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 6.63(t, 1H), 4.02(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.59(m, 2H), 1.77(s, 3H)。

[0508] 实施例9

[0509]

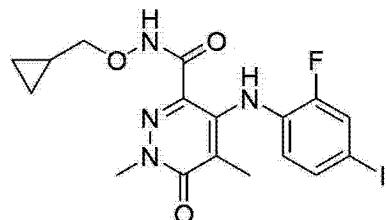


[0510] 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-甲氨基-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0511] 检测到MS APCI(-)m/z431(M-1);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.52(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 6.63(t, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 1.77(s, 3H)。

[0512] 实施例10

[0513]



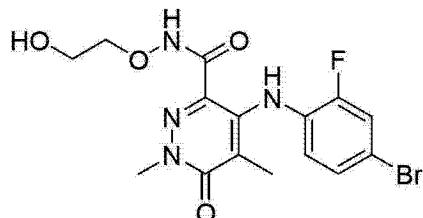
[0514] N-(环丙基甲氧基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0515] 检测到MS APCI(-)m/z471(M-1);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.51(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 6.62(t, 1H), 3.79(s, 3H), 3.70(d, 2H), 1.78(s, 3H), 1.15(m, 1H), 0.57(q, 2H), 0.30(q, 2H)

H)。

[0516] 实施例 11

[0517]



[0518] 4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0519] 步骤 A :2-(2-甲基亚联氨基)丙二酸二乙酯的制备:在室温下,向氧化丙二酸二乙酯(95g,546mmol)的EtOH(600mL)溶液(2L3-颈烧瓶,配有热电偶, N₂管道,冷凝器和机械搅拌器)中一次性加入MeNNH₂(32mL,600mmol)。将反应混合物温热到60℃(内部温度,通过加热套加热)并搅拌6小时。将反应混合物冷却到室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩以得到粗制产物以及固体沉淀物,将其通过硅胶塞(3:2己烷:EtOAc)纯化以提供81g(74%)期望的产物。

[0520] 步骤 B :2-(2-甲基-2-丙酰基亚联氨基)丙二酸二乙酯的制备:在0℃,在45分钟内,通过加液漏斗向2-(2-甲基亚联氨基)丙二酸盐(100g,494mmol)的THF(1L)溶液中加入LiHMDS(643mL,643mmol)。将反应混合物在0℃搅拌45分钟。一次性加入丙酰氯(51.6mL,593mmol)。将所得混合物温热到室温并搅拌20小时。将所得混合物用饱和NH₄Cl水溶液(85mL)和水(85mL)骤冷。将反应混合物减压浓缩并加入额外的水(300mL)。将所得混合物用EtOAc(3x250mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(2x250mL)然后用盐水(250mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到112g(88%)粗制产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0521] 步骤 C :4-羟基-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备:在-78℃,向LiHMDS(331mL,331mmol,1M THF溶液)的THF(430mL)溶液中加入2-(2-甲基-2-丙酰基亚联氨基)丙二酸盐(21.40g,82.86mmol)的THF(10mL)溶液。在1小时内将所得混合物缓慢温热到-40℃并在-40℃搅拌1.5小时。在-40℃向反应混合物中加入水(500mL)。将反应混合物温热到室温并搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,在0℃用6N HCl水溶液骤冷,并酸化到pH1至2。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将沉淀物滤除并用CH₂Cl₂研磨以提供7.21g(47%)期望的产物。将滤液用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到粗制产物,将其用CH₂Cl₂研磨以得到另外3.56g(23%)期望的产物。水层再用EtOAc(3x)萃取。合并的有机层用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到粗制产物,将其用CH₂Cl₂研磨以得到另外1.32g(9%)期望的产物。总共得到12.09g(79%)期望的产物。

[0522] 步骤 D :4-氯-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备:将4-羟基-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(35.4g,192mmol)、催化量的DMF(3滴)、和POCl₃(178mL,1.92mol)的混合物在90℃加热2天,然后减压除去POCl₃。将粗制产物用冰骤冷,将反应混合物在室温下搅拌2小时。滤除由溶液形成的沉淀物并用醚洗涤。将收

集的沉淀物用醚研磨以提供 11.7g(30%) 期望的产物。滤液用 EtOAc(2x) 萃取。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其用醚研磨并减压干燥以得到另外 9.56g(24%) 期望的产物。总共得到 21.29g(55%) 期望的产物。

[0523] 步骤 E : 4-(4-溴-2-氟苯基 aminuteso)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸的制备: 在 -78℃, 向 4-溴-2-氟苯胺 (22.6g, 116mmol) 的 THF(165mL) 溶液中缓慢加入 LiHMDS (174mL, 174mmol, 1M THF 溶液) 的溶液。将所得混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时。在 -78℃, 向该混合物中加入作为固体的 4-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸 (11.0g, 54.4mmol)。将反应混合物缓慢温热到室温并搅拌 21 小时。在 0℃ 用 10%HCl 水溶液 (250mL) 马上冷却反应物并酸化。向该混合物中加入水 (100mL)、EtOAc (350mL) 和盐水 (50mL)。将反应混合物温热到室温并搅拌 30 分钟。将有机层分离并用 EtOAc (2x300mL) 萃取酸性水层。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其用醚 (5x) 研磨, 过滤, 用醚洗涤, 并减压干燥以提供 14.51g(75%) 期望的产物。

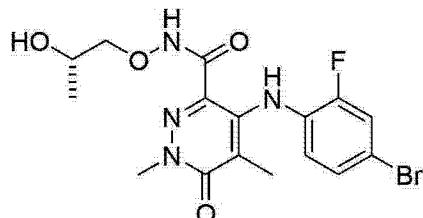
[0524] 步骤 F : 4-(4-溴-2-氟苯基 aminuteso)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备: 在室温下向 4-(4-溴-2-氟苯基 aminuteso)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸 (14.51g, 40.74mmol) 和 HOBt (11.01g, 81.48mmol) 的 DMF(165mL) 悬浮液中加入 EDCI (15.62g, 81.48mmol)。将所得混合物搅拌 1.5 小时。在室温下将 O-(2-(乙烯基氧基)乙基) 羟胺 (8.36mL, 81.48mmol) 和 TEA (11.36mL, 81.48mmol) 加至活化的酯中。在搅拌 1.5 小时后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释并用饱和 NH₄Cl 水溶液、盐水、饱和 NaHCO₃(2x) 水溶液和盐水洗涤。将有机层分离, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其不经进一步纯化直接使用。

[0525] 步骤 G : 4-(4-溴-2-氟苯基 aminuteso)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备: 将 4-(4-溴-2-氟苯基 aminuteso)-1,5-二甲基-6-氧代 N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺 (17.98g, 40.75mmol) 和 6N HCl 水溶液 (13.58mL, 81.50mmol) 在 EtOH/THF(50mL/50mL) 中的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩并用水 (50mL) 稀释。将所得混合物用 EtOAc(2x) 萃取。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以得到粗制产物, 将其通过硅胶闪蒸柱色谱法 (100%CH₂Cl₂ 至 2.5%MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液) 纯化以提供 9.41g(两步产率为 56%) 期望的产物。检测到 MS APCI (-) m/z 413, 415 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.38 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 1.77 (s, 3H)。

[0526] 检测到 MS APCI (-) m/z 413, 415 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.38 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 1.77 (s, 3H)。

[0527] 实施例 12

[0528]



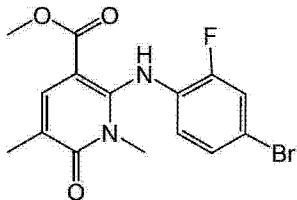
[0529] (S)-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二

氢哒嗪-3-甲酰胺

[0530] 检测到 MS APCI (-) m/z 427, 429 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.39 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.15 (d, 3H)。

[0531] 实施例 13

[0532]



[0533] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0534] 步骤 A :2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸的制备:按照美国专利 3,682,932 所述的操作,由二氯烟酸 (3.00g, 15.6mmol, Aldrich) 制备 2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸以得到 1.31g(48%) 期望的产物。

[0535] 步骤 B :2-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备:向 2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 (0.644g, 3.71mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中加入 氢化锂 (95%, 0.078g, 9.28mmol) 并将反应混合物在 N₂ 下搅拌 40 分钟。然后加入甲基碘 (0.508mL, 1.16g, 8.16mmol) 并将反应混合物再搅拌 45 分钟。将反应混合物用 2M HCl 骤冷直到 pH 为 6-7。将反应混合物用 EtOAc 和饱和 NaCl 稀释并分离层。将水层用 EtOAc (1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩以得到粗的黄色固体。HPLC 分析显示两种产物比率为 4:1, 将其通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1 至 10:1) 分离以得到 0.466g(62%) 纯的期望产物, 为白色结晶状固体。还将少量产物分离为浅黄色结晶状固体并鉴定为区域异构体 2-氯-6-甲氧基-烟酸甲酯。

[0536] 步骤 C :5-溴-2-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备:向 2-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (0.100g, 0.496mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (0.177g, 0.992mmol) 并将反应混合物在室温下在 N₂ 下搅拌 4 小时。将反应混合物用饱和亚硫酸氢钠骤冷, 然后用 EtOAc 和 H₂O 稀释并分离层。将水层用 EtOAc (2x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩, 以定量的产率得到黄色固体。

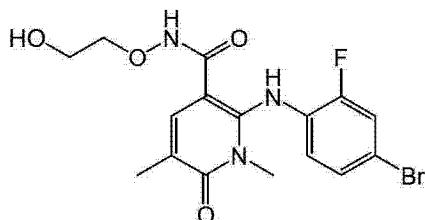
[0537] 步骤 D :2-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备:在 0°C 在 N₂ 下, 向 5-溴-2-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (0.400g, 1.43mmol) 和 1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁二氯化钯 (II) (0.0587g, 0.0713mmol) 的二噁烷 (8mL) 悬浮液中加入二甲基锌 (0.713mL, 1.43mmol, 2M 甲苯溶液)。立即将反应混合物在 100°C 加热 30 分钟。将反应混合物冷却到 0°C 并用 MeOH (0.800mL) 骤冷。将反应混合物用 EtOAc 稀释并用 1M HCl 洗涤。将水层用 EtOAc (1x) 反萃取。合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩成暗黄色的胶。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1) 纯化得到 0.164g(53%) 纯的期望产物, 为黄色结晶状固体。

[0538] 步骤 E :2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备:在 -78°C 在 N₂ 下, 向 4-溴-2-氟苯胺 (0.058g, 0.31mmol) 的 THF (2mL) 溶液中滴

加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(0.56mL, 0.56mmol, 1M己烷溶液)。将反应混合物在-78℃搅拌1小时。然后滴加作为THF(1mL)溶液的2-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(0.060g, 0.28mmol)并将反应混合物在-78℃搅拌25分钟。通过加入H₂O将反应混合物骤冷并用0.1M HCl调整pH,然后用EtOAc和饱和NaCl稀释并分离层。水层用EtOAc(1x)反萃取。将合并的EtOAc层干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法(二氯甲烷/EtOAc, 20:1)纯化得到0.086g(84%)纯的期望产物,为白色结晶状固体。检测到MS ESI(+)m/z371, 373(M+, Br图谱); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.57(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.58(t, 1H), 3.85(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.14(s, 3H)。

[0539] 实施例14

[0540]



[0541] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

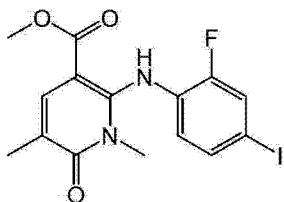
[0542] 步骤A:2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:向2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(0.060g, 0.16mmol)的THF(2mL)溶液中加入0-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺(0.042mL, 0.41mmol)。将溶液冷却到0℃并滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(0.81mL, 0.81mmol, 1M己烷溶液)。将反应混合物温热到室温。在搅拌35分钟后,通过加入饱和NaHCO₃将反应混合物骤冷并在EtOAc和饱和NaCl之间分配。将层分离,将有机层干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法(二氯甲烷/MeOH, 20:1)纯化得到0.067g(94%)纯的期望产物,为灰白色结晶状固体。

[0543] 步骤B:2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:向2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.067g, 0.150mmol)的乙醇(2mL)溶液中加入2M HCl水溶液(0.380mL, 0.760mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。用1M NaOH调整反应混合物的pH。用EtOAc和H₂O稀释反应混合物。将有机层分离并用饱和NaCl洗涤。合并的水层用EtOAc(1x)反萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩以得到0.060g(94%)纯的期望产物,为灰白色结晶状固体。MS ESI(+)m/z414, 416(M+, Br图谱检测到); ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.80(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.19(d, 1H), 6.59(t, 1H), 4.05(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.15(s, 3H)。

[0544] 使用实施例13和14所述的方法制备下列化合物。在一些情况下,例如在实施例14中,可能需要最终的脱保护步骤。这些脱保护可以通过标准文献方法实现。

[0545] 实施例15

[0546]

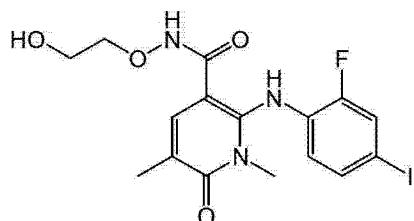


[0547] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0548] 按照实施例 13 的步骤 E 所述的操作, 使用 2-氟-4-碘苯胺将 2-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯转化为 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯, 以得到期望的产物, 为白色结晶状固体。检测到 MS ESI (+) m/z 417 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

[0549] 实施例 16

[0550]



[0551] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

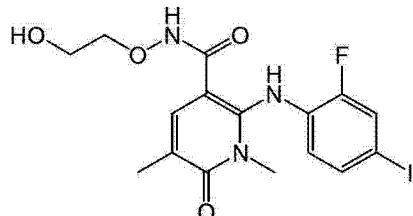
[0552] 步骤 A :2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:向 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (0.500g, 1.20mmol) 的 THF (60mL) 溶液中加入 0-(2-乙烯基氧基-乙基)-羟胺 (0.149g, 1.44mmol)。将溶液冷却到 0℃ 并滴加双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (4.81mL, 4.81mmol) (1M 己烷溶液)。将反应混合物温热到室温。在搅拌 10 分钟后, 通过加入 1M HCl 将反应混合物骤冷并在 EtOAc 和饱和 NaCl 之间分配。将层分离, 将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩以得到粗的黄色固体, 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0553] 步骤 B :2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:向 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺 (0.585g, 1.20mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入 2M HCl 水溶液 (3mL)。将反应混合物在室温下搅拌 45 分钟。用 1M NaOH 将反应混合物的 pH 调整为 pH7。用 EtOAc 和 H₂O 稀释反应混合物。将有机层分离并用饱和 NaCl 洗涤。合并的水层用 EtOAc (1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。通过硅胶闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 / MeOH, 15:1) 纯化得到 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺 (0.421g; 两步产率 76%), 为浅黄色固体。MS ESI (+) m/z 462 (M+1) 图谱检测到; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.04 (br s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。MS ESI (+) m/z 462 (M+1) 图谱检测到。

[0554] 实施例 16A

[0555] 1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0556]



[0557] 步骤 1 :2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 在 28 分钟内, 在 -43 至 -41.6 °C 下, 在 -45 °C 氮气中向 2-氟-4-碘苯胺 (182g, 0.77mol) 的 THF (5.25L) 搅拌溶液中加入 1M 双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂的己烷 (1260g) 溶液。在 1 小时后, 在 43 分钟内加入 2-氯-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (155g, 0.72mol) 的 THF (1.05L) 溶液。将混合物在 -46 °C 保持 1 小时 55 分钟, 然后温热到 -13 °C 并在 5 分钟内用水 (186mL, 10.3mol) 骤冷, 将温度保持在 -12 °C 至 -11 °C。然后使混合物在 30 分钟内温热到 0 °C。然后在 1 小时内加入 2M HCl 直到达到 pH 7-8 (加入了 1855mL)。在放置过夜后, 使混合物温热到环境温度, 加入氯化钠溶液 (1L, 15%w/v)。弃去下层 (水层), THF 层通过蒸馏浓缩到约 1.4L。在约 52 °C, 在 1 小时 15 分钟内向混合物中加入异己烷 (4.65L), 然后在 3 小时内将混合物冷却到 20 °C。在 20 °C 经过 1 小时后, 将混合物冷却到 0 °C 并在该温度下放置过夜。然后将反应混合物过滤, 固体用冷的异己烷 (5 °C) (2x1.25L) 洗涤。将固体在 45 °C 的真空烘箱中干燥以提供 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (248g, 0.60mol, 产率 83%)。¹H NMR (D₆-DMSO) : 7.75 (d, 1H, J 1Hz, ArH), 7.68 (dd, 1H, J11, 2Hz, ArH), 7.42 (d, 1H, J8.5Hz, ArH), 6.62 (~t, 1H, J8.5Hz, ArH), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, NCH₃), 2.03 (s, 3H, ArCH₃)。

[0558] 步骤 2 :2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺的制备: 氮气中, 在 55 分钟内向 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (221g, 0.53mol) 和 0-(2-乙烯基氧基乙基)-羟胺 (63g, 0.61mol) 的 THF (2.85L) 搅拌溶液中加入 1M 双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂的己烷溶液 (1431g), 同时将温度保持在 -14.7 至 -12.4 °C。在 -15 °C 经过 2 小时后, 向混合物中加入水 (165mL, 9.2mol), 然后在 20 分钟内加入 2M HCl 溶液 (1.98L)。然后使混合物温热到 22 °C, 将下层水相 (2.25L) 分离并弃去。有机相用氯化钠溶液 (15 重量 %, 1100mL) 洗涤并通过在环境压力下蒸馏 2.25L 溶剂将体积减至约 1.75L。在 2.5 小时内向混合物中加入异己烷 (3.35L), 同时将温度保持在约 58 °C。在该温度下再经过 1 小时后, 将混合物冷却到 20 °C, 保持 1 小时然后冷却到 0 °C, 并在该温度下保持过夜。再加入异己烷的量 (500mL), 将混合物放置 1 小时, 然后加入更多的异己烷 (500mL)。在 0 °C 经过 45 分钟后, 将浆过滤并用冷的异己烷 (1.1L) 洗涤固体, 然后在 30 °C 的真空烘箱中干燥以提供 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺 (190g, 0.39mol, 产率 74%)。¹H NMR (D₆-DMSO) : 7.63 (dd, 1H, J11, 2Hz, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, 1H, J8.5Hz, ArH), 6.55-6.46 (m, 2H, ArH/OCH=CH₂), 4.18 (dd, 1H, J14, 2Hz, OCH=CH₂), 3.99 (dd, 1H, J7, 2Hz, OCH=CH₂), 3.90-3.88 (m, 2H, OCH₂), 3.81-3.79 (m, 2H, OCH₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃)

, 2.02 (s, 3H, ArCH₃)。

[0559] 步骤 3 :2型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:氮气中,在 15 分钟内在 17-22°C, 向 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺(170g, 0.35mol) 的 THF(850mL) 搅拌溶液中加入 2M HCl(318mL)。在 1 小时后反应完成(由 HPLC 指示), 在 10 分钟内加入 2M 氢氧化钠溶液(318mL), 同时将温度保持在约 22°C。混合物的 pH 为约 8。然后用 MIBK(1.02L) 分配混合物, 分离下面的水层并弃去。然后通过在环境压力和 85-98°C 的夹套温度下蒸馏减少有机溶液的体积。除去 750mL 溶剂后, 蒸馏速率明显减慢, 将混合物冷却到约 22°C。将晶体 2型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(1g, 晶种, 按照实施例 16C 所述制备) 加至混合物中然后加入乙酸乙酯(170mL)。在 5 分钟后, 混合物开始结晶, 在 23-25°C 在 50 分钟内加入异己烷(1.7L)。将浆在 25°C 保持 80 分钟然后过滤。固体用异己烷(680mL) 洗涤然后在 30°C 的真空烘箱中干燥以标题物质(147g, 0.31mol, 产率 89%)。¹H NMR(D₆-DMSO): 7.63 (dd, 1H, J11, 2Hz, ArH), 7.55 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, 1H, J8.5Hz, ArH), 6.52 (^t, 1H, J8.5Hz, ArH), 4.91-4.35 (bs, 1H, OH), 3.74 (^t, 2H, J5Hz, OCH₂), 3.51 (^t, 2H, J5Hz, OCH₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 2.02 (s, 3H, ArCH₃)。MS(ESI)(+) m/z 484(27%, [M+Na]⁺), 462(100%, [M+H]⁺), 385(8%), 100(26%)。

[0560] 步骤 4 :1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:在 50°C, 向来自步骤 3 的产物(123g) 的乙酸乙酯(2.0L) 搅拌浆中加入 1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(4.9g) (按照步骤 5 所述制备) 并用乙酸乙酯(0.45L) 将残余的物质洗到容器内。将混合物在该温度下保持 64 小时。样品的分析指示该物质主要是 2 型。在又一小时后, 将混合物的温度升到 60°C, 在该温度下经过 6 小时后再加入 3.25g 1 型 1,2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(按实施例 16D 所述制备) 并用乙酸乙酯(100mL) 洗涤。在 60°C 再继续搅拌 16 小时, 然后分析指示剩余一些 2 型。然后通过在 52°C 批料温度和 400mbar 下蒸馏溶剂(除去 780mL) 减少混合物的体积。然后继续在 60°C 搅拌过夜并且再分析混合物, 但分析指示还剩余一些 2 型。在又 7 小时后, 将额外的挡板放到反应器上并继续搅拌直到第二天。然后加入更多乙酸乙酯(0.5L) 以帮助搅拌功效并将混合物在 60°C 再保持 2 小时。发现此时取出的样品为 1 型。将 2 型翻转为 1 型总共花费 143 小时。将物质在 50°C 保持过夜, 然后冷却到 12°C 并过滤。在 12°C 用乙酸乙酯(400mL) 洗涤滤饼, 然后在 35°C 的真空烘箱中干燥一个周末(68 小时) 以提供 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(109g)。

[0561] 实施例 16B

[0562] 1型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0563] 向上述 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2-乙烯氧基乙氧基)酰胺(4.2g, 8.52mmol) (按照实施例 16A, 步骤 2 制备) 和乙酸乙酯(126.00mL) 的快速搅拌混合物中加入氯化氢(17.05mL, 17.0493g, 17.05mmol)。在 2 小时

后,剩余少于 1% 的原料 (通过 HPLC 分析),使相沉降。将下面的水相分离并弃去,用氯化钠洗涤有机相 (42mL, 15%wt/vol, 然后 2x25mL, 9%wt/vol)。然后通过在大气压下 (65°C 入口温度) 蒸馏溶剂 (44mL) 减少体积。然后将溶液冷却到 70°C, 加入按照实施例 16A, 步骤 4 制备的 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺 (40.3265mg)。将混合物在 70°C 搅拌 20 小时。在 4 小时 15 分钟内将温度降至 24°C, 然后在 1 小时内降至 1°C。然后将浆过滤, 用冷乙酸乙酯 (17mL) 洗涤滤饼, 将固体在 45°C 的真空烘箱中干燥, 以提供 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺 (3.15g, 76%)。

[0564] 实施例 16C

[0565] 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0566] 将 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 (2-乙烯氧基乙氧基) 酰胺 (500mg, 915 μ mol) 和氯化氢 (1mL) 在四氢呋喃 (5mL) 中的混合物搅拌过夜。然后加入氢氧化钠 (1M, 2.00mL), 在又 10 分钟后向混合物中加入甲基异丁基酮 (3mL) 和乙酸乙酯 (3mL)。将层分离, 用 50% 盐水 (4mL) 洗涤有机溶液, 然后蒸发 (约一半物质由于溢出而损失)。将残余物溶于甲基·异丁基酮 (3mL) 和乙酸乙酯 (1mL) 中, 将混合物加热回流。在冷却到 50°C 后, 混合物变混浊, 加入异己烷 (5mL)。这引起固体结晶, 将混合物冷却到 20°C, 然后再加入异己烷 (5mL)。然后将固体过滤, 用异己烷 (1mL) 洗涤并在 40°C 的真空烘箱中干燥, 以提供 140mg 标题化合物。

[0567] 实施例 16D

[0568] 1 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[0569] 将来自实施例 16 的最终产物 (25mg) 连同磁力搅拌器一起放到 Syn10 (Radleys) 反应试管中, 通过在搅拌下加入预热到 50°C 的一等份甲醇 (1mL) 将物质溶于甲醇中。再向反应试管中加入 5mg 甲醇以保证在冷却时产生过饱和的溶液。当大部分固体已溶解时, 将所得溶液通过 Pall 0.45 μ m PTFE Acrodisc CR13 过滤器过滤到第二个 50°C 的 Syn10 试管中。然后以 3°C /min 的速率将试管冷却到 0°C, 并保持在 0°C 直到物质已经结晶。滤除样品, 通过抽吸干燥然后在环境条件下放置。小心地从滤纸上取出固体并通过 XRPD 检查。

[0570] 实施例 16E

[0571] X-射线粉末衍射 (PXRD)

[0572] 1 型和 2 型 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的 X-射线粉末衍射图谱通过将晶体物质的样品放置到 Siemens 单硅晶 (SSC) 晶片垫上并在载物玻璃的帮助下将样品铺展成薄层来确定。样品以 30 分辨率 / 分钟旋转 (以改进计数统计) 并用由铜长细焦管产生的 X-射线照射, 该管在 40kV 和 40mA 下运行, 波长为 1.5406 埃, 使用 Bruker D5000X-射线粉末衍射计 (Bruker AXS, Banner Lane Coventry CV49GH)。使经校准的 X-射线源经过设置为 V20 的自动可变发散狭缝, 使经反应的辐射经过 2mm 抗散射狭缝和 0.2mm 检测器狭缝。在 θ - θ 模式中, 在 2 度至 40 度 2θ 的范围内, 将样品暴露 1 秒 / 0.02 度 2θ 增量 (连续扫描模式)。仪器配有闪烁计数器作为检测器。通过用 Diffract+ 软件运行的 Dell Optiplex 686 NT4.0 工作

站进行控制和数据捕获。在 2θ 2–40° 的范围内收集数据, 2θ 0.02° 增量为 4s/ 增量。

[0573] 技术人员明白, 所得 X- 射线粉末衍射图谱可能根据测量条件 (例如设备、样品制备或所用的机器) 而具有一个或多个测量误差。尤其是, 通常知道 X- 射线粉末衍射图谱中的强度可能根据测量条件和样品制备而波动。例如, 技术人员会意识到, 峰的相对强度可能受到例如尺寸超过 30 微米并纵横不均匀的颗粒的影响, 它们可能影响样品的分析。技术人员还会意识到, 反射的位置可能受到样品位于衍射计中的确切高度和衍射计的零校正的影响。样品的表面形状也可能有小的影响。因此本领域技术人员会理解, 本文所示的衍射图谱数据不应被理解为绝对值 (关于更多信息, 参见 Jenkins, R & Snyder, R. L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996)。因此, 将理解 2-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺的晶形不限于提供与图 10 至 13 所示的 X- 射线粉末衍射图谱相同的 X- 射线粉末衍射图谱的晶体, 提供与图 10 至 13 所示的 X- 射线粉末衍射图谱基本上相同的 X- 射线粉末衍射图谱的任何晶体均落入本发明的范围内。X- 射线粉末衍射领域的技术人员能够判断 X- 射线粉末衍射图谱的基本同一性。

[0574] 实施例 16F

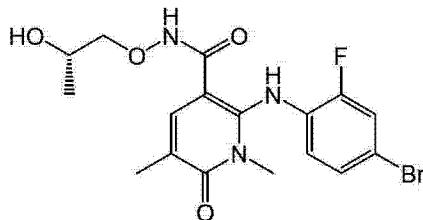
[0575] 差示扫描量热法

[0576] 使用 Mettler DSC820e 对 1 型和 2 型 2-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺进行差示扫描量热法 (DSC) 分析。将包含在配有穿孔盖的 40 μ L 铝盘内的通常小于 5mg 物质的样品以每分钟 10°C 的恒定加热速率在 25°C 至 325°C 的温度范围内加热。使用氮的冲洗气体以每分钟 100mL 的流速使用。

[0577] 结果暗示, 1 型 2-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺由于熔化而在 169.7°C 的发生温度处显示巨大、尖锐的吸热 (图 15), 而 2 型 2-(2- 氟 -4- 碘苯氨基)-N-(2- 羟基乙氧基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺由于熔化而在 154.3°C 的发生温度处显示巨大尖锐的吸热 (图 14)。在熔化后, 观察到由于降解而产生的巨大的放热事件。将理解, DSC 的发生和 / 或峰温度值可能在一台仪器与另一台仪器之间、一种方法与另一种方法之间或一份样品与另一份样品之间轻微变化, 因此引用的值不应被理解为绝对值。

[0578] 实施例 17

[0579]



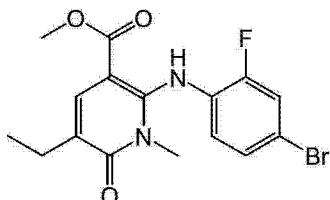
[0580] (S)-2-(4-溴 -2- 氟苯氨基)-N-(2- 羟基丙氧基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺

[0581] 步骤 A :按照实施例 14 步骤 A 所述的操作, 将 2-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 羧酸甲酯转化为 (S)-2-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)丙氧基)-1,5- 二甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺。

[0582] 步骤 B : 向 (S)-2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺 (0.037g, 0.0682mmol) 的 THF (1.00mL) 溶液中加入 1M HCl (0.682mL, 0.682mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释并用饱和 NaHCO₃ (3x)、饱和 NaCl (1x) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 / 甲醇, 30:1) 纯化得到 0.020g (69%) 纯的期望产物，为黄色固体。检测到 MSEI (+) m/z 428, 430 (M+, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.10 (d, 3H)。

[0583] 实施例 18

[0584]



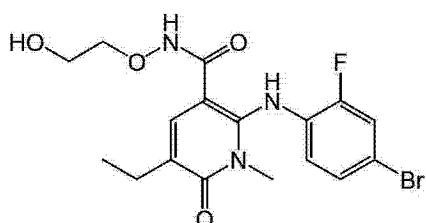
[0585] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0586] 步骤 A : 2-氯-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备：按照实施例 13 步骤 D 所述，使用二乙基锌 (1M 己烷溶液)，将 5-溴-2-氯-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯转化为 2-氯-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯，以获得期望的产物，为黄色结晶状固体。

[0587] 步骤 B : 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯：按照实施例 13 步骤 E 所述，将 2-氯-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯转化为 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯。检测到 MS ESI (+) m/z 383, 385 (M+, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)。

[0588] 实施例 19

[0589]

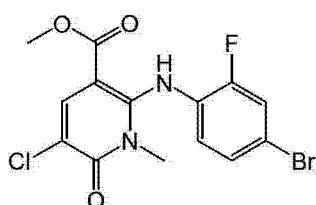


[0590] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-乙基-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0591] 按照实施例 14 所述，将 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-乙基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯偶联并脱保护，以获得期望的产物，为黄色固体。检测到 MS APCI (+) m/z 428, 430 (M+, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (br s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 4.67 (br s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.43 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)。

[0592] 实施例 20

[0593]

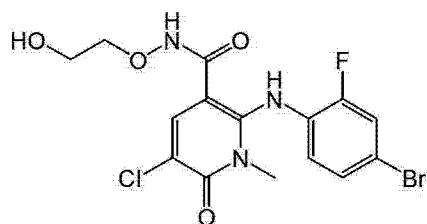


[0594] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0595] 向 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的 DMF 溶液中加入 N-氯琥珀酰亚胺。将反应混合物在室温下搅拌 25 分钟，然后用饱和亚硫酸氢钠骤冷。反应混合物用 H₂O 稀释并在 EtOAc/ 二乙醚和饱和 NaCl 之间分配。分离层，水层用 EtOAc(1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1) 纯化得到期望的产物，为白色固体。检测到 MS ESI (+) m/z 389, 391, 393 (M+, Cl, Br 图谱); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (s, 3H)。

[0596] 实施例 21

[0597]

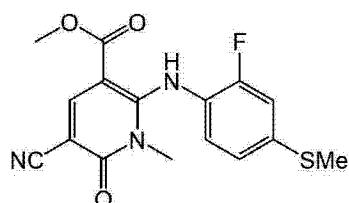


[0598] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-氯-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0599] 按照实施例 14 所述，将 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯偶联并脱保护以获得期望的产物，为浅黄色固体。检测到 MS APCI (+) m/z 434, 436, 438 (M+, Cl, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 3H)。

[0600] 实施例 22

[0601]



[0602] 5-氰基-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[0603] 步骤 A :2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 在 -78℃ 在 N₂ 下，向由 2-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯和 2-氟-4-(甲硫基)苯胺在 THF (5mL) 中制备的溶液中滴加双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺

锂 (1M 己烷溶液)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。然后将 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯作为在 THF 内的溶液滴加，将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。通过加入 H₂O 骤冷反应混合物，用饱和 NH₄Cl 将 pH 调整至 pH7，然后用 EtOAc 稀释。将有机层分离并用饱和 NaCl 洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1) 纯化得到期望产物。

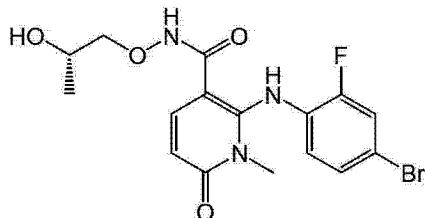
[0604] 步骤 B :5-溴-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 向 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后用饱和亚硫酸氢钠骤冷。反应混合物用 H₂O 稀释并在 EtOAc / 二乙醚和饱和 NaCl 之间分配。将层分离并将水层用 EtOAc (1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1) 纯化得到 5-溴-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯。

[0605] 步骤 C :5-氰基-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯: 将 5-溴-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (0.020g, 0.050mmol)、三(二亚苄基丙酮)-二钯 (0) (0.046g, 0.050mmol)、1,1' - 双(二苯基膦)-二茂铁 (0.055g, 0.100mmol) 和 Zn(CN)₂ (0.006g, 0.055mmol) 的混合物在 120°C 加热 2 小时。将反应混合物用 EtOAc 和 H₂O 稀释并分离层。EtOAc 层用饱和 NH₄Cl 和饱和 NaCl 洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩成暗黄色的胶。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 10:1) 纯化得到 0.005g (29%) 纯的期望产物，为黄色固体。检测到 MS APCI (-) m/z 346 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.84 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.95-7.06 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

[0606] 除非另有说明，按照上面实施例在前面所述的操作制备下列化合物。

[0607] 实施例 23-A

[0608]



[0609] (S)-2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0610] 步骤 A :2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸的制备: 按照美国专利 3,682,932 (1972) 所述的操作，由二氯-烟酸 (3.00g, 15.6mmol, Aldrich) 制备 2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸，以获得 1.31g (48%) 期望的产物。

[0611] 步骤 B :2-氯-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 向 2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 (0.644g, 3.71mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中加入 氢化锂 (95%, 0.078g, 9.28mmol) 并将反应混合物在 N₂ 下搅拌 40 分钟。然后加入甲基碘 (0.508mL, 1.16g, 8.16mmol) 并将反应混合物再搅拌 45 分钟。用 2M HCl 骤冷反应混合物直到 pH 为 6-7。将反应混合物用 EtOAc 和饱和 NaCl 稀释并将层分离。水层用 EtOAc (1x) 反

萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩以得到粗的黄色固体。HPLC 分析显示两种产物比率为 4:1, 通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 / EtOAc , 15:1 至 10:1) 分离它们以得到 0.466g (62%) 纯的期望产物, 为白色结晶状固体。还分离了作为浅黄色结晶状固体的次要产物, 经鉴定为区域异构体 2- 氯 -6- 甲氨基烟酸甲酯。

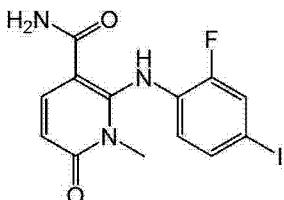
[0612] 步骤 C :2-(4-溴-2-氟苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 在 -78°C 在 N_2 下, 向 4- 溴 -2- 氟苯胺 (0.192g, 1.01mmol) 的 THF (5mL) 溶液中滴加双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (1.50mL, 1.50mmol, 1M 己烷溶液)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。然后将 2- 氯 -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 羧酸甲酯 (0.202g, 1.00mmol) 作为在 THF (5mL) 内的溶液滴加, 将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。通过加入 H_2O 骤冷反应混合物, 用饱和 NH_4Cl 将 pH 调整至 pH7, 然后用 EtOAc 稀释。将有机层分离并用饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 / EtOAc , 15:1) 纯化得到 0.232g (65%) 纯的期望产物, 为白色结晶状固体。

[0613] 步骤 D :(S)-2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-(叔丁氧二甲基甲硅烷氧基)丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备: 在 0°C , 向 2-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 羧酸甲酯 (0.050g, 0.14mmol) 和 (S)-0-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基) 羟胺 (0.072g, 0.35mmol) 的 THF (1.50mL) 溶液中缓慢加入双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (0.70mL, 0.70mmol)。在加入后, 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和 NaHCO_3 骤冷。将反应混合物在 EtOAc 和饱和 NaCl 之间分配。将层分离, 水层用 EtOAc (1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩以获得粗的棕色固体, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0614] 步骤 E :(S)-2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备: 向 (S)-2-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基) -1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺 (0.074g, 0.14mmol) 的 THF (1.50mL) 溶液中加入 1M HCl 水溶液 (1.4mL, 1.4mmol)。将反应物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释并用饱和 NaHCO_3 (3x) 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩以获得粗的白色固体。通过用 EtOAc 滴定纯化粗制产物并分离所得固体, 提供 (S)-2-(4- 溴 -2- 氟苯氨基)-N-(2- 羟基丙氧基)-1- 甲基 -6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 甲酰胺 (0.030g; 两步产率 52%), 为白色固体。MS ESI (+) m/z 414, 416 (M+) Br 图谱检测到; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.11 (d, 3H)。

[0615] 实施例 23-B

[0616]



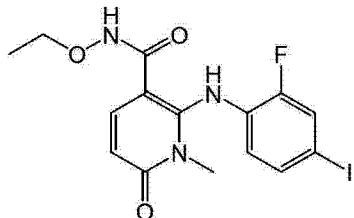
[0617] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0618] MS ESI (+) m/z 388 (M+1) 图谱检测到; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.8 (s, 1H), 7.47 (

d, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.59 (br s, 2H), 3.24 (s, 3H)。

[0619] 实施例 23-C

[0620]

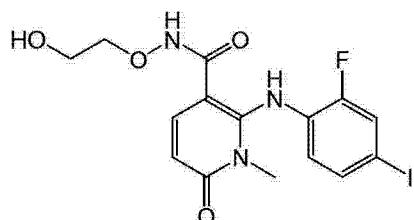


[0621] N-乙氧基-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0622] MS ESI (+) m/z432 (M+1) 图谱检测到; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.4 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.70 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.10 (t, 3H)。

[0623] 实施例 23-D

[0624]

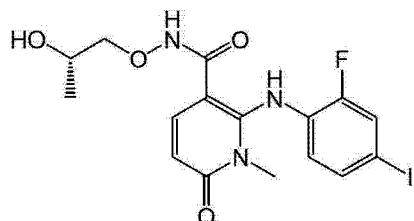


[0625] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0626] MS ESI (+) m/z448 (M+1) 图谱检测到; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.66 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.36 (s, 3H)。

[0627] 实施例 23-E

[0628]

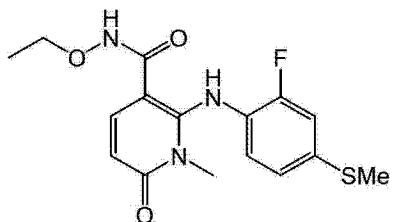


[0629] (S)-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0630] MS ESI (+) m/z462 (M+1) 图谱检测到; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.11 (d, 3H)。

[0631] 实施例 23-F

[0632]

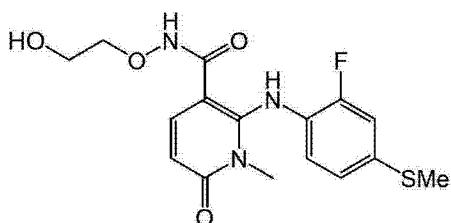


[0633] N-乙氧基-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0634] MS APCI (+) m/z352 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.85 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

[0635] 实施例 23-G

[0636]

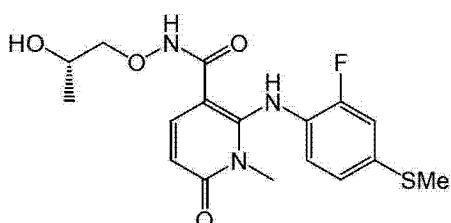


[0637] 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0638] MS ESI (+) m/z368 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0639] 实施例 23-H

[0640]

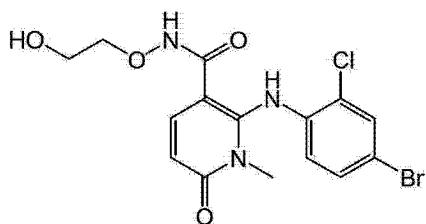


[0641] (S)-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0642] MS ESI (+) m/z382 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.10 (d, 3H)。

[0643] 实施例 23-H1

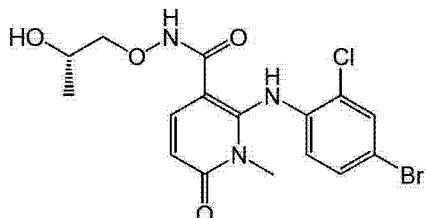
[0644]



[0645] 2-(4-溴-2-氯苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0646] 实施例 23-H2

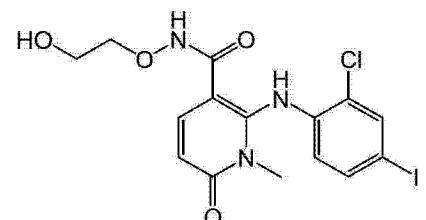
[0647]



[0648] (S)-2-(4-溴-2-氯苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0649] 实施例 23-K

[0650]

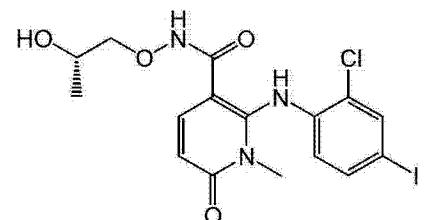


[0651] 2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0652] 检测到 MS APCI (+) m/z 464, 466 (M+, C1 图谱); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.13 (s, 3H)。

[0653] 实施例 23-L

[0654]

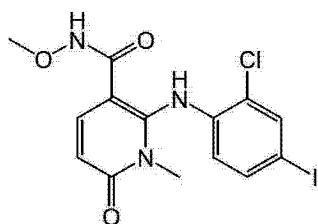


[0655] (S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0656] 检测到 MS APCI (+) m/z 478, 480 (M+, C1 图谱); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.02 (d, 3H)。

[0657] 实施例 23-M

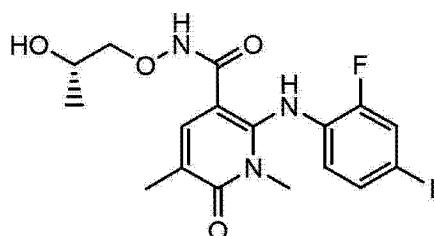
[0658]



[0659] 2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-甲氧基-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0660] 实施例 23-N

[0661]

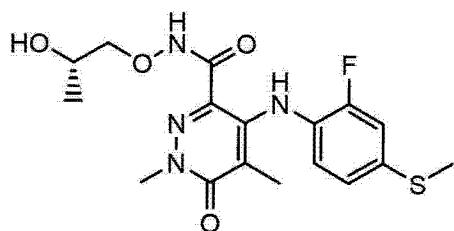


[0662] (S)-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0663] MS ESI (+) m/z 476 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.14 (d, 3H)。

[0664] 实施例 23-O

[0665]

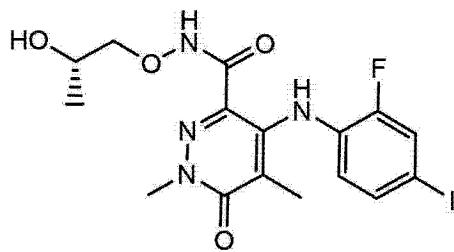


[0666] (S)-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0667] 检测到 MS APCI (-) m/z 395 (M-1);¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.16 (d, 3H)。

[0668] 实施例 23-P

[0669]

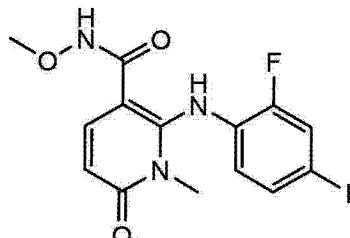


[0670] (S)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0671] MS APCI (-) m/z 475 (M-1) 检测到; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.63 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.16 (d, 3H).

[0672] 实施例 23-Q

[0673]

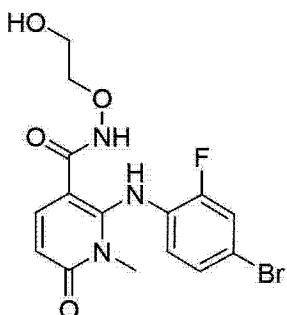


[0674] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-甲氧基-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0675] 通过上面实施例在前面所述的操作制备下列化合物。

[0676] 实施例 24-A

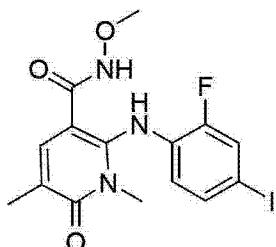
[0677]



[0678] 2-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0679] 实施例 24-B

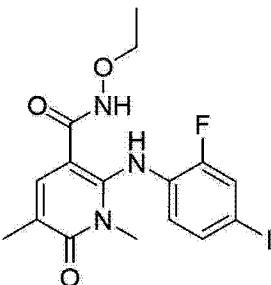
[0680]



[0681] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-甲氧基-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0682] 实施例 24-C

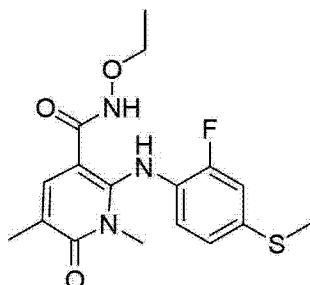
[0683]



[0684] N-乙氧基-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0685] 实施例 24-D

[0686]

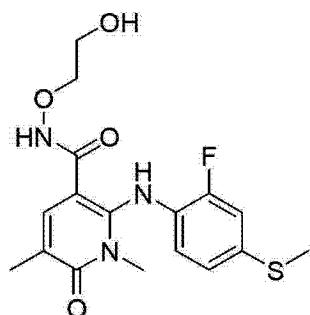


[0687] N-乙氧基-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0688] MS APCI (+) m/z 366 (M+1) 图谱检测到; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.73 (t, 1H), 3.76 (q, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.12 (t, 3H)。

[0689] 实施例 24-E

[0690]

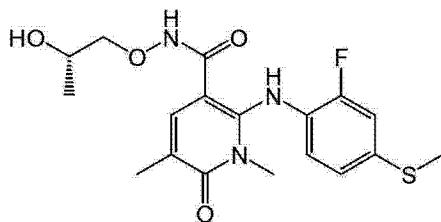


[0691] 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0692] MS APCI (+) m/z 382 (M+1) 图谱检测到; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.73 (t, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

[0693] 实施例 24-F

[0694]

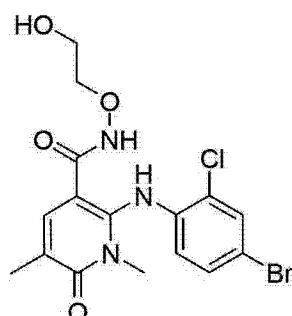


[0695] (S)-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0696] MS APCI (+) m/z 396 (M+1) 图 谱 检 测 到 ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.73 (t, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.56 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.02 (d, 3H)。

[0697] 实施例 24-G

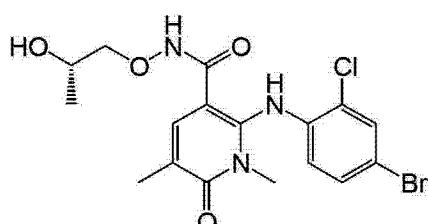
[0698]



[0699] 2-(4-溴-2-氯苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0700] 实施例 24-H

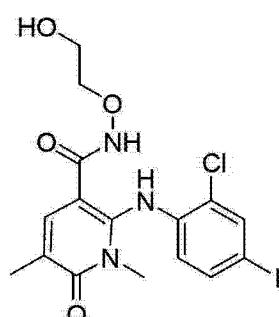
[0701]



[0702] (S)-2-(4-溴-2-氯苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0703] 实施例 24-I

[0704]



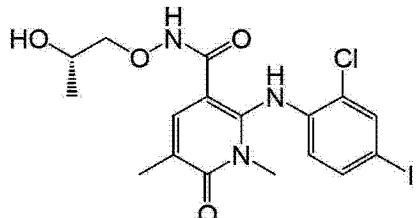
[0705] 2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡

啶-3-甲酰胺

[0706] 检测到 MS APCI (+) m/z 478, 480 (M+, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0707] 实施例 24-J

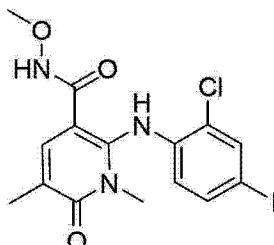
[0708]



[0709] (S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0710] 实施例 24-K

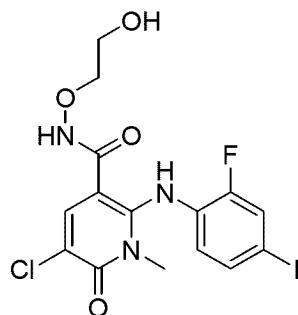
[0711]



[0712] 2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-甲氧基-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0713] 实施例 24-L

[0714]

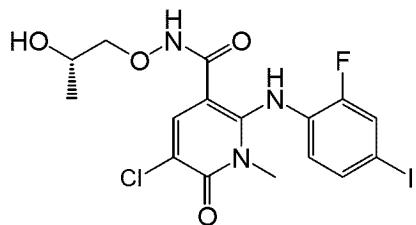


[0715] 5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0716] 检测到 MS ESI (+) m/z 482, 484 (M+, C1 图谱); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.28 (s, 3H)。

[0717] 实施例 24-M

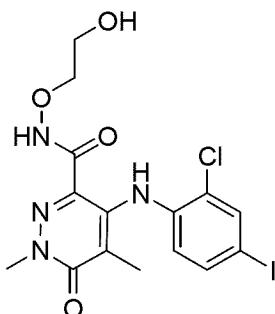
[0718]



[0719] (S)-5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0720] 实施例 24-N

[0721]

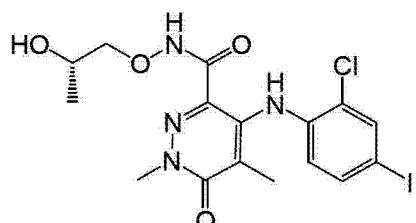


[0722] 4-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0723] 检测到 MS APCI(-) m/z 477, 479 (M-1, C1 图谱); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 1.74 (s, 3H)。

[0724] 实施例 24-O

[0725]

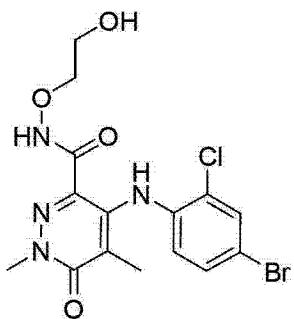


[0726] (S)-4-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0727] 检测到 MS APCI(-) m/z 491, 493 (M-1, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.16 (d, 3H)。

[0728] 实施例 24-P

[0729]

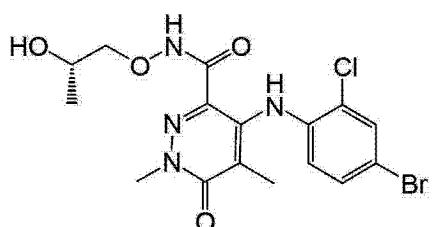


[0730] 4-(4-溴-2-氯苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0731] 检测到 MS APCI (-) m/z 429, 431, 433 (M-1, Br, Cl 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.62 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 1.73 (s, 3H)。

[0732] 实施例 24-Q

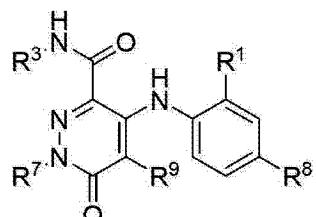
[0733]



[0734] (S)-4-(4-溴-2-氯苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0735] 本发明的其他化合物包括具有下面表 1-8 所示的通式 Ia、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf 和 IVg 的化合物。

[0736]



Ia

[0737] 表 1

[0738]

R⁷	R⁹	R¹	R⁸	R³
Me	Me	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O

[0739]

				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	F	Br	H

[0740]

				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
Me	F	F	I	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
Me	F	F	SMe	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	Br	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O

[0741]

				HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O

[0742]

Me	Cl	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	I	H OH OMe OEt

[0743]

				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	SMe	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	Br	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	I	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O

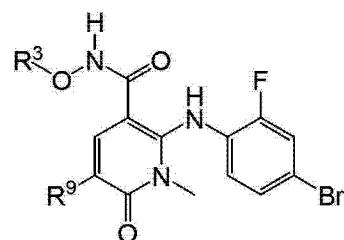
[0744]

				c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	SMe	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	Br	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	I	H
				OH
				OMe
				OEt
				HOCH ₂ CH ₂ O
				HOCH ₂ C(Me) ₂ O
				(S)-MeCH(OH)CH ₂ O
				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
				c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	SMe	H
				OH
				OMe

[0745]

OEt
 HOCH₂CH₂O
 HOCH₂C(Me)₂O
 (S)-MeCH(OH)CH₂O
 (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O
 c-PrCH₂O

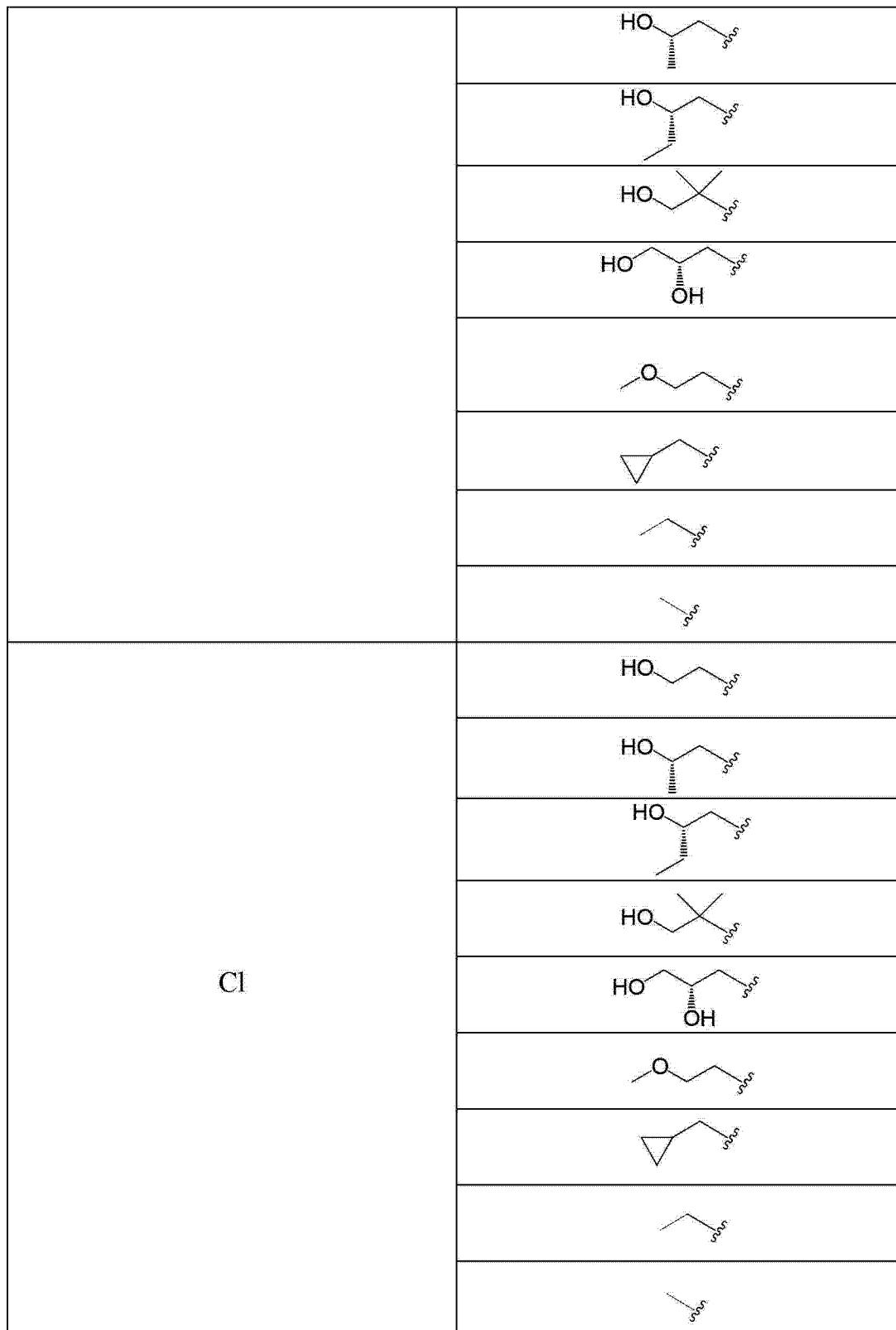
[0746]

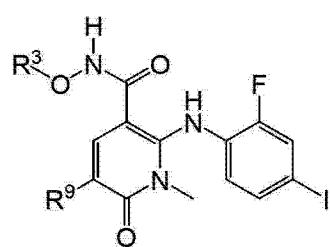
**IVa**

[0747] 表 2

R^9	R^3
Me	
Et	

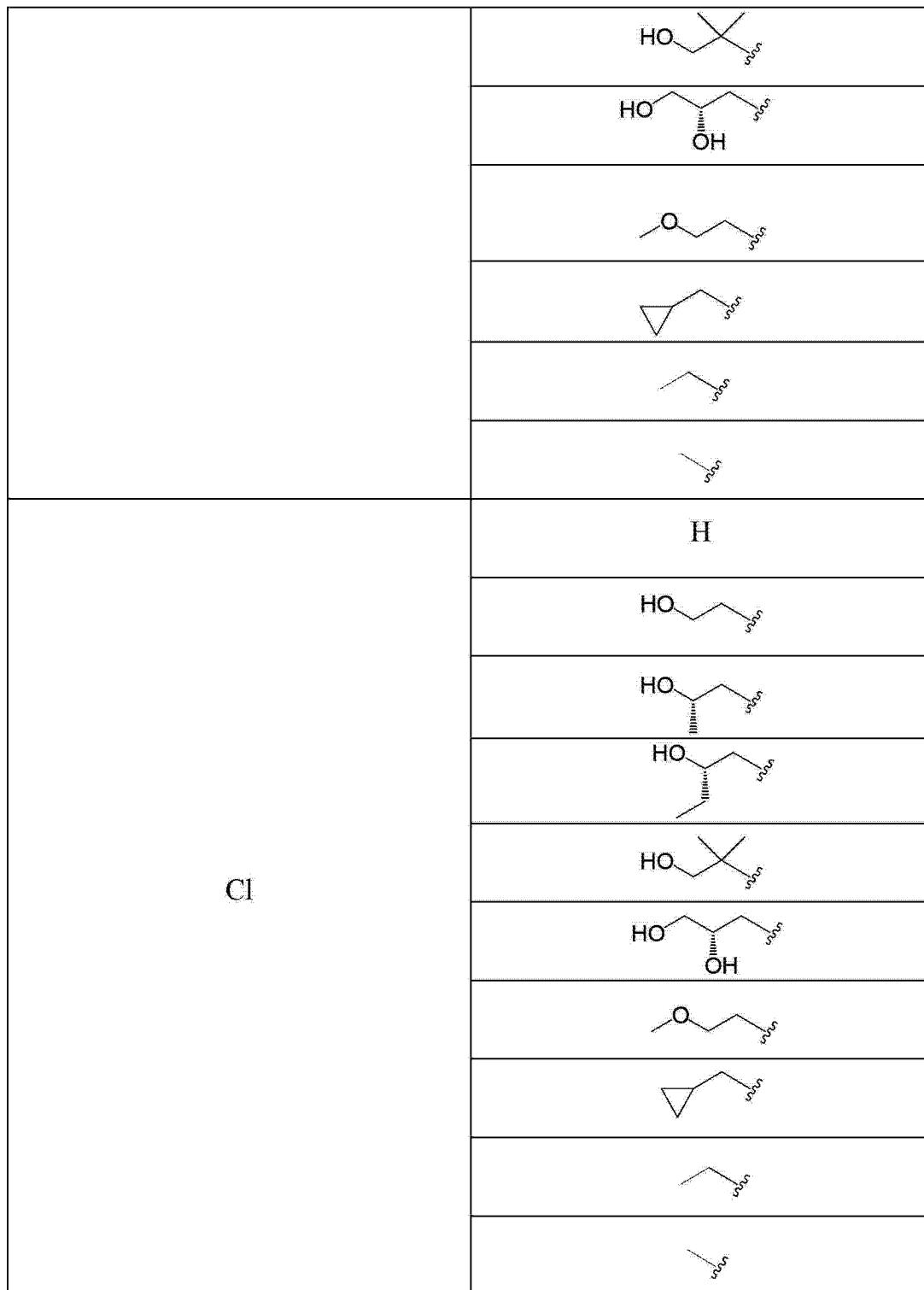
[0748]



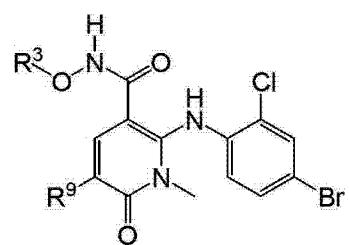
**IVb**

[0751] 表 3

R^9	R^3
Me	H
Et	H



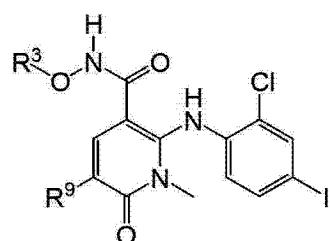
[0754]



[0755] 表 4

	R^9	R^3
[0755]		H
[0756]	Me	
		H
	Et	
		H

[0757]	Cl	
		H
[0758]		

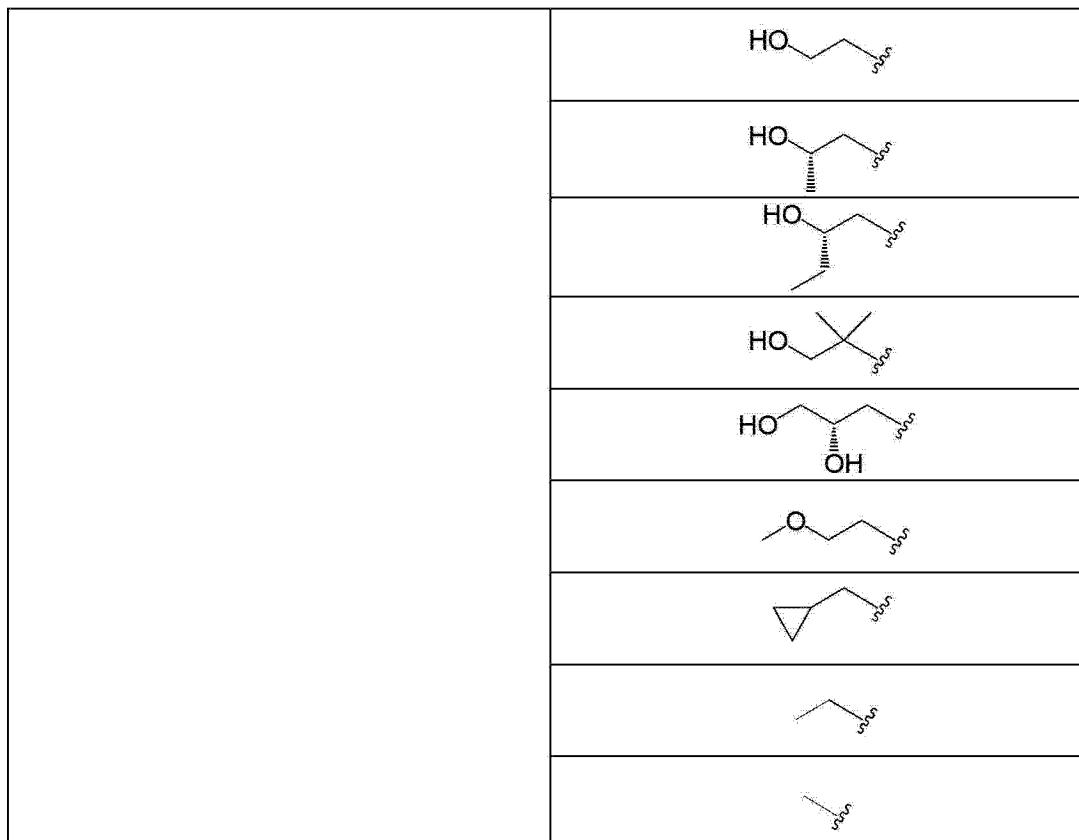


[0759] 表 5

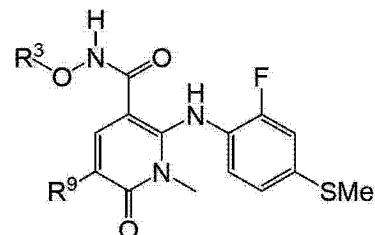
	R^9	R^3
[0760]	Me	H

[0761]	H
Et	H
Cl	H

[0762]



[0763]

**IVe**

[0764] 表 6

[0765]

R^9	R^3
Me	H

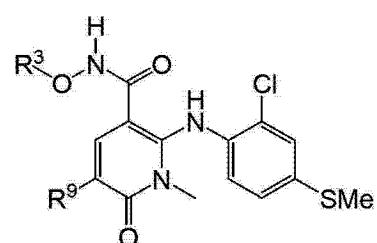
[0766]

Et

	H
	H
CN	H
CN	
CN	
CN	

[0767]	H
Cl	

[0768]

**IVf**

[0769] 表 7

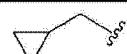
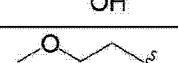
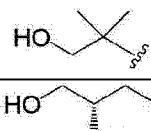
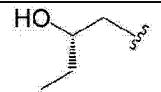
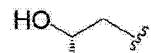
R^9	R^3
Me	H
[0770]	
Et	H

[0771]

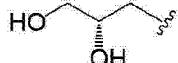
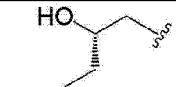
CN



H



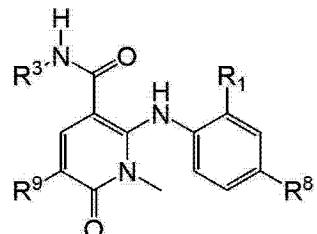
H



[0772]



[0773]

**IVg**

[0774] 表 8

R^9	R^8	R^1	R^3
I	I	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
	Br	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
Me	SMe	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
		F	H
			Me
		Cl	H
			Me

[0775]

[0776]

		F	H
	I		Me
		Cl	H
			Me
	Et	F	H
	Br		Me
		Cl	H
			Me
	SMe	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
	CN	F	H
	SMe		Me
		Cl	H
			Me
	Cl	I	F
			H
		Cl	Me
			H

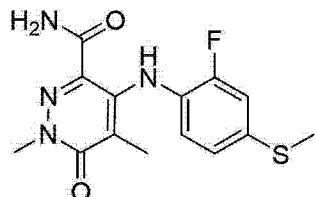
[0777]

			Me
Br	F		H
			Me
	Cl		H
			Me
SMe	F		H
			Me
	Cl		H
			Me

[0778] 除非另有说明,本发明的其他实施例包括可通过上述方法制备的下列化合物。

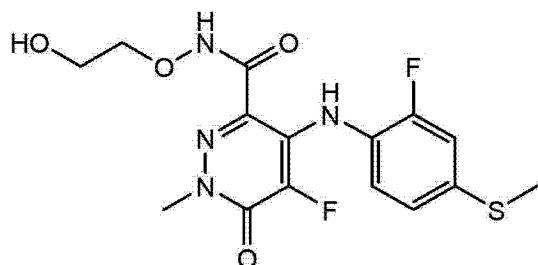
[0779] 实施例 25-A

[0780]

[0781] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺[0782] 检测到 MS APCI (-) m/z 321 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

[0783] 实施例 25-B

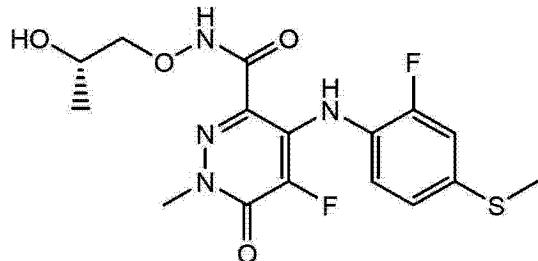
[0784]

[0785] 5-氟-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺[0786] 检测到 MS APCI (-) m/z 385 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.14 (td, 1H), 7.07 (m,

2H), 4.05(t, 2H), 3.79(s, 3H), 3.78(t, 2H), 2.49(s, 3H)。

[0787] 实施例 25-C

[0788]

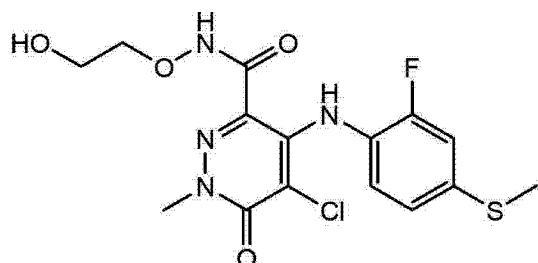


[0789] (S)-5-氟-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0790] 检测到 MS APCI (-) m/z 399 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.14 (td, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.18 (d, 3H)。

[0791] 实施例 25-D

[0792]

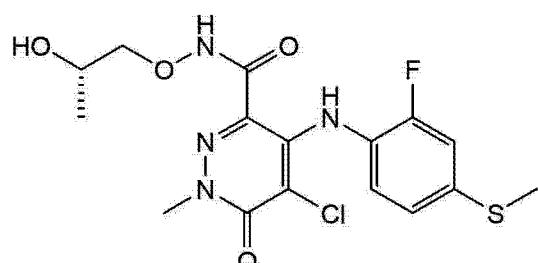


[0793] 5-氯-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0794] 检测到 MS APCI (-) m/z 401, 403 (M-1, Cl 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.06 (m, 3H), 3.94 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.49 (s, 3H)。

[0795] 实施例 25-E

[0796]

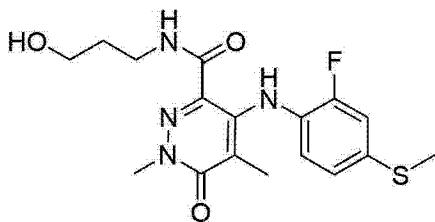


[0797] (S)-5-氯-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0798] 检测到 MS APCI (-) m/z 415, 417 (M-1, Cl 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.06 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (dd, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.16 (d, 3H)。

[0799] 实施例 25-F

[0800]

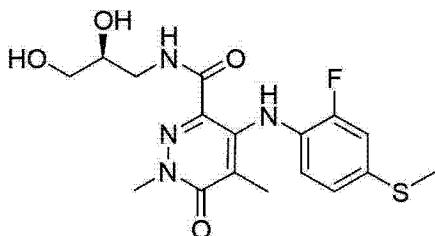


[0801] 4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(3-羟基丙基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0802] 检测到 MS APCI (-) m/z 379 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (s, 3H)。

[0803] 实施例 25-G

[0804]

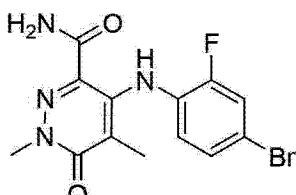


[0805] (S)-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0806] 检测到 MS APCI (-) m/z 395 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.10 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.37 (dd, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

[0807] 实施例 25-H

[0808]

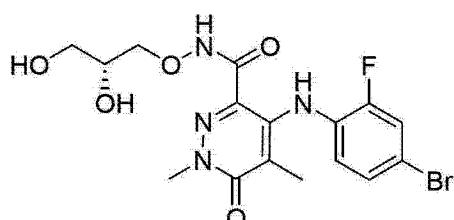


[0809] 4-(4-溴-2-氟苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0810] 检测到 MS APCI (-) m/z 353, 355 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.38 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

[0811] 实施例 25-I

[0812]



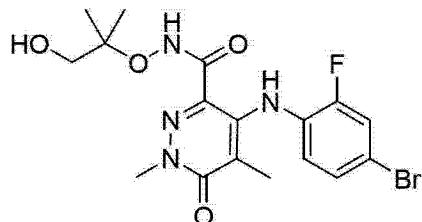
[0813] (R)-4-(4-溴-2-氟苯氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺

[0814] 检测到 MS APCI (-) m/z 443, 445 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.39 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 1.77 (s, 3H)。

[0815] 实施例 25-J

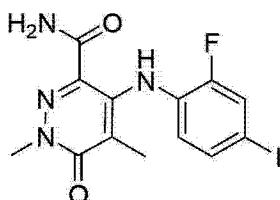
[0816]

代 -1, 6- 二氢哒嗪 -3- 甲酰胺

[0818] 检测到 MS APCI (-) m/z 441, 443 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.38 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。

[0819] 实施例 25-K

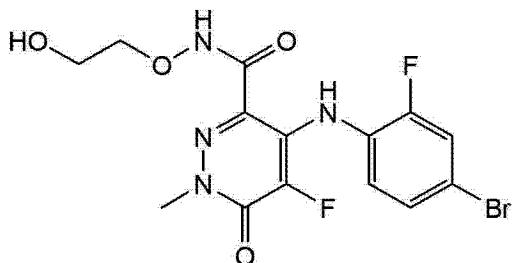
[0820]

4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0822] 检测到 MS APCI (-) m/z 401 (M-1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.63 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

[0823] 实施例 25-L

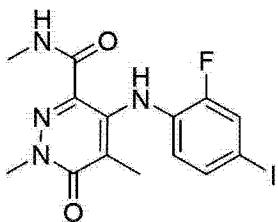
[0824]

4-(4-溴-2-氟苯氨基)-5-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢
哒嗪-3-甲酰胺

[0826] 检测到 MS APCI (-) m/z 417, 419 (M-1, Br 图谱); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.66 (br. s, 1H), 9.30 (br. s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.97 (td, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (t, 1H)。

[0827] 实施例 25-M

[0828]

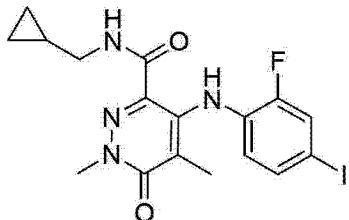


[0829] 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N,1,5-三甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0830] 检测到MS APCI (-) m/z 415 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.61 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

[0831] 实施例 25-N

[0832]

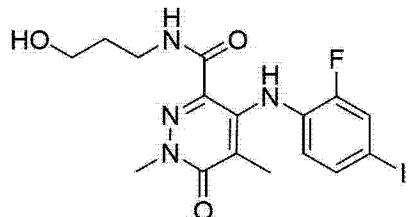


[0833] N-(环丙基甲基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0834] 检测到MS APCI (-) m/z 455 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.62 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (d, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.51 (dd, 2H), 0.27 (d, 2H)。

[0835] 实施例 25-O

[0836]

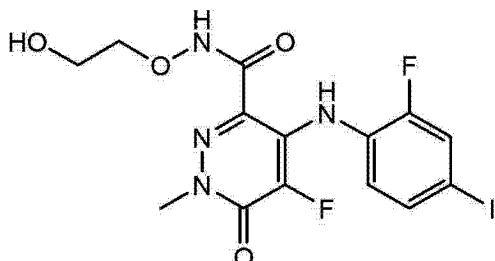


[0837] 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(3-羟基丙基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0838] 检测到MS APCI (-) m/z 459 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.62 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)。

[0839] 实施例 25-P

[0840]



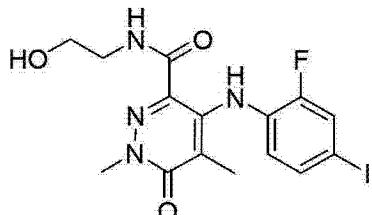
[0841] 5-氟-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

哒嗪-3-甲酰胺

[0842] 检测到 MS APCI (-) m/z 465 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.95 (td, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (t, 2H)。

[0843] 实施例 25-Q

[0844]

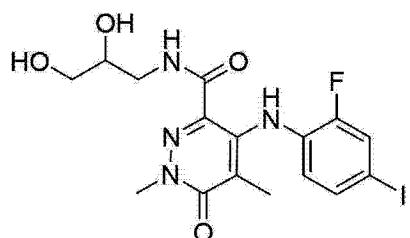


[0845] 4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0846] 检测到 MS APCI (-) m/z 445 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 1.74 (s, 3H)。

[0847] 实施例 25-R

[0848]

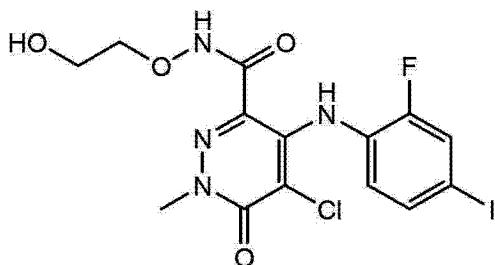


[0849] N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0850] 检测到 MS APCI (-) m/z 475 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 3.36 (dd, 1H), 1.74 (s, 3H)。

[0851] 实施例 25-S

[0852]

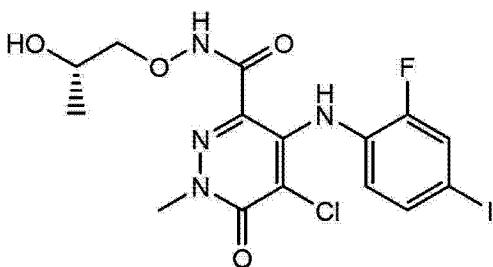


[0853] 5-氯-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0854] 检测到 MS APCI (-) m/z 481, 483 (M-1, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (t, 2H)。

[0855] 实施例 25-T

[0856]

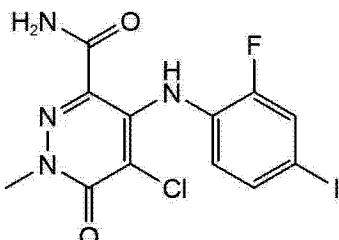


[0857] (S)-5-氯-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢咪唑-3-甲酰胺

[0858] 检测到 MS APCI (-) m/z 495, 496 (M-1, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd, 1H), 1.17 (d, 3H)。

[0859] 实施例 25-U

[0860]

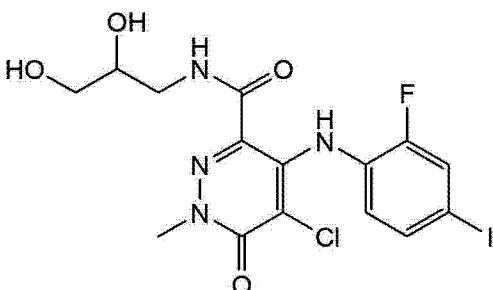


[0861] 5-氯-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢咪唑-3-甲酰胺

[0862] 检测到 MS APCI (-) m/z 421, 423 (M-1, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 7.56 (td, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[0863] 实施例 25-V

[0864]

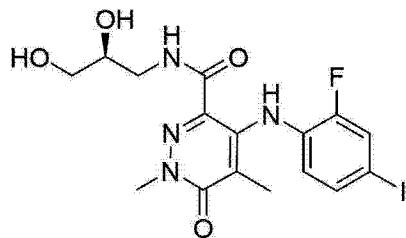


[0865] 5-氯-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧化-1,6-二氢咪唑-3-甲酰胺

[0866] 检测到 MS APCI (+) m/z 497, 499 (M+1, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H)。

[0867] 实施例 25-W

[0868]

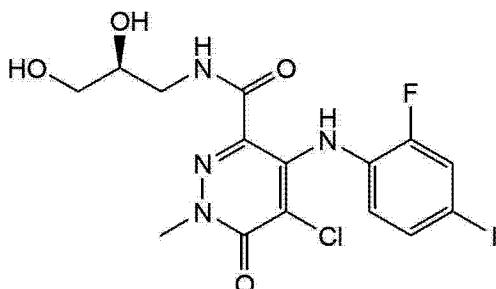


[0869] (S)-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0870] 检测到 MS APCI (-) m/z 475 (M-1); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 3.36 (dd, 1H), 1.74 (s, 3H)。

[0871] 实施例 25-X

[0872]

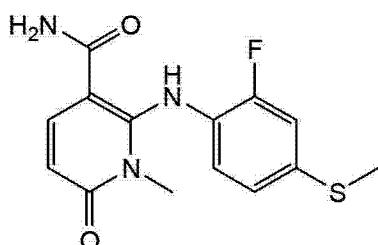


[0873] (S)-5-氯-N-(2,3-二羟基丙基)-4-(2-氟-4-碘苯氨基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺

[0874] 检测到 MS APCI (+) m/z 497, 499 (M+1, Cl 图谱); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.37 (dd, 1H)。

[0875] 实施例 25-Y

[0876]

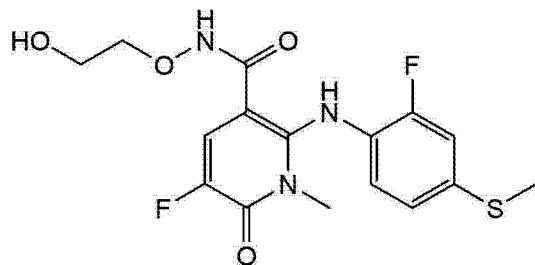


[0877] 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢哒啶-3-甲酰胺

[0878] MS APCI (+) m/z 308 (M+1) 图 谱 检 测 到; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0879] 实施例 25-Z

[0880]



[0881] 5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0882] 步骤 A :2-氯-5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸的制备: 将 2,6-二氯-5-氟烟酸 (15.00g, 71.43mmol, Lancaster 合成) 和 2N NaOH (178.6mL, 357.2mmol) 的混合物搅拌回流 2 小时, 然后在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却到 0°C 并用 12N HCl (32.74mL, 392.9mmol) 酸化。将混合物在冰浴中冷却 30 分钟, 将固体过滤并用 H₂O 洗涤。将经分离的固体在温 EtOH 中制浆, 过滤, 然后用温 EtOH 洗涤。将固体收集并真空干燥过夜以获得期望的产物 (6.4g, 47%), 为米色固体。

[0883] 步骤 B :2-氯-5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 在 0°C, 向 2-氯-5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸 (6.37g, 33.26mmol) 的 DMF (250mL) 溶液中加入 LiH (95%, 0.661g, 83.14mmol)。将反应混合物搅拌 45 分钟, 然后加入碘甲烷 (4.56mL, 73.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用 2M HCl 骤冷直到反应混合物的 pH 为 6-7。将反应混合物用 EtOAc 和饱和 NaCl 稀释并分离层。将水层用 EtOAc (1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩以获得粗的黄色的油。HPLC 分析显示两种产物比率为 5:1, 通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1) 分离它们以得到期望的产物 (5.40g, 74%), 为浅黄色固体。还分离了作为浅黄色结晶状固体的次要产物, 经鉴定为区域异构体 2-氯-5-氟-6-甲氧基烟酸甲酯。

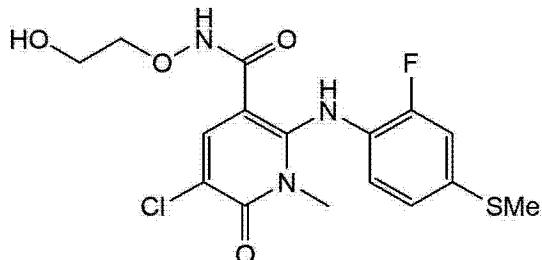
[0884] 步骤 C :5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯的制备: 在 -78°C 在 N₂ 下, 向 2-氟-4-(甲硫基)苯胺 (0.236g, 1.50mmol) 的 THF (10mL) 溶液中滴加双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (3.42mL, 3.42mmol, 1M 己烷溶液)。在加入完成后将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。然后将 2-氯-5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (0.300g, 1.37mmol) 作为在 THF (5mL) 内的溶液滴加, 将反应混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟。通过加入 1M HCl 骤冷反应混合物直到反应混合物的 pH 为 5, 然后用 EtOAc 和饱和 NaCl 稀释。将有机层分离, 干燥 (Na₂SO₄), 并减压浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (二氯甲烷 /EtOAc, 15:1) 纯化得到纯的期望产物 (0.359g, 75%), 为白色固体。

[0885] 步骤 D :5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备: 在 0°C, 向 5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯 (0.100g, 0.294mmol) 和 0-(2-(乙烯基氧基)乙基) 羟胺 (0.045mL, 0.441mmol) 在 THF (2mL) 中的混合物内滴加双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (1.18mL, 0.441mmol, 1M 己烷溶液)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 用 1M HCl 骤冷, 然后在 EtOAc 和饱和 NaCl 之间分配。将层分离, 水层用 EtOAc (1x) 反萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩以获得粗的黄色固体, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0886] 步骤E :5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备:向5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-1-甲基-6-氧化-N-(2-(乙烯基氧基)乙氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.121g, 0.294mmol)的EtOH(3mL)溶液中加入2M HCl(0.75mL)。将反应物在室温下搅拌16小时。用1M NaOH将反应混合物的pH调整为pH7。用EtOAc和H₂O稀释反应混合物。将有机层分离并用饱和NaCl洗涤。用EtOAc(1x)反萃取合并的水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。通过硅胶闪蒸柱色谱法(二氯甲烷/MeOH, 15:1)纯化得到5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.079g;两步产率70%)，为白色固体。MS ESI(+)m/z386(M+1)图谱检测到;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.54(br s, 1H), 9.65(br s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.81(t, 1H), 4.67(t, 1H), 3.74(t, 2H), 3.51(q, 2H), 3.25(s, 3H), 2.46(s, 3H)。

[0887] 实施例 25-AA

[0888]

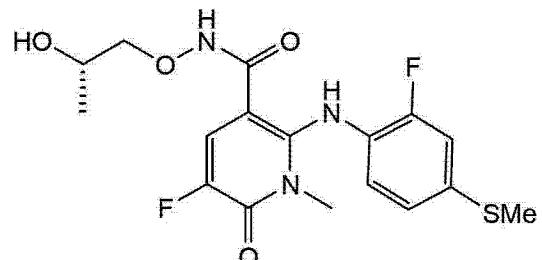


[0889] 5-氯-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0890] 检测到MS ESI(+)m/z402, 404(M+, C1图谱);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59(br s, 1H), 10.00(br s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.93(t, 1H), 4.66(t, 1H), 3.73(t, 2H), 3.51(m, 2H), 3.24(s, 3H), 2.47(s, 3H)。

[0891] 实施例 25-BB

[0892]

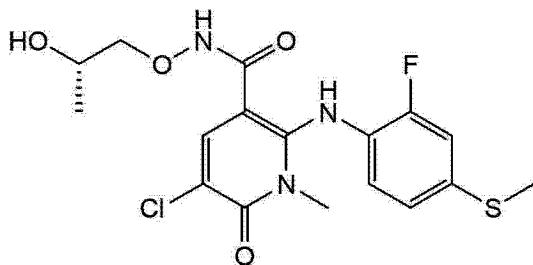


[0893] (S)-5-氟-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0894] MS APCI(+)m/z400(M+1)图谱检测到;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.54(br s, 1H), 9.61(br s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.81(t, 1H), 4.73(s, 1H), 3.73(m, 1H), 3.54(d, 2H), 3.25(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.01(d, 3H)。

[0895] 实施例 25-CC

[0896]

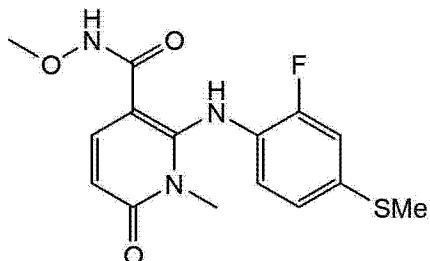


[0897] (S)-5-氯-2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0898] 检测到 MS APCI (+) m/z 416, 418 (M+, C1 图谱); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.94 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.02 (d, 3H)。

[0899] 实施例 25-DD

[0900]

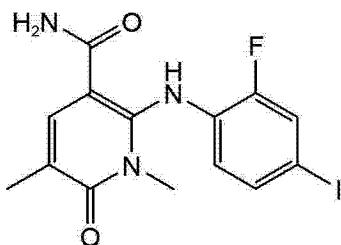


[0901] 2-(2-氟-4-(甲硫基)苯氨基)-N-甲氧基-1-甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0902] MS ESI (+) m/z 338 (M+1) 图谱检测到; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0903] 实施例 25-FF

[0904]

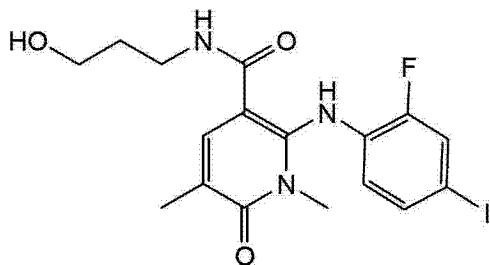


[0905] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-1,5-二甲基-6-氧化代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0906] MS ESI (+) m/z 402 (M+1) 图 谱 检 测 到; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.54 (t, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

[0907] 实施例 25-HH

[0908]

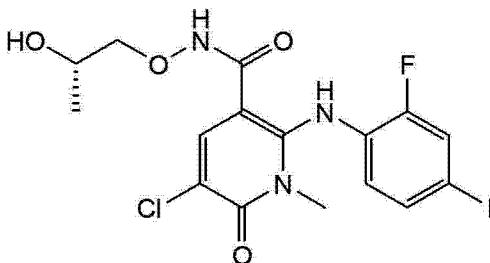


[0909] 2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(3-羟基丙基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0910] MS ESI (+) m/z 460 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.50 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.17 (s, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.55 (s, 2H)。

[0911] 实施例 25-JJ

[0912]

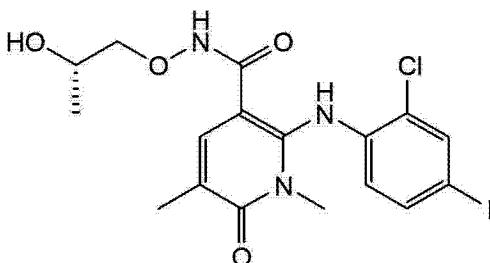


[0913] (S)-5-氯-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0914] MS APCI (+) m/z 460 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.69 (t, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 0.99 (d, 3H)。

[0915] 实施例 25-KK

[0916]

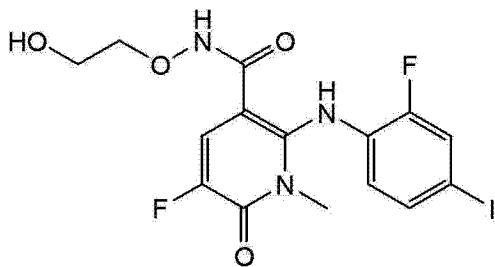


[0917] (S)-2-(2-氯-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0918] MS APCI (+) m/z 492 (M+1) 图谱检测到 ;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.10 (d, 3H)。

[0919] 实施例 25-LL

[0920]

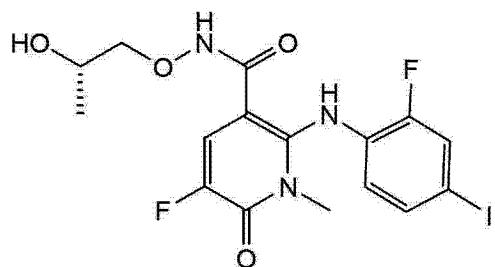


[0921] 5-氟-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0922] MS ESI (+) m/z 466 (M+1) 图 谱 检 测 到 ;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.30 (s, 3H)。

[0923] 实施例 25-MM

[0924]



[0925] (S)-5-氟-2-(2-氟-4-碘苯氨基)-N-(2-羟基丙氧基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0926] MS APCI (+) m/z 480 (M+1) 图 谱 检 测 到 ;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.59 (t, 1H), 4.77 (br s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.29 (s, 3H), 0.99 (d, 3H)。

[0927] 前面的描述仅作为对本发明原理的说明。此外,由于多种修改和变化对本领域技术人员而言是显而易见的,因此不希望本发明限于上述精确结构和方法。相应地,可以认为所有适当的修饰和等效形式都落入所附的权利要求所定义的本发明的范围内。

[0928] 当词语“包含”、“包括”、“含有”在本发明的说明书和所附的权利要求中使用时,其意在明确所述特征、整数、成分或步骤的存在,但是并不排除它们的一种或多种其他特征、整数、成分、步骤或基团的存在或加入。

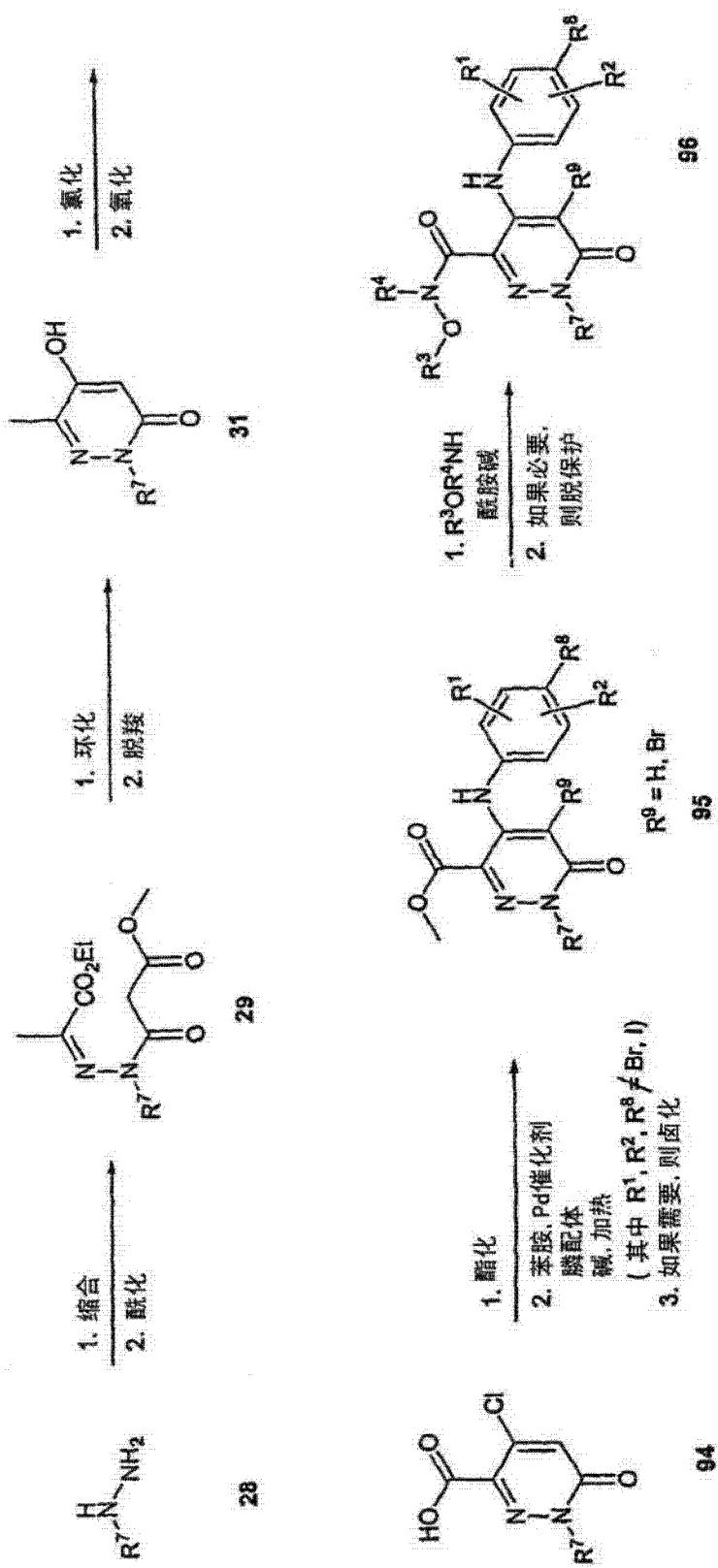


图 1

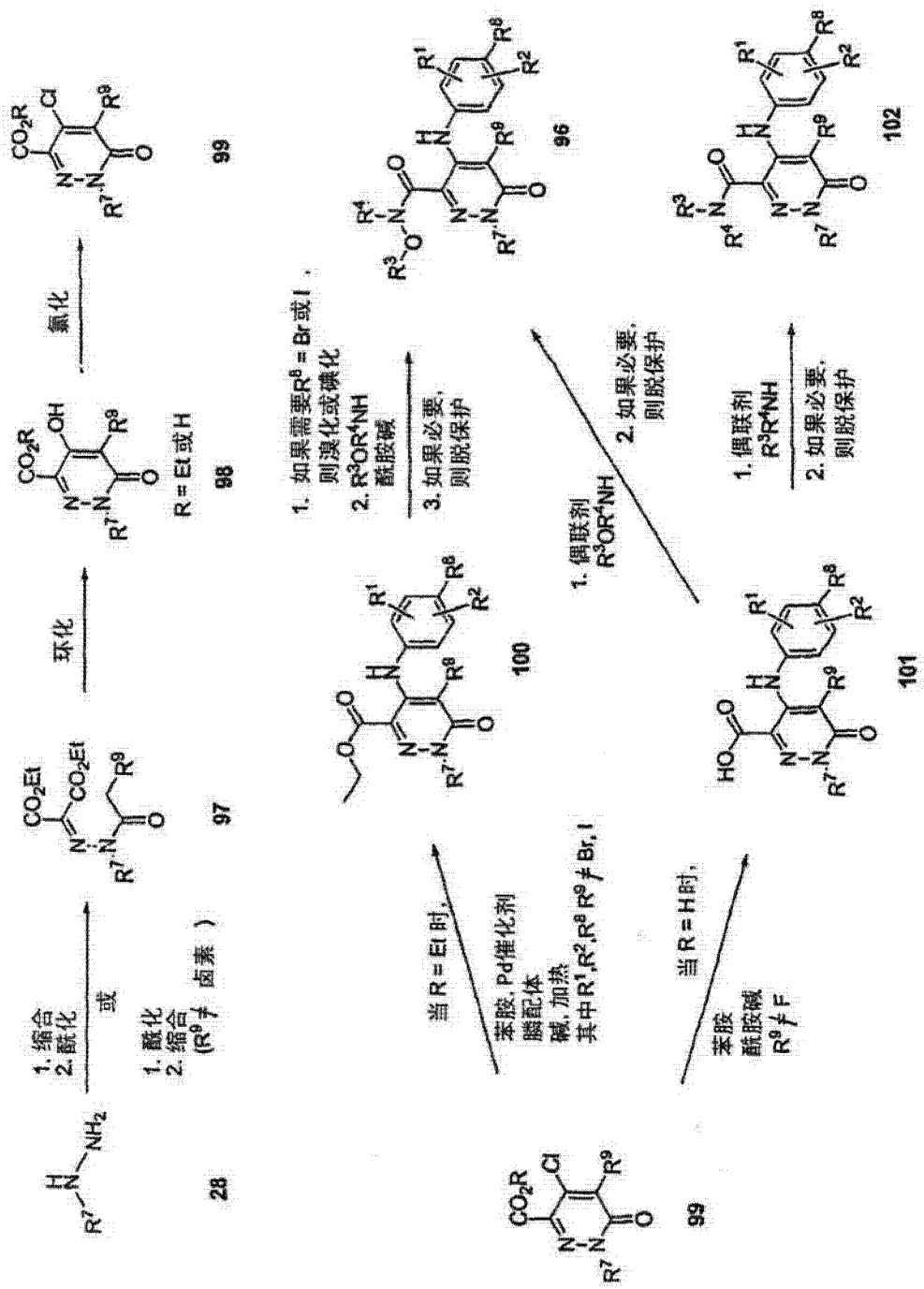


图 2

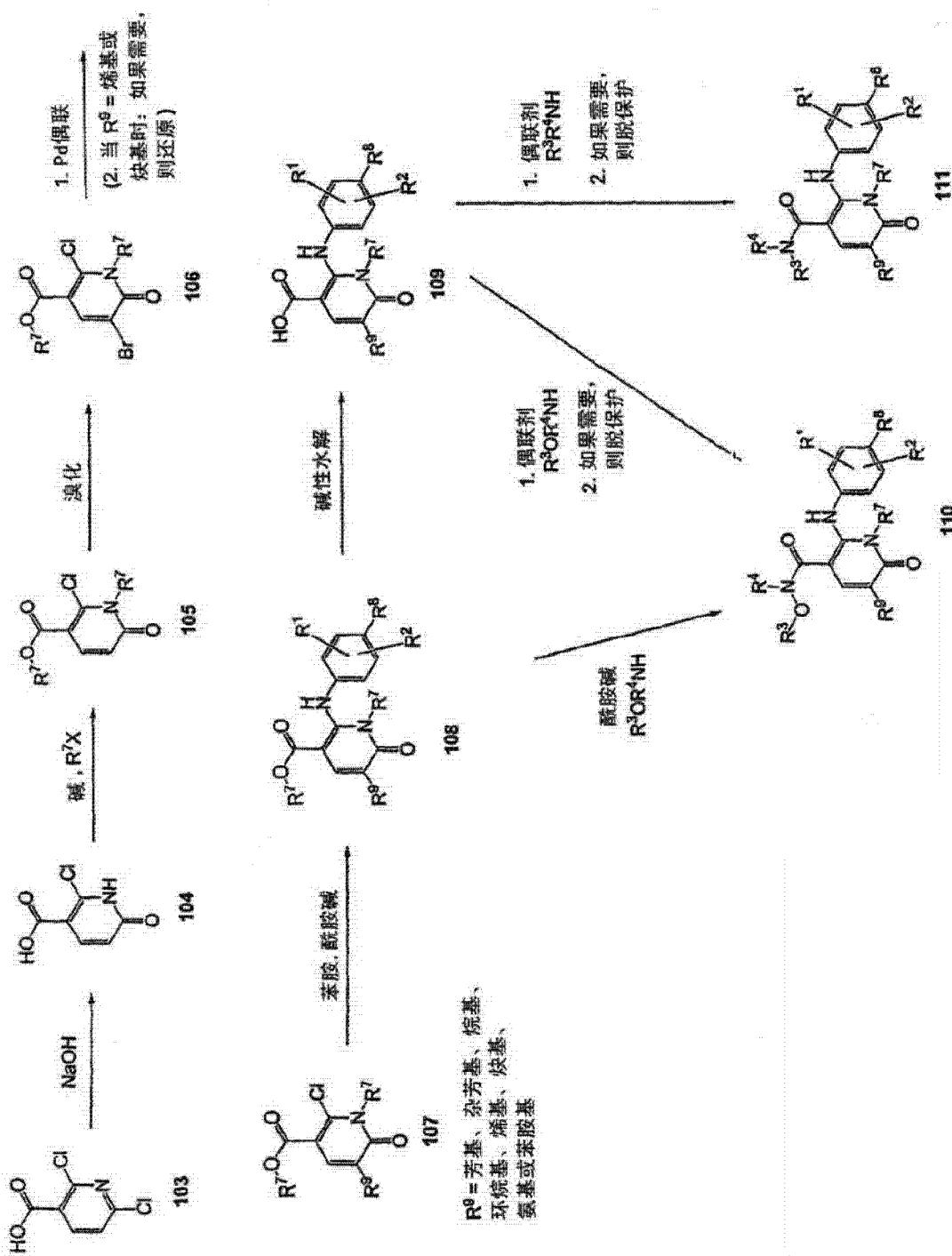


图 3

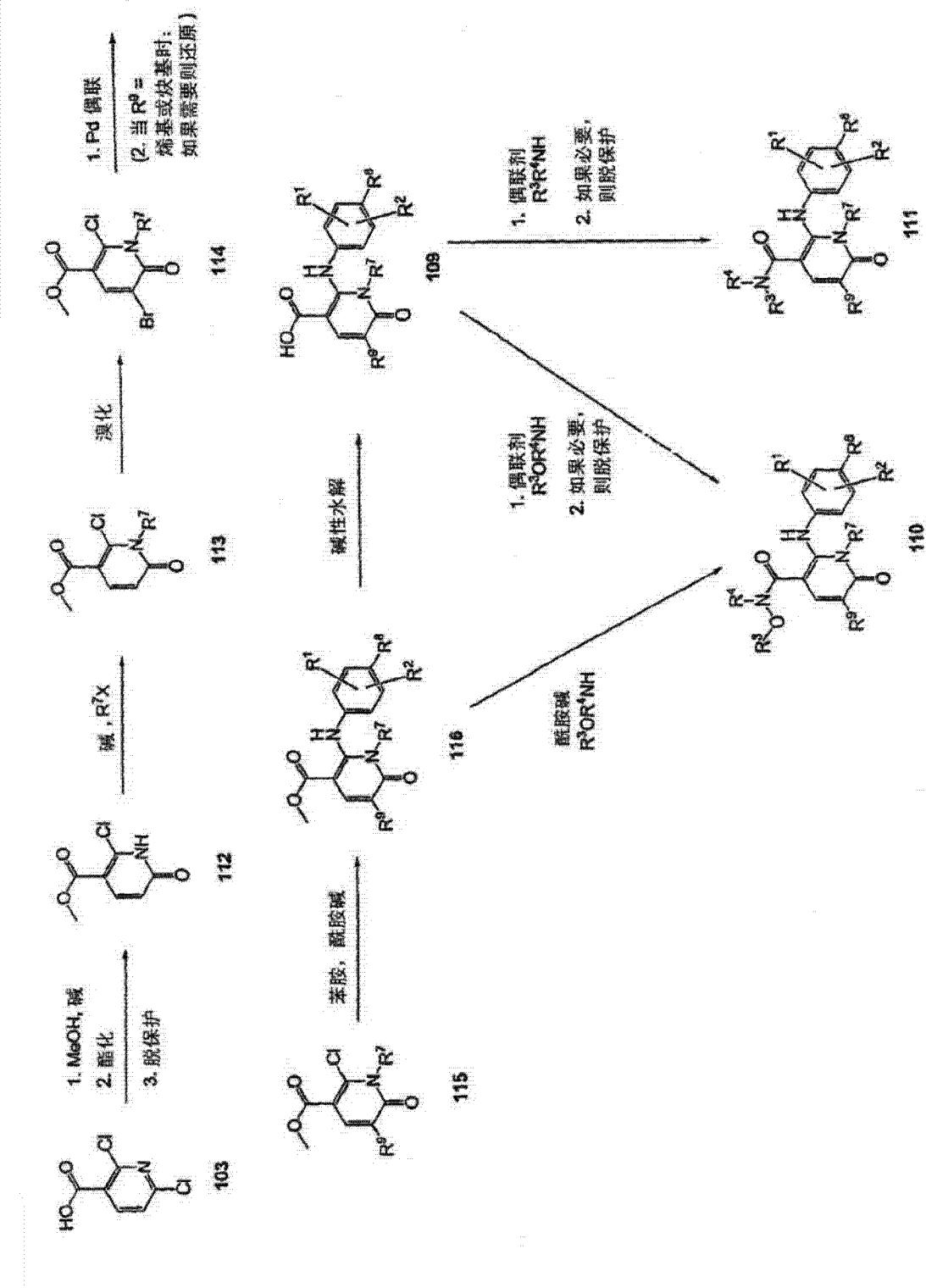


图 4

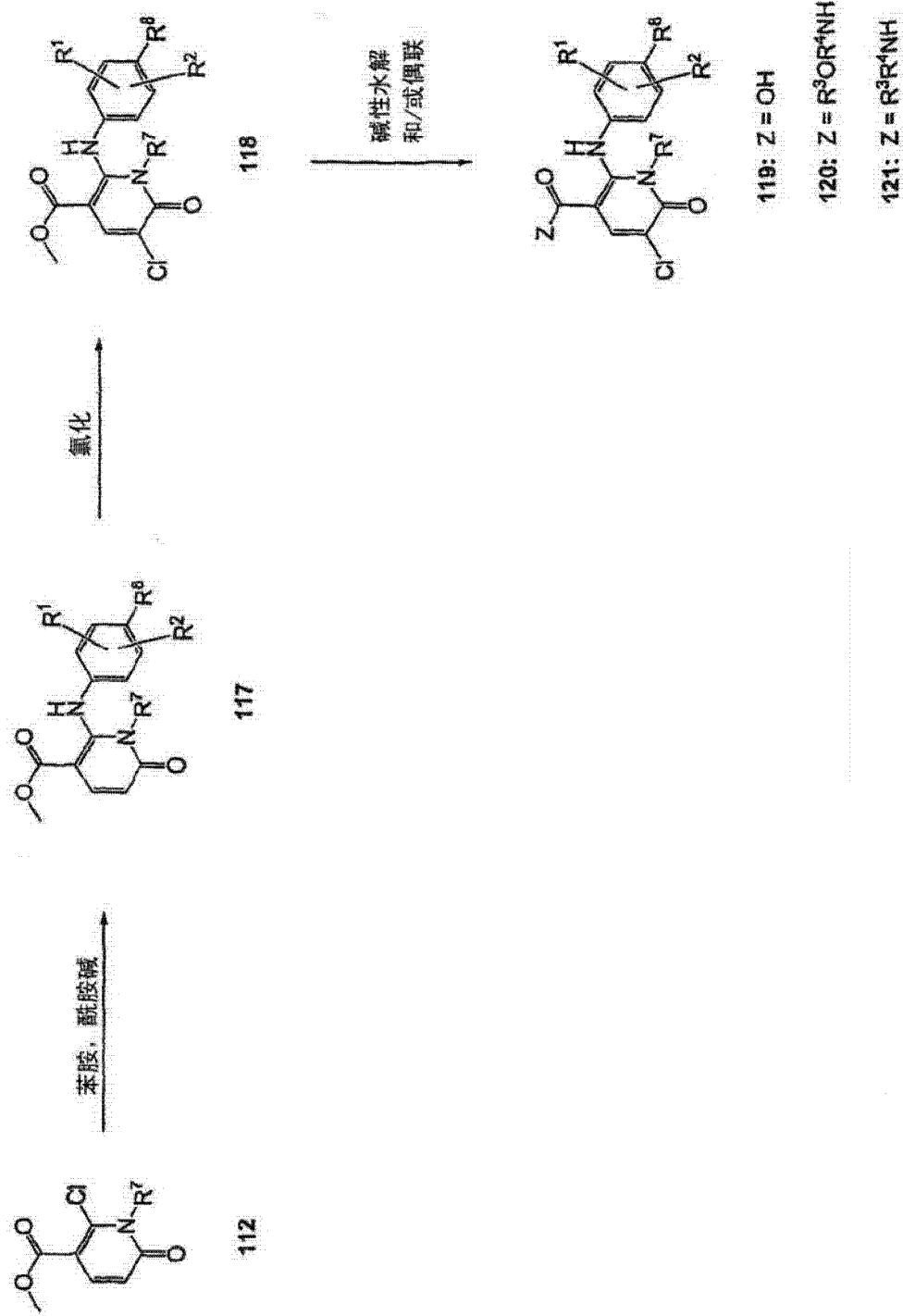


图 5

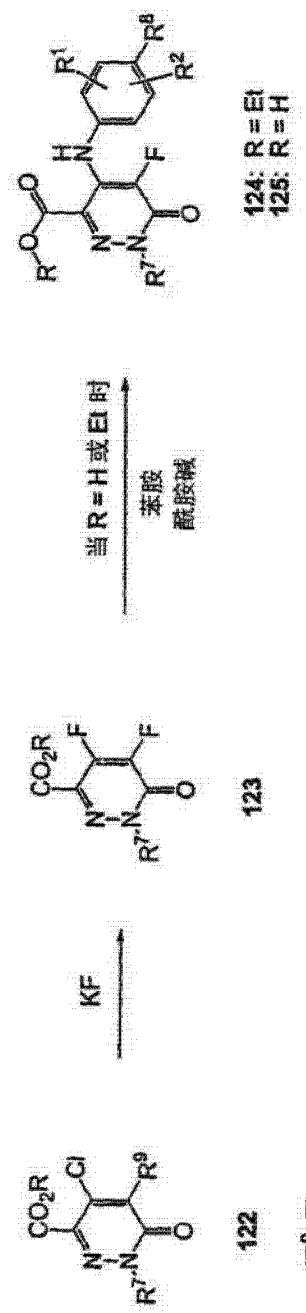


图 6

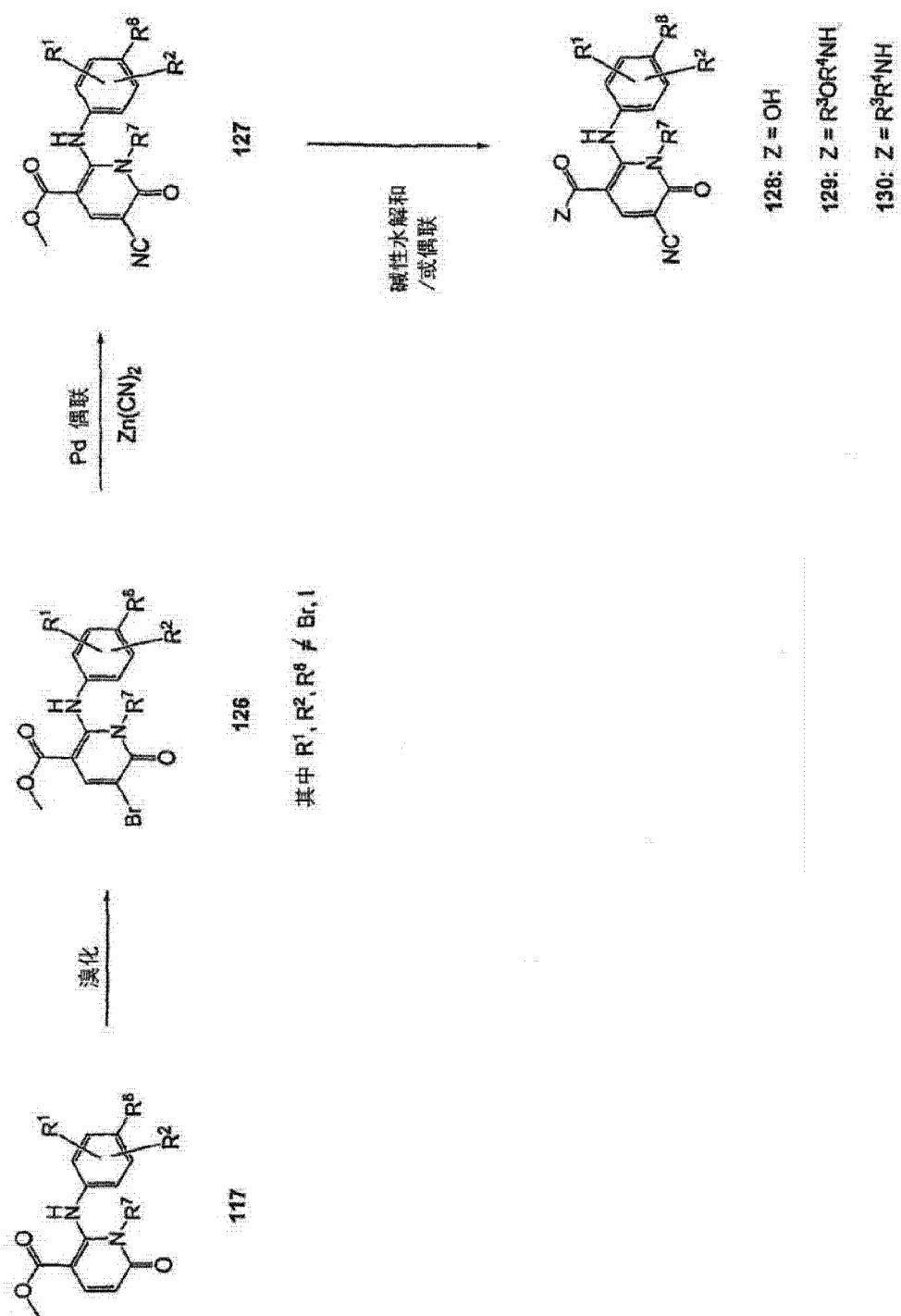


图 7

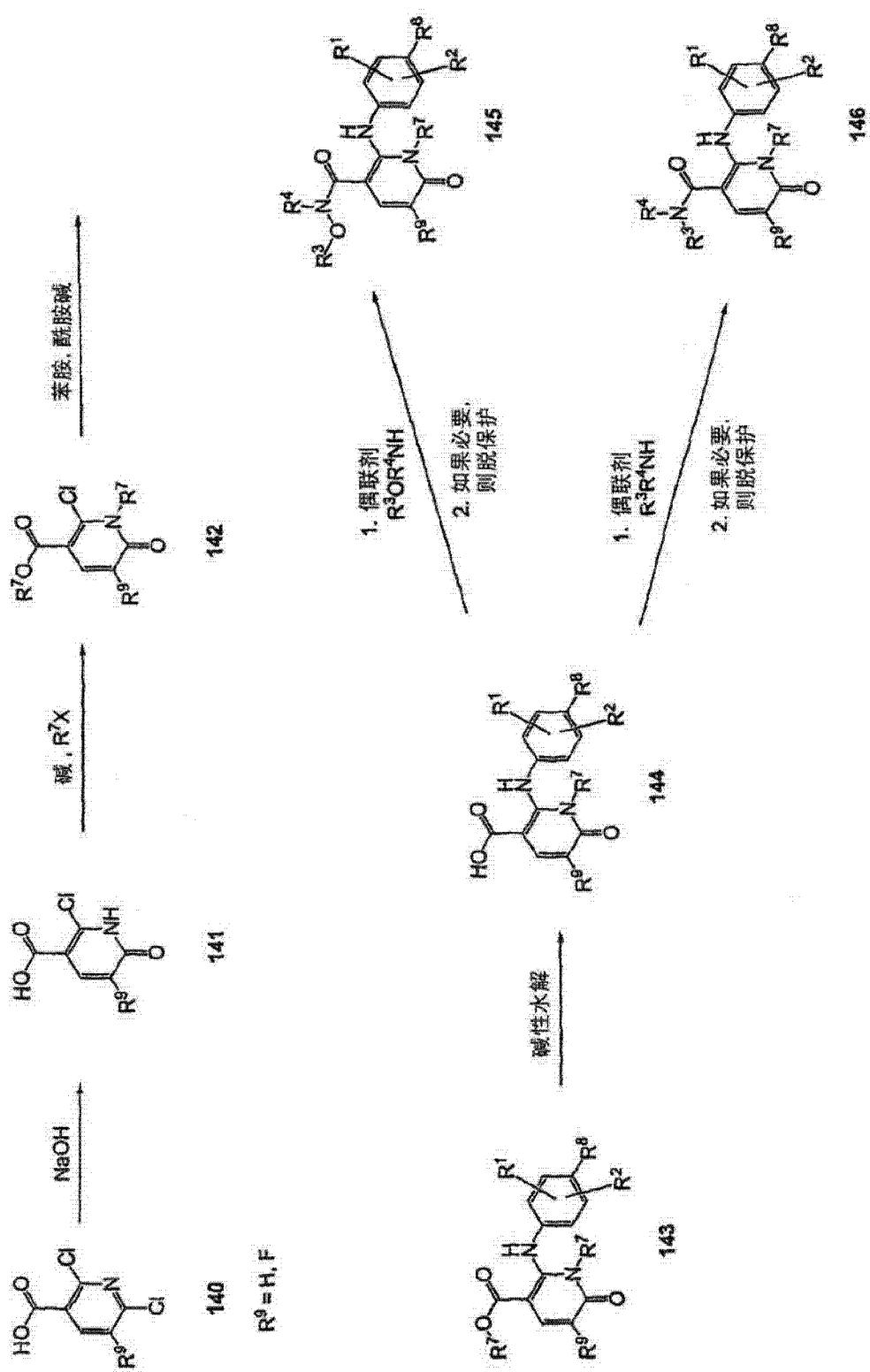


图 8

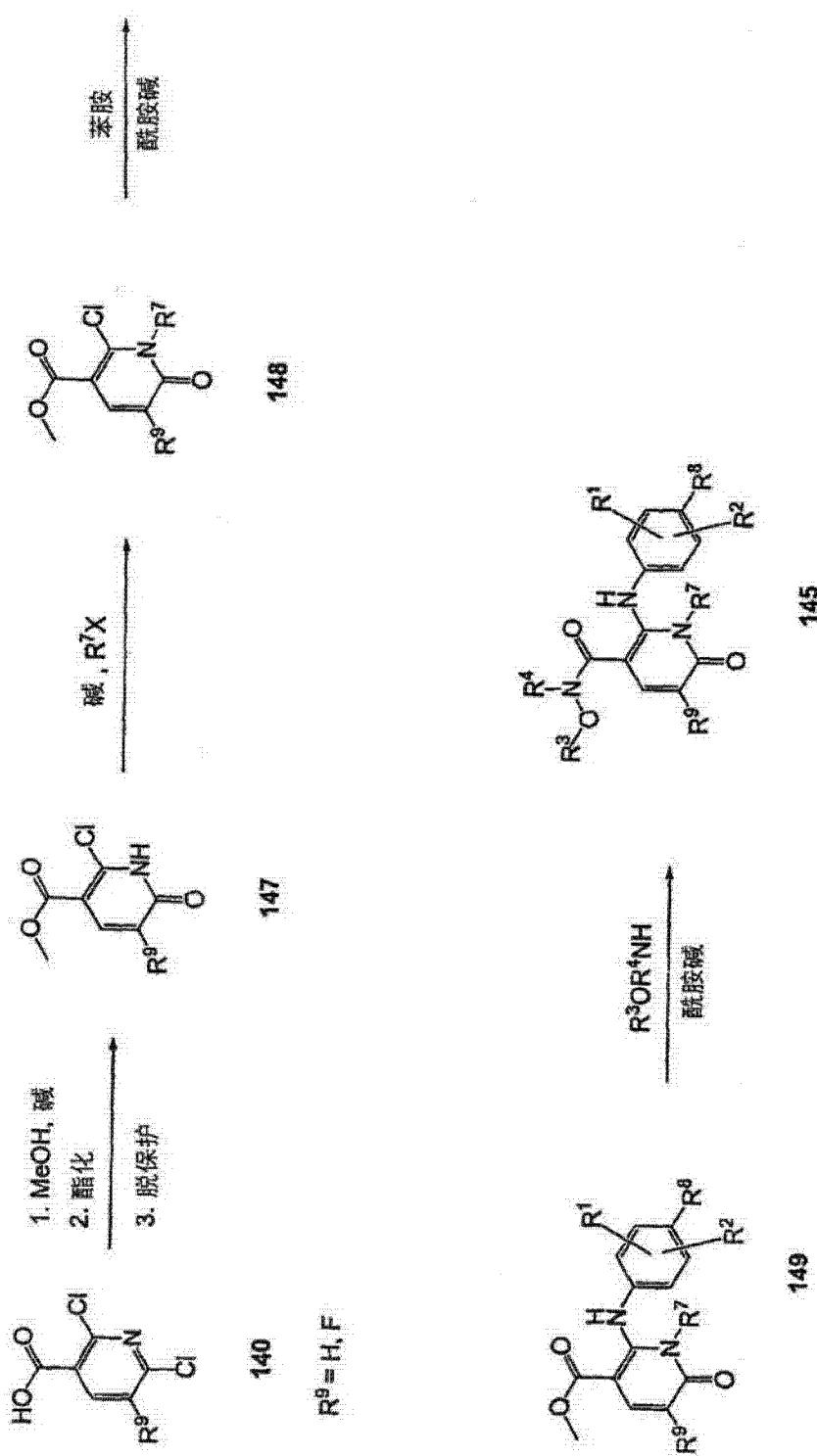


图 9

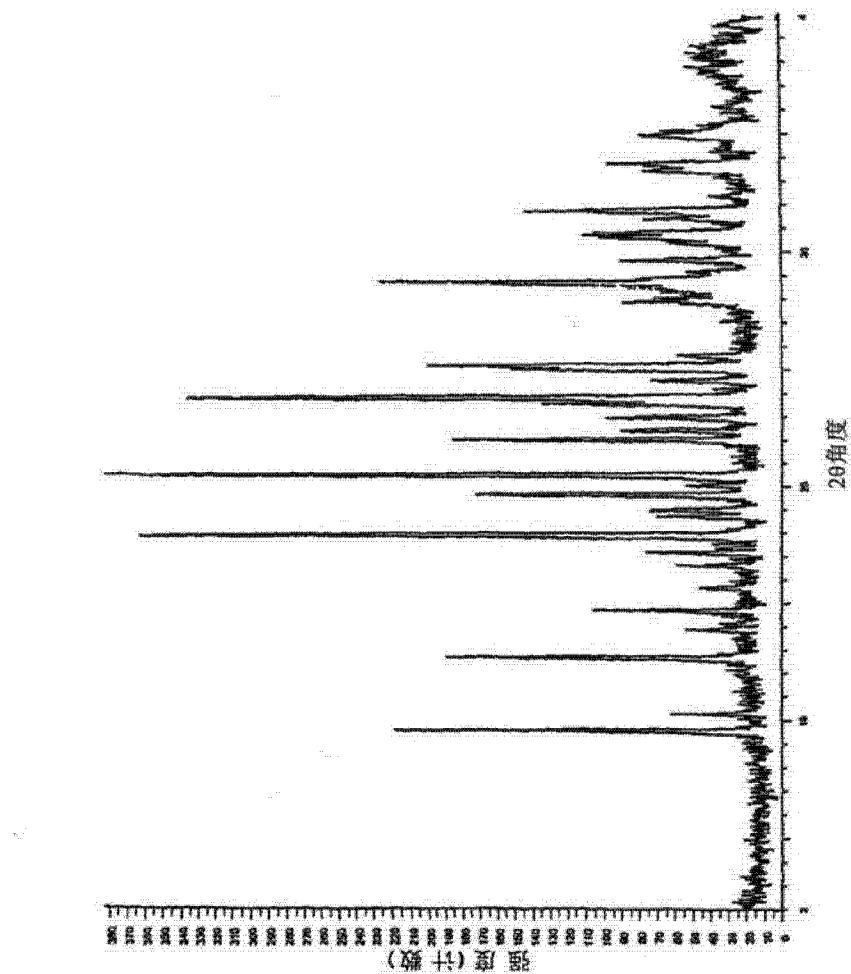


图 10

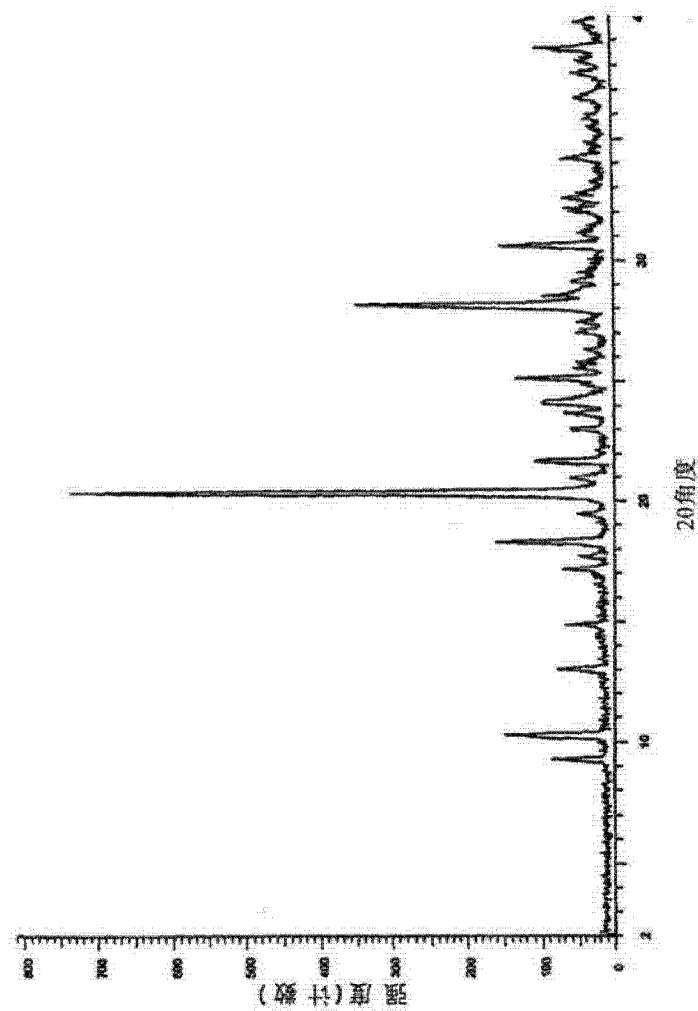


图 11

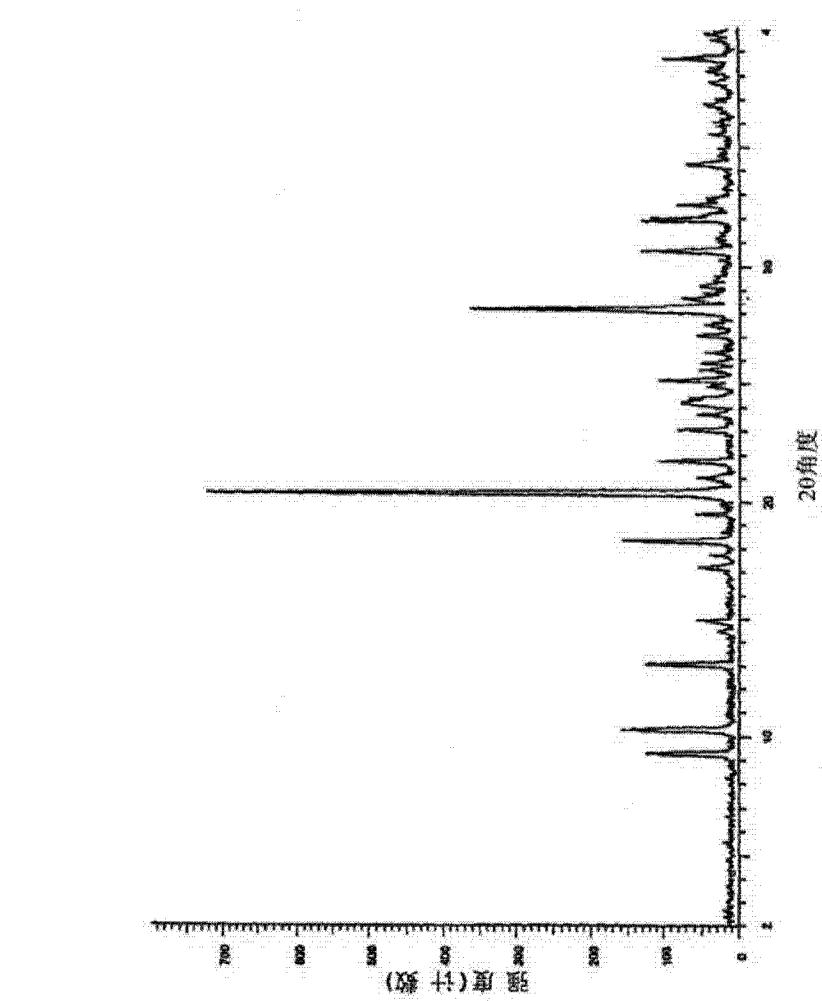


图 12

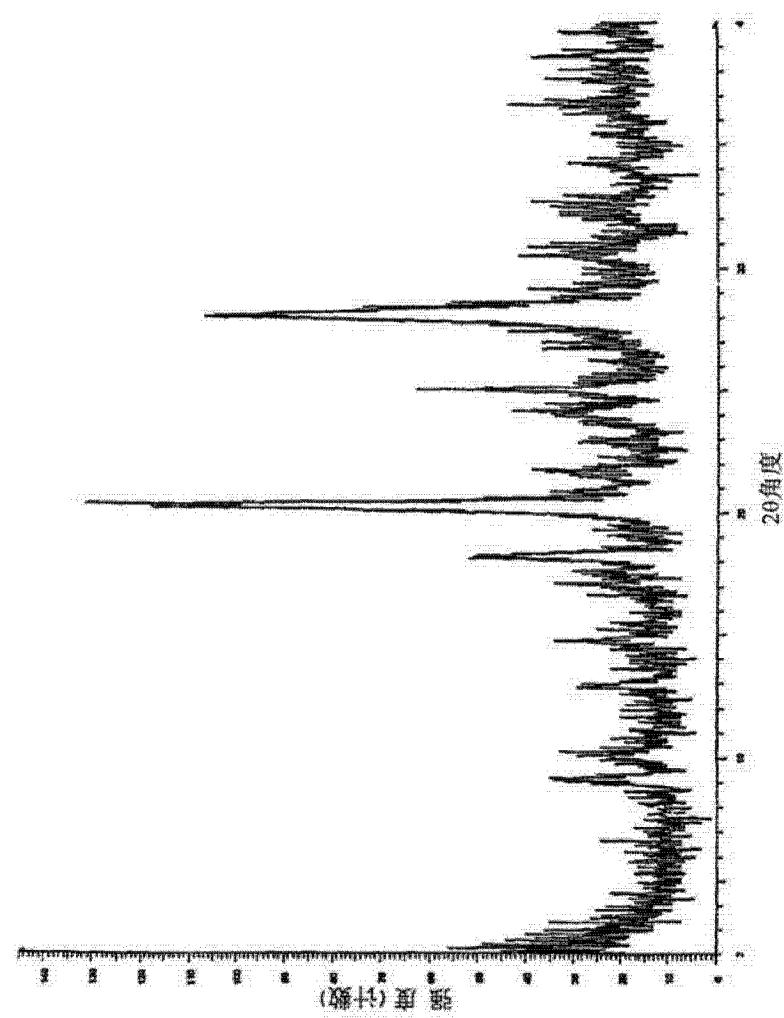


图 13

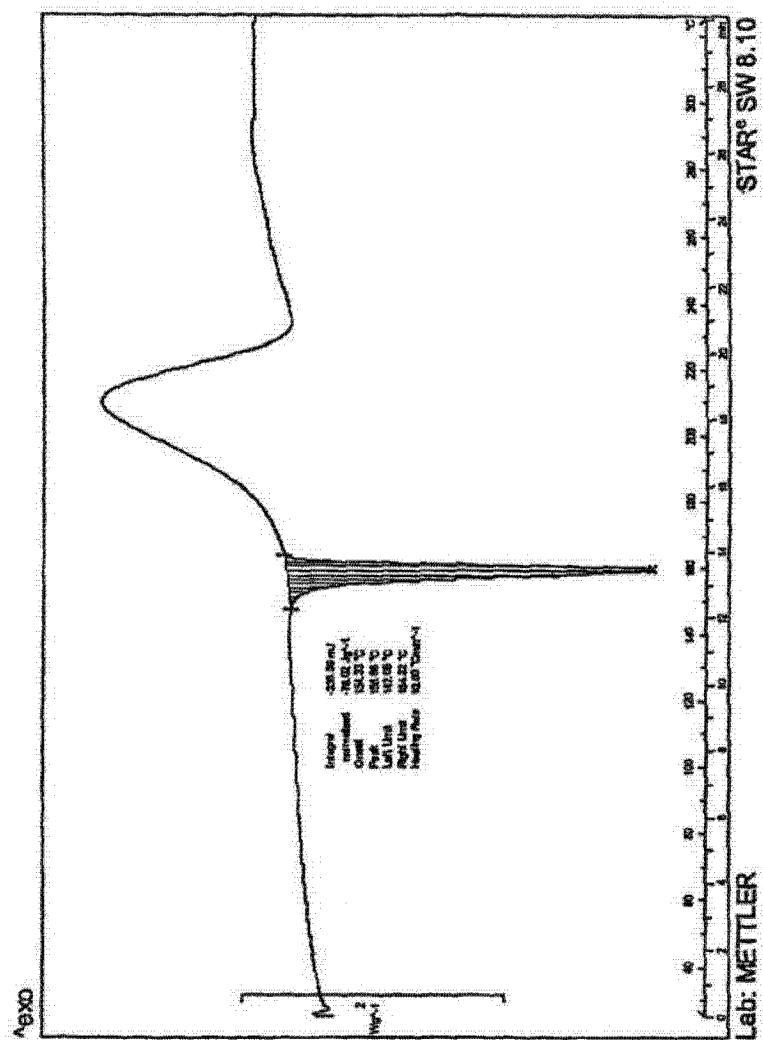


图 14

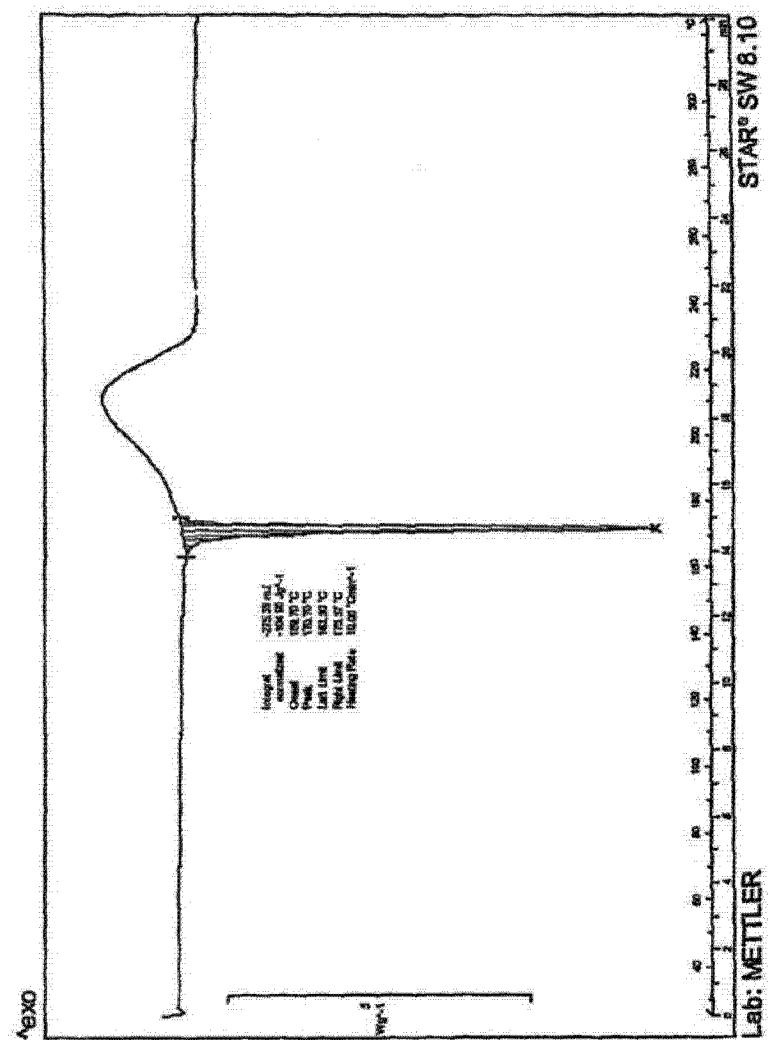


图 15