



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105143200 B

(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201380051518.1

(22)申请日 2013.08.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105143200 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

61/693,671 2012.08.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/056876 2013.08.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/036015 EN 2014.03.06

(73)专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

专利权人 基因泰克公司

(72)发明人 J·布莱克 H·陈 M·奇卡雷利

J·高迪诺 L·加扎德 S·金茨

P·莫尔 K·罗巴格 J·施瓦兹

A·周

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

C07D 217/22(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/472(2006.01)

(56)对比文件

WO 2007125405 A2, 2007.11.08, 权利要求1, 11-12, 说明书第1页第1段, 第12页第10行, 实施例化合物.

WO 2013020062 A1, 2013.02.07, 权利要求1, 16-17, 20-22.

WO 2013020062 A1, 2013.02.07, 权利要求1, 16-17, 20-22.

CN 101341145 A, 2009.01.07, 权利要求1-16.

CN 101341145 A, 2009.01.07, 权利要求1-16.

WO 2007125405 A2, 2007.11.08, 权利要求1, 11-12, 说明书第1页第1段, 第12页第10行, 实施例化合物.

审查员 刘广宇

权利要求书11页 说明书87页

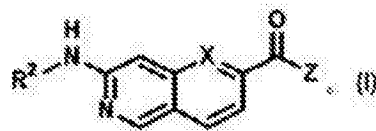
(54)发明名称

用于治疗过度增殖性疾病的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂

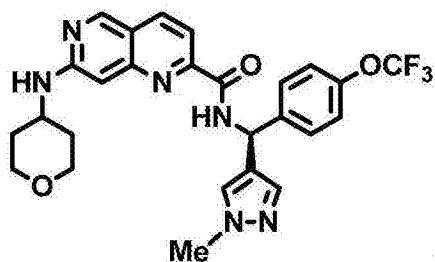
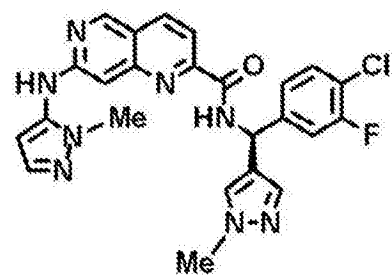
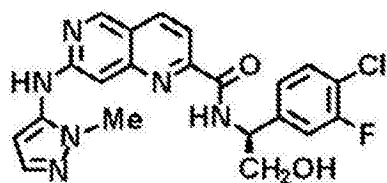
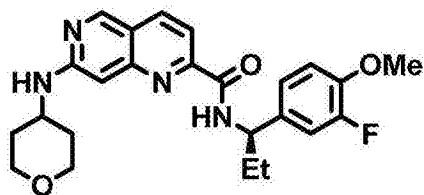
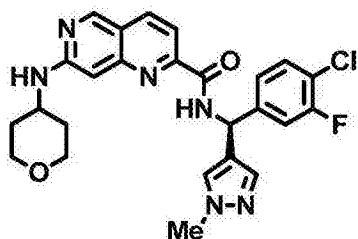
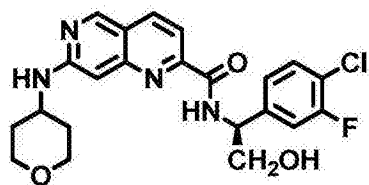
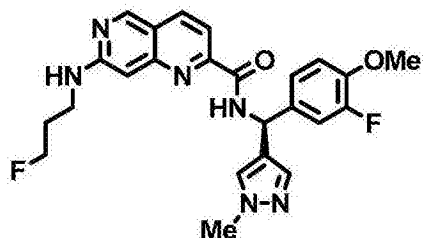
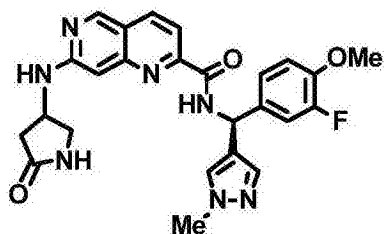
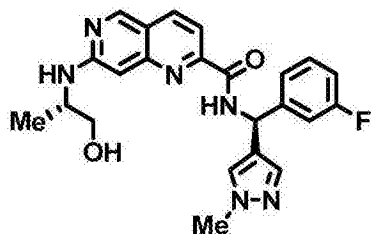
(57)摘要

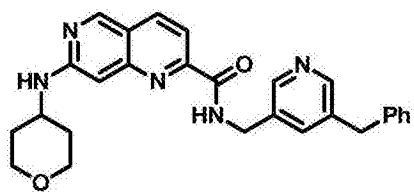
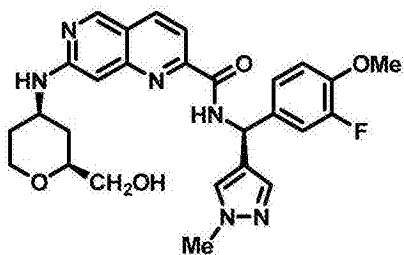
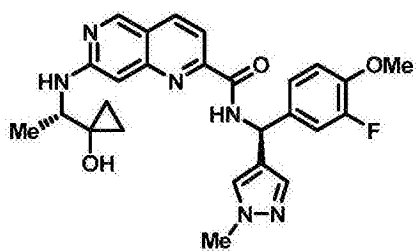
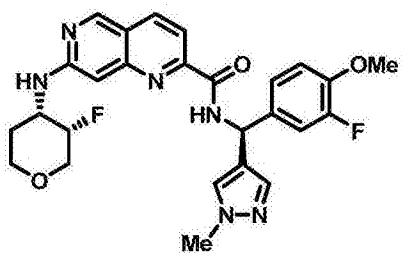
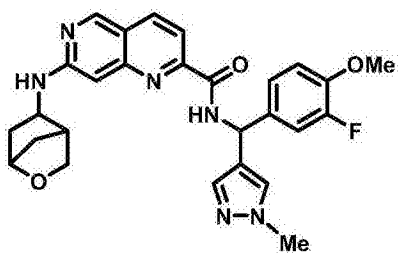
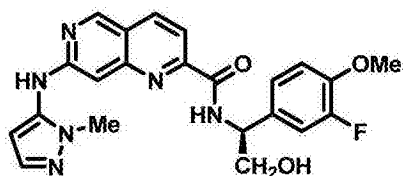
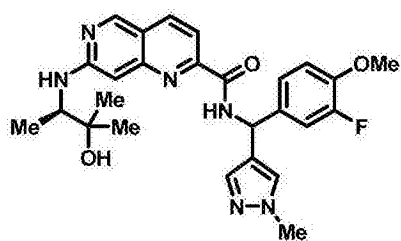
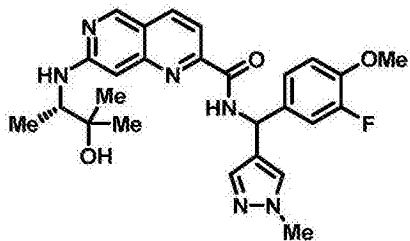
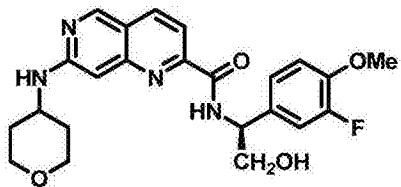
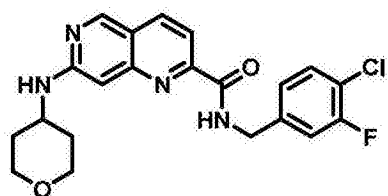
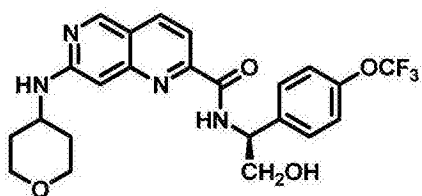
具有式I的化合物为ERK激酶的抑制剂。还公开了用于治疗腺瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、表皮癌、滤泡癌、泌尿生殖道癌症、成胶质细胞瘤、霍奇金疾病、头颈癌、肝细胞瘤、角化棘皮瘤、肾癌、大细胞癌、白血病、肺腺瘤、肺癌、淋巴瘤样障碍、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌、骨髓增生异常综合征、神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵

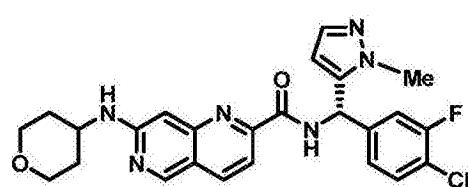
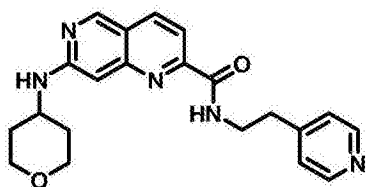
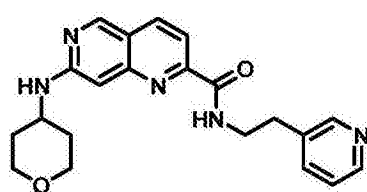
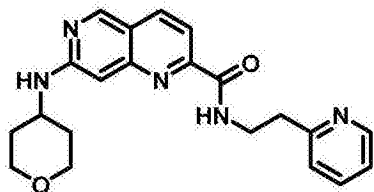
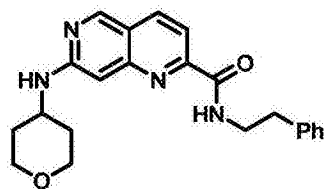
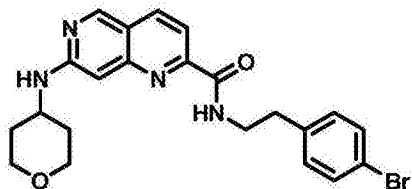
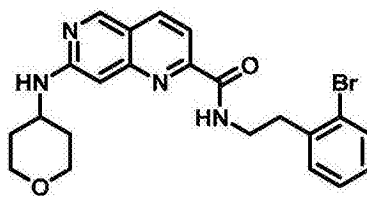
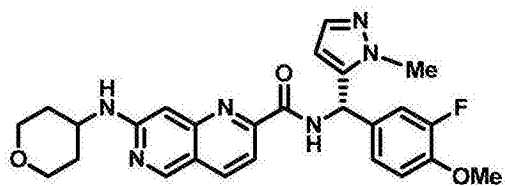
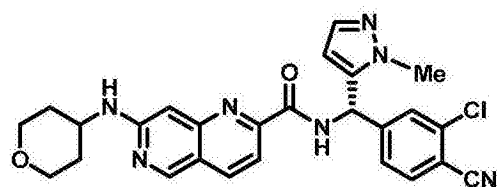
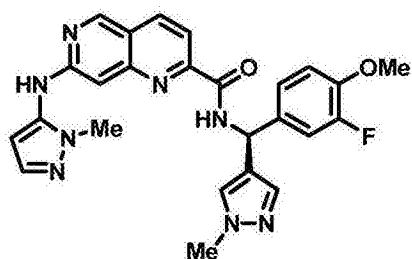
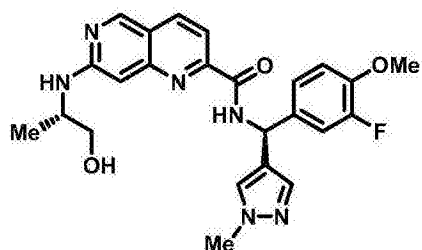
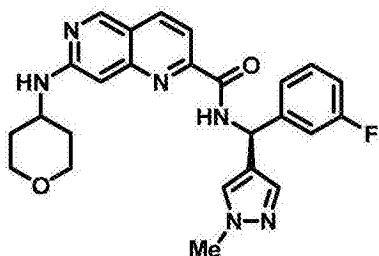
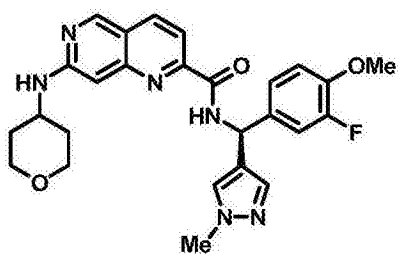
巢癌、乳头状癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肉瘤、小细胞癌、睾丸癌、畸胎瘤、甲状腺癌和未分化癌的组合物和方法。

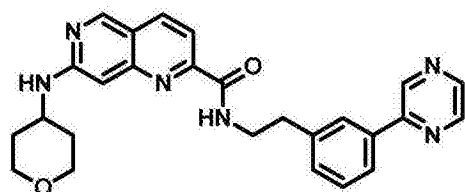
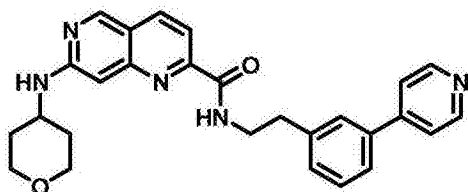
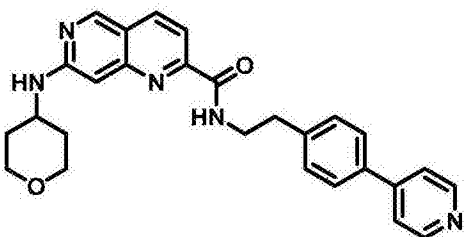
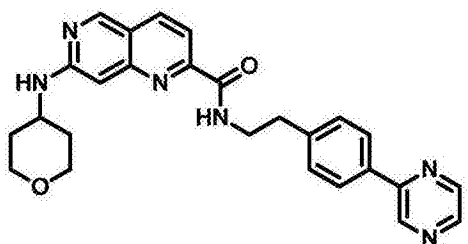
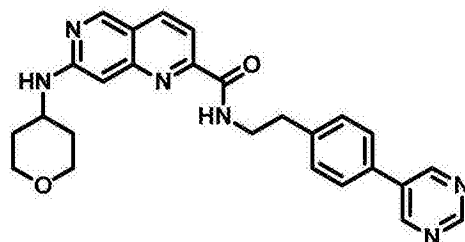
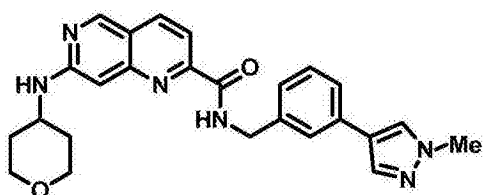
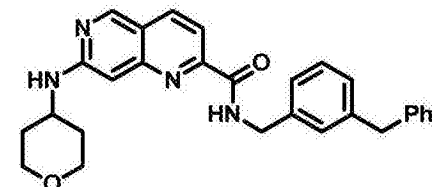
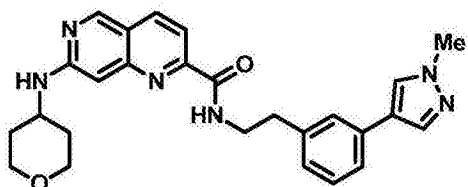
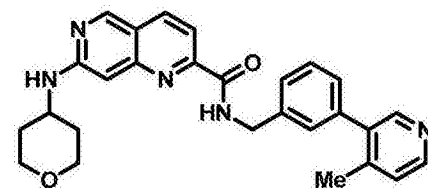
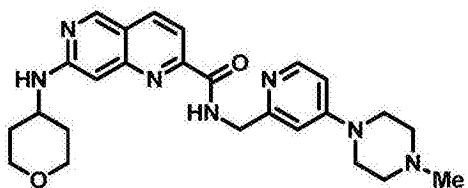
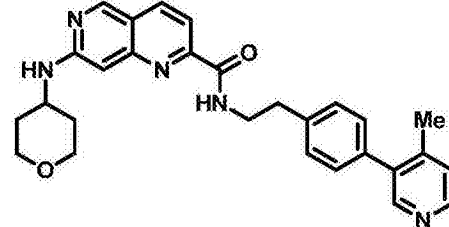
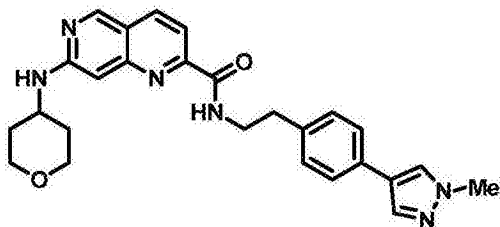
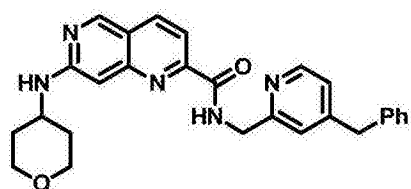
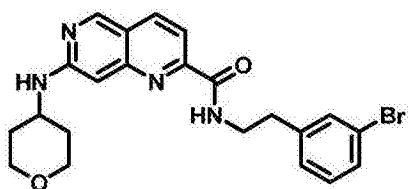


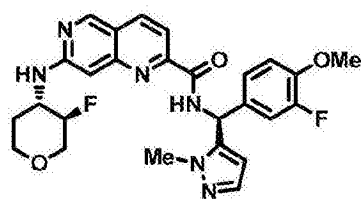
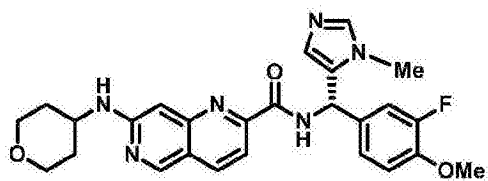
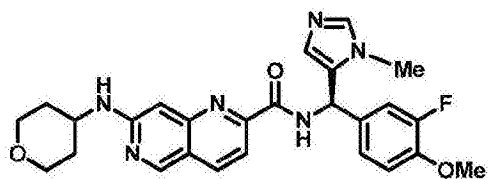
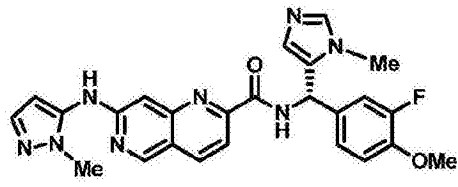
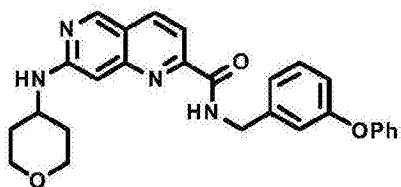
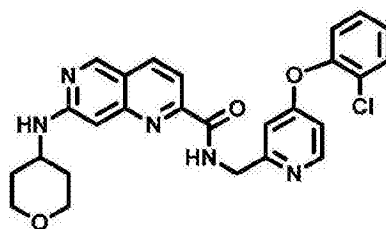
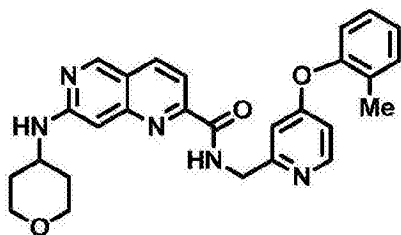
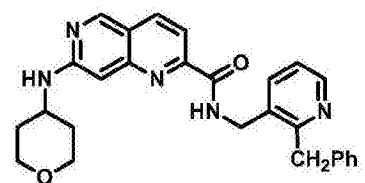
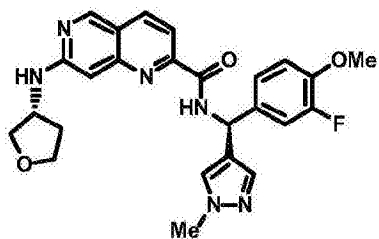
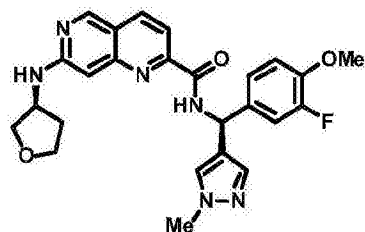
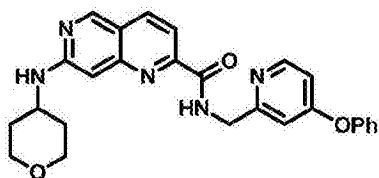
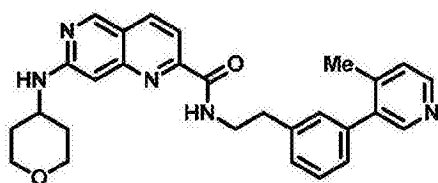
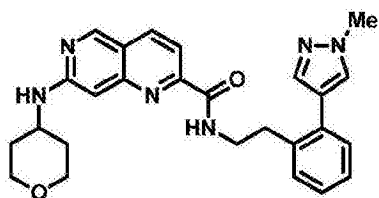
1. 化合物, 所述化合物选自

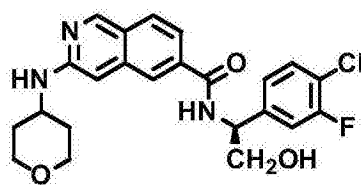
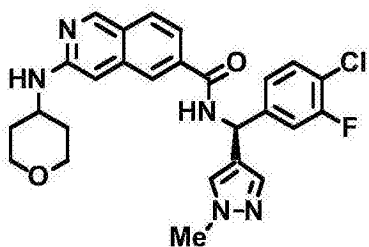
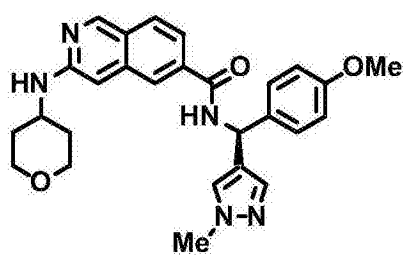
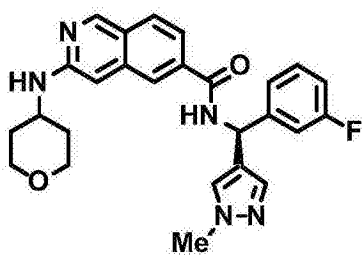
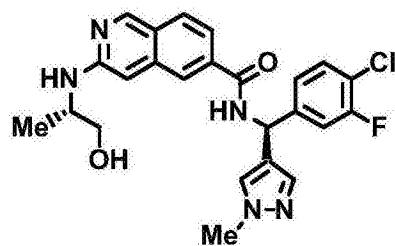
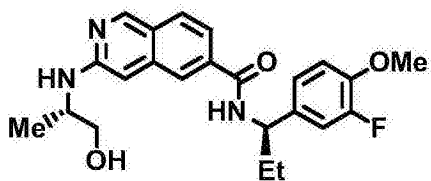
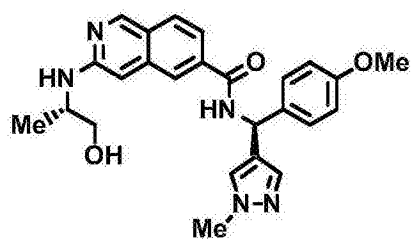
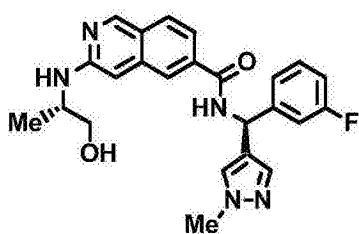
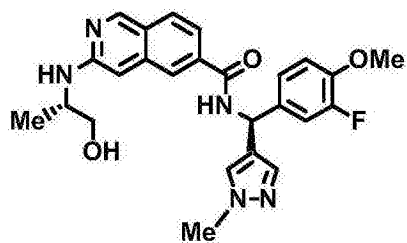
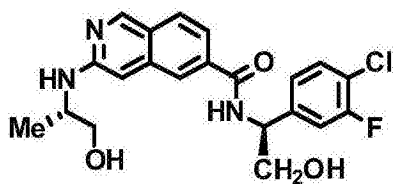
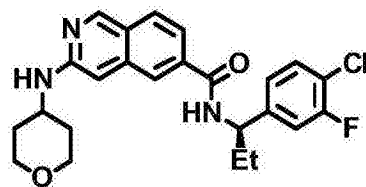
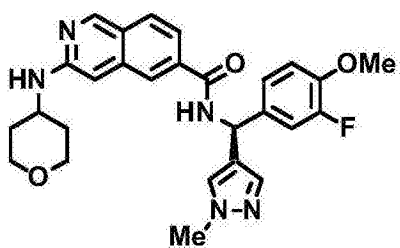


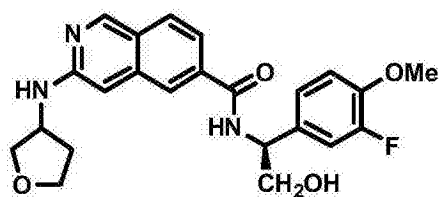
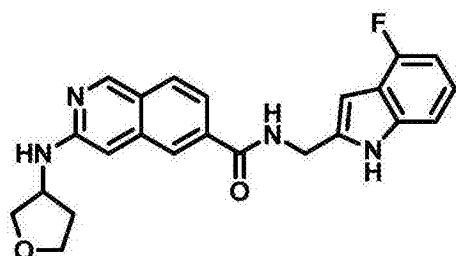
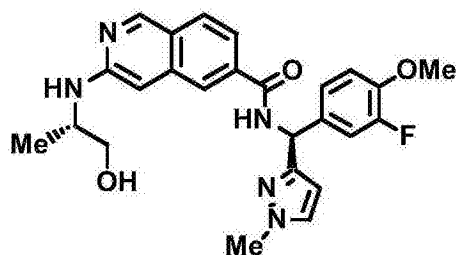
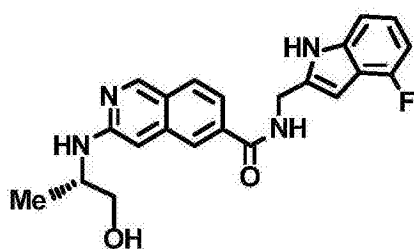
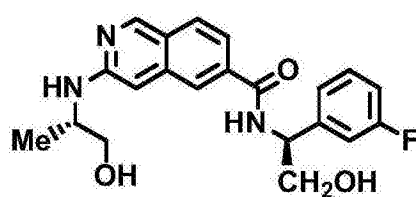
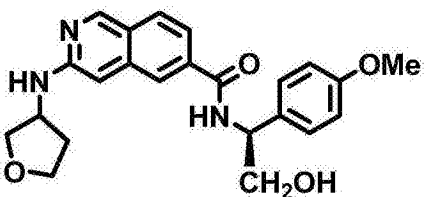
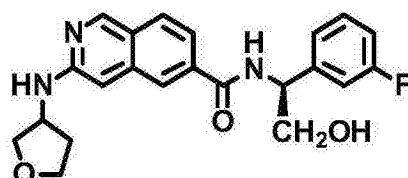
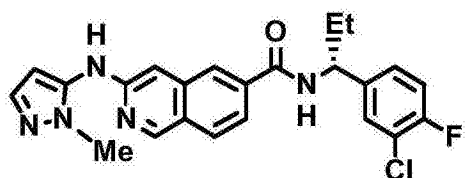
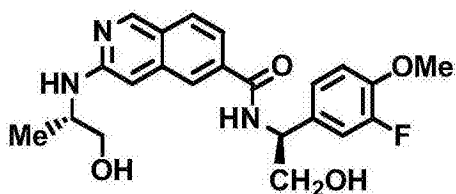
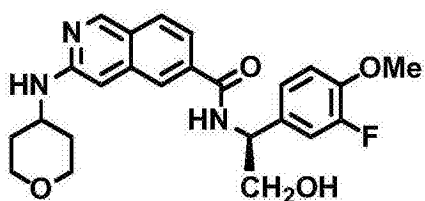
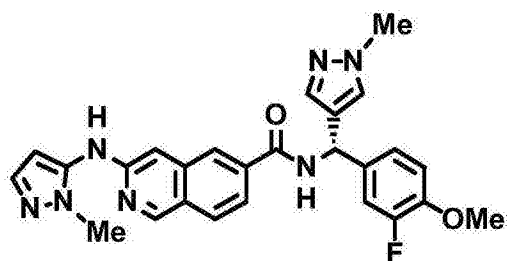
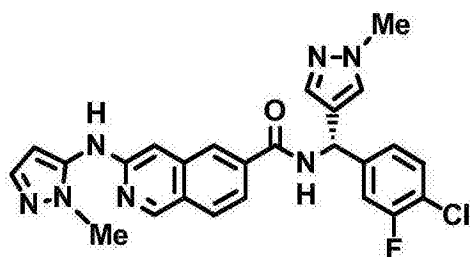
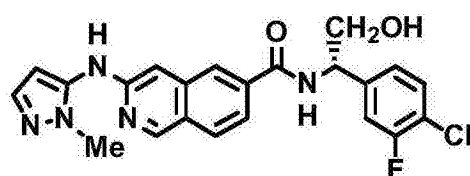
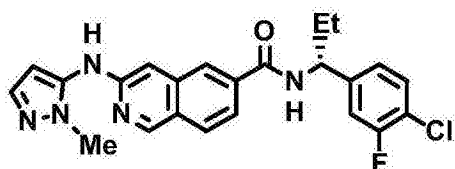


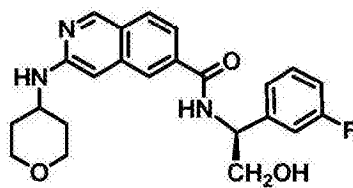
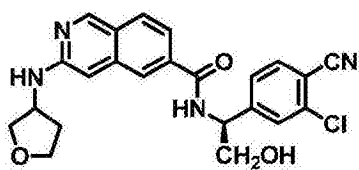
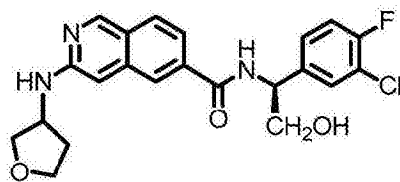
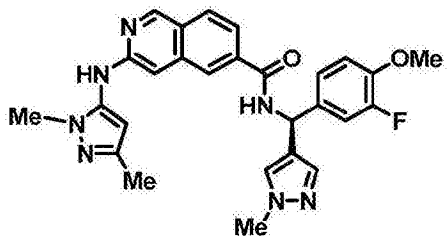
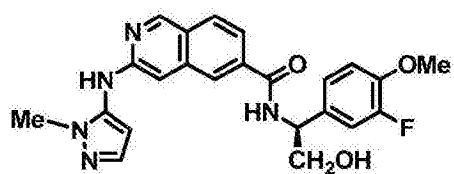
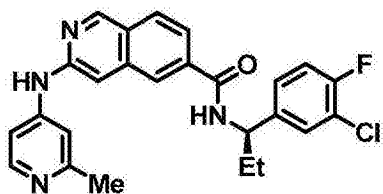
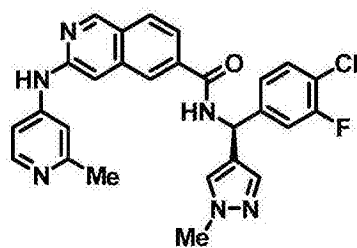
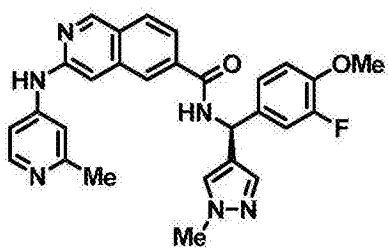
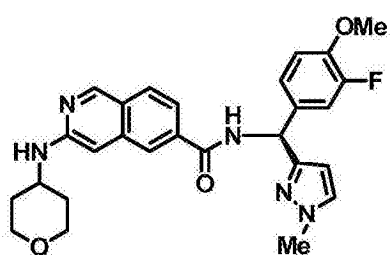
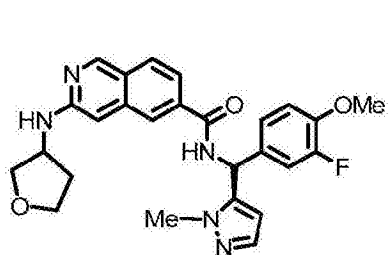
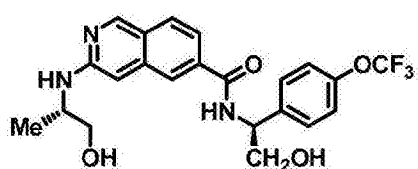
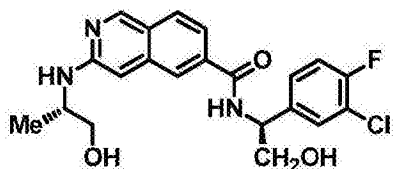
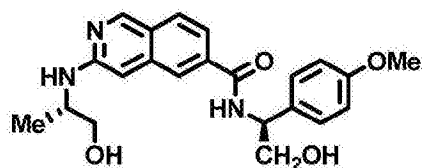
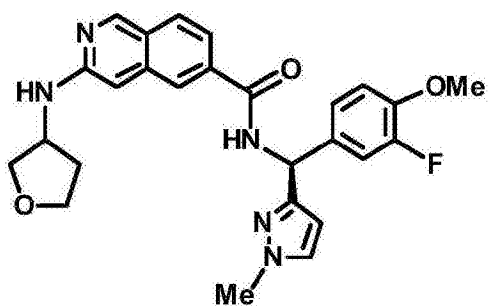


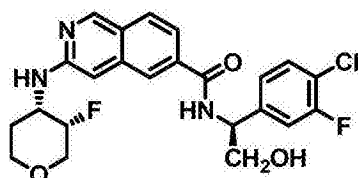
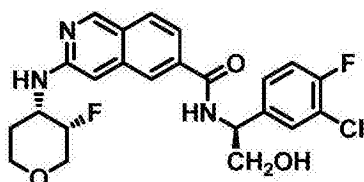
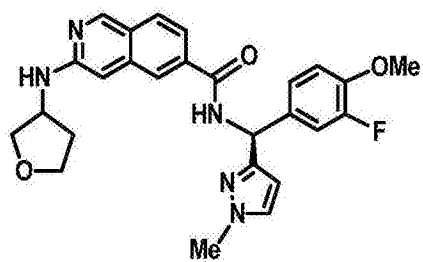
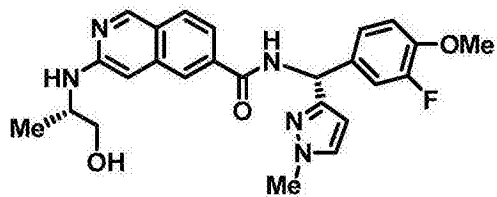
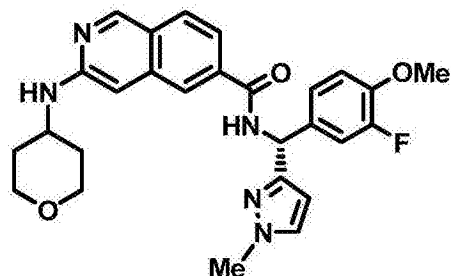
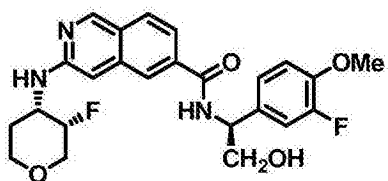
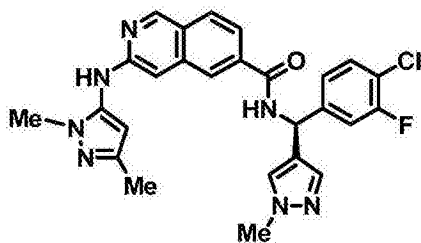
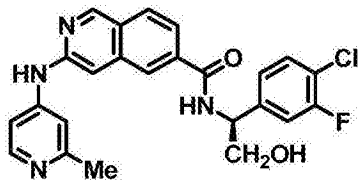
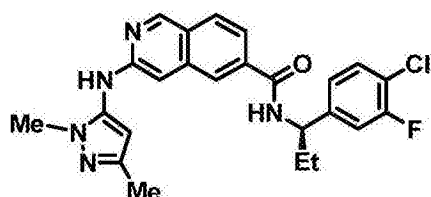
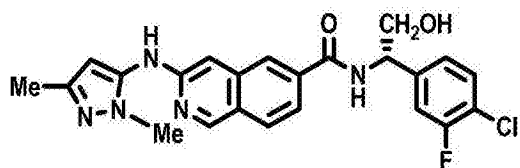
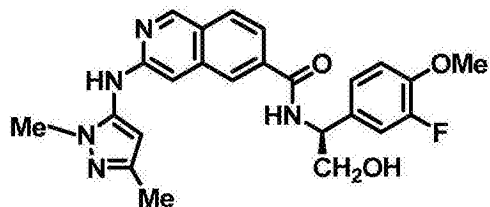
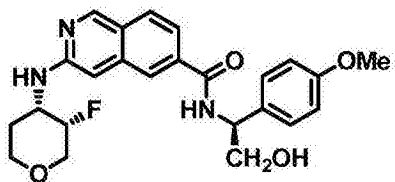
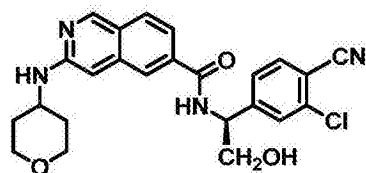
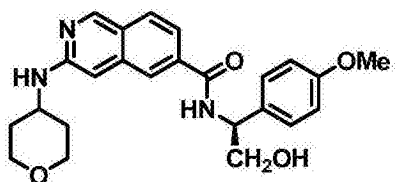


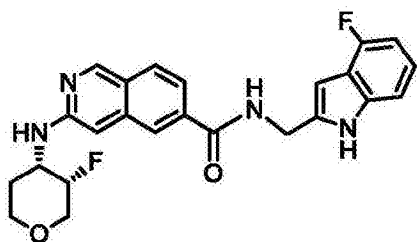
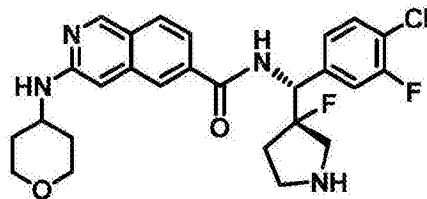
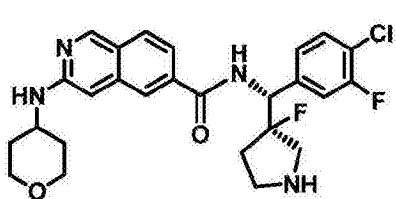
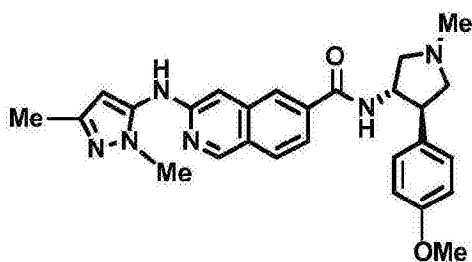
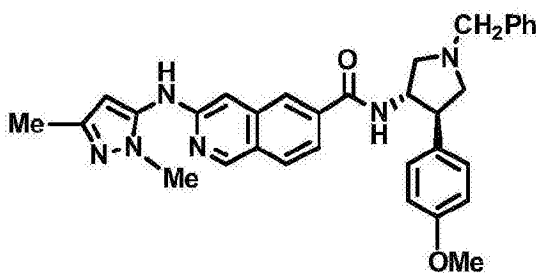
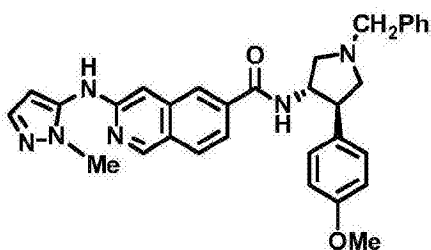
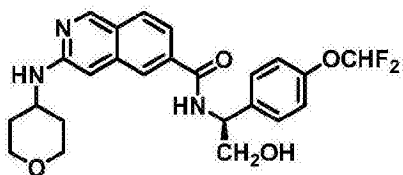
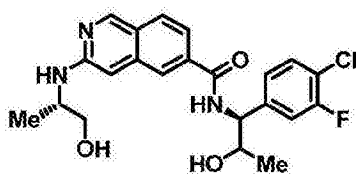
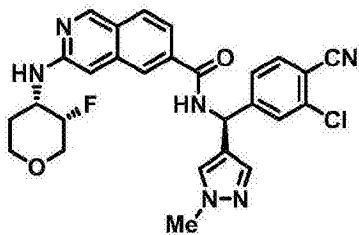
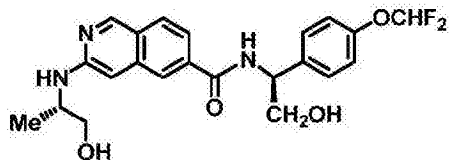
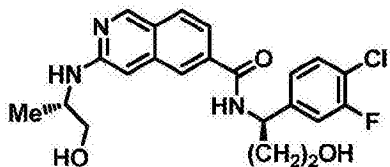
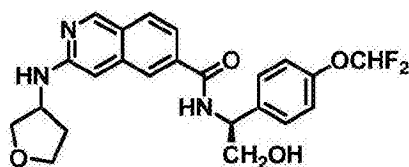
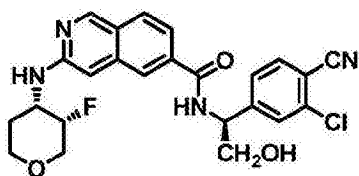




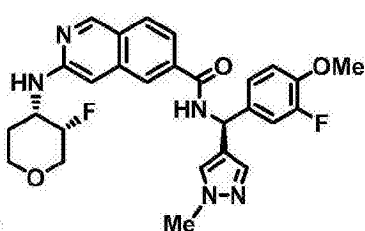








和



或其药学上可接受的盐。

2. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐和至

少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制细胞中的ERK蛋白激酶活性的药剂中的用途。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制需要其的患者中的ERK蛋白激酶活性的药剂中的用途。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗或改善需要其的患者中的过度增殖性病症的严重性的药剂中的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述过度增殖性病症选自由以下组成的组:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、表皮癌、滤泡癌、泌尿生殖道癌症、成胶质细胞瘤、霍奇金疾病、头颈癌、肝细胞瘤、角化棘皮瘤、肾癌、大细胞癌、白血病、肺癌、淋巴样障碍、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌、骨髓增生异常综合征、神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、乳头状癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肉瘤、小细胞癌、睾丸癌、畸胎瘤、甲状腺癌症和未分化癌。

7. 根据权利要求5所述的用途,其中所述过度增殖性病症为腺瘤。

8. 根据权利要求5所述的用途,其中所述过度增殖性病症为肺腺瘤。

9. 根据权利要求5所述的用途,其中所述过度增殖性病症选自由以下组成的组:黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌症、结直肠癌、肺癌、乳腺癌和卵巢癌。

10. 根据权利要求5所述的用途,其中所述过度增殖性病症选自由以下组成的组:急性骨髓性白血病、慢性髓单核细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤和髓样白血病。

11. 根据权利要求5所述的用途,其中如权利要求1所述的化合物与至少一种用于治疗或改善过度增殖性病症的其它化学治疗剂共施用。

12. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗过度增殖性疾病的药剂中的用途。

13. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

14. 一种用于治疗过度增殖性疾病的药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

用于治疗过度增殖性疾病的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及化合物,所述化合物抑制丝氨酸/苏氨酸激酶并通过抑制在癌组织中通常活动过度或过表达的信号转导途径,可用于治疗过度增殖性和肿瘤性疾病。本发明化合物为ERK(胞外-信号调节激酶)的选择性抑制剂。本发明还涉及用在本发明的范围内的化合物治疗癌症或过度增殖性疾病的方法。

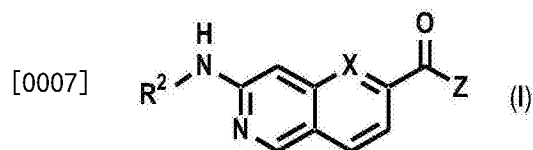
[0002] 发明背景

[0003] 牵涉肿瘤生长、进展和转移的过程通过在癌细胞中活化的信号传导途径介导。通过从配体结合的细胞表面受体酪氨酸激酶(RTK)诸如erbB家族、PDGF、FGF和VEGF受体酪氨酸激酶转播胞外信号,ERK途径在调节哺乳动物细胞生长中起着重要作用。RTK的活化诱导磷酸化事件的级联,其开始于Ras的活化。Ras的活化导致Raf(一种丝氨酸-苏氨酸激酶)的募集和活化。活化的Raf然后磷酸化并活化MEK1/2,MEK1/2然后磷酸化并活化ERK1/2。当活化时,ERK1/2磷酸化数种下游靶标,所述下游靶标牵涉众多细胞事件中,所述细胞事件包括细胞骨架变化和转录活化。ERK/MAPK途径是对于细胞增殖而言最重要的途径之一,并且据信,ERK/MAPK途径在许多肿瘤中频繁活化。Ras基因(其为ERK1/2的上游)在数种癌症中突变,所述癌症包括结直肠癌、黑色素瘤、乳腺癌和胰腺肿瘤。在很多人类肿瘤中高Ras活性伴随着升高的ERK活性。另外,BRAF(Raf家族的一种丝氨酸-苏氨酸激酶)的突变与提高的激酶活性相关。已经在黑色素瘤(60%)、甲状腺癌(大于40%)和结直肠癌中鉴定出BRAF的突变。这些观察表明,在广谱的人肿瘤中,ERK1/2信号传导途径是对于抗癌疗法而言有吸引力的途径。(M.Hohn和J.Pouyssegur,Prog.于Cell Cycle Res.2003 5:219)

[0004] 因此,ERK活性(即,ERK1和/或ERK2活性)的小分子抑制剂可用于治疗广谱的癌症,诸如例如黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌和卵巢癌。这种贡献由本发明提供。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明的一方面,提供了根据式I的化合物,其中:



[0008] X为CH或N;

[0009] Z为(i) NH(CH₂)_nCHR¹Ar,其中n为0或1,或(ii) 1-烷基-4-芳基-吡咯烷-3-基胺或4-芳基-吡咯烷-3-基胺,其中烷基为任选被苯基环取代的C₁₋₃烷基并且吡咯烷上的芳基取代基为任选取代的苯基;

[0010] R¹为(a) 氢,(b) 任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基,(c) 任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烯基,(d) 具有一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基的C₁₋₆炔基,(e) 任选被一个或多个基团取代的C₃₋₆环烷基,所述基团选自由以下组成的组:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和卤素;(f) 具有一个或两个选自N或O的杂原子的4至6元杂环,其中所述杂环任选被一个或多个基团取代,所述基团选自由以下组成的组:羟基、C₁₋₆烷氧基、

C₁₋₆烷基和卤素,或(g)具有一个或两个选自N或O的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基任选被一个或多个基团取代,所述基团选自由以下组成的组:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和卤素;

[0011] Ar为任选被1至3个基团取代的苯基、吡啶基或咪唑基,所述基团独立地选自(a) C₁₋₆烷基,(b) C₁₋₆卤代烷基,(c) C₁₋₆烷氧基,(d) C₃₋₆环烷基,(e) 卤素,(f) C₁₋₆卤代烷氧基,(g) C₁₋₆烷基硫基,(f) 氰基,(g) 苄基,(h) 苯氧基,其中所述苄基和苯氧基任选被卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代,(i) 4-甲基哌嗪-1-基,或(j)选自由以下组成的组:吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和吡唑基的杂芳基,其中所述杂芳基任选被一个或多个C₁₋₁₀烷基取代;

[0012] R²选自由以下组成的组:(a) C₁₋₁₀烷基,(b) C₁₋₁₀羟基烷基,(c) C₁₋₆卤代烷基,(d) 杂环基,其中所述杂环选自由四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁基、2-氧杂-二环[2.2.1]庚-5-基、哌啶基和吡咯烷基组成的组并且其中所述杂环基或杂环基-C₁₋₆烷基任选被1至3个基团取代,所述基团独立地选自由以下组成的组:C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₄酰氧基-C₁₋₂烷基、卤素、羟基、苯基、C₁₋₃羟基烷基和氧代,(e) 杂芳基,其中所述杂芳基选自由吡唑基和吡啶基组成的组并且其中所述杂芳基任选被1至3个C₁₋₃烷基取代,以及(f) C₃₋₇环烷基或C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基,其中所述环烷基或C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基任选被羟基或卤代取代;或,

[0013] 其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0014] 本发明还涉及通过向需要其的患者施用治疗有效量的根据式I的化合物来治疗过度增殖性病症的方法。式I的化合物可单独施用或与至少一种其它抗过度增殖性或化学治疗性化合物共施用。

[0015] 本发明还涉及用于抑制细胞中的ERK蛋白激酶活性的方法,所述方法包括用根据式I的化合物以有效减弱或消除ERK激酶活性的量治疗细胞。

[0016] 本发明还涉及药物组合物,其包含根据式I的化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0017] 发明详述

[0018] 如本文所使用的短语“一(a)”或“一(an)”实体是指一个或多个所述实体;例如,化合物是指一种或多种化合物或至少一种化合物。因此,术语“一(a)”(或“一(an)”)、“一或多个”和“至少一个”可在本文交换地使用。

[0019] 短语“如本文上面所定义”是指在发明概述或最宽的权利要求中提供的对于每一基团的最宽定义。在下面提供的所有其它实施方案中,可存在于每个实施方案中的并且未明确定义的取代基保留在发明概述中提供的最宽定义。

[0020] 如在本说明书使用中,无论是在过渡短语中还是在权利要求的主体中,术语“包括”和“包含”被解释为具有开放式含义。也就是说,应将所述术语与短语“具有至少”或“包括至少”同义地解释。当在方法的背景中使用时,术语“包含”意指所述方法至少包括列举的步骤,但可以包括另外的步骤。当在化合物或组合物的背景中使用时,术语“包含”意指化合物或组合物至少包括列举的特征或组分,但是也可包括另外的特征或组分。

[0021] 本文所使用的术语“独立地”表示变量用于任何一种情况中,而不考虑在相同化合物内具有相同或者不同定义的变量的存在或者不存在。因此,在其中R²出现两次并定义为“独立地碳或氮”的化合物时,两个R²可为碳,两个R²可为氮,或一个R²可为碳且另一个可为氮。

[0022] 当在图示和描述在本发明中使用的或者要求保护的化合物的任何部分或者式中的任何变量(例如, R^1 、 R^{4a} 、Ar、 X^1 或Het)出现超过一次时,它在每次出现时的定义独立于它在每次其它出现时的定义。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,只要这种化合物产生稳定的化合物。

[0023] 在价键结尾处的符号“*”或者穿过价键绘制的“-----”各自是指官能团或者其它化学部分与其作为一部分的分子的剩余部分的连接点。因此,例如:



[0025] 绘制到环系中(相对于在不同的顶点处连接)指示价键可连接至任何适合的环原子。

[0026] 如本文所使用的术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可发生,但不必发生,并且意指所述描述包括事件或情形发生的情况和事件或情形未发生的情况。例如,“任选取代的”意指任选取代的部分可结合氢或取代基。

[0027] 本文所使用的术语“约”意指近似,近似于大概,或者附近。当术语“约”连同数值范围一起使用时,它通过向上和向下延长所述数值范围的边界而修改了所述范围。通常,本文所使用的术语“约”将所述数值向上和向下修改20%的差异。

[0028] 如本文所使用,变量的数值范围旨在传达,本发明可用等于所述范围内的任何数值的变量实施。因此,对于固有离散的变量,所述变量可等于数值范围的任何整数值,包括范围的端点。类似地,对于固有连续的变量,所述变量可等于数值范围的任何实值,包括范围的端点。例如,描述为具有在0和2之间的值的变量可为0、1或者2(对于固有离散的变量),和可为0.0、0.1、0.01、0.001,或者任何其它实值(对于固有连续的变量)。

[0029] 式I的化合物呈现互变异构现象。互变异构化合物可作为两种或者更多种可相互转化的物质存在。质子转移互变异构体来源于两个原子之间的共价结合的氢原子的迁移。互变异构体通常作为平衡状态存在,以及分离单个互变异构体的尝试通常产生混合物,其化学和物理性质与化合物的混合物一致。平衡的位置取决于分子内的化学特征。例如,在许多脂族醛和酮如乙醛中,酮形式占优势;而在酚中,烯醇形式占优势。常见质子转移互变异构体包括酮/烯醇 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2- \rightleftharpoons -\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$)、酰胺/亚氨酸 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}- \rightleftharpoons -\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$) 和脒 ($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}- \rightleftharpoons -\text{C}(\text{NHR})=\text{N}-$) 互变异构体。后面的两种在杂芳基和杂环中特别常见且本发明涵盖化合物的所有互变异构形式。

[0030] 本领域技术人员可理解的是,一些式I化合物可含有一个或者多个手性中心并因此以两种或者更多种立体异构形式存在。这些异构体的外消旋物、单个异构体和一种对映异构体富集的混合物,以及非对映异构体(当具有两个手性中心时),和部分地富含特定非对映异构体的混合物均在本发明范围内。本发明包括所有单个立体异构体(例如,对映异构体)、外消旋混合物或者式I化合物的部分拆分的混合物,及其单个互变异构形式(在适当的情况下)。

[0031] 式I的化合物可含有碱性中心并且适合的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。无机酸的盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐,和磷酸氢盐。有机酸的盐的实例包括乙酸盐、富马酸盐、双羟萘酸盐、天

冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、樟脑磺酸盐、D-乳酸盐和L-乳酸盐、D-酒石酸盐和L-酒石酸盐、乙磺酸盐、甲磺酸盐、丙二酸盐、乳清酸盐、葡庚糖二酸盐、甲基硫酸盐、硬脂酸酯、葡萄糖醛酸盐、2-萘磺酸盐、甲苯磺酸盐、海苯酸盐、烟酸盐、羟乙磺酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖二酸盐、琥珀酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐和双羟萘酸盐。对于适合的盐的评论,参见Berge等人,J.Pharm.Sci.,1977 66:1-19和G.S.Paulekuhn等人J.Med.Chem.2007 50:6665。

[0032] 本文所述的定义可连接起来以形成化学相关的组合,诸如“杂烷基芳基”、“卤代烷基杂芳基”、“芳基烷基杂环基”、“烷基羰基”、“烷氧基烷基”等。当术语“烷基”作为后缀紧随另一个术语(如在“苯基烷基”或“羟基烷基”中)使用时,这旨在是指被一个至两个选自其他明确命名的基团的取代基取代的如上文所定义的烷基。因此,例如,“苯基烷基”是指具有一个至两个苯基取代基的烷基,因此包括苄基和苯乙基。“烷氨基烷基”是具有一个至两个烷氨基取代基的烷基。“羟基烷基”包括2-羟乙基、2-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、2,3-二羟基丁基、2-(羟甲基)-3-羟丙基等。因此,如本文所使用,术语“羟基烷基”用于定义一个亚组的下面定义的杂烷基。术语-(芳)烷基是指未取代的烷基或芳烷基。术语(杂)芳基或(het)芳基是指为芳基或杂芳基的部分。

[0033] 如本文所使用的术语“烷基”在单独或与其它基团组合使用时表示直链或支链的、饱和的、含有1至10个碳原子的单价烃残基。术语“低级烷基”表示含有1至6个碳原子的直链或支链的烃残基。如本文所使用的“C₁₋₆烷基”是指由1至6个碳组成的烷基。烷基的实例包括但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、新戊基、己基和辛基。

[0034] 如本文所使用的术语“烯基”表示具有2至10个碳原子且具有一个或两个烯属双键的未取代的烃链基团。如本文所使用的“C₂₋₁₀烯基”是指由2至10个碳组成的烯基。实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)或2-丁烯基(巴豆基)。

[0035] 如本文所使用的术语“炔基”表示具有2至10个碳原子并且具有一个或在可能的情况下两个三键的直链或支链的烃链基团。如本文所使用的“C₂₋₁₀炔基”是指由2至10个碳组成的炔基。实例为乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基。

[0036] 术语“环烷基”是指3至10个环碳原子的单价饱和的单环或双环烃基团。稠合的环烷基可具有共用的一个(即,螺环)、两个(即,双环)或多个(即,多环)碳原子。特定环烷基为单环。如本文所使用的“C₃₋₇环烷基”是指由碳环中的3至7个碳组成的环烷基。单环环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。双环环烷基的实例为二环[2.2.1]庚基或二环[2.2.2]辛基。

[0037] 如本文所使用的术语“环烷基烷基”是指基团R'R"-,其中R'为环烷基,并且R"是如本文所定义的亚烷基,应理解环烷基烷基部分的连接点将位于亚烷基上。环烷基烷基的实例包括但不限于,环丙基甲基、环己基甲基、环戊基乙基。C₃₋₇环烷基-C₁₋₃烷基是指基团R'R",其中R'为C₃₋₇环烷基且R"为如本文所定义的C₁₋₃亚烷基。

[0038] 除非另外指出,否则如本文所使用的术语“亚烷基”表示1至10个碳原子的二价饱和和直链烃基(例如,(CH₂)_n)或2至10个碳原子的支链的饱和和二价烃基(例如,-CHMe-或-CH₂CH(i-Pr)CH₂-)。“C₀₋₄亚烷基”是指包含1-4个碳原子的直链或支链的饱和和二价烃基,或在C₀的情况下省略亚烷基。“(CH₂)₀₋₄”是指包含0-4个碳原子的直链饱和和二价烃基,或在C₀的情况下省略亚烷基。除了亚甲基的情况之外,亚烷基的开放价态不连接至同一原子。亚烷基的实例

包括但不限于,亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基-丙基、1,1-二甲基-亚乙基、亚丁基、2-乙基亚丁基。

[0039] 如本文所使用的术语“烷氧基”意指-O-烷基,其中烷基如上文所定义,诸如甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、叔丁基氧基、戊基氧基、己基氧基,包括其异构体。如本文所使用的“低级烷氧基”表示具有如前文所定义“低级烷基”的烷氧基。如本文所使用的“C₁₋₁₀烷氧基”是指-O-烷基,其中烷基为C₁₋₁₀。

[0040] 如本文所使用的术语“卤代烷基”表示如上文所定义的烷基,其中至少一种氢原子被卤素取代。实例为1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2-二氯乙基、3-溴丙基或2,2,2-三氟乙基。

[0041] 如本文所使用的术语“卤代烷氧基”是指基团-OR,其中R为如本文所定义的卤代烷基。如本文所使用的术语“卤代烷基硫基”是指基团-SR,其中R为如本文所定义的卤代烷基。

[0042] 如本文所使用的术语“卤素”或“卤代”意指氟、氯、溴或碘。术语“卤代”、“卤素”和“卤化物”可在本文互换使用并且表示氟代、氯代、溴代或碘代。

[0043] 术语“烷基硫基”或“烷基硫烷基”意指-S-烷基,其中烷基如上文所定义,诸如甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、己基硫基,包括其异构体。如本文所使用的“低级烷基硫基”表示具有如前文所定义的“低级烷基”基团的烷基硫基。如本文所使用的“C₁₋₁₀烷基硫基”是指S-烷基,其中烷基为C₁₋₁₀。

[0044] 如本文所使用的术语“酰氧基”表示基团-OC(O)R,其中R为如本文所定义的低级烷基。酰氧基的实例包括但不限于,乙酰氧基、丙酰氧基。如本文所使用的酰氧基-C₁₋₂烷基是指基团R'R"-,其中R'是酰氧基,且R"是如本文所定义的亚甲基或亚乙基,应理解酰氧基-C₁₋₂烷基部分的连接点将位于烷基上。

[0045] 如本文所使用的术语“羟基烷基”和“烷氧基烷基”表示如本文定义的烷基,其中不同碳原子上的一个至三个氢原子分别被羟基或烷氧基替代。C₁₋₃烷氧基-C₁₋₆烷基部分是指C₁₋₆烷基取代基,其中1至3个氢原子被C₁₋₃烷氧基替代且烷氧基的连接点为氧原子。

[0046] 术语“杂环”和“杂环的”包括四至七元饱和的或部分不饱和的环,其含有一个、两个或三个选自O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子。这些术语包括双环诸如2-氧杂二环[2.2.1]庚烷。在某些情况下,这些术语可明确被进一步限制,诸如仅包括五元和六元环的“五至六元杂环”。

[0047] 术语“杂环烷基”(或“杂环基烷基”)表示式R'R"的基团,其中R'为如本文所定义的杂环基团,且R"是如本文所定义的亚烷基,并且杂环烷基的连接点将位于亚烷基上。杂环烷基的实例包括但不限于,1-哌嗪基甲基、2-吗啉代甲基等。

[0048] 如本文所使用的术语“芳基”表示含有6至15个碳原子的单价芳族碳环基团,其由一个单环、或一个或多个稠环(其中至少一种环本质上为芳族的)组成。芳基可任选地被一个或多个、优选一个至三个取代基取代。可选地,芳基环的两个相邻原子可被亚甲基二氧基或亚乙基二氧基取代。芳基的实例包括苯基、萘基、茚满基、3,4-亚甲基二氧基苯基、1,2,3,4-四氢喹啉-7-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基等。

[0049] 如本文所使用的术语“芳氧基”表示O-芳基,其中芳基如上文所定义。芳氧基可以未经取代或被一个或三个适合的取代基取代。术语“苯氧基”是指芳氧基,其中所述芳基部

分为苯基环。

[0050] 术语“杂芳基”包括含有一个、两个、三个或四个选自由O、N和S组成的组的杂原子的五至六元芳环。在某些情况下,这些术语可明确被进一步限制,诸如五至六元杂芳基,其中所述杂芳基含有一个或两个氮杂原子。如本领域技术人员熟知,杂芳基环比它们的全碳对应物具有更低的芳族特性。因此,对于本发明目的,杂芳基只需要具有一些程度的芳族特征。



[0052] 如本文所使用的术语“1-烷基-4-芳基-吡咯烷-3-基胺”是指式II的片段,其中R³为任选被苯基环取代的C₁₋₃烷基且Ar为任选取代的苯基。4-芳基-吡咯烷-3-基胺是指式II的片段,其中R³为氢且芳基如上文所定义。

[0053] 术语“治疗(treat, treatment)”是指治疗性处置,其中目标应减慢(减轻)不希望的生理变化或者障碍,例如癌症扩散。对于本发明,有益的或期望的临床结果包括但不限于缓解症状、限制病变程度、稳定(即不是恶化)疾病状态、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态以及好转(部分好转或完全好转),无论这些结果是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可表示与未接受治疗的预期存活相比延长的存活。

[0054] 短语“治疗有效量”意指(i)治疗本文所述的具体疾病、病状或病症,(ii)削弱、改善或消除本文所述的具体疾病、病状或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述的具体疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。在癌症的情况下,治疗有效量的药物可降低癌细胞的数量;减小肿瘤尺寸;抑制(即在一定程度上减慢以及优选停止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即在一定程度上减慢以及优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。就药物可预防癌细胞的生长和/或杀死现存的癌细胞来说,它可为细胞生长抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症治疗,功效可例如通过以下方法测量:评估疾病进展时间(TTP)和/或测定应答率(RR)。

[0055] 术语“癌症”和“癌的(cancerous)”是指或描述哺乳动物中典型特征为未调节的细胞生长的生理学状况。“肿瘤”包含一种或多种癌细胞。癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤、和白血病或淋巴样恶性肿瘤。所述癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺腺癌和肺鳞状细胞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌或胃部癌症(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤(hepatoma)、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌(vulval cancer)、甲状腺癌、肝脏癌、肛门癌、阴茎癌以及头颈癌。

[0056] “化学治疗剂”为可用于治疗癌症的化学化合物。化学治疗剂的实例包括埃罗替尼(TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(VE LCADE[®], Millennium Pharm.)、

氟维司群 (FASLODEX[®], AstraZeneca)、舒尼替尼 (SUTENT[®], Pfizer/Sugen)、来曲唑 (FEMARA[®], Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC[®], Novartis)、finasunate (VATALANI B[®], Novartis)、奥利沙铂 (ELOXATIN[®], Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸、雷帕霉素 (西罗莫司, RAPAMUNE[®], Wyeth)、拉帕替尼 (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline)、Lonafamib (SCH 66336)、索拉非尼 (NEXAVAR[®], Bayer Labs)、吉非替尼 (IRESSA[®], AstraZeneca)、AG1478、烷化剂诸如塞替派和 CYTOXAN[®] 环磷酰胺; 磺酸烷基酯诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 氮丙啶诸如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和 uredopa; 乙撑亚胺和甲基蜜胺, 包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫化磷酰胺和三羟甲蜜胺; 番荔枝内酯 (尤其是布拉他辛和布拉它辛酮); 喜树碱 (包括合成类似物拓扑替康); 苔藓抑素; callystatin; CC-1065 (包括它的阿多来新、卡折来新和比折来辛合成类似物); 隐藻素 (特别是隐藻素1和隐藻素8); 多拉司他汀; 多卡米辛 (包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴塞洛素; 水鬼蕉碱; 匍枝珊瑚醇; 海绵抑素; 氮芥诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥; 硝基脲诸如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀; 抗生素诸如烯二炔抗生素 (例如, 刺孢霉素、尤其是刺孢霉素 γ 11 和刺孢霉素 ω 11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 达内霉素, 包括达内霉素A; 双膦酸盐、诸如氯膦酸盐; 埃斯培拉霉素; 以及新制癌菌素生色团和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团)、阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、放线菌素D、道诺霉素、柔红霉素、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN[®] (多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星; 抗代谢物诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤、三甲曲沙; 嘌呤类似物诸如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、伊诺他滨、氟尿苷; 雄激素诸如卡普睾酮、丙酸甲雄烷酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺素诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦; 叶酸补充剂诸如亚叶酸; 醋葡醛内酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 恩尿嘧啶; 安吡啶; bestabucil; 比生群; 伊达曲塞; 地磷酰胺; 秋水仙胺; 地吡酮; 依洛尼塞; 依利醋铵; 埃坡霉素; 依托格鲁; 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; 氯尼达明; 美登醇诸如美登素和安丝菌素; 米托胍脲; 米托蒽醌; mopidamnol; 根瘤菌剂; 喷司他丁; 蛋氨酸芥; 吡柔比星; 洛索蒽醌; 鬼臼酸; 2-乙基肼; 丙卡巴肼; PSK[®] 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 雷佐生; 根霉素; 西佐喃; 锗螺胺; 细交链孢菌酮酸; 三亚胺醌; 2, 2', 2''-三氯三乙胺; 单端孢霉烯 (尤其是T-2毒素、疣孢菌素A、杆孢菌素A和蛇形菌素); 乌拉坦; 长春地辛; 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; gacytosine; 阿糖胞苷 ("Ara-C"); 环磷酰胺; 塞替派; 紫杉烷, 例如TAXOL (紫杉醇; Bristol-Myers Squibb

Oncology, Princeton, N.J.)、**ABRAXANE**[®] (不含克列莫佛)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 和 **TAXOTE RE**[®] (多西他赛、多烯紫杉醇; Sanofi-Aventis); 苯丁酸氮芥; **GEMZ AR**[®] (吉西他滨); 6-硫鸟嘌呤; 巯嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物诸如顺铂和卡铂; 长春碱; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱; **NAVELBINE**[®] (长春瑞滨); 诺消灵; 替尼泊苷; 依达曲沙; 柔红霉素; 氨基嘌呤; 卡培他滨 (**XELODA**[®]); 伊班磷酸盐; CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类视黄醇诸如视黄酸; 及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0057] 以下物质也包括在“化学治疗剂”的定义中: (i) 用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂, 诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如, 他莫昔芬 (包括 **NOLVADEX**[®]; 他莫昔芬柠檬酸盐)、雷咯昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛西芬、LY117018、奥那司酮和 **FARESTON**[®] (柠檬酸托米芬); (ii) 抑制芳香酶 (其在肾上腺中调节雌激素产生) 的芳香酶抑制剂, 诸如例如, 4(5)-咪唑、氨鲁米特、**MEGASE**[®] (乙酸甲地孕酮)、**AROMASIN**[®] (依西美坦; Pfizer)、福美司坦、法倔唑、**RIVISOR**[®] (伏氯唑)、**FEMARA**[®] (来曲唑; Novartis) 和 **ARIMIDEX**[®] (阿那曲唑; AstraZeneca); (iii) 抗雄激素诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; 以及曲沙他滨 (1, 3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂; (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 特别是抑制异常细胞增殖所涉及的信号传导途径中基因表达的那些反义寡核苷酸, 诸如例如, PKC- α 、Raf 和 H-Ras; (vii) 核酶, 诸如 VEGF 表达抑制剂 (例如, **ANGIOZYME**[®]) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗, 诸如基因治疗疫苗, 例如 **ALLOVECTIN**[®]、**LEUVECTIN**[®] 和 **VAXID**[®]; **PROLEUKIN**[®]、rIL-2; 拓扑异构酶 I 抑制剂诸如 **LURTOTECAN**[®]; **阿巴瑞克**[®] rmRH; (ix) 抗血管生成剂, 诸如贝伐单抗 (**AVASTIN**[®]), Genentech); 和 (x) 上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0058] 在本发明的一个实施方案中, 提供了式 I 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、Ar、X 和 Z 如本文上面所定义。术语“如上文所定义”和“如本文上面所定义”当提及变量时以引用方式并入发明概述或最宽权利要求中提供的变量的最宽定义。

[0059] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 X 为 N 并且 R^1 、 R^2 、Ar 和 Z 如本文上面所定义。

[0060] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 X 为 CH 并且 R^1 、 R^2 、Ar 和 Z 如本文上面所定义。

[0061] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 X 为 N 或 CH, Z 为 $NHCH_2CHR^1Ar$ 且 R^1 、 R^2 和 Ar 如本文上面所定义。

[0062] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 X 为 N, Z 为 $NHCH_2CHR^1Ar$ 且 R^1 、 R^2 和 Ar 如本文上面所定义。

[0063] 在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 X 为 CH, Z 为

NHCH₂CHR¹Ar且R¹、R²和Ar如本文上面所定义。

[0064] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH,R¹为(a)氢,(b)任选被一个至三个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基,(c)任选被卤素取代的吡咯烷基,或(d)任选被1至3个C₁₋₆烷基部分取代的吡唑基或咪唑基部分且Ar为任选取代的苯基。

[0065] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N,R¹为(a)氢,(b)任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基,(c)任选被卤素取代的吡咯烷基,或(d)任选被1至3个C₁₋₆烷基部分取代的吡唑基或咪唑基部分且Ar为任选取代的苯基。

[0066] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为CH,R¹为(a)氢,(b)任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基,(c)任选被卤素取代的吡咯烷基,或(d)任选被1至3个C₁₋₆烷基部分取代的吡唑基或咪唑基部分且Ar为任选取代的苯基。

[0067] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH,Z为NHCHR¹Ar,R¹为(a)氢,(b)任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基,(c)任选被卤素取代的吡咯烷基,或(d)任选被1至3个C₁₋₆烷基部分取代的吡唑基或咪唑基部分;且Ar为任选取代的苯基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0068] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH,Z为NHCHR¹Ar,R¹为(a)C₁₋₆烷基,(b)被羟基取代的C₁₋₆烷基,或(c)任选被1或2个C₁₋₆烷基部分取代的吡唑基;且Ar为任选取代的苯基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0069] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH,Z为NHCHR¹Ar,R¹为(a)(R)-C₁₋₆烷基,(b)(S)-C₁₋₆羟基烷基或(c)(S)-1-C₁₋₆烷基-1H-吡唑-4-基;且Ar为任选取代的苯基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0070] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH,Z为,R¹为(a)(R)-乙基,(b)羟甲基或(c)(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;且Ar为任选取代的苯基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0071] 在某些实施方案中,R¹选自(a)氢;(b)任选被一个或多个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;(c)具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被一个或多个选自以下的基团取代:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和卤素;以及(d)具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和卤素。在某些实施方案中,R¹选自(a)氢;(b)任选被一个两个羟基或C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基;(c)具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被一个或两个选自以下的基团取代:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和卤素;以及(d)具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被一个或两个选自以下的基团取代:羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基和卤素。在某些实施方案中,R¹选自(a)氢;(b)任选被一个羟基取代的C₁₋₆烷基;(c)具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被卤素取代;以及(d)具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被C₁₋₆烷基取代。在某些实施方案中,R¹选自(a)氢;(b)任选被一个羟基取代的C₁₋₆烷基;(c)具有一个N杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被卤素取代;以及(d)具有一个N杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被C₁₋₆烷基取代。

[0072] 在某些实施方案中, R^1 选自氢、羟甲基、(S)-羟甲基、(R)-羟甲基、乙基、(S)-乙基、(R)-乙基、2-羟乙基、(R)-2-羟乙基、(S)-2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、(R)-3-氟吡咯烷-3-基、(S)-3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、(R)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-3-基和(R)-1-甲基-1H-吡唑-3-基, 在某些实施方案中, R^1 选自氢、羟甲基、(S)-羟甲基、乙基、(S)-乙基、2-羟乙基、(R)-2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、(R)-3-氟吡咯烷-3-基、(S)-3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-3-基和(R)-1-甲基-1H-吡唑-3-基, 在某些实施方案中, R^1 选自氢、羟甲基、乙基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基和1-甲基-1H-吡唑-3-基。

[0073] 在某些实施方案中, R^1 选自(a)任选被一个或多个羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基; (b)具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和卤素; 以及(c)具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被一个或多个选自以下的基团取代: 羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和卤素。在某些实施方案中, R^1 选自(a)任选被一个两个羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基; (b)具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被一个或两个选自以下的基团取代: 羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和卤素; 以及(c)具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被一个或两个选自以下的基团取代: 羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和卤素。在某些实施方案中, R^1 选自(a)任选被一个羟基取代的 C_1-C_6 烷基; (b)具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被卤素取代; 以及(c)具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被 C_{1-6} 烷基取代。在某些实施方案中, R^1 选自(a)任选被一个羟基取代的 C_1-C_6 烷基; (b)具有一个N杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被卤素取代; 以及(c)具有一个N杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被 C_{1-6} 烷基取代。

[0074] 在某些实施方案中, R^1 选自羟甲基、(S)-羟甲基、(R)-羟甲基、乙基、(S)-乙基、(R)-乙基、2-羟乙基、(R)-2-羟乙基、(S)-2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、(R)-3-氟吡咯烷-3-基、(S)-3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、(R)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-3-基和(R)-1-甲基-1H-吡唑-3-基, 在某些实施方案中, R^1 选自羟甲基、(S)-羟甲基、乙基、(S)-乙基、2-羟乙基、(R)-2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、(R)-3-氟吡咯烷-3-基、(S)-3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、(S)-1-甲基-1H-吡唑-3-基和(R)-1-甲基-1H-吡唑-3-基, 在某些实施方案中, R^1 选自羟甲基、乙基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-

甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基和1-甲基-1H-吡唑-3-基。

[0075] 在某些实施方案中, R^2 选自(a) C_{1-10} 羟基烷基;(b) C_{1-6} 卤代烷基;(c) 杂环基,其中所述杂环基选自由四氢吡喃基、四氢呋喃基、2-氧杂二环[2.2.1]庚-5-基和吡咯烷基以下组成的组并且其中所述杂环基任选被1至3个基团取代,所述基团独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_{1-3} 羟基烷基和氧代;(d) 杂芳基,其中所述杂芳基选自由吡唑基和吡啶基组成的组并且其中所述杂芳基任选被1或2个 C_{1-3} 烷基取代;以及(e) 任选被羟基取代的 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^2 选自(a) C_{1-10} 羟基烷基;(b) C_{1-6} 卤代烷基;(c) 杂环基,其中所述杂环基选自由四氢吡喃基、四氢呋喃基、2-氧杂二环[2.2.1]庚-5-基和吡咯烷基以下组成的组并且其中所述杂环基任选被1至3个基团取代,所述基团独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_{1-3} 羟基烷基和氧代;(d) 杂芳基,其中所述杂芳基选自由吡唑基和吡啶基组成的组并且其中所述杂芳基任选被1或2个甲基取代;以及(e) 任选被羟基取代的 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^2 选自由以下组成的组:1-羟基丙-2-基、(S)-1-羟基丙-2-基、3-羟基-3-甲基丁-2-基、(S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基、(R)-3-羟基-3-甲基丁-2-基、3-氟丙基、5-氧代吡咯烷-3-基、四氢吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、(3S,4S)-3-氟四氢吡喃-4-基、(3R,4S)-3-氟四氢吡喃-4-基、2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、(2S,4R)-2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、2-氧杂二环[2.2.1]庚-5-基、四氢呋喃-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、2-甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、1-(1-羟基环丙基)乙基和(S)-1-(1-羟基环丙基)乙基。

[0076] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH且 R^2 为(a) C_{1-10} 羟基烷基,(b) 杂环基,其中所述杂环基为任选被1至3个基团取代的四氢吡喃基或四氢呋喃基,所述基团独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素或 C_{1-3} 羟基烷基或(c) 杂芳基,其中所述杂芳基为任选被1至3个 C_{1-6} 烷基部分取代的吡唑基或吡啶基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。在另一个子实施方案中, R^2 为任选被1至3个 C_{1-6} 烷基部分取代的N- C_{1-3} 烷基-吡唑基。在又一子实施方案中, R^2 为任选被1至3个 C_{1-6} 烷基部分取代的N-甲基-吡唑基。

[0077] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH且 R^2 为1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基、四氢吡喃-4-基、3-氟-四氢吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基或2-羟基-1-甲基-乙基。

[0078] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH; R^2 为1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基、四氢吡喃-4-基、3-氟-四氢吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基或2-羟基-1-甲基-乙基;并且,Ar为任选被1或2个基团取代的苯基,所述基团独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基或氰基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0079] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH且Ar为任选被1或2个基团取代的苯基,所述基团独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基或氰基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0080] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH且 R^1 为(R)-乙基、(S)-2-羟甲基或(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基; R^2 为1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基、四氢吡喃-4-基、3-氟-四氢吡喃-4-基、四氢

呋喃-3-基或2-羟基-1-甲基-乙基;并且,Ar为任选被1或2个基团取代的苯基,所述基团独立地选自C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基或氰基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0081] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH并且R¹为(R)-乙基、(S)-2-羟甲基或(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;R²为1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基或2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基;并且,Ar为任选被1或2个基团取代的苯基,所述基团独立地选自C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆卤代烷氧基或氰基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0082] 在某些实施方案中,Ar选自苯基、3-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-氯-3-氟苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-氰基苯基、2-溴苯基、4-溴苯基、3-溴苯基、4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-苄基苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(吡嗪-5-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡嗪-2-基)苯基、2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-苯氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-氯-4-氟苯基、4-(二氟甲氧基)苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、5-苄基吡啶-3-基、4-苄基吡啶-2-基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基、4-苯氧基吡啶-2-基、2-苄基吡啶-3-基、4-(o-甲苯基)吡啶-2-基、4-(2-氯苯氧基)吡啶-2-基和4-氟-1H-吡啶-2-基。在某些实施方案中,Ar选自苯基、3-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-氯-3-氟苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-氰基苯基、2-溴苯基、4-溴苯基、3-溴苯基、4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-苄基苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(吡嗪-5-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(吡嗪-2-基)苯基、2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、3-苯氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-氯-4-氟苯基和4-(二氟甲氧基)苯基。在某些实施方案中,Ar选自吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、5-苄基吡啶-3-基、4-苄基吡啶-2-基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基、4-苯氧基吡啶-2-基、2-苄基吡啶-3-基、4-(o-甲苯基)吡啶-2-基和4-(2-氯苯氧基)吡啶-2-基。在某些实施方案中,Ar选自4-氟-1H-吡啶-2-基。

[0083] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中Ar选自3-氟苯基、3-氟-4-甲氧基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氯-4-氰基-苯基、4-甲氧基-苯基和4-二氟甲氧基-苯基。

[0084] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH并且R¹为(R)-乙基、(S)-2-羟甲基或(S)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;R²为1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基或2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基;并且,Ar为3-氟苯基、3-氟-4-甲氧基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氯-4-氰基-苯基、4-甲氧基-苯基或4-二氟甲氧基-苯基。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0085] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中X为N或CH且Z为NH(CH₂)_nCHR¹Ar,其中n为0。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。

[0086] 在本发明的另一个实施方案中,提供了根据式I的化合物,其中R¹为1-烷基-4-芳基-吡咯烷-3-基胺。在一个子实施方案中,X为N。在另一个子实施方案中,X为CH。在另一个子实施方案中,X为N且烷基为甲基。在另一个子实施方案中,X为CH且烷基为甲基。

[0087] 在某些实施方案中,Z为NH(CH₂)_nCHR¹Ar,n为1,并且R¹为氢。在某些实施方案中,X

为N,Z为NH(CH₂)_nCHR¹Ar,n为1,并且R¹为氢。

[0088] 在某些实施方案中,X为CH,Z为(i) NH(CH₂)_nCHR¹Ar,其中n为0,或(ii) 1-烷基-4-芳基-吡咯烷-3-基胺或4-芳基-吡咯烷-3-基胺,其中烷基为任选被苯基环取代的C₁₋₃烷基并且芳基为任选取代的苯基。

[0089] 在某些实施方案中:

[0090] R¹选自(a) 氢;(b) 任选被一个羟基取代的C₁₋₆烷基;(c) 具有一个或两个选自N和O的杂原子的4至6元杂环并且其中所述杂环任选被卤素取代;以及(d) 具有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元杂芳基并且其中所述杂芳基任选被C₁₋₆烷基取代;

[0091] R²选自(a) C₁₋₁₀羟基烷基;(b) C₁₋₆卤代烷基;(c) 杂环基,其中所述杂环基选自由四氢吡喃基、四氢呋喃基、2-氧杂二环[2.2.1]庚-5-基和吡咯烷基以下组成的组并且其中所述杂环基任选被卤素、C₁₋₃羟基烷基或氧代取代;(d) 杂芳基,其中所述杂芳基选自由吡啶基和吡啶基组成的组并且其中所述杂芳基任选被1或2个C₁₋₃烷基取代;以及(e) 任选被羟基取代的C₃₋₇环烷基-C₁₋₆烷基。

[0092] 在某些实施方案中:

[0093] R¹选自氢、羟甲基、(S)-羟甲基、乙基、(S)-乙基、2-羟乙基、(R)-2-羟乙基、1-羟乙基、3-氟吡咯烷-3-基、(R)-3-氟吡咯烷-3-基、(S)-3-氟吡咯烷-3-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、(S)-1-甲基-1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、(S)-1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-咪唑-5-基、(S)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、(R)-1-甲基-1H-咪唑-5-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、(S)-1-甲基-1H-吡啶-3-基和(R)-1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0094] R²选自由以下组成的组:1-羟基丙-2-基、(S)-1-羟基丙-2-基、3-羟基-3-甲基丁-2-基、(S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基、(R)-3-羟基-3-甲基丁-2-基、3-氟丙基、5-氧代吡咯烷-3-基、四氢吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、(3S,4S)-3-氟四氢吡喃-4-基、(3R,4S)-3-氟四氢吡喃-4-基、2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、(2S,4R)-2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、2-氧杂二环[2.2.1]庚-5-基、四氢呋喃-3-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、2-甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基、1-(1-羟基环丙基)乙基和(S)-1-(1-羟基环丙基)乙基。

[0095] 在本发明的另一个实施方案中,提供了选自表I中的化合物I-1至I-61和表II中的II-1至II-69的化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个实施方案中,提供了选自表I中的化合物I-1至I-61的化合物或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个实施方案中,提供了选自表II中的II-1至II-69的化合物或其药学上可接受的盐。

[0096] 在本发明的另一个实施方案中,提供了药物组合物,其含有根据式I的化合物(其中R¹、R²、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0097] 在本发明的另一个实施方案中,提供了抑制细胞中的ERK蛋白激酶活性的方法,所述方法包括用根据式I的化合物(其中R¹、R²、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂)治疗所述细胞。

[0098] 在本发明的另一个实施方案中,提供了抑制需要其的患者中的ERK蛋白激酶活性的方法,所述方法包括向所述患者施用根据式I的化合物(其中R¹、R²、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂)。

[0099] 在本发明的另一个实施方案中,提供了治疗或改善需要其的患者中的过度增殖性病症的严重性的方法,所述方法包括向所述患者施用根据式I的化合物(其中R¹、R²、Ar、X和Z

如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂)。

[0100] 在本发明的另一个实施方案中,提供了治疗或改善需要其的患者中的过度增殖性病症的严重性的方法,所述过度增殖性病症选自由以下组成的组:腺瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、表皮癌、滤泡癌、泌尿生殖道癌症、成胶质细胞瘤、霍奇金疾病、头颈癌、肝细胞瘤、角化棘皮瘤、肾癌、大细胞癌、白血病、肺腺瘤、肺癌、淋巴样障碍、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌、骨髓增生异常综合征、神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、乳头状癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肉瘤、小细胞癌、睾丸癌、畸胎瘤、甲状腺癌症和未分化癌,所述方法包括向所述患者施用根据式I的化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂)。

[0101] 在本发明的另一个实施方案中,提供了治疗或改善需要其的患者中的过度增殖性病症的严重性的方法,所述过度增殖性病症选自由以下组成的组:黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌症、结直肠癌、肺癌、乳腺癌和卵巢癌,所述方法包括向所述患者施用根据式I的化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂)。

[0102] 在本发明的另一个实施方案中,提供了治疗或改善需要其的患者中的过度增殖性病症的严重性的方法,所述过度增殖性病症选自由以下组成的组:急性骨髓性白血病、慢性髓单核细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤和髓样白血病,所述方法包括向所述患者施用根据式I的化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂)。

[0103] 在本发明的另一个实施方案中,提供了治疗或改善需要其的患者中的过度增殖性病症的严重性的方法,所述方法包括向所述患者共施用根据式I的化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种使用的其它化学治疗剂。

[0104] 本发明的另一实施方案提供式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z如本文上面所定义)在制造用于治疗过度增殖性疾病的药剂中的用途。

[0105] 本发明的另一实施方案提供式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z为)作为药剂的用途。

[0106] 本发明的另一实施方案提供式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z为)用于治疗的用途。

[0107] 本发明的另一实施方案提供式I化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z为)用于治疗癌症的用途。

[0108] 在本发明的另一实施方案中,提供了用于治疗过度增殖性疾病的药物组合物,其含有根据式I的化合物(其中 R^1 、 R^2 、Ar、X和Z如本文上面所定义)和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

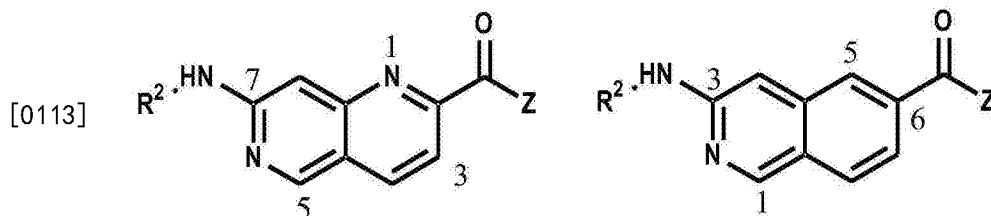
[0109] 常用缩写包括:乙酰基(Ac)、含水(aq.)、大气(Atm)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)、叔丁氧基羰基(Boc)、焦碳酸二叔丁酯或boc酸酐(BOC_2O)、苄基(Bn)、丁基(Bu)、化学文摘登记号(CASRN)、苄基氧基羰基(CBZ或Z)、羰基二咪唑(CDI)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯甲烷(DCM)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、二异丁基氢化铝(DIBAL或DIBAL-H)、二异丙基乙胺(DIPEA)、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、乙基

(Et)、乙酸乙酯 (EtOAc)、乙醇 (EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-羧酸乙酯 (EEDQ)、乙醚 (Et₂O)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐乙酸 (HATU)、乙酸 (HOAc)、1-羟基-7-氮杂-苯并三唑 (HOAt)、1-N-羟基苯并三唑 (HOBt)、高效液相色谱 (HPLC)、异丙醇 (IPA)、二异丙基氨基锂 (LDA)、甲醇 (MeOH)、熔点 (mp)、MeSO₂- (mesyl 或 Ms)、甲基 (Me)、乙腈 (MeCN)、间氯过氧苯甲酸 (MCPBA)、质谱 (ms)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、N-甲基吗啉 (NMM)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、不适用 (N/A)、苯基 (Ph)、丙基 (Pr)、异丙基 (i-Pr)、磅/平方英寸 (psi)、吡啶 (pyr)、室温 (rt 或 RT)、饱和的 (satd.)、叔丁基二甲基甲硅烷基或 t-BuMe₂Si (TBDMS)、四丁基氟化铵 (TBAF)、三乙胺 (TEA 或 Et₃N)、三氟甲磺酸酯或 CF₃SO₂- (Tf)、三氟乙酸 (TFA)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU)、薄层色谱 (TLC)、四氢呋喃 (THF)、四甲基亚乙基二胺 (TMEDA)、三甲基甲硅烷基或 Me₃Si (TMS)、对甲苯磺酸一水合物 (TsOH 或 pTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂- 或 甲苯磺酰基 (Ts)、N-尿烷-N-羧酸酐 (UNCA)。当与烷基部分一起使用时,包含前缀正(n-)、异(i-)、仲(sec-)、叔(tert-)和新(neo-)的传统命名法具有它们的常规含义(J.Rigaudy和D.P.Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

[0110] 化合物和制备

[0111] 在本发明范围内的代表性化合物的实例在下表中提供。提供这些实例和后面的制备以使本领域技术人员能够更清楚地理解 and 实践本发明。不应将它们视为限制本发明范围,而仅应视为其实例和代表。

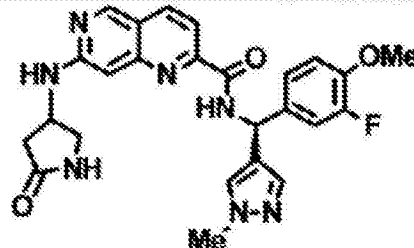
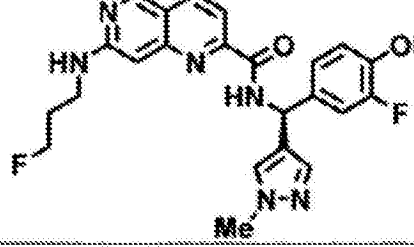
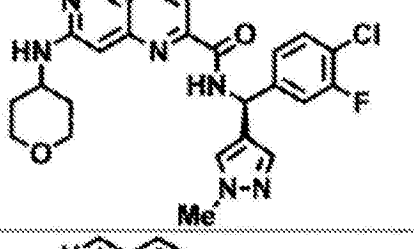
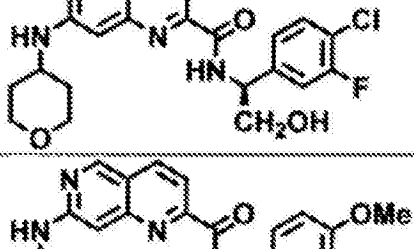
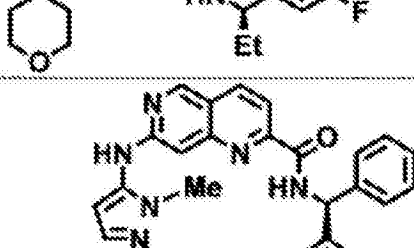
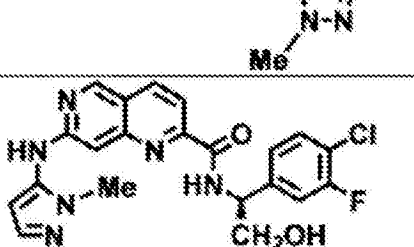
[0112] 如果在图示结构和结构的命名之间存在偏差,则应给予图示结构更多信任。另外,如果结构或者结构的一部分的立体化学没有用例如粗线或者虚线示出,则应将所述结构或者结构的一部分解释为涵盖它的所有立体异构体。本文使用以下编号系统。

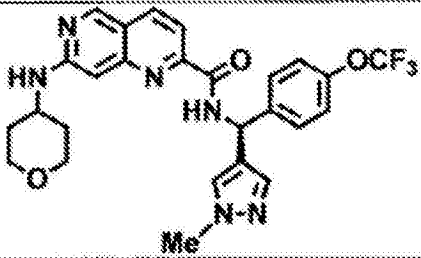
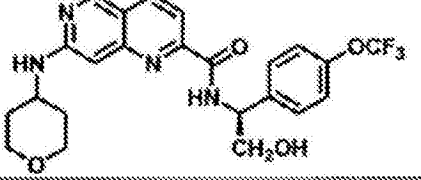
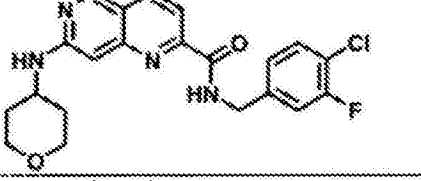
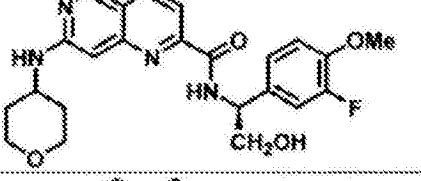
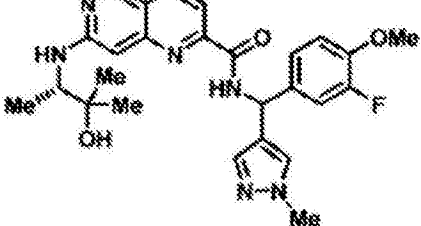
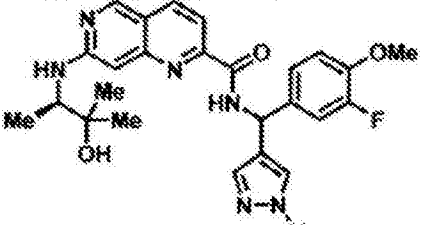
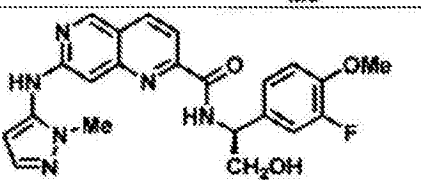
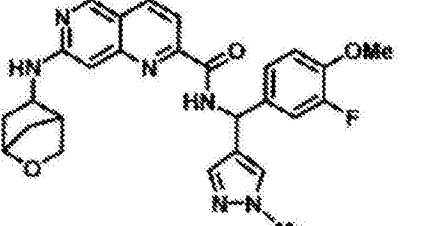


[0114] 表I描绘在本发明权利要求书的范围内的示例性萘啶。

表 I			
化合物 编号	结构	保留时间 (条件)	质谱
[0115] I-1		9.26 (G)	435.2

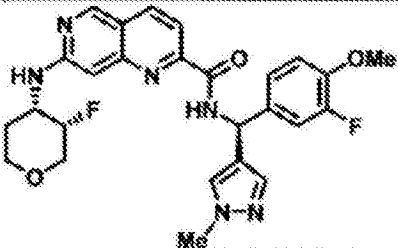
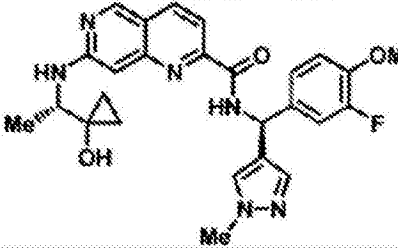
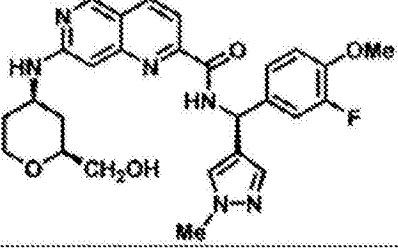
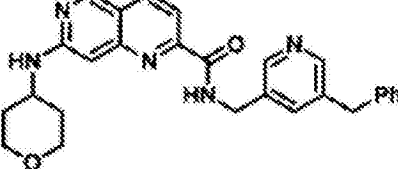
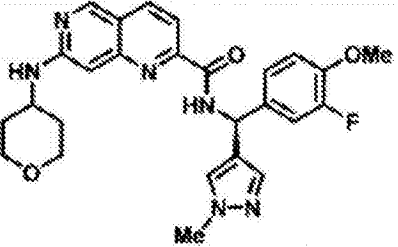
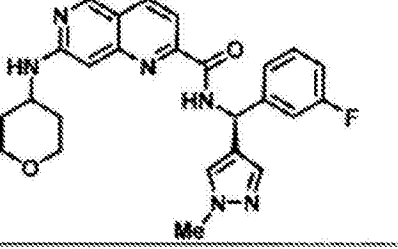
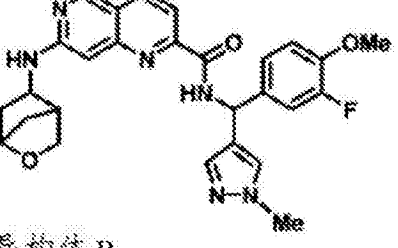
[0116]

I-2		3.77 (E)	490.1
I-3		4.33 (E)	467.13
I-4		4.59 (E)	495.1
I-5		10.51 (G)	445.1
I-6		4.71 (E)	439.1
I-7		4.52 (E)	491.0
I-8		4.22 (E)	441.0

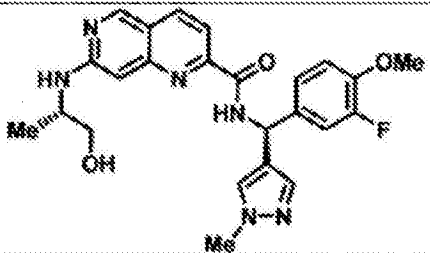
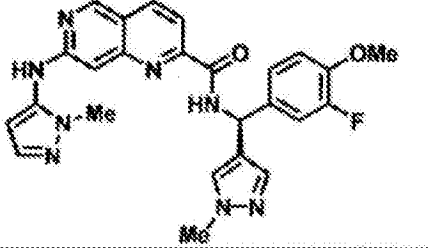
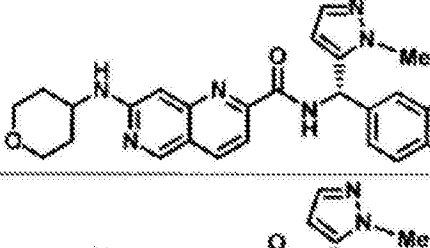
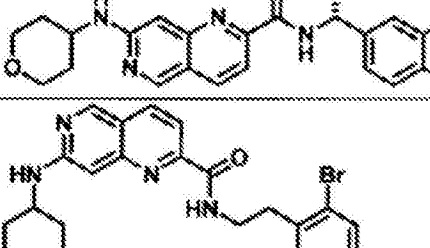
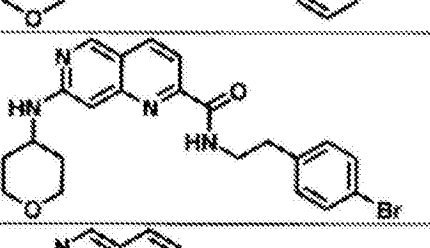
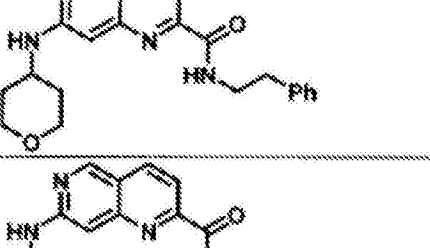
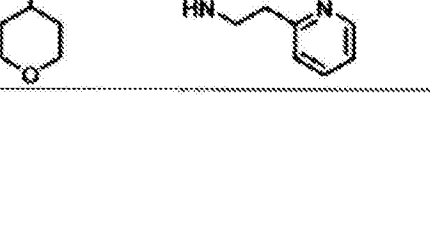
I-9		4.76 (E)	527.11
I-10		4.45 (E)	477.1
I-11		4.70 (E)	415.0
I-12		8.52 (E)	441.2
I-13		9.92 (G)	493.2
I-14		9.86 (G)	493.2
I-15		3.79 (E)	437.1
I-16	 异构体 A	10.10 (G)	503.2

[0117]

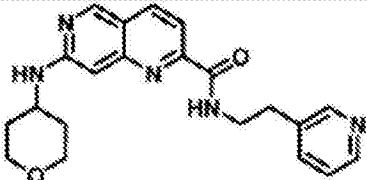
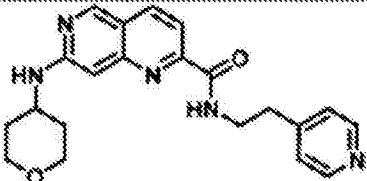
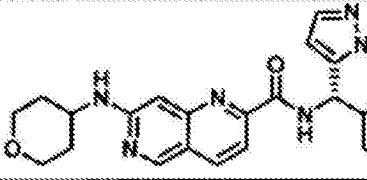
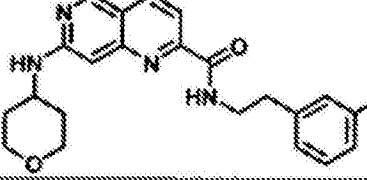
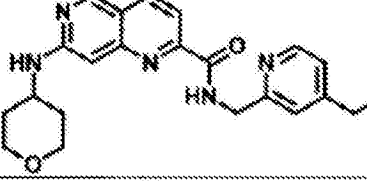
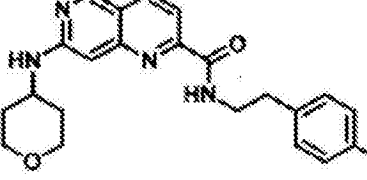
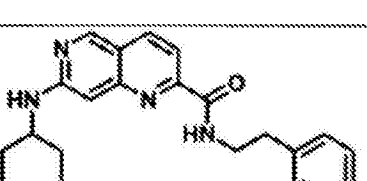
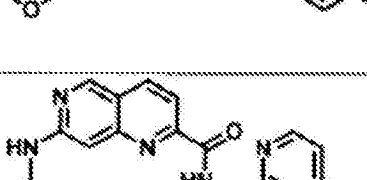
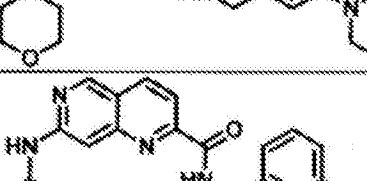
[0118]

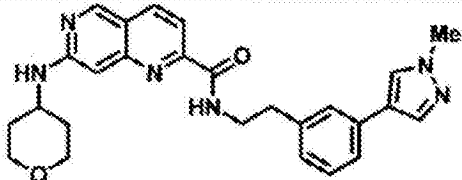
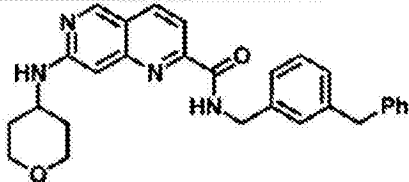
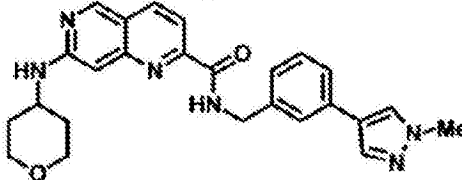
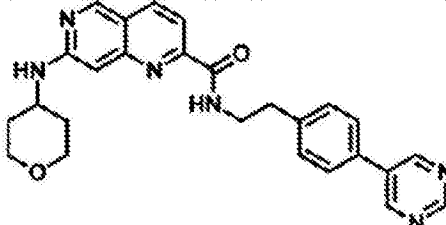
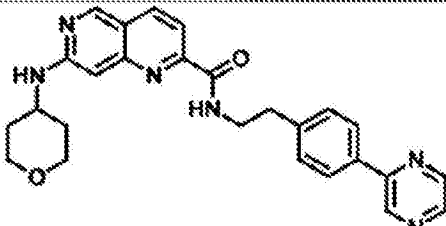
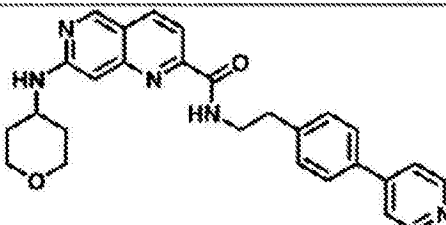
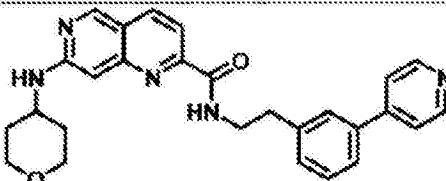
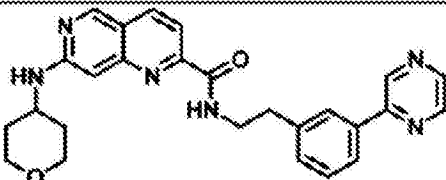
I-17		10.69 (G)	509.2
I-18		6.12 (G)	491.2
I-19		5.46 (G)	521.2
I-20		3.58 (E)	454.2
I-21		9.97 (G)	491.0
I-22		10.21 (G)	461.2
I-23	 异构体 B		

[0119]

I-24		8.97 (G)	465.2
I-25		4.14 (E)	487
I-26		5.41 (E)	502.3
I-27		5.27 (M)	491.2
I-28		4.70 (E)	455.1
I-29		4.75 (E)	455.1
I-30		4.33 (E)	377.2
I-31		2.81 (E)	378.2

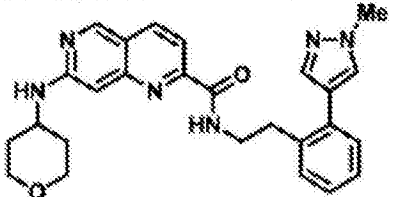
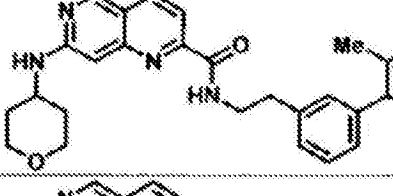
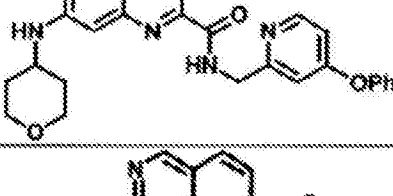
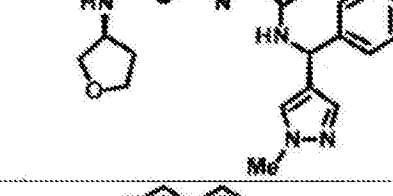
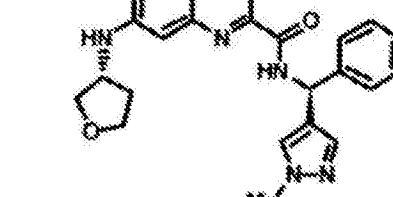
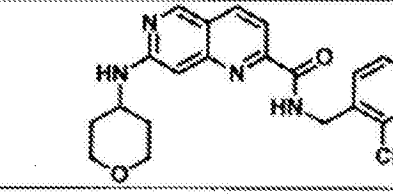
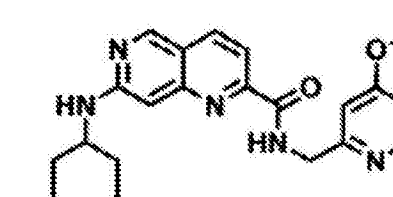
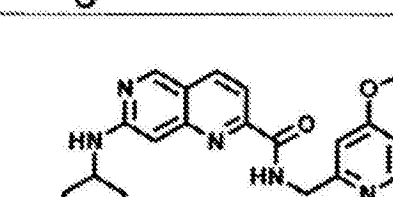
[0120]

I-32		2.80 (E)	378.2
I-33		2.80 (E)	378.2
I-34		5.87 (M)	495.3
I-35		4.72 (E)	455.1 457.1
I-36		3.49 (E)	454.2
I-37		4.12 (E)	457.2
I-38		3.49 (E)	468.2
I-39			462.2
I-40		3.45 (E)	454.2

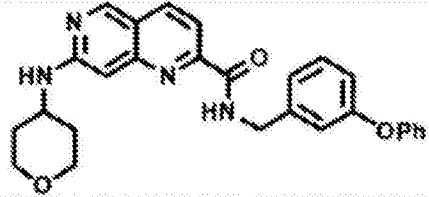
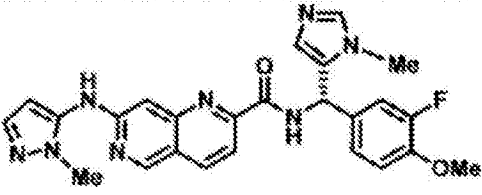
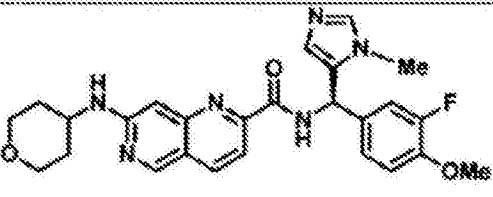
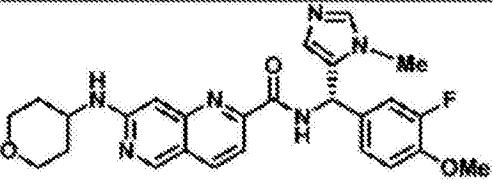
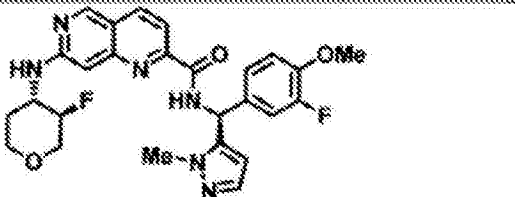
I-41		4.13 (E)	457.2
I-42		5.18 (E)	453.2
I-43		4.05 (E)	443.2
I-44		3.99 (E)	455.2
I-45		4.10 (E)	455.2
I-46		3.40 (E)	454.2
I-47		3.44 (E)	454.2
I-48		4.08 (E)	455.2

[0121]

[0122]

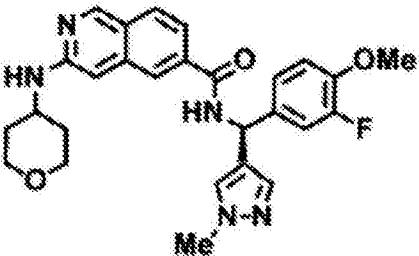
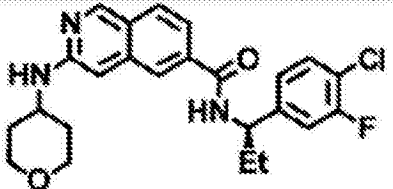
I-49		4.20 (E)	451.2
I-50		3.54 (E)	468.2
I-51		3.63 (E)	456.2
I-52 ¹		9.82 (G)	477.2
I-53 ¹		9.77 (G)	477.2
I-54		3.49 (E)	454.2
I-55		3.03 (E)	470.2
I-56		3.08 (E)	455.2

[0123]

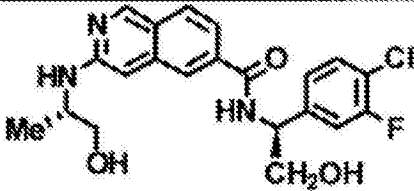
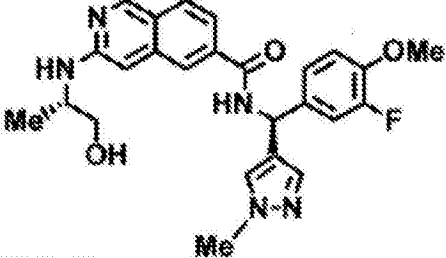
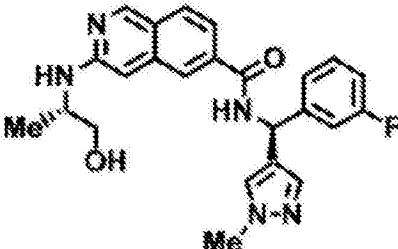
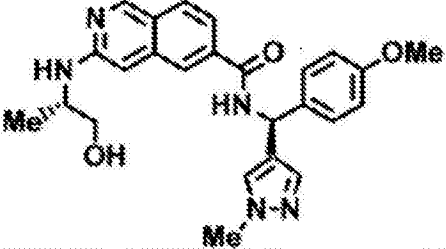
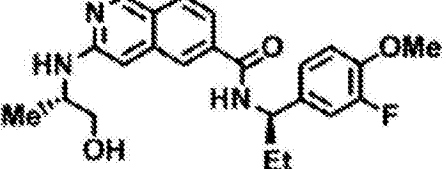
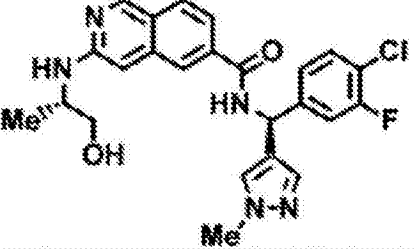
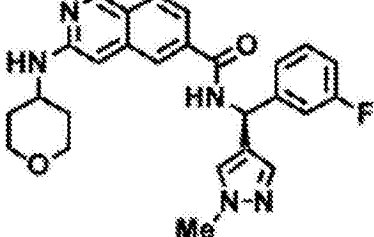
I-57		4.48 (E)	455.2
I-58		N/A	
I-59		N/A	
I-60		N/A	
I-61			509.3
1. 非对映异构体-立体化学任意指定			

[0124] 表II描绘在本发明权利要求书的范围内的异喹啉的实例。

[0125]

表 II			
II-1		3.69 (E)	490.2
II-2		3.74 (E)	442.1

[0126]

II-3		3.62 (E)	418.1 420.1
II-4		N/A	N/A
II-5		3.59 (E)	434.4
II-6		3.50 (E)	445.5 14
II-7		2.68 (H)	412.2
II-8		2.67 (H)	468.1 470.1
II-9		3.76 (E)	460.1

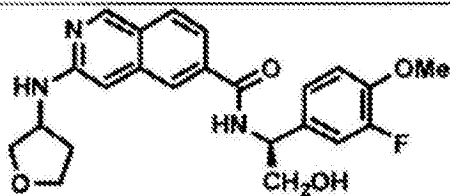
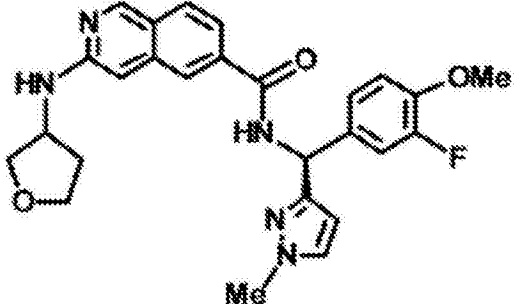
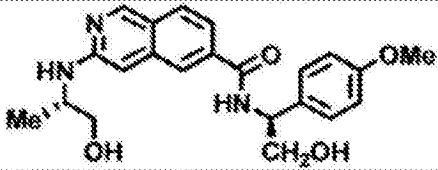
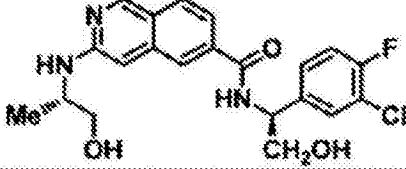
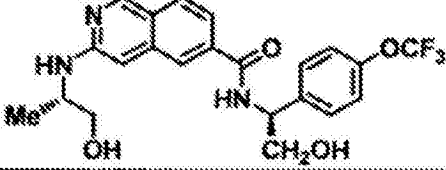
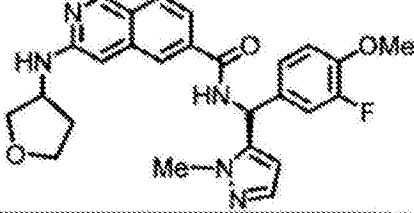
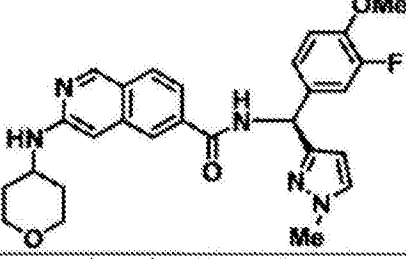
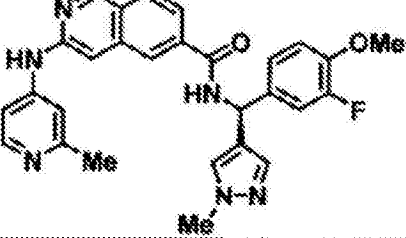
[0127]

II-10		3.67 (G)	472.1
II-11		4.06 (G)	494.1 496.1
II-12		3.79 (E)	444.0 446.0
II-13		4.79 (E)	438.0
II-14		4.04 (E)	440.0
II-15		4.33 (E)	490.0
II-16		3.98 (E)	486.1
II-17		4.64 (M)	440.2

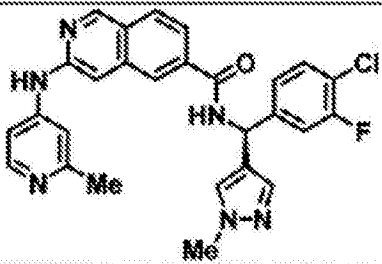
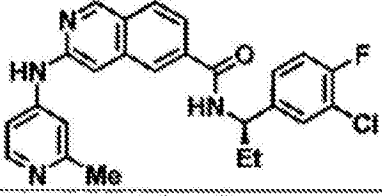
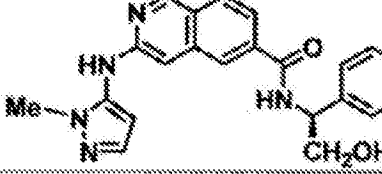
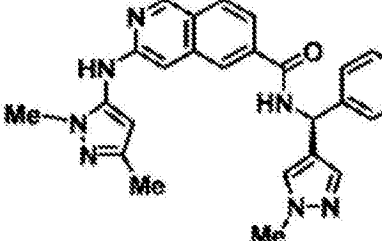
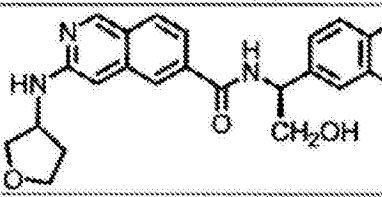
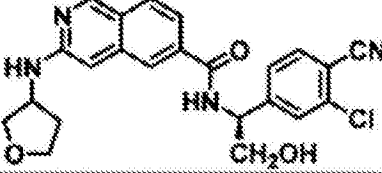
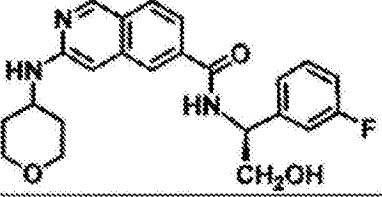
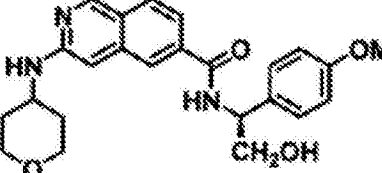
[0128]

II-18		4.16 (L)	414.2
II-19		4.77 (E)	438.0
II-20		4.45 (M)	396.2
II-21		4.28 (M)	408.2
II-22		4.29 (M)	384.3
II-23		5.17 (M)	393.3
II-24		3.67 (M)	464.1
II-25		6.33 (K)	405.2

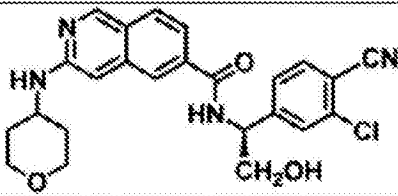
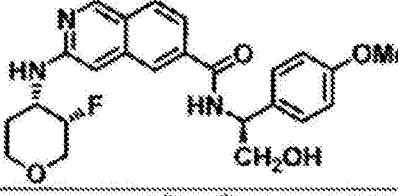
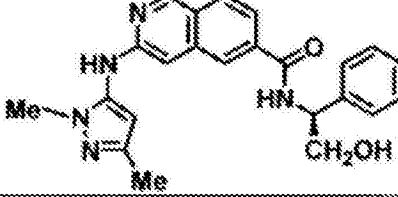
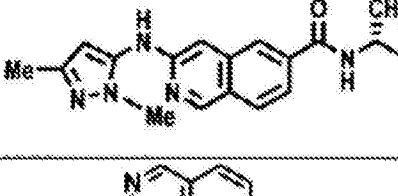
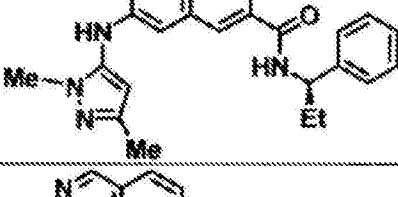
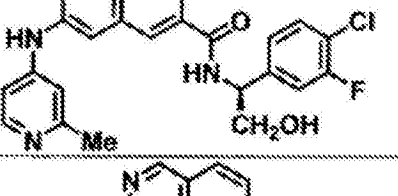
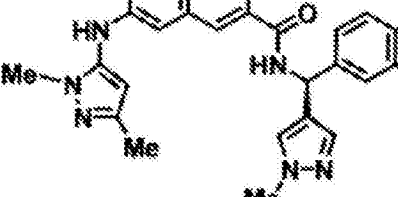
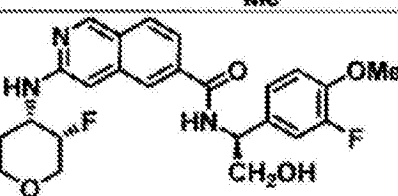
[0129]

II-26		4.41 (M)	426.3
II-27		5.02 (M)	476.2
II-28		4.10 (M)	396.3
II-29		4.74 (M)	418.1
II-30		5.12 (M)	450.7
II-31		1.94 (N)	476.2
II-32		N/A	490.4
II-33		3.77 (E)	497.2

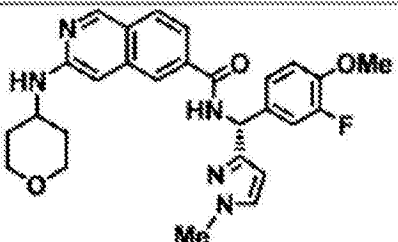
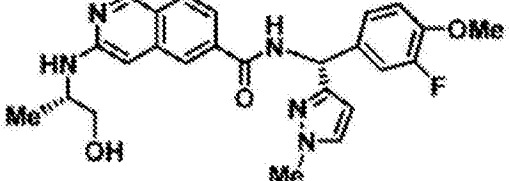
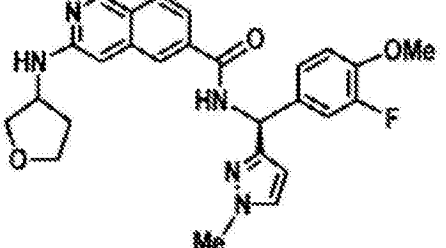
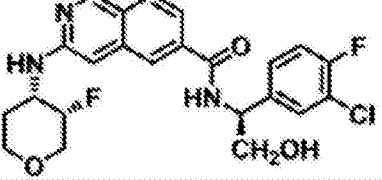
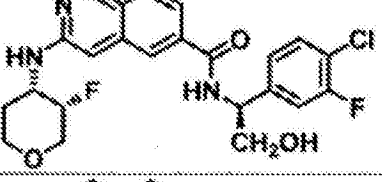
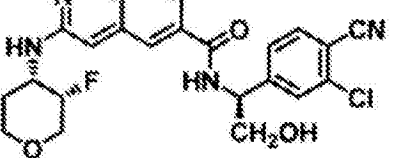
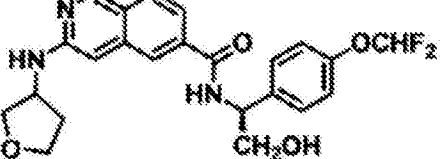
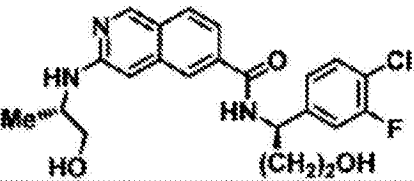
[0130]

II-34		4.06 (E)	501.1
II-35		4.42 (E)	449.1
II-36		N/A	436.1 1
II-37		3.88 (E)	500.2
II-38		4.96 (M)	430.1
II-39		4.65 (M)	437.2
II-40		4.64 (M)	410.3
II-41		4.43 (M)	422.2

[0131]

II-42		4.79 (M)	451.3
II-43		4.50 (M)	440.2
II-44		N/A	450.2
II-45		3.95 (E)	454.1
II-46		4.61 (E)	451.9 24
II-47		N/A	451.1
II-48		4.21 (E)	504.1
II-49		4.61 (M)	458.3

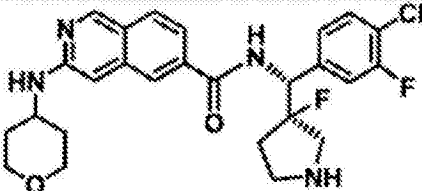
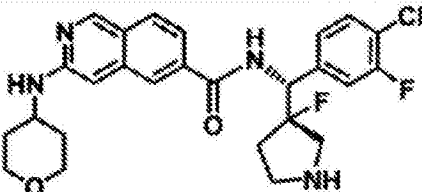
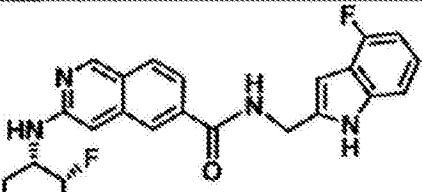
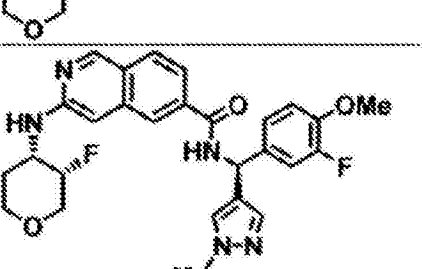
[0132]

II-50		4.86 (K)	490.2
II-51		4.86 (K)	464.1
II-52		N/A	476.2
II-53			
II-54			
II-55		N/A	469.3
II-56			444.2
II-57			432

[0133]

II-58		N/A	432.2
II-59		N/A	519.2
II-60		N/A	432
II-61		N/A	458.33
II-62		N/A	N/A
II-63		N/A	547.3
II-64		N/A	471.2

[0134]

II-65		N/A	501.2
II-66		N/A	501.2
II-67		N/A	437.2
II-68		N/A	508.3

[0135] 本发明化合物可通过在下面示出和描述的说明性合成反应方案中所示的多种方法制备。在制备这些化合物中使用的起始物质和试剂通常可得自商业供应商如Sigma Aldrich Chemical Co., 或者通过本领域技术人员已知的方法制备。通常可应用的合成操作已经描述在论文中, 这些论文阐述在诸如以下的参考文献中: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons; New York, 第1-21卷; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 第2版Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost和I. Fleming (编辑) 第1-9卷Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky和C.W. Rees (编辑) Pergamon, Oxford 1984, 第1-9卷; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky和C.W. Rees (编辑) Pergamon, Oxford 1996, 第1-11卷; 和Organic Reactions, Wiley & Sons; New York, 1991, 第1-40卷。以下合成反应方案仅说明可合成本发明化合物的一些方法, 并且可作出对这些合成反应方案的各种改变并将向已经参阅了本文中所含公开内容的本领域技术人员暗示。

[0136] 可将合成反应方案的起始物质和中间体使用常规技术分离和纯化, 如果需要的话。本领域技术人员将应用最有可能实现所需分离的技术。通常所述分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱。色谱可涉及任何数目的方法, 包括例如手性、反相和正相色谱; 尺寸排阻色谱; 离子交换色谱; 高压、中压和低压液相色谱方法和装置; 超临界流体色谱; 小规模分析性色谱; 模拟移动床 (SMB) 和制备性薄层或厚层色谱; 以及小规模薄层和快速色谱技术。这种物质可使用常规手段 (包括物理常数和光谱数据) 表征。

[0137] 除非相反指明,否则本文所述的反应优选在惰性气氛下,在大气压,在约-78℃至约150℃,更优选约0℃至约125℃,并且最优选和便利地在约室温(或者环境温度),例如,约20℃的反应温度范围进行。

[0138] 可通过本领域技术人员熟知的方法,例如通过色谱和/或分步结晶,基于非对映异构体的物理化学差异,将非对映异构体的混合物分离为其单独的非对映异构体。对映异构体可如下分离:通过使对映异构体的混合物与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,如手性醇或Mosher酰氯(Mosher's acid chloride))反应,将对映异构体的混合物转化为非对映异构体的混合物,分离非对映异构体,然后将单独的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。对映异构体也可使用手性HPLC柱来分离。

[0139] 单一的立体异构体,例如基本上不含其立体异构体的对映异构体,可如下得到:通过诸如形成非对映异构体那样的方法,使用光学活性拆分试剂来拆分外消旋混合物(Eliel, E.和Wilens, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., J. Chromatogr., 1975 113 (3): 283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法来分离和离析,所述方法包括(1)与手性化合物形成离子性非对映异构的盐,然后通过分级结晶或其它方法来分离,(2)通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂如手性醇或者Mosher酰氯)反应而将对映异构混合物转化成非对映异构化合物,分离非对映异构体并将单个非对映异构体转化(例如,水解)成相应的纯对映异构体,和(3)在手性条件下对基本上纯的或富集的立体异构体进行直接分离(参见例如, Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1993)。

[0140] 在方法(1)的情况下,非对映异构的盐可如下形成:使对映异构体纯的手性碱如马钱子碱(brucine)、奎宁、麻黄碱、番木鳖碱(strychnine)、 α -甲基- β -苯基乙胺(安非他命(amphetamine))等与带有酸性官能团(如羧酸和磺酸)的不对称化合物反应。可通过分级结晶或离子色谱来促使非对映异构的盐分离。对于分离氨基化合物的光学异构体而言,手性羧酸或磺酸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸的加入可引起非对映异构的盐的形成。

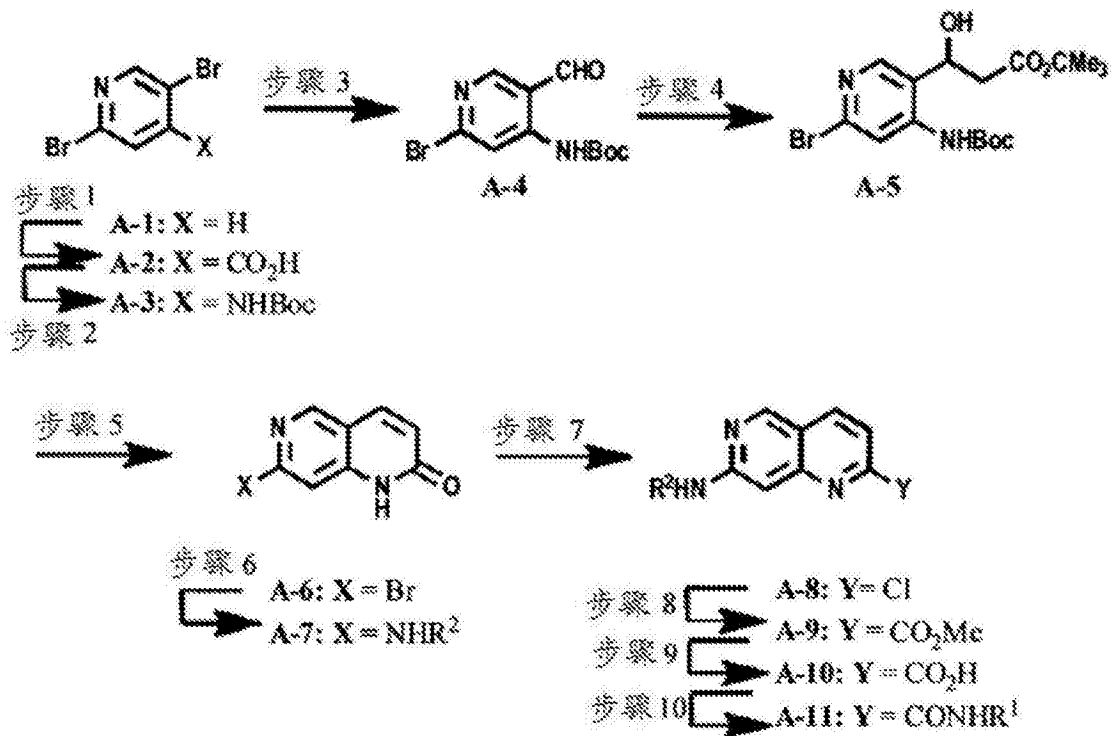
[0141] 可选地,通过方法(2),使待拆分的底物与手性化合物的一种对映异构体反应,形成一对非对映异构体(E. Eliel和S. Wilens Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第322页)。非对映异构的化合物可如下形成:使不对称的化合物与对映异构体纯的手性衍生试剂如薄荷基衍生物反应,接着分离非对映异构体,然后水解,得到纯的或富集的对映异构体。确定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物手性酯,如在碱的存在下制备薄荷基酯例如(-)氯甲酸薄荷基酯,或Mosher酯、乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基酯(Jacob III. J. Org. Chem., 1982 47: 416),然后就两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体的存在而分析¹H NMR光谱。阻转异构化合物的稳定非对映异构体可通过正相和反相色谱按照分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(W096/15111)来分离和离析。通过方法(3),两种对映异构体的外消旋混合物可通过使用手性固定相的色谱来分离("Chiral Liquid Chromatography" 1989 W. J. Lough编辑, Chapman和Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., 1990 513: 375-378)。富集的或纯化的对映异构体可通过用于辨别带有不对称碳原子的其它手性分子的方法(如旋光性或圆二色性)来辨别。

[0142] 在以下方案中的一些化合物用广义取代基示出;然而,本领域技术人员将立即认

识到,可改变R基团的性质以得到本发明涵盖的各种化合物。而且,反应条件是示例性的并且替代条件是熟知的。在以下实施例中的反应顺序不意味着限制权利要求书所阐述的本发明范围。

[0143] 方案A

[0144]

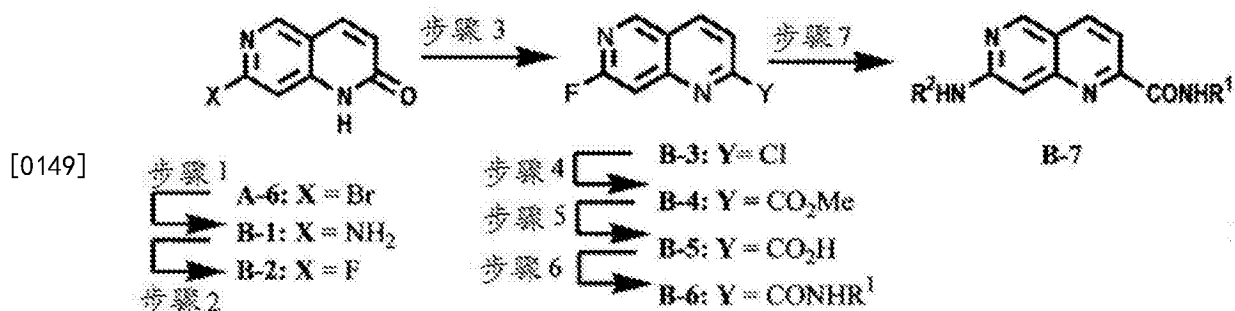


[0145] (1) LDA, CO₂, THF, -80 °C; (2) DPPA, TEA, t-BuOH, 80 °C; (3) (i) 1) n-BuLi, THF (ii) DMF, -78 °C; (4) 2.0当量t-BuAc, 2.1当量LDA, Et₂O/THF, -60 °C; (5) HCl, 水/二噁烷, 回流, 过夜; (6) R²-NH₂, Pd(OAc)₂, Xantphos, LiHMDS, THF, 回流, 2h; (7) POCl₃, 100 °C; (8) Pd(dppf)Cl₂, TEA, MeOH, CO, 20atm; (9) 1当量LiOH, THF/H₂O; (10) 1.1NHR¹, 4当量DIPEA, 1.5当量HATU, DMF

[0146] 7-溴-1H-[1,6]萘啶-2-酮(A-6)可通过2,5-二溴-吡啶的两步骤胺化来制备。金属化和所得有机锂中间体用CO₂淬灭而得到A-2。用叔丁醇中的叠氮磷酸二苯酯使A-2转化至相应的酰基叠氮化物以及随后的柯提斯(Curtius)重排而得到(2,5-二溴-吡啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯A-3。通过金属化对A-3的甲酰化以及用DMF淬灭而得到A-4,其用乙酸叔丁盐的锂盐处理以提供A-5。将A-5暴露于含水酸,结果使胺脱保护以及分子内环化和脱水,从而提供A-6。

[0147] 钯-催化下用胺替换溴化物而得到A-7。所需甲酰胺通过如下进行精制:使内酰胺氯化,随后在MeOH中经受钯-催化的羰基化,这得到相应的酯,使该酯水解成相应的酸A-10,所述酸利用被开发用于肽合成的酰胺化方法而转化成酰胺。本文所述的化合物(其中R²为四氢吡喃-4-基)通过方案A中的操作来制备。

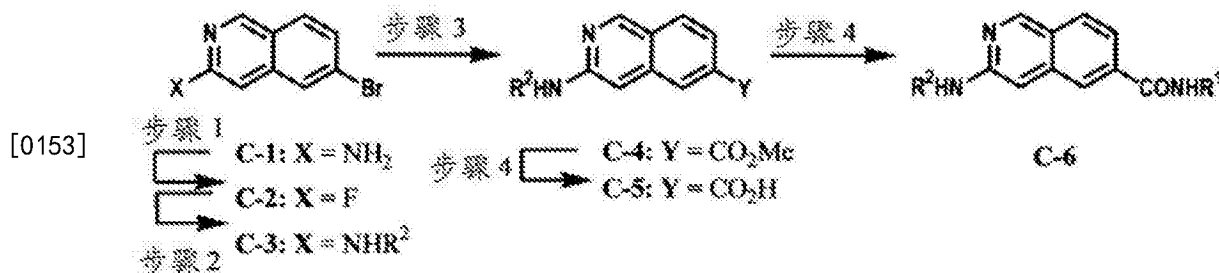
[0148] 方案B



[0150] (1) NH₃, H₂O, Cu, 120 °C, 过夜; (2) NO • BF₄, BMIM • BF₄; (3) POCl₃, 100 °C; (4) Pd (dppf) Cl₂, TEA, MeOH, CO, 20 atm; (5) 1当量 LiOH, THF/水; (6) 1.1 NHR², 4当量 DIPEA, 1.5当量 HATU, DMF; (7) NHR², DIPEA, NMP

[0151] 在用胺替换溴化物无效的情况下,将溴化物转化成相应的氟化物B-2,与方案A中描述的顺序类似地将该氟化物转化成甲酰胺。用必需胺替换氟化物而提供所需胺B-7。参考实施例包括在本发明的范围内的一些胺的制备。获自商业来源的其它胺包括:(3S)-3-氨基-2-甲基-丁醇(CASRN 74608-26-7)、3-氨基-2-甲基-丁醇(CASRN 6291-17-4)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(CASRN 3524-32-1)、2-甲基-吡啶-4-胺(CASRN 18437-58-6)、1-甲基-1H-吡唑-5-胺(CASRN 1192-21-8)、四氢-3-咪唑胺(CASRN 88675-24-5)、(3S)-四氢-3-咪唑胺(CASRN 104530-79-2)、(3R)-四氢-3-咪唑胺(CASRN 111769-26-7)和3-氟-1-丙胺(CASRN 462-41-9)。

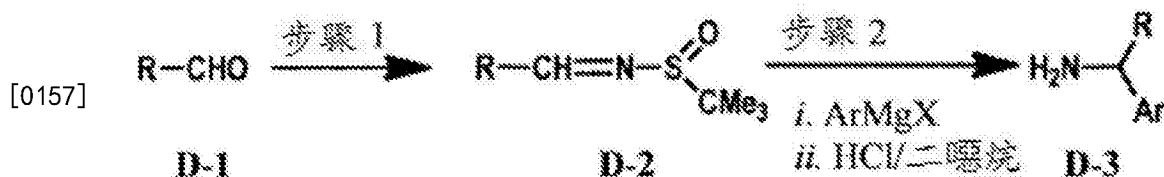
[0152] 方案C



[0154] 可如方案C中描绘那样制备本发明所涵盖的异喹啉。将3-氨基-6-溴-异喹啉转化成6-溴-3-氟-异喹啉,后者经受通过胺对氟的替换,从而提供C-3。用必需胺对酯进行羧甲基化、皂化以及缩合,提供所需异喹啉羧酰胺。

[0155] 可如方案D中所述那样制备必需胺,其中芳基-杂芳基胺(D-3;R=杂芳基)可通过步骤1至2来制备。在中间体亚磺酰胺水解后,向N-叔丁基亚磺酰基胺(D-2)添加芳基格利雅试剂或芳基锂试剂,从而提供胺(C-3)。手性胺通过向手性亚磺酰胺添加芳基格利雅或锂来制备(D.A.Cogan等人,Tetrahedron 1999 55:8883-8904)。亚磺酰基胺D-2转而得自大量醛,该醛可容易制备或购得。

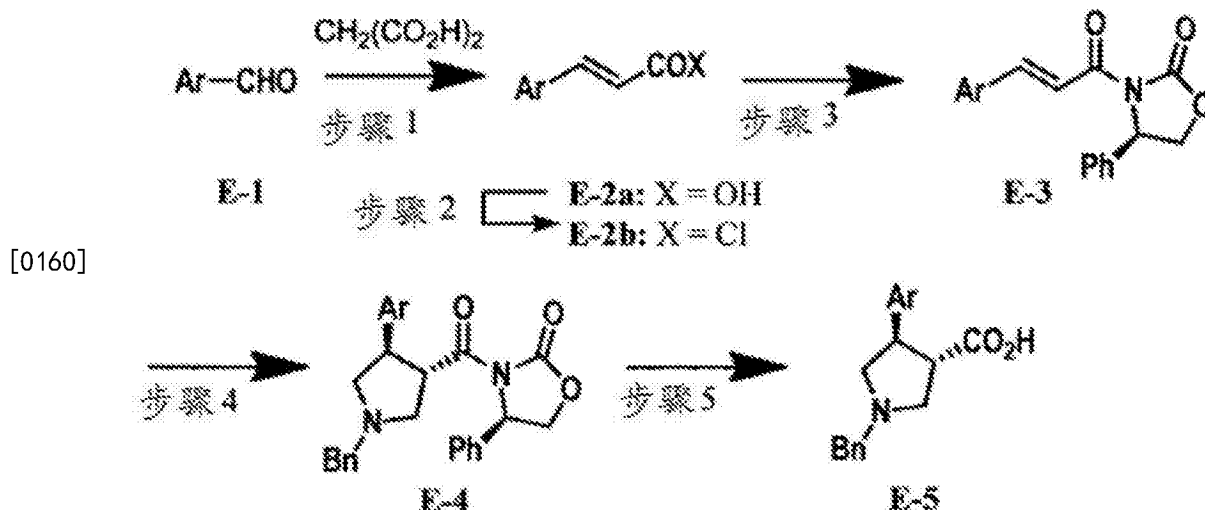
[0156] 方案D



[0158] 4-芳基-1-苄基-吡咯啉-3-羧酸由容易可得的经取代的苯甲醛E-1通过用丙二酸

进行诺文葛耳 (Knoevenagel) 缩合以提供经取代的丙烯酸来制备。用 (R)-4-苯基噁唑烷-2-酮缩合相应的酰基氯添入手性助剂, 这在 1,3-偶极加成偶氮甲碱亚甲基化物后提供手性 E-4。对酰胺水解而提供羧酸, 该羧酸可转化成异氰酸酯, 用胺缩合以及脱保护, 从而提供在本发明范围内的化合物。

[0159] 方案E



[0161] 上文所述的方案提供了一般操作, 其已经用于本发明中涵盖的化合物。下面的实施例含有额外的细节, 其可用于引入在具体化合物中发现的各种结构特征。

[0162] 生物活性

[0163] 式I的化合物的ERK活性的测定可通过许多直接和间接检测方法进行。测定了本文所述的某些示例性化合物的ERK抑制活性 (实施例18)。ERK结合活性的范围为小于1nM (纳摩尔) 至约10μM (微摩尔)。通过测定P90RSK的磷酸化, 基于细胞的功能测定 (实施例20) 用于测定ERK抑制剂对于下游信号的影响。

[0164] 式I示例性的化合物的细胞毒性的或抑制细胞生长的活性通过以下方法测量: 在细胞培养基中建立增殖性哺乳动物肿瘤细胞系, 添加式I化合物, 将细胞培养约6小时至约5天; 并测量细胞生存 (实施例19)。基于细胞的体外测定用于测量生存, 即, 增殖 (IC₅₀)、细胞毒性 (EC₅₀)。

[0165] 剂量和施用

[0166] 本发明提供药物组合物或药剂, 其含有本发明化合物和至少一种在治疗上惰性的载体、稀释剂或者赋形剂, 以及提供使用本发明化合物制备这种组合物和药剂的方法。在一个实例中, 通过混合, 在环境温度和适当的pH下可将具有希望纯度的式I化合物与生理学上可接受的载体 (即, 在所用剂量和浓度对接受者无毒的载体) 一起配制成剂型。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物浓度, 但是通常为约3至约8。在一个实例中, 将式I化合物配制成在pH 5的乙酸盐缓冲液中。在另一实施方案中, 式I化合物为无菌的。化合物可例如作为固体或者无定形组合物, 作为冻干制剂或者作为水溶液贮存。

[0167] 组合物以与良好医药实践一致的方式配制、计量以及施用。在这种背景下考虑的因素包括治疗的具体病症、病症的严重性、治疗的具体患者、个体患者的临床症状、病症的原因、药物的递送位点、施用方法、施用的时间安排, 和医疗从业者已知的其它因素。施用的化合物的“有效量”将由这些考虑支配, 并且是抑制ERK活性所需的最小量。典型地, 这种量

可低于对正常细胞或者患者整体有毒的量。

[0168] 取决于用于施用药物的方法,用于应用的药物组合物(或制剂)可按多种方式包装。一般地,用于分配的物品包括容器,容器内存放有适当形式的药物制剂。合适的容器是本领域技术人员熟知的,并且包括以下物质,如瓶(塑料的和玻璃的)、小袋(sachet)、安瓿、塑料袋、金属圆筒等。容器还可包括防止不慎重取得包装中的内含物的防干扰装置(tamper-proof assemblage)。此外,在容器上具有描述容器中的内含物的标签。所述标签还可包括适当的注意事项。

[0169] 可制备缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有式I化合物的固态疏水性聚合物的半渗透性基质,其中基质以成形的物品形式(例如薄膜或微胶囊)存在。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯、L-谷氨酸和L-谷氨酸 γ -乙酯的共聚物、非降解性乙烯-乙酸乙烯酯、降解性乳酸-羟乙酸共聚物如LUPRON DEPOT™(由乳酸-羟乙酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0170] 治疗人患者的剂量可在约0.1mg至约1000mg式I化合物范围内。典型剂量可为约1mg至约300mg化合物。可将剂量每天施用一次(QD),每天施用两次(BID)或更频繁的施用,取决于药代动力学和药效学性质,包括具体化合物的吸收、分布、代谢和排泄。此外,毒性因素可能影响剂量和施用方案。当口服施用时,对于给定的一段时间,所述丸剂、胶囊或片剂可每天一次或以更低频率吞服。可将所述方案重复多个治疗周期。

[0171] 本发明化合物可通过任何适合的手段施用,包括口服、局部(包括经颊和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、真皮内、鞘内、硬膜外和鼻内,以及如果希望的话,用于局部处理、病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内,或者皮下施用。

[0172] 本发明化合物可以以任何适宜的给药形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以含有药物制备中的常规组分,例如,稀释剂、载体、PH调节剂、甜味剂、填充剂和其它活性剂。

[0173] 典型制剂通过混合本发明化合物和载体或赋形剂而制备。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,详细描述于例如Ansel,H.C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams & Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams & Wilkins,2000;和Rowe,R.C.,Handbook of Pharmaceutical Excipients,Chicago,Pharmaceutical Press,2005。所述制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂、稀释剂和其它已知添加剂,以提供药物(即,本发明化合物或其药物组合物)的精美外观或有助于药物产品(即,药品)的制造。

[0174] 对于口服施用,可将含有各种赋形剂如柠檬酸的片剂与各种崩解剂如淀粉、海藻酸和某些复合硅酸盐和与粘合剂如蔗糖、明胶和阿拉伯树胶一起使用。另外,润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石经常用于制片用途。类似类型的固体组合物也可用在软和硬的填充明胶胶囊剂中。因此,优选材料包括乳糖(lactose)或者乳糖(milk sugar)和高分子量

聚乙二醇。当希望水混悬剂或者酞剂用于口服施用时,可将其中的活性化合物与以下物质组合:各种增甜剂或者矫味剂、着色物质或者染料,以及如果希望的话,乳化剂或者助悬剂,以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油,或者其组合。

[0175] 适合的口服剂型的实例是片剂,其含有约25mg、50mg、100mg、250mg或者500mg本发明化合物,以及约90-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲纤维素钠、约5-30mg聚乙烯基吡咯烷酮(PVP) K30,和约1-10mg硬脂酸镁。首先将粉末成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。可将所得组合物干燥,粒化,与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。气溶胶制剂的实例可通过如下制备:溶解本发明化合物例如5-400mg于适合的缓冲液溶液例如磷酸盐缓冲液中,如果需要的话加入张力调节剂例如盐(诸如氯化钠)。可例如使用0.2微米滤器将溶液过滤,以除去杂质和污染物。

[0176] 在一个实施方案中,药物组合物也包括至少一种另外的抗增殖剂。

[0177] 因此,一个实施方案包括药物组合物,其包含式I化合物,或者其立体异构体、互变异构体或者药学上可接受的盐。另一实施方案包括药物组合物,其包含式I化合物,或者其立体异构体、互变异构体或者药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

[0178] 本发明还提供了兽用组合物(veterinary composition),由此其含有上文定义的至少一种活性成分以及兽用载体。兽用载体是用于施用所述组合物目的的物质,并可为固态、液态或气态物质,这些物质在兽医领域要么是惰性的要么是可接受的,并且与活性成分相容。这些兽用组合物可经肠胃外、口服或经任何其它期望的途径施用。

[0179] 组合疗法

[0180] 式I化合物可单独使用或者与其它治疗药物联用,用于治疗本文所述的疾病或者病症,例如过度增殖性病症(例如,癌症)。在某些实施方案中,将式I化合物与具有过度增殖性或者可用于治疗过度增殖性病症(例如,癌症)的第二化合物一起组合在药物组合制剂中,或者组合在给药方案中作为组合疗法。药物组合制剂或者给药方案的第二化合物优选对式I化合物具有补充活性,使得它们不会不利地彼此影响。组合疗法可提供“协同作用”和证实“协同性”,即,活性成分一起使用时实现的效果大于单独使用化合物得到的效果的总和。

[0181] 组合疗法可作为同时或者连续方案施用。当连续施用时,所述组合可在两次或者更多次施用中施用。组合的施用包括使用单独的制剂或者单一药物制剂共施用,和以任一次序的连续给药,其中优选地,存在两种(或者全部)活性剂同时发挥生物活性的时段。

[0182] 对于任何上述共施用的药物而言,适合的剂量是目前使用的那些剂量,并且由于新识别的药物和其它化学治疗剂或者治疗的组合作用(协同作用)而可降低。

[0183] 因此,根据本发明的组合疗法包括使用至少一种式I化合物,或者其立体异构体、几何异构体、互变异构体,或者药学上可接受的盐,以及使用至少一种其它癌症治疗方法。将选择一种或多种式I化合物和其它药物活性化学治疗剂的量和相对给药时间,以实现希望的组合治疗效果。

[0184] 制品

[0185] 在本发明的另一实施方案中,其提供了含有用于治疗上文描述的疾病和病症的物质的制品和“试剂盒”。在一个实施方案中,所述试剂盒包含容器,所述容器包含式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。所述试剂盒还可包含附在容器上或容

器中的标签或包装说明书。术语“包装说明书”用于是指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书,其含有关于适应症、用法、剂量、给药、禁忌症和/或注意事项的信息,这些信息涉及所述治疗产品的使用。合适的容器包括,例如,瓶、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由多种材料(如玻璃或塑料)形成。容器可装有有效治疗所述病症的式I的化合物或其制剂,并可具有无菌入口(例如,容器可为静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。在组合物中至少一种活性药物是式I的化合物。可选地或此外,所述制品还可包含第二种容器,所述容器包含药用稀释剂,如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲生理盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。试剂盒还可包括从商业和使用者角度看是期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、滤器、针头和注射器。

[0186] 在另一个实施方案中,试剂盒适于递送固态口服形式的式I的化合物,如片剂或胶囊剂。这样的试剂盒可包括多个单位剂量。此类试剂盒的一个实例是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中是熟知的,并且广泛用于包装药物单位剂量形式。

[0187] 根据一个实施方案,试剂盒可包含(a)在其中含有式I的化合物的第一容器;以及任选的(b)在其中含有第二种药物制剂的第二容器,其中所述第二种药物制剂包含具有抗过度增殖活性的第二种化合物。可选地或此外,所述试剂盒还可包含第三容器,其包含药学上可接受的缓冲液,如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲生理盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。其还可包括从商用和使用者角度来看是期望的其它物质,包括其它缓冲液、稀释剂、滤器、针头和注射器。

[0188] 以下实施例说明在本发明范围内的化合物的制备和生物评价。提供后面的这些实施例和制备,以使本领域技术人员更清楚地理解 and 实践本发明。它们不应被视为限制本发明范围,而仅应视为其实例和代表。下面的参考实施例说明制备组装本发明所涵盖的ERK抑制剂所需要的胺的操作。

[0189] 下列色谱方法是指表I和II中列举的操作。

[0190] 方法A:实验在Agilent或Shimadzu系统上使用ESI作为电离源、用Xtimate C18 (3 μ m), 30 $\times$ 2.1mm柱以1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.0375% TFA的90%水(溶剂A)和含有0.01875% TFA的10%乙腈(溶剂B)开始,在2分钟内斜升至20%溶剂A和80%溶剂B。

[0191] 方法B:实验在Agilent或Shimadzu系统上使用ESI作为电离源、用Xtimate C18 (3 μ m), 30 $\times$ 2.1mm柱以1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.0375% TFA的100%水(溶剂A)和含有0.01875% TFA的0%乙腈(溶剂B)开始,在2分钟内斜升至40%溶剂A和60%溶剂B。

[0192] 方法C:实验在Agilent或Shimadzu系统上使用ESI作为电离源、用Xtimate C18 (3 μ m), 30 $\times$ 2.1mm柱以1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,从含有0.0375% TFA的100%水(溶剂A)和含有0.01875% TFA的0%乙腈(溶剂B)开始,在2分钟内斜升至70%溶剂A和30%溶剂B。

[0193] 方法D:实验在Agilent 1100HPLC和Agilent MSD质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Agilent ZORBAX SB-C18 100x 3.0mm柱和0.7mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.05% TFA的98%水(溶剂A)和含有0.05% TFA的2%乙腈(溶剂B)开始,在25.5分钟内斜升至2%溶剂A和98%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变2.5分钟。

[0194] 方法E:实验在Agilent 1100HPLC和Agilent MSD质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Agilent ZORBAX SB-C18 30x 2.1mm柱和0.4mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.05% TFA的97%水(溶剂A)和含有0.05% TFA的3%乙腈(溶剂B)开始,在7分钟内斜升至5%溶剂A和95%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变1.5分钟。

[0195] 方法F:实验在Waters Acquity UHPLC和Waters-LCT Premier XE质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Acquity UPLC BEH C18,1.7um,2.1*50mm柱和0.6mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.05% TFA的98%水(溶剂A)和含有0.05% TFA的2%乙腈(溶剂B)开始,在2.5分钟内斜升至2%溶剂A和98%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变0.5分钟。

[0196] 方法G:实验在Waters Acquity UHPLC和Waters-LCT Premier XE质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Acquity UPLC BEH C18,1.7um,2.1*50mm柱和0.6mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.05% TFA的98%水(溶剂A)和含有0.05% TFA的2%乙腈(溶剂B)开始,在17分钟内斜升至2%溶剂A和98%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变1.5分钟。

[0197] 方法H:实验在Waters Acquity UHPLC和Waters-LCT Premier XE质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Acquity UPLC BEH C18,1.7um,2.1*50mm柱和0.6mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.05% TFA的98%水(溶剂A)和含有0.05% TFA的2%乙腈(溶剂B)开始,在7.5分钟斜升至2%溶剂A和98%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变1.0分钟。

[0198] 方法I:实验在Agilent或Shimadzu系统上使用ESI作为电离源、用Xtimate C18 (3μm), 30×2.1mm柱以1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.0375% TFA的70%水(溶剂A)和含有0.01875% TFA的30%乙腈(溶剂B)开始,在2分钟内斜升至10%溶剂A和90%溶剂B。

[0199] 方法J:实验在Agilent或Shimadzu系统上使用ESI作为电离源、用Xtimate C18 (3μm), 30×2.1mm柱以1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.0375% TFA的90%水(溶剂A)和含有0.01875% TFA的10%乙腈(溶剂B)开始,在7分钟内斜升至20%溶剂A和80%溶剂B。

[0200] 方法K:实验在Agilent 1200HPLC和Agilent MSD质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Sunfire C18 4.6x50mm(或Agilent Poroshell 120SB C18 4.6x30mm)柱和1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有0.01% TFA的95%水(溶剂A)和含有0.01% TFA的5%乙腈(溶剂B),在8.0分钟内斜升至5%溶剂A和95%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变2.0分钟。

[0201] 方法L:实验在Agilent 1200HPLC和Agilent MSD质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Xbridge C18 4.6x50mm(或YMC Triart C18 4.6x50mm)柱和1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以具有0.01%氨的95%水(溶剂A)和5%乙腈(溶剂B)开始,在8.0分钟内斜升至5%溶剂A和95%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变2.0分钟

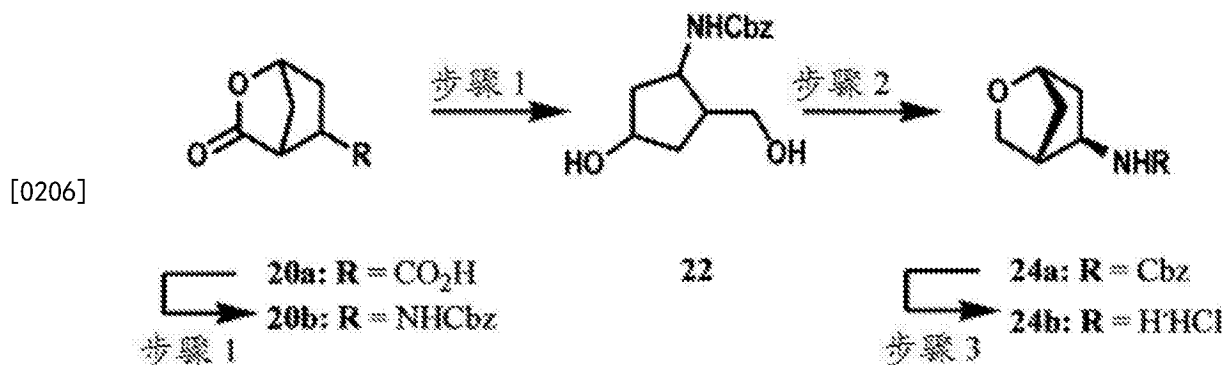
[0202] 方法M:实验在Agilent 1200HPLC和Agilent MSD质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Xbridge C18 4.6x50mm(或YMC Triart C18 4.6x50mm)柱和1.2mL/分钟流速执行。溶剂系统为梯度,以含有10mM碳酸氢铵的95%水(溶剂A)和5%乙腈(溶剂B)开始,在8.0分钟内斜升至5%溶剂A和95%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变2.0分钟。

[0203] 方法N:实验在Agilent 1200HPLC和Agilent MSD质谱仪上使用ESI作为电离源、使用Xbridge C18 4.6x 50mm(或YMC Triart C18 4.6x50mm)柱和1.2mL/分钟流速执行。溶

剂系统为梯度,以含有10mM碳酸氢铵的95%水(溶剂A)和5%乙腈(溶剂B)开始,在1.6分钟斜升至5%溶剂A和95%溶剂B。最终溶剂系统再保持不变2.0分钟。

[0204] 参考实施例1

[0205] 2-氧杂-二环[2.2.1]庚-5-胺盐酸盐



[0207] 步骤1:向3-氧代-2-氧杂-二环[2.2.1]庚烷-5-羧酸(20a,0.50g,3.2mmol)在甲苯(5.0mL)中的溶液加入DPPA(0.97g,3.5mmol)和TEA(384mg,3.80mmol)。将混合物在N₂气氛下在100℃搅拌,然后加入苯甲醇(1.0g,10mmol)。将所得混合物在130℃再搅拌2h。反应用水(1.0mL)淬灭,用EtOAc(300mL)稀释。有机层用盐水洗涤(3x50mL),干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc洗脱来纯化,提供600mg(72%)20b,为白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.39-7.31(m,5H),5.08-5.00(m,3H),3.87(s,1H),2.78(s,1H),2.20(m,1H),2.14(d,J=9Hz,1H),1.97(t,J=20.5Hz,1H),1.71(d,J=14Hz,1H)。

[0208] 步骤2:在0℃向20b(1.0g,3.8mmol)和CaCl₂(0.85g,7.6mmol)在EtOH(50mL)中的溶液加入NaBH₄(0.58g,15mmol)。将混合物在室温搅拌12h。过量试剂用浓HCl分解,并浓缩溶液。残余物用CHCl₃萃取(3x100mL),用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)。浓缩后,粗产物由石油醚重结晶,提供750mg(75%)22,为白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.38-7.31(m,5H),7.25(d,J=13.5Hz,1H),4.99(s,1H),4.53(d,J=4.0Hz,1H),4.48(t,J=10.0Hz,1H),4.09(d,J=4.0Hz,1H),3.73(t,J=15.5Hz,1H),3.44(m,1H),3.30(m,1H),1.99(d,J=7.0Hz,1H),1.80-1.74(m,2H),1.57(t,J=12.5Hz,1H),1.26(s,1H)。

[0209] 步骤3:在0℃向22(100mg,0.380mmol)和吡啶(3.0mL)在甲苯(6.0mL)中的溶液滴加TsCl(290mg,1.52mmol)在甲苯(3.0mL)中的溶液。将混合物升温至室温,搅拌2天。然后,将反应混合物在120℃加热16h。将反应冷却,真空除去溶剂。残余物通过反相Combi-快速色谱用MeCN/H₂O(0.3%NH₄HCO₃)梯度(5至95%MeCN)洗脱来纯化,提供58mg(62%)24a,为白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.37-7.31(m,5H),5.09(s,1H),4.33(s,1H),3.73(d,J=5.5Hz,1H),3.63-3.61(m,2H),3.48(d,J=7.5Hz,1H),2.53(s,1H),2.07-2.04(m,2H),1.72(d,J=10.5Hz,1H),1.61(d,J=11.0Hz,1H),1.42(d,J=14Hz,1H)。

[0210] 步骤4:将24a(0.50g,2.0mmol)和Pd/C(50mg)在MeOH(20mL)中的混合物在氢气气氛下在室温搅拌16h。用1N HCl/甲醇将混合物调节至pH约4。所得混合物通过硅藻土®过滤,并在减压下浓缩滤液,提供300mg(100%)24b,为白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ4.43(s,1H),3.72-3.70(m,2H),3.54(d,J=7.5Hz,1H),3.50-3.48(m,2H),2.76(s,1H),2.20-2.15(m,2H),1.96(d,J=11.0Hz,1H),1.78(d,J=11.0Hz,1H),1.61(d,J=11.0Hz,1H)。

[0211] 参考实施例2

[0212] (S)-1-(1-氨基乙基)环丙醇

[0213] 步骤1:在室温向(S)-2-氨基丙酸乙酯盐酸盐(4.59g,30.0mmol)和 K_2CO_3 (12.4g,90.0mmol)在MeCN中的溶液加入(溴甲基)苯(12.9g,75.0mmol)。将混合物在70℃搅拌14h。将反应混合物用 NH_4Cl 水溶液淬灭。浓缩后,水层用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。粗产物通过 SiO_2 色谱用石油醚/EtOAc(100:1)洗脱来纯化,提供8.8g(98%)(S)-2-(二苄基氨基)丙酸乙酯(26):LCMS(ESI)m/z:298.2[M+H]⁺。

[0214] 步骤2:在0℃向26(8.80g,29.5mmol)和四异丙醇钛(1.28g,5.90mmol)在干燥THF(100mL)中的溶液加入EtMgBr(30mL,90mmol,3.0N于THF中)。在室温搅拌过夜后,将混合物冷却至0℃,用 NH_4Cl 溶液淬灭。滤掉固体,滤液用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。粗产物通过 SiO_2 色谱用石油醚/EtOAc(20:1)洗脱来纯化,提供7.5g(90%)(S)-1-(1-(二苄基氨基)乙基)环丙醇(28)。LCMS(ESI)m/z:282.1[M+H]⁺。

[0215] 步骤3:在室温向28(7.50g,26.6mmol)在MeOH(80mL)中的溶液加入 $Pd(OH)_2/C$ (1.50g)。将混合物在 H_2 气氛(1atm)下在室温搅拌15h。过滤和浓缩后,残余物通过 SiO_2 色谱用DCM/MeOH(15:1)洗脱来纯化,提供1.4g(54%)(S)-1-(1-氨基乙基)环丙醇(30)。¹H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 2.58(q,J=6.5Hz,1H),2.18(s,3H),1.17(d,J=6.5Hz,3H),0.80-0.74(m,2H),0.70-0.51(m,2H)。

[0216] 参考实施例3

[0217] (4-氟-1H-吡啶-2-基)甲胺(38)

[0218] 步骤1:在0-5℃将钠(2.30g,100mmol)加入至无水EtOH(80mL)10min以制备新鲜乙醇钠溶液。将1-氟-2-甲基-3-硝基苯(14.4g,93.0mmol)和草酸二乙酯(15.3g,105mmol)在EtOH(80mL)中的溶液加入至上述溶液,然后将所得混合物回流45min。在冷却后,深红色溶液用水(100mL)稀释。在除去乙醇后,残余物用EtOAc萃取。水层用2N HCl酸化至pH约3-4,并用DCM萃取。有机层用水洗涤,干燥,并浓缩,提供4.5g(21%)3-(2-氟-6-硝基苯基)-2-氧代丙酸(32),为红色油状物。LCMS(ESI)m/z:245.1[M+NH₄]⁺。

[0219] 步骤2:将32(4.8g,31mmol)在4% NH_4OH (60mL)中的溶液加入至氢氧化亚铁悬浮液,该悬浮液由硫酸亚铁七水合物(52.45g,188.7mmol)和浓 NH_4OH (23mL)于水(200mL)中制备。将混合物在沸点保持5分钟。氢氧化铁通过过滤分离用稀 NH_4OH 和水反复洗涤。将滤液用稀HCl酸化。所得固体通过过滤收集,提供1.2g(22%)4-氟-1H-吡啶-2-羧酸(34),为白色固体,其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

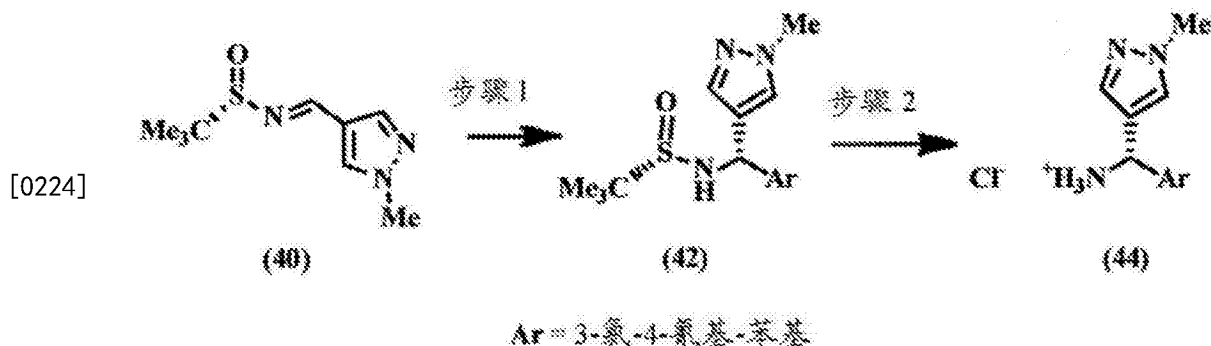
[0220] 步骤3:在室温向34(179mg,1.00mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液加入 NH_4Cl (160mg,3.00mmol)、EDCI(395mg,2.20mmol)、HOBt(297mg,2.20mmol)和TEA(303mg,3.00mmol)。在室温搅拌3h后,将混合物用 H_2O (10mL)淬灭,所得混合物用EtOAc萃取(3x6mL)。将合并的萃取液干并浓缩。残余物通过 SiO_2 色谱用石油醚/EtOAc(5:1至3:1)洗脱来纯化,提供130mg(73%)4-氟-1H-吡啶-2-甲酰胺(36),为白色固体。LCMS(ESI)m/z:179.1[M+H]⁺。

[0221] 步骤4:在0-5℃向36(130mg,0.730mmol)在无水THF(5.0mL)中的溶液加入 $LiAlH_4$ (138mg,3.65mmol)。将反应混合物在80℃加热过夜。冷却至室温后,将混合物用 Na_2SO_4 水溶

液处理。所得混合物用EtOAc萃取(3x10mL)。将合并的有机层干燥并浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc/TEA(10:10:0.5)洗脱来纯化,提供40mg(33%)(4-氟-1H-吡唑-2-基)甲胺(38),为淡黄色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.22(s,1H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.97(m,1H),6.70(m,1H),6.28(s,1H),3.82(s,2H)。LCMS(ESI)m/z:148.1[M+H]⁺。

[0222] 参考实施例4

[0223] (S)-4-(氨基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(44)



[0225] 步骤1:向1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(3.0g,27mmol)在THF(100mL)中的溶液加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.6g,54mmol)和Ti(OEt)₄(22.3g,98.0mmol)。将反应混合物在65℃加热12h。冷却后,将混合物倾入水中。过滤固体,滤液用EtOAc萃取(3×100mL)。有机层用水洗涤(3×50mL),干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc(4:1)洗脱来纯化,提供5.6g(98%)(S,E)-2-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺40,为无色油。LCMS(ESI)m/z:214.1[M+H]⁺。

[0226] 步骤2:在室温向LiCl(920mg,22.0mmol)在THF(20mL)中的悬浮液加入异丙基氯化镁(2.0N于THF中,11mL,22mmol)。将所生成的混合物在40℃搅拌30min。将混合物冷却至-78℃,加入于THF(50mL)中的4-溴-2-氯苯甲腈(4.00g,18.5mmol)。将所得混合物在0℃搅拌1h,然后冷却至-78℃。然后加入于THF(50mL)中的40(2.8g,13mmol)。将反应在0℃搅拌4h,然后用水(50mL)淬灭。所得混合物用EtOAc萃取(3×100mL)。有机层用饱和NaCl(3×50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用DCM/MeOH(100:1)洗脱来纯化,提供1.0g(19%)42,为黄色固体。LCMS(ESI)m/z:351.2[M+H]⁺。

[0227] 步骤3:在室温向42(1.0g,3.0mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液加入3N HCl/EtOAc(2.2mL)。搅拌1h后,过滤固体,提供500mg(68%)44,为白色固体。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ 7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.84-7.82(m,2H),7.67-7.64(m,2H),5.80(s,1H),3.93(s,3H)。LCMS(ESI)m/z:247.1[M+H]⁺。

[0228] 参考实施例5

[0229] (S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50a)

[0230] 步骤1:向1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(2.2g,20mmol)在THF(50mL)中的溶液加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.8g,40mmol)和Ti(OEt)₄(9.2g,40mmol)。将反应混合物在65℃加热14h。冷却后,将混合物倾入水中。滤掉固体,并且滤液用EtOAc萃取。将有机层浓缩,并通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc(5:1)洗脱来纯化,提供4.0g(83%)(R,E)-2-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(46)。LCMS(ESI)m/z:214.1[M+H]⁺。

[0231] 步骤2:在室温向4-溴-1-氯-2-氟苯(11.7g,56.0mmol)和镁屑(2.1g,84mmol)在

THF (150mL) 中的混合物加入数滴1,2-二溴乙烷(1.1g, 5.6mmol)。将混合物在室温搅拌1.5h。在冷却至-78℃后,加入(R,E)-2-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(4.00g, 18.7mmol),在-78℃搅拌6h。将反应用NH₄Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩。粗产物通过SiO₂色谱用DCM/MeOH(150:1)洗脱来纯化,提供2.9g(45%) (R)-N-((S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(48)。LCMS (ESI) m/z: 344.1 [M+H]⁺。

[0232] 步骤3:向48(2.9g, 8.4mmol)在MBTE(40mL)中的溶液加入3NHCl/甲醇(6.0mL, 18mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将所得固体过滤并用MTBE洗涤,提供650mg(35%) 50a。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ7.46-7.43(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.31(dd, J=10.5, 2.0Hz, 1H), 7.21(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 3.85(s, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 240.0 [M+H]⁺。

[0233] 类似地制备(S)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺盐酸盐(50b),除了在步骤2中,4-三氟甲氧基-溴苯替换4-溴-1-氯-2-氟苯。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ7.74(s, 1H), 7.65-7.63(m, 3H), 7.42(d, J=8.5Hz, 2H), 5.73(s, 1H), 3.94(s, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 272.1 [M+H-17]⁺。

[0234] 类似地制备(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50c),除了在步骤2中,4-甲氧基-3-氟-1-溴苯替换4-溴-1-氯-2-氟苯。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ7.58(d, J=1.5Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 3H), 6.55(d, J=2.0Hz, 1H), 5.87(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.68(s, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 236.3 [M+H]⁺。

[0235] 类似地制备(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺盐酸盐(50d),除了在步骤1中,1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛替换为1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛和在步骤2中,4-甲氧基-3-氟-1-溴苯替换4-溴-1-氯-2-氟苯。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ7.62(s, 1H), 7.26-7.15(m, 3H), 6.15(s, 1H), 5.54(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.91(s, 3H)。LCMS m/z: 219.1 [M+H-17]⁺。

[0236] 类似地制备(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺盐酸盐(50e),除了在步骤1中,1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛替换为1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛和在步骤2中,4-甲氧基-3-氟-1-溴苯替换4-溴-1-氯-2-氟苯。

[0237] 类似地制备(S)-(3-氟-苯基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺盐酸盐(50f),除了在步骤1中,1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛替换为1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛和在步骤2中,4-甲氧基-3-氟-1-溴苯替换1-溴-3-氟苯。

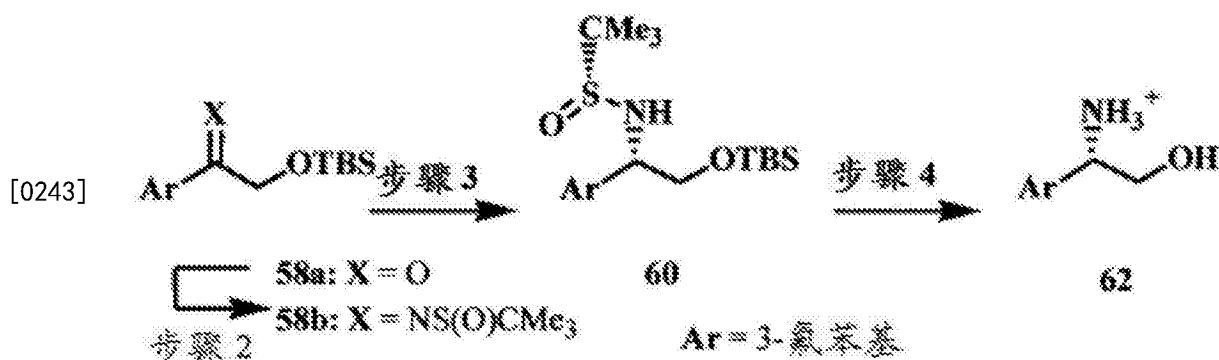
[0238] 类似地制备(S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺盐酸盐(50g),除了在步骤1中,1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛替换为1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛。

[0239] 类似地制备(S)-(3-氟-苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50h),除了在步骤2中,4-甲氧基-3-氟-1-溴苯替换1-溴-3-氟苯。

[0240] 类似地制备(S)-(4-甲氧基-苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50i),除了在步骤2中,4-甲氧基-1-溴苯替换1-溴-3-氟苯。

[0241] 参考实施例6

[0242] (S)-2-氨基-2-(3-氟苯基)乙醇盐酸盐62a(Ar=3-氟苯基)



[0244] 步骤1:在室温向镁屑(2.10g,85.7mmol)在无水THF(120mL)中的悬浮液缓慢加入1-溴-3-氟苯(10.0g,57.2mmol)和1,2-二溴乙烷(0.10mL)。在氩气下搅拌40min后,将混合物冷却至-78℃,并加入2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(9.3g,40mmol)。将所得混合物升温至0℃,搅拌2h。将反应用饱和NH₄Cl(5.0mL)淬灭,过滤不溶性物质。将滤液干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc(20:1)洗脱来纯化,提供10.3g(93%)2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-氟苯基)乙酮(58a),为油状物。LCMS(ESI)m/z:268.0[M+H]⁺。

[0245] 步骤2:在室温向58a(11.3g,42.1mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.60g,54.7mmol)在THF(200mL)中的混合物加入Ti(Oi-Pr)₄(29.9g,105mmol)。将反应混合物在N₂下加热至回流过夜。将混合物冷却,然后用饱和NH₄Cl(5.0mL)处理,并过滤不溶性物质。将滤液干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc梯度(60:1至20:1)洗脱来纯化,提供7.6g(49%)(R,E)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(58b),为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:372.2[M+H]⁺。

[0246] 步骤3:在氩气下在-78℃向58b(7.60g,20.5mmol)在无水THF(250mL)中的溶液加入DIBAL-H(51.1mL,51.1mmol)。在-78℃搅拌1h后,在-78℃混合物用盐水(16mL)处理,然后升温至室温。过滤不溶性物质,将滤液干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc梯度(20:1至6:1)洗脱来纯化,提供6.5g(86%)60,为黄色固体。LCMS(ESI)m/z:374.2[M+H]⁺。

[0247] 步骤4:向60(3.0g,8.0mmol)在MeOH(100mL)中的溶液加入3N HCl/MeOH(8.0mL,24mmol)。在室温搅拌1h后,将混合物真空浓缩,并用EtOAc(30mL)稀释。过滤固体,用EtOAc(20mL)洗涤,提供880mg(57%)62a,为白色固体。¹H NMR(500MHz,CD₃OD)δ7.50(m,1H),7.32-7.28(m,2H),7.19(m,1H),7.41(m,1H),3.93(m,1H),3.82(m,1H)。LCMS(ESI)m/z:156.1[M+H]⁺。

[0248] 类似地制备(S)-2-氨基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙醇盐酸盐(62b)(Ar=4-三氟甲氧基苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为4-氟甲氧基-溴苯。¹H NMR(500MHz,CD₃OD)δ7.44(d,J=8.5Hz,2H),7.33(d,J=8.5Hz,2H),4.44(m,1H),3.91-3.81(m,2H)。LCMS(ESI)m/z:222.1[M+H]⁺。

[0249] 类似地制备(S)-2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)乙醇盐酸盐(62c)(Ar=4-甲氧基苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为4-甲氧基-溴苯。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.49(s,3H),7.43(d,J=8.5Hz,2H),6.97(d,J=8.5Hz,2H),5.50(brs,1H),4.19(m,1H),3.76(s,3H),3.68-3.67(m,2H)。LCMS(ESI)m/z:151.3[M+H-17]⁺。

[0250] 类似地制备(S)-2-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇盐酸盐(62d)(Ar=3-氟-4-甲氧基苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为3-氟-4-甲氧基-溴苯。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.28-7.17(m, 3H), 4.31(m, 1H), 3.91-3.87(m, 4H), 3.78(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z: 169.3[M+H-17]⁺。

[0251] 可类似地制备(S)-2-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62e)(Ar=4-氯-3-氟-苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为4-氯-3-氟-溴苯。

[0252] 可类似地制备(S)-2-氨基-2-(3-氯-4-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62f)(Ar=3-氯-4-氟-4-苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为3-氯-4-氟-溴苯。

[0253] 可类似地制备(S)-2-氨基-2-(4-氟苯基)乙醇(62g)(Ar=4-氟苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为4-氟-溴苯。

[0254] 可类似地制备(S)-2-氨基-2-(4-二氟甲氧基-苯基)乙醇(62h)(Ar=4-二氟甲氧基-苯基),除了在步骤1中,3-氟-溴苯替换为4-二氟甲氧基-溴苯。

[0255] 参考实施例7

[0256] (S)-4-(1-氨基-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(62i; Ar=3-氯-4-氰基-苯基)

[0257] 步骤1: 4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙酰基)-2-氯苯甲腈-在-78℃向4-溴-2-氯苯甲腈(15g, 69mmol)在THF(150mL)中的溶液加入LiCl(3.39g, 81.0mmol)和异丙基氯化镁(1.3N于THF中, 62mL, 81mmol)。在0℃搅拌30min后,将溶液冷却至-78℃,并加入2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(12g, 57mmol)在THF(150mL)中的溶液。将反应在0℃搅拌2h,然后用水(50mL)淬灭,将所得混合物用EtOAc萃取(3×100mL)。有机层用饱和NaCl(3×50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc(50:1)洗脱来纯化,提供37g(88%)58(Ar=3-氯-4-氰基苯基),为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z: 509.1[M+H]⁺。

[0258] 步骤2: 依据参考实施例6的步骤2中的操作制备(R,E)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(3-氯-4-氰基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,除了58a(Ar=3-氯-4-氰基苯基)为反应物。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc(20:1)洗脱来纯化,提供4.9g(25%)58b(Ar=3-氯-4-氰基苯基),为黄色固体。LCMS(ESI)m/z: 413.1[M+H]⁺。

[0259] 步骤3: 在0℃向58b(Ar=3-氯-4-氰基苯基)(4.90g, 11.9mmol)在THF(100mL)中的溶液加入NaBH₄(700mg, 14.2mmol)。在搅拌30min后,将反应混合物用水(50mL)处理并用EtOAc萃取(2×100mL)。有机层用饱和NaCl(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc(20:1)洗脱来纯化,提供1g(22%)60(Ar=3-氯-4-氰基苯基),为白色固体。LCMS(ESI)m/z: 415.3[M+H]⁺。

[0260] 步骤4: 在室温向60(Ar=3-氯-4-氰基苯基)(500mg, 1.20mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液加入3N HCl/甲醇(1.2mL)。在搅拌1h后,过滤固体,提供400mg(100%)62i(Ar=3-氯-4-氰基苯基),为白色固体。LCMS(ESI)m/z: 311.3[M+H]⁺。

[0261] 参考实施例8

[0262] (R)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙-1-胺盐酸盐(70a)

[0263] 步骤1: 向3-氟-4-甲氧基苯甲醛(2.0g, 13mmol)在THF(40mL)中的溶液加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.84g, 23.4mmol)和Ti(OEt)₄(5.92g, 26.0mmol)。将反应混合物在

65℃加热12h。在冷却至室温后,将混合物倾入水中。过滤固体,并且滤液用EtOAc萃取(3x100mL)。将滤液干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。残余物通过 SiO_2 色谱用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱来纯化,提供3.0g(90%)(S,E)-N-(3-氟-4-甲氧基亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(66)。LCMS(ESI)m/z:258.1[M+H]⁺。

[0264] 步骤2:在-78℃向66(3.0g,12mmol)在THF(30mL)中的溶液加入乙基溴化镁在THF(1N,18mL,18mmol)中的溶液。在搅拌4h后,将反应混合物升温至25℃并在室温搅拌过夜。将混合物用 NH_4Cl 处理,并用EtOAc稀释。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。残余物通过 SiO_2 色谱用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱来纯化,提供1.5g(45%)(S)-N-((R)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(68)。LCMS(ESI)m/z:288.1[M+H]⁺。

[0265] 步骤3:在0℃向68(1.5g,5.2mmol)在 Et_2O (20mL)中的溶液加入3N HCl/MeOH(5.0mL,15mmol)。在搅拌1.5h后,过滤固体并真空干燥,提供900mg(80%)70a。¹H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.56(s,3H),7.44(dd,J=12.5,2.0Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),4.08(m,1H),3.84(s,3H),1.97(m,1H),1.78(m,1H),0.73(t,J=7.0Hz,3H)。LCMS(ESI)m/z:167.1[M+H-17]⁺。

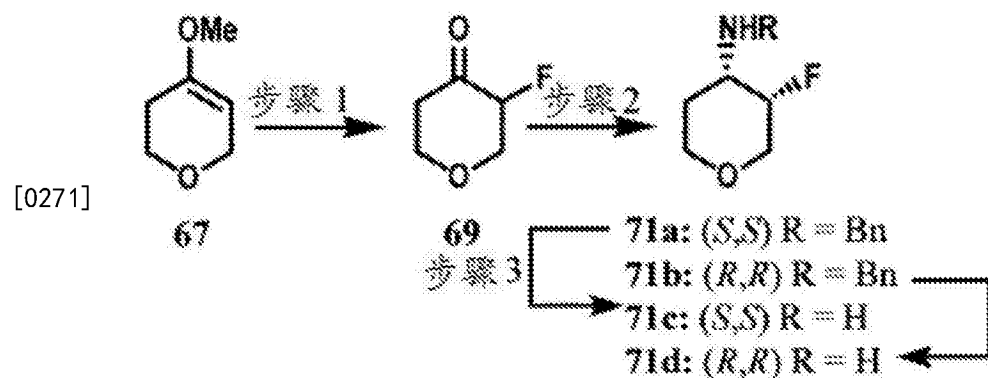
[0266] 可类似地制备(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐(70b),除了在步骤1中,3-氟-4-甲氧基-苯甲醛替换为4-氯-3-氟-苯甲醛。

[0267] 可类似地制备(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐(70c),除了在步骤1中,3-氟-4-甲氧基-苯甲醛替换为3-氯-4-氟-苯甲醛。

[0268] 可类似地制备(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)丙-2-烯-1-胺盐酸盐(70d),除了在步骤1中,3-氟-4-甲氧基-苯甲醛替换为3-氯-4-氟-苯甲醛。在步骤2中,乙基溴化镁替换为乙烯基溴化镁。¹H NMR(500MHz,MeOH- d_4) δ 7.62(t,J=7.0Hz,1H),7.40(m,1H),7.33(dd,J=5.5,2.5Hz,1H),6.13(m,1H),5.55-5.46(m,2H),5.04(d,J=6.0Hz,1H)。

[0269] 参考实施例9

[0270] (3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)和(3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71d)



[0272] 步骤1:在氮气下于3L圆底烧瓶中向1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮鎓二环[2.2.2]辛烷双-四氟硼酸盐(147g,414mmol,Selectfluor®)在冷却至0℃的MeCN/H₂O(1:1,800mL)中的搅拌溶液滴加67(45.0g,394mmol,CASRN 17327-22-9)在MeCN(120mL)中的溶液。将反应在冰浴中搅拌30min,然后移除冰浴,将反应再搅拌1h。然后将固体NaCl(200g)与DCM(300mL)一起加入至反应。缓慢加入饱和 Na_2CO_3 溶液直至pH为10。将混合物转移到4L分液漏斗中,用DCM

萃取三次。然后将水层置于具有DCM的连续液-液萃取器中并加热至58℃,持续18h。将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄),过滤,并在旋转蒸发仪上在20℃浓缩。粗产物通过SiO₂色谱用DCM/MeOH梯度(500:3至500:5DCM:MeOH)洗脱来纯化,提供30g(64.4%) 3-氟二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(69)。

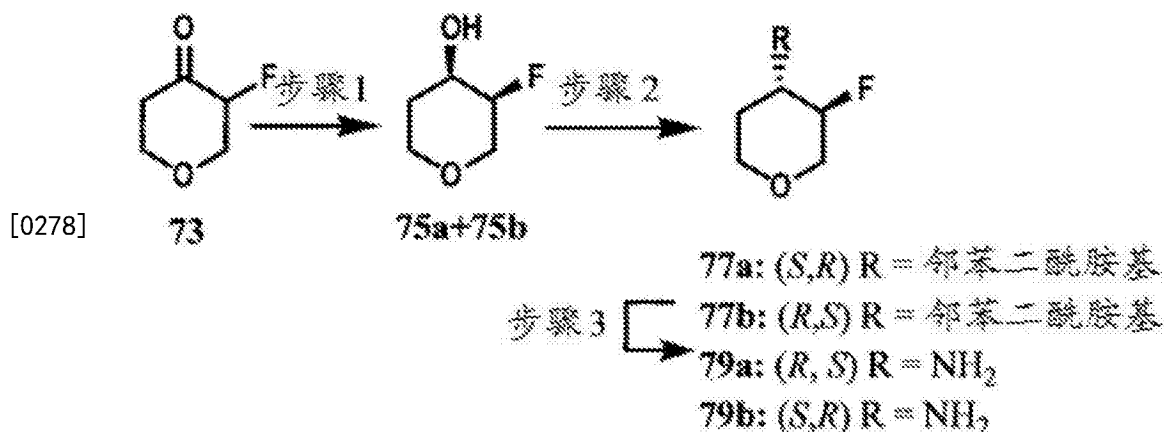
[0273] **步骤2:**在氮气下向冷却至0℃的69(30g,254mmol)和DCE(800mL)的溶液加入苯基甲胺(29.8mL,267mmol),将溶液搅拌10min。向反应混合物加入NaBH(OAc)₃(75.4g,356mmol),然后滴加冰HOAc(14.5mL,254mmol)。将反应搅拌2h,然后倾入1M NaOH,并用DCM萃取。将合并的有机级分干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。粗产物通过反相柱色谱使用MeCN/H₂O梯度(0至40% MeCN)纯化,提供39g(73.4%)外消旋顺式产物[分别为(3S,4S)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71a)和(3R,4R)-N-苄基-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71b)]。

[0274] 对映异构体可通过在Chiralpak IC,5x25cm柱上的色谱用10% IPA(0.1% NH₄OH)/90% CO₂洗脱在300mL/min的流速和40℃的温度下分离。背压为100巴。

[0275] **步骤3:**在室温向71a(3.7g,18mmol)和MeOH(40mL)的溶液加入Pd/C(3.8g,1.8mmol),将所得悬浮液在H₂下搅拌18h。将催化剂过滤并用MeOH洗涤。浓缩溶剂,提供2.1g(100%)(3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.58-4.44(m,1H),4.19-4.09(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.56-3.38(m,2H),2.96-2.84(m,1H),1.88-1.77(m,1H),1.72-1.65(m,1H)。可通过用71b替换71a类似地制备对映异构体(3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71d)。

[0276] 参考实施例10

[0277] (3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(77a)和(3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(77b)



[0279] **步骤1:**在氮气下向冷却至-78℃的73(34.58g,292.8mmol)和THF(350mL)的搅拌溶液滴加三仲丁基硼氢化锂(307.4mL,307.4mmol),并将反应搅拌30min。然后加入MeOH(35.58mL,878.4mmol)和1M NaOH(878.4mL,878.4mmol),并将反应升温至0℃。向溶液小心滴加H₂O₂(99.59mL,1464mmol),并将反应再搅拌30min。然后加入饱和盐水(50mL),浓缩反应以除去THF。溶液用DCM(500mL)稀释,并转移至液-液连续萃取器,将其在58℃加热24h。然后将有机级分离,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。粗产物通过SiO₂色谱用DCM/EtOAc梯度(5:1至3:1)洗脱来纯化,提供21g(60.2%)外消旋顺式产物(3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-醇和(3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-醇(分别为(75a)和(75b))。

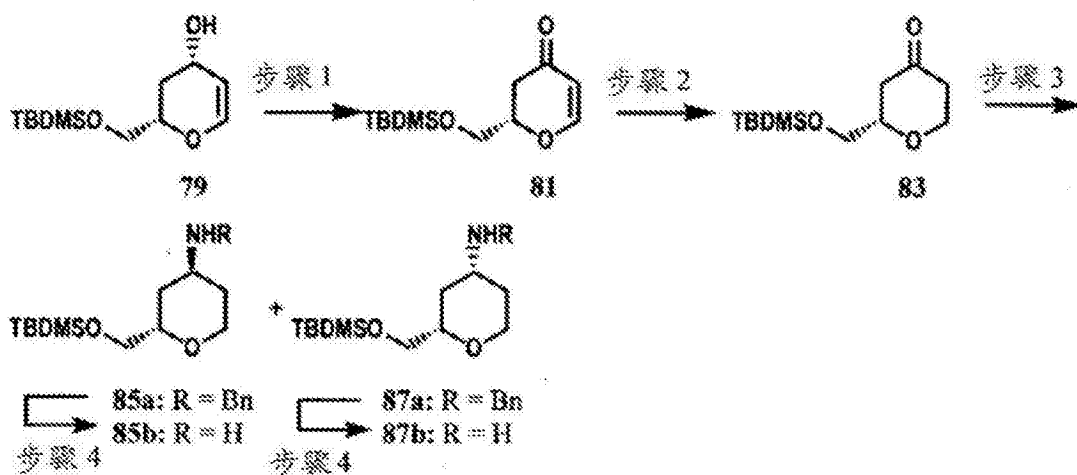
[0280] 步骤2:在氮气下向75a和75b (15.0g, 125mmol)、异吲哚啉-1,3-二酮 (20.2g, 137mmol) 和2-(二苯基膦基)吡啶 (42.7g, 162mmol) 和THF (550mL) 的冷却至0℃的搅拌溶液加入(E)-二氮烯-1,2-二羧酸二叔丁酯 (37.4g, 162mmol), 并将反应在室温搅拌24h。向反应混合物加入4M HCl的二噁烷溶液 (156mL, 624mmol), 并将所得溶液搅拌2h, 然后浓缩至干。将残余物溶解于乙醚中并用4M HCl洗涤六次。搁置未溶解于乙醚中的固体用于随后纯化(批次1)。然后将有机溶液干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗物质悬浮于THF中并过滤, 得到固体产物(批次2)。然后将滤液浓缩, 重悬浮于DCM中并过滤。弃去固体。将滤液与前两批的固体(批次1和2)组合, 浓缩, 通过SiO₂色谱用DCM/MeOH梯度(500:2至500:5)洗脱来纯化, 提供14g (45%) 外消旋2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮和(3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)异吲哚啉-1,3-二酮(分别为(77a)和(77b))。

[0281] 对映异构体可通过在Chiralpak IA, 5x25cm柱上的色谱用10% MeOH:DCM (1:1)/90% CO₂洗脱在300mL/min的流速和40℃的温度下分离。背压为100巴。

[0282] 步骤3:向77b (8.4g, 34mmol) 和THF/MeOH (1:1, 160mL) 的溶液加入酰肼一水合物 (17g, 337mmol), 并将反应在50℃搅拌6h, 然后冷却至室温, 持续24h。将所得混合物过滤, 且固体用THF洗涤。浓缩滤液, 且粗产物通过SiO₂色谱用DCM:MeOH梯度(500:20至500:25)洗脱来纯化, 提供4.0g (100%) (3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(79a)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.28-4.04 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H)。由77a类似地制备另一种对映异构体(3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(79b)。

[0283] 参考实施例11

[0284] (2S,4R)-2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基甲基)-四氢吡喃-4-基胺



[0286] 步骤1:向(2S,4S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-4-醇(79, 3.565g, 14.59mmol) (根据L.A.Paquette和J.A.Oplinger, J.Org.Chem.198853:2953-2959中的操作由(2R,3S,4R)-2-(羟甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-3,4-二醇制备) 和DCM (25mL) 加入4Å 分子筛(7g), 随后加入N-甲基吗啉N-氧化物(3.418g, 29.17mmol) 和四丙基高钨酸铵(0.2563g, 0.7293mmol)。将反应在室温搅拌1.5h。混合物通过SiO₂柱, 并用DCM洗脱。浓缩滤液, 所得残余物通过SiO₂色谱用25% EtOAc/己烷洗脱来纯化, 提供3.097g (87.6%) 81。

[0287] 步骤2:将81 (3.097g, 12.78mmol)、Pd/C (0.5439g, 0.2555mmol) 和EtOAc (30mL) 的悬浮液搅拌并在氢气气囊压力下保持18h。将反应通过 Celite® 柱过滤并浓缩。所得残余物通过SiO₂色谱用20% EtOAc/己烷洗脱来纯化,提供2.035g (65.17%) 83。

[0288] 步骤3:向83 (1.885g, 7.713mmol)、苯基甲胺 (0.9470mL, 8.484mmol) 和DCE (40mL) 的溶液加入NaBH(OAc)₃ (2.288g, 10.80mmol), 将反应搅拌1h。将反应混合物倾入水中,并用DCM萃取。合并的有机萃取液用NaHCO₃洗涤,干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。所得残余物通过SiO₂用DCM/MeOH梯度 (0至3% MeOH) 洗脱来纯化,提供 (2S, 4R) -N-苄基-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 甲基) 四氢-2H-吡喃-4-胺 (87a, 1.686g, 65.15%收率) 和反式 (2S, 4S) -N-苄基-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 甲基) 四氢-2H-吡喃-4-胺 (85a, 1.04g, 40.18%收率)。

[0289] 步骤4:向85a (1.04g, 3.10mmol) 和EtOH (20mL) 的溶液加入Pd/C (0.660g, 0.310mmol), 搅拌反应并在气囊氢气压力下保持18h。混合物通过zap帽膜滤器过滤。浓缩滤液,提供664mg (87.3%) 85b,其不经进一步纯化即可使用。

[0290] 类似地进行87a至 (2S, 4R) -2-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 甲基) 四氢-2H-吡喃-4-胺 (87b) 的转化。

[0291] 参考实施例12

[0292] 7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-羧酸 (72) [A-10, 方案A, R¹=四氢吡喃-4-基]

[0293] 步骤1:将在N₂气氛下吹扫且保持的20-L 4颈圆底烧瓶装载有二异丙胺 (582g, 5.76mol, 1.05当量) 在THF (4.2L) 中的溶液,然后在30min内在-30℃在搅拌下滴加n-BuLi (2.4M, 2.4L, 1.05当量)。将所得溶液在-30℃搅拌30min,然后冷却至-80℃。在1h内在搅拌下向LDA溶液滴加2,5-二溴吡啶 (1.3Kg, 5.49mol, 1.00当量) 在THF (5.2L) 中的溶液。将所得溶液在-70℃搅拌30min。在-70℃分批向混合物加入CO₂ (干冰) (1267g, 28.80mol, 5.00当量)。将所得溶液在-70℃搅拌30min,通过在-70℃添加5L水来淬灭,真空浓缩并用3x4LEtOAc萃取。将水层的pH值用HCl (12mol/L) 调节至3-4。沉淀通过过滤收集,提供2,5-二溴异烟酸 (A-2) 白色固体。

[0294] 步骤2:将在N₂气氛下吹扫且保持的20-L 4颈圆底烧瓶装载有2,5-二溴异烟酸 (1.030Kg, 3.67mol, 1.00当量)、TEA (484g, 4.78mol, 1.30当量)、叔丁醇 (10L), 然后添加DPPA (1215g, 4.41mol, 1.20当量)。将所得溶液在80℃搅拌过夜。该反应重复5次。将所得混合物真空浓缩,用20L水稀释并用3x15L EtOAc萃取。将有机层合并,用2x15L盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用EtOAc/石油醚梯度 (1:30至1:15) 洗脱来纯化,提供3.2Kg (41%) 2,5-二溴吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (A-3), 为白色固体。

[0295] 步骤3:将10-L 4颈圆底烧瓶在N₂气氛下吹扫并保持,然后装载有A-3 (420g, 1.19mol, 1.00当量)、MTBE (3.2L)、THF (1.4L), 然后冷却至-80℃,在30min内在搅拌下滴加n-BuLi (2.5M, 52mL, 2.40当量)。将所得溶液在-70℃搅拌30min,然后在-70℃在搅拌下滴加DMF (1400mL, 5.00当量)。将所得溶液在-70℃搅拌30min。用HOAc将溶液的pH值调节至5-6。将所得溶液用3x2.0L EtOAc萃取。将有机层合并,用2x3.0L盐水洗涤,干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用EtOAc:石油醚 (1:30至1:10) 洗脱来纯化,提供200g (56%) A-4, 为白色固体。

[0296] 步骤4:将在N₂气氛下吹扫并保持的2L 4颈圆底烧瓶装载有二异丙胺 (30.3g,

299.44mmol, 2.00当量)在THF (250mL)中的溶液,然后在-60℃在搅拌下滴加正丁基锂(125mL, 2.00当量)。将所得溶液在-20至-30℃搅拌1h。向冷却至-60至-70°的该搅拌溶液滴加乙酸叔丁酯(34.8g, 299.59mmol, 2.00当量)在THF (100mL)中的溶液。将所得溶液在-50℃搅拌1h。在-60至-70℃向混合物加入A-4 (45g, 149.43mmol, 1.00当量)在THF (100mL)中的溶液。将所得溶液在-50至-60℃搅拌1h,通过添加300mL饱和NH₄Cl水溶液淬灭,真空浓缩,用2x300mL EtOAc萃取。将有机层合并,用盐水洗涤(3x300mL),干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩,提供60g (96%) A-5,为黄色油状物。

[0297] 步骤5:将在N₂气氛下吹扫并保持的2L圆底烧瓶装载有A-5 (60g, 143.78mmol, 1.00当量)、6N HCl (360mL)和1,4-二噁烷(240mL)。将所得溶液加热至回流过夜,冷却并真空浓缩。用NaOH将溶液的pH调节至8~9。沉淀通过过滤收集,并在减压下在烘箱中干燥,提供20g (62%) A-6,为灰白色固体。(ES, m/z): 225 [M+H]⁺. H NMR (DMSO, 300MHz, ppm): 12.09 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.97~8.01 (d, 1H, J=9.6Hz), 7.36 (s, 1H), 6.60~6.64 (dd, 1H, J=1.5, 9.6Hz)。

[0298] 步骤6:将在N₂气氛下吹扫并保持的5L 4颈圆底烧瓶装载有A-6 (100g, 444.36mmol, 1.00当量)、Pd(OAc)₂ (10mg, 0.04mmol, 0.10当量)、Xantphos (25.8g, 44.56mmol, 0.10当量)、四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(67g, 486.88mmol, 1.10当量)和THF (1L),然后加入LiHMDS (1M于THF上) (2000mL, 4.50当量)的溶液。将所得溶液加热至回流达2h,真空浓缩,用4L水稀释并用EtOAc萃取(2x2L)。将水层合并,用NaHCO₃ (固体)将pH调节至8~9。沉淀通过过滤收集,在烘箱中真空干燥,提供81.7g (75%) A-7 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基),为黄色固体。

[0299] 步骤7:将2L圆底烧瓶装载有A-7 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基) (71.7g, 289.94mmol, 1.00当量)和POCl₃ (360mL)。将所得溶液加热至回流达1h,冷却至0℃,通过添加5L饱和NaHCO₃水溶液来淬灭并用EtOAc萃取(3x3L)。将有机层合并,用盐水洗涤(2x4L),干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc梯度(5:1至2:1)洗脱来纯化,提供30g (39%) A-8 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基),为黄色固体。

[0300] 步骤8:将1L压力罐反应器(20atm)装载有A-8 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基) (30g, 113.76mmol, 1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂ (12.5g, 17.08mmol, 0.15当量)、TEA (33.3g, 329.08mmol, 3.00当量)和MeOH (500mL)。引入CO (过量)。将所得溶液在80℃搅拌5h,然后冷却至室温。过滤固体,并将滤液真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc梯度(2:1至0:1)洗脱来纯化,提供29.5g (90%) A-9 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基),为黄色固体。

[0301] 步骤9:将500-mL圆底烧瓶装载有A-9 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基) (29.5g, 102.68mmol, 1.00当量)、LiOH (2.75g, 114.82mmol, 1.10当量)和THF/水(300/60mL)。将所得溶液在室温搅拌1h,真空浓缩,用500mL水稀释并用DCM萃取(3x150mL)。用HCl (12mol/L)水层的pH值调节至5。沉淀通过过滤收集,并在减压下在烘箱中干燥,提供27.26g (97%) A-10 (R²=四氢-2H-吡喃-4-基),为红色固体。(ES, m/z): 274 [M+H]⁺. H NMR (DMSO, 300MHz, ppm) δ 9.03 (s, 1H), 8.36~8.39 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.66~7.69 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.03~7.06 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.81 (s, 1H), 3.88~3.92 (m, 3H), 3.42~3.49 (m, 3H), 1.91~1.94 (d, 2H, J=10.8Hz), 1.46~1.58 (m, 2H)。

[0302] 参考实施例13

[0303] 7-氟-1,6-萘啶-2-羧酸(74)(方案B,B-5)

[0304] 步骤1:将2L压力罐反应器装载有A-6(93.5g,415.48mmol,1.00当量)、氨(1Kg)和Cu(10.7g,167.19mmol,0.40当量)。将所得溶液在120℃搅拌过夜,然后冷却至25℃。固体通过过滤收集,用2x350mL氨洗涤,提供48.8g(73%)B-1,为黄色固体。

[0305] 步骤2:将1L 4颈圆底烧瓶用N₂气氛吹扫并保持,然后装载有B-1(48.8g,302.80mmol,1.00当量)和BMIM.BF₄(685g,3.03mol,10.00当量),然后分批添加NO.BF₄(53.2g,455.44mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌1.5h,然后用水(500mL)稀释。固体通过过滤收集,用水洗涤(2x200mL)。将滤液用EtOAc萃取(3x1.5L)。合并的有机层用盐水洗涤(2x1.5L),干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。将残余物与先前获得的固体一起合并。粗产物用H₂O(2x20mL)洗涤,干燥,提供35g(70%)B-2,为黄色固体。

[0306] 步骤3:将500mL圆底烧瓶装载有B-2(35g,213.24mmol,1.00当量)和POCl₃(200mL)。将所得溶液加热至回流达1h,冷却至30℃,用冷的饱和NaHCO₃水溶液(3L)淬灭并用EtOAc萃取(3x2L)。合并的有机层用盐水洗涤(2x4L),干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用EtOAc/己烷梯度(20至25% EtOAc)洗脱,提供24g(62%)B-3,为灰白色固体。

[0307] 步骤4:将1L压力罐反应器(20atm)装载有B-3(18g,98.59mmol,1.00当量)、MeOH(360mL)、TEA(28.4g,280.66mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(13.4g,16.46mmol,0.15当量)。引入过量CO,将所得溶液在60℃搅拌2h,然后在70℃过夜。将反应混合物冷却至30℃,真空浓缩。残余物通过SiO₂用石油醚/EtOAc(3:1)洗脱来纯化,提供15.8g(78%)B-4,为灰白色固体。

[0308] 步骤5:将1L 3颈圆底烧瓶装载有B-4(16.2g,78.57mmol,1.00当量)和THF(230g,3.19mol,40.59当量),然后在搅拌下滴加LiOH(2.1g,87.50mmol,1.10当量)在水(40mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌1.5h,真空浓缩,用H₂O(500mL)稀释并用EtOAc萃取(2x200mL)。用HCl水溶液(12mol/L)将水层的pH调节至3。沉淀通过过滤收集,用H₂O(2x50mL)洗涤并在真空烘箱中干燥,提供13.8g(91%)B-5,为白色固体。MS(ES,m/z):193[M+H]⁺.¹H NMR(300MHz,DMSO) δ13.88(1H,s),9.35(1H,s),8.84~8.81(1H,d,J=8.7Hz),8.20~8.17(1H,d,J=8.7Hz),7.81(1H,s)。

[0309] 参考实施例14

[0310] (R)-3-氨基-3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇(91a)和(R)-3-氨基-3-(4-氯-3-氟苯基)丙-1-醇(91b)

[0311] 步骤1:将3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(4.8g,25mmol)、丙二酸(2.6g,25mmol)、醋酸铵(0.85g,50mmol)和EtOH(30mL)的溶液在80℃加热18h。将反应冷却,用Et₂O(50mL)稀释,过滤,提供2.0g(16%)3-氨基-3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙酸(93),为白色固体,其不经进一步纯化即可使用。

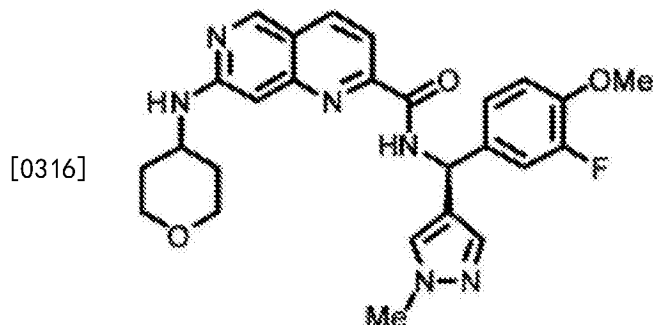
[0312] 步骤2:在N₂下在0℃向搅拌93(2.0g,8.0mmol)和THF(25mL)的悬浮液滴加于THF(12mL,12mmol)中的1M LiAlH₄,并将反应在0℃于冰浴中搅拌1.5h。冷却的反应混合物通过向于冰浴中冷却且充分通风的饱和Rochele盐溶液(50mL)小心加入反应混合物来淬灭。将所得混合物搅拌18h,由于冰浴融化而缓慢地升温至室温。混合物用EtOAc(50mL)稀释,并通过硅藻土®过滤以除去固体,其用EtOAc漂洗数次。分离各相,并将再用EtOAc萃取(30mL)

水相。合并的有机萃取液用盐水洗涤 (50mL), 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。粗产物通过 SiO_2 色谱用 5% 7N 在 MeOH 中的 NH_3 的 DCM 溶液洗脱 (500mL 预洗柱, 500mL 洗脱液, 然后 500mL 7.5% 7N 在 MeOH 中的 NH_3 的 DCM 溶液) 来纯化, 提供 0.43g (22%) 3-氨基-3-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇 (91a)。

[0313] 类似地制备 (R)-3-氨基-3-(4-氯-3-氟苯基)丙-1-醇 (91b), 除了在步骤 1 中, 3-氟-4-三氟甲基苯甲醛替换为 4-氯-3-氟苯甲醛。

[0314] 实施例 1

[0315] (S)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-21) 方法 A



[0317] 在室温将 72 (720mg, 2.63mmol)、HATU (1503mg, 3.95mmol) 和 DIPEA (1.38mL, 7.90mmol) 在 DMF (6.14mL, 79.03mmol) 中的混合物搅拌 5min (溶液变为深棕色)。在 5min 后以固体形式一次性加入 50c (859.0mg, 3.16mmol), 将反应混合物在室温搅拌 1h。反应混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水洗涤 (200mL)。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。粗产物通过 SiO_2 色谱用 EtOAc/庚烷梯度 (0 至 100% EtOAc) 洗脱来纯化。将含产物级分合并真空蒸发, 提供为黄/橙色泡沫的所需产物, 其进一步通过超临界流体色谱 (SFC) 纯化, 提供 1.38g (93%) I-21, 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=12.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.93 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.51 (m, 2H); LCMS (方法 G): $R_T=9.97\text{min}$, $M+H^+=491.0$ 。

[0318] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺 (I-5), 除了 50c 替换为 (S)-2-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇酸盐 (62e)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.10 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=10.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.14 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。

[0319] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(R)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酰胺 (I-6), 除了 50c 替换为 70a。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.99 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 8.36 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=12.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.89 (dd, $J=15.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0320] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-(4-三氟甲氧基-苯基)-甲基]-酰胺(I-9),除了50c替换为50b。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.27(d, J=8.6Hz, 1H), 9.01(s, 1H), 8.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.72(d, J=8.3Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.35(d, J=8.3Hz, 2H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.33(d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.87(m, 2H), 3.87-3.81(m, 1H), 3.45(m, 2H), 1.91(d, J=12.1Hz, 2H), 1.52(m, 2H)。

[0321] 类似地制备(S)-N-(2-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(I-10),除了50c替换为62b。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ9.12(d, J=8.2Hz, 1H), 9.02(s, 1H), 8.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.72(d, J=8.3Hz, 1H), 7.53(m, 2H), 7.33(d, J=8.2Hz, 2H), 6.99(d, J=8.0Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 5.13(m, 2H), 3.86(m, 5H), 3.47(m, 2H), 1.94(d, J=10.5Hz, 2H), 1.54(m, 2H)。

[0322] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸4-氯-3-氟-苄基酰胺(I-11),除了在步骤2中,50c替换为4-氯-3-氟-苄基胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.46(t, J=6.5Hz, 1H), 9.02(s, 1H), 8.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.74(d, J=8.3Hz, 1H), 7.54(t, J=8.0Hz, 1H), 7.37(dd, J=10.4, 1.8Hz, 1H), 7.22(d, J=8.3Hz, 1H), 7.01(d, J=7.8Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 4.52(d, J=6.4Hz, 2H), 3.91(m, 3H), 3.45(m, 2H), 1.93(d, J=10.4Hz, 2H), 1.53(m, 2H)。

[0323] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(I-12),除了50c替换为62d。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ9.01(d, J=6.7Hz, 2H), 8.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.72(d, J=8.3Hz, 1H), 7.28(dd, J=12.7, 1.9Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.11(t, J=8.6Hz, 1H), 6.98(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 5.07(t, J=5.4Hz, 1H), 5.03(m, 1H), 3.95-3.83(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.79-3.71(m, 2H), 3.47(m, 2H), 1.93(d, J=10.5Hz, 2H), 1.51(m, 2H)。

[0324] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-4),除了50c替换为50a。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.30(d, J=8.5Hz, 1H), 9.01(s, 1H), 8.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.71(d, J=8.3Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.57(t, J=8.1Hz, 1H), 7.52(dd, J=10.6, 1.9Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.98(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.30(d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.87(m, 2H), 3.87-3.81(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.45(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.59-1.46(m, 2H)。

[0325] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-22),除了50c替换为50h。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.30(d, J=8.5Hz, 1H), 9.01(s, 1H), 8.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.71(d, J=8.3Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.57(t, J=8.1Hz, 1H), 7.52(dd, J=10.6, 1.9Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.98(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.30(d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.87(m, 2H), 3.87-3.81(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.45(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.59-1.46(m, 2H)。

[0326] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(3-氯-4-氰基-苯基)-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲基]-酰胺(I-26),除了50c替换为44。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.77(d, J=9.0Hz, 1H), 9.03(s, 1H), 8.39(d, J=8.5Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.36(d, J=1.5, 1H), 7.05(d, J=7.5Hz, 1H), 6.78(s,

1H), 6.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.94 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 6H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H)。

[0327] 类似地制备 (S)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-27), 除了50c替换为50e。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (d, J=8.5, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H)。

[0328] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[2-(2-溴-苯基)-乙基]-酰胺 (I-28), 除了50c替换为2-溴-苯乙胺 (CASRN65185-58-2)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.93 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.7Hz, 2H), 3.60 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.45 (t, J=10.8Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.93 (d, J=11.1Hz, 2H), 1.53 (qd, J=11.8, 4.3Hz, 2H)。

[0329] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[2-(4-溴-苯基)-乙基]-酰胺 (I-29), 除了50c替换为4-溴-苯乙胺 (CASRN73918-56-6)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.87 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.4Hz, 2H), 3.56 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.45 (t, J=10.7Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.93 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。

[0330] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸苯乙基-酰胺苯乙胺 (I-30), 除了50c替换为苯乙胺 (CASRN 64-04-0)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.87 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.21 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.3Hz, 3H), 3.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.45 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.93 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.53 (qd, J=11.8, 4.2Hz, 2H)。

[0331] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)-酰胺 (I-31), 除了50c替换为2-吡啶乙胺 (CASRN 2706-56-1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02-8.97 (m, 2H), 8.53 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.24 (dd, J=7.4, 5.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.4Hz, 2H), 3.71 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.46 (t, J=10.8Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.93 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.53 (qd, J=11.6, 4.4Hz, 2H)。

[0332] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸(2-吡啶-3-基-乙基)-酰胺 (I-32), 除了50c替换为3-吡啶乙胺 (CASRN20173-24-4)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.41 (d, J=4.1Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=7.7, 4.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.60 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.45 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.93 (d, J=10.9Hz,

2H), 1.53 (qd, J=11.8, 4.3Hz, 2H)。

[0333] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸(2-吡啶-4-基-乙基)-酰胺(I-33),除了50c替换为4-吡啶乙胺(CASRN 13258-63-4)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.8Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.5Hz, 3H), 3.61 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.45 (dd, J=11.5, 10.0Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.93 (d, J=10.8Hz, 2H), 1.53 (ddd, J=15.5, 11.9, 4.2Hz, 2H)。

[0334] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-甲基]-酰胺(I-34),除了50c替换为50g。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.5, 1H), 7.35 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 6H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H)。

[0335] 实施例2

[0336] N-((S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(I-24)方法B

[0337] 步骤1:将74(45mg, 0.234mmol)、HATU(133.57mg, 0.351mmol)和DIPEA(0.123mL, 0.703mmol)在DMF(0.546mL, 7.03mmol)中的混合物在室温搅拌5min。向溶液一次性加入(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50c)(76.36mg, 0.281mmol),并将反应混合物在室温搅拌1h。反应混合物用EtOAc(30mL)稀释并用水(20mL)洗涤。分离有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱用EtOAc/庚烷梯度(0至100% EtOAc)洗脱来纯化,提供80mg(83%)(S)-7-氟-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(76),为黄色油状物(80mg, 83%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0338] 步骤2:将76(80mg, 0.195mmol)、(S)-(+)-2-氨基-1-丙醇(75mg, 0.977mmol)和NMP(0.551mL, 5.86mmol)的混合物混合并在110℃加热48h。反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并用水(50mL)洗涤。分离有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。残余物通过反相HPLC纯化用MeCN/H₂O(含有0.1% NH₄OH)梯度(5至85% MeCN)洗脱14min来纯化,提供I-24,为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 3H)。LCMS(方法G):R_T=8.97min, M+H⁺=465.2。

[0339] 类似地制备 7-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-1),除了在步骤1中,50c替换为(S)-(3-氟-苯基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺盐酸盐(50f)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.27 (d, J=8.6Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.74 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (m, 1H),

3.42-3.31 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0340] 类似地制备 7-(5-氧代-吡咯烷-3-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-2),除了在步骤2中,(S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换为4-氨基-吡咯烷-2-酮(CASRN88016-17-5, (S)-160806-40-6, (R)-1292324-66-3)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.32 (dd, J=12.6, 2.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (dd, J=9.9, 6.9Hz, 1H), 3.18 (dd, J=10.0, 4.1Hz, 1H), 2.64 (dd, J=16.7, 8.1Hz, 1H), 2.20 (dd, J=16.7, 5.1Hz, 1H)。

[0341] 类似地制备 7-(3-氟-丙基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-3),除了在步骤2中,(S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换为3-氟-丙基胺。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (dd, J=12.6, 2.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.63 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.52 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H)。

[0342] 类似地制备 7-(2-羟基-1,2-二甲基-丙基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-13和I-14),除了在步骤2中,(S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换为3-氨基-2-甲基-丁-2-醇。

[0343] 非对映异构体1(I-13):¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.15 (m, 9H)。保留时间0.52秒。

[0344] 非对映异构体2(I-14):¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=12.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.15 (m, 9H)。保留时间0.62秒。

[0345] 类似地制备 7-(2-氧杂-二环[2.2.1]庚-5-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-16和I-23),除了在步骤2中,(S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换为24b。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.24 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (dd, J=7.2, 3.1Hz, 1H), 3.49 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.79 (d, J=10.1Hz, 1H), 1.55 (m, 2H)。

[0346] 类似地制备 7-((3S,4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(I-17),除了在步骤2中,

(S) - (+) - 2-氨基-1-丙醇替换为71c。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=12.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.78 (d, J=49.6Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.01 (t, J=12.2Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (dd, J=39.3, 13.1Hz, 1H), 3.52 (t, J=11.3Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)。

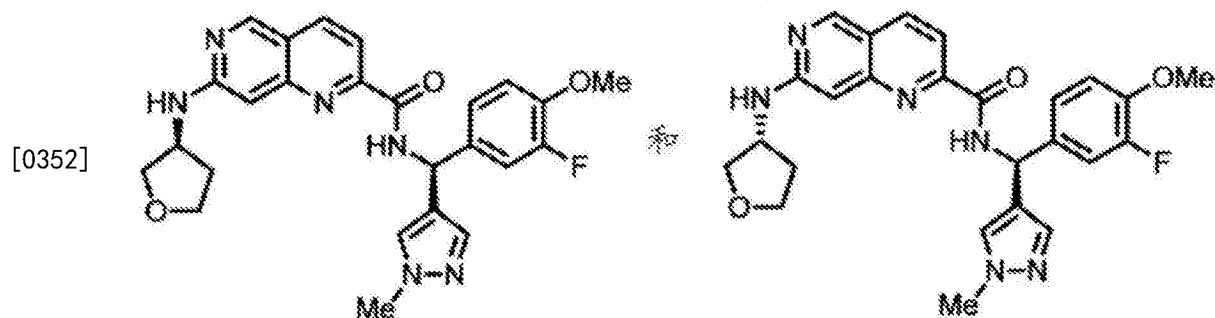
[0347] 类似地制备 7-[(S) - 1- (1-羟基-环丙基) -乙氨基] - [1,6] 萘啶-2-羧酸 [(S) - (3-氟-4-甲氧基-苯基) - (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -甲基] -酰胺 (I-18), 除了在步骤2中, (S) - (+) - 2-氨基-1-丙醇替换为30。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (dd, J=12.6, 1.7Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.62-0.42 (m, 4H)。

[0348] 类似地制备 7-((2S,4R) - 2-羟甲基-四氢-吡喃-4-基氨基) - [1,6] 萘啶-2-羧酸 [(S) - (3-氟-4-甲氧基-苯基) - (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -甲基] -酰胺 (I-19), 除了在步骤2中, (S) - (+) - 2-氨基-1-丙醇替换为87b。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J=8.6Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.62 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.54-3.33 (m, 4H), 1.95 (dd, J=35.7, 11.6Hz, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.26-1.11 (m, 1H)。

[0349] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基) - [1,6] 萘啶-2-羧酸 [4-(4-甲基-哌嗪-1-基) -吡啶-2-基甲基] -酰胺 (I-39), 除了在步骤1中, 50c 替换为4-(4-甲基-1-哌嗪基) - 2-吡啶甲胺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.23 (t, J=5.6Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.14 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.52 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.90 (d, J=11.3Hz, 3H), 3.46 (t, J=11.4Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.93 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.52 (m, 2H)。

[0350] 实施例3

[0351] N-((S) - (3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基) - 7-((S) - 四氢呋喃-3-基氨基) - 1,6-萘啶-2-甲酰胺和N-((S) - (3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基) - 7-((R) - 四氢呋喃-3-基氨基) - 1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-52和I-53)



[0353] 依据实施例2中的操作 (除了在步骤2中 (S) - (+) - 2-氨基-1-丙醇替换为四氢呋喃-

3-胺)将标题化合物制备成外消旋体,以及随后经由手性超临界流体色谱拆分(非对映异构体被任意指定)。

[0354] 非对映异构体1: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=12.6$, 1.9Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.94 (dd, $J=8.8$, 5.9Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=15.4$, 7.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=8.8$, 3.8Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。LCMS (方法G): $R_T=9.82\text{min}$, $M+H^+=477.2$ 。ERK IC_{50} 1.27nM。

[0355] 非对映异构体2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=12.6$, 1.9Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.94 (dd, $J=8.8$, 5.9Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=15.3$, 7.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=8.8$, 3.8Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。LCMS (方法G): $R_T=9.77\text{min}$, $M+H^+=477.2$ 。ERK IC_{50} 2.75nM。

[0356] 实施例4

[0357] (S)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-25)

[0358] 步骤1: 将74 (300mg, 1.56mmol)、2-甲基吡唑-3-胺 (182mg, 1.874mmol) 和氢氧化钠 (60% w/w 分散体于矿物油中, 312mg, 7.81mmol) 的混合物用DMF (3.64mL, 46.84mmol) 稀释并在100°C加热1h。反应混合物用10mL水稀释, 真空浓缩至黑色固体, 然后溶解于水 (15mL) 中, 并用DCM洗涤 (2x40mL)。将水层分离, 通过添加HCl (11.6mmol/L) 于水 (0.81mL, 9.37mmol) 中的水溶液来中和, 所得沉淀经由真空过滤来收集, 提供300mg (71%) 7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)-1,6-萘啶-2-羧酸 (80), 为红色/褐色固体, 其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0359] 步骤2: 将80 (50mg, 0.186mmol)、HATU (212mg, 0.557mmol) 和DIPEA (0.162mL, 0.928mmol) 在DMF (0.72mL) 中的混合物在室温搅拌5min (溶液为深棕色)。5min后以固体形式一次性加入50c (61mg, 0.223mmol), 将反应混合物在室温搅拌1h。反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (100mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。残余物通过 SiO_2 色谱用MeOH/DCM梯度 (0至10% MeOH) 洗脱来纯化, 提供为黄/橙色泡沫的产物, 其进一步通过反相HPLC纯化用MeCN/ H_2O 梯度 (含有0.1% NH_4OH) 洗脱 (5至85% MeCN, 14分钟) 来纯化, 提供I-25, 为亮黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.36 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=12.7$, 2.1Hz, 1H), 7.20 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.27 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。LCMS (方法E): $R_T=4.14\text{min}$, $M+H^+=487.1$ 。

[0360] 类似地制备 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺 (I-7), 除了在步骤2中, 50c替换为50a。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.53 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.3$, 1.8Hz, 1H), 6.93 (s, 1H),

6.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0361] 类似地制备 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(I-8),除了在步骤2中,50c替换为62e。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=11.2, 1.9\text{Hz}$, 2H), 7.27 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.29 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.08 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[0362] 类似地制备 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[(S)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(I-15),除了在步骤2中,50c替换为62d。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 9.12 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 8.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H)。

[0363] 实施例5

[0364] N-((S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-4)方法D

[0365] 步骤1:在3min内分批向冷却(0°C)的C-1(6.018g, 26.98mmol, 1.00当量)在BMIM.BF₄(50mL, 0.26mol, 9.7当量)中的搅拌溶液加入NO.BF₄(3.90g, 32.7mmol, 1.21当量)。将混合物的颜色从淡黄色-棕色快速变为黄橙色,升温至室温且伴有氮气的逸出。15min后泡沫消退以产生易变的黄橙色悬浮液。在室温60min后将混合物用饱和NaHCO₃水溶液处理,用水稀释并用EtOAc萃取。将三层中的下层弃去,将上层EtOAc相分离。橙棕色的中层用足够的水稀释以变得均匀,再用EtOAc萃取。将合并的EtOAc相用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩,提供6.792g浅褐色结晶固体。将粗残余物吸附于硅胶上,并通过SiO₂色谱用EtOAc/庚烷梯度(0至30% EtOAc)洗脱来纯化,提供4.248g(70%)6-溴-3-氟异喹啉(C-2),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H)。LCMS:MH⁺226.1/228.2。

[0366] 步骤2:将C-2(1.01g, 4.47mmol, 1.00当量)在DMA(3.0mL)中的溶液用(S)-2-氨基丙-1-醇(403mg, 5.37mmol, 1.20当量)和DIPEA(1.17mL, 6.70mmol, 1.50当量)逐滴处理,将混合物加热至 100°C 达22h。LCMS分析揭示所需产物(MH⁺281/283)和起始材料(MH⁺226/228)以1.5:1比率的混合物(254nm)。将混合物加热至 120°C 达48h,然后冷却至室温。LCMS指示被一些O-芳基化副产物污染的所需产物和起始材料以比率9:1的混合物(254nm)。将深棕色混合物真空浓缩,提供1.56g的黄棕色油性固体。将粗产物用EtOAc处理并用水、然后盐水洗涤两次,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。通过NMR,所得黄绿色固体(1.08g)为所需产物与起始材料的1:1.5混合物。粗品通过自动化SiO₂快速色谱用EtOAc/庚烷梯度(0至100% EtOAc)洗脱来纯化,提供388mg(31%)(S)-2-(6-溴异喹啉-3-基氨基)丙-1-醇(C-3, R²=(S)-1-羟基丙-2-基氨基)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.26 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.73 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (七重峰, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3.51 (dt, $J=10.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.3 (1H, 模糊不清), 1.16 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。LCMS:MH⁺281.2/283.2。

[0367] 步骤3:在氮气下将含有脱气DMF (5.0mL) 的烧瓶装载有C-3 ($R^2 = (S)$ -1-羟基丙-2-基氨基) (377mg, 1.34mmol, 1.00当量)、Pd(OAc)₂ (31.9mg, 0.142mmol, 0.106当量)、1,3-双(二环己基膦基)-丙烷双(四氟硼酸酯) (90.8mg, 0.144mmol, 0.107当量) 和K₂CO₃ (381mg, 2.73mmol, 2.04当量) 并用MeOH (0.55mL, 14mmol, 10当量) 处理。将所得黄橙色混合物加热至100℃, 同时用CO冲洗。在1h后LCMS分析指示无起始材料剩余, 且混合物为所需甲基酯 (MH⁺ 261) 和羧酸 (MH⁺ 247) 的3.3:1混合物 (254nm)。将反应冷却, 用水稀释并用EtOAc萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 通过Celite® 垫过滤并真空浓缩, 提供315mg深黄棕色固体。将粗残余物吸附到SiO₂上, 通过快速色谱用EtOAc/庚烷梯度 (0至100% EtOAc) 洗脱来纯化, 提供0.1582g (45%) C-4 ($R^2 = (S)$ -1-羟基丙-2-基氨基)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.82 (t, J=5.2Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0368] 步骤4:在室温将C-4 ($R^2 = (S)$ -1-羟基丙-2-基氨基) (158mg, 0.606mmol, 1.00当量) 在THF (5.0mL) 中的溶液用1.0M LiOH水溶液 (0.73mL, 0.73mmol, 1.2当量) 处理。当无痕量的起始材料剩余时, 用2N H₂SO₄水溶液 (400μL) 和盐水将溶液调节至pH 4, 并萃取到含有约10% MeOH的EtOAc。将分离的黄色水相再用EtOAc萃取两次。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 提供108.8mg (73%) C-5 ($R^2 = (S)$ -1-羟基丙-2-基氨基), 为黄色固体, 其不经另外的纯化即可使用。LCMS m/s M+H⁺ = 247。

[0369] 步骤5:在室温将C-5 ($R^2 = (S)$ -1-羟基丙-2-基氨基) (36.2mg, 0.147mmol, 1.00当量) 和HATU (57.3mg, 0.151mmol, 1.03当量) 在DMF (2.0mL) 中的悬浮液并用DIPEA (78μL, 0.45mmol, 3.0当量) 处理。10min后, 在室温将所得琥珀色溶液一次性加入至50c (47.4mg, 0.174mmol, 1.19当量) 和DIPEA (78μL, 0.45mmol, 3.0当量) 在DMF (1.0mL) 中的溶液。当起始材料耗尽时, 混合物用EtOAc稀释并相继用水、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 提供42.3mg黄色油状物 (42.3mg)。粗残余物通过C-18反相HPLC用MeCN/H₂O (含有0.1% NH₄OH) 梯度洗脱来纯化, 提供15.0mg (22%) II-4。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.71 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.45-3.3 (模糊不清, 1H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0370] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺 (II-1), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, J=12.6, 2.0Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 1.91 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.49 (m, 2H)。

[0371] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-丙基]-酰胺 (II-2), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及

在步骤5中,50c替换为(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐(70b)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.91(s, 1H), 8.87(d, J=8.2Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(d, J=8.5Hz, 1H), 7.55(t, J=8.1Hz, 1H), 7.51(d, J=8.5Hz, 1H), 7.46(dd, J=10.6, 1.5Hz, 1H), 7.29(d, J=8.3Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.51(d, J=7.9Hz, 1H), 4.95(dd, J=14.8, 8.3Hz, 1H), 3.90(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.45(t, J=10.7Hz, 2H), 1.92(m, 2H), 1.89-1.73(m, 2H), 1.56-1.43(m, 2H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H)。

[0372] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-3),除了在步骤2中(S)-2-氨基丙-1-醇替换为62e。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.90(s, 1H), 8.87(d, J=8Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.85(d, J=8.5Hz, 1H), 7.54(t, J=8.2Hz, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=10.7Hz, 1H), 7.29(d, J=9.2Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.24(d, J=7.9Hz, 1H), 5.09(q, J=7Hz, 1H), 3.84(七重峰, J=7Hz, 1H), 3.77-3.65(m, 2H), 3.53(dd, J=10.6, 4.8Hz, 1H), 3.36(dd, J=10.5, 6.2Hz, 1H), 1.18(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0373] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-5),除了在步骤5中,(S)-50c替换为50h。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.24(d, J=8.5Hz, 1H), 8.89(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.84(d, J=8.5Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.53(d, J=8.5Hz, 1H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.28(d, J=8Hz, 1H), 7.26(d, J=10Hz, 1H), 7.09(t, J=8.5Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.33(d, J=8.5Hz, 1H), 6.18(d, J=8.0Hz, 1H), 4.71(t, J=5.6Hz, 1H), 3.87-3.78(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.56-3.49(1H), 3.45-3.35(模糊不清, 1H), 1.18(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0374] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-6),除了在步骤5中,50c替换为50i。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ9.15(d, J=8.5Hz, 1H), 8.89(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 7.53(d, J=10Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.35(d, J=8.6Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 6.91(d, J=8.7Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 6.26(d, J=8.6Hz, 1H), 6.17(d, J=7.9Hz, 1H), 4.71(t, J=5.5Hz, 1H), 3.88-3.78(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.57-3.49(m, 1H), 3.5-3.3(模糊不清, 1H), 1.18(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0375] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(R)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-丙基]-酰胺(II-7),除了在步骤5中,50c替换为70a。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.89(s, 1H), 8.76(d, J=8.4Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.26(dd, J=12.7, 1.9Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 7.11(t, J=8.6Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.18(d, J=8.0Hz, 1H), 4.89(q, J=8.0Hz, 1H), 4.69(t, J=5.5Hz, 1H), 3.88-3.79(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.57-3.49(m, 1H), 3.41-3.32(m, 1H), 1.92-1.72(m, 2H), 1.18(d, J=6.5Hz, 3H), 0.90(t, J=7.3Hz, 3H)。

[0376] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-8),除了在步骤5中,50c替换为50a。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.24(d, J=8.3Hz, 1H), 8.89(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.84(d, J=8.5Hz, 1H), 7.57(t, J=8.0Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.52(dd, J=8.6, 1.2Hz, 1H), 7.47(dd, J=10.6, 1.6Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.32(d, J=

8.3Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0377] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-9), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中, 50c替换为(S)-(3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50h)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ9.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.0, 6.1Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.09 (td, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (td, J=11.8, 2.0Hz, 2H), 1.92 (d, J=10.5Hz, 2H), 1.49 (ddd, J=15.6, 12.0, 4.2Hz, 2H)。

[0378] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-10), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中, 50c替换为(S)-(4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50i)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (td, J=11.5, 2.0Hz, 2H), 1.92 (d, J=10.6Hz, 2H), 1.49 (ddd, J=15.5, 12.0, 4.3Hz, 2H)。

[0379] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-11), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中, 50c替换为(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50a)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.6, 1.9Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (td, J=11.5, 2.0Hz, 2H), 1.92 (d, J=10.4Hz, 2H), 1.49 (ddd, J=15.4, 12.0, 4.3Hz, 2H)。

[0380] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-12), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中, 50c替换为(S)-2-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62e)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.91 (s, 1H), 8.83 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J=10.6, 1.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.10 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.03 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.45 (td, J=11.5, 2.0Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H)。

[0381] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-17), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中, 50c替换为(S)-2-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)乙醇盐酸盐(62d)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.91 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, J=

8.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=13.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.96 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H)。

[0382] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-18),除了在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-2-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇盐酸盐(62d)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.90 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.27 (dd, J=12.7, 1.9Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.04 (td, J=7.9, 6.9Hz, 1H), 4.93 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.72 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.53 (dt, J=10.4, 5.2Hz, 1H), 3.36 (dt, J=10.6, 6.0Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0383] 类似地制备 N-((S)-1-(3-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-20),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,50c替换为(S)-2-氨基-2-(3-氟苯基)乙醇盐酸盐(62a)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.94 (s, 1H), 8.87 (d, J=8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.08 (t, J=19.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.02 (t, J=11.5Hz, 1H), 4.32 (t, J=6.0, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

[0384] 类似地制备 N-((S)-2-羟基-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-21),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,50c替换为62c。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.93 (s, 1H), 8.78 (d, J=8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.91 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 5H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

[0385] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-22),除了在步骤5中,50c替换为62a。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.91 (s, 1H), 8.86 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=10.5, 2.0Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.03 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.76 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.18 (d, J=8.5Hz, 3H)。

[0386] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸(4-氟-1H-吡啶-2-基甲基)-酰胺(II-23),除了在步骤5中,50c替换为38。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.31 (s, 1H), 9.14 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.5, 6.0Hz, 1H), 4.65 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0387] 类似地制备 3-(四氢-呋喃-3-基氨基)-异喹啉-6-羧酸(4-氟-1H-吡啶-2-基甲基)-酰胺(II-25),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,50c替换为38。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.32(s,1H),9.16(t,J=5.5Hz,1H),8.94(s,1H),8.12(s,1H),7.89(d,J=8.5Hz,1H),7.59(m,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.01(m,1H),6.83(d,J=6.5Hz,1H),6.75-6.70(m,2H),6.39(s,1H),4.66(d,J=5.5Hz,2H),4.32(m,1H),3.94(m,1H),3.85(m,1H),3.75(m,1H),3.59(m,1H),2.22(m,1H),1.87(m,1H)。

[0388] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-甲基]-酰胺(II-24),除了在步骤5中,50c替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺盐酸盐(50d)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.25(d,J=9.0Hz,1H),8.89(s,1H),8.09(s,1H),7.84(d,J=8.5Hz,1H),7.62(d,J=2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.27(dd,J=12.5,2.0Hz,1H),7.18(d,J=9.0Hz,1H),7.12(t,J=8.5Hz,1H),6.70(s,1H),6.32(d,J=8.0Hz,1H),6.26(d,J=8.5Hz,1H),6.20(d,J=2.0Hz,1H),4.75(t,J=5.5Hz,1H),3.85-3.78(m,8H),3.52(m,1H),1.17(d,J=6.5Hz,3H)。

[0389] 类似地制备 N-((S)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-羟乙基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-26),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡啶-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-2-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)乙醇盐酸盐(62d)。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ8.89(s,1H),8.09(s,1H),7.89(d,J=8.5Hz,1H),7.59(d,J=6.5Hz,1H),7.22-7.19(m,2H),7.09(t,J=8.5Hz,1H),6.80(s,1H),5.18(m,1H),4.42(m,1H),4.07-3.99(m,2H),3.92-3.85(m,6H),3.76(m,1H),2.38(m,1H),1.98(m,1H)。

[0390] 类似地制备 N-((R)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-甲基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-27),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,50c替换为(R)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺盐酸盐(50d)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.26(d,J=9Hz,1H),8.92(s,1H),8.45(s,0.4H),8.28(s,1H),7.86(d,J=8.5Hz,1H),7.62(d,J=2Hz,1H),7.56(dd,J=8.55,1.5Hz,1H),7.26(dd,J=12.5,1.5Hz,1H),7.18(d,J=9Hz,1H),7.12(t,J=9Hz,1H),6.83(d,J=6Hz,1H),6.70(s,1H),6.32(d,J=9Hz,1H),6.20(d,J=2Hz,1H),4.30(m,1H),3.94(m,1H),3.85(q,J=7.5Hz,1H),3.81(s,3H),3.80(s,3H),3.75(m,1H),3.59(dd,J=8.5,3.5Hz,1H),2.22(m,1H),1.87(m,1H)。

[0391] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-2-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺(II-28),除了在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡啶-4-基)甲胺盐酸盐替换为62c。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.89(s,1H),8.77(d,J=7.5Hz,1H),8.07(s,1H),7.84(d,J=8.5Hz,1H),7.52(d,J=9.0Hz,1H),7.33(d,J=8.5Hz,2H),6.89(d,J=9.0Hz,2H),6.97(s,1H),6.26(d,J=8.0Hz,1H),5.03(m,1H),4.91(t,J=5.5Hz,1H),4.75(t,J=5.5Hz,1H),3.82(m,1H),3.72-3.68(m,4H),3.62(m,1H),3.53(m,1H),3.35(m,1H),1.17(d,J=6.0Hz,3H)。

[0392] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-29),除了在步骤5中,50c替换为62f。¹H NMR(500MHz,

DMSO-d₆) δ8.90 (s, 1H), 8.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.75 (t, J=4.4Hz, 1H), 3.83 (t, J=6.3Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.53 (dd, J=11, 5.5Hz, 1H), 3.36 (dd, J=12, 6.0Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0393] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-2-羟基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺(II-30),除了在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡啶-4-基)甲胺盐酸盐替换为62b。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.90 (s, 1H), 8.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.27 (d, J=8.5, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.74 (t, J=6.5Hz, 1H), 3.83-3.67 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.78 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0394] 类似地制备 N-((S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-31),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡啶-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲胺盐酸盐(50f)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.46 (s, J=6.5Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 4H), 6.84 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.49 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.95 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

[0395] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-甲基]-酰胺(II-32),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡啶-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲胺盐酸盐(50d)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.24 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.04 (dd, J=13.8, 7.7Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.60 (m, 5H)。

[0396] 类似地制备 N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-38),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,50c替换为(S)-2-氨基-2-(3-氯-4-氟-苯基)乙醇盐酸盐62f。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.93 (s, 1H), 8.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.84 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.10-5.03 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

[0397] 类似地制备 N-((S)-1-(3-氯-4-氰基苯基)-2-羟乙基)-3-(四氢呋喃-3-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-39),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中,50c替换为62i。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.86 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.17-5.13 (m, 2H), 4.31 (t, J=2.8Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (dd, J=16.0, 8.0Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 3H), 3.61

(dd, $J=8.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

[0398] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-40),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中,50c替换为(S)-2-氨基-2-(4-氟苯基)乙醇(62g)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.01 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.84 (m, 3H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 2H)。

[0399] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-2-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺(II-41),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中,50c替换为(S)-2-氨基-2-(4-氟苯基)乙醇62c。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.76 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.90 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H)。

[0400] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氯-4-氰基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-42),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中,50c替换为62i。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95-8.92 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.11 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 5H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H)。

[0401] 类似地制备 3-((3S,4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-2-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺(II-43),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为(3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)以及在步骤5中,50c替换为(S)-2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)乙醇盐酸盐(62c)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.67 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.92 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=50.0\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.73-3.50 (m, 7H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H)。

[0402] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(R)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基]-酰胺(II-50),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中,50c替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺盐酸盐(50d)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=12.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 7H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 2H)。

[0403] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(R)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基]-酰胺(II-51),除了在步骤5中,(S)-(3-氟-4-

甲氧基-苯基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺盐酸盐(50d)。¹H NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ8.86(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.87(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.18-7.10(m, 2H), 7.09-7.06(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.20(s, 1H), 3.93-3.87(m, 7H), 3.68-3.65(m, 2H), 1.30(s, 3H)。

[0404] 类似地制备 3-(四氢-呋喃-3-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲基]-酰胺(II-52), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中, (S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺盐酸盐(50d)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ9.26(d, J=9.0Hz, 1H), 8.93(s, 1H), 8.28(s, 0.4H), 8.12(s, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.62-7.55(m, 1H), 7.47-7.25(m, 1H), 7.18(d, J=9.0Hz, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 6.82(d, J=6.0Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.32(d, J=9.0Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 4.31-4.29(m, 1H), 3.95-3.92(m, 1H), 3.88-3.72(m, 8H), 3.61-3.58(m, 1H), 2.50-2.20(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H)。

[0405] 类似地制备 3-((3S, 4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-53), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为(3S, 4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)以及在步骤5中, 50c替换为(S)-2-氨基-2-(3-氯-4-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62f)。¹H NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ8.90(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.90(d, J=8.5Hz, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.43-7.30(m, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 6.93(s, 1H), 5.21-5.18(m, 1H), 4.86-4.73(m, 1H), 4.27-4.12(m, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.91-3.86(m, 2H), 3.75-3.62(m, 2H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H),

[0406] 类似地制备 3-((3S, 4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-54), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为(3S, 4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)以及在步骤5中, 50c替换为(S)-2-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62e)。¹H NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ8.90(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.92-7.88(m, 1H), 7.61-7.59(m, 1H), 7.47-7.45(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.91(d, J=9.0Hz, 1H), 5.21(t, J=6.5Hz, 1H), 4.84-4.73(m, 1H), 4.27-4.11(m, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.92-3.80(m, 2H), 3.75-3.60(m, 2H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.93-1.88(m, 1H)。

[0407] 类似地制备 3-((3S, 4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-55), 除了在步骤2中, (S)-2-氨基丙-1-醇替换为(3S, 4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)以及在步骤5中, 50c替换为62i)。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄): δ8.79(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.79(d, J=8.5Hz, 1H), 7.70(d, J=8.5Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.81(s, 1H), 5.12(t, J=5.5Hz, 1H), 4.71-4.61(m, 1H), 4.16-4.00(m, 2H), 3.94-3.90(m, 1H), 3.80-3.79(m, 2H), 3.64-3.52(m, 2H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.77-1.73(m, 1H)。

[0408] 类似地制备 3-(四氢-呋喃-3-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-56), 除了在步骤2中, 50c替换为3-氨基-四氢呋喃以及在步骤5中, 50c替换为(S)-2-氨基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙醇盐酸盐(62h)。

[0409] 类似地制备 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(4-二氟甲

氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-58),除了在步骤5中,58c替换为(S)-2-氨基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙醇盐酸盐(62b)。¹H NMR(500MHz, MeOH-d₄): δ 8.84(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.49(d, J=8.5Hz, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 2H), 6.82-6.79(m, 2H), 5.26-5.22(m, 1H), 3.93-3.89(m, 3H), 3.68-3.59(m, 2H), 1.24(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0410] 类似地制备 3-((3S,4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氯-4-氰基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-59),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为(3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(71c)以及在步骤5中,50c替换为(S)-4-(氨基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(44)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.39(d, J=8.0Hz, 1H), 8.94(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.99(d, J=8.5Hz, 1H), 7.87(d, J=9.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.63-7.55(m, 3H), 7.41(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.69(d, J=8.0Hz, 1H), 6.38(d, J=8.0Hz, 1H), 4.78(d, J=49.5Hz, 1H), 4.25-4.19(m, 1H), 4.01(t, J=13.0Hz, 1H), 3.93-3.90(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.67-3.49(m, 3H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.73-1.70(m, 1H); LCMS(ESI)m/z:519.2[M+H]⁺。

[0411] 类似地制备 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺(II-61),除了在步骤2中,(S)-2-氨基丙-1-醇替换为4-氨基-四氢吡喃以及在步骤5中,(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲胺盐酸盐替换为(S)-2-氨基-2-(4-二氟甲氧基-苯基)乙醇(62h)。

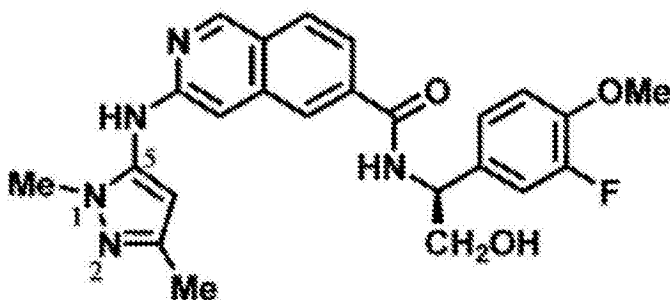
[0412] 类似地制备 3-((3S,4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸(4-氟-1H-吡唑-2-基甲基)-酰胺(II-67),除了在步骤2中,71c替换(S)-2-氨基丙-1-醇以及在步骤5中,38替换50c。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.33(s, 1H), 9.18(t, J=5.5Hz, 1H), 8.94(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.89(d, J=8.5Hz, 1H), 7.60(d, J=10.5Hz, 1H), 7.19(d, J=8.5Hz, 1H), 7.02-6.98(m, 1H), 6.89(s, 1H), 6.75-6.69(m, 2H), 6.38(s, 1H), 4.78(d, J=49.5Hz, 1H), 4.66-4.65(m, 2H), 4.27-4.21(m, 1H), 4.03-3.90(m, 2H), 3.67-3.49(m, 2H), 1.91-1.81(m, 1H), 1.73-1.70(m, 1H); LCMS(ESI)m/z:437.2[M+H]⁺。

[0413] 类似地制备 3-((3S,4S)-3-氟-四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-68),除了在步骤2中,71c替换(S)-2-氨基丙-1-醇。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.25(d, J=8.5Hz, 1H), 8.93(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.28(d, J=12.5Hz, 1H), 7.20(d, J=10Hz, 1H), 7.19-7.12(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.67(d, J=8.5Hz, 1H), 6.26(d, J=8.5Hz, 1H), 4.78(d, J=49.5Hz, 1H), 4.25-4.19(m, 1H), 4.01(t, J=12Hz, 1H), 3.93-3.90(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.59-3.49(m, 2H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.73-1.70(m, 1H); LCMS(ESI)m/z:568.3[M+H]⁺。

[0414] 实施例6

[0415] (S)-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)-N-(1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟乙基)异喹啉-6-甲酰胺(II-44)

[0416]



[0417] 步骤1:将烘箱干燥的配备有搅拌棒的100mL圆底烧瓶在氮气下冷却并装载有1,3-二甲基-1H吡唑-5-胺(491.7mg,4.42mmol)和45mL无水THF(0.1M)。将THF溶液用固体LiHMDS(1.481g,8.84mmol)处理并在室温搅拌5min,之后黄色固体形成。一次性加入C-2(500mg,2.21mmol)。将烧瓶配备有回流冷凝器,并将反应混合物加热至80℃。反应通过LCMS监测并且在80℃2h后完成90%。将反应混合物冷却至室温,在旋转蒸发仪上除去THF。将粗残余物在DCM与水之间分配。DCM层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)滤器并浓缩。将粗残余物吸附到Celite®上并通过SiO₂色谱用EtOAc/庚烷梯度(50至100% EtOAc)洗脱来纯化,提供328mg(47%)6-溴-N-(1,3-二甲基-1H吡唑-5-基)-异喹啉-3-胺(82)。

[0418] 步骤2:使用实施例5的步骤3中描述的操作进行82(429mg)的羰基化,提供350mg(87%)3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-羧酸甲酯(84),为黄色/褐色固体,其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0419] 步骤3:将84(350mg,1.181mmol)和LiOH(62.2mg,2.60mmol)在THF(5.75mL)和水(0.85mL)中的浆液在室温搅拌24h。在旋转蒸发仪上除去THF。将反应混合物悬浮于水(6mL)中并用10M HCl的水溶液(0.71mL,7.1mmol)处理。黄棕色沉淀形成并通过过滤收集,提供3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-羧酸(86),其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0420] 步骤4:将10mL微波管装载有86(29.7mg,0.105mmol),62d(15mg,0.081)和DMF(1.0mL)并用HATU(47.6mg,0.121mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌30min以预活化,然后用TEA(0.046mL,0.324mmol)处理。将反应混合物过滤,然后通过制备型反相HPLC色谱(Varian HPLC,使用Gemini-NX C-18(3.0x100cm,10μm),以60mL/min,NH₄OH 5-50% MeCN进行10min)纯化,提供22.1mg(60.7%)II-45,为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.06(s,1H),8.86-8.69(m,2H),8.24(s,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.33-7.22(m,1H),7.14(dt,J=17.2,8.6Hz,2H),6.93(s,1H),6.03(s,1H),5.04(dd,J=13.8,7.8Hz,1H),4.94(t,J=5.8Hz,1H),3.81(s,3H),3.75-3.61(m,2H),3.61(s,3H),2.15(s,3H)。LCMS:MH⁺450.2。

[0421] 类似地制备(S)-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)异喹啉-6-甲酰胺(II-37),除了在步骤4中,62d替换为(S)-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺)盐酸盐(50c)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.20(d,J=8.5Hz,1H),9.05(s,1H),8.78(s,1H),8.24(s,1H),7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.53(s,1H),7.32(s,1H),7.30-7.23(m,1H),7.16(dt,J=17.2,8.6Hz,2H),6.92(s,1H),6.26(d,J=8.4Hz,1H),6.02(s,1H),3.80(d,J=13.3Hz,6H),3.60(s,3H),2.14(s,3H)。

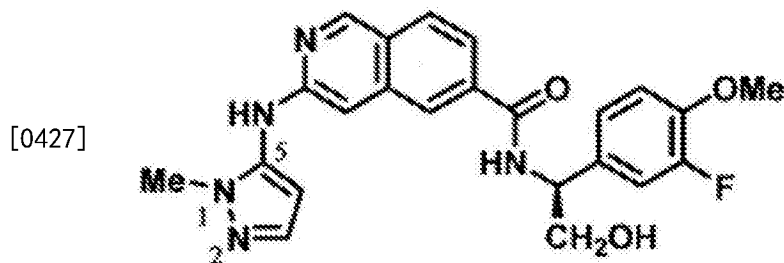
[0422] 类似地制备(S)-N-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-45),除了在步骤4中,62d替换为(S)-2-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62e)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.06(s,1H),8.85(d,J=8.0Hz,1H),8.80(s,1H),8.26(s,1H),7.99(d,J=8.5Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.47(d,J=10.6Hz,1H),7.29(d,J=8.3Hz,1H),6.94(s,1H),6.03(s,1H),5.10(dd,J=13.8,7.2Hz,1H),5.03(t,J=5.8Hz,1H),3.78-3.63(m,2H),3.61(s,3H),2.15(s,3H)。

[0423] 类似地制备(R)-N-(1-(4-氯-3-氟苯基)丙基)-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-46),除了在步骤4中,62替换为(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐(70b)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.06(s,1H),8.89(d,J=8.2Hz,1H),8.79(s,1H),8.21(s,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.49-7.40(m,1H),7.28(d,J=8.3Hz,1H),6.94(s,1H),6.03(s,1H),4.95(dd,J=14.8,8.3Hz,1H),3.61(s,3H),2.15(s,3H),1.82(m,J=20.8,13.8,6.7Hz,2H),0.92(t,J=7.3Hz,3H)。

[0424] 类似地制备(S)-N-((4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-48),除了在步骤4中,62替换为(S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50a)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.28(d,J=8.3Hz,1H),9.06(s,1H),8.79(s,1H),8.26(s,1H),7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.63-7.53(m,2H),7.47(d,J=10.6Hz,1H),7.36(s,1H),7.31(d,J=8.3Hz,1H),6.93(s,1H),6.31(d,J=8.2Hz,1H),6.02(s,1H),3.79(s,3H),3.60(s,3H),2.14(s,3H)。

[0425] 实施例7

[0426] (S)-N-(1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟乙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-36)



[0428] 步骤1:使用实施例5的步骤3中描述的操作进行C-2(500mg,2.12mmol)的羰基化,提供413mg(91%)3-氟异喹啉-6-羧酸甲酯(88),为白色固体,其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0429] 步骤2:将88(413mg,2.013mmol)和LiOH(56mg,2.34mmol)在THF(9.8mL)和水(1.5mL)中的浆液在室温搅拌1.5h。加入另外的50mg LiOH(共计:106mg,4.43mmol),并将反应再搅拌2h。在旋转蒸发仪上除去THF。将反应混合物悬浮于水(10mL)中并用10M HCl的水溶液(0.604mL,6.04mmol)处理。白色浑浊沉淀通过真空过滤收集。沉淀用水洗涤(2x2mL)并在室内真空干燥过夜,提供349mg(100%)3-氟异喹啉-6-羧酸(90),为白色固体,其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0430] 步骤3:在氮气气氛下在室温将1-甲基-1H-吡唑-5-胺(284.5mg,2.93mmol)溶解于THF(17.8mL)中并用于THF(5.86mL,5.86mmol)处理中的1.0M LiHMDS。将反应搅拌剧烈

10min,然后以固体形式一次性加入90 (280mg,1.4647mmol)。将100mL圆底反应烧瓶配备有水冷式冷凝器并加热至80℃。3.5h后反应完成30%,于是加入另外的1.0M LiHMDS(8.86mL,总计:14.72mL,14.72mmol),并将反应在80℃再加热2.5小时(在80℃总时间=6h)。反应混合物用水(20mL)稀释,转移至分液漏斗并用DCM洗涤(4x30mL)。将DCM洗涤液合并,并通过添加1.26mL 11.6M HCl水溶液来中和水层。所得沉淀经由真空过滤来收集,提供373mg (94%) 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-羧酸(92),其不经进一步纯化即可使用。

[0431] 步骤4: (S)-N-(1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟乙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺由92 (15mg,0.081mmol 1.0当量)经由实施例7的步骤4中描述的HATU介导的偶联反应、使用(S)-2-氨基-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙醇盐酸盐(62d)作为胺组分来制备,提供8.3mg (24%) II-37,为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.42 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.24 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.04 (dd, J=13.8, 7.7Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (m, 2H)。LCMS: MH⁺ 436.1。

[0432] 类似地制备(R)-N-(1-(4-氯-3-氟苯基)丙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-13),除了在步骤4中,62d替换为(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐(70b)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 7.28 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.23 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.95 (dd, J=14.8, 8.4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.83 (m, J=20.7, 13.7, 6.9Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0433] 类似地制备(S)-N-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-14),除了在步骤4中,62替换为(S)-2-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇盐酸盐(62e)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.83 (d, J=4.1Hz, 2H), 8.23 (d, J=12.1Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.14-4.97 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.82-3.60 (m, 2H)。

[0434] 类似地制备(S)-N-((4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-15),除了在步骤4中,62替换为(S)-(4-氯-3-氟苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50a)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, J=0.6, 1.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.23 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0435] 类似地制备(S)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-16),除了在步骤4中,62替换为(S)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(50c)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, J=12.6, 2.0,

1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.24 (dd, J=11.5, 5.2Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

[0436] 类似地制备 (R)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)丙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺 (II-15), 除了在步骤4中, 62替换为 (R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐 (70c)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.94 (dd, J=14.9, 8.4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0437] 实施例8

[0438] (S)-N-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺 (II-47)

[0439] 步骤1: 将配备有螺帽和特氟龙插入片的干燥40mL闪烁小瓶在氮气下冷却, 配备有搅拌棒并且装载有2-甲基吡啶-4-胺 (263mg, 3.32mmol) 和无水THF (27mL), 且在N₂气氛下保持。以固体形式加入LiHMDS (0.925g, 5.53mmol)。将反应混合物在室温在氮气下搅拌5min。向混合物加入6-溴-3-氟异喹啉 (500mg, 2.21mmol), 小瓶用N₂冲洗, 紧密封盖, 并置于85℃的预热油浴中。在85℃ 4h后, 加入另外的2-甲基吡啶-4-胺 (96mg, 总计: 359mg, 3.32mmol) 和LiHMDSi (185mg, 总计: 1.11g, 6.64mmol), 并将反应在85℃再加热2h。将反应冷却, 并真空除去THF。将粗反应混合物在水与含有10% MeOH的DCM之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗残余物吸附在Celite®上并通过SiO₂色谱用MeOH/DCM梯度 (0至10% MeOH) 洗脱来纯化, 提供196mg (28%) 6-溴-N-(2-甲基吡啶-4-基)异喹啉-3-胺 (94), 为黄色固体, 其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0440] 步骤2: 使用实施例5的步骤3中描述的操作进行94 (196mg, 0.624mmol) 的羰基化, 提供132mg (72%) 3-(2-甲基吡啶-4-基氨基)异喹啉-6-羧酸甲酯 (96), 为黄色固体, 其不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0441] 步骤3: 将96 (132mg, 0.45mmol) 在THF (2.19mL) 和水 (0.324mL) 中的浆液用固体LiOH (24mg, 0.99mmol) 处理并搅拌3h。真空除去THF, 并将混合物悬浮于水 (6.0mL) 中并用HCl水溶液 (10M, 0.27mL)。黄棕色沉淀通过真空过滤收集, 提供3-(2-甲基吡啶-4-基氨基)异喹啉-6-羧酸 (98), 为黄色固体, 其不经进一步纯化即可用于后续步骤。

[0442] 步骤4: (S)-N-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(2-甲基吡啶-4-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺由92 (15mg, 0.081mmol 1.0当量) 经由实施例6的步骤4中描述的HATU介导的偶联、使用 (S)-2-氨基-(4-氯-3-氟-苯基)乙醇盐酸盐 (62e) 来制备。来自偶联反应和脱甲基烷基化的粗产物通过制备型反相HPLC色谱 (Waters质量定向的HPLC, 使用Gemini-NX C-18 (3.0x100cm, 10 μ m, 以60mL/min, NH₄OH 20-60% MeCN进行10min) 来纯化, 提供II-48, 为黄色固体 (54mg, 32%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.49 (d, J=10.6Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。LCMS[M+H]⁺=451.1。

[0443] 类似地制备 3-(2-甲基-吡啶-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺 (II-33), 除了在偶联反应中62e替换为 (S)-

(3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲胺盐酸盐 (50c)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.56 (s, 1H), 9.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.29 (d, J=14.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.1Hz, 6H), 2.39 (s, 3H)。

[0444] 类似地制备 3-(2-甲基-吡啶-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲基]-酰胺(II-34), 除了在偶联反应中62e替换为(S)-(4-氯-3-氟-苯基)-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲胺盐酸盐(50a)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.57 (s, 1H), 9.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.08 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 5H), 6.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0445] 类似地制备 3-(2-甲基-吡啶-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-丙基]-酰胺(II-35), 除了在偶联反应中62e替换为(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)丙-1-胺盐酸盐(70c)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.56 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.2, 1.9Hz, 1H), 7.42 (m, J=14.1, 8.8, 5.0Hz, 5H), 4.96 (dd, J=14.9, 8.3Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.86 (m, J=27.7, 13.9, 7.1Hz, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0446] 实施例9

[0447] N-((5-苄基吡啶-3-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(I-20)

[0448] 步骤1: N-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(100)可使用(5-溴吡啶-3-基)甲胺代替50c、依据实施例1中的操作来制备。产物不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0449] 步骤2: 将100 (70mg, 0.158mmol)、苄基溴化锌(0.5mol/L)在THF(0.9mL, 0.475mmol)和双(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II) (11.2mg, 0.0158mmol)中的混合物在80℃加热3h。反应混合物用EtOAc稀释(50mL)并用水洗涤(50mL)。分离有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 提供残余物, 其通过反相HPLC色谱用MeCN/H₂O梯度(含有0.1% NH₄OH, 14分钟)洗脱来纯化, 提供17.4mg (24%) I-20, 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.42 (t, J=6.3Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.44 (td, J=11.5, 1.9Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H)。LCMS(方法E): R_T=3.58min, [M+H]⁺=454.2。

[0450] 类似地制备 N-((4-苄基吡啶-2-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(I-36), 除了在步骤1中, (5-溴吡啶-3-基)甲胺替换为(4-溴吡啶-2-基)甲胺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.33 (t, J=5.9Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.13 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.61 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (m, 3H), 3.45 (t, J=10.9Hz, 2H), 1.93 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.53 (td, J=15.4, 4.2Hz, 2H)。

[0451] 类似地制备 N-(3-苄基苄基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-42),除了在步骤1中,3-溴-苄基胺代替50i。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.33 (t, J=6.4Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29-7.01 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 4.49 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.90 (d, J=12.7Hz, 4H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.44 (t, J=11.1Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.52 (ddd, J=15.2, 12.0, 4.2Hz, 2H)。

[0452] 类似地制备 N-((2-苄基吡啶-3-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-54),除了在步骤1中,(5-溴吡啶-3-基)甲胺替换为(2-溴吡啶-3-基)甲胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (t, J=6.2Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.56 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.90 (d, J=11.7Hz, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.44 (t, J=11.3Hz, 2H), 1.92 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.52 (m, 2H)。

[0453] 实施例10

[0454] 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸[2-(3-溴-苄基)-乙基]-酰胺 (I-35) 和N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-41)

[0455] 步骤1:用2-(3-溴苄基)乙胺代替50c,如实施例1中所述制备N-[2-(3-溴苄基)乙基]-7-(四氢吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-35)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.87 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.5Hz, 2H), 3.57 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.45 (t, J=11.0Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.93 (d, J=11.1Hz, 2H), 1.53 (qd, J=11.7, 4.2Hz, 2H)。

[0456] 步骤2:将I-35 (63.1mg, 0.139mmol, 1.00当量)、1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (102, 120mg, 0.550mmol, 3.97当量) 和双-(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)-膦) 氯化钯 (II) (20.8mg, 0.029mmol, 0.212当量) 在MeCN (3.0mL) 中的悬浮液用1.0M Na₂CO₃水溶液 (1.0mL, 1.0mmol, 7.2当量) 处理,并将混合物在微波合成仪 (CEM, 300瓦特) 中在130℃辐射20min。将冷却的混合物用EtOAc稀释并用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 提供90.3mg黄色油状物。粗品通过反相HPLC (C18) 使用MeCN/H₂O (含有0.1%氢氧化铵) 梯度来纯化, 提供43.8mg (69%) I-41, 为亮黄色固体 (43.8mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.91 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (dd, J=13.8, 6.8Hz, 2H), 3.45 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.6, 4.2Hz, 2H)。LCMS (方法E): Rt 4.13min, MH⁺457.2。

[0457] 类似地制备 N-(3-(吡啶-4-基)苄基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-47),除了在步骤2中,102替换为4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.95 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.56 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.46 (t, J=

7.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.65 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.44 (t, J=11.0Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.92 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.2, 4.2Hz, 2H)。

[0458] 类似地制备 N-(3-(4-甲基吡啶-3-基) 苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-40), 除了在步骤2中, 102替换为4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.01 (s, 1H), 8.90 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.40 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.63 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.44 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.1, 4.2Hz, 2H)。

[0459] 类似地制备 N-(3-(吡嗪-2-基) 苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-48), 除了在步骤2中, 102替换为2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡嗪。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.24 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.96 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.5Hz, 2H), 3.64 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.45 (t, J=11.4Hz, 2H), 3.01 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.2, 4.4Hz, 2H)。

[0460] 类似地制备 N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-49), 除了在步骤2中, I-35替换为I-28。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.05-8.99 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.46 (t, J=11.3Hz, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 1.93 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.53 (qd, J=11.2, 4.1Hz, 2H)。

[0461] 类似地制备 N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-37), 除了在步骤2中, I-35替换为I-29。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.01 (s, 1H), 8.87 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.90 (d, J=11.5Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.45 (t, J=10.9Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.4, 4.2Hz, 2H)。

[0462] 类似地制备 N-(4-(4-甲基吡啶-3-基) 苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-38), 除了在步骤2中, I-35替换为I-29, 以及1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯替换为4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.01 (s, 1H), 8.93 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.7Hz, 2H), 3.63 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.45 (t, J=11.0Hz, 2H), 2.97 (t, J=7.5Hz,

2H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.53 (qd, J=11.4, 4.2Hz, 2H)。

[0463] 类似地制备 N-(4-(吡嗪-2-基)苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-45), 除了在步骤2中, I-35替换为I-29, 以及1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯替换为2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.95 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.03 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.90 (d, J=11.8Hz, 2H), 3.63 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.44 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.2Hz, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H)。

[0464] 类似地制备 N-(4-(吡啶-4-基)苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-46), 除了在步骤2中, I-35替换为I-29, 以及1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯替换为4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.95 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 7.70 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.03 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.90 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.61 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.44 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.97 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.0, 4.2Hz, 2H)。

[0465] 类似地制备 N-(4-(嘧啶-5-基)苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-44), 除了在步骤2中, I-35替换为I-29以及1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯替换为5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.9Hz, 2H), 3.62 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.44 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.52 (q, J=11.2, 4.2Hz, 2H)。

[0466] 类似地制备 N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-43), 除了在步骤1中, (2-溴苯基)甲基胺替换2-(3-溴苯基)乙胺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.35 (t, J=6.3Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (d, J=11.5Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.44 (t, J=11.2Hz, 2H), 1.92 (d, J=13.8Hz, 2H), 1.52 (qd, J=12.5, 4.4Hz, 2H)。

[0467] 类似地制备 N-(3-(4-甲基吡啶-3-基)苯乙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-50), 除了在步骤2中, 4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶 (CASRN 1171891-31-8) 替换1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.90 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.40 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.91 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.63 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.44 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.3Hz,

2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.52 (qd, J=11.1, 4.2Hz, 2H)。

[0468] 实施例11

[0469] N-((4-苯氧基吡啶-2-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-51)

[0470] 步骤1: N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (104) 依据实施例1中的操作来制备, 除了50c替换为(5-溴吡啶-3-基)甲胺。产物不经进一步纯化即可使用。

[0471] 步骤2: 将104 (50mg, 0.126mmol)、苯酚 (17.8mg, 0.189mmol)、叔丁醇钾 (43.6mg, 0.377mmol) 和NMP (0.25mL) 的混合物在120℃加热过夜。将冷却的反应混合物用EtOAc稀释 (50mL) 并用水洗涤 (50mL)。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 提供残余物, 其通过反相HPLC纯化使用MeCN/H₂O (含有0.1% NH₄OH) 梯度 (5至85%, 14min) 纯化。将所需级分合并, 真空蒸发, 提供17.6mg (31%) I-51, 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.39 (t, J=6.0Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45-8.36 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.24 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.59 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.91 (d, J=11.3Hz, 3H), 3.46 (t, J=11.3Hz, 2H), 1.93 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.53 (m, 2H)。

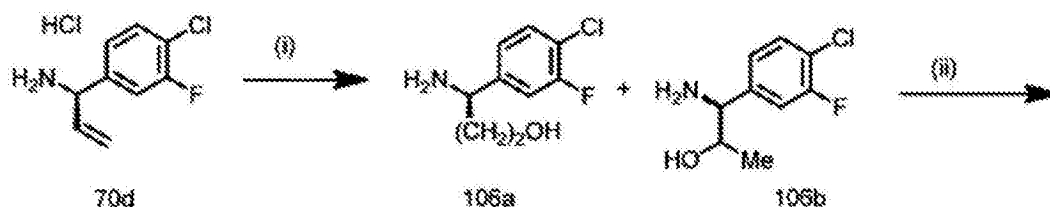
[0472] 类似地制备 7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-N-((4-(o-甲基苯氧基)吡啶-2-基)甲基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-55), 除了在步骤2中, 苯酚替换为2-甲基苯酚。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.38 (t, J=6.1Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.06 (dd, J=7.8, 3.4Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.58 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.91 (d, J=11.2Hz, 3H), 3.46 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.53 (m, 2H)。

[0473] 类似地制备 N-((4-(2-氯苯氧基)吡啶-2-基)甲基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-56), 除了在步骤2中, 苯酚替换为邻-氯苯酚。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.40 (s, 1H), 9.03 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.45-8.36 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.60 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.91 (d, J=11.6Hz, 3H), 3.45 (t, J=11.0Hz, 2H), 1.93 (d, J=10.3Hz, 2H), 1.53 (m, 2H)。

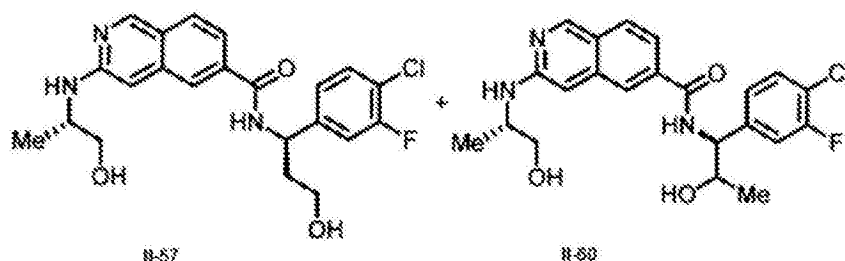
[0474] 类似地制备 7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-[1,6]萘啶-2-羧酸3-苯氧基-苄基酰胺 (I-57), 除了在步骤1中, (5-溴吡啶-3-基)甲胺替换为3-苯氧基-苄基胺以及省略步骤2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.41 (t, J=6.4Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.15-6.96 (m, 6H), 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.51 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.90 (d, J=11.5Hz, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.44 (t, J=11.2Hz, 2H), 1.92 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.52 (m, 2H)。

[0475] 实施例12

[0476] 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-3-羟基-丙基]-酰胺 (II-57) 和N-((1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟丙基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)异喹啉-6-甲酰胺 (II-60)



[0477]

[0478] (i) BH_3 , THF; (ii) C-4, $\text{R}^2 = (\text{S})$ -2-羟基丙-2-基, HATU, DIPEA

[0479] 步骤1: 在 -78°C 向70d (50mg, 0.27mmol) 在THF (1.0mL) 中的溶液加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1N, 1.0mL)。然后将混合物在 0°C 搅拌4h。相继加入 H_2O_2 (30%, 0.31mL) 和NaOH (2N, 1.4mL), 并将混合物进一步搅拌1h。混合物用EtOAc萃取, 干燥并真空浓缩。残余物通过Combiflash (0.5% $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) 纯化, 提供25mg (45%) (R)-3-氨基-3-(4-氯-3-氟苯基) 丙-1-醇 (106a) 和 (1S)-1-氨基-1-(4-氯-3-氟苯基) 丙-2-醇 (106b) 的混合物: LCMS (ESI): m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

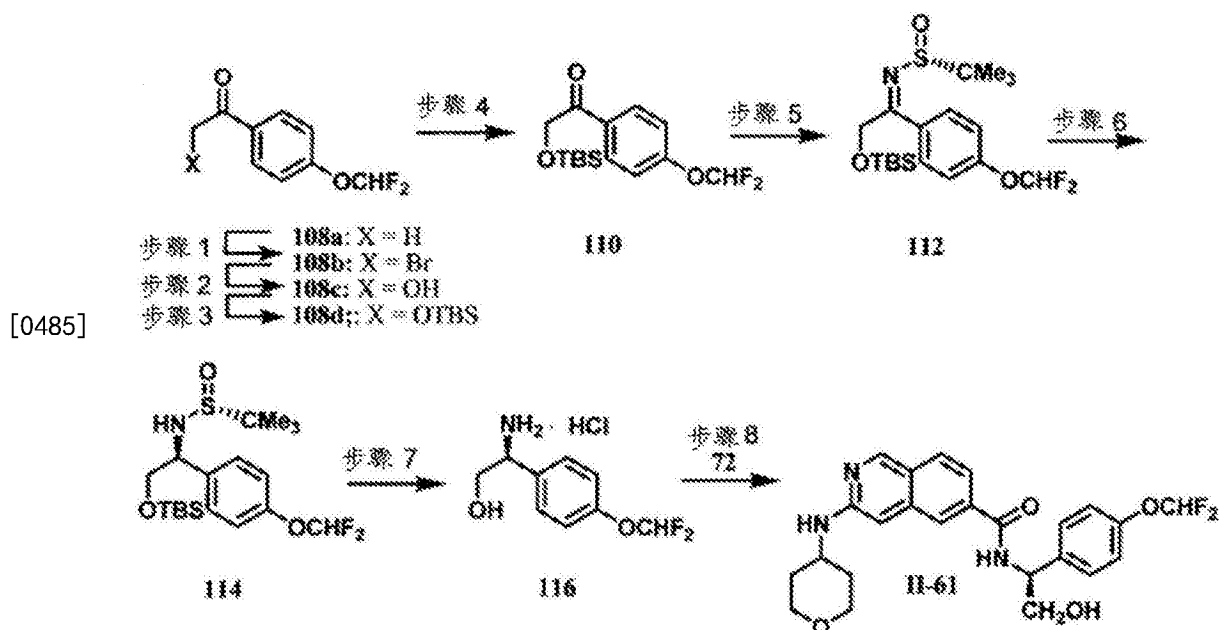
[0480] 步骤2: 向106a和106b的混合物、C-5 ($\text{R}^2 = (\text{S})$ -1-羟基丙-2-基氨基) (60mg, 0.25mmol)、HATU (93.6mg, 0.25mmol) 在DMF (2.0mL) 中的溶液加入TEA (1.0mL)。将混合物在室温搅拌3h。混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水洗涤 (3x20mL), 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 提供15mg (14%) II-57和5mg (4.6%) II-60。

[0481] N-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-3-羟丙基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基) 异喹啉-6-甲酰胺 (II-57): ^1H NMR (500MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.86 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (dd, $J=10.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.29 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI): m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0482] N-((1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟丙基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基) 异喹啉-6-甲酰胺 (II-60): ^1H NMR (500MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.74 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=10, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.87 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0483] 实施例13

[0484] 3-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-异喹啉-6-羧酸[(S)-1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺 (II-61)



[0486] (1) Br₂, DCM, 二噁烷; (2) CsOCHO, MeOH; (3) TBSCl, 咪唑, DCM; (4) (R)-Me₃CS(=O)NH₂, Ti(OEt)₄, THF (5) DIBAL-H, THF; (6) HATU, TEA, DMF

[0487] 步骤1: 在30min内在搅拌下向108a (1.0g, 5.4mmol) 在二噁烷 (5mL) 和乙醚 (3mL) 中的溶液逐滴加入溴 (1.1g, 7.0mmol)。在室温再搅拌30min后, 将混合物倾入水中。将有机层分离, 用水洗涤, 且干燥 (Na₂SO₄)。真空蒸发溶剂, 且残余物从己烷重结晶, 提供1.2g (85%收率) 108b。

[0488] 步骤2: 将108b (1.8g, 6.8mmol) 和CsOCHO (3.6g, 20mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物在80℃搅拌1h。滤掉固体, 并且浓缩滤液。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc (1:3) 洗脱来纯化, 提供0.90g (65%) 108c。LCMS (ESI) m/z: 203.1 [M+H]⁺。

[0489] 步骤3: 在0℃向108c (850mg, 4.20mmol) 和咪唑 (428mg, 6.30mmol) 在无水DCM (10mL) 中的溶液滴加TBSCl (953mg, 6.30mmol) 在无水DCM (4.0mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌4h。反应混合物用饱和Na₂CO₃洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc (100:6) 洗脱来纯化, 提供850mg (62%) 108d。LCMS (ESI) m/z: 317.3 [M+H]⁺。

[0490] 步骤4: 将108d (1.6g, 5.1mmol)、Ti(OEt)₄ (5.8g, 20mmol) 和 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.20g, 10.2mmol) 在干燥THF (10mL) 中的溶液在80℃搅拌4h。除去溶剂后, 残余物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/乙酸乙酯 (100:15) 洗脱来纯化, 提供0.80g (42%) 110。LCMS (ESI) m/z: 420.2 [M+H]⁺。

[0491] 步骤5: 在-78℃向110 (100mg, 0.240mmol) 在干燥THF (5.0mL) 中的溶液滴加DIBAL-H (0.60mL, 0.60mmol) 在无水己烷中的溶液。将混合物在-78℃再搅拌1h。在-78℃滴加MeOH以淬灭反应。将混合物升温至室温, 过滤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 提供32mg (32%) 112, 为灰黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 422.2 [M+H]⁺。

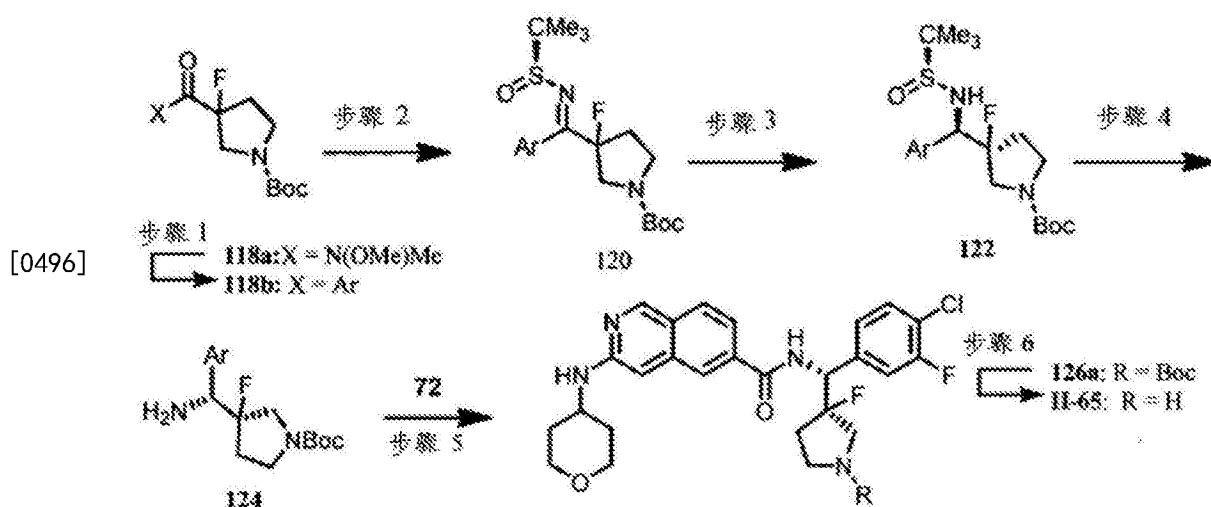
[0492] 步骤6: 将112 (100mg, 0.24mmol) 在含1N HCl的甲醇 (5.0mL) 中在室温搅拌1h。浓缩后, 残余物用EtOAc稀释 (10mL)。收集所得固体, 提供40mg (81%) 114。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.18 (t, J=74.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.78 (brs, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.42 (brs, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.04 (brs, 2H); LCMS (ESI) m/z: 204.1 [M

+H]⁺。

[0493] **步骤7:**将72 (55mg, 0.20mmol)、114 (40mg, 0.20mmol)、HATU (76mg, 0.20mmol) 和 DIPEA (0.50mL) 在DMF (1.5mL) 中的混合物在室温搅拌3h。在用EtOAc (100mL) 稀释后, 所得混合物用水洗涤 (3x20mL) 并干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 提供3.5mg (4%) II-61, 为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20 (t, J = 74.0Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.5Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.91 (d, J = 13.5Hz, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 458.3 [M+H]⁺。

[0494] 实施例14

[0495] 3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-异喹啉-6-羧酸[(4-氯-3-氟-苯基)-(3-氟-吡咯烷-3-基)-甲基]-酰胺 (II-65)



[0497] (1) 4-氯-3-氟苯基溴化镁, THF; (2) (S)-CMe₃S(=O)NH₂,

[0498] Ti(OEt)₄, THF; (3) DIBAL-H; (4) HCl, MeOH, EtOAc; (5) HATU, TEA, DMF; (6) HCl, MeOH

[0499] Ar = 4-3-氟-苯基

[0500] **步骤1:**3-(4-氯-3-氟苯甲酰基)-3-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:向4-溴-1-氯-2-氟苯 (12g, 58mmol) 在THF (100mL) 中的溶液加入镁 (1.4g, 58mmol)。将混合物用氮气脱气, 加入少量1,2-二溴乙烷。将反应搅拌1h, 并在-78℃将3-氟-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (8.0g, 29mmol) 在THF (50mL) 中的溶液加入至上述混合物。10min后, 将反应混合物升温至0℃, 搅拌3h。反应用NH₄Cl淬灭, 并将所得混合物用EtOAc萃取 (3x100mL)。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc梯度 (20:1至8:1) 洗脱来纯化, 提供8.8g (88%) 118b。LCMS (ESI) m/z: 290 [M+H-56]⁺。

[0501] **步骤2:**将118b (6.30g, 18.3mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.31g 27.4mmol) 和Ti(OEt)₄ (11mL 46mmol) 在THF (100mL) 中的混合物在65℃加热12h。冷却后, 将混合物倾入水中。过滤固体, 并且滤液用EtOAc萃取 (3x100mL)。有机层用水洗涤 (50mLx3), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在真空中浓缩。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc (5:1) 洗脱来纯化, 提供5.6g (68%) 120, 为无色油状物。

[0502] 步骤3:在-65℃向120 (5.60g, 12.5mmol) 在干燥THF (100mL) 中的溶液加入DIBAL-H (37.5mL, 37.5mmol)。在-65℃搅拌1h后,将反应用水 (2.0mL) 淬灭。过滤不溶性物质,并浓缩滤液。残余物通过SiO₂色谱用石油醚/EtOAc (2:1) 洗脱来纯化,提供240mg (4.3%) 124 (绝对构型任意指定) 和400mg (7.1%) 另一种异构体和1.8g (32%) 两种异构体的混合物。LCMS (ESI) m/z: 395.1 [M+H-56]⁺。

[0503] 步骤4:在室温向124 (240mg, 0.50mmol) 在EtOAc (3.0mL) 中的溶液加入含4M HCl的甲醇 (0.4mL)。在搅拌30min后,固体通过过滤收集,提供130mg (76%) 124,为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 291.1 [M+H-56]⁺。

[0504] 步骤5:将124 (70mg, 0.20mmol)、HATU (152mg, 0.400mmol)、72 (50mg, 0.20mmol) 和 TEA (80mg, 0.80mmol) 在DMF (2.0mL) 中的混合物在室温搅拌1h。所得混合物用EtOAc稀释 (2x20mL),用盐水洗涤,干燥,并浓缩,提供120mg (100%) 126a,为黄色油状物,其不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 601.4 [M+H]⁺。

[0505] 步骤6:在室温将126a (120mg, 0.200mmol) 在含4M HCl的甲醇 (2.0mL) 中的溶液搅拌30min。用饱和NaHCO₃将所得混合物的pH调节至约10,用EtOAc萃取 (2x10mL),用盐水洗涤,干燥,并真空浓缩。残余物通过prep-HPLC (0.5% NH₄HCO₃/MeCN) 纯化,提供8.0mg (8.0%) II-65,为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 3H), 2.99-2.86 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.59 (d, J=11.0Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 501.2 [M+H]⁺。

[0506] 另一种非对映异构体为II-66并且也可被分离。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J=10.5Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.76 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 3.47-3.42 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 4H), 1.93-1.91 (m, 3H), 1.53-1.46 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z: 501.2 [M+H]⁺。

[0507] 实施例15

[0508] N-((3S, 4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)异喹啉-6-甲酰胺 (II-62)

[0509] 将配备有搅拌棒的2-5mL微波小瓶装载有92 (94mg, 0.3506mmol, 1.1当量)、(3S, 4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-胺 (90mg, 0.3187mmol, 1.0mmol, CASRN 114616-86-5)、DMF (2.0mL) 和HATU (187.4mg, 0.4780mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌20min并用TEA (0.1347mL, 0.956mmol, 3.0当量) 处理。将微波小瓶封盖,并将反应在室温搅拌2h。将DMF溶液在EtOAc与水 (120mL/40mL) 之间分配。EtOAc层用盐水洗涤两次,干燥,过滤,浓缩,得到粗制油。一部分粗品 (20%) 通过RP HPLC纯化,得到3.5mg N-((3S, 4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)异喹啉-6-甲酰胺 (纯度=100%, 254nm)。将剩余粗品 (80%) 在SiO₂柱 (ISCO) 上用MeOH/DCM梯度 (2至8% MeOH) 洗脱来纯化,提供另外的48mg (总计51.5mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.80 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (q, J=7.7Hz, 4H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.86

(d, J=8.4, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.43 (q, J=7.5Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.60 (m, 2H)。LCMS M+H+=534。

[0510] 实施例16

[0511] N-((3S,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-3-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)异喹啉-6-甲酰胺(II-63)和3-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-N-((3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基吡咯烷-3-基)异喹啉-6-甲酰胺(II-64)

[0512] N-((3S,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-3-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)异喹啉-6-甲酰胺由3-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)异喹啉-6-羧酸(99mg, 0.3506mmol, 1.1当量)经由HATU介导的偶联、用(3S,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-胺(90mg, 0.3187mmol, 1.0当量)作为胺来制备。操作和跟随的后处理与对于制备N-((3S,4R)-1-苄基-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)-3-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)异喹啉-6-甲酰胺所用的相同。一部分粗产物(~30%物质)经由制备型RP HPLC纯化,得到9.4mg II-63(纯度=100%, uv 254nm)。剩余的粗品不经进一步纯化即可用于氢化反应以除去N-苄基。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ9.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.34 (q, J=8.0Hz, 4H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.4, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (t, J=7.3Hz, 1H), 3.62 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (q, J=7.3Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。LCMS M+H+=547.3。

[0513] 将II-63(48mg, 0.0878mmol)、10% Pd/C(56mg, 6.0当量)和MeOH(4mL)的悬浮液脱气三次,在1atm氢气(气囊)气氛下搅拌24h。使N-苄基断裂以得到N-甲基化产物。将反应混合物通过Celite®垫过滤, Celite®垫用甲醇洗涤。浓缩甲醇,且残余物通过制备型RP HPLC纯化,提供2.4mg(5.8%) II-64(纯度=98% uv@254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.21 (d, J=18.7Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.4, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (q, J=7.3Hz, 1H), 3.02 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.93 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。LCMS M+H+=471.2。

[0514] 实施例17

[0515] (S)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺(I-60)

[0516] 步骤1:将1-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(1.46g, 13.26mmol), (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.893g, 23.87mmol)和四乙氧基钛(10.89g, 47.73mmol)在THF(100mL)中的溶液加热至65℃达12h。将反应冷却并倾入水上。将固体滤掉,并且滤液用EtOAc萃取。将层分离,并浓缩有机层。所得残余物通过SiO₂用DCM/MeOH梯度(1.5至2% MeOH)洗脱来纯化,提供1.444g(51.1%) (R,E)-2-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(128)。

[0517] 步骤2:将128(1.444g, 6.770mmol)和THF(20mL)的溶液冷却至-10℃,并经由加料漏斗加入(3-氟-4-甲氧基苯基)溴化镁(2.717g, 11.85mmol)。将反应在-10℃搅拌1h。加入水,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层浓缩,且所得残余物通过反相色谱(用0-65% MeCN/水洗脱)纯化,提供0.203g(8.83%) (R)-N-((R)-(3-氟-4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(130a)和315mg(13.71%) (R)-N-((S)-(3-氟-4-甲氧基

基苯基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (130b)。

[0518] 步骤3: 向130b (160mg, 0.471mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液加入含4N HCl的二噁烷 (3mL), 并将反应搅拌15min。将乙醚加入至混合物, 将固体滤掉, 提供106mg (82.8%) (S)-(3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲胺盐酸盐 (132)。

[0519] 步骤4: 向132 (49.7mg, 0.183mmol) 和DIPEA (31.9μL, 0.183mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加入72 (50mg, 0.183mmol) 和HBTU (76.3mg, 0.201mmol), 并将反应在室温搅拌18h。将反应倾入水中并用EtOAc萃取。将有机层浓缩, 并将所得残余物通过反相色谱 (SP4, 用0-50% MeCN:H₂O梯度洗脱) 纯化, 提供62.1mg (69.2%) I-61。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.90 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1=491.1。

[0520] 类似地制备 (R)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-7-((4-氢-2H-吡喃-4-基) 氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-59), 除了在步骤3中, 130b替换为 (R)-N-((R)-(3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (130a), 其在与72偶联后最终提供69mg (77%) I-59。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.90 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1=491.1。

[0521] 类似地制备 (S)-N-((3-氟-4-甲氧基苯基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-7-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺 (I-58), 除了在步骤4中, 72替换为80。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.03 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); m/z (APCI-pos) M+1=487.2。

[0522] 生物实施例1

[0523] ERK-2酶测定

[0524] 化合物在酶测定中使用人ERK-2 (促分裂原活化激酶1) 测试, 所述人ERK-2在大肠杆菌中重组表达为n-端6-His融合蛋白并对应于aa 8-360。所用的底物为荧光Omnia肽S/T17 (Invitrogen of Carlsbad, CA; Cat.KNZ1171C)。将试验化合物在DMSO中以3倍连续稀释的方式在100x终浓度稀释。除了化合物, 对于25μL的总反应体积, 测定含有50mM HEPES [pH 7.3]、10mM MgCl₂、2mM DTT、0.005% Triton-X100、5nM ERK-2酶、6.25μM S/T17肽底物和25μM ATP (对应于观察的K_m)。测定在室温、在白色384孔聚丙烯板 (Nunc, Inc of Naperville, IL; Cat.267462) 中进行, 在Envision读板器 (PerkinElmer, Inc. of Waltham, MA) 上每50秒收集数据, 持续约30分钟; 激发340nm/发射495nm。将从每个孔收集的数据拟合成直线, 并使用所得比率计算对照百分比。将对照百分比针对化合物浓度作图, 并使用四参数拟合测定IC₅₀值。表3含有本文公开的化合物的代表性数据。代表性数据于表3 (下文) 中。

[0525] 生物实施例2

[0526] 细胞P90RSK (Ser380) 磷酸化测定

[0527] PMA刺激的P90RSK (Ser380) 磷酸化的抑制通过以下体外细胞机理测定来确定, 其包括与化合物一起孵育细胞1.5小时并将固定的细胞上的荧光pP90RSK (Ser380) 信号定量

并标准化至GAPDH信号。

[0528] 材料和方法:HepG2细胞获自ATCC并生长于补充有10%胎牛血清的DMEM中。将细胞在96-孔板中以35,000个细胞/孔涂板,并在37℃/5% CO₂附着过夜。然后以0.5% DMSO的终浓度添加稀释的化合物。在1.5小时化合物温育后,通过以100ng/mL的终浓度添加PMA (12-肉豆蔻酸佛波酯13-乙酸盐) 来刺激细胞;PMA刺激为在37℃/5% CO₂温育30分钟。在30分钟PMA刺激后,将细胞用PBS洗涤并在PBS中的3.7%甲醛中在室温固定15-20分钟。然后再在PBS中洗涤,然后在100%MeOH中在室温透化10-15分钟。在透化孵育后,将细胞在PBS/0.05%Tween-20中洗涤,然后在Odyssey封闭缓冲液 (LI-COR Biosciences) 中封闭至少1小时。将对磷酸化P90RSK (Ser380) (Cell Signaling#9335,兔单克隆) 和GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a,小鼠单克隆) 的抗体添加至细胞并在4℃孵育过夜。pP90RSK (Ser380) 抗体以1:250稀释使用;GAPDH以1:10,000稀释使用。在用PBS/0.05%Tween-20洗涤后,将细胞与荧光标记的二次抗体 (抗-兔-Alexa Flour680,Invitrogen Cat#A21109;抗-鼠-IRDye800CW, Rockland Inc.Cat#610-131-121) 一起孵育1小时。两种二次抗体以1:1000稀释使用。然后将细胞洗涤并使用Odyssey红外成像系统 (LI-COR Biosciences) 在两个波长针对荧光分析。将磷酸化P90RSK (Ser380) 信号标准化至GAPDH信号。代表性数据在表III (下文) 中。

[0529]

表 III		
化合物 编号	Erk 酶测定 ¹ IC ₅₀ (μM)	细胞 P90RSK(Ser380) 磷酸化测定 ² IC ₅₀ (μM)
I-21	0.00186	0.0187
I-24	0.00115	0.0378
I-5	0.00404	0.0163
I-6	0.0021	0.00596
I-8	0.000748	0.00984
I-11	0.00343	0.0989
I-30	0.00595	0.476
II-2	0.0025	0.0085
II-15	0.00229	0.00997
II-12	0.0028	0.0148
II-23	0.0202	0.0651
II-37	0.0046	0.0304
II-46	0.0065	0.0157
II-64	0.00268	0.00547
1. 生物实施例 1		
2. 生物实施例 2		

[0530] 制剂实施例21

[0531] 用于经数种途径施用的主题化合物的药物组合物可如该实施例中描述那样制备。

[0532] 口服施用的组合物 (A)

	成分	%重量/重量
[0533]	活性成分	20.0%
	乳糖	79.5%
	硬脂酸镁	0.5%

[0534] 将成分混合并分配至胶囊,每个胶囊含有约100mg。

[0535] 口服施用的组合物 (B)

	成分	%重量/重量
[0536]	活性成分	20.0%
	硬脂酸镁	0.5%
	交联羧甲基纤维素钠	2.0%
[0537]	乳糖	76.5%
	PVP (聚乙烯基吡咯烷)	1.0%

[0538] 将成分合并,并使用溶剂诸如甲醇进行制粒。然后将制剂干燥并用适当的压片机形成片剂(含有约20mg活性化合物)。

[0539] 口服施用的组合物 (C)

	成分	%重量/重量
[0540]	活性化合物	1.0 g
	富马酸	0.5 g
	氯化钠	2.0 g
	尼泊金甲酯	0.15 g
	尼泊金丙酯	0.05 g
	砂糖	25.5 g
	山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
	矫味剂	0.035mL
	着色剂	0.5 mg
	蒸馏水	适量至 100mL

[0541] 将成分混合,形成口服施用的混悬剂。

[0542] 胃肠外制剂 (D)

	成分	%重量/重量
[0543]	活性成分	0.25 g
	氯化钠	适量, 使得等渗
	注射用水	100mL

[0544] 将活性成分溶解在一部分注射用水中。然后在搅拌下添加足量的氯化钠,使得溶液等渗。将溶液用剩余的注射用水补足重量,滤过0.2微米膜过滤器并在无菌条件下包装。

[0545] 栓剂制剂(E)

	成分	%重量/重量
[0546]	活性成分	1.0%
	聚乙二醇 1000	74.5%
	聚乙二醇 4000	24.5%

[0547] 将成分在蒸气浴上熔化在一起并混合,并倾入含有2.5g总重量的模具中。

[0548] 局部制剂(F)

	成分	克
[0549]	活性化合物	0.2-2
	Span 60	2
	Tween 60	2
	矿物油	5
	矿脂	10
	尼泊金甲酯	0.15
	尼泊金丙酯	0.05
	BHA(丁羟基茴香醚)	0.01
	水	适量 100

[0550] 在搅拌下,将除了水之外的所有成分混合并加热至约60℃。然后在剧烈搅拌下添加足量的约60℃的水以乳化所述成分,然后添加适量的水,至约100g。

[0551] 在前面的描述或者后述的权利要求书中公开的,以具体形式或者根据实施公开的功能的手段,或者用于得到公开的结果的方法或者工艺表示的特征在适当的情况下可单独地,或者以这种特征的任何组合地用于以其多种形式实现本发明。

[0552] 出于清楚和容易理解的目的,已经说明性地和示例性地详细描述了前面的发明。对于本领域技术人员而言显而易见的是,可在所附权利要求书的范围内进行改变和修饰。因此,应理解的是,上面的描述意图是说明性的,而非限制性的。因此,本发明的范围不是参考上面描述来确定,而是参考下面所附权利要求书以及所述权利要求书所赋予的等同物的整个范围来确定。

[0553] 本文所提及的专利、公布的申请和科学文献确立本领域技术人员的知识,并由此通过引用整体并入本文,如同将它们中的每个明确地和单独地通过引用整体并入本文。

[0554] * * * * *