



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114650988 A

(43) 申请公布日 2022.06.21

(21) 申请号 202080077544.1

(22) 申请日 2020.10.30

(30) 优先权数据

62/929163 2019.11.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.04.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/060221 2020.10.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/084500 EN 2021.05.06

(71) 申请人 詹森生物科技公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 J·齐飒 C·克奥哈内

S·库杜克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 李进 初明明

(51) Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

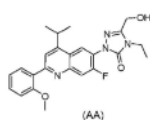
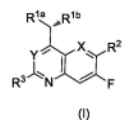
权利要求书12页 说明书98页

(54) 发明名称

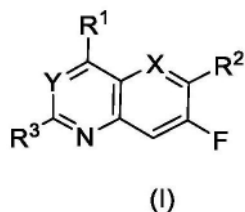
作为二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂用于
治疗癌症、自身免疫性和炎症疾病的氟化喹啉和
喹啉衍生物

(57) 摘要

本发明公开了式(I)的化合物:(I),其中X为
CH;本发明的式(I)的化合物是二氢乳清酸脱氢
酶(DHODH)抑制剂,并且可用于治疗炎症障碍、自
身免疫性障碍和癌症,诸如例如淋巴瘤、白血病、
癌和肉瘤。本说明书公开了示例性化合物的合成
和表征以及其药理学数据(例如第60至136页;实
施例1至39;表1和表2)。示例性化合物是例如:4-
乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹
啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-
酮(实施例1):(AA)。



1. 一种化合物, 所述化合物具有式 (I) 的结构:

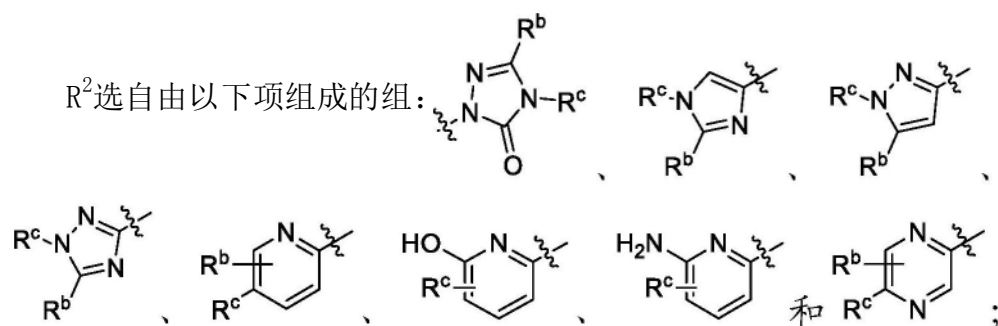


其中

X为CH;

Y为CH或N;

R¹选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆烷基; C₂₋₆烯基; C₁₋₆卤代烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆卤代烷基; C₃₋₆环烷基; 独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的C₃₋₆环烷基: 卤代基、OH、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基;



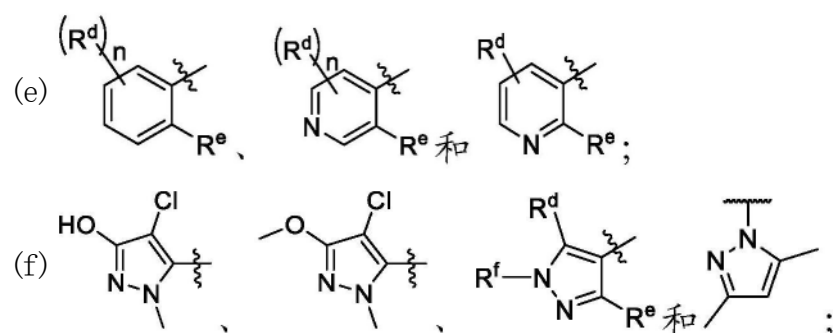
其中

R^b为被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、卤代基、CN、OC₁₋₆烷基、OC₁₋₆卤代烷基和OC₃₋₆环烷基;

R^c选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基和四氢-2H-吡喃基; 并且

R³选自由以下项组成的组:

(d) O-(C₁₋₆烷基)、N(C₁₋₆烷基)₂、哌啶基、被CH₃取代的哌啶基、O-C₃₋₆环烷基和N-C₃₋₆环烷基;



其中

R^d独立地选自由以下项组成的组: H; 卤代基; C₁₋₆烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、OCH₃、SCH₃和OCF₃; C₁₋₆卤代烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆卤代烷基: OH和OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN和OC₁₋₆烷基;

R^e 选自由以下项组成的组:卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;OH; OC_{1-6} 烷基;以及 C_{3-6} 环烷基;

R^f 选自由以下项组成的组:H; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;并且

n为1或2;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

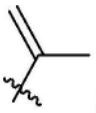
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y为CH;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y为N;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

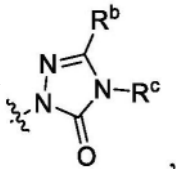
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{1-4} 卤代烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基;独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{3-6} 环烷基:卤代基、OH、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;氧杂环丁烷基;四氢呋喃基;以及四氢吡喃基;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为 $CH(CH_3)_2$;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为 $CH(CH_3)(CF_3)$;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为  ;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

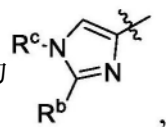
8. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;各自独立地被一个、两个、三个或四个选自由以下项组成的组的成员取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基:卤代基、OH、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;氧杂环丁烷基;四氢呋喃基;以及四氢吡喃基;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中 R^2 为  , 其中

R^b 为被OH、卤代基、CN、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 卤代烷基或 OC_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基;并且

R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

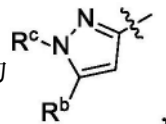
10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



其中

R^b 为被OH取代的 C_{1-4} 烷基; 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

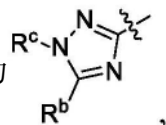
11. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



其中

R^b 为被OH、卤代基、CN、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 卤代烷基或 OC_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

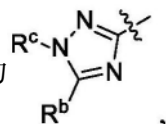
12. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



其中

R^b 为被OH、卤代基、CN、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 卤代烷基或 OC_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

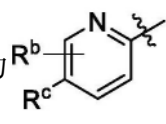
13. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



其中

R^b 为被OH取代的 C_{1-4} 烷基; 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

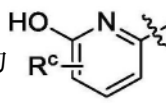
14. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



其中

R^b 为被OH、卤代基、CN、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 卤代烷基或 OC_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

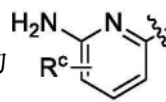
15. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



其中

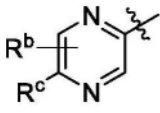
R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

16. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为



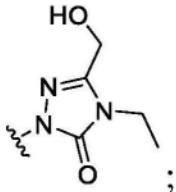
其中

R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

17. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为  , 其中

R^b 为被OH、卤代基、CN、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 卤代烷基或 OC_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

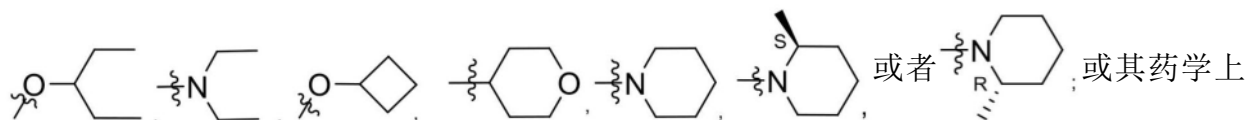
R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

18. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为  ; 或其药学上可接

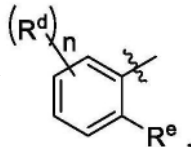
受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为O- (C_{1-4} 烷基)、N(C_{1-4} 烷基)₂、哌啶基、被CH₃取代的哌啶基、O- C_{3-6} 环烷基或N- C_{3-6} 环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为



可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

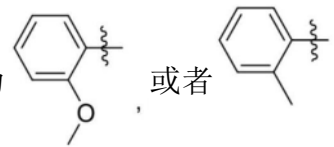
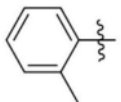
21. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为  , 其中

R^d 独立地选自由以下项组成的组: H; 卤代基; C_{1-4} 烷基; 被OH、OCH₃、SCH₃或OCF₃取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 被OH或OCH₃取代的 C_{1-4} 卤代烷基; CN; 以及 OC_{1-4} 烷基;

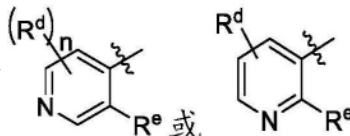
R^e 为卤代基; C_{1-4} 烷基; 被OH、OCH₃、SCH₃或OCF₃取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 或者被OH或OCH₃取代的 C_{1-4} 卤代烷基; 并且

n为1或2;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

22. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为  ; 或者  ; 或

其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

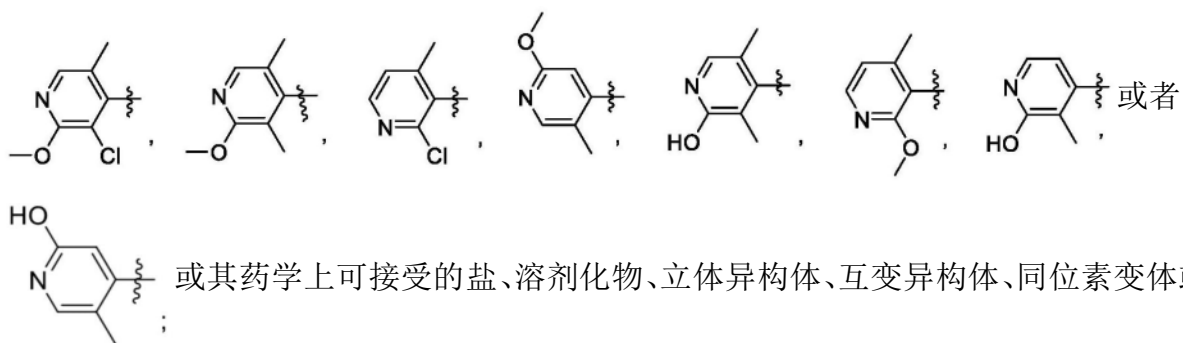
23. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为  ; 其

中

R^d 独立地选自由以下项组成的组: CH₃、OCH₃和OH; R^e 为卤代基、CH₃或OCH₃; 并且n为1或2;

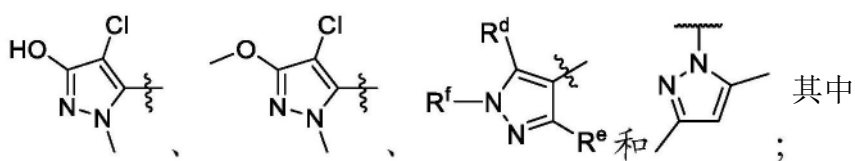
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

24. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为



氧化物。

25. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 选自由以下项组成的组:



R^d 为H; 卤代基; C_{1-4} 烷基; 被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基; 或者 OC_{1-4} 烷基;

R^e 为卤代基; C_{1-4} 烷基; 被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基; 或者被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基; 并且

R^f 为H; C_{1-4} 烷基; 被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 或者被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

26. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为 其中

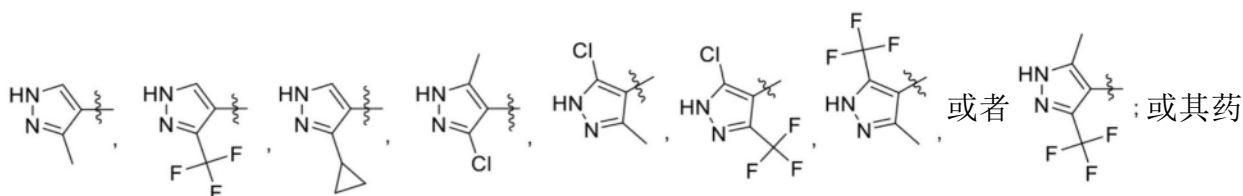
R^d 为H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基; 并且

R^f 为H;

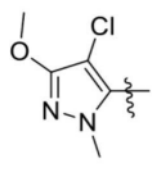
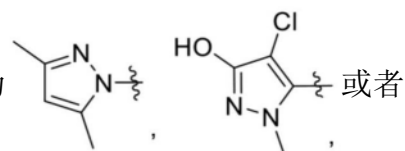
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

27. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为



学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

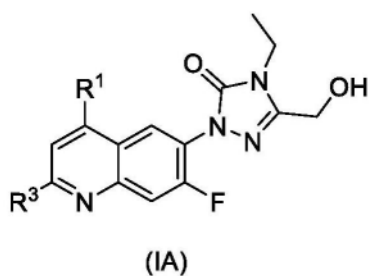
28. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

氧化物。

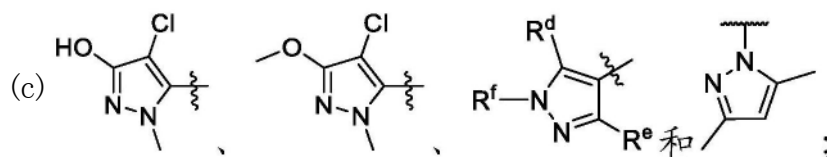
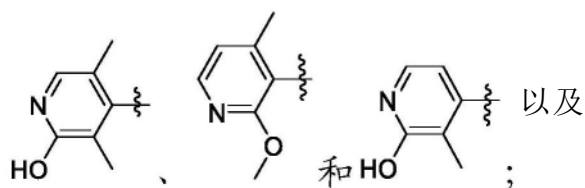
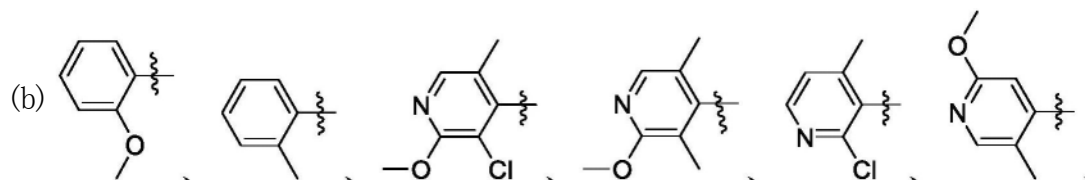
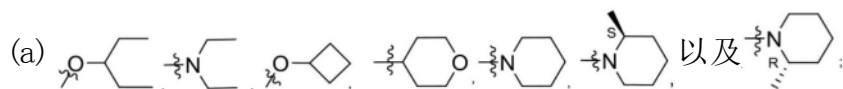
29. 根据权利要求1所述的化合物, 所述化合物具有式 (IA) 的结构:



其中

R^1 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 , 并且

R^3 选自由以下项组成的组:



其中

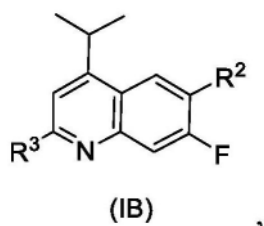
R^d 为H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基; 并且

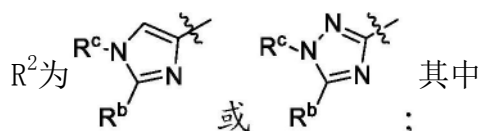
R^f 为H;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

30. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式 (IB) 的结构:

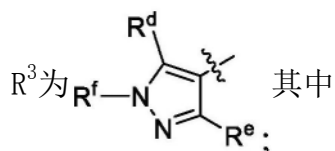


其中



R^b 为被OH取代的 C_{1-4} 烷基;

并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基;



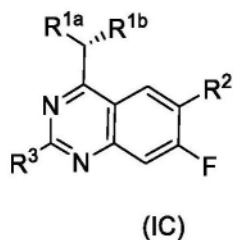
R^d 为H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基;并且

R^f 为H;

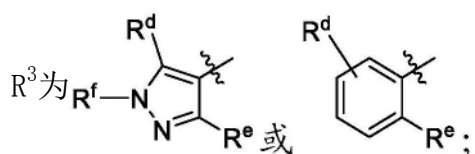
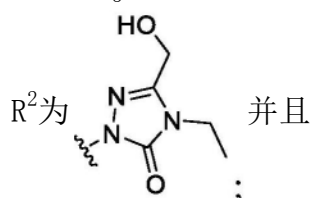
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

31. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式 (IC) 的结构:



R^{1a} 为 CH_3 ;

R^{1b} 为 CH_3 ;



其中

R^d 选自由以下项组成的组:H、卤代基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

R^e选自以下项组成的组:卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和环丙基;并且

R^f为H;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

32. 根据权利要求29所述的化合物,其中R¹为CH(CH₃)₂、CH(CH₃)(CF₃)或.

33. 根据权利要求30所述的化合物,其中R^e为CH₃。

34. 根据权利要求31所述的化合物,其中R^e为C₁₋₄烷基。

35. 一种化合物,所述化合物选自以下项组成的组:

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(3-环丙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-

二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

(S)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

(R)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

4-乙基-2-(7-氟-2-(2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物;

4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

2-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;

1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;

(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;

1-(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;

(4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;

(4-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

(S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

(R*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲基-d3-苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;以及

4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

36. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:(A)有效量的根据权利要求1至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物;和(B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

37. 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

38. 一种治疗患有或被诊断为患有疾病、障碍或医学病症的受试者的方法,所述方法包括通过向所述受试者施用有效量的至少一种根据权利要求1至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物来抑制或改变所述受试者体内的二氢乳清酸加氧酶活性。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症选自以下项组成的组:炎性障碍和自身免疫性障碍。

40. 根据权利要求38所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症为癌症。

41. 根据权利要求38所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症选自以下项组成的组:淋巴瘤、白血病、癌和肉瘤。

42. 根据权利要求38所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症选自以下项组成的组:急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、(急性)T细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性单核细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、双表型B骨髓单核细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、大颗粒淋巴细胞白血病、浆细胞白血病以及能够发展成急性骨髓性白血病的骨髓增生异常综合征。

43. 根据权利要求38所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症为急性骨髓性白血病。

44. 根据权利要求38至43中任一项所述的方法,其中所述至少一种化合物包括选自以下项组成的组的化合物:

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-

(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

1-(2-(3-环丙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

(S)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

(R)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

4-乙基-2-(7-氟-2-(2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物;

4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

2-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;

1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;

(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;

1-(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;

(4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;

(4-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;

4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

(S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

(R*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲基-d3-苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;以及

4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

作为二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 抑制剂用于治疗癌症、自身免疫性和炎症疾病的氟化喹啉和喹喔啉衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年11月1日提交的美国临时申请62/929,163的优先权的权益,该临时申请全文以引用方式并入本文并且用于所有目的。

技术领域

[0003] 本发明涉及为二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 抑制剂的新型化合物。这些化合物可用于治疗在抑制DHODH方面存在优势的疾病、障碍或医学病症。本发明还涉及包含此类化合物中的一种或多种化合物的药物组合物、制备此类化合物和组合物的方法,以及此类化合物或药物组合物用于治疗癌症以及自身免疫性和炎症疾病、综合征和障碍的方法的用途。

背景技术

[0004] 急性骨髓性白血病 (AML) 是一种由在正常造血干细胞中发生的突变引起的血液和骨髓的克隆性疾病。AML是一种异质疾病,因为其具有一系列细胞遗传学、形态学和免疫表型特征,并且其特征在于克隆性的异常骨髓祖细胞(称为成髓细胞)的积聚。这些细胞显示出对正常骨髓分化和过度增殖的破坏,从而导致造血细胞的形成减少。可利用标准诱导化疗实现疾病缓解,但由于白血病干细胞持久存在,难治性和复发性疾病仍然是一个挑战。因此,AML代表了一种未得到满足的医疗需求,其中在美国每年有>20,000例新病例的5年总生存率低于30% (Stein ET等人,Health Qual Life Outcomes16:193,2018)。

[0005] 基于分化和干细胞自我更新的丧失在正常细胞中是相互关联的知识,分化疗法被认为是一种有吸引力的AML治疗方法。利用全反式视黄酸治疗急性早幼粒细胞白血病(占全部AML的10%-15%)是分化疗法的范例。视黄酸靶向由t (15,17) 染色体易位编码的早幼粒细胞白血病蛋白 (PML) -视黄酸受体- α (RAR- α) 融合蛋白。靶向PML-RAR特异性提升了由融合蛋白诱导的转录介导的分化阻断,并且用单一试剂ATRA进行的早期临床试验证实了在所有被治疗的患者中具有完全血液缓解 (McCulloch D等人,Onco Targets Ther 2017;10:1585-1601;Nowak D等人,Blood 113:3655,2009)。

[0006] 虽然分化疗法取得了成功,但其仅适用于少数AML患者。研究工作旨在鉴定另外的分化诱导剂,但成效有限。最近,二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 作为潜在的更广泛适用的分化靶标出现在表型筛选中,该表型筛选旨在鉴定克服表达同源盒蛋白HoxA9的原代鼠骨髓细胞的成熟阻断的小分子。该蛋白质是参与平衡干细胞维持/分化的关键转录因子,通常在造血祖细胞中表达并在诱导分化时下调,并且已发现在AML中广泛过表达 (Sykes等人,Cell167:171,2016)。

[0007] DHODH是一种位于线粒体内膜的黄素单核苷酸 (FMN) 黄素蛋白,其催化二氢乳清酸氧化为乳清酸,这是嘧啶从头生物合成途径中的第四步。抑制DHODH导致嘧啶合成减少,嘧啶是核苷酸合成以及糖蛋白和磷脂生物合成的重要前体 (Reis RAG等人,Archives Biochem Biophysics 632:175,2017;Vyas VK等人,Mini Rev Med Chem 11:1039,2011)。

DHODH是分别利用FDA批准的用于类风湿性关节炎和多发性硬化症的小分子DHODH抑制剂来氟米特和特立氟胺来治疗自身免疫性疾病的有效靶点 (Lolli ML等人, Recent patents on Anti-Cancer Drug Discovery 13:86, 2018)。

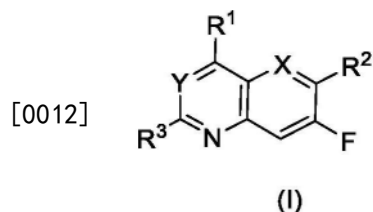
[0008] 自从Sykes等人首次观察证实了DHODH抑制驱动AML体外分化 (如分化标志物CD11b和CD14的上调所证实), 并且导致剂量依赖性抗白血病效果, 白血病干细胞减少和体内存活率延长, 出现了其他证据证实了小分子DHODH抑制剂介导针对AML细胞的抗增殖活性, 伴随着细胞周期停滞、CD11b和CD14的上调以及细胞凋亡的诱导 (Wu D等人, Haematologica 103:1472, 2018; Sainas S等人, J Med Chem 61:6034, 2018; Cao L等人, Mol Cancer Ther, 印刷前10月23日电子版)。此外, 临床前实体瘤体外和体内模型证实了DHODH抑制的有效性, 并且DHODH被鉴定为在PTEN和KRAS突变实体瘤中具有合成致死性 (Pharmacology and Therapeutics, 2018年10月19日电子版; Mathur D等人, Cancer Discovery 7:1, 2017; Cell Chemical Biology 25:1, 2018)。

[0009] 因此, 仍然需要为患有癌症和/或炎性和免疫性疾病的患者提供治疗有益效果的DHODH抑制剂。

发明内容

[0010] 本发明的实施方案涉及化合物、包含所述化合物的药物组合物、制备和纯化所述化合物的方法, 将所述化合物用作DHODH酶活性抑制剂的方法, 以及使用所述化合物治疗患有或被诊断为患有疾病、障碍或医学病症 (诸如自身免疫性或炎性障碍或疾病 (诸如癌症)) 的受试者的方法。

[0011] 本发明的实施方案是式 (I) 的化合物,

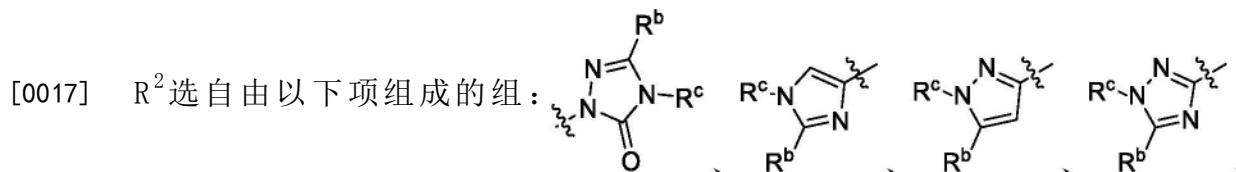


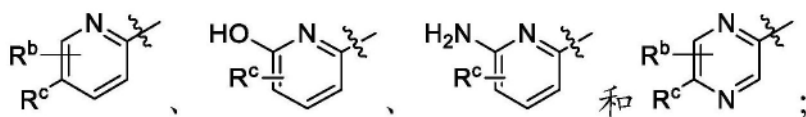
[0013] 其中

[0014] X为CH或N;

[0015] Y为CH或N;

[0016] R¹选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆烷基; C₂₋₆烯基; C₁₋₆卤代烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆卤代烷基; C₃₋₆环烷基; 独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的C₃₋₆环烷基; 卤代基、OH、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基;





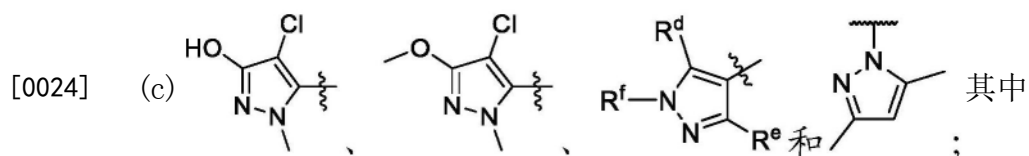
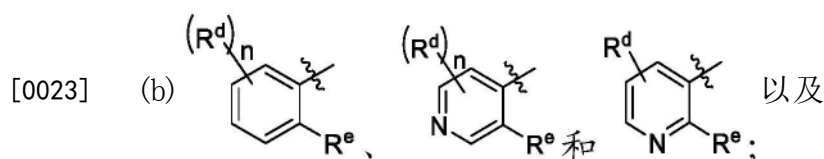
[0018] 其中

[0019] R^b 为被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、卤代基、CN、 OC_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 卤代烷基和 OC_{3-6} 环烷基;

[0020] R^c 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和四氢-2H-吡喃基;

[0021] R^3 选自由以下项组成的组:

[0022] (a) O- (C_{1-6} 烷基)、N (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、哌啶基、被 CH_3 取代的哌啶基、O- C_{3-6} 环烷基和N- C_{3-6} 环烷基;



[0025] R^d 独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;N (CH_3) $_2$;OH;CN和 OC_{1-6} 烷基;

[0026] R^e 选自由以下项组成的组:卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;OH; OC_{1-6} 烷基;以及 C_{3-6} 环烷基;

[0027] R^f 选自由以下项组成的组:H; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;并且

[0028] n为1或2;

[0029] 或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0030] 本发明还提供了使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体治疗或改善受试者(包括哺乳动物和/或人)的疾病、综合征、病症或障碍的方法,其中所述疾病、综合征、病症或障碍受DHODH酶活性抑制的影响,包括但不限于癌症和/或炎性或免疫性疾病。

[0031] 由以下具体实施方式和通过实施本发明,本发明的附加实施方案、特征和优点将显而易见。

具体实施方式

[0032] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常理解相同的含义。如本说明书和所附权利要求书中所用,除非另有说明,否则以下术语具有便于理解本发明而指示的含义。

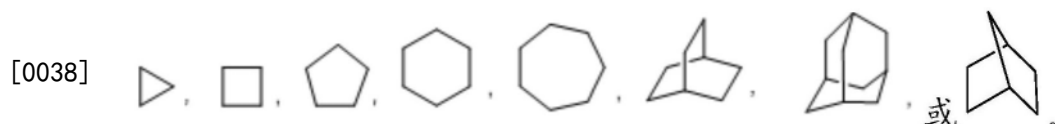
[0033] 除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述/该”涵盖复数指代物。

[0034] 关于取代基,术语“独立地”是指当可能存在多于一个的取代基时,所述取代基可彼此相同或不同的情况。

[0035] 术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”是指指定的基团不带有取代基。术语“任选地取代的”是指特定的基团是未取代的或者被一个或多个取代基取代。如果术语“取代的”用于描述结构体系,则指取代在该体系上任何化合价允许的位置处发生。

[0036] 除非在具体使用实例中具体说明,否则术语“烷基”是指链中具有1至8个碳原子的直链或支链烷基基团。烷基基团的示例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等同的基团。“C₁₋₆烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团。“C₁₋₄烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。

[0037] 术语“环烷基”指每个碳环具有3至12个环原子的饱和或部分饱和的单环、稠合多环或螺多环的碳环。“C₃₋₆环烷基”是指每个碳环具有3至6个环原子的碳环。环烷基基团的示例性示例包括以适当键合部分的形式出现的下述实体:

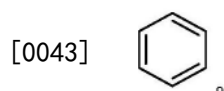


[0039] 术语“卤素”或“卤代基”表示氯、氟、溴或碘。

[0040] 术语“卤代烷基”指链中具有1至6个碳原子的直链或支链的烷基基团,其任选地用卤素取代氢。如此处所用的术语“C₁₋₆卤代烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。如此处所用的术语“C₁₋₄卤代烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。“卤代烷基”基团的示例包括三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CF₂H)、单氟甲基(CH₂F)、五氟乙基(CF₂CF₃)、四氟乙基(CHFCF₃)、单氟乙基(CH₂CH₂F)、三氟乙基(CH₂CF₃)、四氟三氟甲基乙基(CF(CF₃)₂)、以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导内容会被认为与前述示例中的任一者等同的基团。

[0041] 术语“芳基”是指每个环具有6个原子的单环芳族碳环(具有全部为碳的环原子的环结构)。(在芳基基团中的碳原子为sp²杂化的。)

[0042] 术语“苯基”代表以下部分:

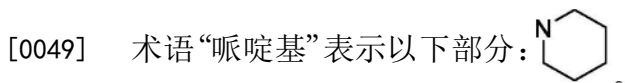
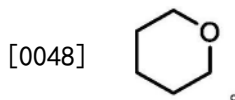


[0044] 术语“氧杂环丁烷基”表示以下部分: 

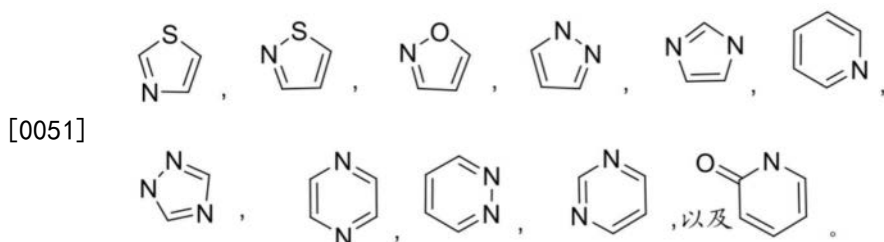
[0045] 术语“四氢呋喃基”表示以下部分:



[0047] 术语“四氢吡喃基”表示以下部分:

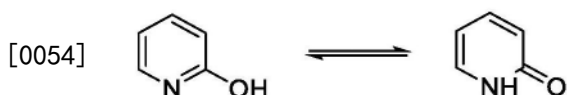


[0050] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有3至9个环原子的单环或稠和二环的杂环(具有选自碳原子和至多四个杂原子的环原子的环结构,杂原子选自氮、氧和硫)。杂芳基基团的示例性示例包括以适当键合部分的形式出现的以下实体:

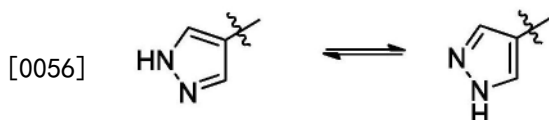


[0052] 术语“互变异构”或“互变异构形式”是指可通过低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子互变异构体)包括通过质子转移的互变,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。化合价互变异构体包括通过重组一些成键电子进行的互变。

[0053] 例如,羟基吡啶或互变异构吡啶酮如下所示。

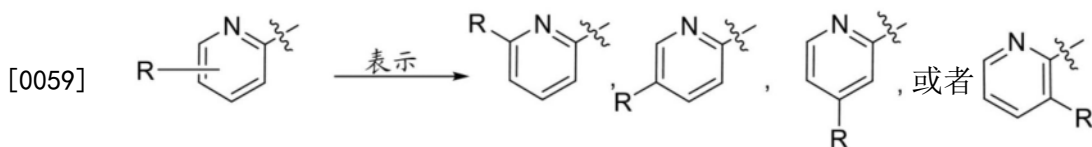


[0055] 例如,吡唑互变异构体如下所示。



[0057] 本领域技术人员将认识到,上文列出或举例说明的杂环烷基、环烷基、杂芳基和芳基基团并非穷举性的,并且还可选择在这些限定术语范围内的其他物质。

[0058] 术语“可变连接点”意指允许基团连接在结构中的多于一个另选位置处。连接总是代替环原子中的一个环原子上的氢原子。换言之,键合的所有排列由单个示意图表示,如下例证所示。



[0060] 本领域的技术人员将认识到,如果给定环存在多于一个此类取代基,则每个取代基的键合独立于所有其他取代基。上文列出或举例说明的基团并非穷举性的。

[0061] 如本文所用,除非另外说明,否则术语“或”是指“和/或”。

[0062] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”是以其开放的、非限制性的意思使用。

[0063] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0064] 如本文所用,术语任何疾病、病症、综合征或障碍的“治疗”是指改善疾病、病症、综

合征或障碍(即,减慢或阻止或减缓疾病或其临床症状中的至少一种的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指缓解或改善与疾病、病症、综合征或障碍相关或引起疾病、病症、综合征或障碍的至少一种生理或生化参数,包括患者可能无法辨别的参数。在另一个实施方案中,“治疗”是指在身体上(例如,稳定可辨别的症状)、生理上(例如,稳定身体参数)或者两者兼有地调节疾病、病症、综合征或障碍。在另一个实施方案中,“治疗”是指预防或延缓疾病、病症、综合征或障碍的发作或发展或进展。

[0065] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,并且可指动物,优选为哺乳动物,最优选为人。

[0066] 如本文所用,术语活性化合物、药剂和活性成分可互换使用,指药物活性化合物。药物组合物中的其他成分(诸如载体、稀释剂或赋形剂)可为基本上或完全药物惰性的。药物组合物(在本文中也称为组合物或制剂)可包含与一种或多种载体和/或一种或多种赋形剂和/或一种或多种稀释剂组合的活性成分。

[0067] 术语“治疗有效量”(在本文中可与“有效量”互换使用)是指包括本发明的化合物在内的活性化合物或药剂的量,可引起研究者、兽医、医生或其他临床医生所寻找的组织系统、动物或人的生物学或医学响应(包括降低或抑制酶或蛋白质活性,或改善症状,缓解病症,减缓或延迟疾病进展,或预防疾病)的量(例如,活性化合物或药剂,诸如本发明的化合物的量)。换句话讲,术语治疗有效量可指当施用给特定受试者时,通过抑制、缓解或治愈该受试者中的疾病、病症、综合征或障碍或者通过预防性地抑制、防止或延缓疾病、病症、综合征或障碍或其症状的发作来实现治疗效果的量。治疗有效量可以是在一定程度上减轻受试者中的疾病、病症、综合征或障碍的一种或多种症状;和/或部分地或恢复与疾病、病症、综合征或障碍相关联或引起疾病、病症、综合征或障碍的正常的—个或多个生理或生化参数;和/或降低疾病、病症、综合征或障碍或其症状发作的可能性的量。

[0068] “药学上可接受的”是指可用于制备通常安全、无毒并且在生物学上或其他方面无不良作用的药物组合物,并且包括兽医以及人类药物用途可接受的药物组合物。

[0069] “药学上可接受的盐”旨在表示由式(I)表示的化合物(以及式(IA)、(IB)和(IC)的化合物)的酸或碱的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或原本在生物学上适于施用给受试者。一般参见以下文献:S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.,1977,66:1-19,and Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002。优选的药学上可接受的盐是那些药理学有效且适于与患者组织接触而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0070] 药学上可接受的盐的非限制性示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0071] 式(I)的化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或这两种类型的官能团,

并因此与多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应以形成药学上可接受的盐。

[0072] 式(I)的化合物可包含至少一种具有碱性的氮,因此可通过本领域可用的任何合适方法来制备期望的药学上可接受的盐,例如,用下述酸处理游离碱:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或者有机酸,诸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(诸如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(诸如天冬氨酸或谷氨酸)、芳族酸(诸如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(诸如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸)、诸如本文作为示例给出的那些酸的任何相容混合物,以及视为等同物的任何其他酸及其混合物。

[0073] 式(I)的化合物可含有羧酸部分,可通过任何合适的方法来制备期望的药学上可接受的盐,例如用下述无机碱或有机碱处理游离酸:诸如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、诸如本文作为示例给出的那些碱的任何相容混合物,以及本领域普通技术人员视为等同物或可接受替代物的任何其他碱及其混合物。合适的盐的说明性示例包括衍生自下述物质的有机盐:氨基酸(诸如甘氨酸和精氨酸)、氨、碳酸盐、碳酸氢盐、伯胺、仲胺、叔胺和环胺(诸如苄胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、N-甲基葡萄糖胺和氨基丁三醇),以及衍生自下列物质的无机盐:钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂。

[0074] 本文所用的每种化合物可就其化学式、化学名称、缩写等进行互换讨论。

[0075] 本文给出的任何式旨在表示具有该结构式所示的结构化合物以及某些变型或形式。具体地,本文给出的任何式的化合物可具有不对称中心,因此以不同的对映体形式存在。具有通式的化合物的所有光学异构体和立体异构体以及它们的混合物均被认为是在此类式的范围内。本发明的化合物可具有一个或多个非对称中心;因此,此类化合物可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物制备。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋体、其对映体形式中的一种或多种形式、其非对映体形式中的一种或多种形式、以及它们的混合物。另外,本文给出的任何式旨在还指此类化合物的水合物、溶剂化物和多晶型物中的任一者、以及它们的混合物,即使此类形式未明确列出。

[0076] 在立构中心处的术语“R”指明该立构中心仅具有R-构型,如本领域中所定义;同样,术语“S”意指立构中心仅具有S-构型。如本文所用,术语“RS”是指以R-构型和S-构型的混合物存在的立构中心。

[0077] 含有未划有立体键标号的一个立构中心的化合物是2种对映体的混合物。含有均未划有立体键标号的2个立构中心的化合物为4种非对映体的混合物。具有均标记“RS”且划有立体键标号的2个立构中心的化合物为具有如所划的相对立体化学的2成分混合物。未划有立体键标号的未标记立构中心为R-构型和S-构型的混合物。对于划有立体键标号的未标记立构中心,绝对立体化学性是如所叙述的。

[0078] 除非另外指明,否则在说明书和权利要求中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映体和混合物,所述混合物为外消旋混合物或其他混合物。立体化学的测定方法和立体异构体的分离方法是本领域熟知的。

[0079] 本文中对化合物的提及代表对以下中的任一者的提及:(a)这种化合物的所述形式,和(b)这种化合物在命名化合物时考虑该化合物的介质中的形式中的任何形式。例如,

本文中对化合物诸如R-COOH的提及涵盖对以下中的任一者的提及：例如，R-COOH(s)、R-COOH(sol)和R-COO⁻(sol)。在此示例中，R-COOH(s)是指固体化合物，其例如可以为片剂或某些其他固体药物组合物或制剂的形式；R-COOH(sol)是指化合物在溶剂中的未离解形式；而R-COO⁻(sol)是指化合物在溶剂中的离解形式，诸如化合物在含水环境中的离解形式，无论此类离解形式是衍生自R-COOH、其盐还是衍生自在所考虑介质中经解离后产生R-COO⁻的任何其他实体。在另一个示例中，诸如“使实体暴露于式R-COOH的化合物”的表述是指使该实体暴露于化合物R-COOH在发生该暴露的介质中所存在的一种或多种形式。在又一个示例中，诸如“使实体与式R-COOH的化合物反应”之类的表述是指使(a)这种实体(为这种实体在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式)与(b)化合物R-COOH在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式反应。就这一点而言，如果该实体例如处于含水环境中，则应理解化合物R-COOH是在该相同介质中，因此该实体正被暴露于诸如R-COOH(aq)和/或R-COO⁻(aq)之类的物质，其中下标“(aq)”根据其在化学和生物化学中的常规含义代表“含水”。在这些命名示例中选择了羧酸官能团；然而，此选择并非意图进行限定，而仅为举例说明。应当理解，可用其他官能团提供类似的示例，这些官能团包括但不限于羟基、碱性氮成员(如在胺中的那些)和任何其他在含有该化合物的介质中按照已知方式进行相互作用或转化的基团。此类相互作用和转化包括但不限于解离、缔合、互变异构、溶剂分解包括水解、溶剂化包括水合、质子化和去质子化。就这一点本文不提供进一步的示例，因为在给定介质中的这些相互作用和转化为本领域任何普通技术人员所知。

[0080] 本文给定的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出式所描绘的结构，不同的是一个或多个原子被呈富集形式的具有选定的原子量或质量数的原子所代替。可以以超过天然丰度的形式掺入本发明化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，分别诸如²H(或化学符号D)、³H(或化学符号T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl和¹²⁵I。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选¹⁴C标记)、反应动力学研究(例如用²H或³H标记)、检测或成像技术[诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT)]，包括药物或底物的组织分布测定法，或者可用于患者的放射治疗。具体地，¹⁸F或¹¹C标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是尤其优选的。此外，用较重的同位素如氘(即²H或D)进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势，例如体内半衰期延长或需要的剂量减少。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂以执行下文描述的“方案”中或“实施例和制备”中所公开的程序来制备。

[0081] 术语C_{n-m}烷基是指无论是直链还是支链的脂族链，链中碳成员的总数N满足n≤N≤m，并且m>n。

[0082] 当相同的多个取代基被指派给多个基团时，指派给此类基团中的每一个基团的具体单独的取代基指派意在相对于指派给其余基团的具体单独的取代基独立地选取。以举例的方式，但并非作为限制，如果基团Q和R中的每一者可为H或F，则对Q的H或F的选择独立于对R的H或F的选择来进行，因此除非另有明确说明，否则对Q的指派的选择不确定或决定对R的指派的选择，或反之，对R的指派的选择不确定或决定对Q的指派的选择。就这一点而言，例示性的权利要求表述将理解为“Q和R中的每一者独立地为H或F”，或者“Q和R中的每一者独立地选自H和F”。

[0083] 在另一个示例中,本文通过提及已知会形成两性离子的化合物而涵盖两性离子化合物,即使它未被明确以其两性离子形式提到。诸如一种或多种两性离子及其同义词两性离子化合物之类的术语是IUPAC认可的标准名称,这些名称是众所周知的,并且是经定义的科学名称的标准集的一部分。在这点上,两性离子这个名称被生物学关联化学实体数据库(Cheical Entities of Biological Inerest,ChEBI)的分子实体词典分配CHEBI:27369这个名称标识。众所周知,两性离子或两性离子化合物是具有相反符号的形式单位电荷的中性化合物。有时,这些化合物用术语“内盐”来称谓。其他资料称这些化合物为“偶极离子”,不过这个术语被另外的其他资料认为是误称。作为具体示例,氨基乙酸(氨基酸甘氨酸)具有式 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$,并且它以两性离子 $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ 形式存在于一些介质中(在这种情况下是在中性介质中)。两性离子、两性离子化合物、内盐和偶极离子以这些术语的已知和确立的含义落入本发明的范围内,如本领域的普通技术人员在任何情况下均如此理解的那样。由于不必命名本领域普通技术人员会认识到的每一个实施方案,因此本文中没有明确给出与本发明化合物相关的两性离子化合物的结构。但是,其为本发明实施方案的一部分。在这点上,本文中没有提供更多的示例,因为在给定介质中导致产生给定化合物的各种形式的相互作用和转化是本领域任何普通技术人员已知的。

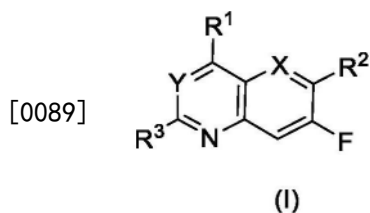
[0084] 当提及本文给出的任何式时,对于指定的变量,从可能的种类的列表中选择具体的部分并非意图限定所述变量在其他地方出现时要选择相同的种类。换句话讲,除非另外指明,否则当变量不止一次出现时,从指定列表中选择该种类与对式别处的同一变量选择该种类无关。

[0085] 借助于取代基术语的第一个示例,如果取代基 $S_1^{\text{实施例}}$ 是 S_1 和 S_2 中的一者,并且 $S_2^{\text{实施例}}$ 是 S_3 和 S_4 中的一者,则这些指派是指根据以下选择给出的本发明的实施方案: $S_1^{\text{实施例}}$ 是 S_1 且 $S_2^{\text{实施例}}$ 是 S_3 ; $S_1^{\text{实施例}}$ 是 S_1 且 $S_2^{\text{实施例}}$ 是 S_4 ; $S_1^{\text{实施例}}$ 是 S_2 且 $S_2^{\text{实施例}}$ 是 S_3 ; $S_1^{\text{实施例}}$ 是 S_2 且 $S_2^{\text{实施例}}$ 是 S_4 ;以及此类选择中的每一者的等同物。较短的术语“ $S_1^{\text{实施例}}$ 是 S_1 和 S_2 中的一者,并且 $S_2^{\text{实施例}}$ 是 S_3 和 S_4 中的一者”因此在本文中为了简洁起见使用,但不是以限制的方式使用。上述以通用术语陈述的关于取代基术语的第一个示例,是旨在举例说明本文描述的不同取代基指派。

[0086] 此外,当对任何成员或取代基给出多于一种指派时,本发明的实施方案包括可从所列举的指派独立选取而作出的多种分组,及其等同物。借助于取代基术语的第二个示例,如果本文描述取代基 $S_{\text{实施例}}$ 是 S_1 、 S_2 和 S_3 中的一者,则该列表是指本发明的实施方案,其中 $S_{\text{实施例}}$ 是 S_1 ; $S_{\text{实施例}}$ 是 S_2 ; $S_{\text{实施例}}$ 是 S_3 ; $S_{\text{实施例}}$ 是 S_1 和 S_2 中的一者; $S_{\text{实施例}}$ 是 S_1 和 S_3 中的一者; $S_{\text{实施例}}$ 是 S_2 和 S_3 中的一者; $S_{\text{实施例}}$ 是 S_1 、 S_2 和 S_3 中的一者;本文 $S_{\text{实施例}}$ 是这些选择中的每一者的任何等同物。较短的术语“ $S_{\text{实施例}}$ 是 S_1 、 S_2 和 S_3 中的一者”因此在本文中为了简洁起见使用,但不是以限制的方式使用。上述以通用术语陈述的关于取代基术语的第二个示例,是旨在举例说明本文描述的不同取代基指派。

[0087] 术语“ C_i-C_j ”(j>i),当在本文中应用于一组取代基时,意在指这样的本发明实施方案:从i到j(包括i和j在内)的碳成员数目中的各个和每一个数目都是独立实现的。举例来说,术语 C_1-C_3 独立地指具有一个碳成员的实施方案(C_1)、具有两个碳成员的实施方案(C_2)和具有三个碳成员的实施方案(C_3)。

[0088] 本发明的实施方案包括式(I)的化合物,

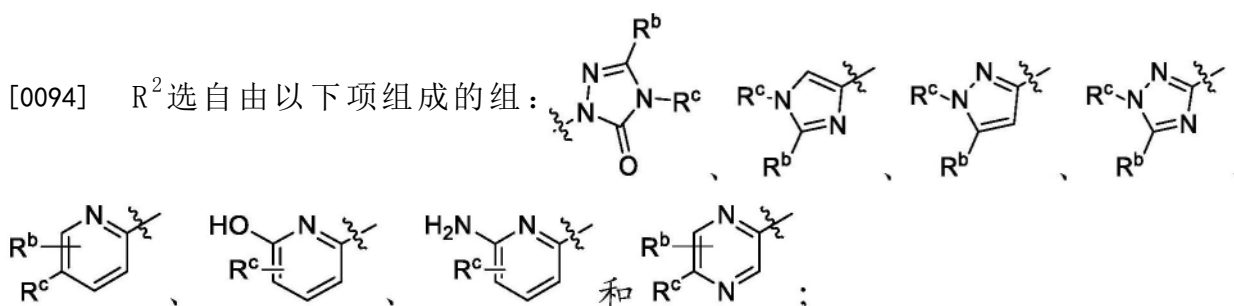


[0090] 其中

[0091] X为CH或N;

[0092] Y为CH或N;

[0093] R¹选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆烷基; C₂₋₆烯基; C₁₋₆卤代烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆卤代烷基; C₃₋₆环烷基; 独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的C₃₋₆环烷基: 卤代基、OH、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基;



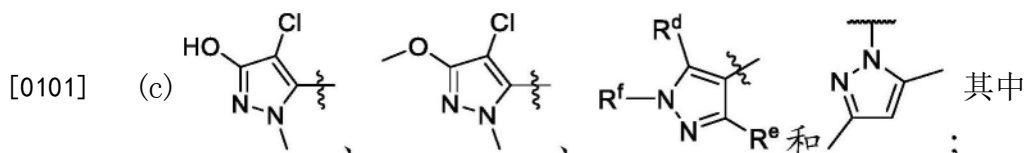
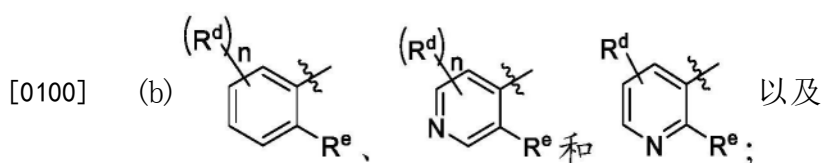
[0095] 其中

[0096] R^b为被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、卤代基、CN、OC₁₋₆烷基、OC₁₋₆卤代烷基和OC₃₋₆环烷基;

[0097] R^c选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基和四氢-2H-吡喃基;

[0098] R³选自由以下项组成的组:

[0099] (a) O-(C₁₋₆烷基)、N(C₁₋₆烷基)₂、哌啶基、被CH₃取代的哌啶基、O-C₃₋₆环烷基和N-C₃₋₆环烷基;



[0102] R^d独立地选自由以下项组成的组: H; 卤代基; C₁₋₆烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、OCH₃、SCH₃和OCF₃; C₁₋₆卤代烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆卤代烷基: OH和OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN和OC₁₋₆烷基;

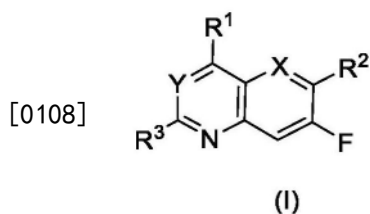
[0103] R^e选自由以下项组成的组: 卤代基; C₁₋₆烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、OCH₃、SCH₃和OCF₃; C₁₋₆卤代烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆卤代烷基: OH和OCH₃; OH; OC₁₋₆烷基; 以及C₃₋₆环烷基;

[0104] R^f 选自由以下项组成的组: H; C_{1-6} 烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基: OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基; 以及被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基: OH 和 OCH_3 ; 并且

[0105] n 为 1 或 2;

[0106] 或其药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0107] 本发明的另一个实施方案为式 (I) 的化合物, 其中



[0109] 其中

[0110] X 为 CH;

[0111] Y 为 CH 或 N;

[0112] R^1 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基; 被 OH 或 OCH_3 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{1-6} 卤代烷基; 被 OH 或 OCH_3 取代的 C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基; 独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{3-6} 环烷基: 卤代基、OH、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基;



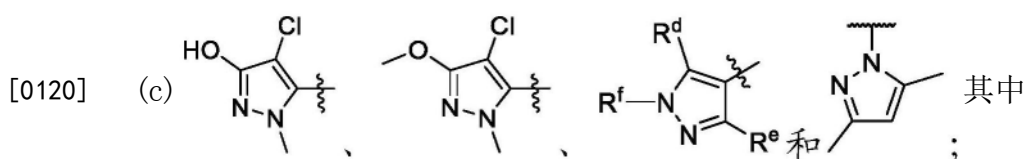
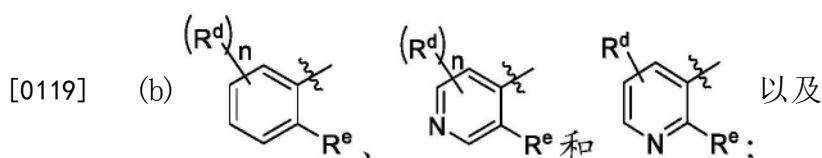
[0114] 其中

[0115] R^b 为被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基: OH、卤代基、CN、 OC_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 卤代烷基和 OC_{3-6} 环烷基;

[0116] R^c 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和四氢-2H-吡喃基;

[0117] R^3 选自由以下项组成的组:

[0118] (a) O- (C_{1-6} 烷基)、N (C_{1-6} 烷基)₂、哌啶基、被 CH_3 取代的哌啶基、O- C_{3-6} 环烷基和 N- C_{3-6} 环烷基;



[0121] R^d 独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;N(CH₃)₂;OH;CN和 OC_{1-6} 烷基;

[0122] R^e 选自由以下项组成的组:卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;OH; OC_{1-6} 烷基;以及 C_{3-6} 环烷基;

[0123] R^f 选自由以下项组成的组:H; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;并且

[0124] n为1或2。

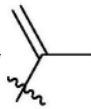
[0125] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中X为CH,并且Y为CH。

[0126] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中X为CH,并且Y为N。

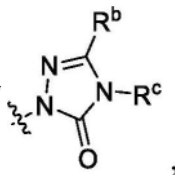
[0127] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{1-4} 卤代烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基;独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{3-6} 环烷基:卤代基、OH、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;氧杂环丁烷基;四氢呋喃基;以及四氢吡喃基。

[0128] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^1 为CH(CH₃)₂。

[0129] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^1 为CH(CH₃)(CF₃)。

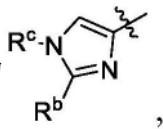
[0130] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^1 为.

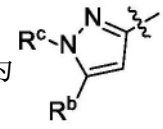
[0131] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^1 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;各自独立地被一个、两个、三个或四个选自由以下项组成的组的成员取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基:卤代基、OH、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;氧杂环丁烷基;四氢呋喃基;以及四氢吡喃基。

[0132] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为, 其中

[0133] R^b 为被OH、卤代基、CN、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 卤代烷基或 OC_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基;并且

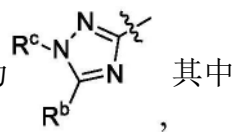
[0134] R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0135] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为, 其中 R^b 为被OH取代的 C_{1-4} 烷基;并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基。

[0136] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为, 其中 R^b 为被OH、

卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基；并且R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

[0137] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为

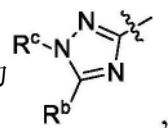


其中

[0138] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基；并且

[0139] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

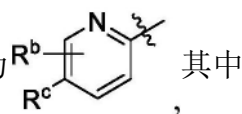
[0140] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为



其中R^b为被OH取

代的C₁₋₄烷基；并且R^c为C₁₋₄烷基。

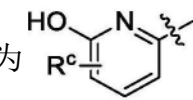
[0141] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为



其中

[0142] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基；并且R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

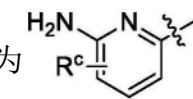
[0143] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为



其中R^c为C₁₋₄

烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

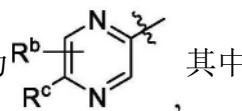
[0144] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为



其中R^c为C₁₋₄

烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

[0145] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为

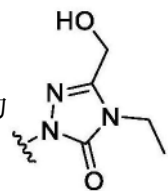


其中

[0146] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基；并且

[0147] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基。

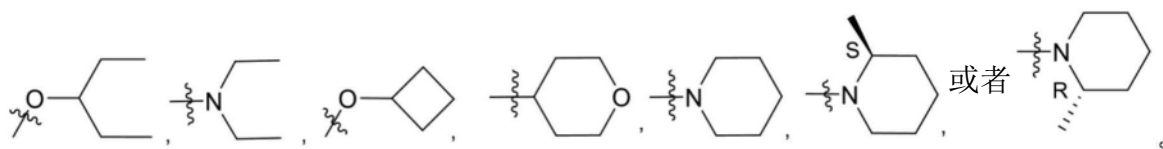
[0148] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R²为

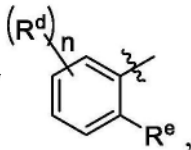


。

[0149] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R³为O-(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、哌啶基、被CH₃取代的哌啶基、O-C₃₋₆环烷基或N-C₃₋₆环烷基。

[0150] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中R³为

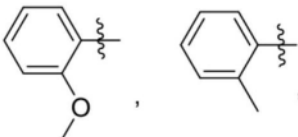


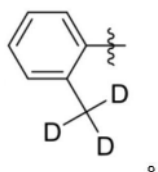
[0151] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^3 为  其中

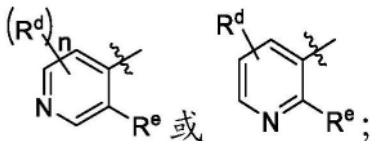
[0152] R^d 独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基; C_{1-4} 烷基;被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基;CN;以及 OC_{1-4} 烷基;

[0153] R^e 为卤代基; C_{1-4} 烷基;被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;或者被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基;并且

[0154] n 为1或2。

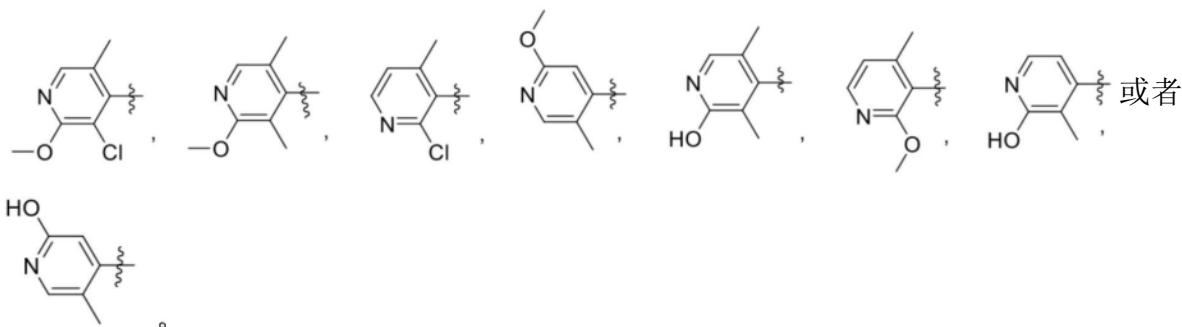
[0155] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^3 为  或者



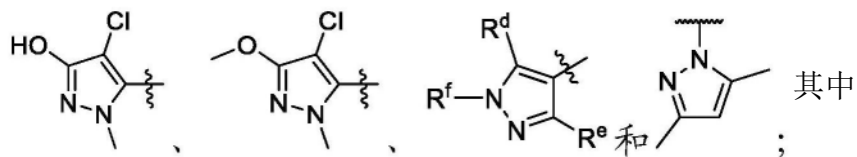
[0156] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^3 为  或

其中 R^d 独立地选自由以下项组成的组: CH_3 、 OCH_3 和OH; R^e 为卤代基、 CH_3 或 OCH_3 ;并且 n 为1或2。

[0157] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^3 为



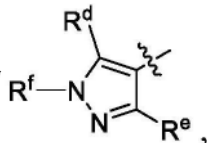
[0158] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其中 R^3 选自由以下项组成的组:



[0159] R^d 为H;卤代基; C_{1-4} 烷基;被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基;或者 OC_{1-4} 烷基;

[0160] R^e 为卤代基; C_{1-4} 烷基; 被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基; 或者被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基; 并且

[0161] R^f 为H; C_{1-4} 烷基; 被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 或者被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基。

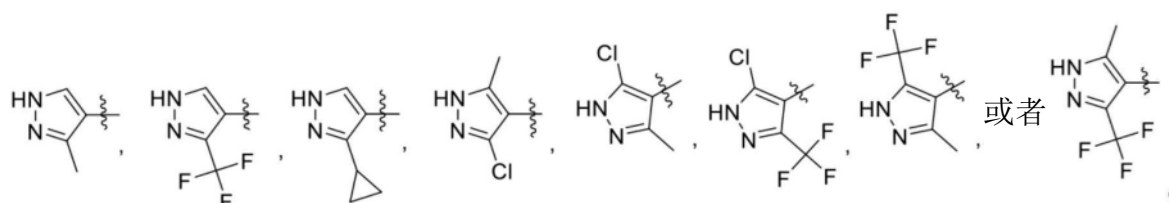
[0162] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^3 为  其中

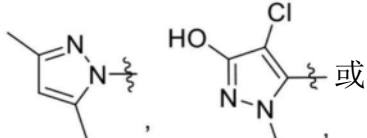
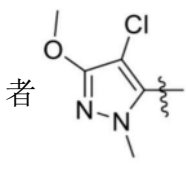
[0163] R^d 为H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0164] R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基; 并且

[0165] R^f 为H。

[0166] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^3 为



[0167] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^3 为  或者  。

[0168] 本发明的另一个实施方案为选自下表1中所示的化合物及其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体的化合物:

[0169] 表1

[0170]

实施例 编号	化合物名称
1	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
2	1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
3	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
4	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
5	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
6	1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
7	1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0171]

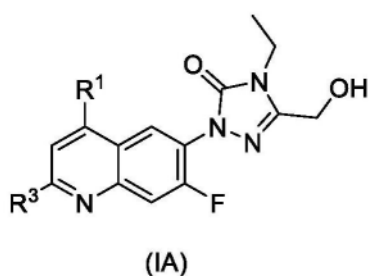
实施例 编号	化合物名称
8	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
9	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
10	4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
11	4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
12	1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
13	1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
14	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
15	1-(2-(3-环丙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
16	4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
17	(S)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
18	(R)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
19	4-乙基-2-(7-氟-2-(2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
20	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
21	6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物;
22	4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
23	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
24	4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
25	2-(2-(4-氟-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0172]

实施例 编号	化合物名称
26	2-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
27	1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
28	(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;
29	1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;
30	(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;
31	1-(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;
32	(4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;
33	(4-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;
34	4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
35	1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
36	(S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
37	(R*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
38	4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲基-d3-苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮; 以及
39	4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

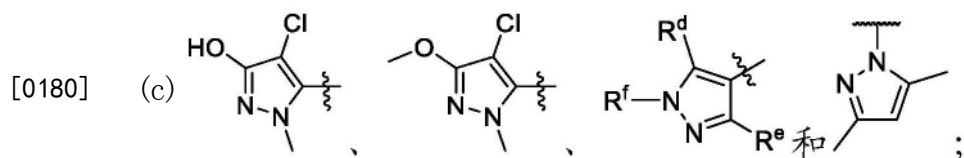
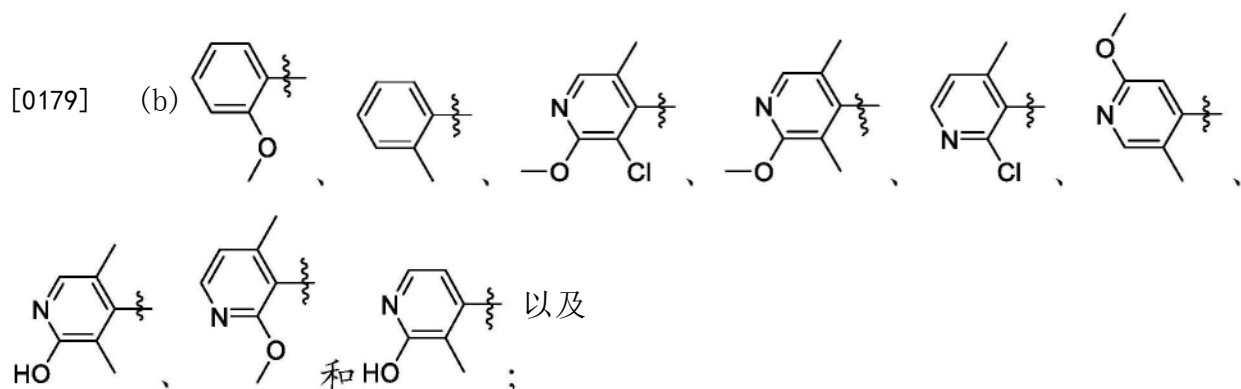
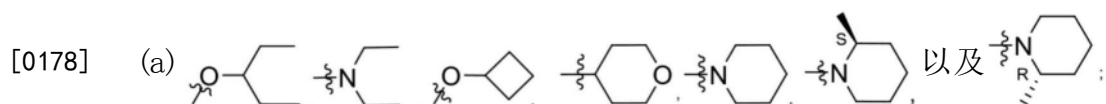
[0173] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物,其具有式(IA):

[0174]



[0175] 其中

[0176] R^1 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 ; 并且[0177] R^3 选自由以下项组成的组:



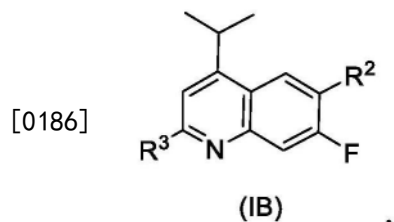
[0181] 其中

[0182] R^d 为 H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

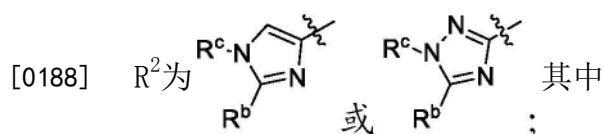
[0183] R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基；并且

[0184] R^f 为 H。

[0185] 本发明的另一个实施方案为式 (I) 的化合物，其具有式 (IB)：

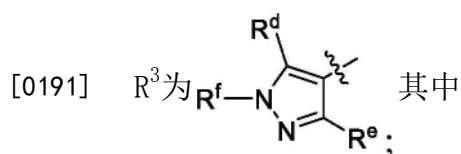


[0187] 其中



[0189] R^b 为被 OH 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0190] 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基；

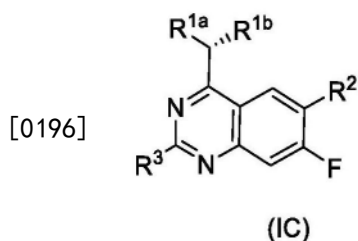


[0192] R^d 为 H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0193] R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基；并且

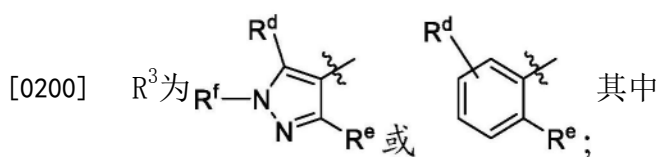
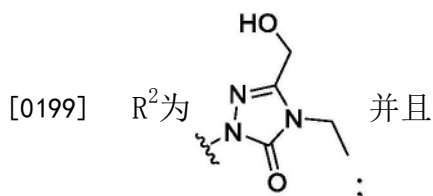
[0194] R^f 为 H。

[0195] 本发明的另一个实施方案为式 (I) 的化合物，其具有式 (IC)：



[0197] R^{1a} 为 CH_3 ;

[0198] R^{1b} 为 CH_3 ;

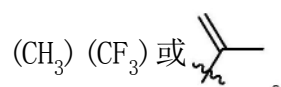


[0201] R^d 选自由以下项组成的组: H、卤代基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0202] R^e 选自由以下项组成的组: 卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和环丙基; 并且

[0203] R^f 为H。

[0204] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其具有式(IA), 其中 R^1 为 $CH(CH_3)_2$; CH



[0205] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其具有式(IB), 其中 R^c 为 CH_3 。

[0206] 本发明的另一个实施方案为式(I)的化合物, 其具有式(IC), 其中 R^e 为 C_{1-4} 烷基。

[0207] 本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的对映体和非对映体。还在本发明的范围内的为式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的药学上可接受的前药和式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的药学活性代谢物。

[0208] 本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的同位素变体, 例如式(I)的氘代化合物。本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的同位素变体的药学上可接受的盐、N-氧化物或溶剂化物。本发明还涵盖式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的同位素变体的药学上可接受的前药和式(I) (以及式(IA)、(IB)和(IC))的化合物的同位素变体的药学活性代谢物。

[0209] 尽管本发明实施方案的化合物(包括它们的药学上可接受的盐和药学上可接受的溶剂化物)可单独施用, 但它们一般与药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂和/或药学上可接受的稀释剂(根据施用途和标准药物或兽医实践而选择)混合施用。

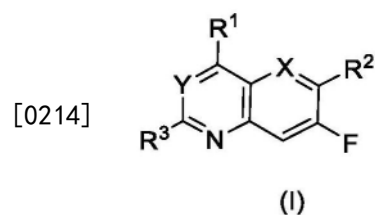
[0210] 因此, 本发明的具体实施方案涉及药物组合物和兽医用组合物, 其包含式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的载体、药学上可接受的赋形剂和/或药学上可接受的稀释剂。举例来说, 在本发明实施方案的药物组合物中, 可将式(I)的化合物与任何合适的粘合

剂(一种或多种)、润滑剂(一种或多种)、助悬剂(一种或多种)、包衣剂(一种或多种)、增溶剂(一种或多种)以及它们的组合混合。

[0211] 本发明的一个实施方案涉及一种药物组合物,其包含有效量的至少一种化合物,所述化合物选自根据本文所述的任何实施方案的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0212] 本发明的另一个实施方案为药物组合物,其包含:

[0213] (A) 有效量选自式(I)的化合物的至少一种化合物,



[0215] 其中

[0216] X为CH或N;

[0217] Y为CH或N;

[0218] R^1 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{1-6} 卤代烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基;独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{3-6} 环烷基:卤代基、OH、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;氧杂环丁烷基;四氢呋喃基;以及四氢吡喃基;



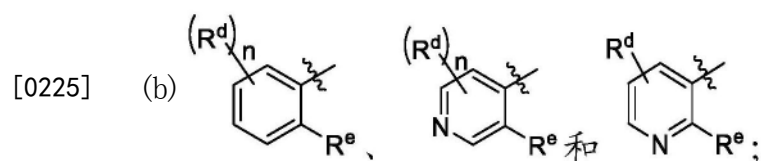
[0220] 其中

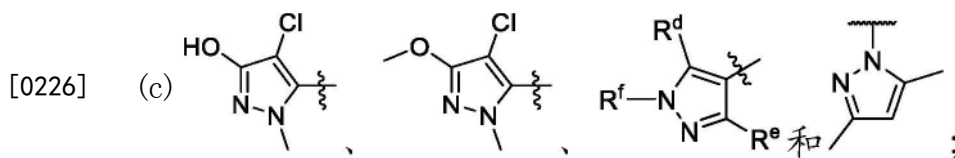
[0221] R^b 为被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、卤代基、CN、 OC_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 卤代烷基和 OC_{3-6} 环烷基;

[0222] R^c 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和四氢-2H-吡喃基;并且

[0223] R^3 选自由以下项组成的组:

[0224] (a) O- (C_{1-6} 烷基)、N (C_{1-6} 烷基)₂、哌啶基、被 CH_3 取代的哌啶基、O- C_{3-6} 环烷基和N- C_{3-6} 环烷基;





[0227] 其中

[0228] R^d 独立地选自自由以下项组成的组: H; 卤代基; C_{1-6} 烷基; 被选自自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基: OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基; 被选自自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基: OH和 OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN和 OC_{1-6} 烷基;

[0229] R^e 选自自由以下项组成的组: 卤代基; C_{1-6} 烷基; 被选自自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基: OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基; 被选自自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基: OH和 OCH_3 ; OH; OC_{1-6} 烷基; 以及 C_{3-6} 环烷基;

[0230] R^f 选自自由以下项组成的组: H; C_{1-6} 烷基; 被选自自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基: OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基; 以及被选自自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基: OH和 OCH_3 ; 并且

[0231] n 为1或2;

[0232] 或式(I)的化合物的药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体;

[0233] 和(B)至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0234] 本发明的另一个实施方案为药物组合物, 该药物组合物包含有效量的表1所示的化合物(例如, 选自实施例1-39的化合物)或表1的化合物的药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体、表1的化合物的药学上可接受的前药或表1的化合物的药物活性代谢物; 和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0235] 含有本发明的化合物中的一种或多种化合物的固体口服剂型(诸如片剂或胶囊剂)可视情况一次以至少一种剂型施用。也可按持续释放制剂的方式施用化合物。

[0236] 其中可施用本发明化合物的附加口服剂型包括酏剂、溶液剂、糖浆和混悬剂; 每种剂型任选地含有调味剂和着色剂。

[0237] 另选地, 式(I)的化合物中的一种或多种化合物可通过吸入(气管内或鼻内)给予或以栓剂或阴道栓剂的形式施用, 或者它们可以洗剂、溶液剂、霜剂、膏剂或扑粉剂的形式局部施用。例如, 可将它们混入霜剂中, 所述霜剂包含聚乙二醇或液态石蜡的水乳液、由其组成和/或基本上由其组成。它们也可以所述霜剂的介于约1重量%至约10重量%之间的浓度混入膏剂中, 所述膏剂包含蜡或软石蜡基以及任何稳定剂和防腐剂(有可能需要)、由其组成和/或基本上由其组成。替代的施用手段包括通过使用皮肤贴剂或透皮贴剂来透皮施用。

[0238] 本发明的药物组合物(以及单独的本发明化合物)也可通过非肠道注射, 例如海绵体内、静脉内、肌内、皮下、皮内或鞘内注射。在这种情况下, 该组合物还将包括合适的载体、合适的赋形剂和合适的稀释剂中的至少一种。

[0239] 对于非肠道施用, 本发明的药物组合物最好以无菌水溶液形式使用, 其可含有其他物质, 例如足够的盐和单糖以制备与血液等渗的溶液。

[0240] 对于颊面或舌下施用, 本发明的药物组合物可以片剂或锭剂形式施用, 所述片剂

或锭剂可以常规方式配制。

[0241] 以另一个示例的方式,含有式(I)的化合物中的至少一种作为活性成分的药物组合可根据常规药物混合技术,通过将一种或多种化合物与药学上可接受的载体、药学上可接受的稀释剂和/或药学上可接受的赋形剂混合而制备。所述载体、赋形剂和稀释剂可采用各种各样的形式,这取决于所需施用途径(例如口服、非肠道施用等)。因此对于诸如混悬剂、糖浆、酏剂和溶液剂的液体口服制剂,合适的载体、赋形剂和稀释剂包括水、二元醇、油、醇类、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于诸如散剂、胶囊剂和片剂的固体口服制剂,合适的载体、赋形剂和稀释剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。固体口服制剂也可任选地用诸如糖的物质包衣,或包肠溶衣,以便调节吸收和崩解的主要部位。对于非肠道施用,载体、赋形剂和稀释剂通常包括无菌水,并且可以添加其他成分以增加组合物的溶解度和可保存性。注射用混悬剂或溶液剂也可以利用含水载体与适当的添加剂(诸如增溶剂和防腐剂)一起制备。

[0242] 根据具体实施方案,在平均体重(70kg)的人的每日约1至约4次的给药方案中,治疗有效量的式(I)的化合物或其药物组合可包含约0.1mg至约3000mg或其中的任何特定量或范围、具体地约1mg至约1000mg或其中的任何特定量或范围、或更具体地约10mg至约500mg或其中的任何特定量或范围的剂量范围的活性成分;但是,对于本领域的技术人员显而易见的是:式(I)的化合物的治疗有效量将随着进行治疗的疾病、综合征、病症和障碍而变化。

[0243] 对于口服施用,药物组合可以含有约1.0mg、约10mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg或约500mg的式(I)的化合物的一种或多种片剂的形式提供。

[0244] 本发明的一个实施方案涉及用于口服的药物组合,其包含约1mg至约500mg的量的式(I)的化合物。

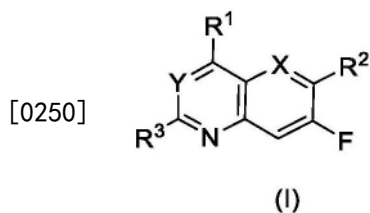
[0245] 有利的是,式(I)的化合物可以单次日剂量施用,或者每日总剂量可以每日两次、三次和4次的分剂量施用。

[0246] 待施用的式(I)化合物的最佳剂量可容易确定,并且将随所使用的具体化合物、施用模式、制剂强度以及疾病、综合征、病症或障碍的进程而变化。此外,与待治疗的具体受试者相关的因素(包括受试者性别、年龄、体重、饮食和施用时间)将导致需要调整剂量以实现适当的治疗水平和所需的疗效。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中较高或较低剂量范围是有益的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0247] 式(I)的化合物可以在上述组合物和给药方案中的任一者中施用,或者借助于本领域已确立的那些组合物和给药方案施用,只要式(I)的化合物的使用是施用给对其有需要的受试者的。

[0248] 根据具体实施方案,式(I)的化合物中的一种或多种化合物可用于治疗、改善和/或预防受DHODH酶活性抑制影响的疾病、综合征、病症或障碍的方法。

[0249] 本发明的另一个实施方案涉及式(I)的化合物例如通过抑制二氢乳清酸加氧酶酶活性治疗障碍如炎症障碍、自身免疫性障碍或癌症的用途;



[0251] 其中

[0252] X为CH或N;

[0253] Y为CH或N;

[0254] R¹选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆烷基; C₂₋₆烯基; C₁₋₆卤代烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₆卤代烷基; C₃₋₆环烷基; 独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的C₃₋₆环烷基: 卤代基、OH、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基;



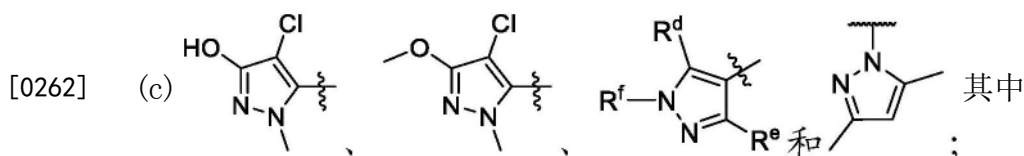
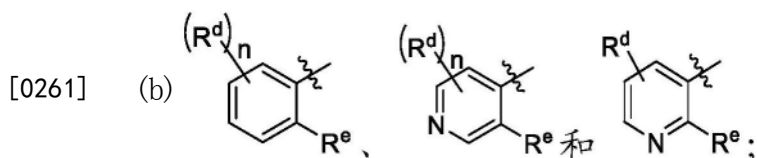
[0256] 其中

[0257] R^b为被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、卤代基、CN、OC₁₋₆烷基、OC₁₋₆卤代烷基和OC₃₋₆环烷基;

[0258] R^c选自由以下项组成的组: C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基和四氢-2H-吡喃基; 并且

[0259] R³选自由以下项组成的组:

[0260] (a) O-(C₁₋₆烷基)、N(C₁₋₆烷基)₂、哌啶基、被CH₃取代的哌啶基、O-C₃₋₆环烷基和N-C₃₋₆环烷基;



[0263] R^d独立地选自由以下项组成的组: H; 卤代基; C₁₋₆烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、OCH₃、SCH₃和OCF₃; C₁₋₆卤代烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆卤代烷基: OH和OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN和OC₁₋₆烷基;

[0264] R^e选自由以下项组成的组: 卤代基; C₁₋₆烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基: OH、OCH₃、SCH₃和OCF₃; C₁₋₆卤代烷基; 被选自由以下项组成的组的成员取代的

C₁₋₆卤代烷基:OH和OCH₃;OH;OC₁₋₆烷基;以及C₃₋₆环烷基;

[0265] R^f选自自由以下项组成的组:H;C₁₋₆烷基;被选自自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆烷基:OH、OCH₃、SCH₃和OCF₃;C₁₋₆卤代烷基;以及被选自自由以下项组成的组的成员取代的C₁₋₆卤代烷基:OH和OCH₃;并且

[0266] n为1或2;

[0267] 或其药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0268] 在另一方面,本发明提供了用于抑制或改变二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)酶活性的方法,该方法包括使DHODH与本文所公开的任何式(I)的化合物、方面或实施方案接触,从而抑制或以其他方式改变DHODH酶活性。

[0269] 本发明的另一个实施方案提供了用于治疗由二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)酶活性介导或以其他方式影响的疾病、障碍或医学病症的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用式(I)的化合物。

[0270] 如本文所用,术语“DHODH抑制剂”可指抑制或降低DHODH活性的药剂。

[0271] 在一个实施方案中,术语“治疗有效量”(或“有效量”)是指本发明的化合物在施用给受试者时有效地(1)至少部分地缓解、抑制、预防和/或改善病症或障碍或疾病的量,该病症或障碍或疾病(i)由DHODH酶活性介导;或(ii)与DHODH酶活性相关联;或(iii)通过DHODH酶的活性(正常或异常)来表征;或(2)降低或抑制DHODH酶的活性;或(3)降低或抑制DHODH的表达;或(4)改变DHODH的蛋白质水平。不受特定理论的约束,人们认为DHODH抑制剂通过抑制核酸合成、细胞周期停滞或改变参与调节祖肿瘤细胞内骨髓分化的蛋白质翻译后糖基化而起作用。

[0272] 本发明的另一个实施方案为一种治疗患有或被诊断为患有由DHODH酶活性介导或以其他方式影响的疾病、障碍或医学病症的受试者的方法,其包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的至少一种化合物,所述至少一种化合物选自式(I)(以及式(IA)、(IB)和(IC),诸如表1的化合物)的化合物、式(I)(以及式(IA)、(IB)和(IC),诸如表1的化合物)的化合物的对映体和非对映体、式(I)(以及式(IA)、(IB)和(IC),诸如表1的化合物)的化合物的同位素变体,以及所有前述物质的药学上可接受的盐。换言之,根据一个实施方案,一种治疗患有或被诊断为患有疾病、障碍或医学病症的受试者的方法包括通过向受试者施用有效量的至少一种化合物(所述至少一种化合物选自式(I)(以及式(IA)、(IB)和(IC),诸如表1的化合物)的化合物)来抑制或以其他方式改变受试者体内的二氢乳清酸加氧酶酶活性。

[0273] 在另一个实施方案中,本发明的DHODH的抑制剂可用于治疗免疫性疾病,该免疫性疾病包括但不限于自身免疫性和炎症障碍,例如,关节炎、炎性肠病、胃炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎、胰腺炎、克罗恩病、乳糜泻、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、风湿热、痛风、器官或移植排斥反应、慢性同种异体移植排斥反应、急性或慢性移植抗宿主病、皮炎(包括特应性皮炎)、皮炎、牛皮癣、白塞病、葡萄膜炎、重症肌无力、格雷夫病、桥本甲状腺炎、干燥综合征、水疱病、抗体介导的血管炎综合征、免疫复合物血管炎、过敏性障碍、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊性纤维化、肺炎、肺部疾病(包括水肿、栓塞、纤维化、结节病、高血压和肺气肿、矽肺、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、BENTA病、铍中毒和多发性肌炎)。

[0274] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“影响”或“受影响的”(当涉及疾病、障碍或医学病症时,是受DHODH酶活性的抑制或改变影响的)包括所述疾病、综合征、病症或障碍的一种或多种症状或临床表现的频率和/或严重程度降低;并且/或者包括防止所述疾病、综合征、病症或障碍的一种或多种症状或临床表现的发展或者所述疾病、病症、综合征或障碍的发展。

[0275] 本发明的附加实施方案提供了治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0276] 根据一个实施方案,癌症选自但不限于淋巴瘤、白血病、癌和肉瘤。

[0277] 本发明的另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体用于治疗一种或多种癌症类型的用途。

[0278] 根据特定实施方案,本文所述的治疗的用途和方法涉及癌症的治疗,其中该癌症选自但不限于:

[0279] 白血病,包括但不限于急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、(急性)T细胞白血病、急性单核细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病(APL)、双表型B骨髓单核细胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、大颗粒淋巴细胞白血病、浆细胞白血病以及可发展为急性骨髓性白血病的骨髓增生异常综合征(MDS);

[0280] 淋巴瘤,包括但不限于艾滋病相关淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、T细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL)、NHL的亚型诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞DLBCL、生发中心B细胞DLBCL、双打击淋巴瘤和双表达淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤、边缘B细胞淋巴瘤和原发性纵隔B细胞淋巴瘤、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病、霍奇金病、套细胞淋巴瘤(MCL)、淋巴浆细胞性淋巴瘤、前体B淋巴细胞淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)和慢性淋巴细胞白血病(CLL);T细胞NHL,诸如前体T-淋巴细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤

[0281] 肉瘤,包括但不限于软组织肉瘤、神经胶质瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴瘤和横纹肌肉瘤;

[0282] 以及

[0283] 其他癌症,诸如实体瘤,包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝细胞癌、肺癌、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌和肉瘤。

[0284] 在一个实施方案中,可受益于使用本发明的DHODH的抑制剂治疗的癌症包括但不限于,淋巴瘤、白血病、癌和肉瘤,例如,非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脑(胶质瘤)、胶质母细胞瘤、乳腺癌、结直肠癌/结肠癌、前列腺癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、胃癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、肾癌、鳞状细胞癌、卵巢癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、睾丸癌、尤文肉瘤、横纹肌肉瘤、髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、宫颈癌、肾癌、尿路上皮癌、外阴癌、食道癌、唾液腺癌、鼻咽癌、颊癌、口

腔癌和GIST(胃肠道间质瘤)。

[0285] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的化合物可以与一种或多种其他药剂组合使用,更具体地,与一种或多种抗癌剂组合使用,例如化疗剂、抗增殖剂或免疫调节剂,或者与癌症治疗中的佐剂组合使用,例如免疫抑制剂或抗炎剂。可与本发明的化合物组合施用的抗癌剂的另外的非限制性示例包括生物化合物,诸如单克隆抗体(例如,其在结合癌细胞相关抗原时介导效应子功能,或阻断在癌细胞上表达的受体与可溶性或细胞结合配体的相互作用)、介导免疫细胞重定向的双特异性抗体等。根据一个实施方案,一种治疗癌症的方法包括施用有效量的本发明的化合物(例如,选自式(I)的化合物(诸如表1中所示的化合物)、其药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体)以及有效量的一种或多种另外的抗癌剂,其中该方法包括同时(例如,作为同一药物组合物的一部分)或依次施用本发明的化合物和另外的抗癌剂。根据一个实施方案,一种药物组合物包含有效量的本发明的化合物(例如,选自式(I)的化合物(诸如表1中所示的化合物)、其药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体)、有效量的一种或多种另外的抗癌剂以及任选的一种或多种赋形剂。

[0286] 本发明的另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体作为化疗方案的一部分单独或与本领域技术人员熟知的经典抗肿瘤化合物组合用于治疗癌症、淋巴瘤和白血病的用途。

[0287] 通用合成方法

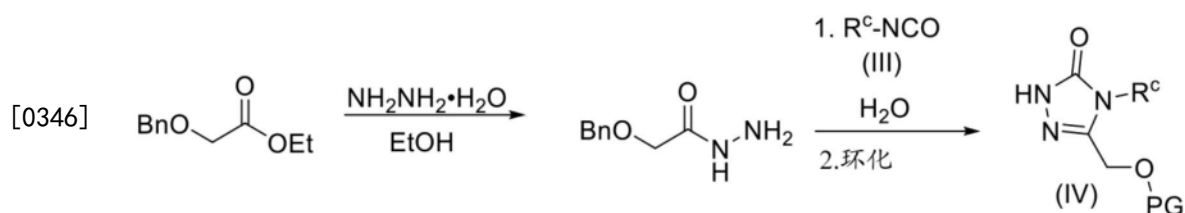
[0288] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性化合物,以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体实施例。本领域技术人员将认识到,为获得本文的多种化合物,可适当地选择原料,使得在根据需要进行保护或不保护的情况下,在整个反应方案中将携带最终需要的取代基,以得到所期望的产物。另选地,可能需要或者希望采用合适的基团代替最终期望的取代基,所述合适的基团可经历整个反应方案,并且在适当情况下用所期望的取代基代替。除非另外指明,否则变量均如上文针对式(I)所定义。反应可在溶剂的熔点和回流温度之间进行,并且优选在介于0°C和溶剂的回流温度之间进行。可采用常规加热或微波加热来加热反应。反应还可在密闭压力容器中在高于溶剂的正常回流温度下进行。

[0289] 用于本说明书,特别是方案和实施例中的缩写如下:

[0290]	ACN	乙腈
[0291]	AcOH	冰乙酸
[0292]	aq.	水性
[0293]	B ₂ Pin ₂	联(硼酸频那醇酯)
[0294]	Bn或Bzl	苄基
[0295]	Boc	叔丁氧羰基
[0296]	conc.	浓缩的
[0297]	CPhos	氯[(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)
[0298]	DCC	N,N'-二环己基-碳二亚胺
[0299]	DCE	二氯乙烷

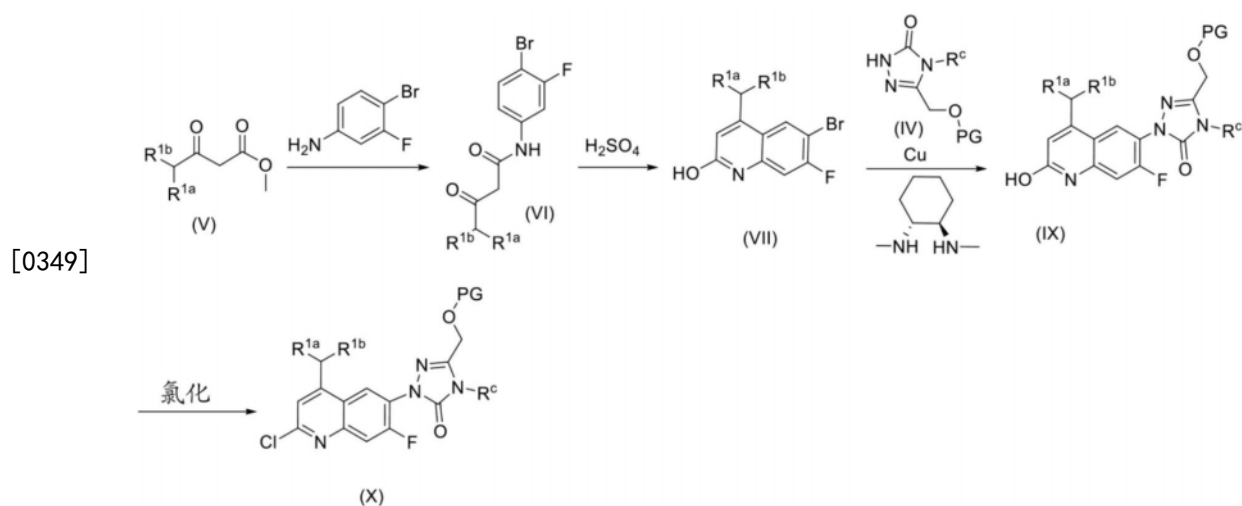
[0300]	DCM	二氯甲烷
[0301]	DIPEA或DIEA	二异丙基-乙胺
[0302]	DMA	二甲基苯胺
[0303]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0304]	DME	二甲氧基乙烷
[0305]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0306]	DMSO	二甲基亚砷
[0307]	EA	乙酸乙酯
[0308]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0309]	ESI	电喷射离子化
[0310]	EtOAc或EA	乙酸乙酯
[0311]	EtOH	乙醇
[0312]	GCMS	气相色谱-质谱联用
[0313]	h或hr	小时
[0314]	HPLC	高效液相色谱
[0315]	KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0316]	LAH	氢化铝锂
[0317]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0318]	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0319]	MeOH	甲醇
[0320]	MHz	兆赫
[0321]	min	分钟
[0322]	MS	质谱法
[0323]	NaBH ₄	硼氢化钠
[0324]	NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0325]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0326]	NMR	核磁共振
[0327]	Pd-118	[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0328]	PE	石油醚
[0329]	PEPPSI-iPr	[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)钯(II) 二氯化物
[0330]	RP	反相
[0331]	rt或RT	室温
[0332]	R _t	保留时间
[0333]	Sec	秒
[0334]	TBDPS	叔丁基二苯基氯硅烷
[0335]	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0336]	TES	三乙基硅烷
[0337]	TIPS	三异丙基硅烷

- [0338] TEA或Et₃N 三乙胺
- [0339] TFA 三氟乙酸
- [0340] THF 四氢呋喃
- [0341] TLC 薄层色谱法
- [0342] XPhos 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)
- [0343] 制备例
- [0344] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性化合物,以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体实施例。
- [0345] 方案1



[0347] 根据方案1,分三步由2-(苄氧基)乙酸乙酯制备式(IV)的1,2,4-三唑-5(4H)-酮化合物,其中PG为Bn。在第一步中,通过使2-(苄氧基)乙酸乙酯与水合肼在合适的溶剂诸如EtOH等中在70℃-85℃范围内的温度处反应来制备2-(苄氧基)乙酰肼。酰肼与式(III)的异氰酸酯(其中R^c为C₁₋₆烷基)在合适的溶剂诸如水等中的反应得到相应的氨基脒。随后使氨基脒与适当的碱(诸如NaOH)在合适的溶剂(诸如水)中进行环化,得到式(IV)的化合物(其中PG为Bn)。

[0348] 方案2

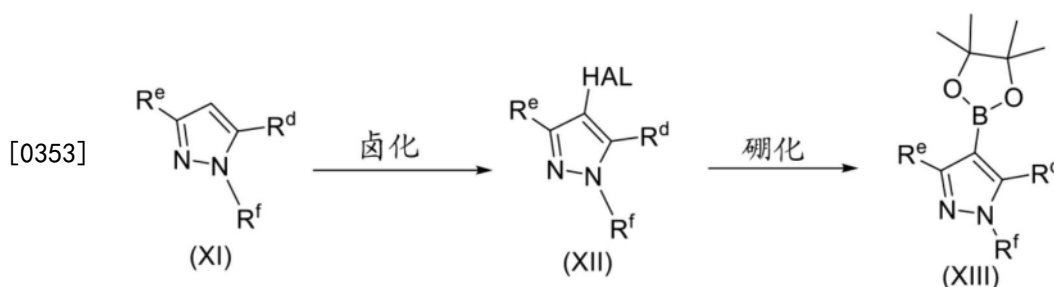


[0350] 根据方案2,4-溴-3-氟苯胺与可商购获得的或合成得到的式(V)的化合物(其中R^{1a}和R^{1b}如权利要求1中所定义)在合适的碱诸如Et₃N等的存在下,在合适的溶剂诸如THF、甲苯、ACN等、优选甲苯中的缩合得到式(VI)的化合物。在Knorr反应中,式(VI)的化合物采用强酸诸如H₂SO₄、多磷酸等,在25℃至60℃范围内的温度处环化,持续24小时至48小时的时间段,以得到式(VII)的羟基喹啉化合物。式(VII)的化合物与可商购获得的或合成得到的式(IV)的化合物(其中R^c如权利要求1中所定义,并且PG为苄基)采用铜催化的芳基化条件反

应,以提供式 (IX) 的化合物。例如,式 (VII) 的化合物与式 (IV) 的化合物在Cu (I) 或Cu (II) 盐诸如CuI或CuBr的存在下,在具有或不具有KI作为添加剂的情况下,在配体诸如反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺、1,2-环己二胺、N,N'-二甲基甘氨酸、2-((2,6-二甲基苯基)氨基)-2-氧代乙酸等的存在下,在碱诸如Cs₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄、K₂HPO₄、KHCO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃等的存在下,在合适的溶剂诸如二氧杂环己烷等中,在90℃至110℃范围内的温度处反应,持续约16小时至24小时的时间段,得到式 (IX) 的化合物。

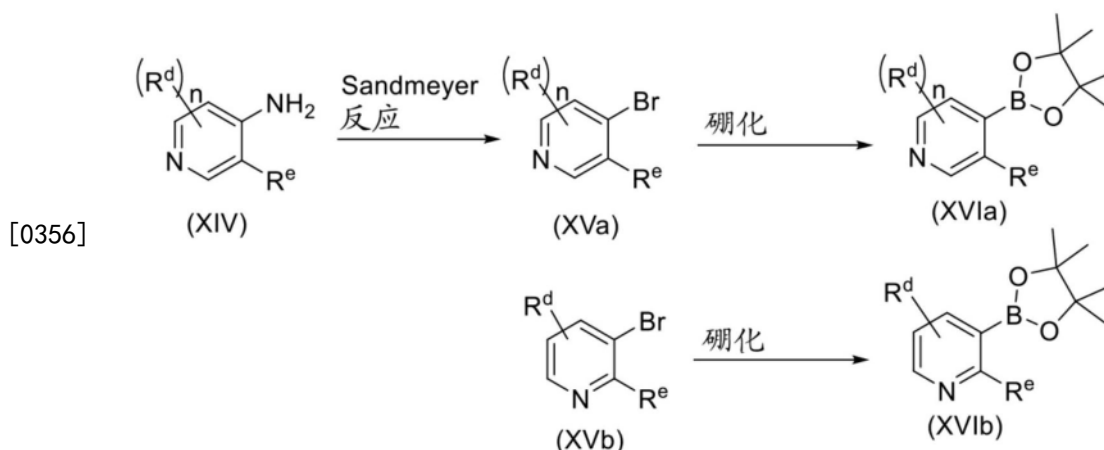
[0351] 采用本领域技术人员已知的条件实现式 (IX) 的化合物的氯化,例如,在70℃-90℃范围内的温度处用氯化剂诸如POCl₃等处理式 (IX) 的化合物,以提供式 (X) 的氯-喹啉化合物。

[0352] 方案3



[0354] 根据方案3,可商购获得的或合成得到的式 (XI) 的化合物(其中R^d和R^e如权利要求1中所述,并且R^f为H)在本领域技术人员已知的条件下卤化。例如,3-氯-5-甲基-1H-吡唑使用试剂诸如NBS等在合适的溶剂诸如DCM、DMF等中,在0℃至室温范围内的温度处卤化,以提供式 (XII) 的化合物,其中HAL为Br。式 (XII) 的化合物使用硼化剂诸如联(硼酸频那醇酯),在钯催化剂诸如Pd (dppf) Cl₂等、合适的碱诸如乙酸钾的存在下,采用75℃至100℃范围内的温度处的常规加热,在合适的溶剂诸如1,4-二氧杂环己烷等中进行处理,以提供式 (XIII) 的化合物。

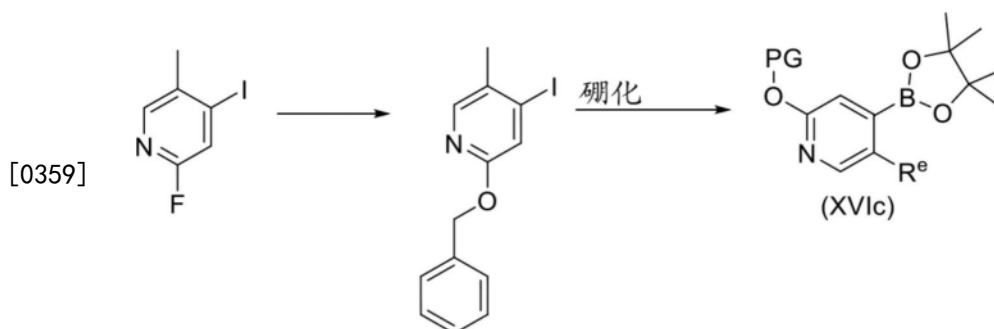
[0355] 方案4



[0357] 根据方案4,可商购获得的或合成得到的式 (XIV) 的化合物(其中R^d和R^e如权利要求1中所述,并且n为1或2)使用本领域技术人员已知的Sandmeyer反应条件转化为式 (XV) 的溴化物化合物。例如,式 (XIV) 的化合物(R^d和R^e如权利要求1中所述,并且n为1或2)与亚硝酸叔丁酯、亚硝酸异戊酯或亚硝酸钠等在合适的溶剂诸如乙腈(MeCN)或1,4-二氧杂环己烷等中,在CuBr的存在下,在室温至70℃范围内的温度处反应,持续16小时至24小时的时间段,

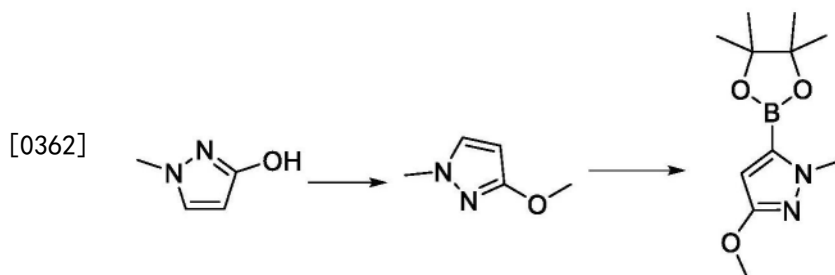
以提供式 (XVa) 的化合物。式 (XVa) 或 (XVb) 的化合物 (其中 R^d 和 R^e 如权利要求 1 中所述, 并且 n 为 1 或 2) 采用本领域技术人员已知的或如先前所述的条件硼化, 以得到式 (XVIa) 或 (XVIb) 的化合物。

[0358] 方案5



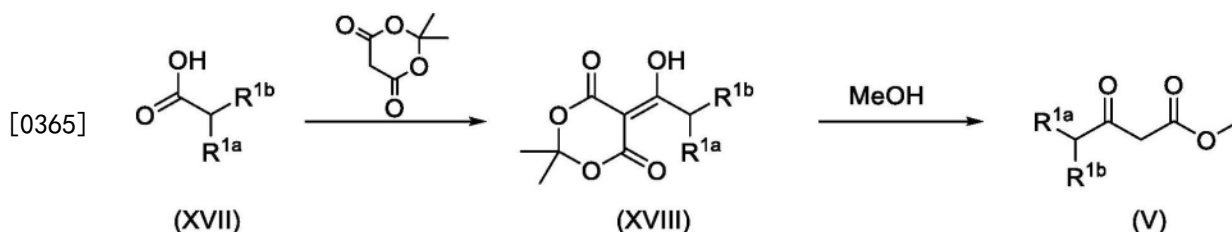
[0360] 根据方案5, 苯基甲醇与合适的碱诸如NaH等在2-氟-4-碘-5-甲基吡啶的存在下, 在合适的溶剂诸如THF等中, 在0℃至室温范围内的温度处反应, 持续1-3小时的时间段, 以提供2-(苄氧基)-4-碘-5-甲基吡啶。2-(苄氧基)-4-碘-5-甲基吡啶在本领域技术人员已知的或如先前所述的硼化条件下反应, 以提供式 (XVIc) 的化合物, 其中PG为苄基。

[0361] 方案6



[0363] 根据方案6, 1-甲基-1H-吡唑-3-醇用合适的烷基化剂诸如碘甲烷等, 在合适的碱诸如K₂CO₃等的存在下, 在合适的溶剂诸如乙腈等中, 在室温处烷基化, 以提供3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑。3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑采用(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铷(I)二聚体、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷, 在合适的溶剂诸如己烷中硼化, 以提供3-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑。

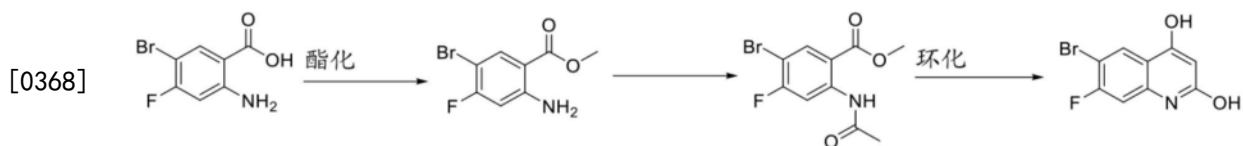
[0364] 方案7



[0366] 根据方案7, 由可商购获得的或合成得到的式 (XVII) 的化合物制备式 (XVIII) 的化合物, 其中 R^{1a} 为 C_{1-6} 卤代烷基, 并且 R^{1b} 为 CH_3 。式 (XVII) 的化合物用2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮, 在合适的偶联试剂诸如DCC、DIC等、优选DCC的存在下, 在合适的溶剂诸如DCM、DMF、THF等、优选DCM中, 在0℃至20℃范围内的温度处酰化, 持续16小时的时间段, 以

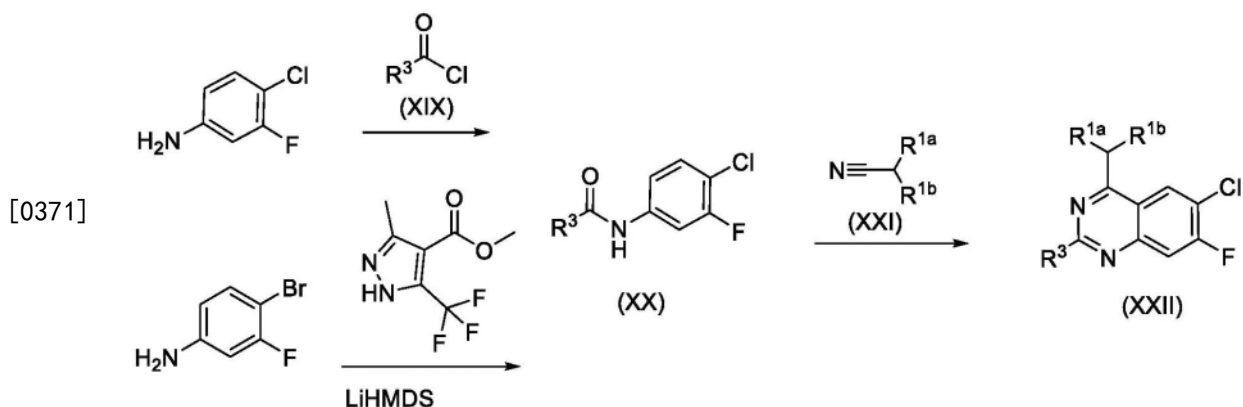
提供式 (XVIII) 的化合物。式 (XVIII) 的化合物在醇例如甲醇的存在下, 在回流温度处经历周环反应和热解, 持续5小时的时间段, 以得到式 (V) 的化合物。

[0367] 方案8



[0369] 根据方案8, 2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸用醇诸如MeOH等, 在亚硫酸氯和DMF的存在下酯化, 以提供2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯。2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯与乙酰酐在DMAP和吡啶的存在下反应, 以提供2-(N-乙酰乙酰氨基)-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯。2-(N-乙酰乙酰氨基)-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯与 Na_2CO_3 在合适的溶剂诸如MeOH等中, 在20℃处反应, 持续1小时的时间段, 以提供2-乙酰氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯。2-乙酰氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯在合适的碱诸如LiHMDS、KHMDS等的存在下, 在合适的溶剂诸如THF、甲苯、ACN等、优选THF中, 在-78℃至25℃范围内的温度处环化, 持续3小时的时间段, 以提供6-溴-7-氟喹啉-2,4-二醇。

[0370] 方案9

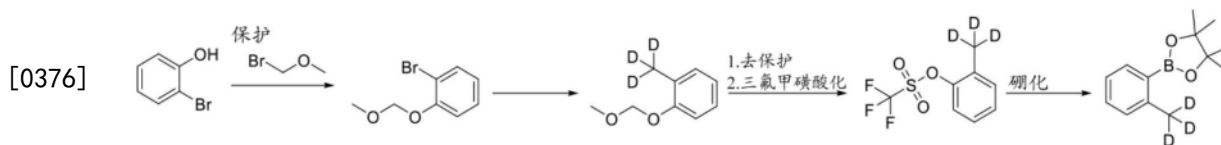


[0372] 根据方案9, 4-氯-3-氟苯胺与可商购获得的或合成得到的式 (XIX) 的酰氯 (其中 R^3 如权利要求1中所定义) 在合适的碱诸如 NEt_3 等的存在下, 在合适的溶剂诸如THF、DCM、DMF等、优选DCM中的缩合得到式 (XX) 的化合物。在另选的方法中, 4-溴-3-氟苯胺与3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯在合适的碱诸如LiHMDS的存在下, 在合适的溶剂诸如DCM等中反应, 以提供式 (XX) 的化合物, 其中 R^3 为3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基。

[0373] 式 (XX) 的化合物与可商购获得的或合成得到的式 (XXI) 的腈 (其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为 CH_3) 采用2-氯吡啶和 Tf_2O , 在合适的溶剂中诸如DCM或DCE中, 在-78℃至140℃范围内的温度处, 采用微波加热进行反应, 持续约20分钟至16小时的时间段, 以提供式 (XXII) 的喹啉。

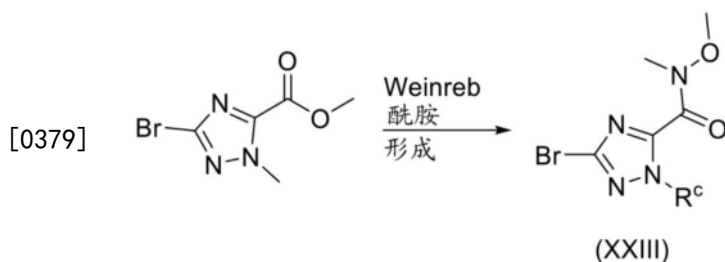
[0374] 4-溴-3-氟苯胺与3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯在合适的碱诸如LiHMDS的存在下, 在合适的溶剂诸如DCM等中反应, 以提供式 (XX) 的化合物, 其中 R^3 为3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基。

[0375] 方案10



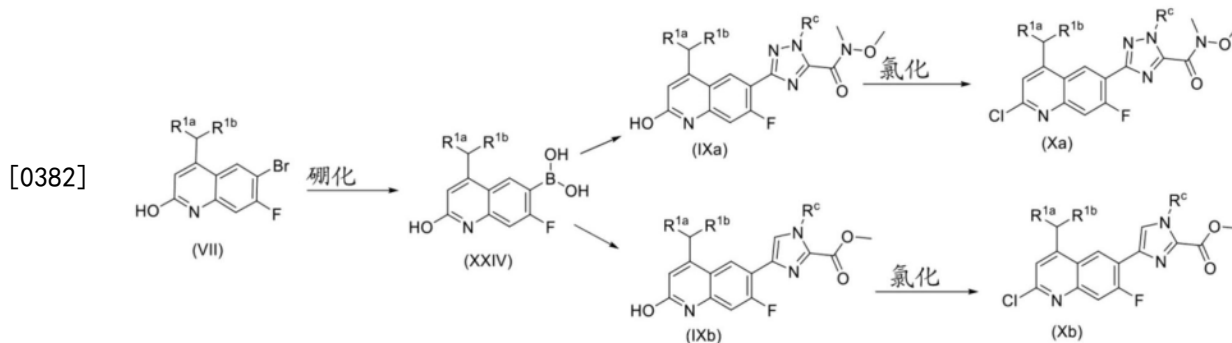
[0377] 根据方案10, 2-溴酚与溴(甲氧基)甲烷在合适的溶剂诸如DCM等中, 在0℃至室温范围内的温度处反应, 持续12小时至18小时的时间段, 以提供甲氧基甲基醚(MOM)化合物1-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯。1-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯与CD₃I在合适的溶剂诸如THF等中反应, 以提供1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-d₃-苯。d₃-苯基三氟甲磺酸邻甲酯是以两个步骤由1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-d₃-苯制备的。在第一步中, 在50℃处, 采用本领域技术人员已知的条件, 采用TsOH, 在适合的溶剂诸如MeOH中, 从1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-d₃-苯去除MOM保护基团, 以提供邻甲基-d₃-苯酚。具有基于磺酸根的离去基团(诸如三氟甲磺酰基(三氟甲磺酸根))的邻甲基-d₃-苯酚的后续衍生通过与三氟甲磺酸化剂诸如三氟甲磺酸酐(Tf₂O)、碱诸如三乙胺(TEA)、吡啶等反应来实现, 以提供d₃-苯基三氟甲磺酸邻甲酯。d₃-苯基三氟甲磺酸邻甲酯的硼化采用先前所述的条件或根据本领域技术人员已知的方法来实现, 以提供4,4,5,5-四甲基-2-(邻甲基-d₃-苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷。

[0378] 方案11



[0380] 根据方案11, 3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯与N,0-二甲基羟胺盐酸盐、双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物在合适的溶剂诸如THF等中, 在40℃至80℃范围内的温度处反应, 持续约18小时的时间段, 以提供式(XXIII)的化合物, 其中R^c为CH₃。

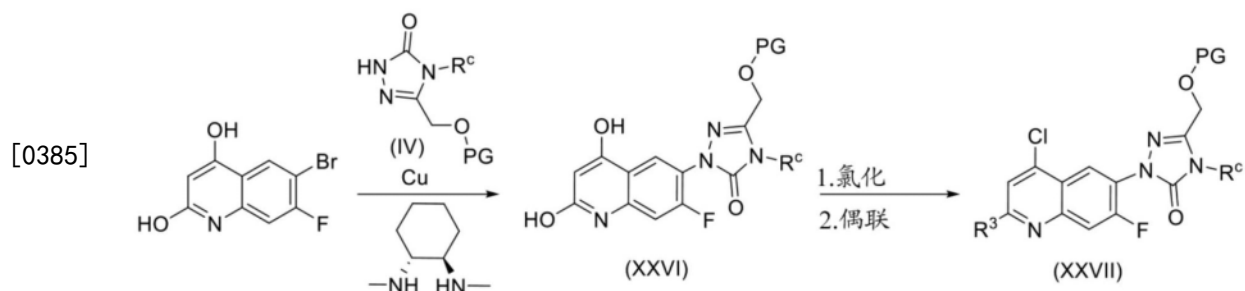
[0381] 方案12



[0383] 根据方案12, 式(VII)的化合物(其中R^{1a}和R^{1b}如权利要求1中所定义)采用本领域技术人员已知的或如先前所述的方法硼化, 以得到式(XXIV)的化合物。式(XXIV)的化合物与式(XXIII)的Weinreb酰胺化合物(其中R^c为CH₃或4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯)在金属介导的交叉偶联反应中, 在钯催化剂诸如Pd-118、[1,1-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dtbpf)Cl₂)、XPhos Pd G3、Pd(PPh₃)₄、双(三苯基膦基)氯化钯(II) (PdCl₂

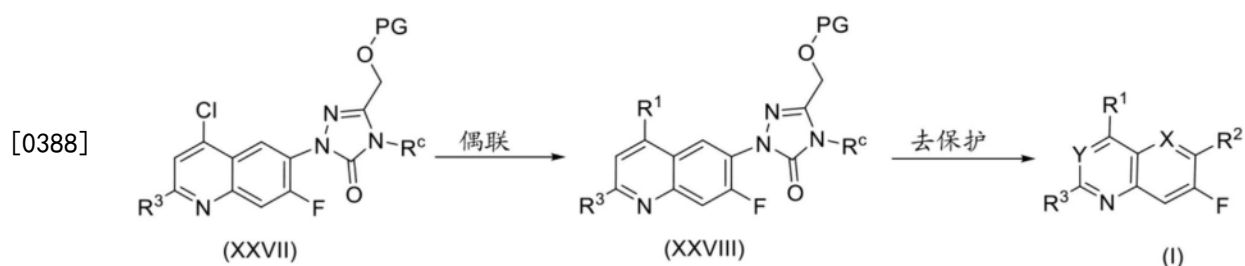
(PPh_3)₂、双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II) (RuPhos Pd G3)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)等,碱诸如KF、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 水溶液、 Cs_2CO_3 等的存在下,在合适的溶剂诸如1,4-二氧杂环己烷、二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈(ACN)、水或它们的混合物中,在60℃至120℃范围内的温度处反应,持续约16小时至48小时的时间段,以提供式(IXa)的化合物或式(IXb)的化合物。式(IXa)和(IXb)的化合物的氯化采用本领域技术人员已知的或如先前所述的方法实现,以得到式(Xa)和(Xb)的化合物。

[0384] 方案13



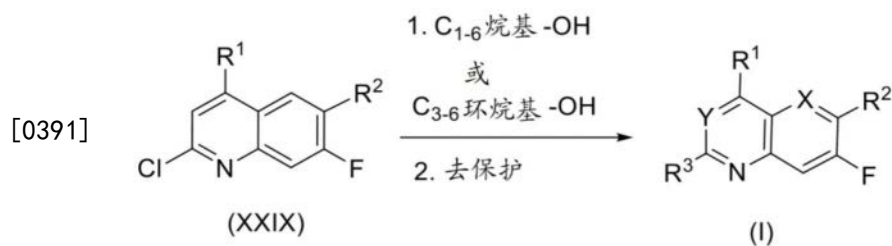
[0386] 根据方案13,6-溴-7-氟喹啉-2,4-二醇与式(IV)的化合物(其中 R^c 为 C_{1-4} 烷基,并且PG为苄基)采用先前所述的条件进行反应,以得到式(XXVI)的化合物。式(XXVI)的化合物采用本领域技术人员已知的或如先前所述的条件氯化。采用本领域技术人员已知的或如先前所述的条件与适当取代的可商购获得的或合成得到的芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯的后续偶联得到式(XXVII)的化合物,其中 R^3 如权利要求1中所定义。

[0387] 方案14



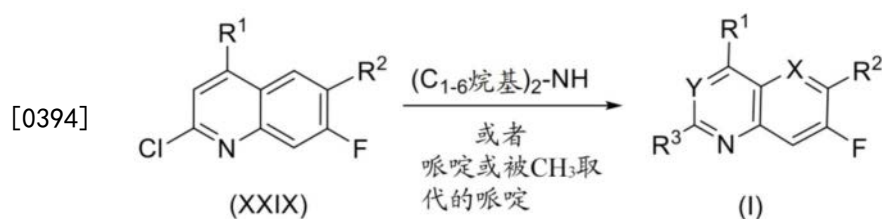
[0389] 根据方案14,式(XXVII)的化合物(其中 R^3 如权利要求1中所定义)在金属介导的交叉偶联反应中与4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷采用本领域技术人员已知的或先前所述的方法反应,以得到式(XXVIII)的化合物,其中 R^1 为 C_{2-4} 烯基。式(XXVIII)的化合物上的PG苄基的去保护根据本领域技术人员已知的工序例如采用 BBr_3 、 BCl_3 等,在合适的溶剂(诸如二氯甲烷(DCM)等)中,在-78℃至0℃范围内的温度处实现,以提供式(I)的化合物,其中X和Y为CH。

[0390] 方案15



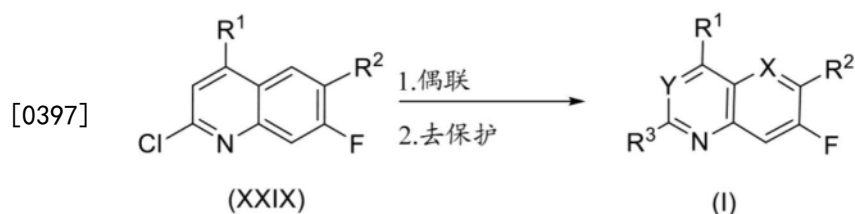
[0392] 根据方案15,式 (XXIX) 的化合物(其涵盖式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 的化合物) 与适当取代的式 C_{1-6} 烷基-OH或 C_{3-6} 环烷基-OH的烷基醇或环烷基醇,在合适的碱诸如NaH、 K_2CO_3 、 Na_3CO_3 、KHMDS、优选NaH的存在下,在约50℃的温度处反应,其中当式 (XXIX) 的化合物在 R^2 部分上含有苄基保护基团时,苄基保护基团的后续裂解根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式 (I) 的化合物,其中X和Y为CH。

[0393] 方案16



[0395] 根据方案16,式 (XXIX) 的化合物(其涵盖式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 的化合物) 与可商购获得的或合成得到的适当取代的烷基胺 $(C_{1-6} \text{烷基})_2-NH$ 、哌啶或甲基哌啶在具有或不具有碱诸如 $tBuONa$ 的情况下,在具有或不具有催化剂诸如PEPPSI- iPr 的情况下,在仅有或具有合适的溶剂诸如THF、二氧杂环己烷等的情况下,在约50℃至100℃的温度处反应,持续16小时的时间段。 R^2 部分上的苄基保护基团的后续去保护根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式 (I) 的化合物,其中X和Y为CH。

[0396] 方案17



[0398] 根据方案17,采用本领域技术人员已知的或如先前所述的方法,使式 (XXIX) 的化合物(其涵盖式 (X)、(Xa) 和 (Xb) 的化合物) 与可商购获得的或合成得到的适当取代的芳基、杂芳基硼酸酯或硼酸反应,以提供式 (I) 的化合物。 R^2 部分上的苄基保护基团的后续去保护根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式 (I) 的化合物,其中X和Y为CH。式 (I) 的化合物(其中X和Y为CH)的氧化采用mCPBA,在合适的溶剂诸如 $CHCl_3$ 中,在室温至70℃范围内的温度处实现,以提供式 (I) 的N-氧化物化合物。

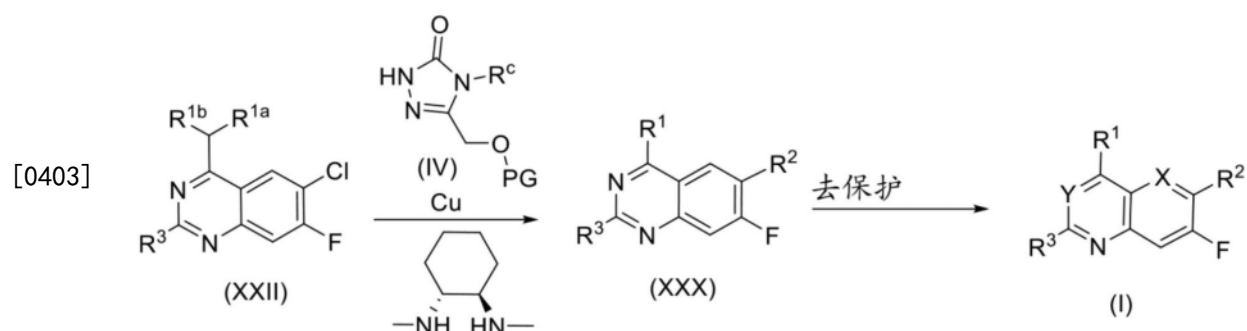
[0399] 式 (I) 的化合物(其中 R^3 为2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基部分)与浓HCl在二氧杂环己烷中在100℃处反应8小时,以提供2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基。 R^2 部分上的苄基保护基团的后续去保护根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式 (I) 的化合物,其中X和Y为CH。

[0400] 在另选的方法中,式 (XXIX) 的化合物与杂芳基化合物诸如3,5-二甲基-1H-吡唑等

在合适的碱诸如NaH等的存在下,在合适的溶剂诸如DMF中,在0℃至50℃范围内的温度处反应,持续12-18小时的时间段,以得到式(I)的化合物。 R^2 部分上的苄基保护基的后续去保护根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式(I)的化合物,其中X和Y为CH。

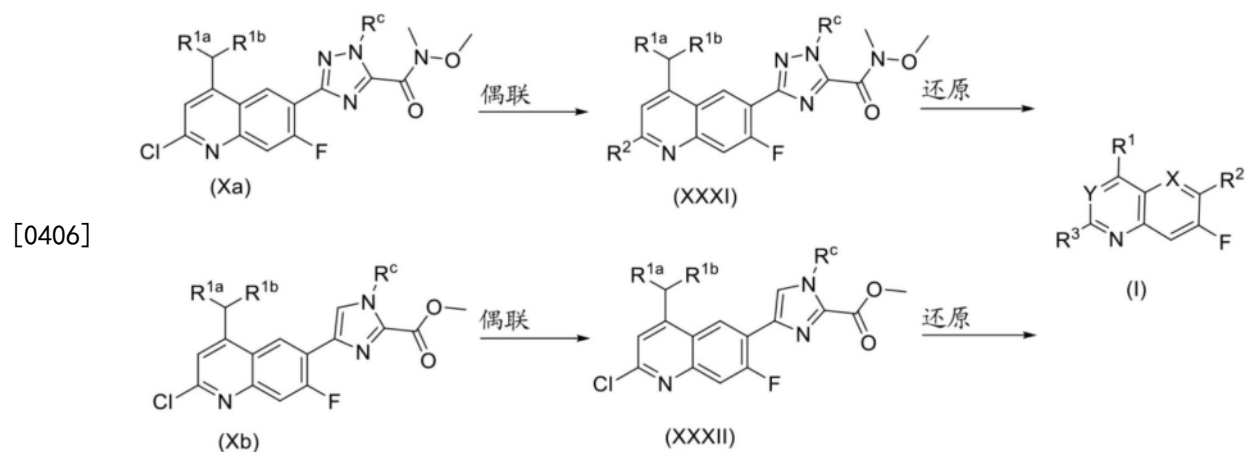
[0401] 在另选的方法中,式(XXIX)的化合物与适当取代的芳基锌试剂诸如四氢吡喃-4-基溴化锌在金属介导的偶联反应中,采用2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯(Cphos)、钯催化剂诸如Pd(OAc)₂,在合适的溶剂诸如DMA中,在约35℃的温度处反应,持续16小时的时间段。 R^2 部分上的苄基保护基的后续去保护根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式(I)的化合物,其中X和Y为CH。

[0402] 方案18



[0404] 根据方案18,采用先前所述的铜催化的芳基化条件,使式(XXII)的化合物与可商购获得的或合成得到的式(IV)化合物(其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为CH₃, R^c 如权利要求1中所定义,并且PG为苄基)反应,以提供式(XXX)的化合物。式(XX)的化合物上的苄基保护基的后续裂解根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式(I)的化合物,其中X为CH并且Y为N。

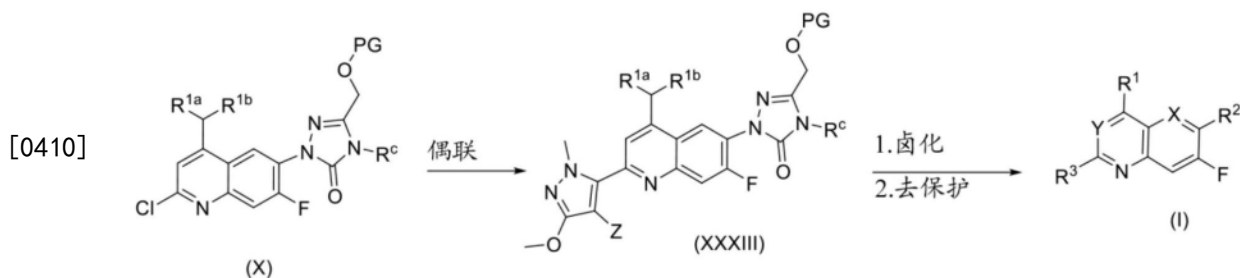
[0405] 方案19



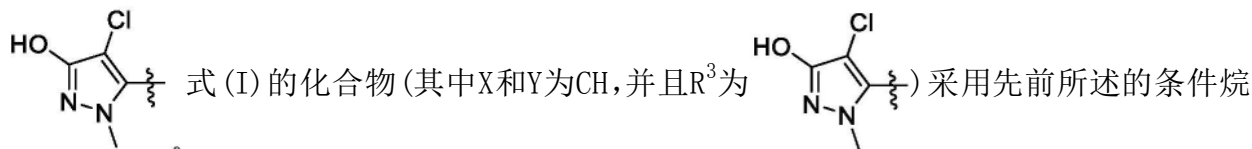
[0407] 根据方案19,采用本领域技术人员已知的条件或如先前所述,使式(Xa)和(Xb)的化合物在金属介导的交叉偶联反应中与可商购获得的或合成得到的适当取代的芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯或环状硼酸酯反应,以提供(XXXI)和(XXXII)的化合物。式(XXXI)或(XXXII)的化合物在采用诸如LAH、NaBH₄、二异丁基氢化铝等的还原剂的一个或两个步骤中,在合适的溶剂诸如THF等中,在-78℃至20℃范围内的温度处还原,以提供式(I)的化合物,其中X和Y为CH,并且 R^2 部分具有 R^b 取代基,该取代基为被OH取代的C₁₋₆烷基。

[0408] 另选地,式 (XXXI) 的化合物首先与甲基溴化镁反应,随后用还原剂诸如 NaBH_4 、二异丁基氢化铝等,在合适的溶剂诸如THF等中,在 -78°C 至 20°C 范围内的温度处还原,以提供式 (I) 的化合物,其中X和Y为CH,并且 R^2 部分具有 R^b 取代基,该取代基为 $\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$ 。

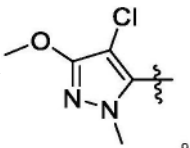
[0409] 方案20



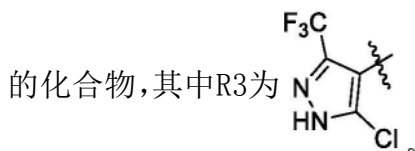
[0411] 根据方案20,采用本领域技术人员已知或先前所述的方法,使式 (X) 的化合物与适当取代的可商购获得的或合成得到的杂芳基硼酸酯或硼酸偶联,以提供式 (XXXIII) 的化合物,其中Z为H。在合适的溶剂诸如ACN等中,采用1-氯吡咯烷-2,5-二酮(NCS)实现式 (XXXIII) 的化合物的卤化。 R^2 部分上的苄基保护基团的后续去保护根据本领域技术人员已知的或先前所述的工序来实现,以提供式 (I) 的化合物,其中X和Y为CH,并且 R^3 为



基化,以提供式 (I) 的化合物,其中 R^3 为



[0412] 以类似的方式,采用先前所述的方法,使式 (X) 的化合物与(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)硼酸偶联。采用先前所述的方法实现苄基部分的后续氯化 and 去保护,以得到式 (I)



[0413] 式 (I) 的化合物可使用本领域普通技术人员已知的方法转变成它们相应的盐。例如,将式 (I) 的胺用三氟乙酸、HCl或柠檬酸在溶剂(诸如 Et_2O 、 CH_2Cl_2 、THF、MeOH、氯仿或异丙醇)中进行处理,以提供相应的盐形式。或者,通过反相HPLC纯化条件,获得三氟乙酸或甲酸盐。用极性溶剂(包括极性溶剂的混合物和极性溶剂的水性混合物)或用非极性溶剂(包括非极性溶剂的混合物),通过重结晶可以获得式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐的结晶形式。

[0414] 如果根据本发明的化合物具有至少一个手性中心,则它们可以对映体形式相应地存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们另外可以非对映体形式存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0415] 根据上述方案制备的化合物可以通过形式特异性合成或者通过拆分来作为单一形式,诸如单一对映体获得。作为另外一种选择,根据上述方案制备的化合物可作为各种形

式的混合物,诸如外消旋混合物(1:1)或非外消旋混合物(非1:1)获得。在获得对映体的外消旋混合物和非外消旋混合物的情况中,可以使用本领域普通技术人员已知的常规分离方法如手性层析、重结晶、非对映体盐形成法、衍生成非对映体加合物、生物转化或酶促转化来分离单一对映体。在获得区域异构体混合物或非对映体混合物的情况下,如适用,可以使用常规方法如层析法或结晶来分离单一异构体。

[0416] 提供如下具体实施例来进一步说明本发明和各种优选实施方案。

[0417] 实施例

[0418] 在获得下文实施例中描述的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[0419] 除非另外指明,否则反应混合物均在室温(rt)和氮气氛围下进行磁力搅拌。在将溶液“干燥”的情况下,它们通常是经干燥剂(诸如 Na_2SO_4 或 MgSO_4)进行干燥。在将混合物、溶液和提取物“浓缩”的情况下,它们通常是在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。

[0420] 使用预充填管柱,在硅胶(SiO_2)上进行正相硅胶色谱法(FCC)。

[0421] 制备型反相高效液相色谱法(RP HPLC)在以下设备中的任一个上进行:

[0422] 方法A.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Synergi C18($10\mu\text{m}$, $150\times 25\text{mm}$)或Boston Green ODS C18($5\mu\text{m}$, $150\times 30\text{mm}$),流动相为5-99%ACN的水溶液(具有0.225%FA),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min。

[0423] 或者

[0424] 方法B.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Synergi C18($10\mu\text{m}$, $150\times 25\text{mm}$)或Boston Green ODS C18($5\mu\text{m}$, $150\times 30\text{mm}$),移动相为5-99%ACN的水溶液(0.1%TFA),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min。

[0425] 或者

[0426] 方法C.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Synergi C18($10\mu\text{m}$, $150\times 25\text{mm}$)或Boston Green ODS C18($5\mu\text{m}$, $150\times 30\text{mm}$),移动相为5-99%ACN的水溶液(0.05% HCl),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min。

[0427] 或者

[0428] 方法D.Gilson GX-281半制备型HPLC,配备有Phenomenex Gemini C18($10\mu\text{m}$, $150\text{mm}\times 25\text{mm}$)、AD($10\mu\text{m}$, $250\text{mm}\times 30\text{mm}$)或Waters XBridge C18柱($5\mu\text{m}$, $150\text{mm}\times 30\text{mm}$),流动相为0%-99%ACN的水溶液(含0.05%氢氧化铵v/v),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min。

[0429] 或者

[0430] 方法E.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Gemini C18($10\mu\text{m}$, $150\times 25\text{mm}$)或Waters XBridge C18柱($5\mu\text{m}$, $150\times 30\text{mm}$),流动相为5-99%ACN的水溶液(10mM NH_4HCO_3),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min。

[0431] 或者

[0432] 方法F.Teledyne ISCO ACCQPrep HP150半制备型HPLC,其具有Phenomenex Gemini-NX C18($5\mu\text{m}$, $150\times 30\text{mm}$),流动相为10-100%ACN的水溶液(10mM NH_4OH),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为30mL/min。

[0433] 在Thar 80Prep-SFC系统或Waters 80Q Prep-SFC系统(来自Waters)上进行制备

型超临界流体高效液相色谱(SFC)。将ABPR设定为100巴,以将CO₂保持在SF条件下,并且流速可根据化合物特性变化,流速在50g/min至70g/min的范围内。柱温为环境温度。

[0434] 除非另外指明,否则在SHIMADZU LCMS-2020MSD或1200\G6110AMSD上使用正离子模式的电喷雾电离(ESI)获得质谱(MS)。计算的质量(calcd.)对应于精确质量。

[0435] 在Bruker AVIII 400型光谱仪上获得核磁共振(NMR)谱。多重度的定义如下:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,td=三重双峰,sept=七重峰;m=多重峰,br=宽峰。应当理解,对于包含可交换质子的化合物而言,所述质子在NMR光谱中可能可见或可能不可见,这取决于用于进行NMR光谱的溶剂的选择以及溶液中化合物的浓度。

[0436] 使用ChemDraw Ultra 17.1(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或OEMetaChem V1.4.0.4(Open Eye)生成化学名。

[0437] 命名为R*或S*的化合物是绝对构型未确定的对映体纯化合物。

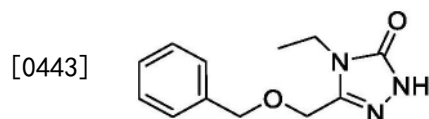
[0438] 实施例

[0439] 在获得下文实施例中描述的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[0440] 除非另外指明,否则反应混合物均在室温(rt)和氮气氛围下进行磁力搅拌。在将溶液“干燥”的情况下,它们通常是经干燥剂(诸如Na₂SO₄或MgSO₄)进行干燥。在将混合物、溶液和提取物“浓缩”的情况下,它们通常是在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。

[0441] 使用预充填管柱,在硅胶(SiO₂)上进行正相硅胶色谱法(FCC)。

[0442] 中间体1:3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

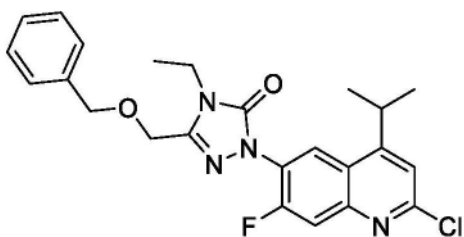


[0444] 步骤A.2-(苄氧基)乙酰肼。向2-(苄氧基)乙酸乙酯(55g,283.17mmol)的EtOH(500mL)溶液中添加NH₂NH₂·H₂O(28.3g,566mmol,27.5mL)。将混合物于78℃加热回流,搅拌6小时。将反应混合物减压浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(52g,粗制物),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0445] 步骤B.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在0℃处,向2-(苄氧基)乙酰肼(52g,288mmol)的H₂O(500mL)溶液中滴加异氰酸乙酯(25.1g,346mmol,27.9mL)。在添加之后,将混合物在25℃处搅拌12小时。向反应混合物中添加H₂O(20mL)和NaOH(57.7g,1.44mol,溶于120mL H₂O中)的水溶液。将反应混合物在95℃处搅拌12小时。在0℃处用HCl(12M)将反应混合物淬灭,并将pH调节至6。将所得固体过滤并减压干燥,得到呈白色固体的标题产物(61g,261mmol,91%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=9.23-9.09(m,1H),7.41-7.31(m,5H),4.58-4.53(m,2H),4.45-4.42(m,2H),3.82-3.75(m,2H),1.33-1.29(m,3H)。

[0446] 中间体2:3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0447]



[0448] 步骤A. N-(4-溴-3-氟苯基)-4-甲基-3-氧代戊酰胺。将4-甲基-3-氧代戊酸甲酯 (10g, 69.36mmol)、4-溴-3-氟苯胺 (14.5g, 76.31mmol) 和 Et_3N (1.8g, 17.79mmol) 在甲苯 (70mL) 中的混合物加热至 70°C 。将反应混合物在 70°C 处搅拌1小时, 然后逐渐加热至 110°C 并在 110°C 处搅拌过夜。冷却至室温后, 用5% HCl 水溶液 (100mL) 和水 ($100\text{mL} \times 2$) 洗涤混合物。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至9/1) 纯化残余物, 得到呈棕色固体的标题化合物 (7.8g, 21.29mmol, 30.70% 收率)。MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrFN}_2\text{O}_2$ 的质量计算值为 301.0; m/z 实测值为 303.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.51 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 2.3, 10.5Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 1.5, 8.8Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.75 (td, J = 7.0, 13.9Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.8Hz, 6H)。

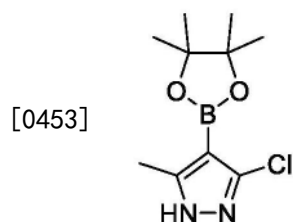
[0449] 步骤B. 6-溴-7-氟-4-异丙氧喹啉-2-醇。将N-(4-溴-3-氟苯基)-4-甲基-3-氧代戊酰胺 (3.7g, 10.05mmol) 在浓 H_2SO_4 (19mL) 中的溶液在 50°C 处搅拌2天。将混合物冷却至室温并倾注到冰和饱和 Na_2CO_3 水溶液 (700mL) 的混合物中。过滤混合物, 并用 H_2O ($100\text{mL} \times 2$) 洗涤滤饼。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至7/3) 纯化固体, 得到呈黄色固体的标题化合物 (1.75g, 6.14mmol, 61.05% 收率)。MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrFN}_2\text{O}$ 的质量计算值为 283.0; m/z 实测值为 285.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 11.99 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.33 (td, J = 6.9, 13.6Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8Hz, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ = -103.06 (s, 1F)。

[0450] 步骤C. 3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在室温处, 将3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (中间体1, 295mg, 1.27mmol) 和 Cs_2CO_3 (618mg, 1.90mmol) 缓慢添加到6-溴-7-氟-4-异丙基喹啉-2-醇 (300mg, 1.05mmol) 在二氧杂环己烷 (8mL) 中的溶液中。然后在 N_2 下向混合物中添加 CuI (100mg, 525.1 μmol)、 KI (123mg, 741 μmol) 和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (90mg, 632.7 μmol)。在添加之后, 将反应混合物在 115°C 处搅拌16小时。将混合物用 H_2O (20mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 ($20\text{mL} \times 3$) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 0-80% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗产物, 得到呈白色固体的标题化合物 (360mg, 719.8 μmol , 68.28% 收率)。MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$ 的质量计算值为 436.2; m/z 实测值为 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.93 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 7.17 (br d, J = 10.4Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (m, J = 7.4Hz, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ = -116.37--116.46 (m, 1F)。

[0451] 步骤D. 3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在室温处, 将 POCl_3 (3mL) 缓慢添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (360mg, 719.8 μmol) 在甲苯

(5mL) 中的溶液中。在添加之后,将混合物在95℃处搅拌1小时。将混合物缓慢添加到H₂O (20mL) 中,并用DCM (20mL×3) 萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。通过快速柱色谱法(SiO₂, 0-80% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗产物,得到呈白色固体的标题化合物(280mg, 408.35μmol, 56.73% 收率)。MS (ESI): C₂₄H₂₄ClFN₄O₂ 的质量计算值为454.2; m/z 实测值为455.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 3.91 (m, J=7.1Hz, 2H), 3.67 (td, J=6.8, 13.7Hz, 1H), 1.45-1.40 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ=-116.37 (s, 1F)。

[0452] 中间体3:3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑。

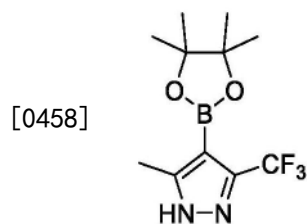


[0454] 步骤A.4-溴-3-氯-5-甲基-1H-吡唑。将3-氯-5-甲基-1H-吡唑(2.5g, 21.45mmol)溶于DCM (50mL) 中,然后添加NBS (3.8g, 21.45mmol)。将反应混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物用DCM (100mL) 稀释,用饱和Na₂S₂O₃水溶液(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂, 石油醚/DCM=1/0至0/1, 然后DCM/MeOH=1/0至20/1) 纯化,得到呈白色固体的标题化合物(3.9g, 19.95mmol, 93.03% 收率)。MS (ESI): C₄H₄BrClN₂ 的质量计算值为193.9; m/z 实测值为196.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=11.49 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H)。

[0455] 步骤B.3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑。

[0456] 在N₂下在室温处,将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂) (418mg, 511.65μmol) 添加到4-溴-3-氯-5-甲基-1H-吡唑(1g, 5.12mmol)、联(硼酸频那醇酯) (2.6g, 10.23mmol) 和AcOK (2g, 20.47mmol) 在二氧杂环己烷(13mL) 中的溶液中。将混合物在N₂下在100℃处搅拌过夜,然后冷却至室温。将反应混合物通过Celite® 垫过滤,并用20mL 乙酸乙酯冲洗固体。将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂, 石油醚/DCM=1/0至0/1, 然后DCM/MeOH=1/0至20/1) 纯化,得到呈白色固体的标题化合物(500mg, 991.98μmol, 19.39% 收率)。MS (ESI): C₁₀H₁₆BClN₂O₂ 的质量计算值为242.1; m/z 实测值为243.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=2.46 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

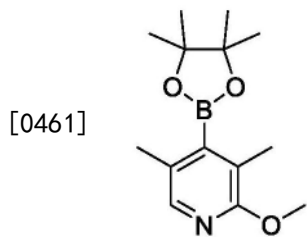
[0457] 中间体4:5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑。



[0459] 在N₂下在室温处,将联(硼酸频那醇酯) (646mg, 2.55mmol)、AcOK (416mg, 4.24mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (69mg, 84.84μmol) 添加到4-溴-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑

(200mg, 848.4 μ mol) 在二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中。将混合物在N₂下在100℃处搅拌过夜,然后冷却至室温。将反应混合物经Celite®过滤,并用乙酸乙酯(10mL)冲洗固体。将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,石油醚/DCM=1/0至0/1)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(45mg, 129.68 μ mol, 15.29%收率)。MS (ESI): C₁₁H₁₆BF₃N₂O₂的质量计算值为276.1; m/z实测值为277.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) d=2.49 (s, 3H), 1.32 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) d=-61.83 (s, 1F)。

[0460] 中间体5:2-甲氧基-3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。

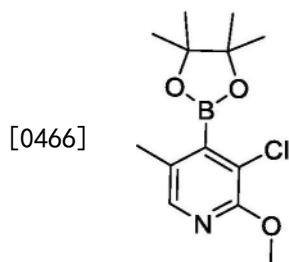


[0462] 步骤A.4-溴-2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶。向亚硝酸叔丁酯(0.8mL, 6.57mmol)在MeCN(10mL)中的混合物中添加CuBr(1.4g, 9.86mmol)。将混合物在70℃处搅拌10分钟。然后将2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-胺(500mg, 3.29mmol)在MeCN(5mL)中的混合物逐滴添加到反应混合物中。在70℃处搅拌一小时后,将反应混合物冷却至室温。将反应混合物减压浓缩。将乙酸乙酯(20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)添加到残余物中,并将混合物在室温处搅拌30分钟。过滤混合物,并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取滤液。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-2%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化粗产物,得到呈无色油状物的标题化合物(480mg, 2.19mmol, 66.61%收率)。MS (ESI): C₈H₁₀BrNO的质量计算值为215.0; m/z实测值为216.0 [M+H]⁺。

[0463] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) d=7.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0464] 步骤B.2-甲氧基-3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。在N₂下向4-溴-2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶(430mg, 1.96mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加联(硼酸频那醇酯)(995mg, 3.92mmol)和乙酸钾(769mg, 7.84mmol),然后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂) (143mg, 196.05 μ mol)。将所得混合物充入N₂,并在N₂下在100℃处搅拌过夜。将混合物冷却至室温。过滤混合物,并将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-6%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到呈白色粉末的标题化合物(290mg, 1.10mmol, 56.21%收率)。MS (ESI): C₁₄H₂₂BNO₃的质量计算值为263.2; m/z实测值为264.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) d=7.73 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (d, J=12.6Hz, 6H), 1.37 (s, 12H)。

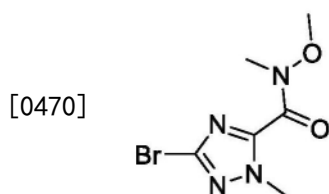
[0465] 中间体6:3-氯-2-甲氧基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。



[0467] 步骤A.4-溴-3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶。在70℃处将CuBr (1.25g, 8.69mmol) 和亚硝酸叔丁酯 (597mg, 5.79mmol) 的混合物在MeCN (6mL) 中搅拌10分钟。将3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-胺 (500mg, 2.90mmol) 在MeCN (6mL) 中的混合物逐滴添加到反应混合物中, 并将混合物在70℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。添加乙酸乙酯 (30mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (25mL), 并将反应混合物在室温处搅拌30分钟。过滤反应混合物, 并用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取滤液。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (SiO₂, 0-30% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗产物, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (390mg, 1.57mmol, 54.05% 收率)。MS (ESI): C₇H₇BrClNO 的质量计算值为234.9; m/z 实测值为236.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.84 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[0468] 步骤B.3-氯-2-甲氧基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。在N₂下向4-溴-3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶 (390mg, 1.57mmol) 在二氧杂环己烷 (12mL) 中的混合物中添加联(硼酸频那醇酯) (596mg, 2.35mmol) 和乙酸钾 (615mg, 6.26mmol)、[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物 (Pd(dppf)Cl₂·DCM) (128mg, 156.6μmol)。将所得反应混合物充入N₂, 并在100℃处搅拌16小时。过滤反应混合物, 并用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤滤饼。将滤液减压蒸发。通过快速柱色谱法 (SiO₂, 梯度洗脱: 0-40% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗产物, 得到呈白色固体的标题化合物 (270mg, 952.18 μmol, 60.82% 收率)。MS (ESI): C₁₃H₁₉BClNO₃ 的质量计算值为283.1; m/z 实测值为284.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.74 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

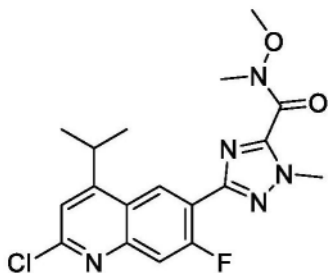
[0469] 中间体7:3-溴-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。



[0471] 将N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (399mg, 4.1mmol) 添加到双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物 (838.9mg, 3.3mmol) 在THF中的溶液中, 并且升温至40℃并持续30分钟。30分钟后, 添加3-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯 (600mg, 2.3mmol), 并将反应混合物加热至70℃并持续18小时。将反应混合物冷却至室温并用2N HCl缓慢淬灭。用乙酸乙酯 (3x) 萃取反应混合物, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。获得呈浅黄色固体的标题化合物 (605mg 粗制物), 其无需进一步纯化即可使用。MS (ESI): C₆H₉BrN₄O₂ 的质量计算值为247.99; m/z 实测值为248.9 [M+H]⁺。

[0472] 中间体8:3-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。

[0473]



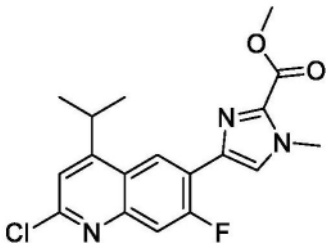
[0474] 步骤A: (7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基) 硼酸。在 N_2 下在室温处, 将Pd (dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (4.91g, 6.01mmol) 添加到6-溴-7-氟-4-异丙基喹啉-2-醇 (中间体2, 来自步骤B的产物, 20g, 60.12mmol)、联(硼酸频那醇酯) (22.90g, 90.18mmol) 和KOAc (17.70g, 180.35mmol) 在二氧杂环己烷 (500mL) 中的混合物中。将反应混合物在 N_2 下在85℃处搅拌过夜。在减压下蒸发反应混合物。将 H_2O (500mL) 添加到残余物中, 并用DCM (2x) 萃取混合物。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 0-100% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗料, 得到呈黄色固体的期望化合物 (45g) 的不纯混合物。将混合物通过制备型反相HPLC (固定相: YMC Exphere C18, 10 μ m, 250 $\times$ 50mm; 流动相: 水 (0.05% NH_3H_2O +10mM NH_4HCO_3) (A) -MeCN (B), 梯度洗脱: 在20分钟内5%-45%B的A溶液, 流速: 120mL/min) 进一步纯化, 得到呈灰白色粉末的标题化合物 (3.3g, 12.52mmol, 20.83% 收率, 以及第二级分1.2g, 4.81mmol, 8.00% 收率)。MS (ESI): $C_{12}H_{13}BFNO_3$ 的质量计算值为249.1; m/z 实测值为250.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 11.66 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.08 (d, J = 6.4Hz, 1H), 6.96 (d, J = 10.4Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.43 (quin, J = 6.7Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8Hz, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, $DMSO-d_6$) δ = -101.10--101.15 (m, 1F)。

[0475] 步骤B: 3-(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。合并3-溴-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺 (中间体7, 531.7mg, 2.14mmol)、(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基) 硼酸 (483.3mg, 1.9mmol)、XPhos Pd G3 (164.3mg, 0.19mmol)、碳酸铯 (1896.8mg, 5.8mmol) 在二氧杂环己烷/水 (5:1) 中的混合物, 并且用氩气吹扫反应容器, 然后加热至80℃并持续1小时。将反应混合物冷却至室温, 随后用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取 (3x) 有机层, 并且将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。获得呈白色固体的标题化合物 (822mg 粗制物), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (ESI): $C_{18}H_{20}FN_5O_3$ 的质量计算值为373.16; m/z 实测值为374.1 $[M+H]^+$ 。

[0476] 步骤C: 3-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。向3-(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺 (735mg, 1.9mmol) 在甲苯中的溶液中添加 $POCl_3$ (4.0mL, 1.645g/mL, 42.9mmol)。将反应混合物在95℃处搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温, 用 H_2O 淬灭, 并用DCM稀释。将反应混合物转移至分液漏斗, 用DCM (2X) 和乙酸乙酯 (1X) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。纯化 (FCC, SiO_2 , 0-80% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (442.1mg, 1.13mmol, 在2步内57% 收率)。MS (ESI): $C_{18}H_{19}ClFN_5O_2$ 的质量计算值为391.12; m/z 实测值为374.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.79 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 11.25Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.15 (br s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.65-3.91 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 1.43 (d, J = 6.85Hz, 6H)。

[0477] 中间体9:4-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯。

[0478]

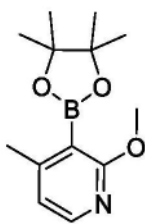


[0479] 步骤A:4-(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯。用氩气吹扫4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(725.6mg,3.3mmol)、(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)硼酸(750mg,3.0mmol)、XPhos Pd G3(254.9mg,0.301mmol)、碳酸铯(2943.6mg,9.03mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(5:1)中的溶液,然后加热至80℃。5分钟后,从反应混合物中析出固体。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并过滤。将所得固体用乙酸乙酯洗涤并干燥。获得呈白色固体的标题化合物(981mg粗制物),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (ESI): $C_{18}H_{18}FN_3O_3$ 的质量计算值为343.13; m/z 实测值为344.1[M+H]⁺。

[0480] 步骤B:4-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯。向4-(7-氟-2-羟基-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(980.6mg,2.9mmol)在甲苯(9.6mL)中的溶液中添加POCl₃(7.7mL,1.645g/mL,82.8mmol)。将反应混合物加热至85℃并持续1小时。将反应混合物冷却至室温,用H₂O淬灭,并用DCM稀释。用DCM(2X)和乙酸乙酯(1X)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO₂,0-80%乙酸乙酯的庚烷溶液)得到呈黄色固体的标题化合物(439mg,1.21mmol,在2步内43%收率)。MS (ESI): $C_{18}H_{17}ClFN_3O_2$ 的质量计算值为361.10; m/z 实测值为362.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =8.76(d,J=8.31Hz,1H),8.05(d,J=4.40Hz,1H),7.87(d,J=12.23Hz,1H),7.47(s,1H),4.02-4.06(m,3H),3.89-3.92(m,3H),3.78(quin,J=6.85Hz,1H),1.39(d,J=6.85Hz,6H)。

[0481] 中间体10:2-甲氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。

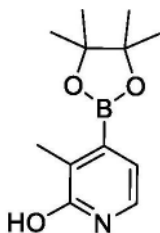
[0482]



[0483] 在N₂下在室温处,将联(硼酸频那醇酯)(283mg,1.11mmol)和KOAc(219mg,2.23mmol)添加到3-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(150mg,742.39 μ mol)在二氧杂环己烷(5mL)中的溶液中。在N₂下在室温处,向反应混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(54mg,73.80 μ mol)。将反应混合物在N₂下在85℃处搅拌过夜。将饱和NH₄Cl水溶液(5mL)添加到反应混合物中,并用DCM萃取反应混合物。将有机层分离并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压蒸发。纯化(FCC,SiO₂,梯度洗脱:0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)得到呈黄色固体的标题化合物(90mg,281.54 μ mol,37.92%收率)。MS (ESI): $C_{13}H_{20}BNO_3$ 的质量计算值为249.2; m/z 实测值为250.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.03(d,J=5.2Hz,1H),6.68(d,J=5.2Hz,1H),3.92(s,3H),2.35(s,3H),1.41(s,12H)。

[0484] 中间体11:3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-醇。

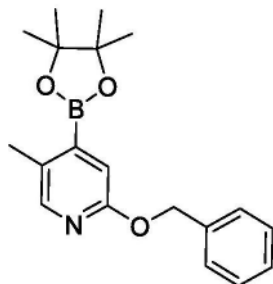
[0485]



[0486] 向4-溴-3-甲基吡啶-2-醇(300mg, 1.60mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加联(硼酸频那醇酯)(1.22g, 4.79mmol)和KOAc(626.4mg, 6.38mmol)。将Pd(dppf)Cl₂(116.7mg, 159.6mmol)添加到反应混合物中,并在N₂下搅拌反应混合物。将所得反应混合物充入N₂,并在100℃处搅拌过夜,然后冷却至室温。过滤反应混合物,并将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-80%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到呈浅黄色固体的标题化合物(210mg, 392.5μmol, 25%收率)。MS(ESI):C₁₂H₁₈BNO₃的质量计算值为235.1;m/z实测值为236.2[M+H]⁺。

[0487] 中间体12:2-(苄氧基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。

[0488]

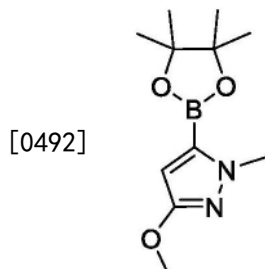


[0489] 步骤A.2-(苄氧基)-4-碘-5-甲基吡啶。在N₂下在0℃处,将NaH(60%纯度,675mg, 16.9mmol)添加到苯基甲醇(2.28g, 21.1mmol)在THF(20mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃处搅拌1小时,然后添加2-氟-4-碘-5-甲基吡啶(1g, 4.2mmol),并将反应混合物在室温处搅拌2小时。将反应混合物用DCM(200mL)稀释并用盐水(200mL×3)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-10%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,然后通过制备型反相HPLC(固定相:Xtimate C18, 5μm, 150×40mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在9分钟内80%-100%B的A溶液,流速:60mL/min)进一步纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(1.08g, 3.3mmol, 79%收率)。MS(ESI):C₁₃H₁₂INO的质量计算值为325.0;m/z实测值为325.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.93(s, 1H), 7.48-7.28(m, 6H), 5.33(s, 2H), 2.32(s, 3H)。

[0490] 步骤B.2-(苄氧基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。在N₂下在室温处,将联(硼酸频那醇酯)(2.30g, 9.04mmol)、AcOK(1.18g, 12.06mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(246mg, 301.41μmol)添加到2-(苄氧基)-4-碘-5-甲基吡啶(980mg, 3.01mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中。将反应混合物在100℃处搅拌16小时,然后冷却至室温。将反应混合物通过Celite®垫过滤,并用DCM(50mL)冲洗固体。将滤液减压浓缩并通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,然后通过制备型反相HPLC(固定相:Xtimate C18, 5μm, 150×40mm;流动相:H₂O(10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN

(B), 梯度洗脱: 在8分钟内75%-95%B的A溶液, 流速: 60mL/min) 进一步纯化, 得到呈绿色固体的标题化合物 (220mg, 613.8 μ mol, 20% 收率)。MS (ESI): $C_{19}H_{24}BN_3O_3$ 的质量计算值为325.2; m/z 实测值为243.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.99 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

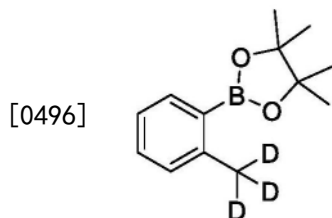
[0491] 中间体13: 3-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑。



[0493] 步骤A. 3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑。向1-甲基-1H-吡唑-3-醇 (2g, 20.39mmol) 和 K_2CO_3 (5.64g, 40.77mmol) 在MeCN (20mL) 中的悬浮液中添加碘甲烷 (5.37g, 37.83mmol)。将反应混合物在室温处搅拌2小时。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯 (100mL) 和水 (50mL) 稀释。将有机层分离, 用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 梯度洗脱: 0-100% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化残余物, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (700mg, 6.24mmol, 91% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 6.72 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.4Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35-3.34 (m, 3H)。

[0494] 步骤B. 3-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑。用 N_2 吹扫烧瓶并添加己烷 (20mL)。用 N_2 使溶剂鼓泡5分钟, 并添加 (1,5-环辛二烯) (甲氧基) 铷 (I) 二聚体 (70mg, 105.60 μ mol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (56mg, 208.6 μ mol) 和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (493mg, 3.85mmol)。溶液迅速转变为深红色。15分钟后, 一次性添加3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑 (400mg, 3.50mmol), 并将反应混合物在 N_2 下在室温处搅拌16小时。减压去除溶剂, 得到粗产物。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 梯度洗脱: 0-100% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化残余物, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (450mg, 1.89mmol, 54% 收率)。MS (ESI): $C_{11}H_{19}BN_2O_3$ 的质量计算值为238.1; m/z 实测值为239.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 6.06 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

[0495] 中间体14: 4,4,5,5-四甲基-2-(邻甲基- d_3 -苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷。



[0497] 步骤A. 1-溴-2-(甲氧基甲氧基) 苯。在0 $^{\circ}C$ 处, 向2-溴酚 (4g, 23.1mmol) 在DCM (40mL) 中的溶液中添加溴 (甲氧基) 甲烷 (4.7mL, 57.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用DCM (20mL $\times$ 3) 萃取反应混合物。将有机层分离, 合并, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (SiO_2 , 梯度洗脱: 0-10% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的标题化合物 (4.4g, 20.2mmol, 87.7% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.55 (dd, J

=1.5, 7.9Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, J=1.3, 8.2Hz, 1H), 6.90 (dt, J=1.5, 7.6Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.54 (s, 3H) ppm。

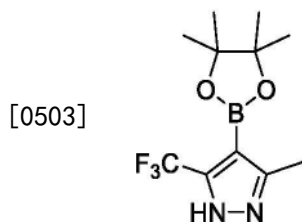
[0498] 步骤B.1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-d₃-苯。在-78℃处,将n-BuLi溶液(2.5M的THF溶液,10.0mL,25.2mmol)添加到1-溴-2-(甲氧基甲氧基)苯(3.9g,17.9mmol)在THF(15mL)中的溶液中。紧接着,将CD₃I在THF(15mL)中的溶液添加到反应混合物中。在-78℃处用NH₄Cl(10mL)淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取反应混合物。将有机层分离,用盐水(20mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-10%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到呈无色油状物的标题化合物(2.5g,14.9mmol,83.1%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=7.30-7.28 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.04 (dt, J=1.1, 7.3Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.63-3.61 (m, 3H) ppm。

[0499] 步骤C.邻甲基-d₃-苯酚。向1-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-d₃-苯(2.5g,16.1mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加TsOH(306.4mg,1.61mmol)。将反应混合物在50℃处搅拌3小时。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取反应混合物。将有机层分离,合并,用盐水(20mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-40%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到呈无色油状物的标题化合物(1.6g,13.4mmol,83%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=7.15-7.11 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.86 (dt, J=1.0, 7.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J=0.9, 7.9Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) ppm。

[0500] 步骤D.d₃-苯基三氟甲磺酸邻甲酯。将邻甲基-d₃-苯酚(500mg,4.50mmol)在吡啶(5mL)中的溶液在冰水浴中冷却。将Tf₂O(1.52g,5.40mmol,1.2当量)缓慢添加到反应混合物中。将反应混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(15mL)萃取并用H₂O(15mL×2)洗涤。用HCl(0.3M的H₂O溶液,15mL×4)、饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(690mg,2.8mmol,63%收率)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) d=7.43-7.19 (m, 4H); ¹⁹F NMR(376MHz,甲醇-d₄) d=-75.89 (1F) ppm。

[0501] 步骤E.4,4,5,5-四甲基-2-(邻甲基-d₃-苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷。将d₃-苯基三氟甲磺酸邻甲酯(300mg,1.23mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)(626.5mg,2.47mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(201.5mg,246.94mmol)和AcOK(302.6mg,3.08mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的溶液在N₂下在90℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并添加乙酸乙酯(20mL)。过滤反应混合物,并用乙酸乙酯(10mL)洗涤滤饼。真空干燥滤液,得到呈黑色油状物的标题化合物(300mg,1.36mmol,粗制物)。

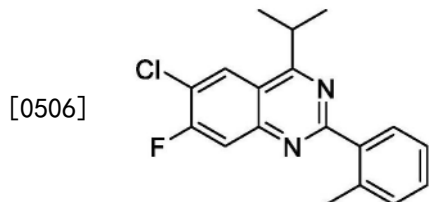
[0502] 中间体15:3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑。



[0504] 在N₂下在室温处,将联(硼酸频那醇酯)(646mg,2.55mmol)、AcOK(416mg,4.24mmol)和Pd(dppf)Cl₂(69mg,84.84μmol)添加到4-溴-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑

(200mg, 848.4 μ mol) 在二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中。将混合物在N₂下在100℃处搅拌过夜,然后冷却至室温。将反应混合物经Celite®过滤,并用乙酸乙酯(10mL)冲洗固体。将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,石油醚/DCM=1/0至0/1)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(45mg, 129.9 μ mol, 15%收率)。MS (ESI): C₁₁H₁₆BF₃N₂O₂的质量计算值为276.1; m/z实测值为277.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =2.49 (s, 3H), 1.32 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ =-61.83 (s, 1F)。

[0505] 中间体16: 6-氯-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹唑啉。

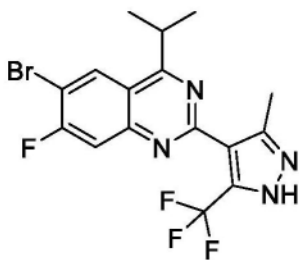


[0507] 步骤A. N-(4-氯-3-氟苯基)-2-甲基苯甲酰胺。将4-氯-3-氟苯胺(500mg, 3.44mmol)、2-甲基苯甲酰氯(531mg, 3.44mmol)、Et₃N(71.6 μ L, 0.515mmol)在DCM(17.2mL)中的混合物在室温处搅拌16小时。用乙酸乙酯和水稀释反应物,并分离各层。用乙酸乙酯(3 $\times$)萃取水溶液,并用H₂O和盐水洗涤合并的有机层。将干燥的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂, 12G, 0至60%庚烷/乙酸乙酯)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(837mg, 3.17mmol, 92%收率)。MS (ESI): C₁₄H₁₁ClFNO的质量计算值为263.05; m/z实测值为264.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =ppm 2.50 (s, 3H) 7.18 (br d, J=8.31Hz, 1H) 7.25-7.28 (m, 2H) 7.33-7.50 (m, 3H) 7.53 (br s, 1H) 7.75 (br d, J=10.76Hz, 1H)。

[0508] 步骤B. 6-氯-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹唑啉。在-78℃处,在1分钟内将三氟甲磺酸酐(1M的DCM溶液)(1.21mL, 1M, 1.21mmol)添加到N-(4-氯-3-氟苯基)-2-甲基苯甲酰胺(290mg, 1.1mmol)和2-氯吡啶(0.125mL, 1.32mmol)在二氯乙烷(3.9mL)中的溶液中。5分钟后,将反应升温至0℃并添加异丁腈(0.109mL, 1.21mmol)。将反应混合物升温至室温并持续5分钟,然后在微波辐射下在140℃处加热20分钟。反应冷却后,缓慢添加1mL 1N NaOH。将反应用DCM稀释并转移至分液漏斗,并且分离各层。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂, 12G, 0-40%庚烷/乙酸乙酯)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(235mg, 0.747mmol, 收率67.882%)。MS (ESI): C₁₈H₁₆ClFN₂的质量计算值为314.10; m/z实测值为315.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =ppm 1.46-1.47 (m, 3H) 1.48-1.49 (m, 3H) 2.62-2.68 (m, 3H) 3.86 (dt, J=13.21, 6.60Hz, 1H) 7.32-7.39 (m, 3H) 7.76-7.82 (m, 1H) 7.99-8.04 (m, 1H) 8.26 (d, J=7.83Hz, 1H)。

[0509] 中间体17: 6-溴-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉。

[0510]

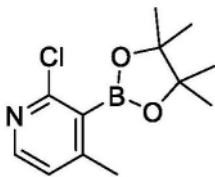


[0511] 步骤A:N-(4-溴-3-氟苯基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。向3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(780mg, 3.7mmol)和4-溴-3-氟苯胺(1780mg, 9.4mmol)在THF(15mL)中的冷却溶液(-78℃)中添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂溶液(1.5M的THF溶液, 10mL, 15mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl淬灭并搅拌5分钟。将混合物倾注到水中并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。用快速柱色谱法(SiO₂, 用庚烷中的0-50%乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化所得残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物(1164mg, 3.17mmol, 84%收率)。MS (ESI): C₂₂H₂₁F₄N₃O的质量计算值为364.98; m/z实测值为366.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) d=13.69 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.79 (dd, J=2.45, 11.25Hz, 1H), 7.66 (t, J=8.56Hz, 1H), 7.37 (dd, J=1.96, 8.80Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

[0512] 步骤B.6-溴-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉。在-78℃处, 在1分钟内将三氟甲磺酸酐(1M的DCM溶液)(0.45mL, 1M, 0.45mmol)添加到N-(4-溴-3-氟苯基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg, 0.41mmol)和2-氯吡啶(0.05mL, 0.49mmol)在二氯乙烷(2.2mL)中的溶液中。5分钟后, 将反应混合物升温至0℃。将异丁腈(0.04mL, 0.45mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物升温至室温并持续5分钟, 然后在微波辐射下在140℃处加热20分钟。冷却反应混合物, 并缓慢添加1N NaOH(1mL)。用DCM稀释反应混合物, 并且将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂ 12G 0-50%庚烷/乙酸乙酯)纯化, 得到呈黄色油状物的标题化合物(40mg, 0.096mmol, 23%收率), 其与不可分离的杂质混合并且无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (ESI): C₁₆H₁₃BrF₄N₄的质量计算值为416.03; m/z实测值为417.0 [M+H]⁺。

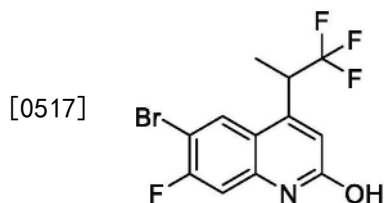
[0513] 中间体18:2-氯-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶。

[0514]



[0515] 向3-溴-2-氯-4-甲基吡啶(1g, 4.84mmol, 1.0当量)在二氧杂环己烷(40mL)中的混合物中添加B₂Pin₂(1.23g, 4.8mmol, 1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(354.4mg, 484.34μmol, 0.1当量)和KOAc(1.43g, 14.5mmol, 3.0当量)。将所得反应混合物在N₂下在100℃处搅拌12小时。将反应混合物过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(40g, 0-10%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化所得残余物, 得到呈白色固体的标题化合物(630mg, 2.44mmol, 50%收率)。MS (ESI): C₁₂H₁₇Bc1NO₂的质量计算值为253.10; m/z实测值为254.00 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) d=8.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 12H) ppm。

[0516] 中间体19:6-溴-7-氟-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-2-醇。



[0518] 步骤A.2,2-二甲基-5-(3,3,3-三氟-1-羟基-2-甲基亚丙基)-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮。在0℃处,向3,3,3-三氟-2-甲基丙酸(4g,28.15mmol,1当量)、2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(4.10g,28.43mmol,1.01当量)和DMAP(5.16g,42.23mmol,1.5当量)在DCM(80mL)中的溶液中逐滴添加DCC(6.10g,29.56mmol,1.05当量)在DCC(20mL)中的溶液。将反应混合物在20℃处搅拌16小时。将反应混合物用DCM(200mL)稀释,用1M HCl(80mL)洗涤,然后用DCM(200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物(7.3g,27.22mmol,97%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=15.65(br s,1H),5.15-5.02(m,1H),1.77(s,6H),1.51(d,J=7.2Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) d=-68.34(3F) ppm。

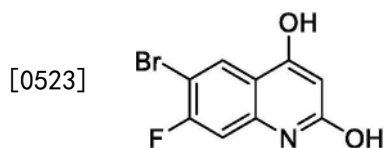
[0519] 步骤B.5,5,5-三氟-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯和5,5,5-三氟-3-羟基-4-甲基戊-2-烯酸甲酯。将2,2-二甲基-5-(3,3,3-三氟-1-羟基-2-甲基亚丙基)-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(7.3g,27.22mmol)添加到MeOH(50mL)中。然后将反应混合物在65℃处回流5小时。将反应混合物减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-50%石油醚的乙酸乙酯溶液)纯化所得残余物,得到呈浅棕色油状物的标题化合物(4.9g,24.73mmol,91%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=12.11(s,0.3H),5.19(s,0.3H),3.79-3.76(m,3H),3.63(d,J=8.0Hz,1H),3.59-3.49(m,0.8H),3.04-2.94(m,0.3H),1.42-1.36(m,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) d=-68.26(3F),-70.22(3F) ppm。

[0520] 步骤C.N-(4-溴-3-氟苯基)-5,5,5-三氟-4-甲基-3-氧代戊酰胺和N-(4-溴-3-氟苯基)-5,5,5-三氟-3-羟基-4-甲基戊-2-烯酰胺。将5,5,5-三氟-4-甲基-3-氧代戊酸甲酯和5,5,5-三氟-3-羟基-4-甲基戊-2-烯酸甲酯(4.9g,24.73mmol,1当量)的混合物添加到4-溴-3-氟苯胺(4.7g,24.73mmol,1当量)中,然后加热至110℃并持续2小时。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-30%石油醚的乙酸乙酯溶液)纯化反应混合物,得到呈浅棕色树胶的标题化合物(1.6g,4.49mmol,18%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=13.51(br s,0.3H),8.88(br s,0.5H),7.66-7.56(m,1H),7.52-7.45(m,1H),7.13-6.99(m,1H),5.14(s,0.3H),3.75(s,1H),3.55-3.43(m,0.6H),2.99(td,J=7.8,15.7Hz,0.3H),1.45-1.40(m,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) d=-68.15(3F),-70.11(3F),-104.81(1F),-104.87(1F) ppm。

[0521] 步骤D.6-溴-7-氟-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-2-醇。将N-(4-溴-3-氟苯基)-5,5,5-三氟-4-甲基-3-氧代戊酰胺和N-(4-溴-3-氟苯基)-5,5,5-三氟-3-羟基-4-甲基戊-2-烯酰胺(1.5g,4.2mmol)的混合物添加到浓H₂SO₄(9mL)中。将反应混合物在80℃处搅拌过夜。将反应混合物倾注到冰水中,然后用2M NaOH水溶液(20mL)碱化,并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩,得到粗产物。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-80%石油醚的乙酸乙酯溶液)纯化粗产物,得到呈浅棕色固体的标题化合物(135mg,332.5μmol,8%收率)。MS(ESI):C₁₂H₈BrF₄N₂O的质量计算值为336.97;m/z实测值为339.7[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=8.26(d,J=7.0Hz,1H),7.23(d,J=9.3Hz,1H),

6.73 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) $\delta = -71.60$ (3F), -104.58 (1F) ppm。

[0522] 中间体20:6-溴-7-氟喹啉-2,4-二醇。



[0524] 步骤A.2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯。在0℃处,向2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸(23g,98.28mmol)和DMF(718.37mg)在MeOH(250mL)中的搅拌溶液中逐滴添加 SOCl_2 (116.93g,982.81mmol,71.30mL)。将反应混合物在60℃处搅拌72小时。将反应混合物减压浓缩。将所得残余物倾注到饱和 Na_2CO_3 (600mL)中,并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(300mL×2)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=100/1至8/1)纯化所得残余物,得到呈白色固体的标题化合物(20g,77.21mmol,79%收率)。MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrFNO}_2$ 的质量计算值为247.0; m/z 实测值为250.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 8.05$ (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J = 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

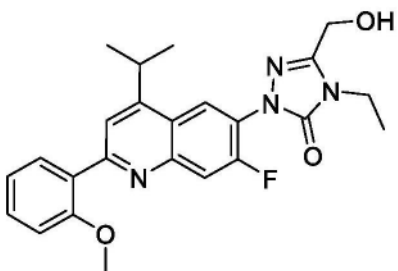
[0525] 步骤B.2-(N-乙酰乙酰氨基)-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯。将2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯(17.5g,70.6mmol)、DMAP(861.90mg,7.06mmol,0.1当量)在 Ac_2O (105mL)和吡啶(105mL)中的溶液在85℃处搅拌15小时。将反应混合物倾注到1N HCl(500mL)中并用DCM(500mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(800mL×2)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0526] 步骤C.2-乙酰氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯。将来自步骤B的所得残余物溶于MeOH(200mL)中,并且缓慢添加 Na_2CO_3 (50g)。将所得混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=30/1至15/1)纯化所得残余物,得到呈白色固体的标题化合物(16.5g,55.7mmol,79%收率)。MS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrFNO}_3$ 的质量计算值为289.0; m/z 实测值为290.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 11.13$ (s, 1H), 8.66 (d, $J = 11.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[0527] 步骤D.6-溴-7-氟喹啉-2,4-二醇。在-78℃处向2-乙酰氨基-5-溴-4-氟苯甲酸甲酯(3.6g,12.41mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加KHMDs(1M,37.23mL,3当量),并将混合物在20℃处搅拌3小时。将反应混合物倾注到水(200mL)中并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将有机相减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,DCM/MeOH=10/1至2/1)纯化残余物,得到呈浅黄色固体的标题化合物(3.52g,12.00mmol,97%收率)。MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}_2$ 的质量计算值为256.9; m/z 实测值为260.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11.35$ (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.16 (s, 2H)。

[0528] 实施例1:4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0529]

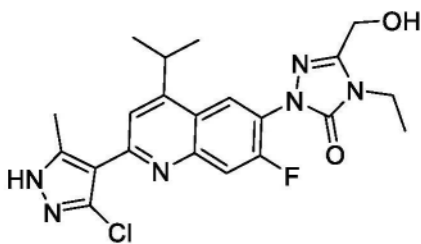


[0530] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在室温处,将(2-甲氧基苯基)硼酸(39mg, 256.7 μ mol)、[1,1-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dtbpf)Cl₂) (15mg, 23.33 μ mol)和K₂CO₃ (97mg, 701.9 μ mol)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2, 160mg, 233.3 μ mol)在二氧杂环己烷/H₂O混合物(v/v, 5/1, 6mL)中的溶液中。将混合物在 N_2 下在85℃处搅拌16小时。将混合物用H₂O (20mL)稀释,并用DCM (20mL $\times$ 3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。通过快速柱色谱法(SiO₂, 0-80%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化粗产物,得到呈白色固体的标题化合物(110mg, 197.4 μ mol, 84.59%收率)。MS (ESI): C₃₁H₃₁FN₄O₃的质量计算值为526.2; m/z实测值为527.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 7.07 (dt, J=1.0, 7.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ =-116.10 (s, 1F)。

[0531] 步骤B.4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在-78℃处,将BCl₃ (1M的甲苯溶液, 0.79mL, 0.79mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(110mg, 197.4 μ mol)在DCM (5mL)中的溶液中。将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH (2mL)淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物升温至室温,用DCM (12mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(5mL $\times$ 3)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相: Boston Prime C18, 5 μ m, 150mm $\times$ 30mm; 流动相: 水(0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃) (A)-MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内50%-80%B的A溶液, 流速: 25mL/min), 得到呈灰白色粉末的标题化合物(45mg, 102.5 μ mol, 51.95%收率)。MS (ESI): C₂₄H₂₅FN₄O₃的质量计算值为436.2; m/z实测值为437.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.88 (d, J=11.8Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.06 (dt, J=0.9, 7.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.59 (br d, J=3.9Hz, 2H), 3.85 (m, J=7.3Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (td, J=6.9, 13.6Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 1.38-1.32 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ =-119.67 (s, 1F)。

[0532] 实施例2: 1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0533]

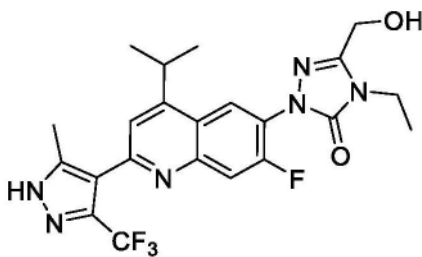


[0534] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下,向3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体3,250mg,496 μ mol)、3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,235mg,413.33 μ mol)和 K_2CO_3 (114mg,826.65 μ mol)在二氧杂环己烷/ H_2O (v/v,5/1,2mL)中的溶液中添加Pd(dppf) Cl_2 (33.8mg,41.33 μ mol)。将反应混合物在80℃处搅拌过夜,随后冷却至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用盐水(10mL)洗涤,并且用乙酸乙酯(20mL $\times$ 3)萃取水层。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=1/0至7/3)纯化粗产物,得到呈黄色固体的标题化合物(150mg,272.76 μ mol,65.99%收率)。MS(ESI): $C_{28}H_{28}ClFN_6O_2$ 的质量计算值为534.2;m/z实测值为535.2[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ =10.01(s,1H),8.29(d,J=7.7Hz,1H),7.91-7.78(m,2H),7.40(d,J=2.6Hz,5H),4.65(s,2H),4.57(s,2H),3.91(d,J=7.3Hz,2H),3.77-3.60(m,1H),2.65(d,J=3.5Hz,3H),1.50-1.37(m,9H); ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$) δ =-119.29(d,J=10.3Hz,1F)。

[0535] 步骤B.1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在-78℃处,将 BCl_3 (1M的甲苯溶液,1.36mL,1.36mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(150mg,272.8 μ mol)在DCM(6mL)中的溶液中。将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH(2mL)淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物升温至室温,用DCM(12mL)稀释,并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(15mL)洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18,5 μ m,150mm $\times$ 30mm;流动相:水(0.05% $NH_3\cdot H_2O$ +10mM NH_4HCO_3)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内30%-60%B的A溶液,流速:25mL/min),得到呈白色粉末的标题化合物(70mg,157.3 μ mol,57.69%收率)。MS(ESI): $C_{21}H_{22}ClFN_6O_2$ 的质量计算值为444.1;M/z实测值为445.1[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ =13.24(br s,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),7.90(d,J=11.6Hz,1H),7.80(s,1H),5.80(t,J=5.7Hz,1H),4.50(d,J=5.6Hz,2H),3.81(m,J=7.1Hz,2H),3.72(td,J=6.7,13.6Hz,1H),2.56(s,3H),1.36(d,J=6.8Hz,6H),1.30(t,J=7.1Hz,3H); ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$) δ =(s,1F)。

[0536] 实施例3:4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0537]



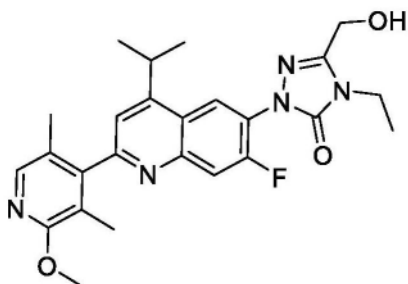
[0538] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0539] 在 N_2 下,向5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(中间体4,45mg,129.7 μ mol)、3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,74mg,129.7 μ mol)和 K_2CO_3 (54mg,389.0 μ mol)在二氧杂环己烷/ H_2O 混合物(v/v,5/1,0.5mL)中的溶液中添加[1,1-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(Pd(dtbpf) Cl_2)(8.5mg,12.97 μ mol)。将反应混合物在80℃处搅拌过夜,随后冷却至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,用盐水(10mL)洗涤,并且用乙酸乙酯(15mL $\times$ 3)萃取水层。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=1/0至7/3)纯化固体,得到呈淡黄色固体的标题化合物(40mg,69.30 μ mol,53.44%收率)。MS(ESI): $C_{29}H_{28}F_4N_6O_2$ 的质量计算值为568.2;m/z实测值为569.3[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ =10.30(s,1H),8.29(d,J=7.9Hz,1H),7.86(d,J=11.5Hz,1H),7.52(s,1H),7.36(s,5H),4.62(s,2H),4.54(s,2H),3.88(m,J=7.2Hz,2H),3.74-3.60(m,1H),2.56(s,3H),1.46-1.34(m,9H); ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$) δ =-59.85(s,1F),-118.59--118.77(m,1F)。

[0540] 步骤B.4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在-78℃处,将 BCl_3 (1M的甲苯溶液,0.35mL,0.35mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(40mg,69.30 μ mol)在DCM(2mL)中的溶液中。将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH(0.5mL)淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物升温至室温,用DCM(5mL)稀释,并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(5mL)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18,5 μ m,150mm $\times$ 30mm;流动相:水(0.05% $NH_3\cdot H_2O$ +10mM NH_4HCO_3)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内40%-70%B的A溶液,流速:25mL/min),得到呈白色粉末的标题化合物(21mg,43.89 μ mol,63.34%收率)。MS(ESI): $C_{22}H_{22}F_4N_6O_2$ 的质量计算值为478.2;m/z实测值为479.2[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ =13.71(br s,1H),8.40(d,J=8.3Hz,1H),7.91(d,J=11.5Hz,1H),7.54(s,1H),5.81(t,J=5.8Hz,1H),4.52(d,J=5.8Hz,2H),3.83(m,J=7.2Hz,2H),3.75(td,J=7.0,13.7Hz,1H),2.50(s,3H),1.40-1.27(m,9H); ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$) δ =-58.27(s,1F),-118.53(s,1F)。

[0541] 实施例4:4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0542]

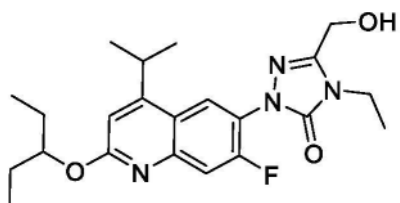


[0543] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。向3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,150mg,303.9 μ mol)在二氧杂环己烷/H₂O混合物(v/v,4/1,5mL)中的混合物中添加2-甲氧基-3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(中间体5,120mg,454.8 μ mol)和Na₂CO₃(96.5mg,909.5 μ mol)。在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂(22mg,30.60 μ mol)。将所得混合物充入N₂,将混合物在80℃处加热并搅拌过夜。然后,将混合物冷却至室温。将混合物用水(3mL)稀释,并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,0-37%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到无色粘稠油状物的标题化合物(160mg,287.95 μ mol)。MS(ESI):C₃₂H₃₄FN₅O₃的质量计算值为555.3;m/z实测值为556.2[M+H]⁺。

[0544] 步骤B.4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将溶于DCM(4mL)中的3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(140mg,252 μ mol)冷却至-78℃,然后添加BCl₃(1.5mL,1.5mmol)。将混合物在-78℃处搅拌3小时。将混合物用MeOH(3mL)淬灭并在-78℃处搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物升温至室温,用DCM(10mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(12mL)洗涤。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18,5 μ m,150mm×30mm;流动相:水(0.04%NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内50%-80%B的A溶液,流速:25mL/min),得到呈白色粉末的标题化合物(85.6mg,183.88 μ mol,73.75%收率)。MS(ESI):C₂₅H₂₈FN₅O₃的质量计算值为465.2;m/z实测值为466.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.36(d,J=7.9Hz,1H),7.97-7.83(m,2H),7.20(s,1H),4.68(d,J=6.2Hz,2H),3.97(s,3H),3.93(m,J=7.1Hz,2H),3.72(td,J=6.8,13.6Hz,1H),2.57(t,J=6.1Hz,1H),1.93(d,J=8.8Hz,6H),1.50-1.33(m,9H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-118.13(dd,J=8.4,12.1Hz,1F)。

[0545] 实施例5:4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0546]



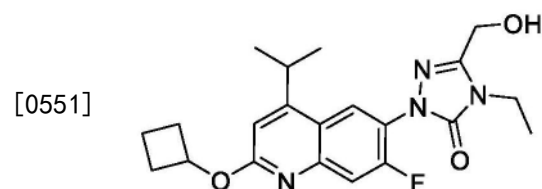
[0547] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-

6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在0℃处,将NaH(60%的矿物油溶液,50mg,1.26mmol)缓慢添加到3-戊醇(2mL)中。在添加之后,将混合物在0℃处搅拌0.5小时。在0℃处,向混合物中缓慢添加3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,120mg,252μmol)。将混合物在50℃处搅拌16小时。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg粗制物)。MS(ESI):C₂₉H₃₅FN₄O₃的质量计算值为506.3;m/z实测值为507.3[M+H]⁺。

[0548] 步骤B.4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,将BCl₃(1M的甲苯溶液,1.2mL,1.2mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(150mg粗制物)在DCM(6mL)中的溶液中。将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH(3mL)淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物升温至室温,用DCM(12mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(5mL×3)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18,5μm,150mm×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内70%-100%B的A溶液,流速:25mL/min),得到呈黄色粘稠油状物的标题化合物(47mg,112.48μmol,44.65%收率)。MS(ESI):C₂₂H₂₉FN₄O₃的质量计算值为416.2;m/z实测值为417.2[M+H]⁺。

[0549] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=8.01(d,J=8.1Hz,1H),7.51(d,J=11.8Hz,1H),6.69(s,1H),5.24(m,J=6.0Hz,1H),4.61(d,J=6.4Hz,2H),3.85(m,J=7.3Hz,2H),3.45(td,J=6.8,13.6Hz,1H),2.18(t,J=6.4Hz,1H),1.73-1.63(m,4H),1.36(t,J=7.3Hz,3H),1.29(d,J=6.8Hz,6H),0.90(t,J=7.5Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ=-120.62(s,1F)。

[0550] 实施例6:1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

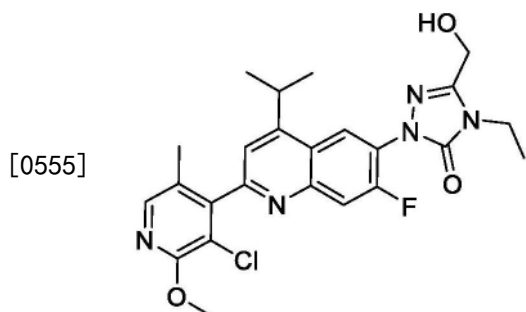


[0552] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在0℃处将NaH(60%的矿物油溶液,50mg,1.26mmol)缓慢添加到环丁醇(2mL)中,并在0℃处搅拌0.5小时。在0℃处,向反应混合物中缓慢添加3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,120mg,2512μmol)。将所得反应混合物在50℃处搅拌16小时。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用DCM(20mL×3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg粗制物)。MS(ESI):C₂₈H₃₁FN₄O₃的质量计算值为490.2;m/z实测值为491.2[M+H]⁺。

[0553] 步骤B.1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,将BCl₃(1M的甲苯溶液,1.8mL,1.8mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-

酮(200mg粗制物)在DCM(5mL)中的溶液中。将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH(4mL)淬灭,并在相同温度处搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物用DCM(12mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(5mL×3)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18, 5μm, 150mm×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内60%-90%B的A溶液,流速:25mL/min),得到呈黄色粘稠油状物的标题化合物(85mg, 212.3μmol, 两步84.25%收率)。MS (ESI): C₂₁H₂₅FN₄O₃的质量计算值为400.2; m/z实测值为401.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=11.8Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.41 (m, J=7.4Hz, 1H), 4.70 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.94 (m, J=7.2Hz, 2H), 3.55 (td, J=6.9, 13.6Hz, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 3H), 1.94-1.68 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ=-120.27 (s, 1F)。

[0554] 实施例7: 1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。



[0556] 步骤A. 3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮和3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下,向3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2, 179mg, 393.04μmol)、3-氯-2-甲氧基-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(中间体6, 217mg, 765.8μmol)和Na₂CO₃(125mg, 1.18mmol)在二氧杂环己烷/H₂O混合物(v/v, 5/1, 3.3mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(32mg, 39.33μmol)。将反应混合物在80℃处搅拌过夜。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-30%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化粗产物,得到白色固体。将其通过制备型反相HPLC(固定相:Boston Prime C18, 5μm, 150×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内75%-100%B的A溶液,流速:25mL/min)进一步纯化,得到两种化合物。

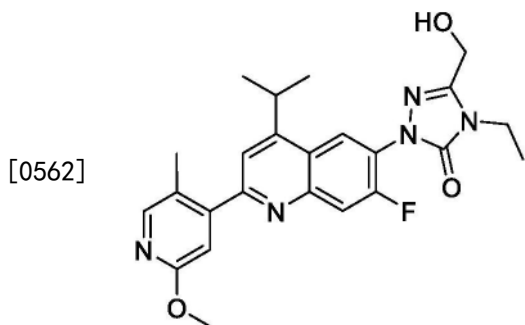
[0557] 分离出呈白色固体的第一洗脱化合物(75mg, 125.8μmol, 31.99%收率)。MS (ESI): C₃₁H₃₁ClFN₅O₃的质量计算值为575.2; m/z实测值为576.1 [M+H]⁺。

[0558] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (m, J=7.1Hz, 2H), 3.70 (m, J=6.8Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ=-117.47--118.11 (m, 1F)。

[0559] 分离出呈白色粉末的第二洗脱化合物(20mg, 35.87 μ mol, 9.13%收率), 其被确定为副产物。MS (ESI): $C_{31}H_{32}FN_5O_3$ 的质量计算值为541.2; m/z 实测值为542.1 $[M+H]^+$ 。

[0560] 步骤B.1- (2- (3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基) -7-氟-4-异丙基喹啉-6-基) -4-乙基-3- (羟甲基) -1H-1,2,4-三唑-5 (4H) -酮。在-78℃处, 将BCl₃ (1M的甲苯溶液, 0.63mL, 0.63mmol) 添加到3- ((苄氧基) 甲基) -1- (2- (3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基) -7-氟-4-异丙基喹啉-6-基) -4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5 (4H) -酮 (75mg, 125.8 μ mol) 在DCM (4mL) 中的搅拌溶液中, 并将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH (1mL) 淬灭, 并在-78℃处搅拌0.5小时。0.5小时后, 将混合物升温至室温, 用DCM (10mL) 稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液 (12mL) 洗涤。将有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC (固定相: Boston Prime C18, 5 μ m, 150 $\times$ 30mm; 流动相: 水 (0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内50%-80%B的A溶液, 流速: 25mL/min) 纯化粗产物, 得到呈白色粉末的标题化合物 (42mg, 86.43 μ mol, 68.73%收率)。MS (ESI): $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3$ 的质量计算值为485.2; m/z 实测值为486.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.42 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 11.3Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.73 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.97 (m, J = 7.3Hz, 2H), 3.83-3.71 (m, 1H), 2.38 (t, J = 6.3Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.51-1.40 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ = -117.92 (s, 1F)。

[0561] 实施例8: 4-乙基-1- (7-氟-4-异丙基-2- (2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基) 喹啉-6-基) -3- (羟甲基) -1H-1,2,4-三唑-5 (4H) -酮。

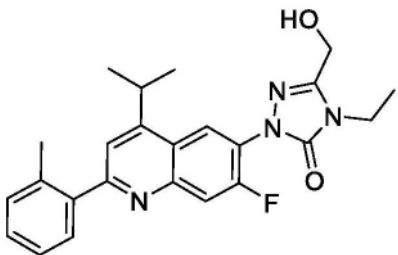


[0563] 在-78℃处, 将BCl₃ (1M的甲苯溶液, 0.18mL, 0.18mmol) 添加到3- ((苄氧基) 甲基) -4-乙基-1- (7-氟-4-异丙基-2- (2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基) 喹啉-6-基) -1H-1,2,4-三唑-5 (4H) -酮 (副产物, 实施例7, 步骤A, 20mg, 35.87 μ mol) 在DCM (3mL) 中的搅拌溶液中, 并将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH (1mL) 淬灭, 并在-78℃处搅拌0.5小时。0.5小时后, 将混合物升温至室温, 用DCM (10mL) 稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液 (12mL) 洗涤。将有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC (固定相: Boston Prime C18, 5 μ m, 150 $\times$ 30mm; 流动相: 水 (0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内45%-75%B的A溶液, 流速: 25mL/min) 纯化粗产物, 得到呈白色粉末的标题化合物 (8mg, 17.72 μ mol, 49.40%收率)。MS (ESI): $C_{24}H_{26}FN_5O_3$ 的质量计算值为451.2; m/z 实测值为452.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.39 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 11.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.83-3.69 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 1.50-1.42 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ = -118.10 (s, 1F)。

[0564] 实施例9: 4-乙基-1- (7-氟-4-异丙基-2- (邻甲苯基) 喹啉-6-基) -3- (羟甲基) -1H-

1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0565]

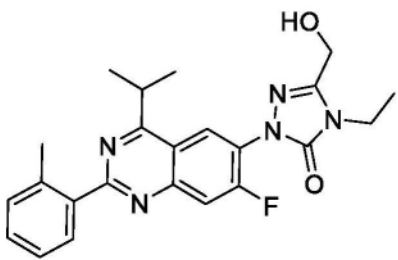


[0566] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在室温处,将2-甲基苯基硼酸(428mg,3.15mmol)、K₂CO₃(871mg,6.30mmol)和[1,1-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(Pd(dtbpf)Cl₂)(137mg,210μmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,1g,2.20mmol)在二氧杂环己烷/H₂O混合物(v/v,5/1,15mL)中的溶液中。将混合物在N₂下在50℃处搅拌2小时。将混合物用H₂O(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化粗产物,得到呈白色固体的标题化合物(930mg,1.82mmol,82.86%收率)。MS(ESI):C₃₁H₃₁FN₄O₂的质量计算值为510.2;m/z实测值为511.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ=8.31(d,J=7.9Hz,1H),7.92(d,J=11.5Hz,1H),7.52-7.47(m,1H),7.43(s,1H),7.39-7.29(m,8H),4.62(s,2H),4.54(s,2H),3.89(m,J=7.3Hz,2H),3.78-3.66(m,1H),2.39(s,3H),1.42-1.36(m,9H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃)δ=-114.77--125.23(m,1F)。

[0567] 步骤B.4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在-78℃处,将BCl₃(1M的甲苯溶液,1.18mL,1.18mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(120mg,235.0μmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在-78℃处搅拌1小时。将混合物在-78℃处用MeOH(1mL)淬灭,并在-78℃处搅拌0.5小时。0.5小时后,将混合物升温至室温,用DCM(30mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(35mL)洗涤。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化残余物。将其通过制备型反相HPLC(固定相:Boston Prime C18,5μm,150×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内55%-85%B的A溶液,流速:25mL/min)纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(60mg,140.6μmol,59.84%收率)。MS(ESI):C₂₄H₂₅FN₄O₂的质量计算值为420.2;m/z实测值为421.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ=8.35(d,J=8.0Hz,1H),7.95(d,J=11.6Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.46(s,1H),7.41-7.31(m,3H),4.70(d,J=6.2Hz,2H),3.95(m,J=7.2Hz,2H),3.79-3.69(m,1H),2.45-2.38(m,4H),1.48-1.41(m,9H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃)δ=-118.97(s,1F)。

[0568] 实施例10:4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0569]

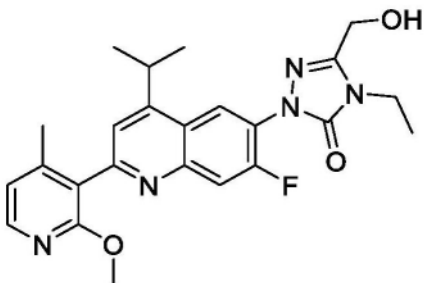


[0570] 步骤A.5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹唑啉-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。将6-氯-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹唑啉(中间体16,214mg,0.68mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体1,190.3mg,0.82mmol)、碘化铜(I)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(64μL,0.41mmol)和磷酸三钾(259.7mg,1.22mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的混合物在110℃处加热过夜。将反应在乙酸乙酯和H₂O之间分配。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂ 4G 0-40%庚烷/EA)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(52mg,收率14.951%)。MS (ESI):C₃₀H₃₀FN₅O₂的质量计算值为511.24;m/z实测值为512.3[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ=ppm 1.39-1.43 (m,3H) 1.46-1.48 (m,3H) 1.48-1.50 (m,3H) 2.67 (s,3H) 3.87-3.95 (m,3H) 4.54-4.57 (m,2H) 4.63-4.65 (m,2H) 7.34-7.40 (m,8H) 7.85 (d,J=11.25Hz,1H) 8.04 (br d,J=7.34Hz,1H) 8.42 (d,J=7.83Hz,1H)。

[0571] 步骤B.4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹唑啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。在-78℃处,向5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹唑啉-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(65mg,0.127mmol)在DCM中的溶液中添加三氯化硼(0.634mL,1M,0.634mmol)。将混合物搅拌1小时,然后通过滴加MeOH,然后添加水来小心淬灭。将有机物用DCM萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,12g金色谱柱,20%-40%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(11.5mg,0.027mmol,21%收率)。MS (ESI):C₂₃H₂₄FN₅O₂的质量计算值为421.19;m/z实测值为422.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) Shift 8.43 (d,J=7.83Hz,1H), 8.04 (d,J=7.34Hz,1H), 7.85 (d,J=10.76Hz,1H), 7.28-7.43 (m,3H), 4.71 (d,J=6.36Hz,2H), 3.85-4.02 (m,3H), 2.66 (s,3H), 2.23 (s,1H), 1.43-1.51 (m,9H)。

[0572] 实施例11:4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

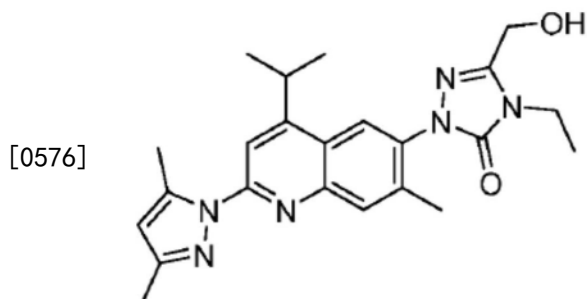
[0573]



[0574] 以类似于实施例1步骤A-B的方式制备标题化合物,不同的是使用2-甲氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(中间体10)代替步骤A中的(2-甲氧基苯基)硼酸。MS (ESI):C₂₄H₂₆FN₅O₃的质量计算值为451.2;m/z实测值为452.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ=8.28 (d,J=8.0Hz,1H), 8.04 (d,J=5.2Hz,1H), 7.85 (d,J=11.6Hz,

1H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.87 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.41-1.33 (m, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ = -119.08 (s, 1F)。

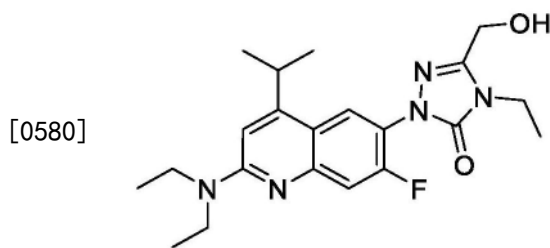
[0575] 实施例12: 1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。



[0577] 步骤A. 3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下,向3,5-二甲基-1H-吡唑(20mg, 208.05 μmol)在DMF(0.5mL)中的冷却溶液(0 $^\circ\text{C}$)中添加NaH(60%纯度,10mg, 250.02 μmol)。将反应混合物在0 $^\circ\text{C}$ 处搅拌30分钟。将3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2, 118mg, 208.05 μmol)在DMF(0.5mL)中的溶液缓慢添加到反应混合物中。将反应混合物在 N_2 下在50 $^\circ\text{C}$ 处搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。将有机层分离,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1),然后通过制备型TLC(SiO_2 , DCM)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(60mg, 97.03 μmol , 46.64%收率)。MS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_2$ 的质量计算值为514.2; m/z 实测值为515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.3Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ = -118.85 (s, 1F)。

[0578] 步骤B. 1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在-78 $^\circ\text{C}$ 处,将 BCl_3 (1M的甲苯溶液, 0.58mL, 0.58mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(60mg, 97.03 μmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 处用MeOH(1mL)淬灭,并在-78 $^\circ\text{C}$ 处搅拌0.5小时。0.5小时后,将反应混合物升温至室温,用DCM(30mL)稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液(35mL)洗涤。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相: Boston Prime C18, 5 μm , 150mm $\times$ 30mm; 流动相: 水(0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)(A)-MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内55%-85%B的A溶液, 流速: 25mL/min), 得到呈白色粉末的标题化合物(21mg, 49.47 μmol , 50.99%收率, 100%纯度)。MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2$ 的质量计算值为424.2; m/z 实测值为425.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.94 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.66 (td, J=6.8, 13.7Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (br t, J=6.5Hz, 1H), 1.49-1.38 (m, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ = -119.00 (s, 1F)。

[0579] 实施例13:1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

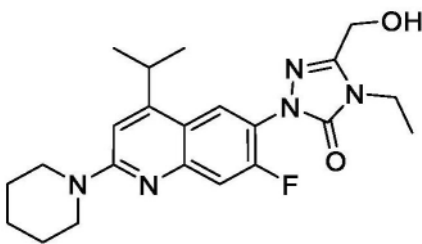


[0581] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将由THF(5mL)中的3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,300mg,629.89 μ mol)、二乙胺(138mg,1.89mmol)和浓HCl(1mL)组成的溶液在80℃处搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用H₂O(10mL)稀释,并用DCM(10mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18,5 μ m,150mm $\times$ 30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内80%-100%B的A溶液,流速:25mL/min),得到呈黄色固体的标题化合物(90mg,170.66 μ mol,27.09%收率)。MS(ESI):C₂₈H₃₄FN₅O₂的质量计算值为491.3;m/z实测值为492.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.46-7.33(m,6H),6.70(s,1H),4.64(s,2H),4.56(s,2H),3.90(q,J=7.2Hz,2H),3.68(q,J=7.1Hz,4H),3.53(td,J=6.8,13.7Hz,1H),1.43-1.35(m,9H),1.27(t,J=7.0Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-121.76--121.81(m,1F)。

[0582] 步骤B.1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,将BCl₃(1M的甲苯溶液,0.9mL,0.9mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(90mg,170.66 μ mol)在DCM(5mL)中的溶液中。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃处用MeOH(2mL)淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将反应混合物升温至室温,用DCM(12mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(5mL $\times$ 3)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Xtimate C18,5 μ m,150 $\times$ 40mm;流动相:水(0.05%HCl)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内15%-45%B的A溶液,流速:30mL/min),得到粗制化合物(70mg)。通过制备型反相HPLC(固定相:Phenomenex Gemini NX-C18,4 μ m,150 $\times$ 40mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内45%-75%B的A溶液,流速:30mL/min)进一步纯化,得到呈灰白色粉末的标题化合物(37mg,92.16 μ mol,54%收率)。MS(ESI):C₂₁H₂₈FN₅O₂的质量计算值为401.2;m/z实测值为402.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.43(d,J=12.4Hz,1H),6.70(s,1H),4.67(s,2H),3.92(q,J=7.3Hz,2H),3.67(q,J=7.0Hz,4H),3.52(td,J=6.8,13.7Hz,1H),2.47(br s,1H),1.43(t,J=7.2Hz,3H),1.36(d,J=6.8Hz,6H),1.27(t,J=7.0Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-121.91(s,1F)。

[0583] 实施例14:4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0584]

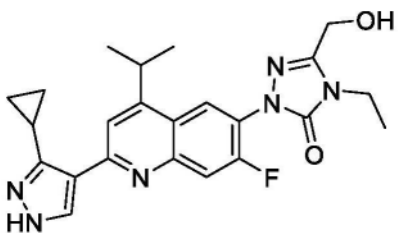


[0585] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将由室温处的哌啶(1mL)中的3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,100mg,209.96 μ mol)组成的溶液在50℃处搅拌16小时。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,并用DCM(30mL×3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到呈黄色油状物的标题化合物(300mg粗制物),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):C₂₉H₃₄FN₅O₂的质量计算值为503.3;m/z实测值为504.3[M+H]⁺。

[0586] 步骤B.4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,将BCl₃(1M的甲苯溶液,2.7mL,2.7mmol)添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(300mg粗制物)在DCM(8mL)中的溶液中。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃处用MeOH(2mL)淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将反应混合物升温至室温,用DCM(12mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(5mL×3)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相:Boston Prime C18,5 μ m,150mm×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在9分钟内45-75%B的A溶液,流速:60mL/min),得到粗制化合物(50mg)。通过制备型反相HPLC(固定相:Phenomenex Gemini NX-C18,3 μ m,75×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在6分钟内40%-70%B的A溶液,流速:25mL/min)进一步纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(35mg,84.27 μ mol,两步39%收率)。MS(ESI):C₂₂H₂₈FN₅O₂的质量计算值为413.2;m/z实测值为414.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.36(d,J=12.3Hz,1H),6.76(s,1H),4.57(s,2H),3.83(q,J=7.2Hz,2H),3.66(br s,4H),3.43(spt,J=6.8Hz,1H),2.44(br s,1H),1.62(br s,6H),1.34(t,J=7.2Hz,3H),1.27(d,J=6.8Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-121.44(br s,1F)。

[0587] 实施例15:1-(2-(3-环丙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

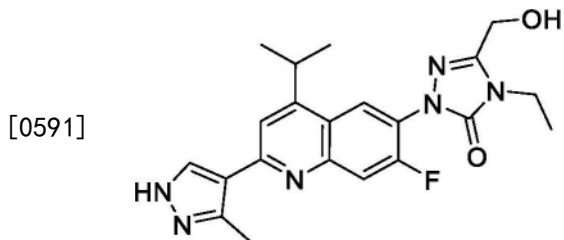
[0588]



[0589] 以类似于实施例1步骤A-B的方式制备标题化合物,不同的是使用1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑代替步骤A中的(2-甲氧基苯基)硼酸。MS

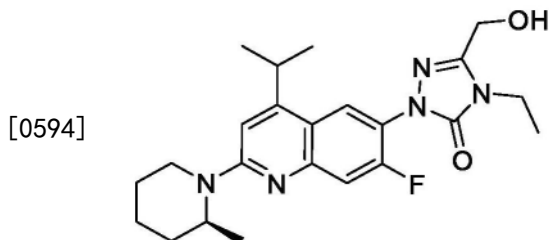
(ESI): $C_{23}H_{25}FN_6O_2$ 的质量计算值为436.2; m/z 实测值为437.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ =8.28 (d, J =8.1Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J =11.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.97 (q, J =7.3Hz, 2H), 3.70 (td, J =6.8, 13.7Hz, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.15-1.09 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ =-119.73 (br s, 1F)。

[0590] 实施例16: 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



[0592] 以类似于实施例2步骤A-B的方式制备标题化合物,不同的是使用3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑代替步骤A中的3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体3)。MS (ESI): $C_{21}H_{23}FN_6O_2$ 的质量计算值为410.2; m/z 实测值为411.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ =13.03-12.77 (m, 1H), 8.62-8.17 (m, 2H), 7.83 (d, J =11.5Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.82 (t, J =5.8Hz, 1H), 4.50 (d, J =5.5Hz, 2H), 3.82 (q, J =7.0Hz, 2H), 3.67 (td, J =6.9, 13.6Hz, 1H), 2.69 (br s, 3H), 1.38 (d, J =6.8Hz, 6H), 1.31 (t, J =7.2Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, $DMSO-d_6$) δ =-119.58 (s, 1F)。

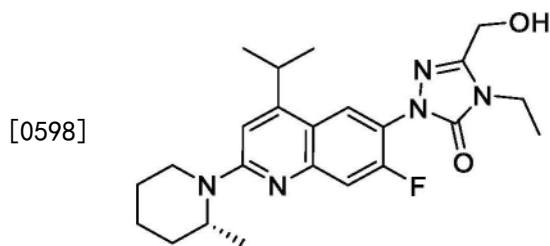
[0593] 实施例17: (S)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



[0595] 步骤A. (S)-3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下,将PEPPSI-iPr (3mg, 4.40 μ mol) 添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2, 200mg, 439.6 μ mol)、(S)-2-甲基哌啶 (87.2mg, 879.3 μ mol) 和tBuONa (169mg, 1.76mmol) 在二氧杂环己烷 (2.4mL) 中的溶液中。将反应混合物在100 $^{\circ}C$ 处加热过夜。将反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (25mL $\times$ 3) 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC, SiO_2 , 0-50%乙酸乙酯的石油醚溶液)得到呈黄色油状物的标题化合物 (73mg, 123.0 μ mol, 28%收率)。MS (ESI): $C_{30}H_{36}FN_5O_2$ 的质量计算值为517.3; m/z 实测值为518.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ =7.87 (d, J =8.2Hz, 1H), 7.35 (d, J =12.3Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (d, J =15.0Hz, 1H), 3.81 (q, J =7.2Hz, 2H), 3.44 (td, J =6.8, 13.6Hz, 1H), 2.96 (dt, J =2.9, 13.1Hz, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 9H), 1.15 (d, J =6.8Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ =-121.52 (s, 1F)。

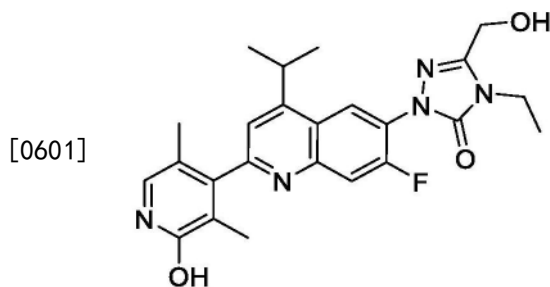
[0596] 步骤B. (S)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,将BCl₃ (1M的甲苯溶液,0.85mL,0.85mmol)添加到(S)-3-(苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(88mg,170.0μmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃处用MeOH(1.5mL)淬灭,并在-78℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)洗涤。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化(FCC,SiO₂,0-90%乙酸乙酯的石油醚溶液),然后通过制备型反相HPLC(固定相:Boston Prime C18,5μm,150×30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内65%-95%B的A溶液,流速:25mL/min)进一步纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(35mg,80.2μmol,47%收率)。MS (ESI):C₂₃H₃₀FN₅O₂的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.35(d,J=12.4Hz,1H),6.75(s,1H),4.82-4.73(m,1H),4.60(s,2H),4.40(d,J=12.6Hz,1H),3.84(q,J=7.3Hz,2H),3.49-3.37(m,1H),2.96(dt,J=2.9,13.1Hz,1H),2.09(s,1H),1.82-1.70(m,2H),1.69-1.57(m,3H),1.48-1.41(m,1H),1.36(t,J=7.2Hz,3H),1.28(d,J=6.8Hz,6H),1.15(d,J=6.9Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) d=-121.66(s,1F)。

[0597] 实施例18:(R)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



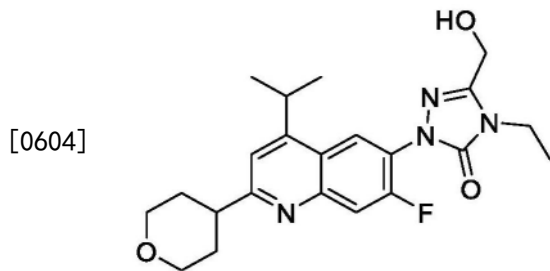
[0599] 以类似于实施例17步骤A-B的方式制备标题化合物,不同的是使用(R)-2-甲基哌啶代替步骤A中的(S)-2-甲基哌啶。MS (ESI):C₂₃H₃₀FN₅O₂的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) d=7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.43(d,J=12.3Hz,1H),6.83(s,1H),4.85(t,J=5.8Hz,1H),4.67(d,J=4.1Hz,2H),4.48(br d,J=12.6Hz,1H),3.92(q,J=7.3Hz,2H),3.51(spt,J=6.9Hz,1H),3.04(dt,J=2.9,13.1Hz,1H),2.20(br s,1H),1.91-1.77(m,2H),1.77-1.64(m,3H),1.57-1.49(m,1H),1.43(t,J=7.2Hz,3H),1.35(d,J=6.8Hz,6H),1.23(d,J=6.9Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) d=-121.65(s,1F);

[0600] 实施例19:4-乙基-2-(7-氟-2-(2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



[0602] 向溶于二氧杂环己烷(3mL)中的3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(160mg, 287.95 μ mol, 实施例4, 来自步骤A的产物)中添加浓HCl(1.6mL)。将反应混合物在100℃处搅拌8小时。将反应混合物减压浓缩。用水(1mL)和乙酸乙酯(1mL)稀释所得残余物。将饱和NaHCO₃水溶液(5mL)添加到反应混合物中, 以将pH调节至7-8。用乙酸乙酯(10mL $\times$ 2)萃取反应混合物。将有机层分离, 合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化(固定相: Boston Prime C18, 5 μ m, 150mm $\times$ 30mm; 流动相: 水(0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B), 梯度洗脱: 在7分钟内25%-55%B的A溶液, 流速: 25mL/min), 得到呈白色粉末的标题化合物(72.5mg, 160.6 μ mol, 56%收率)。MS (ESI): C₂₄H₂₆FN₅O₃的质量计算值为451.2; m/z实测值为452.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =12.21 (br s, 1H), 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.97 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.76 (spt, J=6.8Hz, 1H), 2.87 (br s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ =-117.74 (s, 1F)。

[0603] 实施例20: 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

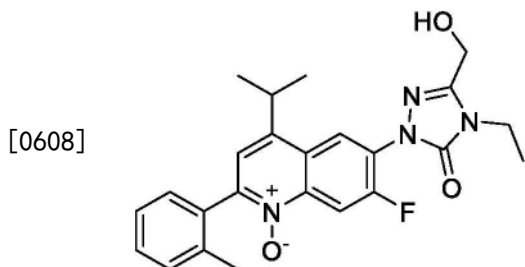


[0605] 步骤A. 3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。向3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2, 250mg, 549.54 μ mol)在DMA(5mL)中的混合物中添加2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯(Cphos)(24mg, 54.97 μ mol)和Pd(OAc)₂(12.3mg, 54.97 μ mol)。将反应混合物充入N₂。在N₂下, 将四氢吡喃-4-基溴化锌(0.5M的THF溶液, 16.5mL, 8.25mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在35℃处搅拌16小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂, 梯度洗脱: 0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物, 得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg, 259 μ mol, 47%收率)。MS (ESI): C₂₉H₃₃FN₄O₃的质量计算值为504.3; m/z实测值为505.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.26 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.90 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.81-3.56 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.14 (tt, J=3.8, 11.8Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ =-119.33 (s, 1F)。

[0606] 步骤B. 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处, 向溶于DCM(4mL)中的3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(140mg, 258.67 μ mol)中添加BCl₃(1M的甲苯溶液, 1.6mL, 1.6mmol)。将反应混合物

在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃处用MeOH (2mL) 淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将反应混合物升温至室温,用DCM (12mL) 稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液 (15mL) 洗涤。将合并的有机相用盐水 (5mL×3) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC (固定相:Phenomenex Gemini-NX, 5μm, 150×30mm; 流动相:水 (0.05% NH₃H₂O) (A) -MeCN (B), 梯度洗脱:在6分钟内35%-61%B的A溶液,流速:35mL/min) 纯化残余物,得到呈白色粉末的标题化合物 (48.1mg, 116μmol, 45%收率)。MS (ESI): C₂₂H₂₇FN₄O₃的质量计算值为414.2; m/z实测值为415.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.28 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.85 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.72 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.16 (dd, J=3.4, 11.1Hz, 2H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.77-3.57 (m, 3H), 3.15 (tt, J=3.9, 11.8Hz, 1H), 2.36 (t, J=6.3Hz, 1H), 2.15-1.89 (m, 4H), 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.9Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ=-119.44 (s, 1F)。

[0607] 实施例21: 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物。

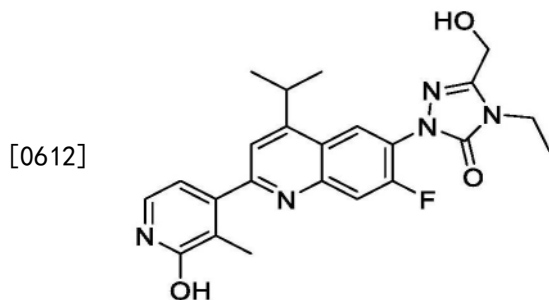


[0609] 步骤A. 6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物。将mCPBA (85%纯度, 99.5mg, 489.7μmol) 添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (实施例9, 来自步骤A的产物, 200mg, 376.79μmol) 在CHCl₃ (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在70℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并用饱和Na₂SO₃水溶液 (35mL) 淬灭。添加饱和Na₂CO₃水溶液以将pH调节至9至10,并用DCM (25mL×3) 萃取混合物。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法 (SiO₂, 梯度洗脱:0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗产物,得到呈黄色固体的标题化合物 (105mg, 197.4μmol, 52%收率)。MS (ESI): C₃₁H₃₁FN₄O₃的质量计算值为526.2; m/z实测值为527.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.77 (d, J=11.8Hz, 1H), 8.45 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 9H), 7.26 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.66 (td, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.46-1.39 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ=-114.96 (br s, 1F)。

[0610] 步骤B. 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物。在-78℃处,将BCl₃ (1M的甲苯溶液, 0.99mL, 0.99mmol) 添加到6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物 (105mg, 197.38μmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中,并将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃处用MeOH (2mL) 淬灭,并搅拌0.5小时。0.5小时后,将反应混合物升温至室温,用DCM (12mL) 稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液 (15mL) 洗涤。将合并的有机相用盐水 (5mL×3) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC纯化粗产物两次 (第一次:固定相:Phenomenex Gemini-

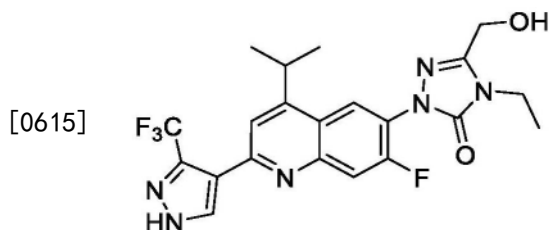
NX, 5 μ m, 150 $\times$ 30mm; 流动相: 水 (0.05% NH₃H₂O) (A) - MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内27% - 57%B的A溶液, 流速: 25mL/min; 第二次: 固定相: Boston Prime C18, 5 μ m, 150 $\times$ 30mm; 流动相: 水 (0.05% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃) (A) - MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内35% - 65%B的A溶液, 流速: 25mL/min), 得到呈白色粉末的标题化合物 (45mg, 103.1 μ mol, 52% 收率)。MS (ESI): C₂₄H₂₅FN₄O₃ 的质量计算值为436.2; m/z 实测值为437.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.74 (d, J = 11.8Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.70 (d, J = 6.3Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.64 (quin, J = 6.8Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.4Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ = -114.86 - -114.96 (m, 1F)。

[0611] 实施例22: 4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。



[0613] 以类似于实施例1步骤A-B的方式制备标题化合物, 不同的是使用3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-醇(中间体11)代替步骤A中的(2-甲氧基苯基)硼酸。MS (ESI): C₂₃H₂₄FN₅O₃ 的质量计算值为437.2; m/z 实测值为438.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 12.29 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.3Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, J = 6.5Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.76 (td, J = 6.8, 13.6Hz, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.52-1.42 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ = -117.78 (s, 1F)。

[0614] 实施例23: 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

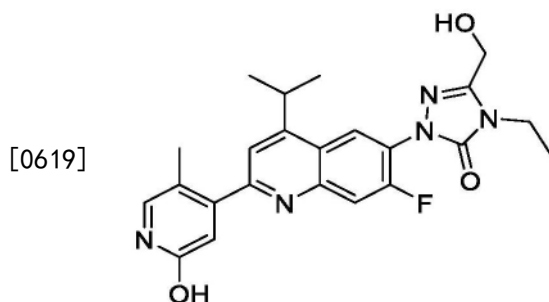


[0616] 步骤A. 3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在室温处, 将(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)硼酸 (165.2mg, 918.1 μ mol)、K₂CO₃ (253.8mg, 1.84mmol) 和Pd-118 (39.9mg, 61.21 μ mol) 添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2, 300mg, 612.1 μ mol) 在二氧杂环己烷/H₂O (v/v, 5/1, 7.2mL) 中的溶液中。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C处搅拌5小时。用乙酸乙酯 (30mL) 和H₂O (20mL) 稀释反应混合物。分离有机层, 并用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压

浓缩。通过柱色谱法(SiO_2 , 梯度洗脱: 0%-90% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体的标题化合物(190mg, 323.7 μmol , 52.9% 收率)。MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ 的质量计算值为554.2; m/z 实测值为555.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =11.96 (br s, 1H), 8.21 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J =11.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 4.66 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.93 (q, J =7.2Hz, 2H), 3.58 (td, J =6.7, 13.5Hz, 1H), 1.43 (br t, J =7.2Hz, 3H), 1.37 (d, J =6.8Hz, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ =-59.76 (s, 1F), -118.84 (br s, 1F)。

[0617] 步骤B: 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下在-78 $^\circ\text{C}$ 处, 将 BCl_3 (1M的甲苯溶液, 0.8mL, 0.8mmol) 添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(90mg, 162.30mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中。将反应混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 处搅拌1小时。将反应混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 处用MeOH (1.5mL) 淬灭, 并在-78 $^\circ\text{C}$ 处搅拌0.5小时。将反应混合物用DCM (20mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液(18mL) 洗涤。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC (固定相: Boston Prime C18, 5 μm , 150 $\times$ 30mm; 流动相: 水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3) (A)-MeCN (B), 梯度洗脱: 在7分钟内40%-70%B的A溶液, 流速: 25mL/min) 纯化所得残余物, 得到呈白色粉末的标题化合物(37mg, 79.67mmol, 49.09% 收率, 100% 纯度)。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ 的质量计算值为464.2; m/z 实测值为464.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.78 (s, 1H), 8.36 (d, J =8.2Hz, 1H), 7.81 (d, J =11.4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (q, J =7.1Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 1H), 1.37 (d, J =6.8Hz, 6H), 1.31 (t, J =7.1Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =-57.98--59.41 (m, 1F), -118.65 (br s, 1F)。

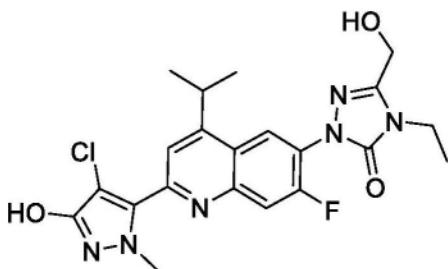
[0618] 实施例24: 4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。



[0620] 以类似于实施例1步骤A-B的方式制备标题化合物, 不同的是使用(苄氧基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(中间体12, 120.7mg, 336.77 μmol) 代替步骤A中的(2-甲氧基苯基)硼酸。MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_3$ 的质量计算值为437.2; m/z 实测值为438.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.45 (d, J =8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J =11.5Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.83 (q, J =7.3Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.38 (d, J =6.8Hz, 6H), 1.32 (t, J =7.2Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =-118.16 (s, 1F)。

[0621] 实施例25: 2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[0622]



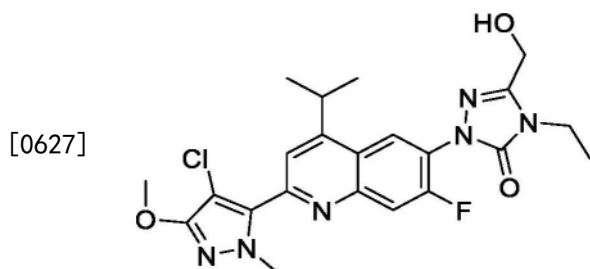
[0623] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将3-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体13,340.03mg,1.42mmol)、3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,350mg,714.07 μ mol)、Pd-118(47mg,72.11 μ mol)和K₂CO₃(296mg,2.14mmol)在二氧杂环己烷/H₂O(v/v,5/1,10mL)中的混合物用N₂鼓泡2分钟。将反应混合物在90℃处搅拌16小时,然后冷却至室温。过滤反应混合物,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取滤液。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-60%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到呈黄色油状物的标题化合物(360mg,610.39 μ mol,85%收率)。MS(ESI):C₂₉H₃₁FN₆O₃的质量计算值为530.2;m/z实测值为531.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.33(d,J=7.8Hz,1H),7.91(d,J=11.3Hz,1H),7.54(s,1H),7.46-7.33(m,5H),6.17(s,1H),4.66(s,2H),4.58(s,2H),4.24(s,3H),3.97(s,3H),3.93-3.89(m,2H),3.73-3.65(m,1H),1.95(s,3H),1.49-1.43(m,6H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-118.22(s,1F)。

[0624] 步骤B.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在室温处,将1-氯吡咯烷-2,5-二酮(158mg,1.19mmol)缓慢添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(350mg,593.44 μ mol)在MeCN(6mL)中的溶液中。将反应混合物加热至45℃并持续16小时。将反应混合物冷却,浓缩,并将残余物溶于乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)中。将有机层分离,用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,344.6 μ mol,58%收率)。MS(ESI):C₂₉H₃₀ClFN₆O₃的质量计算值为564.2;m/z实测值为565.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.38(d,J=8.0Hz,1H),7.93(d,J=11.3Hz,1H),7.85(s,1H),7.45-7.34(m,5H),4.67(s,2H),4.58(s,2H),4.08(s,3H),4.06(s,3H),3.97-3.88(m,2H),3.75(quin,J=6.9Hz,1H),1.47(d,J=6.9Hz,6H),1.42(t,J=7.2Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-117.79(s,1F)。

[0625] 步骤C.2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。在-30℃处,向3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(190mg,327.38 μ mol)在DCM(5mL)中的溶液中添加BBr₃(1M的甲苯溶液,3.27mL,3.27mmol)。将反应混合物在-30℃处搅拌30分钟,然后在N₂下在室温处搅拌5小时。将反应混合物在-78℃处用MeOH(2mL)淬灭,并在相同温度处搅拌0.5小时。将反应混合物升

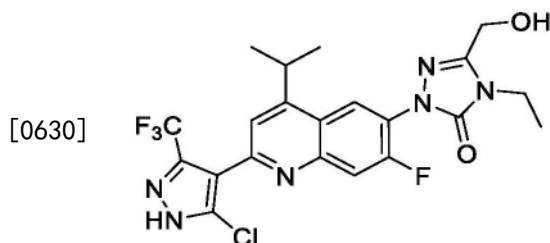
温至室温,用DCM (20mL) 稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液 (12mL) 洗涤。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC (固定相:Boston Prime C18,5 μ m,150 $\times$ 30mm;流动相:水 (0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃) (A) -MeCN (B),梯度洗脱:在7分钟内15%-45%B的A溶液,流速:25mL/min) 纯化所得残余物,得到呈灰白色粉末的标题化合物 (80mg,173.58 μ mol,53%收率)。MS (ESI):C₂₁H₂₂ClFN₆O₃的质量计算值为460.1;m/z实测值为461.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ =8.47 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.98 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (td, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 1.50-1.46 (m, 6H), 1.46-1.42 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, MeOD) δ =-119.54 (s, 1F)。

[0626] 实施例26:2-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。



[0628] 向2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (实施例25,55mg,119.33 μ mol) 和Cs₂CO₃ (58mg,178.01 μ mol) 在DMF (4mL) 中的溶液中添加碘甲烷 (100mg,704.52 μ mol) 在DMF (1mL) 中的溶液。将反应混合物在30℃处搅拌2小时。将反应混合物过滤,用乙酸乙酯 (30mL) 和水 (15mL) 稀释,然后分离。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型反相HPLC纯化 (固定相:Phenomenex Gemini-NX C18,5 μ m,150 $\times$ 30mm;流动相:水 (0.05%NH₃H₂O) (A) -MeCN (B),梯度洗脱:在7分钟内37%-67%B的A溶液,流速:35mL/min),得到呈浅黄色粉末的标题化合物 (30mg,63.14 μ mol,53%收率)。MS (ESI):C₂₂H₂₄ClFN₆O₃的质量计算值为474.2;m/z实测值为475.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.65 (br d, J=4.6Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.73-3.56 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.43-1.32 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ =-117.93 (s, 1F)。

[0629] 实施例27:1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

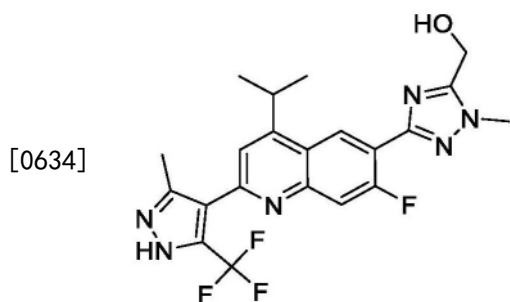


[0631] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在室温处,将1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (89mg,666.50 μ mol) 缓慢添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三

氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(实施例23,来自步骤A的产物,200mg,335 μ mol)在MeCN(10mL)中的溶液中。将反应混合物加热至60℃并持续16小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物溶于乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)中。分离混合物,并且将有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化所得残余物,得到呈黄色油状物的标题化合物(170mg,178.59 μ mol,53%收率)。MS(ESI):C₂₈H₂₅ClF₄N₆O₂的质量计算值为588.2;m/z实测值为589.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.25(d,J=7.9Hz,1H),7.97(s,1H),7.86(d,J=11.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.34-7.27(m,5H),4.57(s,2H),4.49(s,2H),3.85(q,J=7.2Hz,2H),3.67-3.57(m,1H),1.35(d,J=6.9Hz,9H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-60.25(br s,1F),-118.04(br s,1F)。

[0632] 步骤B.1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,在1小时内向3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(170mg,178.59 μ mol)在DCM(5mL)中的溶液中添加BCl₃(1M的甲苯溶液,1.07mL,1.07mmol)。将反应混合物通过在0℃处添加饱和NaHCO₃水溶液(10mL)来淬灭,然后用DCM/MeOH(v/v,10/1,20mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(固定相:Boston Green ODS,5 μ m,150 $\times$ 30mm;流动相:水(0.2%FA)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内38%-68%B的A溶液,流速:25mL/min)纯化所得残余物,得到呈白色粉末的标题化合物(45mg,90.20 μ mol,51%收率)。MS(ESI):C₂₁H₁₉ClF₄N₆O₂的质量计算值为498.1;m/z实测值为499.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =14.94(br s,1H),8.44(d,J=8.1Hz,1H),7.92(d,J=11.4Hz,1H),7.69(s,1H),5.82(t,J=5.8Hz,1H),4.52(d,J=5.7Hz,2H),3.83(q,J=7.2Hz,2H),3.80-3.72(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,6H),1.32(t,J=7.2Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ =-59.28(br s,1F),-117.92(br s,1F)。

[0633] 实施例28:(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇。



[0635] 步骤A:3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。将3-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺(中间体8,160mg,0.41mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑(中间体15,124mg,0.45mmol)、XPhos Pd G3(35mg,0.04mmol)、碳酸铯(399mg,1.2mmol)在二氧杂环己烷/水(5:1)中的溶液用氩气吹扫,然后加热至80℃并持续1小时。将反应混合物冷却至室

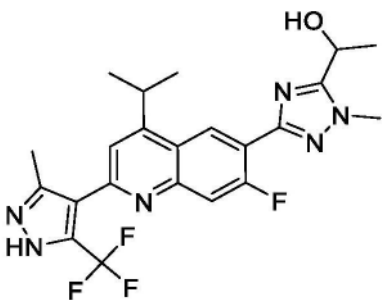
温,随后用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取(3x)有机层,并且将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,用庚烷中的0-60%乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化所得残余物,得到呈黄色固体的标题化合物(97mg,0.19mmol,47%收率)。MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2$ 的质量计算值为505.18;m/z实测值为506.3[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =10.44 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.86 (d, J=12.23Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 4.14-4.32 (m, 3H), 3.97 (br s, 3H), 3.75-3.92 (m, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.59-2.62 (m, 3H), 1.45 (d, J=6.85Hz, 6H)。

[0636] 步骤B: (3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇和3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛。在-78℃处向3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺在THF (1.9mL) 中的溶液中添加二异丁基氢化铝(1M的DCM溶液,0.58mL,0.58mmol),并在-78℃处搅拌10分钟。然后将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。用水(1mL)淬灭反应混合物,添加1N NaOH,并且将反应混合物再搅拌15分钟。用乙酸乙酯(3x)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将标题化合物(85mg)分离为(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇和(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛)的混合物,并且不经进一步纯化将其用于下一步骤。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$ 的质量计算值为446.15;m/z实测值为447.1[M+H]⁺。

[0637] 步骤C: (3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇。在0℃处,向来自步骤B的化合物(85mg,0.19mmol)在MeOH/DCM (4:1) 中的混合物的溶液中添加硼氢化钠(14mg,0.38mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌15分钟。用水和乙酸乙酯稀释反应混合物。用乙酸乙酯(3x)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。用反相色谱法(Phenomenex Gemini-NX, C18, 150x30mm, 5 μ m; 30mL/min; 缓冲液A: 20mM NH_4OH /水, 缓冲液B: MeCN; 梯度: 20%B持续2分钟,然后在12分钟内线性梯度至100%B)纯化粗料,得到呈白色固体的标题化合物(15mg,两步内20%收率)。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ 的质量计算值为448.16;m/z实测值为449.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =8.80 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.85 (d, J=12.23Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.83-3.90 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.43-1.46 (m, 6H)。

[0638] 实施例29: 1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇。

[0639]



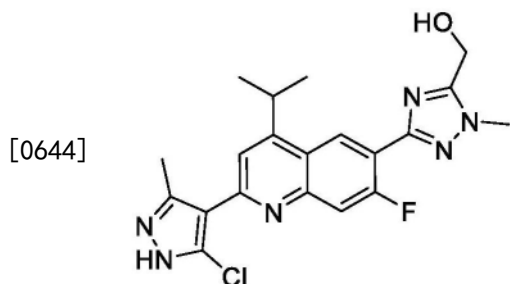
[0640] 步骤A: 3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。将3-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺(中间体8, 160mg, 0.41mmol)、5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(中间体4, 124mg, 0.45mmol)、XPhos Pd G3(35mg, 0.04mmol)、碳酸铯(399mg, 1.2mmol)在二氧杂环己烷/水(5:1)中的混合物用氩气吹扫,然后加热至80℃并持续1小时。将反应混合物冷却至室温,随后用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取(3x)有机层,并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。用快速柱色谱法(SiO₂,用庚烷中的0-60%乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化所得残余物,得到呈黄色固体的标题化合物(97mg, 0.19mmol, 47%收率)。MS (ESI): C₂₃H₂₃F₄N₇O₂的质量计算值为505.18; m/z实测值为506.3 [M+H]⁺。(400MHz, CDCl₃) δ = 10.44 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 12.23Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 4.14-4.32 (m, 3H), 3.97 (br s, 3H), 3.75-3.92 (m, 2H), 3.43 (br s, 2H), 2.59-2.62 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.85Hz, 6H)。

[0641] 步骤B: 1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-酮。将3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-N-甲氧基-N,1-二甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺(70mg, 0.14mmol)在THF中的溶液冷却至-78℃。将甲基溴化镁溶液(3M的乙醚溶液, 0.09mL, 0.28mmol)添加到反应混合物中,并将反应混合物在-78℃处搅拌15分钟,然后升温至室温。将反应混合物用饱和NH₄Cl淬灭,并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。获得呈黄色固体的标题化合物(64mg粗制物),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (ESI): C₂₂H₂₀F₄N₆O的质量计算值为460.16; m/z实测值为461.1 [M+H]⁺。

[0642] 步骤C: 1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇。向1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-酮(64mg, 0.14mmol)在MeOH/DCM(4:1)中的冷却(0℃)溶液中添加硼氢化钠(10.5mg, 0.28mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。纯化(Phenomenex Gemini-NX, C18, 150×30mm, 5μm; 30mL/min; 缓冲液A: 20mM NH₄OH/水, 缓冲液B: MeCN; 梯度: 20%B持续2分钟,然后在12分钟内线性梯度至100%B)得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 2步内32%收率)。MS (ESI): C₂₂H₂₂F₄N₆O的质量计算值为462.18; m/z实测值为463.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.77 (d, J = 7.83Hz, 1H), 7.80 (d, J = 11.74Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.07

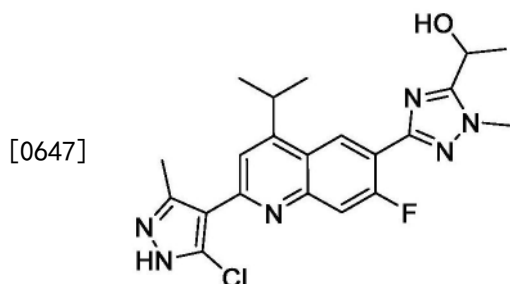
(q, J=6.52Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (td, J=6.66, 13.57Hz, 1H), 2.50-2.52 (m, 3H), 1.57 (d, J=6.36Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.36Hz, 6H)。

[0643] 实施例30: (3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 甲醇。



[0645] 以类似于实施例28步骤A-C的方式制备标题化合物,不同的是使用3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体3,187mg,0.78mmol)代替步骤A中的5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(中间体4)。MS (ESI): $C_{20}H_{20}ClFN_6O$ 的质量计算值为414.14; m/z 实测值为415.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13.23 (br s, 1H), 8.76 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.81 (d, J=11.74Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.71 (t, J=5.62Hz, 1H), 4.72 (d, J=5.87Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (td, J=6.97, 13.45Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.85Hz, 6H)。

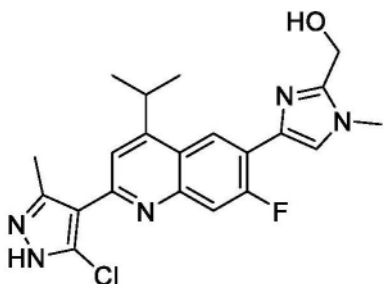
[0646] 实施例31: 1-(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 乙-1-醇。



[0648] 以类似于实施例29步骤A-C的方式制备标题化合物,不同的是使用3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体3,187mg,0.78mmol)代替步骤A中的5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(中间体4)。MS (ESI): $C_{21}H_{22}ClFN_6O$ 的质量计算值为428.15; m/z 实测值为429.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.73 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 5.07 (q, J=6.36Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.77 (td, J=6.85, 13.69Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.36Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.85Hz, 6H)。

[0649] 实施例32: (4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲醇。

[0650]

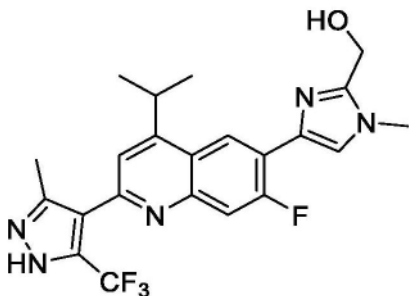


[0651] 步骤A: 4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯。将4-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(中间体9, 198mg, 0.547mmol)、3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体3, 239mg, 0.985mmol, 与脱硼化吡唑的*1:1混合物)、XPhos Pd G3 (46mg, 0.055mmol)、碳酸铯(535mg, 1.6mmol)在二氧杂环己烷/水(5:1)中的混合物用氩气吹扫, 并且加热至80℃并持续1小时。将反应混合物冷却至室温, 随后用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取(3x)有机层, 并且将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。将所得残余物附着到二氧化硅上, 并用快速柱色谱法(SiO_2 , 用庚烷中的0-100%乙酸乙酯的梯度洗脱), 得到呈黄色固体的标题化合物(108mg, 0.24mmol, 45%收率)。MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ 的质量计算值为441.14; m/z 实测值为442.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。(400MHz, CDCl_3) δ =8.89 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.65 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95-4.06 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.44-1.47 (m, 6H)。

[0652] 步骤B. 4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲醇。将4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(105mg, 0.238mmol)在THF(5.6mL)中的溶液冷却至0℃。将硼氢化钠(45mg, 1.19mmol)和氯化钙(16mg, 0.14mmol)添加到反应混合物中, 并将反应混合物加热至45℃并持续3小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭, 并用水和乙酸乙酯稀释。用乙酸乙酯萃取(3x)反应混合物, 并且将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。用制备型HPLC纯化残余物。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}$ 的质量计算值为413.14; m/z 实测值为414.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.75 (d, $J=8.31\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.76 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 2.52-2.56 (m, 3H), 1.40 (d, $J=6.85\text{Hz}$, 6H)。

[0653] 实施例33: 4-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲醇。

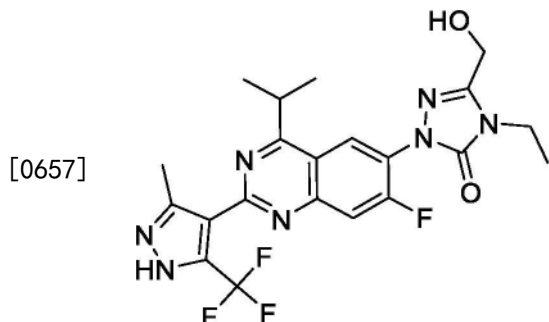
[0654]



[0655] 以类似于实施例32步骤A-B的方式制备标题化合物, 不同的是使用5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(中间体7)代替步骤A中的3-氯-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体3)。MS

(ESI): $C_{22}H_{21}F_4N_5O$ 的质量计算值为 447.17; m/z 实测值为 448.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.83 (d, J = 8.31Hz, 1H), 7.75 (d, J = 12.72Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.42-1.47 (m, 6H)。

[0656] 实施例34: 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

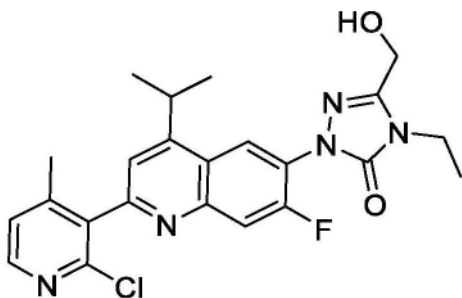


[0658] 步骤A: 5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。将6-溴-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉(中间体17, 80mg, 0.19mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体1, 53.7mg, 0.23mmol)、碘化铜(I) (18.3mg, 0.10mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(18 μ L, 0.12mmol)和磷酸三钾(73.3mg, 0.35mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1.5mL)中的混合物在110℃处加热过夜。将反应混合物在乙酸乙酯和 H_2O 之间分配。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2 , 4G, 0-60%庚烷/EA)纯化, 得到呈绿色/黄色油状物的标题化合物(50mg, 46%收率)。MS (ESI): $C_{28}H_{27}F_4N_7O_2$ 的质量计算值为 569.22; m/z 实测值为 570.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 10.71-11.09 (m, 1H), 8.36 (d, J = 7.83Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.25Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.80-3.96 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.36-1.48 (m, 10H)。

[0659] 步骤B: 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。在-78℃处, 向5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(52mg, 0.09mmol)在DCM中的溶液中添加三氯化硼(1M的DCM溶液, 0.46mL, 0.46mmol)。将反应混合物搅拌1小时, 然后通过滴加MeOH, 然后添加水来小心淬灭。将有机物用DCM萃取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过反相色谱法(Phenomenex Gemini-NX, C18, 150 $\times$ 30mm, 5 μ m; 30mL/min; 缓冲液A: 20mM NH_4OH /水, 缓冲液B: MeCN; 梯度: 20%B持续2分钟, 然后在10分钟内线性梯度至100%B)纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(15mg, 0.031mmol, 34%收率)。MS (ESI): $C_{21}H_{21}F_4N_7O_2$ 的质量计算值为 479.17; m/z 实测值为 480.1 $[M+H]^+$ 。(400MHz, $CDCl_3$) δ = 10.01-10.16 (m, 1H), 8.39 (d, J = 7.83Hz, 1H), 7.76 (d, J = 11.25Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.36Hz, 2H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.09 (t, J = 6.11Hz, 1H), 1.43-1.49 (m, 9H)。

[0660] 实施例35: 1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹唑啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0661]

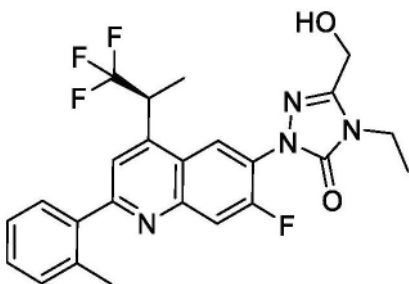


[0662] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。向3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体2,100mg,219.8 μ mol)、2-氯-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(中间体18,52.9mg,208.8 μ mol)和Pd(dppf)Cl₂(35.9mg,43.96 μ mol)在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中的混合物添加2MNa₂CO₃水溶液(0.22mL,0.44mmol,2当量)。将反应混合物在N₂下在100℃处搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化粗制物,得到呈浅棕色树胶的标题化合物(91.7mg,168 μ mol,76%收率)。MS(ESI):C₃₀H₂₉ClFN₅O₂的质量计算值为545.2;m/z实测值为546.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.35(d,J=5.0Hz,1H),7.93(d,J=11.3Hz,1H),7.45-7.32(m,6H),7.24(d,J=5.0Hz,1H),4.66(s,2H),4.57(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.76(td,J=6.6,13.6Hz,1H),2.20(s,3H),1.44(d,J=6.8Hz,6H),1.43-1.38(m,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-117.85(1F)ppm。

[0663] 步骤B.1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在-78℃处,将BCl₃(1M的甲苯溶液,1.01mL,1.01mmol,5.0当量)添加到3-((苄氧基)甲基)-1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(110mg,201.5 μ mol,1.0当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃用MeOH(2mL)淬灭,并在-78℃处搅拌0.5小时。将饱和NaHCO₃水溶液(20mL)添加到反应混合物中,并用DCM(20mL $\times$ 2)萃取反应混合物。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型反相HPLC(固定相:Phenomenex Gemini NX-C18,3 μ m,75 $\times$ 30mm;流动相:水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)(A)-MeCN(B),梯度洗脱:在7分钟内32%-62%B的A溶液,流速:25mL/min)纯化粗产物,得到呈白色粉末的标题化合物(60.0mg,131.9 μ mol,75.3%收率)。MS(ESI):C₂₃H₂₃ClFN₅O₂的质量计算值为455.9;m/z实测值为456.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.35(d,J=5.0Hz,1H),7.93(d,J=11.3Hz,1H),7.37(s,1H),7.24(d,J=5.0Hz,1H),4.71(d,J=6.0Hz,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.76(spt,J=6.8Hz,1H),2.54(br t,J=5.9Hz,1H),2.19(s,3H),1.49-1.45(m,3H),1.44(d,J=6.8Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-117.91(1F)ppm。

[0664] 实施例36:(S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0665]



[0666] 步骤A.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2-羟基-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。向6-溴-7-氟-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-2-醇(中间体19,140mg,344.78 μ mol,1当量)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体1,120.64mg,517.17 μ mol,1.5当量)、Cs₂CO₃(359.5mg,1.10mmol,3.2当量)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(137.3mg,965.39 μ mol,2.8当量)在二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中添加CuI(131.3mg,689.6 μ mol,2当量)。将反应混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且在N₂气氛下在110℃处搅拌16小时。过滤反应混合物,并将滤液减压浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-10%MeOH的DCM溶液)纯化残余物,得到呈浅棕色树胶的标题化合物(165mg,305.2 μ mol,88.52%收率)。MS(ESI):C₂₄H₂₂F₄N₄O₃的质量计算值为490.16;m/z实测值为491.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =12.07(br s,1H),9.34(br s,1H),7.90(d,J=7.3Hz,1H),7.39-7.36(m,5H),6.85(s,1H),4.63(s,2H),4.53(s,2H),4.00(td,J=7.7,15.6Hz,1H),3.88(q,J=7.2Hz,2H),1.59(br s,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-69.75(3F),-114.30(1F) ppm。

[0667] 步骤B.3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在室温处,将POCl₃(998.30mg,6.51mmol,22当量)缓慢添加到3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2-羟基-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(160mg,295.94 μ mol,90.7%纯度,1当量)在甲苯(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在95℃处搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将所得残余物用乙酸乙酯(10mL)稀释,然后用饱和NaHCO₃水溶液(3mL)碱化。用乙酸乙酯(30mL $\times$ 2)萃取反应混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-10%MeOH的DCM溶液)纯化粗产物,得到呈浅棕色树胶的标题化合物(115mg,205.94 μ mol,69%收率)。MS(ESI):C₂₄H₂₁ClF₄N₄O₂的质量计算值为508.13;m/z实测值为509.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ =8.25(d,J=7.5Hz,1H),7.88(d,J=11.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.42-7.34(m,5H),4.65(s,2H),4.56(s,2H),4.27(td,J=7.6,15.2Hz,1H),3.90(q,J=7.2Hz,2H),1.65(d,J=7.3Hz,3H),1.40(t,J=7.2Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ =-69.77(3F),-114.57(1F) ppm。

[0668] 步骤C.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将3-((苄氧基)甲基)-1-(2-氯-7-氟-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(110mg,196.98 μ mol,91.13%纯度,1当量)、邻甲苯基硼酸(80.34mg,590.9 μ mol,3当量)、Pd(118)(12.84mg,19.7 μ mol,0.1当量)和K₂CO₃(81.7mg,590.9 μ mol,3当量)在二氧杂环己烷/H₂O(v/v,5/1,2.5mL)中的混合物用N₂鼓泡5分钟。将反应混合物在90℃处搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化所得

残余物,得到标题化合物(100mg,177.12 μ mol,89.9%收率)。MS (ESI): $C_{31}H_{28}F_4N_4O_2$ 的质量计算值为564.21;m/z实测值为565.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) d=8.28 (d,J=7.5Hz,1H),8.00 (d,J=11.5Hz,1H),7.66 (s,1H),7.58-7.52 (m,1H),7.43-7.33 (m,8H),4.66 (s,2H),4.57 (s,2H),4.35 (td,J=7.8,15.4Hz,1H),3.92 (q,J=7.3Hz,2H),2.43 (s,3H),1.67 (d,J=7.0Hz,3H),1.41 (t,J=7.2Hz,3H);¹⁹F NMR (376MHz,CDCl₃) d=-69.83 (3F),-117.28 (1F) ppm。

[0669] 步骤D.4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下在-78℃处,将BCl₃(0.89mL,885.6 μ mol,1M的甲苯溶液)添加到3-(苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(100mg,177.12 μ mol)在DCM(10mL)中的溶液中。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物在-78℃用MeOH(2mL)淬灭,并在-78℃处搅拌0.5小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(9mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法(SiO₂,梯度洗脱:0-50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化残余物,得到标题化合物(83mg,174.9 μ mol,98.8%收率)。MS (ESI): $C_{24}H_{22}F_4N_4O_2$ 的质量计算值为474.17;m/z实测值为475.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) d=8.29 (d,J=7.8Hz,1H),8.01 (d,J=11.3Hz,1H),7.66 (s,1H),7.57-7.52 (m,1H),7.54 (d,J=7.3Hz,1H),7.42-7.34 (m,3H),4.73 (d,J=6.0Hz,2H),4.35 (td,J=7.5,15.4Hz,1H),3.96 (q,J=7.0Hz,2H),2.43 (s,3H),2.23-2.15 (m,1H),1.67 (d,J=7.0Hz,3H),1.47 (t,J=7.3Hz,3H);¹⁹F NMR (376MHz,CDCl₃) d=-69.84 (3F),-117.37 (1F) ppm。

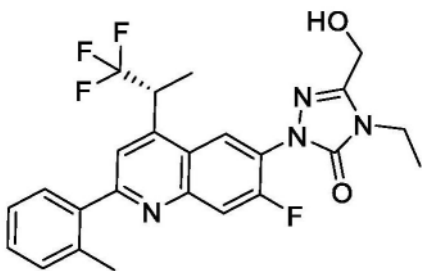
[0670] 步骤E.(S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(83mg,174.94 μ mol)通过手性SFC分离:(色谱柱:Cellulose 2 150×4.6mm内径,5 μ m;流动相:CO₂(A)-MeOH(0.05%DEA)(B);梯度:在5分钟内从5%B至40%B,然后从40%B至5%B持续0.5分钟;将5%B保持1.5分钟;柱温:35℃;ABPR:1500psi),得到两种标题化合物。

[0671] 第一洗脱化合物(24.4mg,50.51 μ mol,28.87%收率,纯度98.22%)呈白色固体。MS (ESI): $C_{24}H_{22}F_4N_4O_2$ 的质量计算值为474.17;m/z实测值为475.2[M+H]⁺。

[0672] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) d=8.29 (d,J=7.5Hz,1H),8.00 (d,J=11.3Hz,1H),7.66 (s,1H),7.57-7.52 (m,1H),7.41-7.33 (m,3H),4.73 (s,2H),4.35 (td,J=8.0,15.7Hz,1H),3.96 (q,J=7.3Hz,2H),2.43 (s,3H),1.67 (d,J=7.0Hz,3H),1.47 (t,J=7.3Hz,3H);¹⁹F NMR (376MHz,CDCl₃) d=-69.85 (3F),-117.42 (1F) ppm。

[0673] 实施例37:(R*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

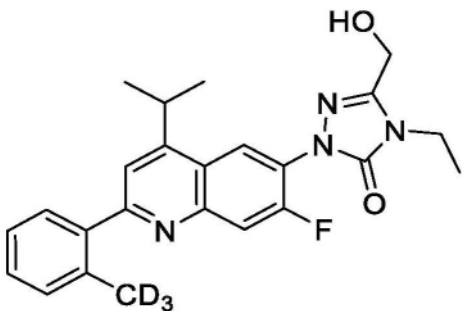
[0674]



[0675] 来自实施例37的第二洗脱化合物 (23.0mg, 47.77 μ mol, 27.30% 收率, 98.54% 纯度) 呈白色固体。MS (ESI): $C_{24}H_{22}F_4N_4O_2$ 的质量计算值为474.17; m/z 实测值为475.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ =8.29 (d, J =7.5Hz, 1H), 8.00 (d, J =11.3Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.35 (td, J =7.7, 15.7Hz, 1H), 3.96 (q, J =7.1Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (d, J =7.0Hz, 3H), 1.47 (t, J =7.3Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ =-69.85 (3F), -117.42 (1F) ppm。

[0676] 实施例38: 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲基- d_3 -苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0677]



[0678] 以类似于实施例1步骤A-B的方式制备标题化合物, 不同的是使用4,4,5,5-四甲基-2-(邻甲基- d_3 -苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷(中间体14, 194.4mg, 880 μ mol) 代替步骤A中的(2-甲氧基苯基)硼酸。MS (ESI): $C_{24}H_{22}D_3FN_4O_2$ 的质量计算值为423.2; m/z 实测值为424.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ =8.35 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.95 (br d, J =10.8Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 4.72 (d, J =6.2Hz, 2H), 3.96 (q, J =7.2Hz, 2H), 3.82-3.67 (m, 1H), 2.23 (br t, J =6.2Hz, 1H), 1.48-1.42 (m, 9H); ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ =-119.03 (1F) ppm。

[0679] 实施例39: 4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0680]



[0681] 步骤A. 3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2,4-二羟基喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在 N_2 下, 向6-溴-7-氟喹啉-2,4-二醇(中间体20, 1g, 3.41mmol) 和3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体1, 2.39g, 10.23mmol) 在二氧杂环己烷(15mL) 中的混合物中添加 CS_2CO_3 (2.00g, 6.14mmol)、KI (566.11mg, 3.41mmol) 和 (1R,2R)-

N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(388.07mg,2.73mmol),然后添加CuI(649.5mg,3.41mmol)。将反应混合物加热至110℃并搅拌16小时。将反应混合物倾注到水(50mL)中,并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将有机相真空浓缩,得到呈黑褐色固体的标题化合物(4g,粗制物)。MS (ESI): $C_{21}H_{19}FN_4O_4$ 的质量计算值为410.1;m/z实测值为411.4[M+H]⁺。

[0682] 步骤B.3-((苄氧基)甲基)-1-(2,4-二氯-7-氟喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。将3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-2,4-二羟基喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(4g,9.75mmol)在POCl₃(51.15g,333.6mmol,31mL)中的混合物在110℃处搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将所得残余物倾注到饱和NaHCO₃(100mL)中,并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(75mL×2)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=30/1至10/1至3/1)纯化残余物,得到呈黑褐色油状物的标题化合物(540mg,1.05mmol,11%收率)。MS (ESI): $C_{21}H_{17}Cl_2FN_4O_2$ 的质量计算值为446.1;m/z实测值为447.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ=8.45(d,J=7.7Hz,1H),7.85(d,J=10.9Hz,1H),7.54(s,1H),7.41-7.31(m,5H),4.64(s,2H),4.55(s,2H),3.89(q,J=7.2Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。

[0683] 步骤C.3-((苄氧基)甲基)-1-(4-氯-7-氟-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下,向3-((苄氧基)甲基)-1-(2,4-二氯-7-氟喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(195mg,435.96μmol)、邻甲苯基硼酸(118.54mg,871.9μmol)、Na₂CO₃(115.5mg,1.09mmol)在二氧杂环己烷(3mL)和H₂O(0.3mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(31.9mg,43.6μmol)。将反应混合物在N₂气氛下在80℃处搅拌15小时。将反应混合物倾注到水(10mL)中,并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL×2)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物(215mg,403.6μmol,93%收率)。MS (ESI): $C_{21}H_{17}Cl_2FN_4O_2$ 的质量计算值为446.1;m/z实测值为447.3[M+H]⁺。

[0684] 步骤D.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。在N₂下,向3-((苄氧基)甲基)-1-(4-氯-7-氟-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(65mg,129.2μmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(108.6mg,646.2μmol)、Na₂CO₃(95.9mg,904.6μmol)在二氧杂环己烷(1mL)和H₂O(0.2mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl₂(18.9mg,25.9μmol)。将反应混合物在N₂气氛下在80℃处搅拌3小时。将反应混合物倾注到水(10mL)中,并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL×2)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化残余物,得到呈无色油状物的标题化合物(36mg,70.7μmol,55%收率)。MS (ESI): $C_{31}H_{29}FN_4O_2$ 的质量计算值为508.2;m/z实测值为509.4[M+H]⁺。

[0685] 步骤E.4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。向3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(35mg,68.8μmol)在DCM(1mL)的溶液中添加BCl₃(1M,206.5μL)。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物倾注到水(5mL)中,并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(8mL×2)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(方法A)纯化残余物,得到呈白色固体的标题

化合物 (19.58mg, 45.4 μ mol, 66% 收率)。MS (ESI): $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 的质量计算值为 418.2; m/z 实测值为 419.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.31 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.5Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 5.54 (t, J = 1.5Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0686] 生物学数据

[0687] 使用以下测定评估实施例1-39的化合物的DHODH抑制活性。半最大有效浓度值 (IC_{50}) 汇总于表2中。

[0688] 生物测定

[0689] 体外测定: DHODH酶测定

[0690] 为检测DHODH酶活性, 在测定中加入二氯苯酚 (DCIP) 作为最终的电子受体。DCIP可由FMN通过推测地结合到泛醌口袋而接受来自测定中生成的还原辅酶Q或来自二氢乳酸酯 (DH0) 的电子。DCIP溶液是蓝色的, 强吸光度为约600nm, 但在还原时变成无色 (J. Biol. Chem. (1986) 261, 11386)。测定缓冲液含有50nM HEPES (pH7.5)、150mM NaCl、0.5mM EDTA和0.1% Triton X-100的MilliQ水溶液。由20mM DH0、5mM CoQ₆和1mM DCIP组成的底物在测定缓冲液中引发反应。通过用强效DHODH抑制剂brequinar淬灭反应, 以终点模式运行测定。使用BMG Phera Star读板分光光度计获得吸光度测量值。纯化的人DHODH购自Proteros (目录号PR-0044)。化学品购自Sigma-Aldrich、Teknova和Avanti Polar Lipids。使用Labcyte Echo和Formulatrix Tempest进行液体处理。

[0691] 体外测定: MOLM-13细胞测定

[0692] MOLM-13细胞获自DSMZ, 并维持在补加有10%热灭活胎牛血清 (FBS; Invitrogen, 目录号16140) 的RPMI 1640+Glutamax+25mM HEPES (Invitrogen, 目录号72400) 中。在测定设置前一天, 将细胞沉淀, 重悬于新鲜培养基中, 计数, 并将细胞以 0.4×10^6 个细胞/mL接种于T150烧瓶中。在测定当天, 将细胞沉淀, 重悬于新鲜培养基中, 计数, 并以5,000个细胞/孔接种于白色不透明96孔经组织培养物处理的微板 (Perkin Elmer, 目录号6005680) 中。在接种后立即将细胞在37 $^{\circ}C$ 、5%CO₂的条件下暴露于不同浓度的受试化合物72小时。根据制造商的说明书, 使用CellTiter-Glo测定 (Promega), 在Perkin Elmer Envision 2104多标记读板仪上获取细胞活力。

[0693] 表2.

[0694]

实施例编号	DHODH酶测定 IC_{50} (nM)	MOLM-13细胞测定 IC_{50} (nM)
1	3.3	2.6
2	0.49	1.7
3	0.58	0.7
4	1.7	8.4
5	332	>100
6	1083	>100
7	1.5	4
8	4.8	9.1
9	0.6	0.5
10	1.9	2.2

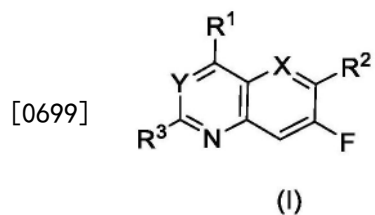
11	32	30
12	2.3	5
13	270	>100
14	120	100
15	13	20
16	9.4	>30
17	230	40
18	2280	>100
19	12	>100
20	730	>100
21	4.6	5
22	3.9	>100
23	14	9
24	33	>100
25	11	6
26	13	7
27	0.7	6
28	3	2
29	1	0.36
30	1.2	2
31	1.6	0.83
32	1.2	3
33	2.0	1
34	5.2	4
35	4.7	4
36	0.32	0.4
37	5.3	1
38	1.7	NT
39	0.24	0.2

[0695] NT是指未测试

[0696] 枚举的实施方案

[0697] 下面示出了本发明的示例性编号实施方案。

[0698] 1. 一种化合物, 所述化合物具有式 (I) 的结构:



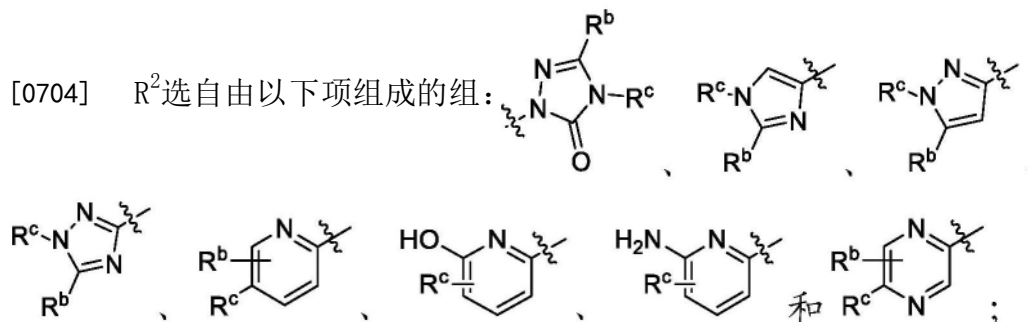
[0700] 其中

[0701] X为CH或任选的N;

[0702] Y为CH或N;

[0703] R^1 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{1-6} 卤代烷基;被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基;独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{3-6} 环烷基:卤代基、OH、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;氧杂环丁烷基;四氢呋喃基;以及四氢吡喃基;

[0704] R^2 选自由以下项组成的组:



[0705] 其中

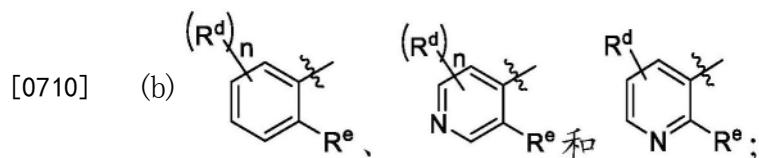
[0706] R^b 为被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、卤代基、CN、 OC_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 卤代烷基和 OC_{3-6} 环烷基;

[0707] R^c 选自由以下项组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和四氢-2H-吡喃基;并且

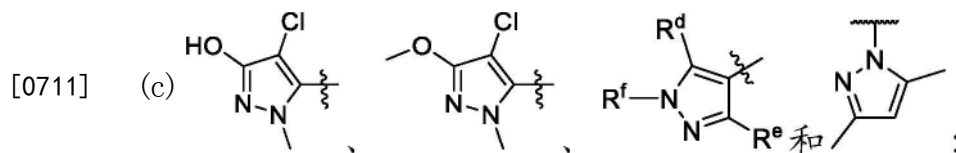
[0708] R^3 选自由以下项组成的组:

[0709] (a) O-(C_{1-6} 烷基)、N(C_{1-6} 烷基)₂、哌啶基、被 CH_3 取代的哌啶基、O- C_{3-6} 环烷基和N- C_{3-6} 环烷基;

[0710] (b)



[0711] (c)



[0712] 其中

[0713] R^d 独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;N(CH_3)₂;OH;CN和 OC_{1-6} 烷基;

[0714] R^e 选自由以下项组成的组:卤代基; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;OH; OC_{1-6} 烷基;以及 C_{3-6} 环烷基;

[0715] R^f 选自由以下项组成的组:H; C_{1-6} 烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 烷基:OH、 OCH_3 、 SCH_3 和 OCF_3 ; C_{1-6} 卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的 C_{1-6} 卤代烷基:OH和 OCH_3 ;并且

[0716] n为1或2;

[0717] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0718] 2. 根据实施方案1所述的化合物, 其中X为CH; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

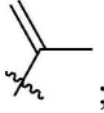
[0719] 3. 根据实施方案1或2所述的化合物, 其中Y为CH; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0720] 4. 根据实施方案1或2所述的化合物, 其中Y为N; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

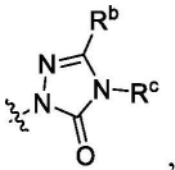
[0721] 5. 根据实施方案1至4中任一项所述的化合物, 其中R¹为C₁₋₄烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₄烷基; C₂₋₆烯基; C₁₋₄卤代烷基; 被OH或OCH₃取代的C₁₋₄卤代烷基; C₃₋₆环烷基; 独立地被一个、两个、三个或四个各自独立地选自由以下项组成的组的成员取代的C₃₋₆环烷基: 卤代基、OH、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0722] 6. 根据实施方案1至4中任一项所述的化合物, 其中R¹为CH(CH₃)₂; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0723] 7. 根据实施方案1至4中任一项所述的化合物, 其中R¹为CH(CH₃)(CF₃); 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

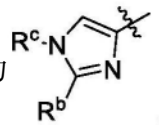
[0724] 8. 根据实施方案1至4中任一项所述的化合物, 其中R¹为 ; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0725] 9. 根据实施方案1至4中任一项所述的化合物, 其中R¹为环丙基、环丁基、环戊基或环己基; 各自独立地被一个、两个、三个或四个选自由以下项组成的组的成员取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基: 卤代基、OH、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基; 氧杂环丁烷基; 四氢呋喃基; 以及四氢吡喃基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

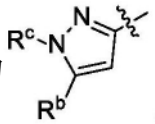
[0726] 10. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为 , 其中

[0727] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基; 并且

[0728] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

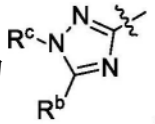
[0729] 11. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为 , 其中

[0730] R^b为被OH取代的C₁₋₄烷基; 并且R^c为C₁₋₄烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0731] 12. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

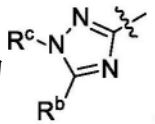
[0732] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基; 并且

[0733] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

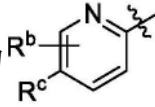
[0734] 13. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

[0735] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基; 并且

[0736] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

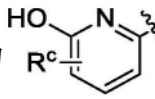
[0737] 14. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

[0738] R^b为被OH取代的C₁₋₄烷基; 并且R^c为C₁₋₄烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

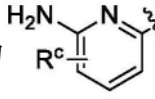
[0739] 15. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

[0740] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基; 并且

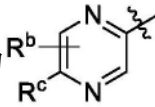
[0741] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0742] 16. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

[0743] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0744] 17. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

[0745] R^c为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基; 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

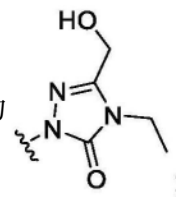
[0746] 18. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物, 其中R²为  , 其中

[0747] R^b为被OH、卤代基、CN、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄卤代烷基或OC₃₋₆环烷基取代的C₁₋₄烷基; 并

且

[0748] R^c 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0749] 19. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物，其中 R^2 为

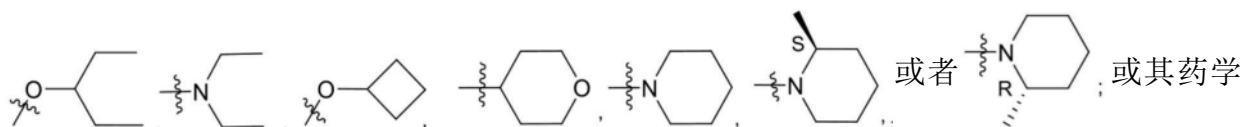


或其药学上

可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

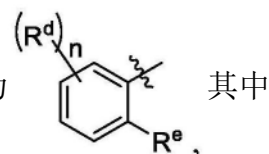
[0750] 20. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为O- (C_{1-4} 烷基)、N (C_{1-4} 烷基)₂、哌啶基、被 CH_3 取代的哌啶基、O- C_{3-6} 环烷基或N- C_{3-6} 环烷基；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0751] 21. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为



上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0752] 22. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为



其中

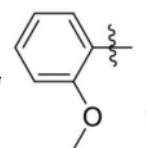
[0753] R^d 独立地选自由以下项组成的组：H；卤代基； C_{1-4} 烷基；被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基；被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基；CN；以及 OC_{1-4} 烷基；

[0754] R^e 为卤代基； C_{1-4} 烷基；被OH、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基；或者被OH或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基；并且

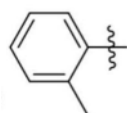
[0755] n 为1或2；

[0756] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0757] 23. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为



或者

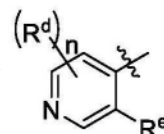


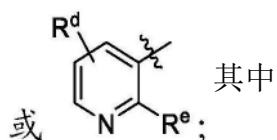
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-

；

氧化物。

[0758] 24. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为

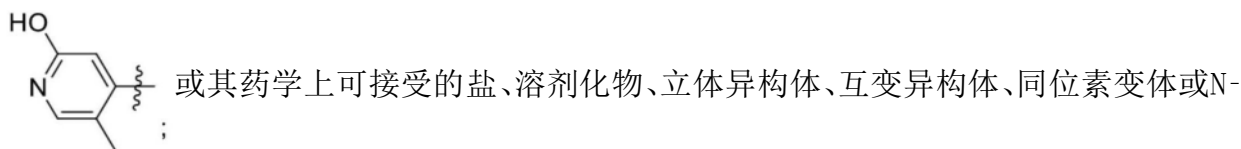
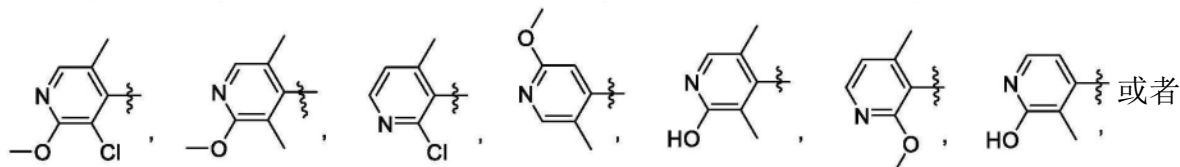




[0759] R^d 独立地选自自由以下项组成的组： CH_3 、 OCH_3 和 OH ； R^e 为卤代基、 CH_3 或 OCH_3 ；并且 n 为1或2；

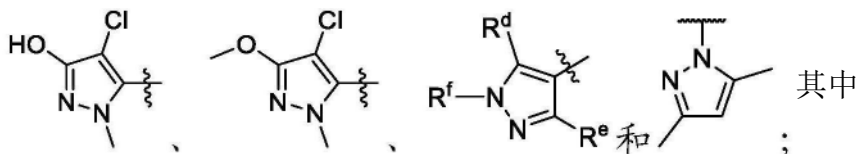
[0760] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0761] 25. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为



氧化物。

[0762] 26. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 选自自由以下项组成的组：

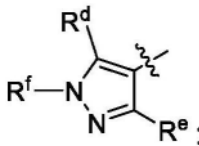


[0763] R^d 为H；卤代基； C_{1-4} 烷基；被 OH 、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基；被 OH 或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基；或者 OC_{1-4} 烷基；

[0764] R^e 为卤代基； C_{1-4} 烷基；被 OH 、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基； C_{3-6} 环烷基；或者被 OH 或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基；并且

[0765] R^f 为H； C_{1-4} 烷基；被 OH 、 OCH_3 、 SCH_3 或 OCF_3 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基；或者被 OH 或 OCH_3 取代的 C_{1-4} 卤代烷基；

[0766] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0767] 27. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为  其中

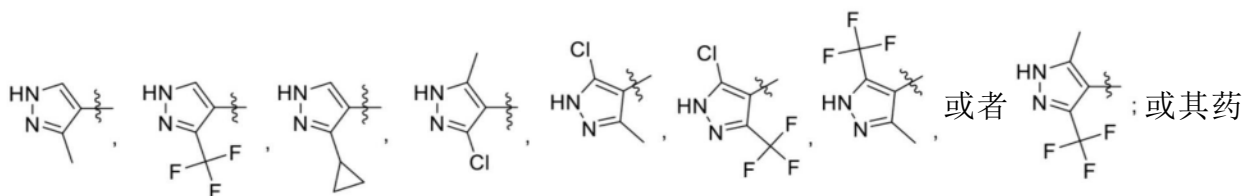
[0768] R^d 为H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0769] R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基；并且

[0770] R^f 为H；

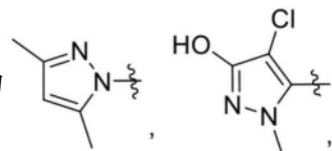
[0771] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0772] 28. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物，其中 R^3 为

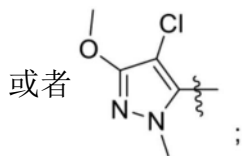


学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0773] 29. 根据实施方案1至19中任一项所述的化合物, 其中R³为

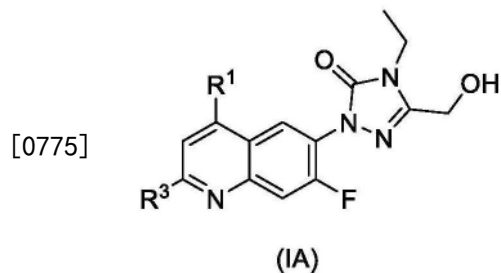


或者 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体



或N-氧化物。

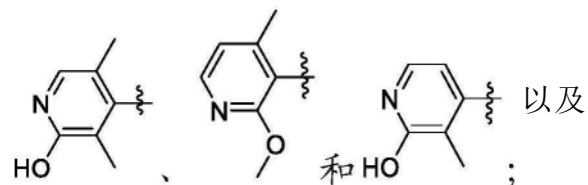
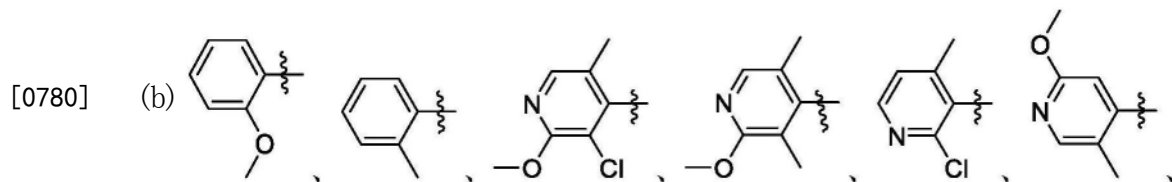
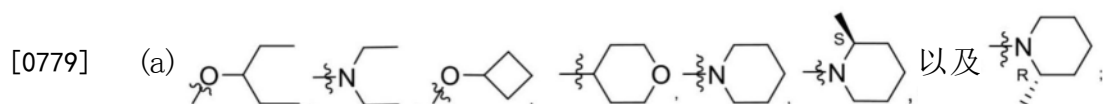
[0774] 30. 根据实施方案1所述的化合物,所述化合物具有式(IA)的结构:

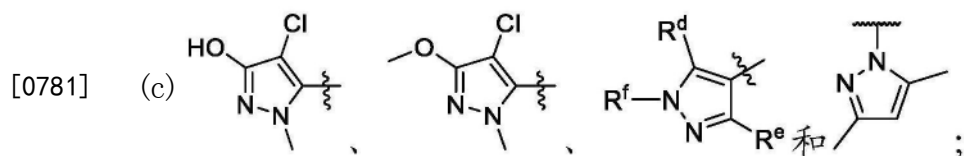


[0776] 其中

[0777] R¹选自自由以下项组成的组:C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和; 并且

[0778] R^3 选自由以下项组成的组:





[0782] 其中

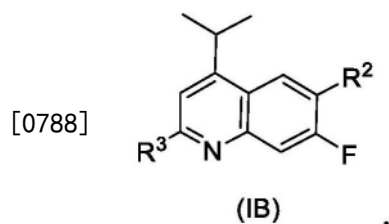
[0783] R^d 为 H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0784] R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基；并且

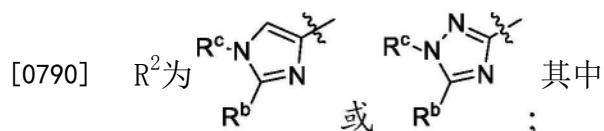
[0785] R^f 为 H；

[0786] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或 N-氧化物。

[0787] 31. 根据实施方案 1 所述的化合物，所述化合物具有式 (IB) 的结构：

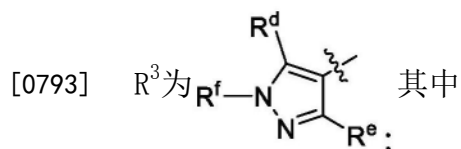


[0789] 其中



[0791] R^b 为被 OH 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0792] 并且 R^c 为 C_{1-4} 烷基；



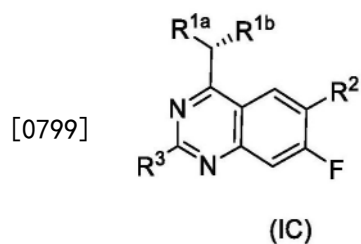
[0794] R^d 为 H、Cl、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0795] R^e 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或环丙基；并且

[0796] R^f 为 H；

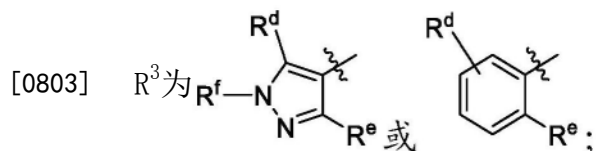
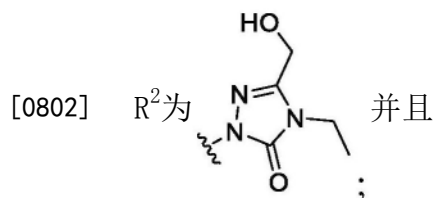
[0797] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或 N-氧化物。

[0798] 32. 根据实施方案 1 所述的化合物，所述化合物具有式 (IC) 的结构：



[0800] R^{1a} 为 CH_3 ；

[0801] R^{1b} 为 CH_3 ；



[0804] 其中

[0805] R^d 选自由以下项组成的组:H、卤代基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0806] R^e 选自由以下项组成的组:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和环丙基;并且

[0807] R^f 为H;

[0808] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0809] 33. 根据实施方案30所述的化合物,其中 R^1 为 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CF_3)$ 或 。

[0810] 34. 根据实施方案31所述的化合物,其中 R^c 为 CH_3 。

[0811] 35. 根据实施方案32所述的化合物,其中 R^e 为 C_{1-4} 烷基。

[0812] 36. 一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组:

[0813] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0814] 1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0815] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0816] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0817] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0818] 1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0819] 1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0820] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0821] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0822] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

- [0823] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0824] 1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0825] 1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0826] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0827] 1-(2-(3-环丙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0828] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0829] (S)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0830] (R)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0831] 4-乙基-2-(7-氟-2-(2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0832] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0833] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物;
- [0834] 4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0835] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0836] 4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0837] 2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0838] 2-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0839] 1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0840] (3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;
- [0841] 1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;
- [0842] (3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,

2,4-三唑-5-基) 甲醇;

[0843] 1-(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 乙-1-醇;

[0844] (4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲醇;

[0845] (4-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲醇;

[0846] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0847] 1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0848] (S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基) 喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0849] (R*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基) 喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0850] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲基-d3-苯基) 喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;以及

[0851] 4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基) 喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0852] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。

[0853] 37. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:(A) 有效量的根据实施方案1至35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物;和(B) 至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0854] 38. 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的根据实施方案36所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物;和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0855] 39. 一种治疗患有或被诊断为患有疾病、障碍或医学病症的受试者的方法,所述方法包括通过向所述受试者施用有效量的至少一种根据实施方案1至35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物来抑制或改变所述受试者体内的二氢乳清酸加氧酶活性。

[0856] 40. 根据实施方案39所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症选自由以下项组成的组:炎性障碍和自身免疫性障碍。

[0857] 41. 根据实施方案39所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症为癌症。

[0858] 42. 根据实施方案39所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症选自由以下项组成的组:淋巴瘤、白血病、癌和肉瘤。

[0859] 43. 根据实施方案39所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症选自由以下项组成的组:急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、(急性) T细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性单核细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、双表

型B骨髓单核细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性粒单核细胞白血病、大颗粒淋巴细胞白血病、浆细胞白血病以及能够发展成急性骨髓性白血病的骨髓增生异常综合征。

[0860] 44. 根据实施方案39所述的方法,其中所述障碍、疾病或医学病症为急性骨髓性白血病。

[0861] 45. 根据实施方案39至44中任一项所述的方法,其中所述至少一种化合物包括选自以下项组成的组的化合物:

[0862] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0863] 1-(2-(3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0864] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0865] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0866] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(戊烷-3-基氧基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0867] 1-(2-环丁氧基-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0868] 1-(2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0869] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0870] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0871] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0872] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

[0873] 1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0874] 1-(2-(二乙基氨基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0875] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(哌啶-1-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0876] 1-(2-(3-环丙基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0877] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

- [0878] (S)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0879] (R)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0880] 4-乙基-2-(7-氟-2-(2-羟基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0881] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0882] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)喹啉-1-氧化物;
- [0883] 4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0884] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0885] 4-乙基-1-(7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0886] 2-(2-(4-氯-3-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0887] 2-(2-(4-氯-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0888] 1-(2-(5-氯-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0889] (3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;
- [0890] 1-(3-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;
- [0891] (3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲醇;
- [0892] 1-(3-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙-1-醇;
- [0893] (4-(2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;
- [0894] (4-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;
- [0895] 4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮;
- [0896] 1-(2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-4-乙基-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;
- [0897] (S*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-

(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0898] (R*)-4-乙基-1-(7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0899] 4-乙基-1-(7-氟-4-异丙基-2-(邻甲基-d3-苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;以及

[0900] 4-乙基-1-(7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)喹啉-6-基)-3-(羟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮;

[0901] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、同位素变体或N-氧化物。