



(10) 授权公告号 CN 115867346 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 14

(21) 申请号 202180048117.5

(22) 申请日 2021.06.02

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115867346 A

(43) 申请公布日 2023.03.28

(30) 优先权数据

63/033,724 2020.06.02 US

63/033,728 2020.06.02 US

63/033,729 2020.06.02 US

63/136,577 2021.01.12 US

63/136,587 2021.01.12 US

63/136,593 2021.01.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/035509 2021.06.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/247748 EN 2021.12.09

(73) 专利权人 GB005股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 克雷格·艾伦·科伯恩

丹格·维杰·库马尔

丹尼尔·约翰·布扎德

尼迪·阿罗拉

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4747 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107108583 A, 2017.08.29

US 2015005279 A1, 2015.01.01

Scott H. Watterson. Discovery of Branebrutinib (BMS-986195): A Strategy for Identifying a Highly Potent and Selective Covalent Inhibitor Providing Rapid in Vivo Inactivation of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK). Journal of Medicinal Chemistry. 2019, 第62卷 (第7期), 3228-3250.

审查员 马宇

权利要求书4页 说明书174页

(54) 发明名称

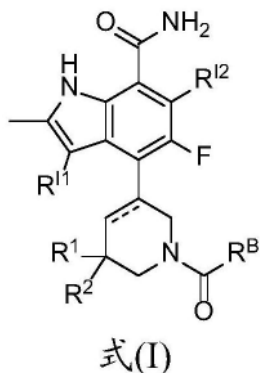
激酶抑制剂

(57) 摘要

本文公开了作为蛋白激酶抑制剂,特别是布
鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的1H-吡啶-7-甲酰
胺衍生物、包含它们的药物组合物、用于制备它

们的方法以及此类蛋白激酶抑制剂用于治疗或
预防与激酶功能相关的疾病、障碍和病症的用
途。具体地,本发明涉及选择性BTK抑制剂。

1. 一种具有式(I)的结构的化合物:



或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体,其中:

---表示单键;

R¹为-H;

R²为-H;

R¹¹为-Cl、-F或-CN;

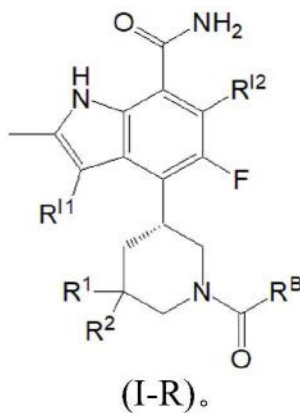
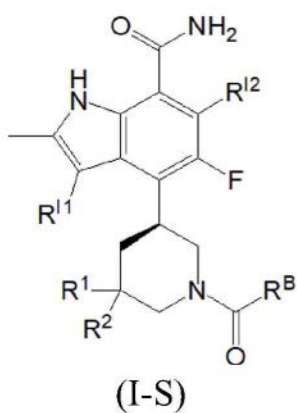
R¹²为-F;并且

R^B为-CH=CH₂、-C≡CH或-C≡C-CH₃。

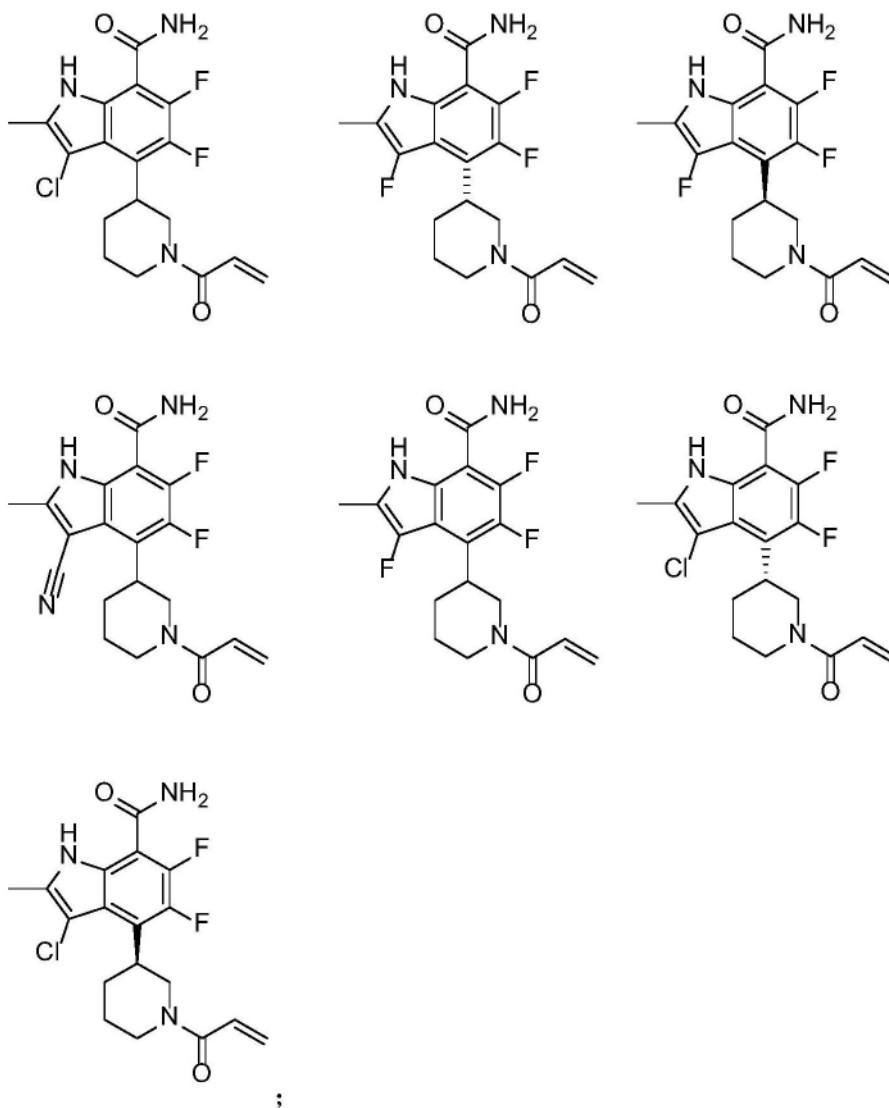
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R^B为-CH=CH₂。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹¹为-Cl。

4. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式(I-S)或(I-R)的结构:

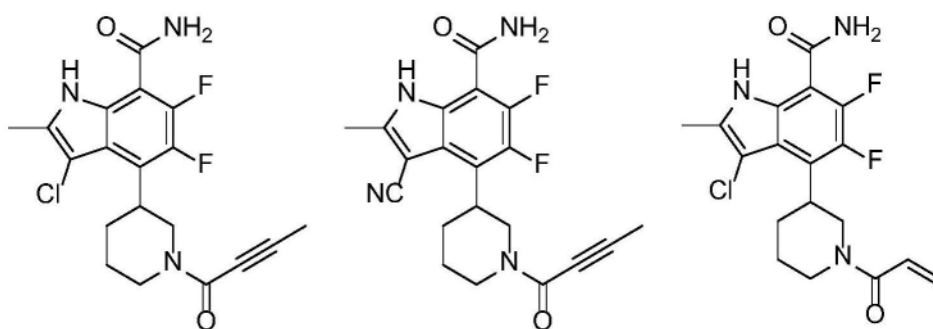


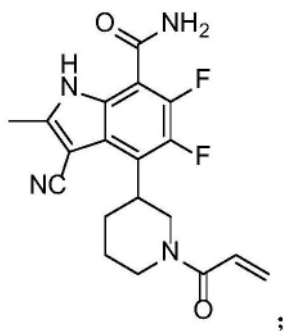
5. 根据权利要求1所述的化合物,具有以下结构:



或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体。

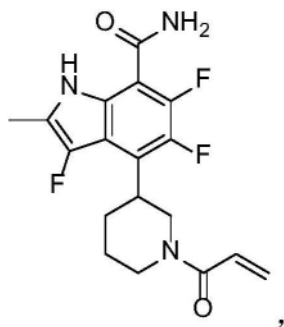
6. 根据权利要求1所述的化合物, 具有以下结构:





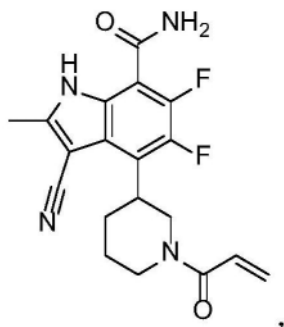
或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体。

7. 根据权利要求5所述的化合物, 具有以下结构:



或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体。

8. 根据权利要求5所述的化合物, 具有以下结构:



或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体。

9. 一种根据权利要求1至8中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

10. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

12. 权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体或权利要求10或11所述的药物组合物在制备用于抑制蛋白激酶的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途, 其中所述蛋白激酶是BTK。

14. 权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、手性异构体、互变异构体或外消旋体或权利要求10或11所述的药物组合物在制备用于治疗BTK依赖性病症的药物中的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述BTK依赖性病症是原发性CNS淋巴瘤。
16. 根据权利要求14所述的用途,其中所述BTK依赖性病症是癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病或血栓栓塞性疾病。
17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣、干燥综合征或系统性红斑狼疮。
18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述炎性疾病是荨麻疹。

激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及蛋白激酶抑制剂,特别是布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、包含它们的药物组合物、用于制备它们的方法以及此类抑制剂用于治疗或预防与激酶功能相关的疾病、障碍和病症的用途。

背景技术

[0002] 蛋白激酶是真核细胞中一大类细胞内和跨膜信号传导蛋白。这些酶负责将末端(γ)磷酸从ATP转移到靶蛋白的特定氨基酸残基。靶蛋白中特定氨基酸残基的磷酸化可以调节它们的活性,从而导致细胞信号传导和代谢的显著变化。蛋白激酶存在于细胞膜、胞质溶胶和细胞器(诸如细胞核)中,并且负责介导多种细胞功能,包括代谢、细胞生长和分化、细胞信号传导、免疫应答调节和细胞死亡。丝氨酸激酶特异性地磷酸化靶蛋白中的丝氨酸或苏氨酸残基。类似地,酪氨酸激酶(包括酪氨酸受体激酶)磷酸化靶蛋白中的酪氨酸残基。酪氨酸激酶家族包括:TEC、SRC、ABL、JAK、CSK、FAK、SYK、FER、ACK和受体酪氨酸激酶亚家族,这些亚家族包括ERBB、FGFR、VEGFR、RET和EPH。受体酪氨酸激酶超家族的亚类I包括ERBB受体并且包括四个成员:ErbB1(也称为表皮生长因子受体(EGFR))、ErbB2、ErbB3和ErbB4。

[0003] 激酶对与健康 and 疾病相关的关键生物过程发挥控制作用。此外,各种蛋白激酶的异常激活或过度表达与以良性和恶性增殖为特征的多种疾病和病症以及由免疫系统的不适当激活引起的疾病的机制有关。因此,针对所选择的激酶或激酶家族的抑制剂被认为可用于治疗癌症、血管疾病、自身免疫性疾病和炎症病症,包括但不限于:实体瘤、血液恶性肿瘤、血栓、关节炎、移植物抗宿主病、红斑狼疮、牛皮癣、结肠炎、回肠炎、多发性硬化、葡萄膜炎、冠状动脉血管病、系统性硬化、动脉粥样硬化、哮喘、移植排斥、过敏反应、局部缺血、皮炎、天疱疮等。

[0004] Tec激酶是主要但非唯一地在造血来源的细胞中表达的非受体酪氨酸激酶家族。Tec家族包括TEC、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、诱导型T细胞激酶(ITK)、静息淋巴细胞激酶(RLK/酪氨酸蛋白激酶TXK)和骨髓表达激酶(BMX/ETK)。

[0005] BTK在B细胞受体信号传导以及B细胞发育和激活的调节中很重要。人类中编码BTK的基因的突变导致X连锁无丙种球蛋白血症,其特征是免疫功能降低,包括B细胞成熟受损、免疫球蛋白和外周B细胞水平降低和T细胞非依赖性免疫应答减弱。BTK被Src家族激酶激活并磷酸化PLC γ ,从而导致对B细胞功能和存活产生影响。另外,BTK对于肥大细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的细胞功能很重要,表明BTK抑制在治疗由这些和相关细胞介导的疾病(包括炎症、骨骼疾病和过敏性疾病)方面是有效的。BTK抑制对淋巴瘤细胞的存活也很重要,表明BTK的抑制可用于治疗淋巴瘤和其他癌症。因此,BTK和相关激酶的抑制剂作为抗炎剂和抗癌剂受到极大关注。BTK对于血小板功能和血栓形成也很重要,表明BTK选择性抑制剂也可用作抗血栓形成剂。此外,BTK是炎性体激活所需的,并且BTK的抑制可用于治疗炎性体相关病症,包括:中风、痛风、2型糖尿病、肥胖诱导的胰岛素抵抗、动脉粥样硬化和Muckle-Wells综合征。此外,BTK在HIV感染的T细胞中表达,并且用BTK抑制剂治疗使感染的

细胞对凋亡性死亡敏感并导致病毒产生减少。因此,BTK抑制剂被认为可用于治疗HIV-AIDS和其他病毒感染。

[0006] 此外,BTK在神经功能中很重要。特异性靶向大脑和CNS中的BTK有可能显著推进神经系统疾病诸如MS和原发性CNS淋巴瘤(PCNSL)的进行性和复发性形式的治疗。

[0007] PCNSL是一种罕见的脑肿瘤,在美国每年新发病例约1900例,占有新诊断脑肿瘤的约3%。

[0008] PCNSL是高度侵袭性的,与CNS以外的其他淋巴瘤不同,尽管在一线情况下治疗有所改善,但预后仍然较差。高剂量甲氨蝶呤仍然是治疗的支柱,并且与其他细胞毒性剂组合使用,并且最近还与利妥昔单抗组合使用。从最初的诊断来看,1990年至2000年间,5年生存率从19%提高到30%,但在老年人群(>70岁)中没有提高,因为这些患者中的20%或更多被认为不适合化疗。在~85%的患者中观察到肿瘤消退,而与在一线情况下的治疗方式无关,然而,这些患者中的约一半会在初始治疗后10-18个月内出现复发性疾病,并且大多数复发发生在诊断的前2年内。

[0009] 因此,复发/难治性PCNSL(R/R PCNSL)患者的预后仍然较差,中位生存期为~2个月,无需进一步治疗。由于R/R PCNSL的治疗没有统一的护理标准,因此鼓励参与临床试验。迫切需要新的安全有效的治疗方法。

[0010] Btk参与B细胞抗原受体(BCR)信号传导途径中的信号转导并整合BCR和Toll样受体(TLR)信号传导。这些途径中的基因在弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中经常发生突变,包括CD79B和骨髓分化初级应答88(MyD88)。依鲁替尼是第一代不可逆的Btk选择性抑制剂,已被批准用于慢性淋巴细胞性白血病/小细胞淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、先前治疗的套细胞淋巴瘤(MCL)和边缘区淋巴瘤(MZL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白以及先前治疗的慢性移植物抗宿主病。在临床研究中,将依鲁替尼的推荐剂量(在CLL中为480mg/d或在MCL中为560mg/d)逐步升高至840mg,以在原发性CNS淋巴瘤中实现充分的脑暴露。

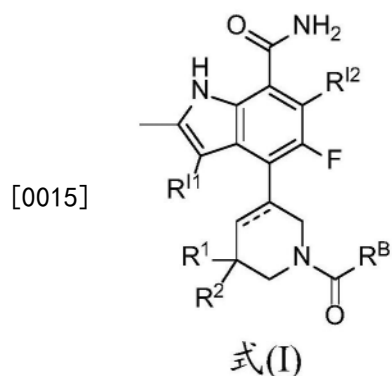
[0011] PCNSL中的NF- κ B途径的异常激活正在成为更靶向治疗的潜在机制。具体地,涉及CARD11以及MyD88(Toll样受体途径)的激活突变。注意到发生在38%(11/29)和50%(7/14)患者之间的MyD88的265位亮氨酸到脯氨酸的激活交换是迄今在PCNSL中发现的最常见的突变。此外,CD79B的编码区(B细胞受体信号传导途径的组分)在20%的病例中似乎含有突变,表明B细胞受体和NF- κ B途径的失调促成PCNSL的发病机制。这些数据表明,BCR途径突变和Btk依赖性与PCNSL特别相关。

[0012] 最近,几项临床研究报告了在PCNSL的治疗中显著的单一药剂临床活性,应答率为70-77%。然而,大多数患者在9个月时停止治疗。尽管据报道依鲁替尼治疗通常具有良好的耐受性和可管理的不良事件,但也有报道称有时会发生致命的真菌感染。值得注意的是,已使用超过560mg至840mg/天的递增剂量来实现较高的脑暴露,并且这些较高剂量可能与依鲁替尼激酶选择性特征介导的脱靶效应相关。最后,高剂量依鲁替尼与高剂量类固醇的组合可能有助于加剧增加的真菌感染。因此,由于更大的脑渗透和具有更大激酶选择性的Btk失活速率而具有改善的功效和安全性特征的第二代Btk抑制剂可有益于PCNSL患者。

[0013] 另外,仍然需要总体上调节蛋白激酶的化合物,以及调节特定蛋白激酶诸如BTK的化合物,以及调节特定蛋白激酶并选择性穿过血/脑屏障的化合物,以用于治疗将受益于这种调节和选择性的疾病、障碍和病症的相关组合物和方法。

发明内容

[0014] 在一个方面,提供了具有式(I)的结构化合物:



[0016] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中:

[0017] --- 表示单键或双键;

[0018] R^1 为-H、-CH₃或-F;

[0019] R^2 为-H、-CH₃或-F;

[0020] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成C₃₋₆元碳环;

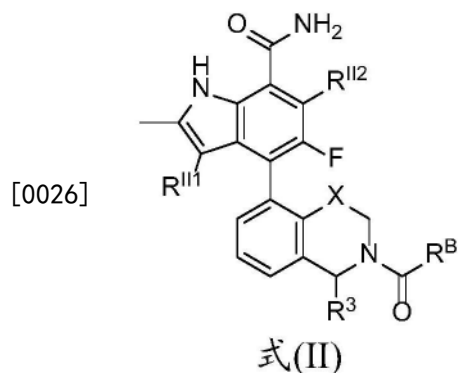
[0021] R^{11} 为-Cl、-F、-CN、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃;

[0022] R^{12} 为-H或-F;并且

[0023] R^B 为-CH=CH₂、-C≡CH或-C≡C-CH₃;

[0024] 并且其中当 R^{11} 为-CH₃时, R^1 和 R^2 中的至少一者为-CH₃或-F。

[0025] 在另一方面,提供了具有式(II)的结构化合物:



[0027] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中:

[0028] R^3 为H、Me或环丙基;

[0029] X为-CH₂CH₂-或-CR^{x1}R^{x2}-;

[0030] R^{x1} 为H、F或Me;

[0031] R^{x2} 为H、F或Me;

[0032] 或者 R^{x1} 和 R^{x2} 与它们所连接的C原子一起形成C₃₋₆元碳环;

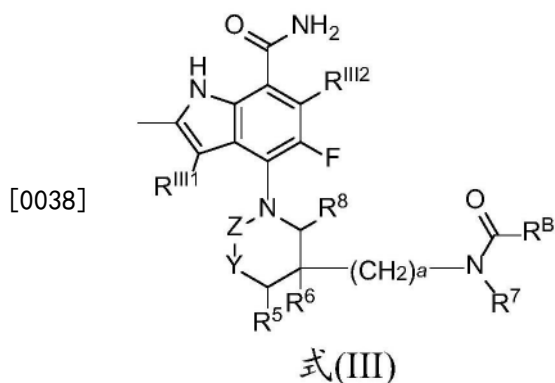
[0033] 或者 R^{x1} 为H,并且 R^{x2} 和 R^3 一起形成亚烷基桥;

[0034] R^{11} 为Cl、F、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃或-CN;

[0035] R^{12} 为H或F;并且

[0036] R^B 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 。

[0037] 在另一方面,提供了具有式(III)的结构的化合物:



[0039] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中:

[0040] Z为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 或键;

[0041] Y为 $-\text{CHR}^4-$ 或键;

[0042] R^4 为H、F或OH;

[0043] R^5 为H、F或Me;

[0044] R^6 为H或Me;

[0045] R^7 为H或Me;

[0046] R^8 为H;

[0047] 或者 R^5 和 R^7 合在一起形成5元或6元杂环;

[0048] 或者 R^6 和 R^7 合在一起形成4元、5元或6元杂环;

[0049] 或者 R^8 和 R^7 合在一起形成5元或6元杂环;

[0050] a为0、1或2;

[0051] R^{III1} 为Cl、F、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CN}$;或者

[0052] 当 R^4 为F或OH时,或者当 R^5 为F时,或者当 R^5 和 R^7 或 R^8 和 R^7 合在一起形成5元或6元杂环时,或者当 R^6 和 R^7 合在一起形成4元、5元或6元杂环时, R^{III1} 为 $-\text{CH}_3$;

[0053] R^{III2} 为H或F;并且

[0054] R^B 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 。

[0055] 在一个实施方案中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含具有式(I)、式(II)或式(III)的结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0056] 在一个实施方案中,提供了一种调节蛋白激酶的方法,该方法包括使蛋白激酶与有效量的具有式(I)、式(II)或式(III)的结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、同位素或药物组合物接触。在一个实施方案中,蛋白激酶是BTK。

[0057] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗BTK依赖性病症的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的具有式(I)、式(II)或式(III)的结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、同位素或药物组合物。

[0058] 在一个实施方案中,提供了具有式(I)、式(II)或式(III)的结构的化合物或其药

学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、同位素或药物组合物在制造药物中的用途。

具体实施方式

[0059] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与要求保护的主体所属领域的技术人员通常理解的含义。应当理解,详细描述仅是示例性和说明性的,而不是对所要求保护的主体任何主题的限制。在本申请中,除非另外特别说明,否则单数的使用包括复数。必须注意的是,如在说明书中使用的,除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括多个指代物。在本申请中,除非另有说明,否则“或”的使用是指“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式诸如“包含”、“含有”和“具有”的使用不是限制性的。

[0060] 尽管可以在单个实施方案的上下文中描述本发明的各种特征,但是也可以单独地或以任何合适的组合来提供这些特征。相反地,尽管为了清楚起见,本发明可以在单独的实施方案的上下文中进行描述,但是本发明也可以在单个实施方案中实施。

[0061] 说明书中对“一些实施方案”,“实施方案”,“一个实施方案”或“其他实施方案”的引用意味着结合这些实施方案描述的特定特征、结构或特性被包括在本发明的至少一些实施方案中,但不一定被包括在本发明的所有实施方案中。

[0062] 如本文所用,范围和量可表示为“约”特定值或范围。约还包括确切的量。因此,“约100 μ L”意指“约100 μ L”以及“100 μ L”。在一些实施方案中,约意指在该值的5%以内。因此,“约100 μ L”意指95 μ L-105 μ L。一般来讲,术语“约”包括预期在实验误差内的量。

[0063] 如本文所用,“烷基”意指直链或支链饱和烃基。“低级烷基”意指具有1至8个碳原子,在一些实施方案中1至6个碳原子,在一些实施方案中1至4个碳原子,以及在一些实施方案中1至2个碳原子的直链或支链烷基。直链低级烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基基团。支链低级烷基基团的示例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基基团。

[0064] “烯基”包括如上定义的直链、支链和环状烷基,不同的是在两个碳原子之间存在至少一个双键。因此,烯基基团具有2至约20个碳原子,并且通常具有2至12个碳原子,或在一些实施方案中具有2至8个碳原子。示例包括但不限于-CH=CH₂、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₂CH₃、-CH=CH(CH₂)₂CH₃、-CH=CH(CH₂)₃CH₃、-CH=CH(CH₂)₄CH₃、乙烯基、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0065] “炔基”包括直链和支链烷基,不同的是在两个碳原子之间存在至少一个三键。因此,炔基基团具有2至约20个碳原子,并且通常具有2至12个碳原子,或在一些实施方案中具有2至8个碳原子。示例包括但不限于-C $\equiv$ CH、-C $\equiv$ C(CH₃)、-C $\equiv$ C(CH₂CH₃)、-CH₂C $\equiv$ CH、-CH₂C $\equiv$ C(CH₃)和-CH₂C $\equiv$ C(CH₂CH₃)等。

[0066] 如本文所用,“亚烷基”意指二价烷基。直链低级亚烷基的示例包括但不限于亚甲基(即,-CH₂-)、亚乙基(即,-CH₂CH₂-)、亚丙基(即,-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(即,-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。如本文所用,“杂亚烷基”是其中一个或多个碳原子被杂原子替代的亚烷基,该杂原子诸如但不限于N、O、S或P。

[0067] “烷氧基”是指通过氧原子连接的如上定义的烷基(即, -O-烷基)。低级烷氧基基团的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0068] 术语“碳环的”和“碳环”表示其中环原子是碳的环结构。碳环可以是单环或多环。碳环包括饱和环和不饱和环。碳环包括环烷基和芳基。在一些实施方案中,碳环具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数量为4、5、6或7。除非有相反的特别说明,否则碳环可以被多达N个取代基取代,其中N是碳环的大小,例如被烷基、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫基、烷氧基和卤素基团取代。

[0069] “环烷基”是形成环结构的烷基,其可以是取代的或未取代的。环烷基的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烷基具有3个到8个环成员,然而在其他实施方案中,环碳原子的数量在3个到5个、3个到6个或3个到7个的范围内。环烷基进一步包含如但不限于降冰片基、金刚烷基、冰片基、苈稀基、异苈稀基和萆稀基的多环环烷基和如但不限于十氢萘酯等的稠环。环烷基还包括被如上定义的直链或支链烷基取代的环。代表性的取代环烷基基团可以是单取代的或多于一次取代的,诸如但不限于2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基基团或单、二或三-取代的降冰片基或环庚基基团,它们可被例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫基、烷氧基和卤素基团取代。

[0070] “芳基”是不含杂原子的环状芳族烃。因此,芳基包括但不限于苯基、甘菊环基、庚搭烯基、联苯基、引达省基、茆基、菲基、三亚苯基、茈基、并四苯基、茈基、亚联苯基、萸基和萘基。在一些实施方案中,芳基在基团的环部分中含有6个到14个碳。术语“芳基(aryl)”和“芳基(aryl groups)”包含稠环,其中至少一个环但不一定所有环是芳香族的,如稠合的芳香族-脂肪族环系统(例如,茛满基、四氢萘基等)。

[0071] “碳环烷基”是指一个或多个氢原子被碳环替代的如上定义的烷基。碳环烷基的示例包括但不限于苕基等。

[0072] 如本文所用,“杂环”或“杂环基”基团包括含有3个或更多个环成员的芳族和非芳族环化合物(杂环),其中一个或多个为杂原子,诸如但不限于N、O、S或P。如本文所定义的杂环基团可为杂芳基基团或包含至少一个环杂原子的部分或完全饱和的环状基团。在一些实施方案中,杂环基团包括3至20个环成员,而其他这样的基团具有3至15个环成员。至少一个环含有杂原子,但多环体系中的每个环不需要含有杂原子。例如,二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环体系(亚甲基二氧苯基环体系)均是本文含义内的杂环基团。被指定为C₂杂环的杂环基团可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样,C₄杂环可以是具有一个杂原子的5元环、具有两个杂原子的6元环等。碳原子数加上杂原子数的总和等于环原子的总数。饱和杂环是指不含不饱和碳原子的杂环。

[0073] “杂芳基”基团为含有5个或更多个环成员的芳族环化合物,其中一个或多个环成员为杂原子,诸如但不限于N、O和S。被指定为C₂杂芳基的杂芳基基团可为具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样,C₄杂芳基可以是具有一个杂原子的5元环、具有两个杂原子的6元环等。碳原子数加上杂原子数的总和等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于诸如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡唑基、苯并咪唑

基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基的基团。术语“杂芳基”包括稠环化合物,诸如其中至少一个环但不一定所有环是芳族的,包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基和2,3-二氢吲哚基。

[0074] “杂环烷基”是指一个或多个氢原子被杂环替代的如上定义的烷基。杂环烷基的示例包括但不限于吗啉代乙基等。

[0075] “卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0076] “卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤素替代的如上定义的烷基。低级卤代烷基的示例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0077] “卤代烷氧基”是指一个或多个氢原子被卤素替代的如上定义的烷氧基。低级卤代烷氧基的示例包括但不限于 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0078] “羟基烷基”是指一个或多个氢原子被 $-\text{OH}$ 替代的如上定义的烷基。低级羟基烷基的示例包括但不限于 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 等。

[0079] 如本文所用,术语“任选取代的”是指具有0、1或更多个取代基诸如0-25、0-20、0-10或0-5个取代基的基团(例如,烷基、碳环或杂环)。取代基包括但不限于 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$ 、卤素、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,其中每个 R^a 和 R^b 独立地为H、烷基、卤代烷基、碳环或杂环,或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环或杂环。

[0080] “异构体”在本文中用于涵盖结构的所有手性形式、非对映异构体形式或外消旋形式,除非明确指出特定立体化学或异构形式。此类化合物可以在任何或所有不对称原子处以任何富集程度富集或解析光学异构体,如由图式可显而易见。外消旋混合物和非对映异构体混合物以及单独的光学异构体均可以被合成为基本上不含其对映异构体或非对映异构体配偶体,并且这些均在本公开的某些实施方案的范围内。由手性中心的存在产生的异构体包括一对称为“对映异构体”的不可重叠的异构体。纯化化合物的单种对映异构体是旋光性的(即,它们可以旋转平面偏振光的平面并且指定为R或S)。

[0081] “分离的光学异构体”是指已经从相同式的相应光学异构体基本上纯化的化合物。例如,分离的异构体可为至少约80%、至少80%或至少85%纯的。在其他实施方案中,分离的异构体为按重量计至少90%纯的或至少98%纯的、或至少99%纯的。

[0082] “基本上对映体或非对映体”纯意指一种对映体相对于另一种对映体或非对映体的对映体或非对映体富集水平为至少约80%,并且更具体地超过80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%或99.9%。

[0083] 术语“外消旋体”和“外消旋混合物”是指两种对映异构体的等量混合物。外消旋体被标记为“(±)”,因为它不是旋光性的(即,不会沿任一方向旋转平面偏振光,因为它的组成对映异构体彼此抵消)。

[0084] “水合物”是与水分子结合存在的化合物。结合可以包含化学计量的水,如一水合物或二水合物,或者可以包含随机量的水。如本文所用的术语“水合物”是指固体形式;换句话说,水溶液中的化合物尽管可以是水合的,但不是如本文所用的术语的水合物。

[0085] “溶剂化物”类似于水合物,不同之处在于存在除水之外的溶剂。例如,甲醇或乙醇可以形成“醇化物”,其同样可以是化学计量的或非化学计量的。如本文所用的术语“溶剂化

物”是指固体形式；换句话说，溶剂溶液中的化合物尽管可以是溶剂化的，但不是如本文所用的术语的溶剂化物。

[0086] “同位素”是指质子数相同但中子数不同的原子，并且式(I)的化合物的同位素包括其中一个或多个原子被该原子的同位素替代的任何这样的化合物。例如，碳12是最常见的碳形式，具有六个质子和六个中子，而碳13具有六个质子和七个中子，并且碳14具有六个质子和八个中子。氢具有两种稳定同位素，氕(一个质子和一个中子)和氘(一个质子和两个中子)。虽然氟具有几种同位素，但氟19的寿命最长。因此，具有式(I)的结构的化合物的同位素包括但不限于式(I)的化合物，其中一个或多个碳12原子被碳13和/或碳14原子替代，其中一个或多个氢原子被氕和/或氘替代，和/或其中一个或多个氟原子被氟19替代。

[0087] “盐”通常是指与抗衡离子结合的呈离子形式的有机化合物，如羧酸或胺。例如，在阴离子形式的酸与阳离子之间形成的盐被称为“酸加成盐”。相反地，在阳离子形式的碱与阴离子之间形成的盐被称为“碱加成盐”。

[0088] 术语“药学上可接受的”是指已经批准用于人类消费并且通常是无毒的药剂。例如，术语“药学上可接受的盐”是指无毒的无机酸或有机酸和/或碱加成盐(参见例如Lit等人, Salt Selection for Basic Drugs, Int. J. Pharm., 33, 201-217, 1986) (以引用方式并入本文)。

[0089] 本公开的化合物的药学上可接受的碱加成盐包括例如金属盐，包括碱金属盐、碱土金属盐和过渡金属盐，例如钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。

[0090] 药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的示例包含盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可选自脂族、脂环族、芳族、芳族脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸，其示例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、马尿酸、丙二酸、草酸、扑酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0091] 尽管药学上不可接受的盐通常不能用作药物，但此类盐可以用作例如本文所述的化合物的合成中的中间体，例如在其通过重结晶的纯化中。

[0092] 在某些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物、同位素或盐，以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。例如，活性化合物通常与载体混合或由载体稀释或封装在载体中，所述载体可以呈安瓿、胶囊、小药囊、纸或其他容器的形式。当活性化合物与载体混合时，或当载体用作稀释剂时，所述载体可以是充当活性化合物的媒剂、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。活性化合物可以吸附在粒状固体载体上，例如含在小药囊中。合适载体的一些示例是水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸单甘油酯和甘油二酯、季戊四醇脂肪酸酯、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类

似地,载体或稀释剂可以包含如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等本领域已知的任何缓释材料,其单独或与蜡混合。

[0093] 如本文所用,术语“药物组合物”是指含有与药学上可接受的载体一起配制的一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物、同系物或盐的组合物,其还可包括其他添加剂,并且在政府管理机构批准下作为用于治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分而制造或销售。药物组合物可以配制成例如以单位剂型(例如,片剂、胶囊、囊片、软胶囊或糖浆)口服施用;局部施用(例如,作为霜膏、凝胶、洗剂或软膏);静脉内施用(例如,作为不含颗粒栓子的无菌溶液和在适于静脉内使用的溶剂体系中);或以本文所述的任何其他制剂形式。用于选择和制备合适制剂的常规程序和成分描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Gennaro编辑,Lippencott Williams&Wilkins(2005)和出版于2013年的The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 36NF31)中。

[0094] 在其他实施方案中,提供了制备具有本文所述的化合物的组合物的方法,这些方法包括将本公开的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂一起配制。在一些实施方案中,药学上可接受的载体或稀释剂适于口服施用。在一些此类实施方案中,方法可以进一步包含将组合物调配成片剂或胶囊的步骤。在其他实施方案中,药学上可接受的载体或稀释剂适于肠胃外施用。在一些此类实施方案中,方法进一步包含冻干组合物以形成冻干制剂的步骤。

[0095] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指除所公开的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物、同系物或盐之外(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的载体)并且在患者中具有无毒且非炎症特性的任何成分。赋形剂可以包括例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣、压缩助剂、崩解剂、染料(着色剂)、润肤剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣、调味剂、芳香剂、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合水。示例性赋形剂包含但不限于:丁基化羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(二元)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羧基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石粉、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。

[0096] 调配物可以与不会与活性化合物发生有害反应的辅助试剂混合。此类添加剂可以包含润湿剂、乳化剂和悬浮剂、影响渗透压的盐、缓冲剂和/或着色物质、防腐剂、甜味剂或调味剂。如果期望的话,也可以对组合物进行灭菌。

[0097] 施用途径可以是本公开的活性化合物有效转运到适当的或期望的作用部位的任何途径,诸如口服、鼻、肺、颊、皮下、皮内、透皮或肠胃外,例如直肠、贮库、皮下、静脉内、尿道内、肌内、鼻内、眼用溶液或软膏,优选口服途径。

[0098] 剂型可以每天施用一次,或每天施用多于一次,如每天两次或三次。另选地,如果处方医师认为合适的话,则剂型的施用频率可以低于每天,诸如每隔一天或每周。给药方案包括例如剂量滴定到对于待治疗的适应症必需或有用的程度,从而使患者的身体适应治疗

和/或最小化或避免与治疗相关的不希望的副作用。其他剂型包含延迟或控释形式。合适的剂量方案和/或形式包括例如在Physicians' Desk Reference的最新版中阐述的那些,其以引用方式并入本文。

[0099] 如本文所用,术语“施用”是指通过任何可接受的方式或途径(包括(例如)通过口服、肠胃外(例如静脉内)或局部施用)向受试者提供化合物、包含该化合物的药物组合物。

[0100] 如本文所用,术语“治疗”是指改善疾病或病理状况的体征或症状的干预。如本文所用,关于疾病、病理状况或症状的术语“治疗”也是指治疗的任何可观察到的有益效果。有益效果可以通过例如以下来证明:易感受试者中疾病的临床症状的延迟发作、疾病的一些或所有临床症状的严重程度降低、疾病的进展减慢、疾病复发的次数降低、受试者的整体健康或福祉的改善或者通过本领域众所周知的对特定疾病具有特异性的其他参数来证明。预防性治疗是对未表现出疾病体征或仅表现出早期体征的受试者施用的治疗,目的是降低发生病理的风险。治疗性治疗是在疾病的体征和症状出现后给予受试者的治疗。

[0101] 如本文所用,术语“受试者”是指动物(例如,哺乳动物,诸如人)。待根据本文所述的方法治疗的受试者可以是已被诊断患有涉及脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全的神经退化性疾病的受试者,例如被诊断患有多发性硬化或脑瘫的受试者,或处于发展该病症的风险中的受试者。诊断可以通过本领域已知的任何方法或技术进行。本领域技术人员将理解,根据本公开内容要治疗的受试者可以已经接受标准测试,或者可以在未经检查的情况下被鉴定为由于存在一种或多种与疾病或病状相关联的风险因素而有风险。

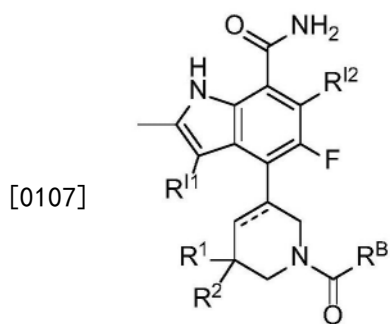
[0102] 如本文所用,术语“有效量”是指足以在用药剂治疗的受试者中实现期望作用的指定药剂的量。理想地,药剂的有效量是足以抑制或治疗疾病而不在受试者中引起显著毒性的量。药剂的有效量将取决于被治疗的受试者、病痛的严重程度和药物组合物的施用方式。根据本公开,本领域技术人员将理解确定足以在受试者中实现期望效果的所公开的化合物的有效量的方法。

[0103] 如本文所用,术语“调节”是指提高或降低一种或多种蛋白激酶的活性的能力。因此,本发明的化合物可用于通过使蛋白激酶与本文所述的任何一种或多种化合物或组合物接触来调节蛋白激酶的方法中。在一些实施方案中,化合物可以充当一种或多种蛋白激酶的抑制剂。在一些实施方案中,化合物可用于刺激一种或多种蛋白激酶的活性。在其他实施方案中,本发明的化合物可用于通过施用调节量的如本文所述的化合物来调节需要调节受体的个体中的蛋白激酶的活性。

[0104] 如本文所用,术语“BTK介导的”或“BTK调节的”或“BTK依赖性”疾病或病症意指已知BTK或其突变体在其中起作用的任何疾病或其他有害病症。因此,本申请的另一个实施方案涉及治疗已知BTK或其突变体在其中起作用的一种或多种疾病或减轻其严重程度。具体地,本申请涉及一种治疗选自增生性病症或自身免疫性病症的疾病或病症或减轻其严重程度的方法,其中所述方法包括向对其有需要的患者施用式(I)的化合物或根据本申请的组合物。

[0105] 化合物

[0106] 本文公开了具有式(I)的结构化合物:



式(I)

[0108] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中:

[0109] --- 表示单键或双键;

[0110] R^1 为-H、-CH₃或-F;

[0111] R^2 为-H、-CH₃或-F;

[0112] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成C₃₋₆元碳环;

[0113] R^{11} 为-Cl、-F、-CN、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃;

[0114] R^{12} 为-H或-F;并且

[0115] R^B 为-CH=CH₂、-C≡CH或-C≡C-CH₃;

[0116] 并且其中当 R^{11} 为-CH₃时, R^1 和 R^2 中的至少一者为-CH₃或-F。

[0117] 在一些实施方案中, --- 表示单键。在其他实施方案中, --- 表示双键。

[0118] 在一些实施方案中, R^1 为-H。在其他实施方案中, R^1 为-CH₃。在其他实施方案中, R^1 为-F。在一些实施方案中, R^1 为-H,并且 R^2 为-H。在其他实施方案中, R^1 为-H,并且 R^2 为-CH₃。在其他实施方案中, R^1 为-H,并且 R^2 为-F。在其他实施方案中, R^1 为-CH₃,并且 R^2 为-CH₃。在其他实施方案中, R^1 为-CH₃,并且 R^2 为-F。在其他实施方案中, R^1 为-F,并且 R^2 为-F。

[0119] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成C₃₋₆元碳环。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成环丙基环。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成环丙基环。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成环丁基环。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成环戊基环。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的C原子一起形成环己基环。

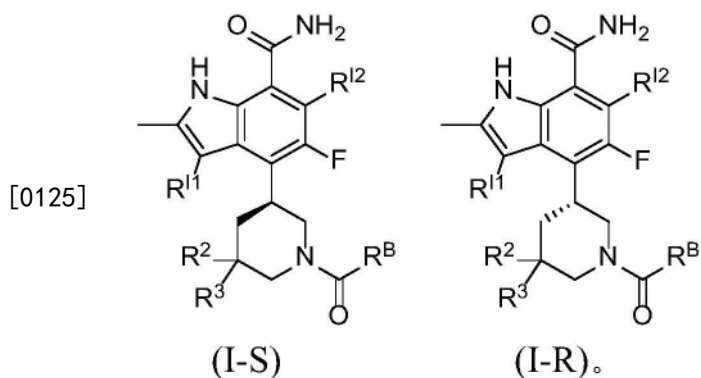
[0120] 在一些实施方案中, R^{11} 为-Cl、-F、-CN、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在其他实施方案中, R^{11} 为-Cl或-F。在其他实施方案中, R^{11} 为-Cl。在其他实施方案中, R^{11} 为-F。在其他实施方案中, R^{11} 为-CN。在其他实施方案中, R^{11} 为F、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[0121] 在一些实施方案中, R^{12} 为-H。在一些实施方案中, R^{12} 为-F。

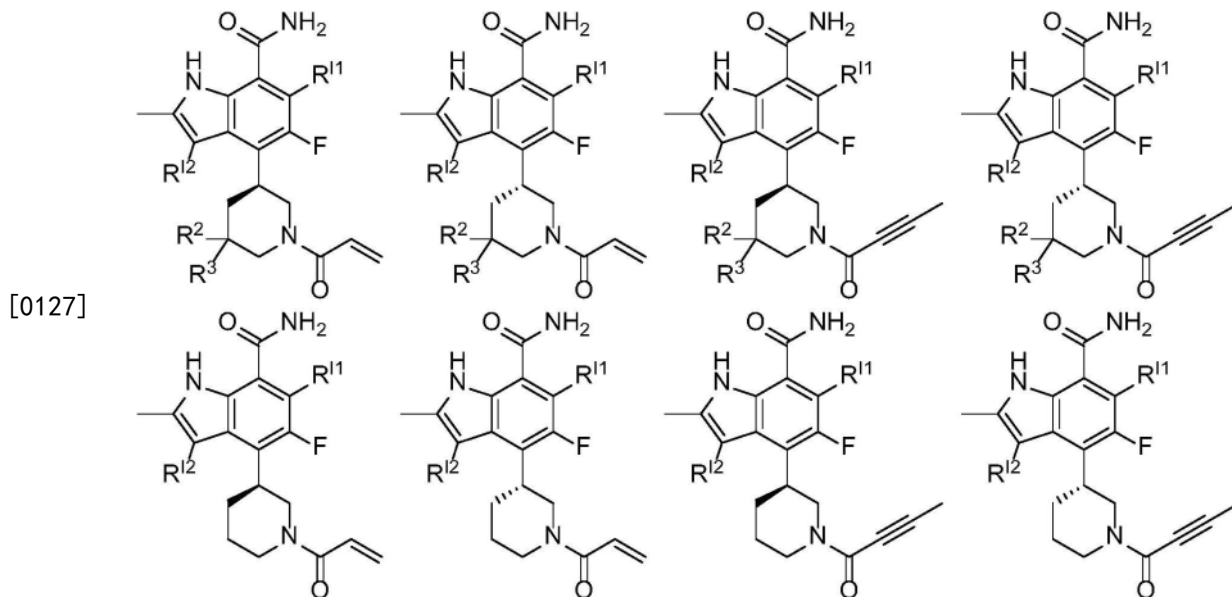
[0122] 在一些实施方案中, R^B 为-CH=CH₂。在其他实施方案中, R^B 为-C≡CH。在其他实施方案中, R^B 为-C≡C-CH₃。

[0123] 在一些实施方案中, --- 表示单键, R^{12} 为-H, R^1 为-H;并且 R^2 为-H。在其他实施方案中, --- 表示单键, R^{12} 为-F, R^1 为-H;并且 R^2 为-H。在其他实施方案中, --- 表示单键, R^{11} 为-Cl, R^{12} 为-F, R^1 为-H;并且 R^2 为-H。

[0124] 在一些实施方案中是具有式(I-S)或(I-R)的结构的化合物:

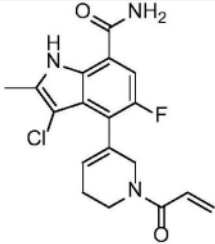
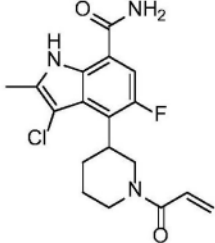
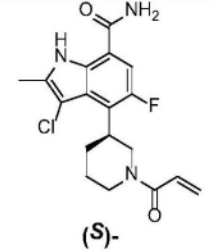


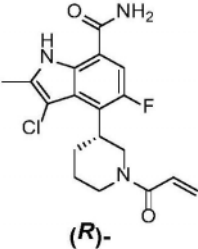
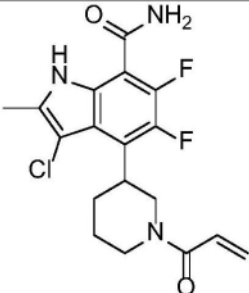
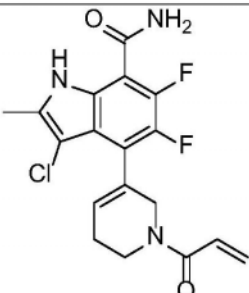
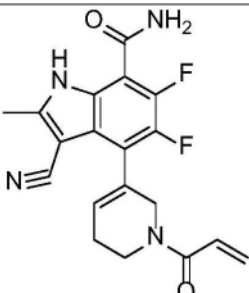
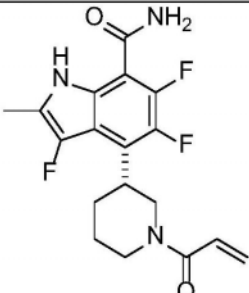
[0126] 在一些实施方案中是具有如下所示的结构化合物：

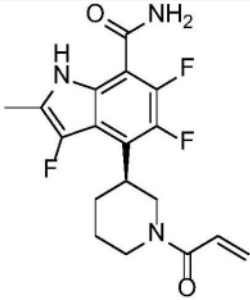
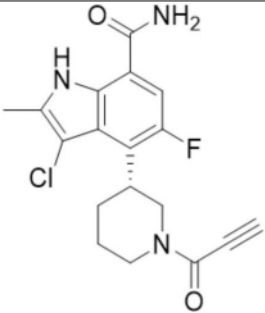
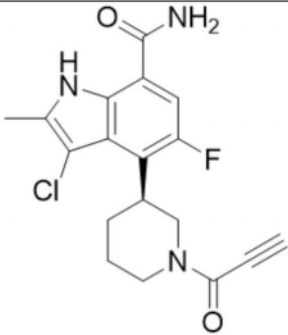
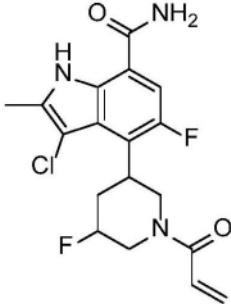
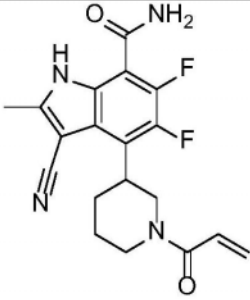


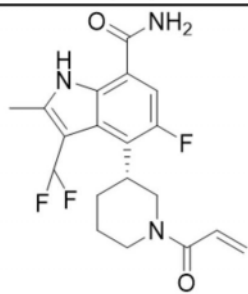
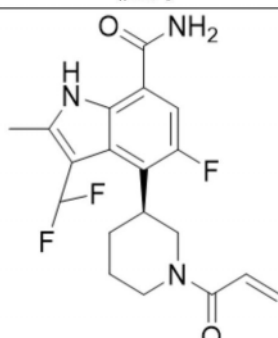
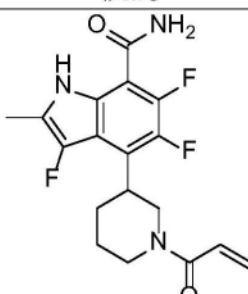
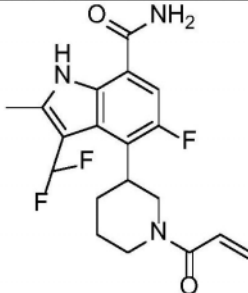
[0128] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其具有下表1的化合物的结构:

[0129] 表1:式(I)的代表性化合物

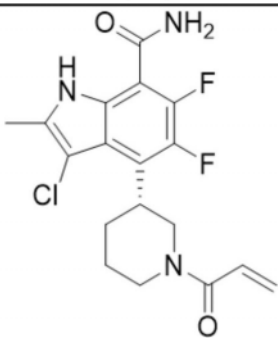
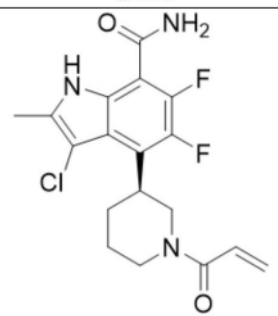
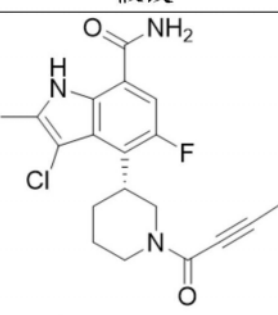
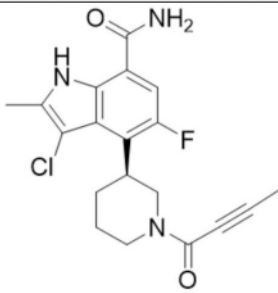
化合物编号	结构	名称
1		4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0130] 2		4-(1-丙烯酰基吡咯啉-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
2a		(S)-4-(1-丙烯酰基吡咯啉-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
以及		
2b		(R)-4-(1-(3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺)-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
3		4-(1-(3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺)-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0131] 4		4-(1-(3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺)-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
5		4-(1-(3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺)-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
6a		(R)-4-(1-(3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺)-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
6b		(S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
7		(R)-3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0132]	假设	
		(S)-3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1-丙炔酰基哌啶-3-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺
9	假设	
		4-(1-丙烯酰基-5-氟哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
10		4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
11		(R)-4-(1-丙烯酰基吡咯啉-3-基)-3-(二氟甲基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
12	假设 	(S)-4-(1-丙烯酰基吡咯啉-3-基)-3-(二氟甲基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
13	假设 	4-(1-丙烯酰基吡咯啉-3-基)-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
14		4-(1-丙烯酰基吡咯啉-3-基)-3-(二氟甲基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

[0133]

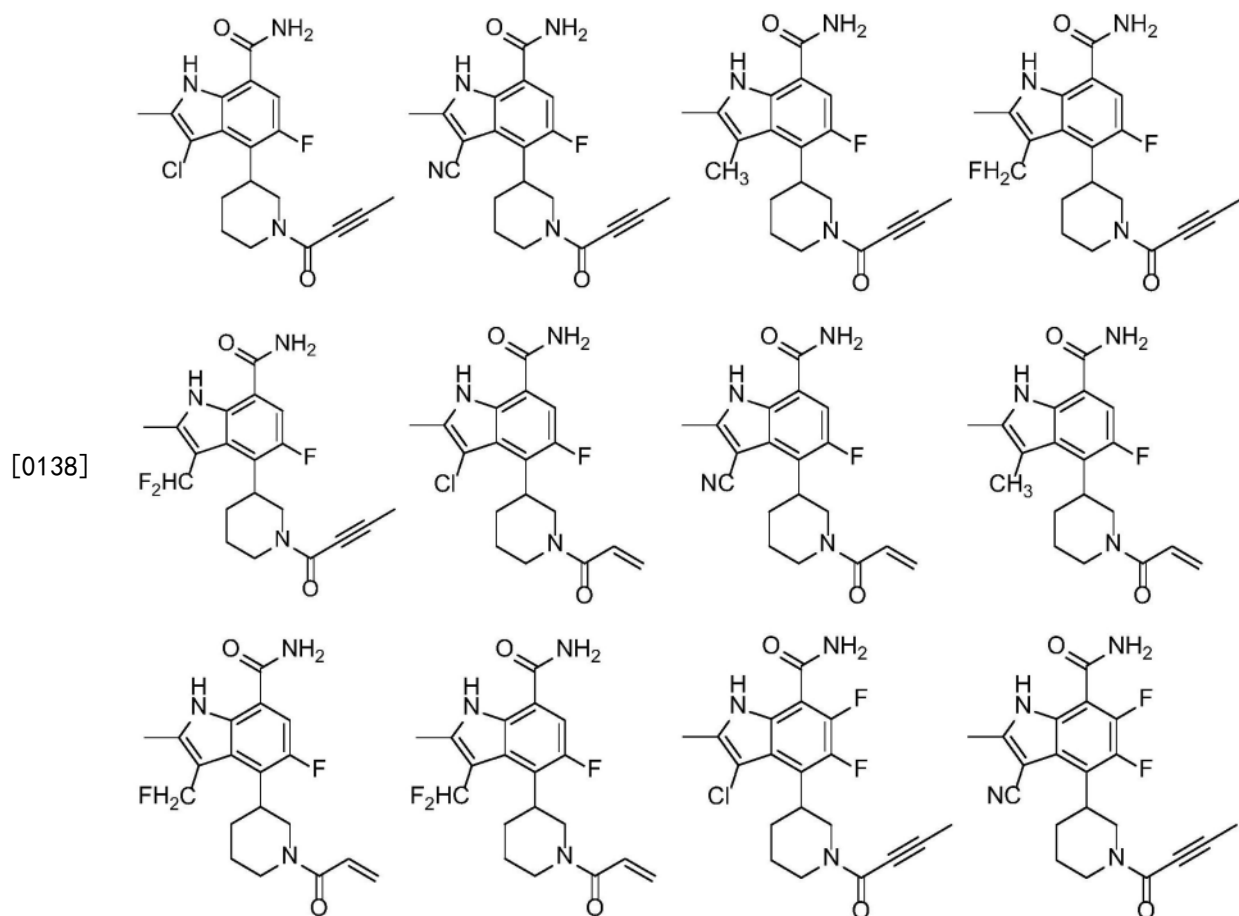
化合物编号	结构	名称
15		(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
假设		
16		(S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
假设		
17		(R)-4-(1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
假设		
18		(S)-4-(1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
假设		

[0134]

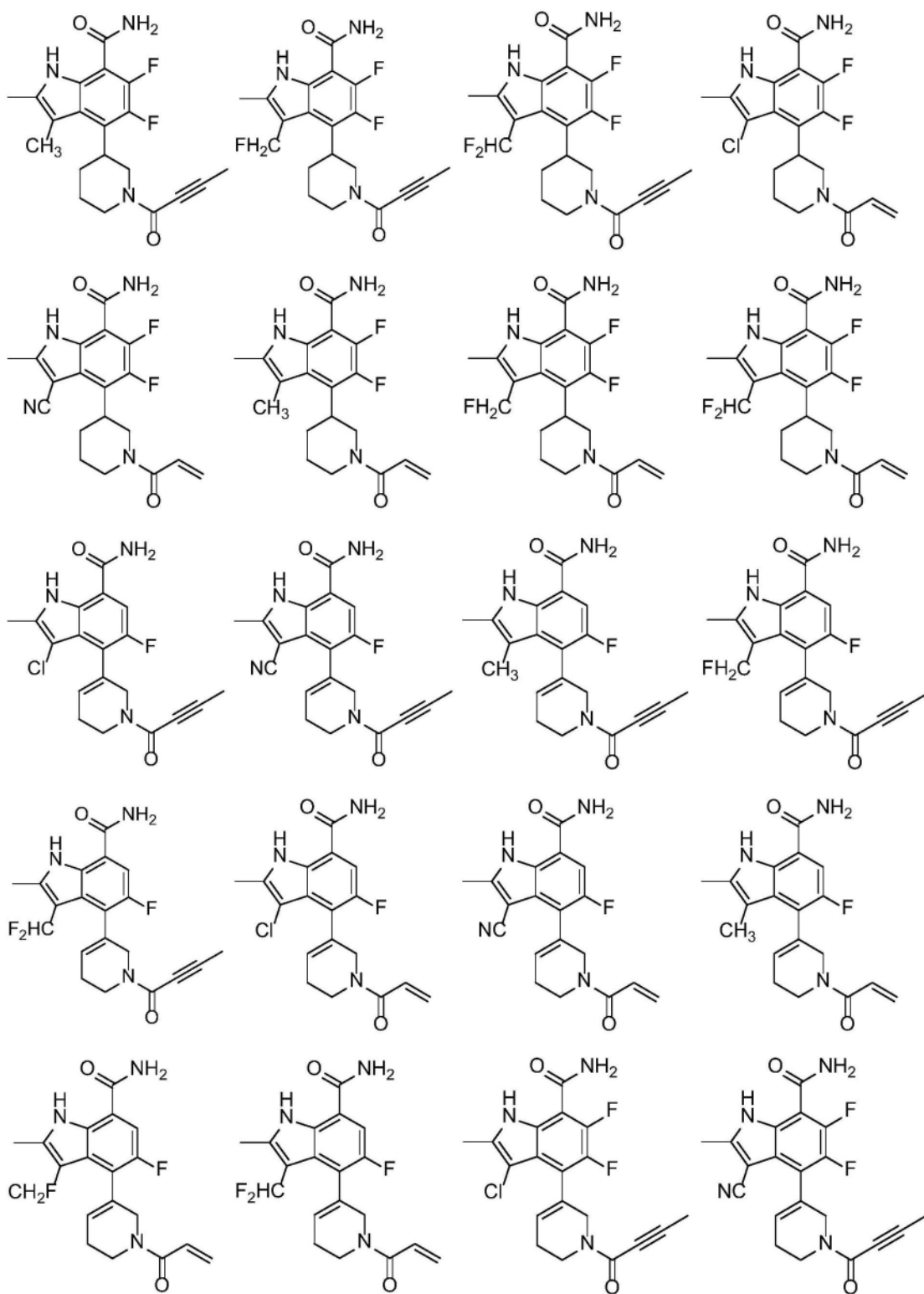
化合物编号	结构	名称
[0135]	19	4-(1-(丁-2-炔酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺

[0136] 在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其具有下表2的化合物的结构。

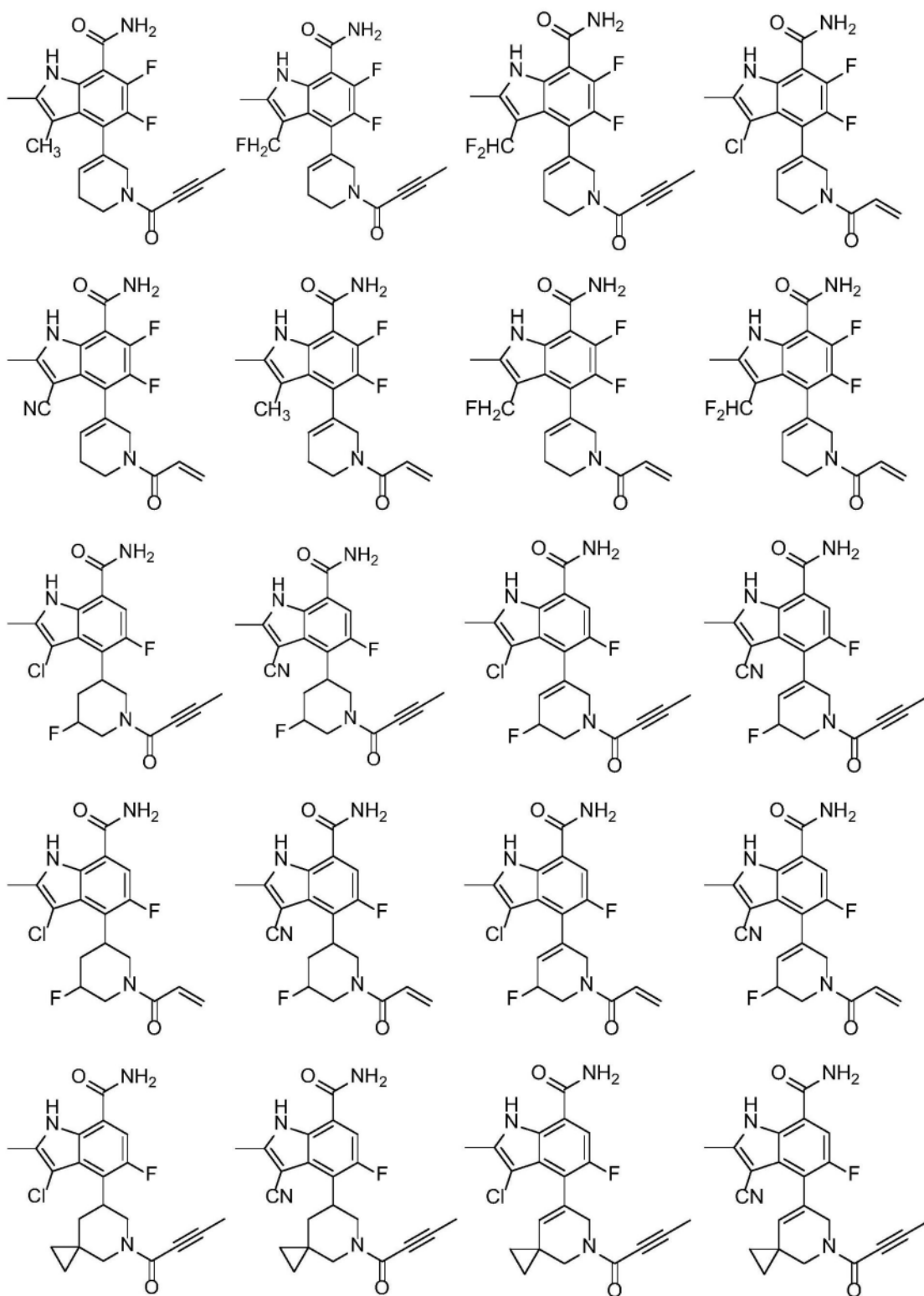
[0137] 表2: 式(I)的其他代表性化合物



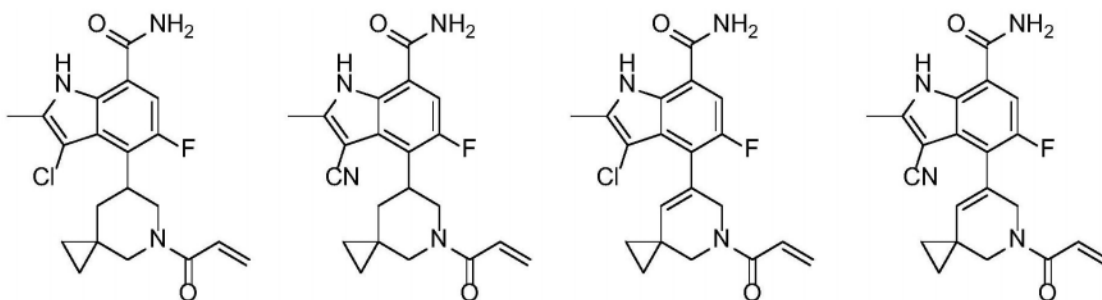
[0139]



[0140]

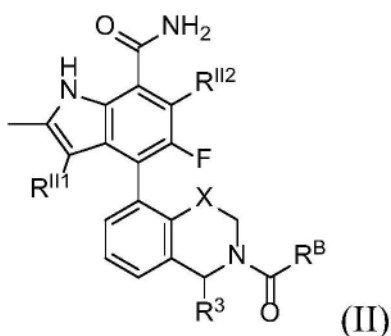


[0141]



[0142] 本文还公开了具有式 (II) 的结构的化合物:

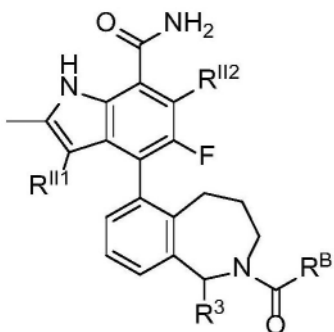
[0143]



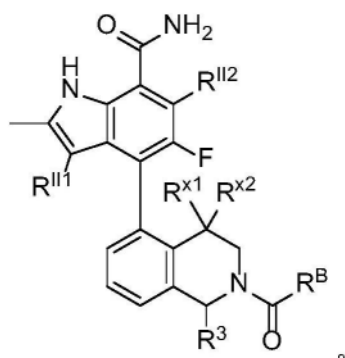
[0144] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中:

[0145] R^3 为 H、Me 或环丙基;[0146] X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CR}^{x1}\text{R}^{x2}-$;[0147] R^{x1} 为 H、F 或 Me;[0148] R^{x2} 为 H、F 或 Me;[0149] 或者 R^{x1} 和 R^{x2} 与它们所连接的 C 原子一起形成 C_{3-6} 元碳环;[0150] 或者 R^{x1} 为 H, 并且 R^{x2} 和 R^3 一起形成亚烷基桥; 并且[0151] R^{II1} 为 Cl、F、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CN}$;[0152] R^{II2} 为 H 或 F;[0153] R^B 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 。[0154] 在一个实施方案中, R^3 为 H。在另一个实施方案中, R^3 为 Me。在另一个实施方案中, R^3 为环丙基。在其他实施方案中, R^3 为 H 或 Me。[0155] 在一个实施方案中, X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$:

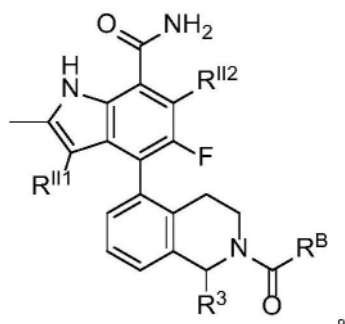
[0156]

[0157] 在一个实施方案中, X 为 $-\text{CR}^{x1}\text{R}^{x2}-$:

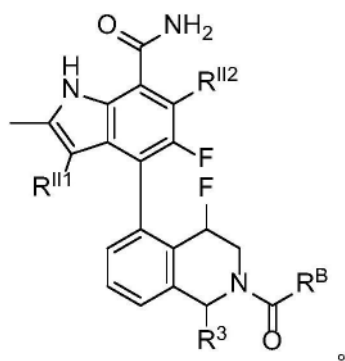
[0158]

[0159] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, R^{x1} 为H, 并且 R^{x2} 为H:

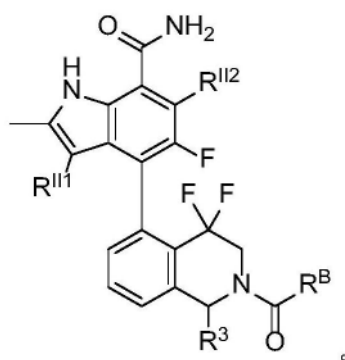
[0160]

[0161] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, R^{x1} 为H, 并且 R^{x2} 为F:

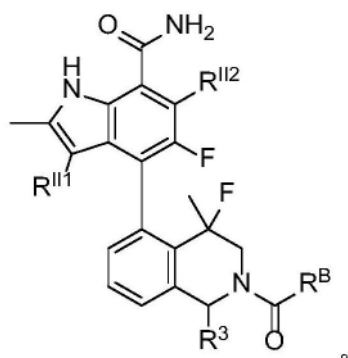
[0162]

[0163] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, R^{x1} 为F, 并且 R^{x2} 为F:

[0164]

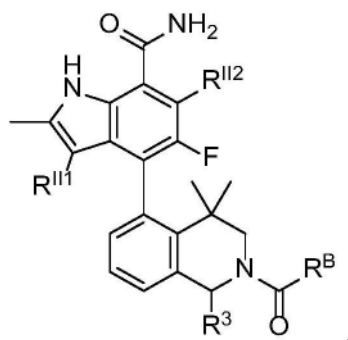
[0165] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, R^{x1} 为Me, 并且 R^{x2} 为F:

[0166]



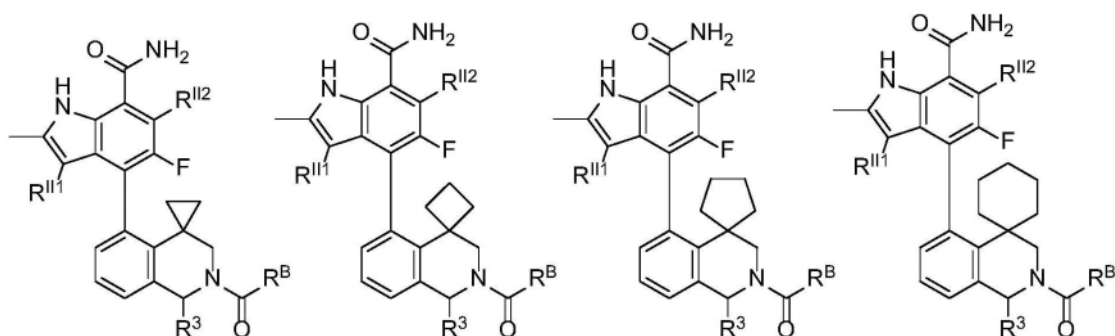
[0167] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, R^{x1} 为Me, 并且 R^{x2} 为Me:

[0168]



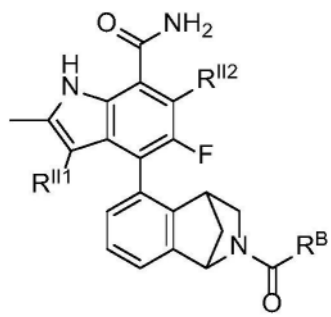
[0169] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, 并且 R^{x1} 和 R^{x2} 与它们所连接的C原子一起形成 C_{3-6} 元碳环。在一些实施方案中, R^{x1} 和 R^{x2} 与它们所连接的C原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环:

[0170]



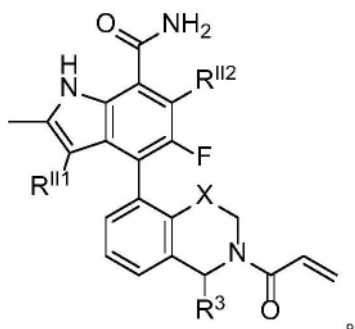
[0171] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$, R^{x1} 为H, 并且 R^{x2} 和 R^3 一起形成亚烷基桥。在一个实施方案中, R^{x2} 和 R^3 一起形成亚甲基桥:

[0172]

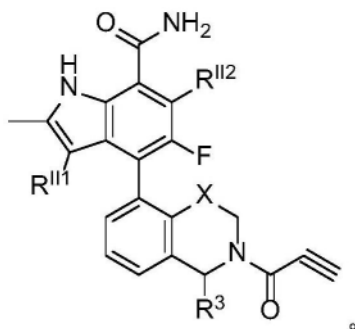


[0173] 在一个实施方案中, R^{B} 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$:

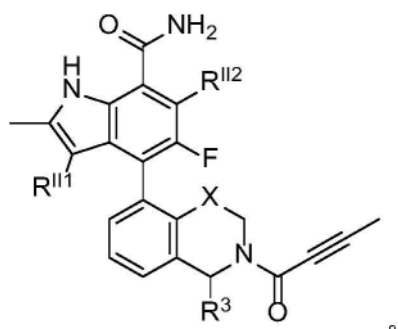
[0174]

[0175] 在一个实施方案中, R^B 为 $-C\equiv CH$:

[0176]

[0177] 在一个实施方案中, R^B 为 $-C\equiv C-CH_3$:

[0178]



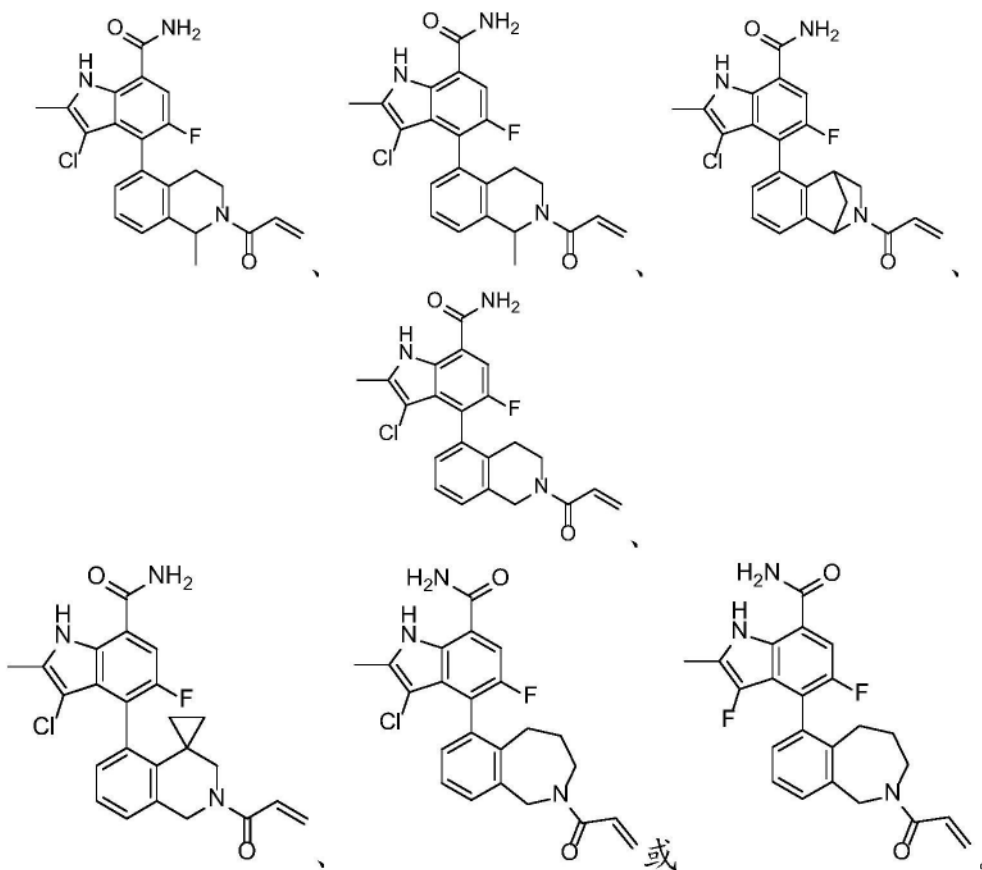
[0179] 在一个实施方案中, R^{II1} 为 Cl、F 或 $-CN$ 。在一个实施方案中, R^{II1} 为 Cl。在另一个实施方案中, R^{II1} 为 F。在另一个实施方案中, R^{II1} 为 $-CN$ 。

[0180] 在一个实施方案中, R^{II1} 为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。在一个实施方案中, R^{II1} 为 $-CH_2F$ 。在另一个实施方案中, R^{II1} 为 $-CHF_2$ 。在另一个实施方案中, R^{II1} 为 $-CF_3$ 。

[0181] 在一个实施方案中, R^{II2} 为 H。在另一个实施方案中, R^{II2} 为 F。

[0182] 在一个实施方案中, 提供了式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素, 其具有以下化合物的结构:

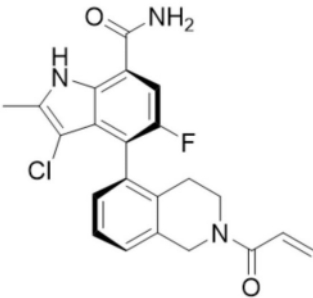
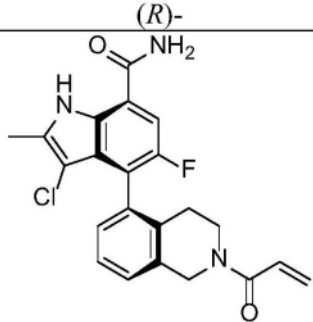
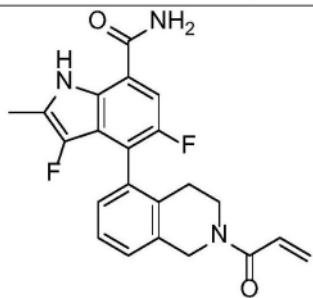
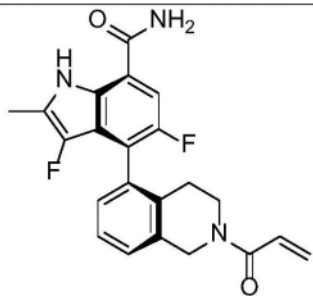
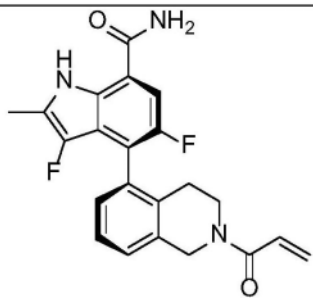
[0183]

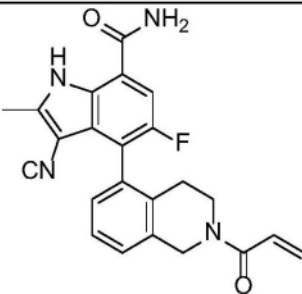
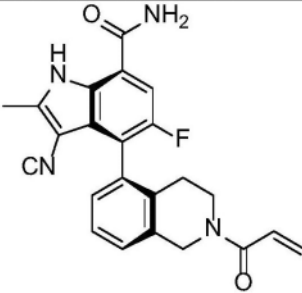
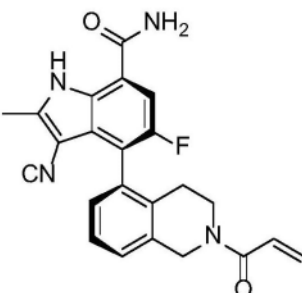
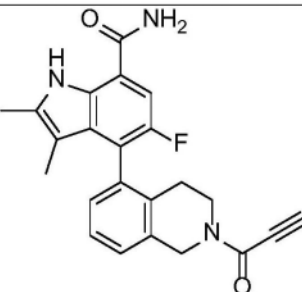
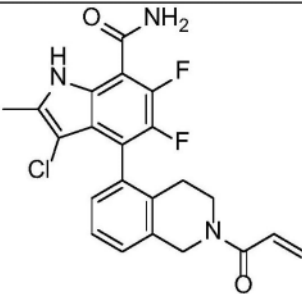


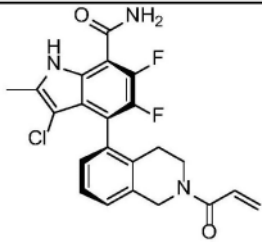
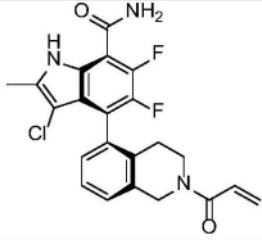
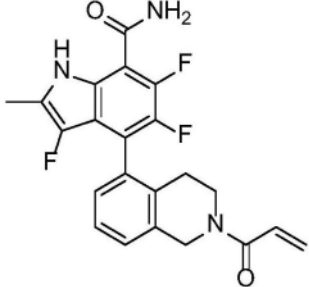
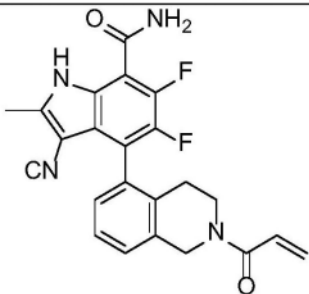
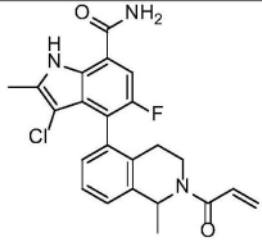
[0184] 在一个实施方案中,提供了式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其具有表3的化合物的结构。

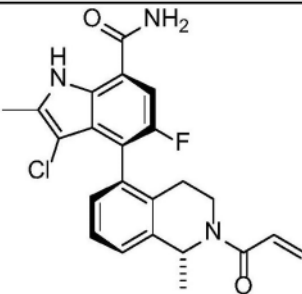
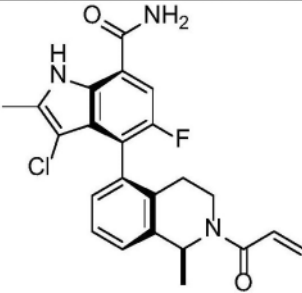
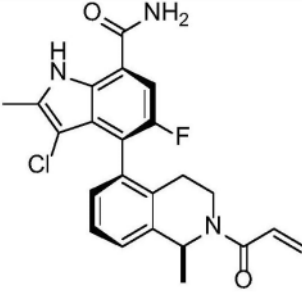
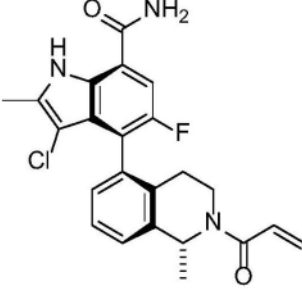
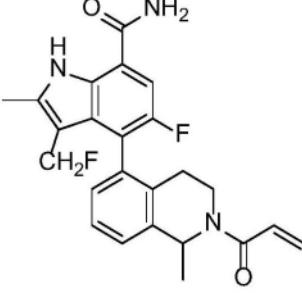
[0185] 表3:式(II)的代表性化合物

化合物编号	结构	名称
[0186] 20a		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
20b		(R)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
20c		(S)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0187] 20d		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
20e		(S)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
20f		(R)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
20g		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
20h		(S)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0188] 20i		(R)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
20j		5-氟-2,3-二甲基-4-(2-丙炔酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺
21a		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
21b		(R)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
21c		(S)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0189] 21d		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
21e		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
22a		4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
22b		(R)-4-((R)-2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
22c		(S)-4-((S)-2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0190] 22d		(R)-4-((S)-2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
22e		(S)-4-((R)-2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
22f		4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-3-(氟甲基)-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

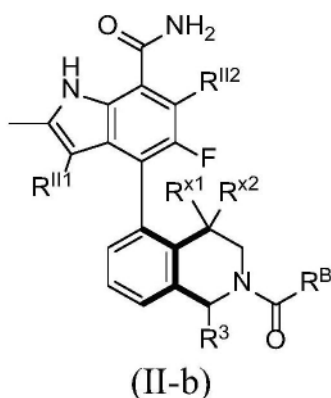
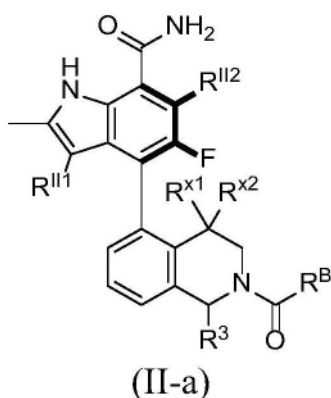
化合物编号	结构	名称
22g		4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
22h		4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
[0191] 22i		4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
23		4-(2-丙烯酰基-1-环丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
24a		4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
24b		4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
24c		(R)-4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
[0192] 24d		(S)-4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
25a		4-(2'-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
25b		4-(2'-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
25c		(R)-3-氯-5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺
25d		(S)-3-氯-5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺
[0193]		
25e		4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
26		4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

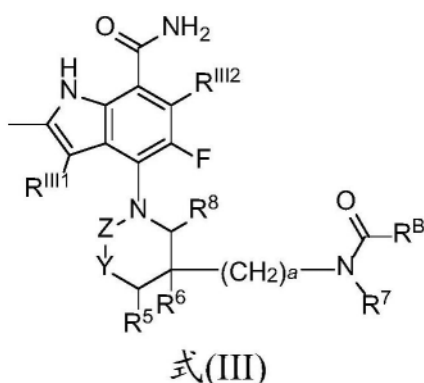
[0194] 在一些实施方案中,式(II)的化合物包含两种异构体的混合物。在其他实施方案中,式(II)的化合物包含两种阻转异构体的混合物。在其他实施方案中,式(II)的化合物包含两种阻转异构体的外消旋混合物。在其他实施方案中,式(II)的化合物包含单一阻转异构体。在其他实施方案中,式(II)的化合物包含单一(R)-阻转异构体。在其他实施方案中,式(II)的化合物包含单一(S)-阻转异构体。在一些实施方案中,提供了式(II-a)或(II-b)的化合物:

[0195]



[0196] 本文还公开了具有式(III)的结构的化合物:

[0197]



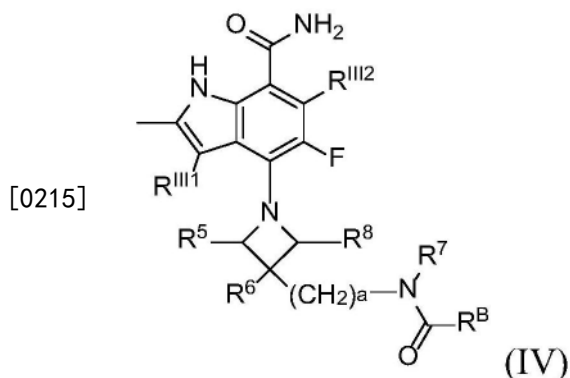
[0198] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中:

[0199] Z为-CH₂-、-CHMe-或键;[0200] Y为-CHR⁴-或键;[0201] R⁴为H、F或OH;[0202] R⁵为H、F或Me;[0203] R⁶为H或Me;[0204] R⁷为H或Me;[0205] R⁸为H;[0206] 或者R⁵和R⁷合在一起形成5元或6元杂环;[0207] 或者R⁶和R⁷合在一起形成4元、5元或6元杂环;[0208] 或者R⁸和R⁷合在一起形成5元或6元杂环;

[0209] a为0、1或2;

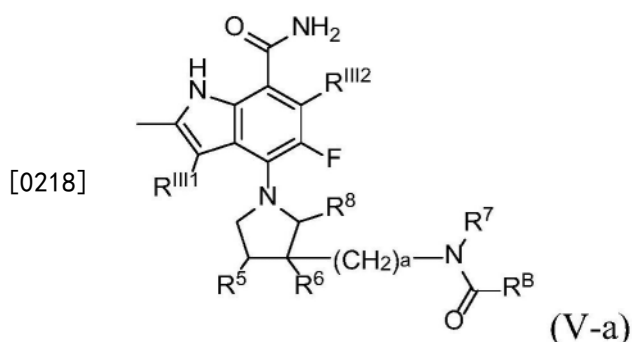
[0210] R^{III1}为Cl、F、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃或-CN;或者[0211] 当R⁴为F或OH时,或者当R⁵为F时,或者当R⁵和R⁷或R⁸和R⁷合在一起形成5元或6元杂环时,或者当R⁶和R⁷合在一起形成4元、5元或6元杂环时,R^{III1}为-CH₃;[0212] R^{III2}为H或F;并且[0213] R^B为-CH=CH₂、-C≡CH或-C≡C-CH₃。

[0214] 在式(III)的一个实施方案中,Z为键,Y为键,并且提供了具有式(IV)的结构的化合物:



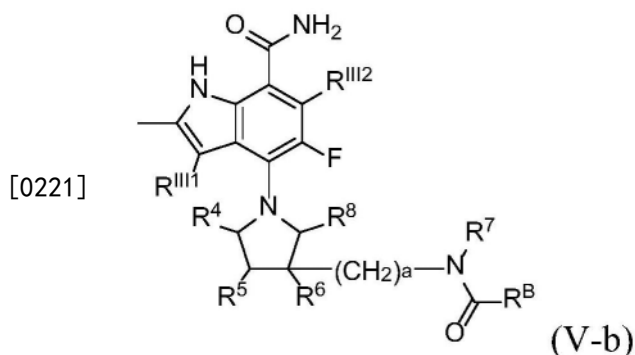
[0216] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0217] 在式(III)的一个实施方案中, Z 为 $-CH_2-$, Y 为键,并且提供了具有式(V-a)的结构化合物:



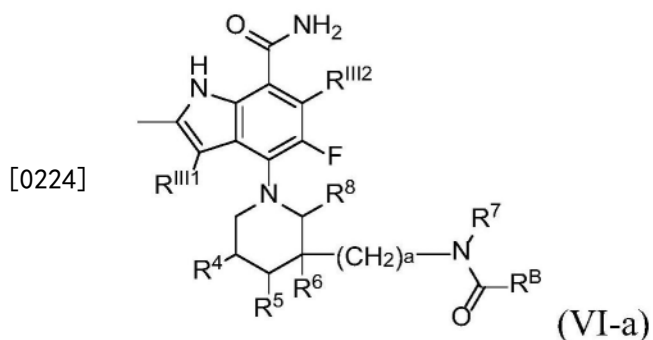
[0219] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0220] 在式(III)的一个实施方案中, Z 为键, Y 为 $-CHR^4-$,并且提供了具有式(V-b)的结构化合物:



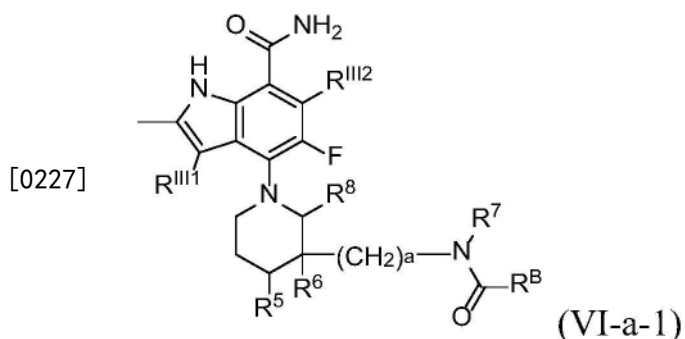
[0222] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(III-b)的一个实施方案中, R^4 为H。在式(III-b)的另一个实施方案中, R^4 为F。在式(III-b)的另一个实施方案中, R^4 为-OH。

[0223] 在式(III)的一个实施方案中, Z 为 $-CH_2-$, Y 为 $-CHR^4-$,并且提供了具有式(VI-a)的结构化合物:



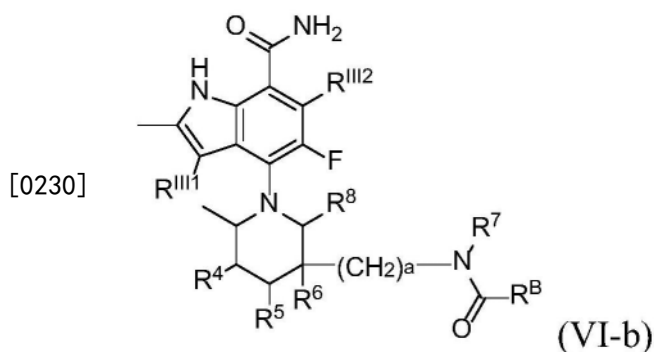
[0225] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VI-a)的一个实施方案中, R^4 为F。在式(VI-a)的另一个实施方案中, R^4 为-OH。

[0226] 在式(VI-a)的一个实施方案中, R^4 为H,并且提供了具有式(VI-a-1)的结构的化合物:



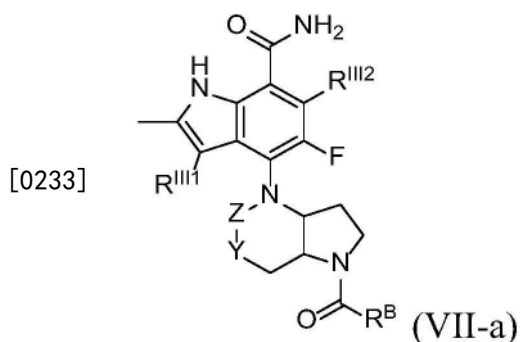
[0228] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0229] 在式(III)的一个实施方案中, Z 为-CHMe-, Y 为-CHR⁴-,并且提供了具有式(VI-b)的结构的化合物:



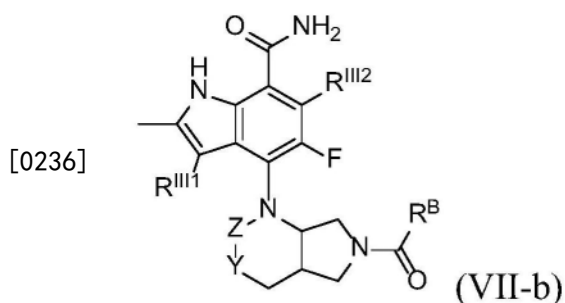
[0231] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VI-b)的一个实施方案中, R^4 为H。在式(VI-b)的另一个实施方案中, R^4 为F。在式(VI-b)的另一个实施方案中, R^4 为-OH。

[0232] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 和 R^8 合在一起形成5元杂环, a 为0, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(VII-a)的结构的化合物:



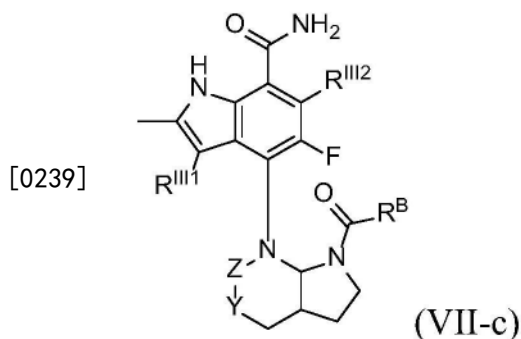
[0234] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VII-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(VII-a)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(VII-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(VII-a)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(VII-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

[0235] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 和 R^8 合在一起形成5元杂环,a为1, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(VII-b)的结构的化合物:



[0237] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VII-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(VII-b)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(VII-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(VII-b)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(VII-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

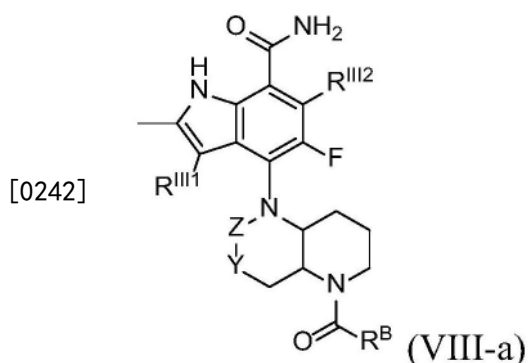
[0238] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 和 R^8 合在一起形成5元杂环,a为2, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(VII-c)的结构的化合物:



[0240] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VII-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(VII-c)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(VII-c)的一些实施方案中,Z

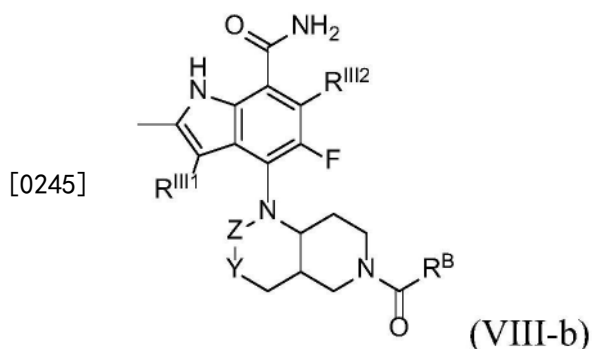
为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(VII-c)的一些实施方案中,Z为 CHMe ,并且Y为 CH_2 。在式(VII-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

[0241] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 和 R^8 合在一起形成6元杂环,a为0, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(VIII-a)的结构的化合物:



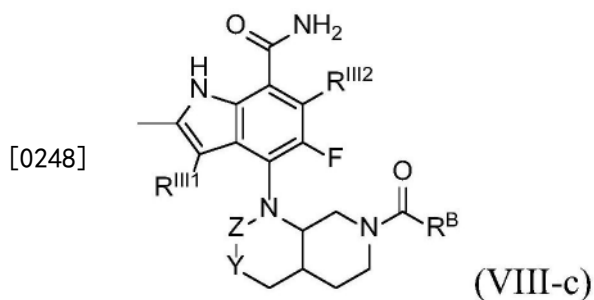
[0243] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^{B} 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VIII-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(VIII-a)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(VIII-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(VIII-a)的一些实施方案中,Z为 CHMe ,并且Y为 CH_2 。在式(VIII-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

[0244] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 和 R^8 合在一起形成6元杂环,a为1, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(VIII-b)的结构的化合物:



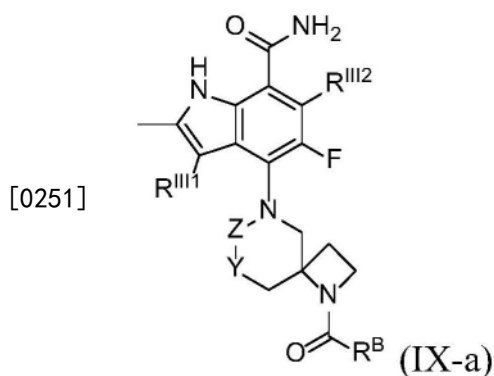
[0246] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^{B} 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VIII-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(VIII-b)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(VIII-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(VIII-b)的一些实施方案中,Z为 CHMe ,并且Y为 CH_2 。在式(VIII-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

[0247] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 和 R^8 一起形成6元杂环,a为2, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(VIII-c)的结构的化合物:



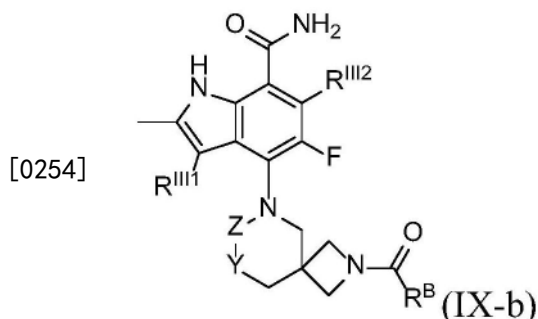
[0249] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(VIII-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(VIII-c)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(VIII-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(VIII-c)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(VIII-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为CHR⁴。

[0250] 在式(III)的一个实施方案中, R^6 和 R^7 合在一起形成4元杂环,a为0, R^5 为H, R^8 为H,并且提供了具有式(IX-a)的结构的化合物:



[0252] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(IX-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(IX-a)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(IX-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(IX-a)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(IX-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为CHR⁴。

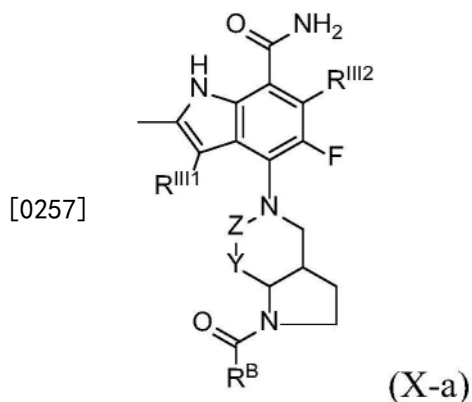
[0253] 在式(III)的一个实施方案中, R^6 和 R^7 合在一起形成4元杂环,a为1, R^5 为H, R^8 为H,并且提供了具有式(IX-b)的结构的化合物:



[0255] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(IX-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(IX-b)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(IX-b)的一些实施方案中,Z为

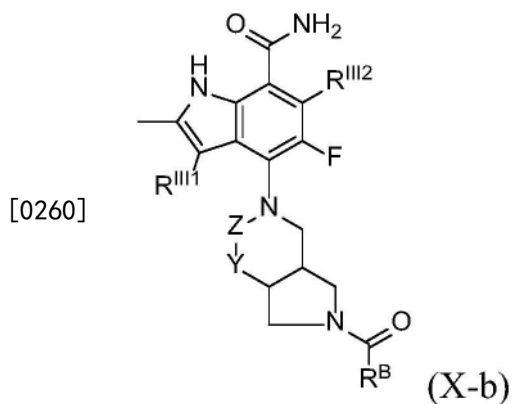
CH₂, 并且Y为CH₂。在式 (IX-b) 的一些实施方案中, Z为CHMe, 并且Y为CH₂。在式 (IX-b) 的一些实施方案中, Z为CH₂, 并且Y为CHR⁴。

[0256] 在式 (III) 的一个实施方案中, R⁵和R⁷合在一起形成5元杂环, a为2, R⁶为H, R⁸为H, 并且提供了具有式 (X-a) 的结构化合物:



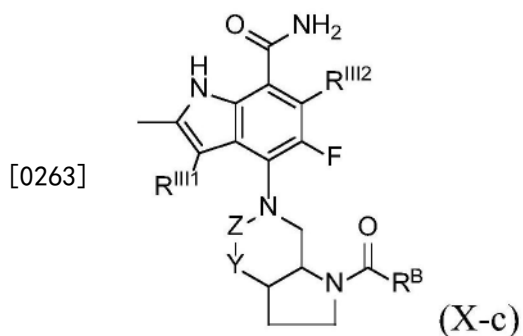
[0258] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素, 其中R^{III1}、R^{III2}、R^B、Z和Y如上文在式 (III) 的上下文中所定义。在式 (X-a) 的一些实施方案中, Z为CH₂。在式 (X-a) 的一些实施方案中, Y为CH₂。在式 (X-a) 的一些实施方案中, Z为CH₂, 并且Y为CH₂。在式 (X-a) 的一些实施方案中, Z为CHMe, 并且Y为CH₂。在式 (X-a) 的一些实施方案中, Z为CH₂, 并且Y为CHR⁴。

[0259] 在式 (III) 的一个实施方案中, R⁵和R⁷合在一起形成5元杂环, a为1, R⁶为H, R⁸为H, 并且提供了具有式 (X-b) 的结构化合物:



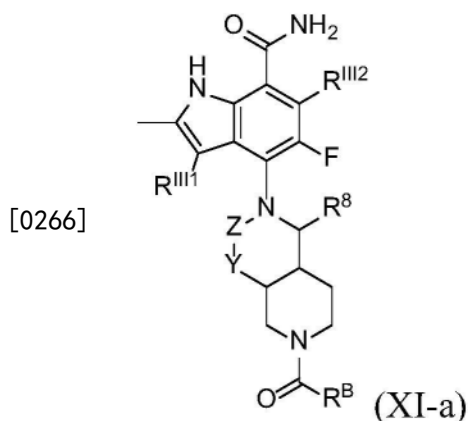
[0261] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素, 其中R^{III1}、R^{III2}、R^B、Z和Y如上文在式 (III) 的上下文中所定义。在式 (X-b) 的一些实施方案中, Z为CH₂。在式 (X-b) 的一些实施方案中, Y为CH₂。在式 (X-b) 的一些实施方案中, Z为CH₂, 并且Y为CH₂。在式 (X-b) 的一些实施方案中, Z为CHMe, 并且Y为CH₂。在式 (X-b) 的一些实施方案中, Z为CH₂, 并且Y为CHR⁴。

[0262] 在式 (III) 的一个实施方案中, R⁵和R⁷合在一起形成5元杂环, a为0, R⁶为H, R⁸为H, 并且提供了具有式 (X-c) 的结构化合物:



[0264] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(X-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(X-c)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(X-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(X-c)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(X-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

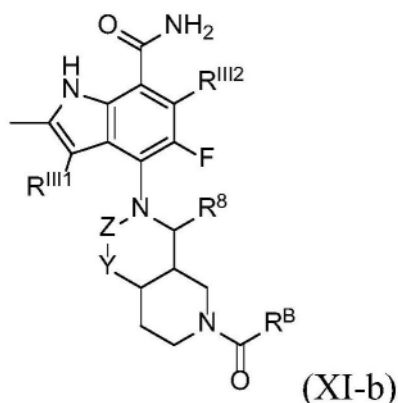
[0265] 在式(III)的一个实施方案中, R^5 和 R^7 合在一起形成6元杂环,a为2, R^6 为H,并且提供了具有式(XI-a)的结构的化合物:



[0267] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(XI-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(XI-a)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(XI-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(XI-a)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(XI-a)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

[0268] 在式(III)的一个实施方案中, R^5 和 R^7 合在一起形成6元杂环,a为1, R^6 为H,并且提供了具有式(XI-b)的结构的化合物:

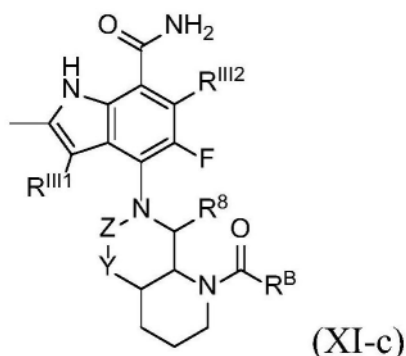
[0269]



[0270] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(XI-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(XI-b)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(XI-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(XI-b)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(XI-b)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

[0271] 在式(III)的一个实施方案中, R^5 和 R^7 合在一起形成6元杂环,a为0, R^5 为H, R^6 为H,并且提供了具有式(XI-c)的结构的化合物:

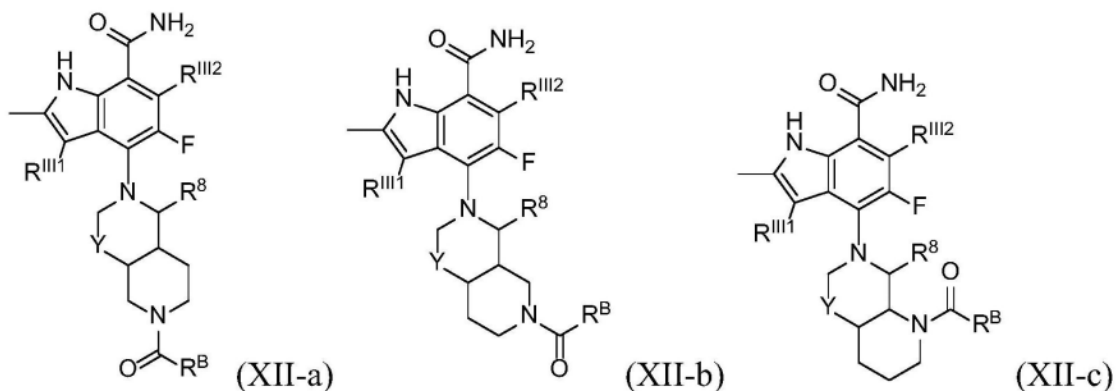
[0272]



[0273] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(XI-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(XI-c)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(XI-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(XI-c)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(XI-c)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。

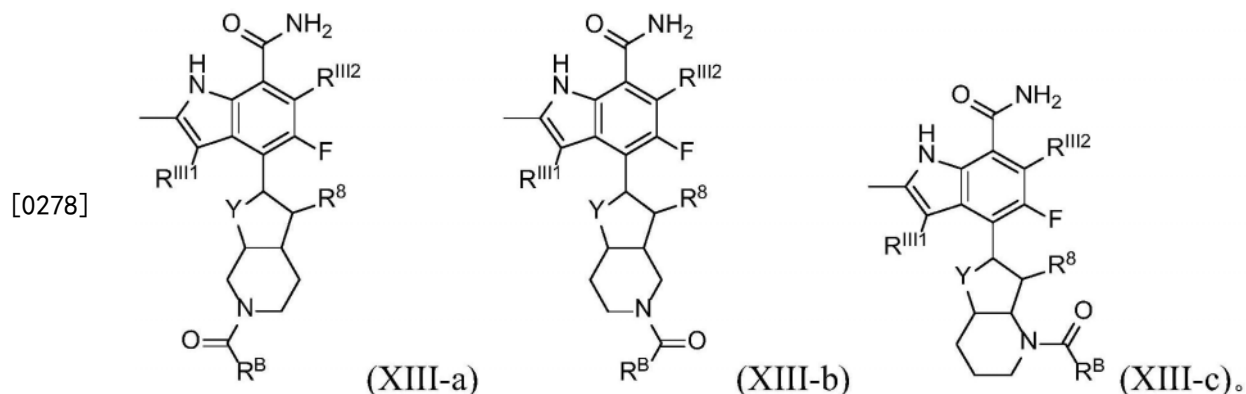
[0274] 在式(III)的一些实施方案中, R^5 和 R^7 合在一起形成6元杂环, R^6 为H,Z为 CH_2 ,并且提供了具有式(XII-a)、(XII-b)或(XII-c)中的一者的结构的化合物:

[0275]



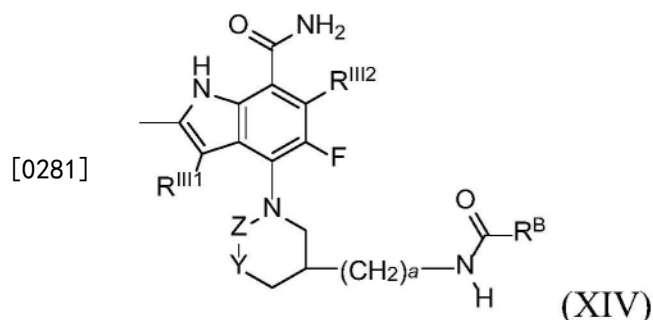
[0276] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0277] 在式(III)的一些实施方案中, R^5 和 R^7 合在一起形成6元杂环, R^6 为H,Z为键,并且提供了具有式(XIII-a)、(XIII-b)或(XIII-c)中的一者的结构的化合物:



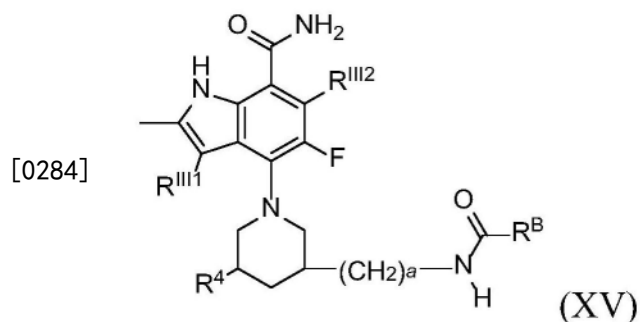
[0279] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0280] 在式(III)的一些实施方案中, R^5 为H, R^6 为H, R^7 为H, R^8 为H,并且提供了具有式(XIV)的结构的化合物:



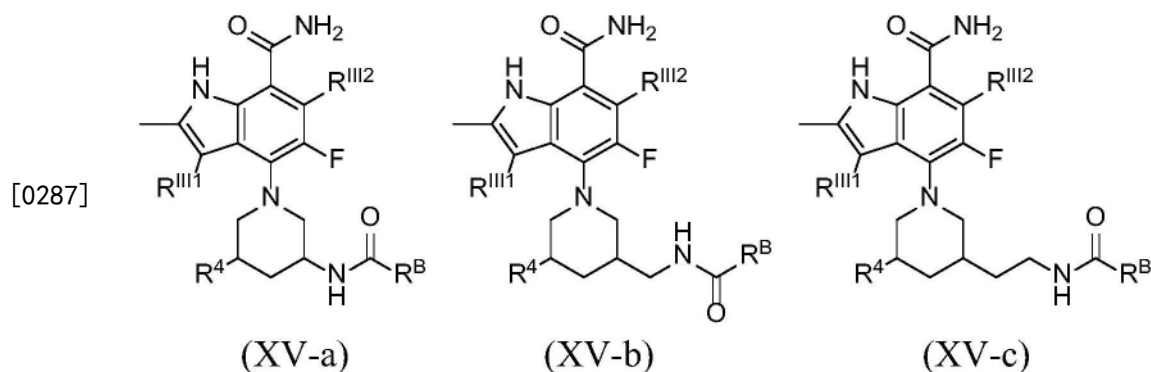
[0282] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、a、 R^B 、Z和Y如上文在式(III)的上下文中所定义。在式(XIV)的一些实施方案中,Z为 CH_2 。在式(XIV)的一些实施方案中,Y为 CH_2 。在式(XIV)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CH_2 。在式(XIV)的一些实施方案中,Z为CHMe,并且Y为 CH_2 。在式(XIV)的一些实施方案中,Z为 CH_2 ,并且Y为 CHR^4 。在式(XIV)的一些实施方案中,a为0。在式(XIV)的其他实施方案中,a为1。在式(XIV)的其他实施方案中,a为2。

[0283] 在式(III)的一些实施方案中, R^5 为H, R^6 为H, R^7 为H, R^8 为H,Z为 CH_2 ,Y为 CHR^4 ,并且提供了具有式(XV)的结构的化合物:



[0285] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 a 、 R^4 和 R^B 如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0286] 在式(XV)的一些实施方案中, a 为0、1或2,并且提供了具有式(XV-a)、(XV-b)或(XV-c)中的一者的结构的化合物:



[0288] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^4 和 R^B 如上文在式(III)的上下文中所定义。

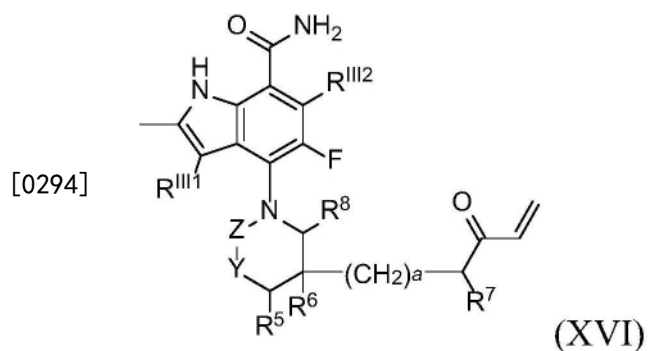
[0289] 在式(III)的一些实施方案以及式(IV)、(V-a)、(V-b)、(VI-a)、(VI-a-1)、(VI-b)、(VII-a)、(VII-b)、(VII-c)、(VIII-a)、(VIII-b)、(VIII-c)、(IX-a)、(IX-b)、(X-a)、(X-b)、(X-c)、(XI-a)、(XI-b)、(XI-c)、(XII-a)、(XII-b)、(XII-c)、(XIII-a)、(XIII-b)、(XIII-c)、(XIV)、(XV-a)、(XV-b)和(XV-c)中的任一者的每个更具体的实施方案(在下文中称为“式(III)-(XV)”)中, R^{III1} 为Cl、F、-CN、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中, R^{III1} 为Cl或F。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中, R^{III1} 为Cl。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中, R^{III1} 为F。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中, R^{III1} 为-CN。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中, R^{III1} 为F、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[0290] 在式(III)-(XV)中的任一者的一些实施方案中,当 R^4 为F或OH时, R^{III1} 为-CH₃。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中,当 R^5 为F时, R^{III1} 为-CH₃。在式(III)-(XV)中的任一者的其他实施方案中,当 R^5 和 R^7 合在一起形成5元或6元杂环时,或者当 R^6 和 R^7 合在一起形成4元、5元或6元杂环时,或者当 R^8 和 R^7 合在一起形成5元或6元杂环时, R^{III1} 为-CH₃。

[0291] 在式(III)-(XV)中的任一者的一些实施方案中, R^{III2} 为H。在式(III)-(XV)中的任一者的一些实施方案中, R^{III2} 为F。

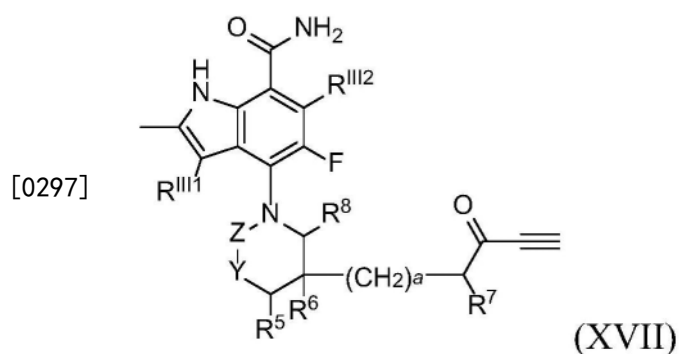
[0292] 在式(III)-(XV)中的任一者的一个实施方案中, R^B 为-CH=CH₂。

[0293] 在式(III)的一个实施方案中, R^B 为-CH=CH₂,并且提供了具有式(XVI)的结构的化合物:



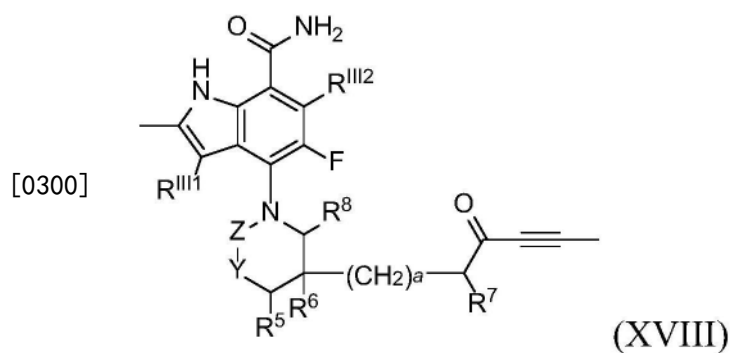
[0295] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 a 、 Z 、 Y 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0296] 在式(III) - (XIII)中的任一者的一个实施方案中, R^B 为 $-C\equiv CH$,并且提供了具有式(XVII)的结构的化合物:



[0298] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 a 、 Z 、 Y 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。

[0299] 在式(III) - (XIII)中的任一者的一个实施方案中, R^B 为 $-C\equiv C-CH_3$,并且提供了具有式(XVIII)的结构的化合物:

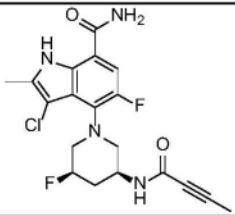
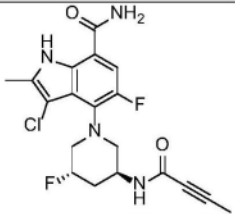
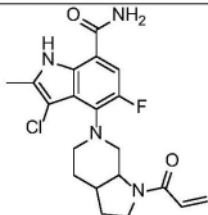


[0301] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其中 R^{III1} 、 R^{III2} 、 a 、 Z 、 Y 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上文在式(III)的上下文中所定义。

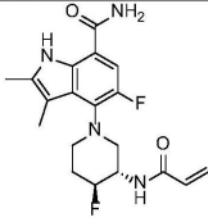
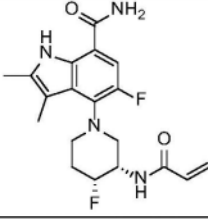
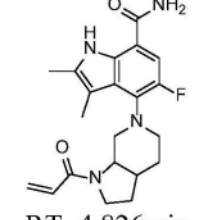
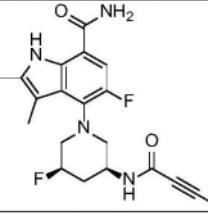
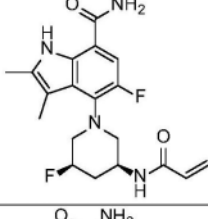
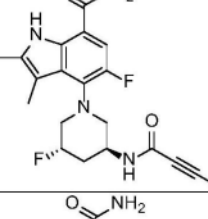
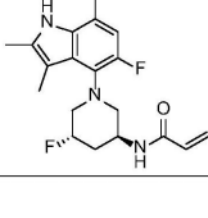
[0302] 在一个实施方案中,提供了式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素,其具有表4中列出的化合物的结构。

[0303] 表4:式(III)的代表性化合物

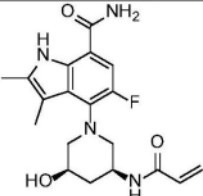
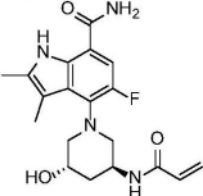
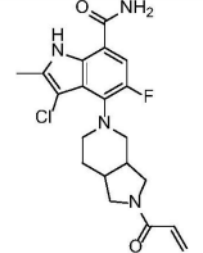
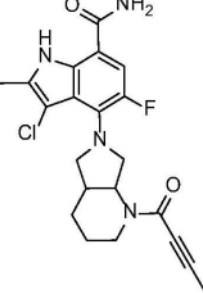
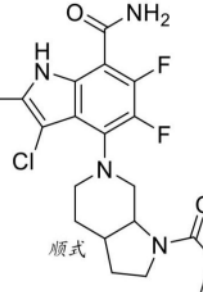
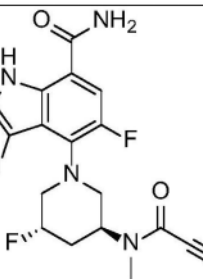
[0304]

化合物编号	结构	名称
27		4-((3S,5R)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
28		4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
29		4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
29a	RT=8.163min	两个异构体
29b	RT=11.102min	

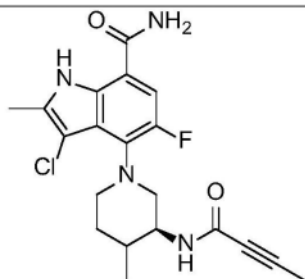
[0305]

30		4-((3S,4S)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
31		4-((3S,4R)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
32		4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
32a	RT=4.826min	对映顺式异构体
32b	RT=6.483min	
33		4-((3S,5R)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
34		4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
35		4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
36		4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

[0306]

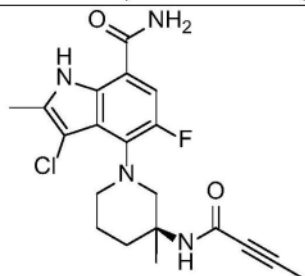
37		4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
38		4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
39		4-(反式-2-丙烯酰基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
40		4-(1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
41a		4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
41b		3-氯-5-氟-4-((3S,5S)-3-氟-5-(N-甲基丁-2-炔酰氨基)哌啶-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

41c



4-((3S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

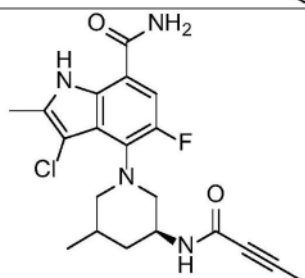
41d



(S)-4-(3-(丁-2-炔酰氨基)-3-甲基哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

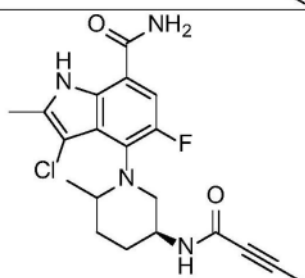
[0307]

41e



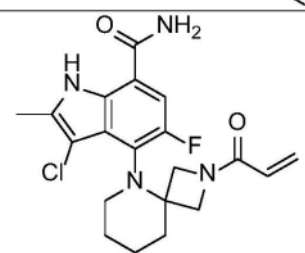
4-((3S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-甲基哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

41f



4-((5S)-5-(丁-2-炔酰氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

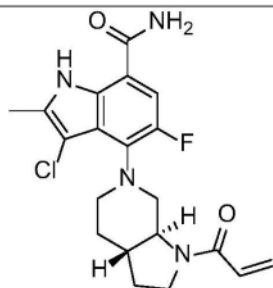
41g



4-(2-丙烯酰基-2,5-二氮杂螺[3.5]壬-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

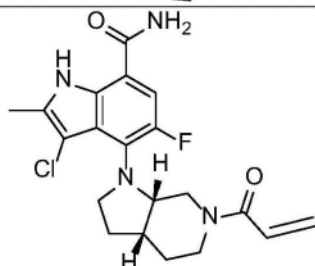
[0308]

41h



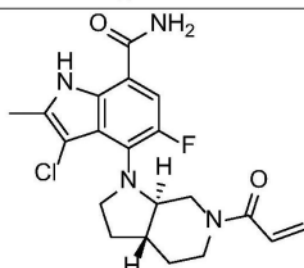
4-((3aS,7aS)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪
唑-7-甲酰胺

41i



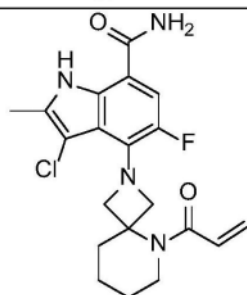
4-((3aS,7aS)-6-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪
唑-7-甲酰胺

41j



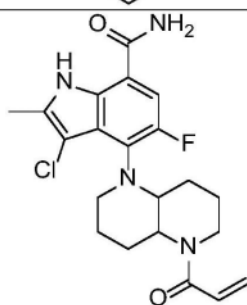
4-((3aS,7aR)-6-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪
唑-7-甲酰胺

41k



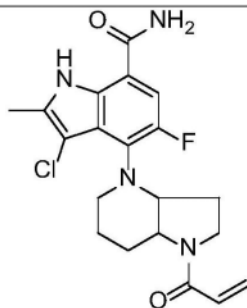
4-(5-丙烯酰基-2,5-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-
3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

41l



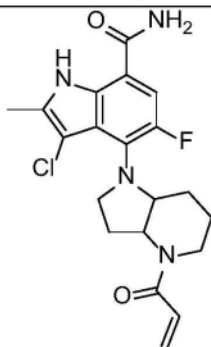
4-(5-丙烯酰基八氢-1,5-萘啶-1(2H)-基)-3-
氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

41m



4-(1-丙烯酰基八氢-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

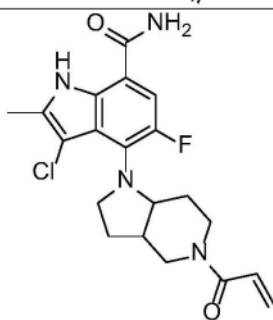
41n



4-(4-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

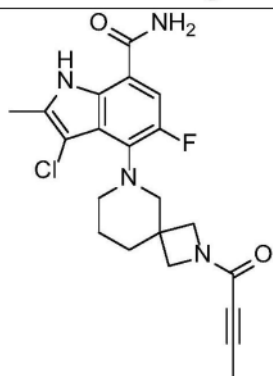
[0309]

41o



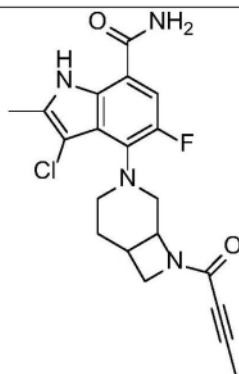
4-(5-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

41p



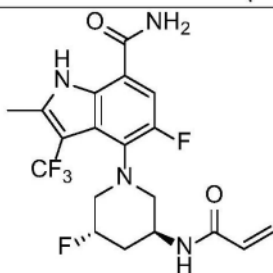
4-(2-(丁-2-炔酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

41q



4-(8-(丁-2-炔酰基)-3,8-二氮杂双环[4.2.0]
辛-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺

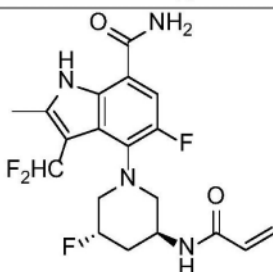
41r



4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟吡咯-1-基)-
5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-7-甲酰胺

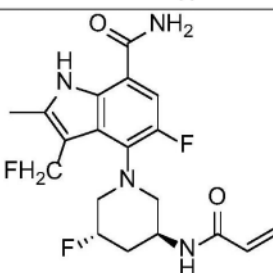
[0310]

41s



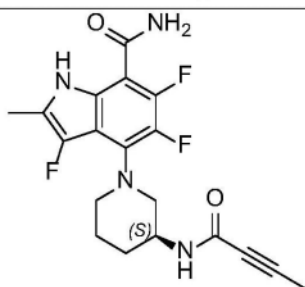
4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟吡咯-1-基)-
3-(二氟甲基)-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺

41t



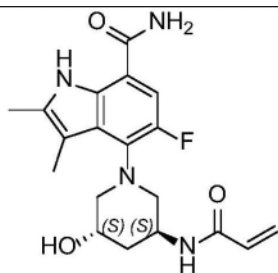
4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟吡咯-1-基)-
5-氟-3-(氟甲基)-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺

42a



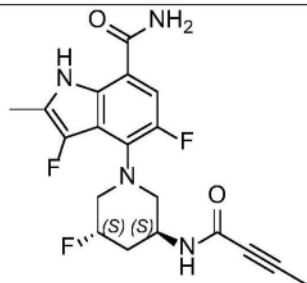
(S)-4-(3-(丁-2-炔酰氨基)吡咯-1-基)-3,5,6-
三氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺

42b



4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-羟基咪唑-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

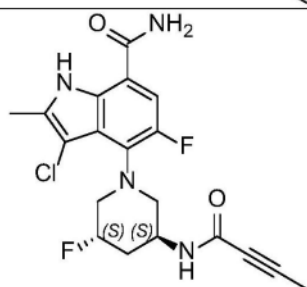
42c



4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟咪唑-1-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

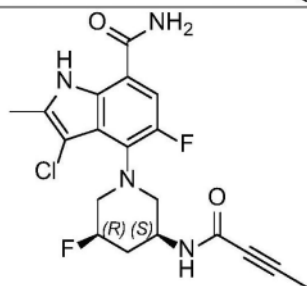
[0311]

42d



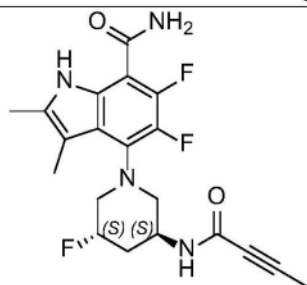
4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟咪唑-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

42e



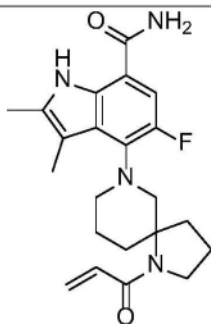
4-((3S,5R)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟咪唑-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

42f



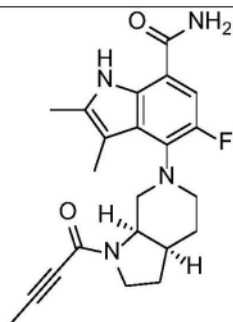
4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟咪唑-1-基)-5,6-二氟-2,3-二甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

42l



4-(1-丙烯酰基-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)-
5-氟-2,3-二甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

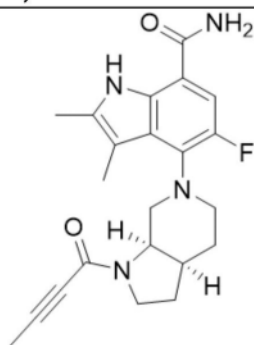
42m1



4-(1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯并[2,3-c]
吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吲哚-7-甲
酰胺
顺式异构体混合物

[0313]

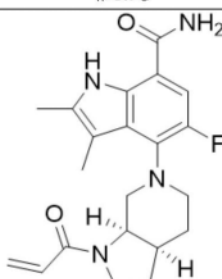
42m2



4-((3aS,7aR)-1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯
并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-
吲哚-7-甲酰胺

假设

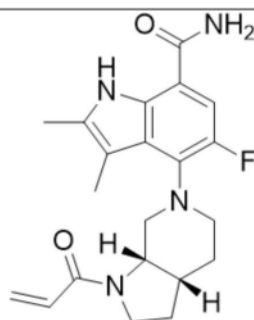
42n



4-((3aS,7aR)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吲
哚-7-甲酰胺

假设

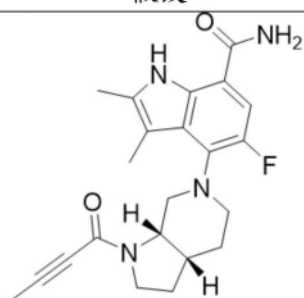
42o



假设

4-((3aR,7aS)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吲
哚-7-甲酰胺

42p

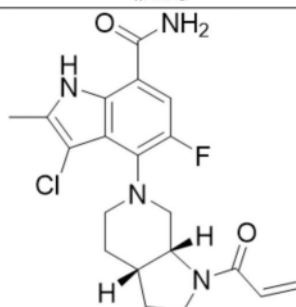


假设

4-((3aR,7aS)-1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯
并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-
吲哚-7-甲酰胺

[0314]

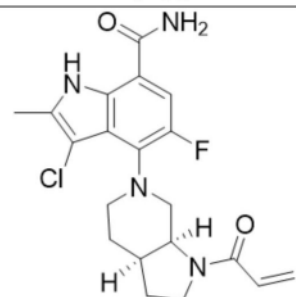
42q



假设

4-((3aS,7aR)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲
哚-7-甲酰胺

42r

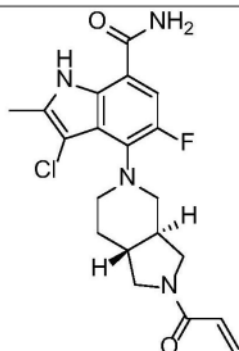


假设

4-((3aR,7aS)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲
哚-7-甲酰胺

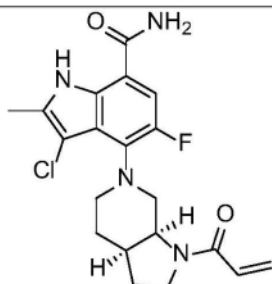
[0315]

42s



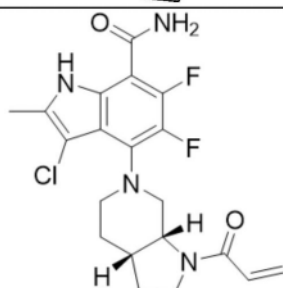
4-((3aS,7aR)-2-丙烯酰基八氢-5H-吡咯并
[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲
哚-7-甲酰胺

42t



4-((3aR,7aS)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲
哚-7-甲酰胺

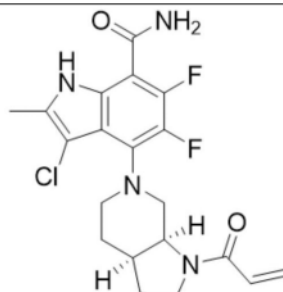
42u



4-((3aS,7aR)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-
1H-吲哚-7-甲酰胺

假设

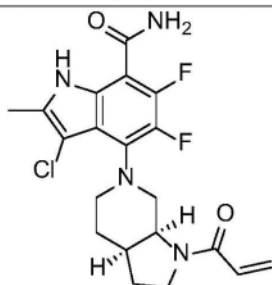
42v1



4-((3aR,7aS)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-
1H-吲哚-7-甲酰胺

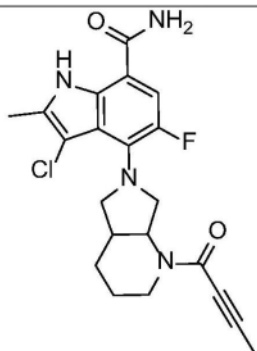
假设

42v2



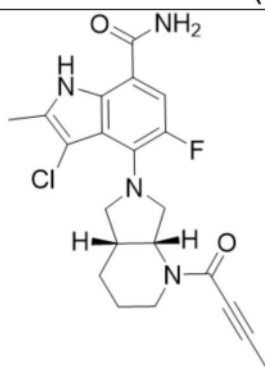
4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-
6-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲
酰胺
顺式异构体混合物

42w



4-(1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]
吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲
酰胺

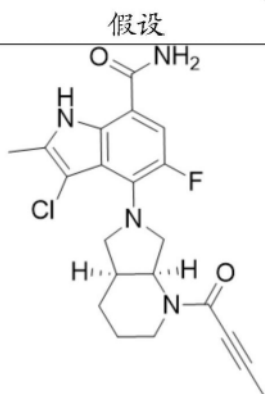
42x



4-((4aR,7aR)-1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡
咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-
1H-吡啶-7-甲酰胺

[0316]

42y



4-((4aS,7aS)-1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡
咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-
吡啶-7-甲酰胺

假设

[0317] 在另外的实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的药学上可接受的盐。

[0318] 在其他实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的溶剂化物。

[0319] 在其他实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式

(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的水合物。

[0320] 在其他实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的异构体。

[0321] 在其他实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的互变异构体。

[0322] 在其他实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的外消旋体。

[0323] 在其他实施方案中是式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物的同位素形式。

[0324] 在另外的实施方案中是包含式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素的药物组合物。

[0325] 在另外的实施方案中是包含式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、

式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0326] 在另一个实施方案中是包含式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII)或式(XVIII)的化合物其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体或同位素以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的药物组合物。

[0327] 疾病

[0328] 本文描述了一种抑制蛋白激酶的方法,该方法包括使蛋白激酶与有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、同位素或药物组合物接触。在一些实施方案中,蛋白激酶是BTK。

[0329] 本文描述了用于治疗BTK依赖性病症的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、同位素或药物组合物。

[0330] 在一些实施方案中,BTK依赖性病症是癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病或血栓栓塞性疾病。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣、干燥综合征或系统性红斑狼疮。在一些实施方案中,炎性疾病是荨麻疹。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是癌症。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是自身免疫性疾病。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是炎性疾病。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是血栓栓塞性疾病。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是多发性硬化。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是类风湿性关节炎。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是牛皮癣。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是干燥综合征。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是系统性红斑狼疮。在一些实施方案中,BTK依赖性病症是荨麻疹。

[0331] 在一些实施方案中是式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、同位素或药物组合物在制造药物中的用途。在一些实施方案中,药物用于治疗癌症。在一些实施方案中,药物用于治疗自身免疫性疾病。在一些实施方案中,药物用于治疗炎性疾病。在一些实施方案中,药物用于治疗血栓栓塞性疾病。在一些实施方案中,药物用于治疗多发性硬化。在一些实施方案中,药物用于治疗类风湿性关节炎。在一些实施方案中,药物用于治疗牛皮癣。在一些实施方案中,药物用于治疗干燥综合征。在一些实施方案中,药物用于治疗系统性红斑狼疮。在一些实施方案中,药物用于治疗荨麻疹。

[0332] 因此,抑制BTK活性可用于治疗过敏性病症和/或自身免疫性疾病和/或炎性疾病,包括但不限于:SLE、类风湿性关节炎、多发性血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、重症肌无力、过敏性鼻炎、多发性硬化(MS)、移植排斥、I型糖尿病、膜性肾炎、炎性肠病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、寒热凝集素疾病、埃文斯综合征、溶血性尿毒综合征/血栓性血小板减少性紫癜、结节病、干燥综合征、外周神经病(例如格林-巴利综合征)、

寻常天疱疮和哮喘。

[0333] 此外,已报道BTK在控制某些B细胞癌症中的B细胞存活方面起作用。例如,BTK已被证明对于BCR-Ab1阳性B细胞急性成淋巴细胞性白血病细胞的存活很重要。因此,抑制BTK活性可用于治疗B细胞淋巴瘤和白血病。

[0334] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或互变异构体可以任选地与皮质类固醇、非皮质类固醇、免疫抑制剂和/或抗炎剂组合用于治疗上文列出的疾病。在一个实施方案中,免疫抑制剂选自干扰素 α 、干扰素 γ 、环磷酰胺、他克莫司、麦考酚酸吗乙酯、甲氨蝶呤、氨苯砒、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、抗CD20剂(诸如利妥昔单抗、奥法木单抗、奥妥珠单抗或维妥珠单抗或它们的生物类似物形式)、抗TNF α 剂(诸如依那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗、阿达木单抗或赛妥珠单抗佩戈或它们的生物类似物形式)、针对配体或其受体的抗IL6剂(诸如托珠单抗、沙利姆单抗、奥洛珠单抗、艾司利尤单抗或司妥昔单抗)、针对配体或其受体的抗IL17剂(诸如苏金单抗、乌司奴单抗、布洛鲁单抗或依奇珠单抗)、针对配体或其受体的抗IL1剂(诸如列洛西普、康纳单抗或阿那白滞素)、针对配体或其受体的抗IL2剂(诸如巴利昔单抗或达珠单抗)、抗CD2剂诸如阿法西普、抗cd3剂诸如莫罗单抗-cd3、抗CD80/86剂诸如阿巴西普或贝拉西普、抗神经鞘氨醇-1-磷酸受体剂诸如芬戈莫德、抗C5剂诸如依库珠单抗、抗整合蛋白 $\alpha 4$ 剂诸如那他珠单抗、抗 $\alpha 4\beta 7$ 剂诸如维多珠单抗、抗mTOR剂诸如西罗莫司或依维莫司、抗钙调神经磷酸酶剂诸如他克莫司,以及抗BAFF/BlyS剂(诸如贝利木单抗、VAY736或布利斯比莫德)、来氟米特和特立氟胺。优选地,免疫抑制剂是利妥昔单抗、奥法木单抗、奥妥珠单抗或维妥珠单抗或它们的生物类似物形式。

[0335] 化合物的合成

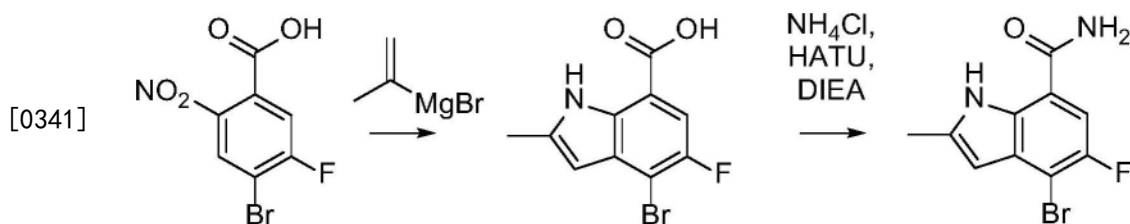
[0336] 本文所述的反应、过程和合成方法不限于以下实验部分中描述的特定条件,而是旨在作为对本领域的合适技术人员的指导。例如,反应可以在任何合适的溶剂或其他试剂中进行以进行必要的转化。通常,合适的溶剂是质子或非质子溶剂,其在反应进行的温度(即,可以在冷冻至沸腾温度范围内的温度)处基本上不与反应物、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于具体的反应,可以采用用于反应后具体后处理的合适的溶剂。

[0337] 除非另有说明,否则采用质谱(MS)、液相色谱-质谱(LCMS)、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。使用标准有机化学技术,诸如在例如March's Advanced Organic Chemistry,第7版,John Wiley and Sons,Inc(2013)中所述的那些,来制备化合物。可以采用本文所描述的合成转化的替代反应条件,诸如改变溶剂、反应温度、反应时间以及不同的化学试剂和其他反应条件。必要时,可能需要使用适当的保护基团。这种基团的引入和裂解可使用Peter G.M.Wuts和Theodora W.Green,Protecting Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley-Interscience.(2006)中描述的标准方法进行。所有的起始物质和试剂均是可商购获得的或容易制备的。

[0338] 具有式(I)、式(II)或式(III)的结构的化合物可使用本领域技术人员已知的标准合成技术来合成。例如,本公开的化合物可使用方案1-21中阐述的一般合成程序来合成。

[0339] 4-溴-1H-吡啶起始物质的制备

[0340] 方案1:4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

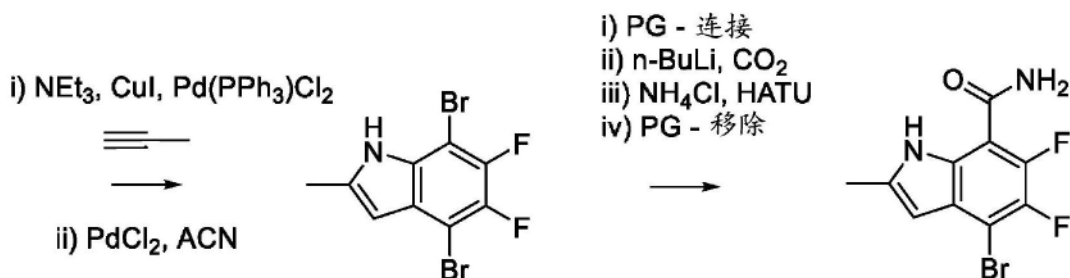


[0342] 使4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸与丙-1-烯-2-基溴化镁反应,得到4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸,其通过在HATU和DIEA的存在下用氯化铵处理而酰胺化,得到4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (R^{I2} 、 R^{II2} 、 $R^{III2}=H$)。

[0343] 方案2:4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[0344]



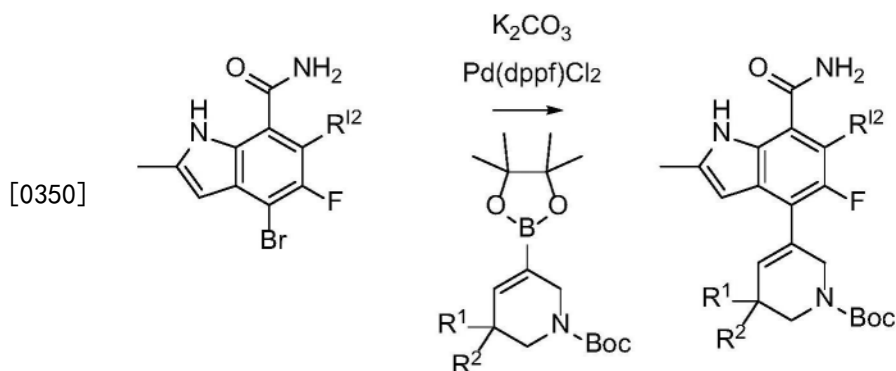
[0345] 将1,4-二溴-2,3-二氟苯通过用硝酸钾的硫酸溶液处理来硝化,并将所得硝基基团还原以形成2,5-二溴-3,4-二氟苯胺。进行碘化,随后与丙-1-炔反应,产生4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶。然后对吡啶进行保护(例如Boc)并通过与正丁基锂和二氧化碳反应而在7位羧化,得到4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸。将酸通过用氯化铵处理来酰胺化,并将吡啶脱保护,得到4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (R^{I2} 、 R^{II2} 、 $R^{III2}=F$)。

[0346] 具有式(I)的结构的化合物的合成

[0347] 与3- R^1 -3- R^2 -1,2,3,6-四氢吡啶的偶联

[0348] 将4-溴-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺与N-保护的(例如Boc)5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶偶联。四氢吡啶可以在3位被 R^1 / R^2 取代。

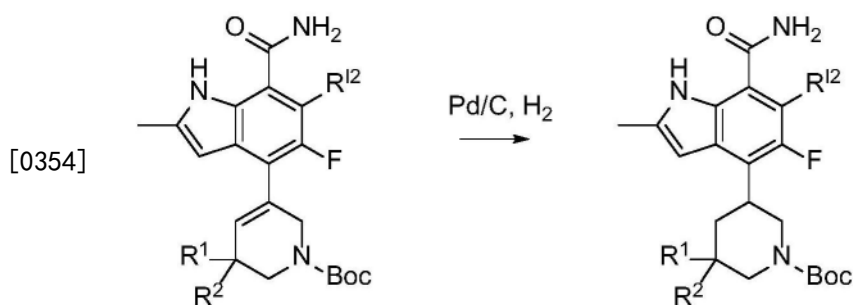
[0349] 方案3:N-保护的4-(5- R^1 -5- R^2 -1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (---=双键)



[0351] 将4-溴-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺与N-保护的(例如Boc)5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶偶联。四氢吡啶可以在3位被 R^1/R^2 取代。

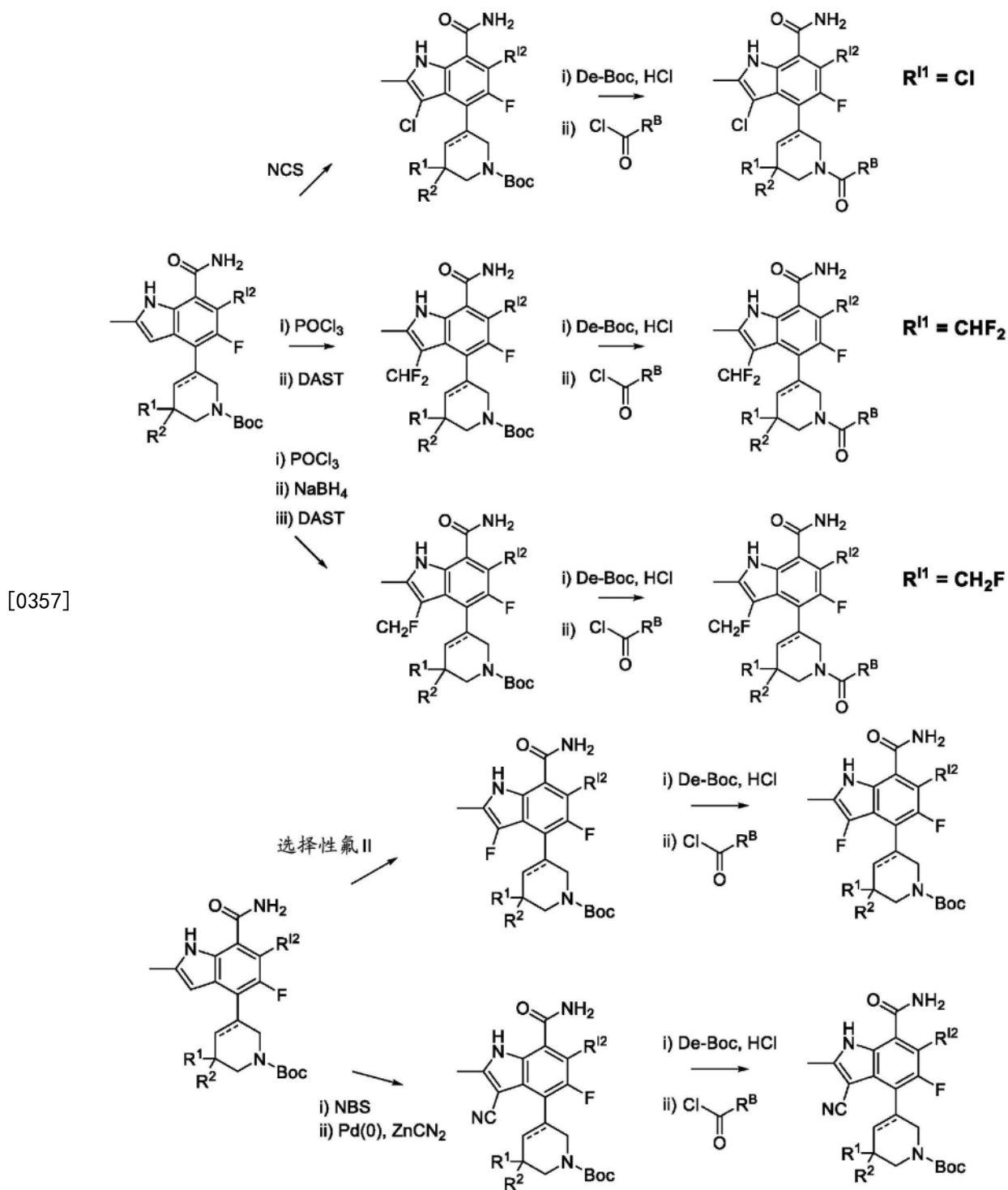
[0352] 还原为哌啶(任选)

[0353] 方案4:N-保护的4-(5- R^1 -5- R^2 -哌啶-3-基)-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺(---=单键)



[0355] N-保护的-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺(---=双键)可任选地通过用合适的还原剂(例如 $Pd/C, H_2$)处理来还原,得到N-保护的-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺,其中哌啶可以在5位被 R^1/R^2 取代。

[0356] 方案5: R^{I1} 和 R^B 的引入



[0358] N-保护的-5-氟-6- R^{12} -2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺或N-保护的-5-氟-6- R^{12} -2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(其中四氢吡啶或哌啶可被 R^1/R^2 取代)如方案5中所示反应,即与以下物质反应:

[0359] N-氯代琥珀酰亚胺,以得到为Cl的 R^{11} ;或者

[0360] 三氯氧磷,以得到3-甲酰基化合物,然后将其用二乙氨基三氟化硫(Et_2NSF_3 ;DAST)以得到为 CHF_2 的 R^{11} ;或者

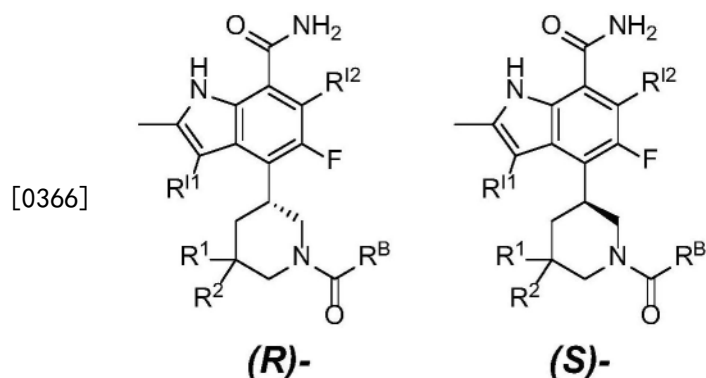
[0361] 三氯氧磷,以得到3-甲酰基化合物,将其还原为羟甲基,然后用二乙氨基三氟化硫(Et_2NSF_3 ;DAST)以得到为 CH_2F 的 R^{11} 。

[0362] 从3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -哌啶-3-基)-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺或3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺的哌啶或四氢吡啶氮上去除保护基团(例如通过用HCl处理去除Boc保护基团),显示出游离胺,然后将其用 R^B 酰基氯处理,得到最终的式(I)的化合物:

[0363] 3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -1- R^B 羰基-哌啶-3-基)-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺;或者

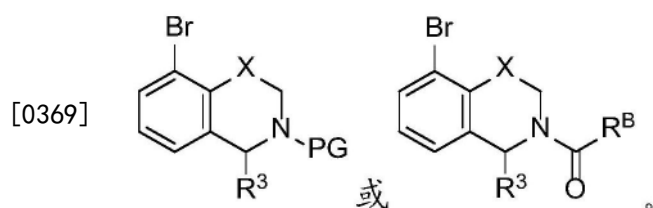
[0364] 3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -1- R^B 羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-5-氟-6- R^{I2} -2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺。

[0365] 应当指出的是,其中 --- 为单键的式(I)的化合物作为一对异构体存在:

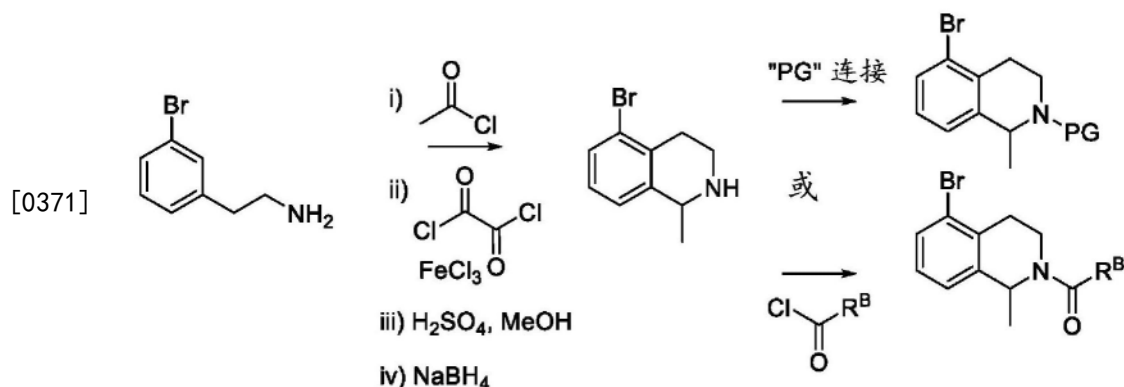


[0367] 具有式(II)的结构的化合物的合成

[0368] II-INT-B中间体的制备

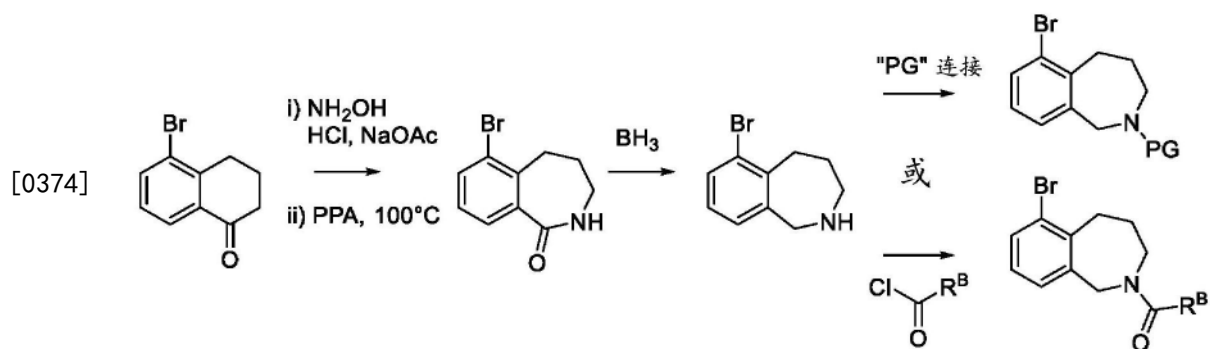


[0370] 方案6: II-INT-B中间体的制备; X为 CH_2



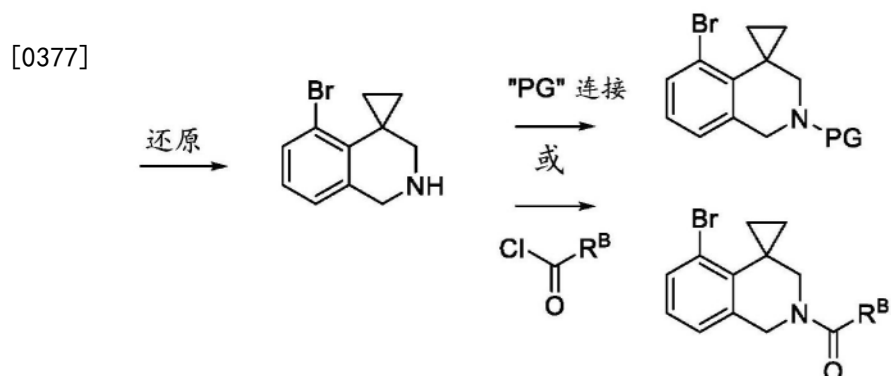
[0372] 通过与乙酰氯反应将2-(3-溴苯基)乙-1-胺转化为酰胺来制备中间体II-INT-B, 其中X为 CH_2 , 并且 R^3 为Me。与草酰氯和氯化铁反应, 随后进行酸处理, 得到5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉。用合适的还原剂(例如硼氢化钠)还原, 得到5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉。然后, 可以将四氢异喹啉用合适的保护基团(例如Boc)保护或者通过与合适的 R^B 酰基氯反应而转化为期望的最终酰胺。

[0373] 方案7: II-INT-B中间体的制备; X为 CH_2CH_2



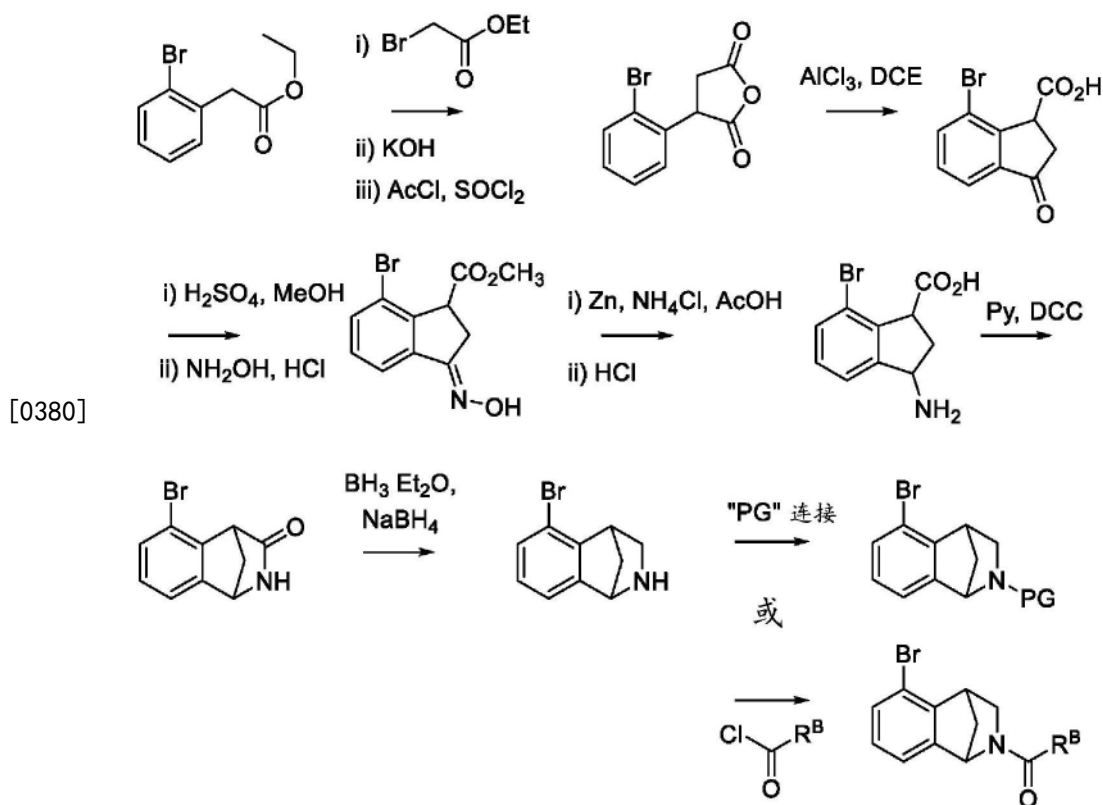
[0375] 通过将5-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮转化为6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-1-酮来制备中间体II-INT-B,其中X为CH₂CH₂,并且R³为H。用合适的还原剂(例如BH₃)还原,得到6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓。然后,可以将氮杂卓用合适的保护基团(例如Boc)保护或者通过与合适的R^B酰基氯反应而转化为期望的最终酰胺。

[0376] 方案8:II-INT-B中间体的制备;X为环丙基



[0378] 从3-溴-2-羟基苯甲腈开始制备中间体II-INT-B,其中R³为H,并且X为CR^{x1}R^{x2},并且R^{x1}和R^{x2}与它们所连接的C原子一起形成环丙基环。与5-溴戊腈反应,随后用强碱(例如KOtBu)处理,得到9-溴-1,2-二氢呋喃并[2,3-c]异喹啉-5-胺。用酸(例如HCl)、碱(例如碳酸钾)处理,然后加热,随后还原,得到5'-溴-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]。然后,可以将异喹啉用合适的保护基团(例如Boc)保护或者通过与合适的R^B酰基氯反应而转化为期望的最终酰胺。

[0379] 方案9:II-INT-B中间体的制备;R^{x2}和R³形成亚甲基桥



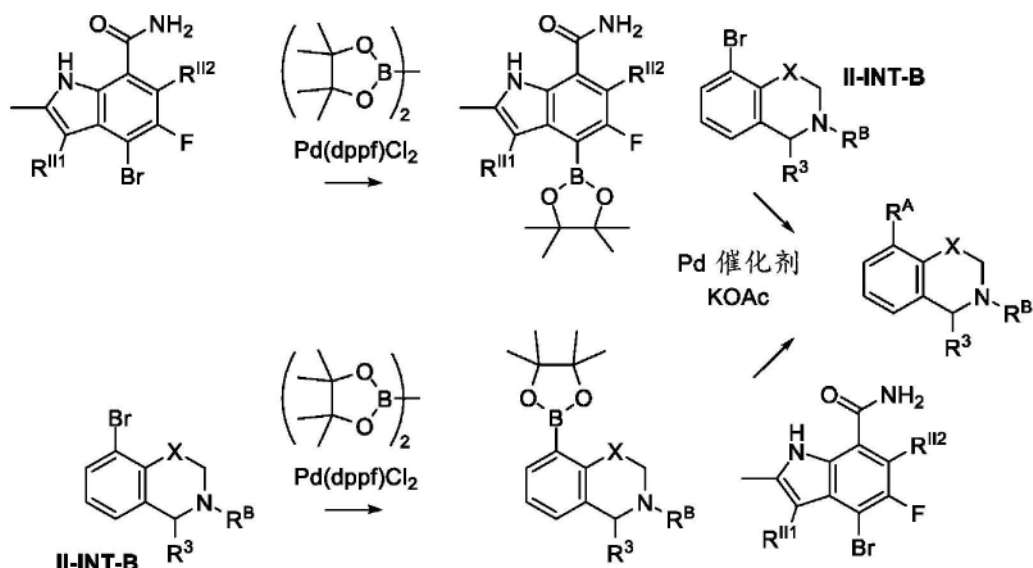
[0381] 从2-(2-溴苯基)乙酸乙酯开始制备中间体II-INT-B,其中X为 $\text{CR}^{x1}\text{R}^{x2}$,并且 R^{x1} 为H,并且 R^{x2} 和 R^3 一起形成亚甲基桥。与2-溴乙酸乙酯反应,随后用碱处理,然后与酰基氯/亚硫酸氯反应,得到3-(2-溴苯基)二氢呋喃-2,5-二酮。用氯化铝处理,形成7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸。可对酸基团进行保护(例如,作为酯诸如甲酯),然后通过氢氧化铵反应将氧代基团转化为胺以形成羟基亚胺,然后将其还原为胺。用碱处理,形成桥接双环化合物,将其用合适的还原剂(例如 BH_3)还原,得到5-溴-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉。然后,可以将亚甲基异喹啉用合适的保护基团(例如Boc)保护或者通过与合适的 R^B 酰基氯反应而转化为期望的最终酰胺。

[0382] II-INT-B与4-溴-5-氟-2-甲基-3- R^{II1} -1H-吡啶-7-甲酰胺($\text{R}^{\text{II2}}=\text{H}$)或4-溴-5,6-二氟-2-甲基-3- R^{II1} -1H-吡啶-7-甲酰胺($\text{R}^{\text{II2}}=\text{F}$)的偶联

[0383] 方案10: Suzuki偶联以形成式(II)的化合物

[0384] 途径A

[0385]



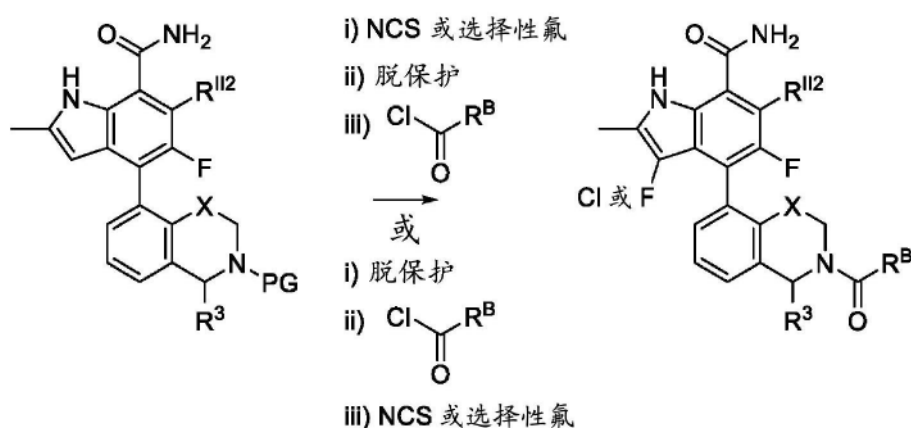
[0386] 途径B

[0387] 式(II)的化合物可通过将4-溴-1H-吡啶转化为对应的二氧杂环戊硼烷基衍生物,随后与II-INT-B进行Suzuki偶联来制备(参见方案10,途径A)。

[0388] 另选地,式(II)的化合物可通过将(I-INT-B)转化为对应的二氧杂环戊硼烷基衍生物,随后与4-溴-1H-吡啶进行Suzuki偶联来制备(参见方案10,途径B)。

[0389] 方案11:以Cl或F引入R^{III}

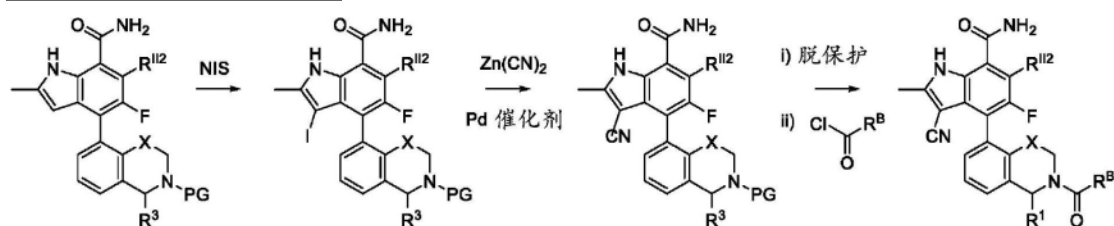
[0390]



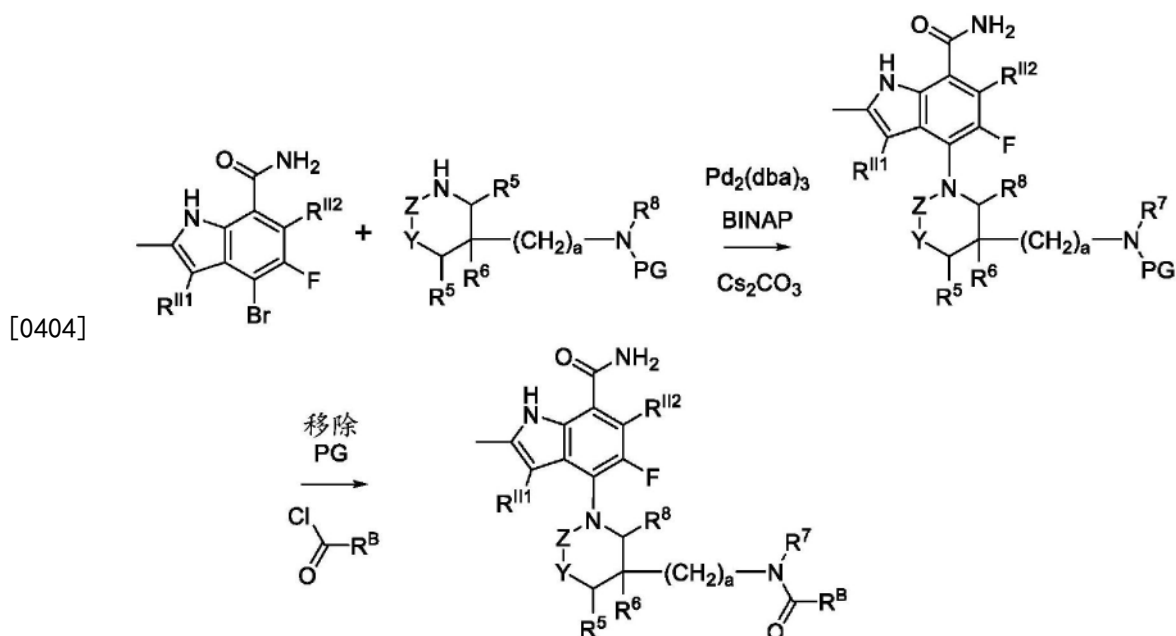
[0391] 其中R^{III}为H的式(II)的化合物可以转化为其中R^{III}不为H的化合物。用N-氯代琥珀酰亚胺或选择性氟处理N-保护的化合物以分别引入Cl或F。通过去除保护基团,并用合适的R^B酰基氯处理,得到最终化合物。这些步骤的顺序可根据需要从方案11中所示的顺序改变。

[0392] 方案12:以I或CN引入R^{III}

[0393]

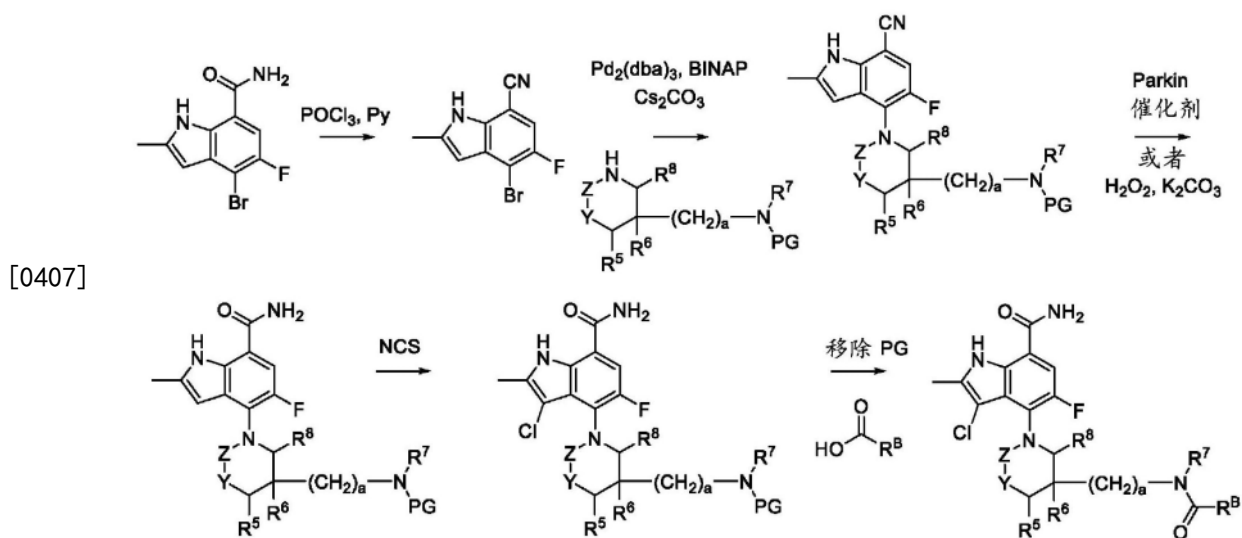


[0394] 用N-碘代琥珀酰亚胺处理N-保护的化合物以引入I。通过去除保护基团,并用合适的R^B酰基氯处理,得到最终化合物。



[0405] 作为一般程序,根据方案14制备式(III)的化合物。将环胺与溴吲哚偶联(例如使用Pd催化剂)。然后根据需要将所得的含有胺基团的化合物脱保护,并与 R^{B} 酰基氯反应,得到期望的最终化合物。

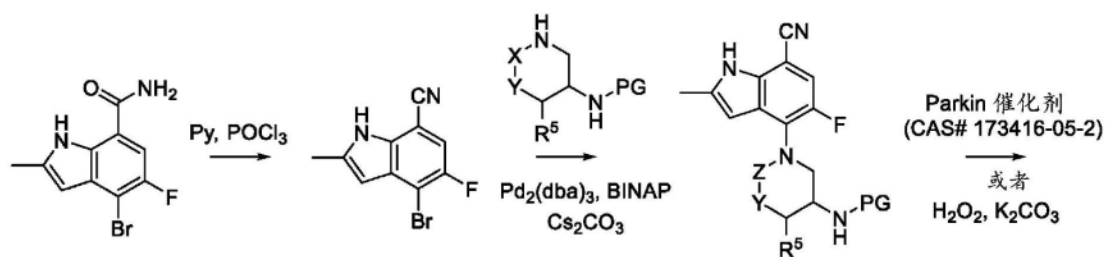
[0406] 方案15:式(III)的化合物的制备- R^{III1} 为Cl,并且 R^{III2} 为H



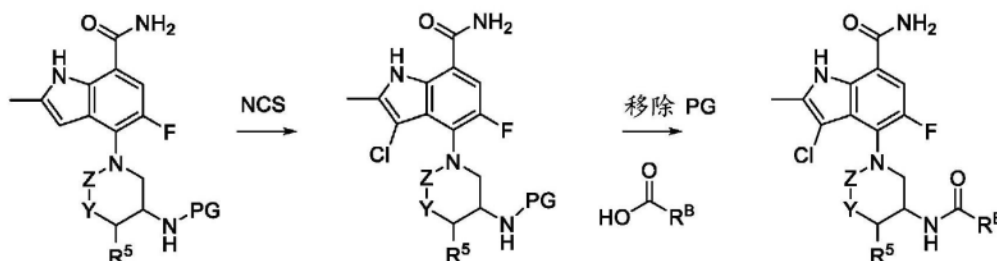
[0408] 其中 R^{III1} 为Cl并且 R^{III2} 为H的式(III)的化合物如方案15中所示制备。首先对甲酰胺基团进行保护,例如通过用磷酰氯处理来转化为腈基。然后将受保护的化合物与环胺偶联,并去除甲酰胺保护基团,例如通过腈基的水合反应。然后,通过用N-氯代琥珀酰亚胺处理引入 R^{III1} 氯。最后,将第二胺基团脱保护(例如去除Boc基团),并使所得胺与 R^{B} 酰基氯反应,得到期望的最终化合物。

[0409] 方案16:式(III)的化合物的制备

[0410] R^{III1} 为Cl,并且 R^{III2} 、 R^6 和 R^7 为H



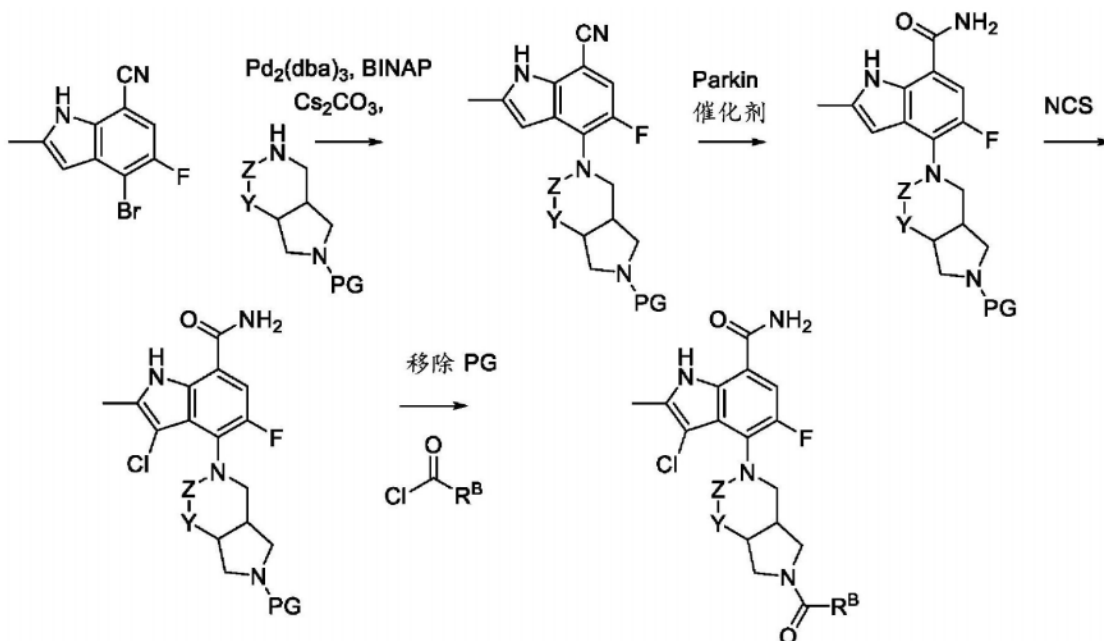
[0411]



[0412] 将甲酰胺保护的溴吲哚与环胺 (R^6 为H, 并且 R^7 为H) 偶联, 并去除甲酰胺保护基团。通过用N-氯代琥珀酰亚胺处理引入 R^{III1} 氯。最后, 将第二个胺基团脱保护, 并与 R^B 酰基氯反应, 得到期望的最终化合物。

[0413] 方案17: 式 (III) 的化合物的制备

[0414] R^6 为H, R^8 为H, a为1, 并且 R^5 和 R^7 一起形成5元环

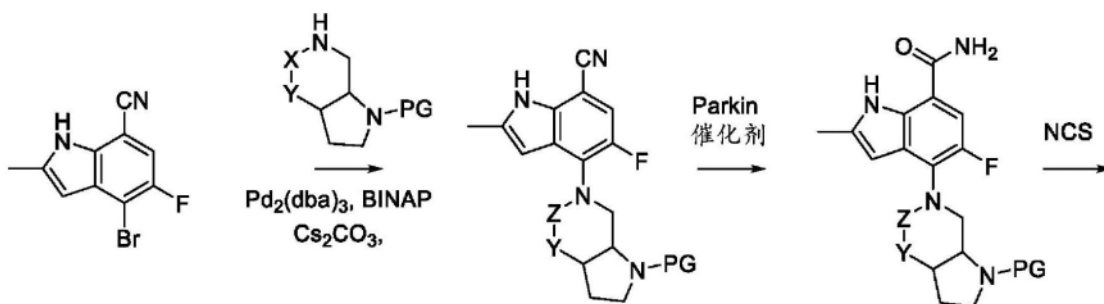


[0415]

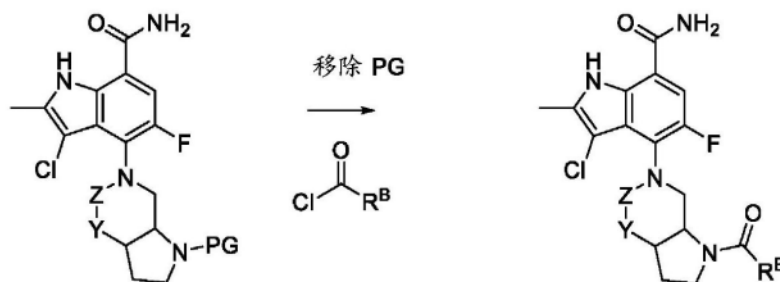
[0416] 如方案17中所示, 将吲哚溴化物 (R^{III1} 和 R^{III2} 均为H) 与环胺 (R^5 为H, R^8 为H, a为1, 并且 R^5 和 R^7 一起形成包含受保护的N的5元环) 偶联, 随后如果需要, 将甲酰胺脱保护。通过用N-氯代琥珀酰亚胺处理引入 R^{III1} 氯。最后, 将第二个胺基团脱保护, 并与 R^B 酰基氯反应, 得到期望的最终化合物。

[0417] 方案18: 式 (III) 的化合物的制备

[0418] R^{III1} 为Me, R^6 为H, R^8 为H, a为0, 并且 R^5 和 R^7 一起形成5元环



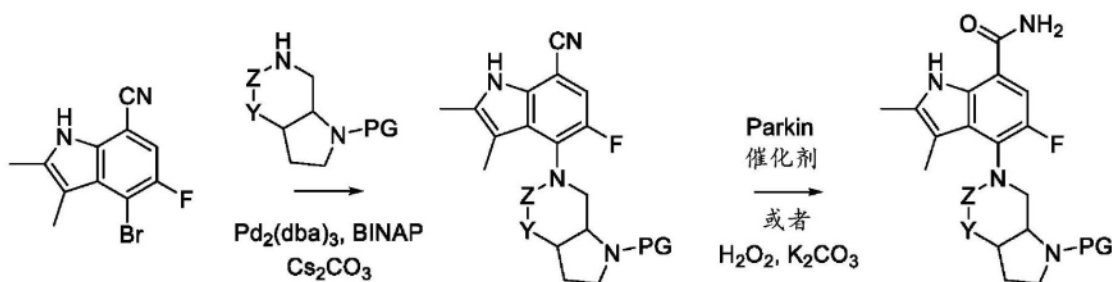
[0419]



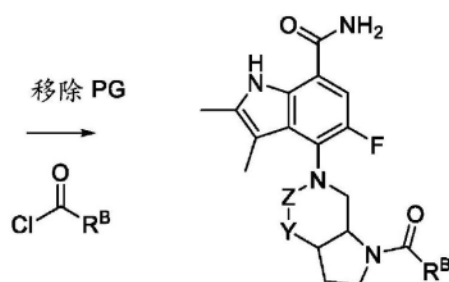
[0420] 如方案18中所示,将吲哚溴化物(R^{III1} 和 R^{III2} 均为H)与双环胺(R^6 为H, R^8 为H, a 为0,并且 R^5 和 R^7 一起形成包含受保护的N的5元环)偶联,随后如果需要,将甲酰胺脱保护。通过用N-氯代琥珀酰亚胺处理引入 R^{III1} 氯。最后,将第二个胺基团脱保护,并与 R^B 酰基氯反应,得到期望的最终化合物。

[0421] 方案19:式(III)的化合物的制备

[0422] R^{III1} 为Me, R^6 为H, R^8 为H, a 为0,并且 R^5 和 R^7 一起形成5元环



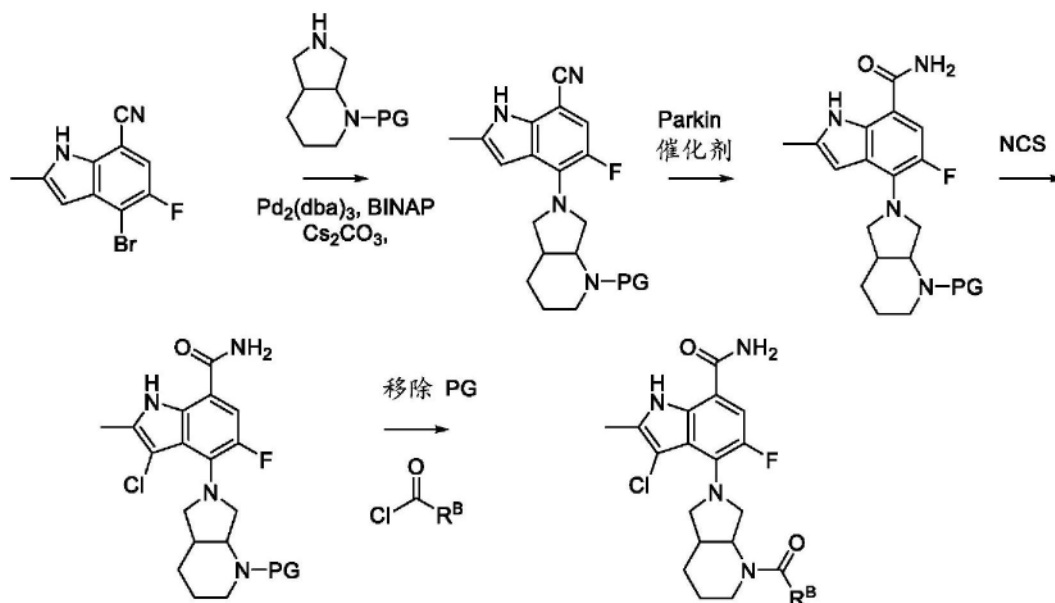
[0423]



[0424] 如方案19中所示,将吲哚溴化物(R^{III1} 为Me,并且 R^{III2} 为H)与双环胺(R^6 为H, R^8 为H, a 为0,并且 R^5 和 R^7 一起形成包含受保护的N的5元环)偶联,随后如果需要,将甲酰胺脱保护。通过用N-氯代琥珀酰亚胺处理引入 R^{III1} 氯。最后,将第二个胺基团脱保护,并与 R^B 酰基氯反应,得到期望的最终化合物。

[0425] 方案20:式(III)的化合物的制备

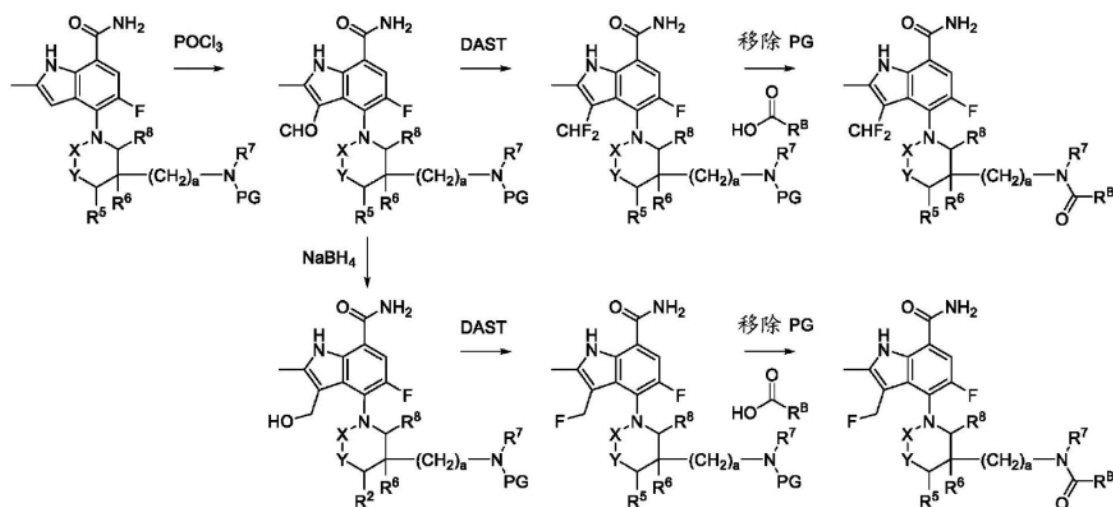
[0426] Z为键,Y为 $CH(R^4)$, R^4 为H, R^6 为H, R^8 为H, a 为0,并且 R^5 和 R^7 一起形成6元环



[0427]

[0428] 如方案20中所示,将吲哚溴化物(R^{III1} 和 R^{III2} 均为H)与1-PG-八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶(PG为合适的保护基团,Z为键,Y为 CR^4 , R^4 为H, R^6 为H, R^8 为H,a为0,并且 R^5 和 R^7 一起形成包含受保护的N的6元环)偶联,随后如果需要,将甲酰胺脱保护。通过用N-氯代琥珀酰亚胺处理引入 R^{III1} 氯。最后,将第二个胺基团脱保护,并与 R^B 酰基氯反应,得到期望的最终化合物。

[0429] 方案21: R^{III1} 的引入



[0430]

[0431] 将其中 R^{III1} 为H并且如方案21中所示的式(III)的化合物用以下物质处理:

[0432] 三氯氧磷,以得到3-甲酰基化合物,然后将其用二乙氨基三氟化硫(Et_2NSF_3 ;DAST)以得到为 $-CHF_2$ 的 R^{III1} ;或者

[0433] 三氯氧磷,以得到3-甲酰基化合物,将其还原为羟甲基,然后用二乙氨基三氟化硫(Et_2NSF_3 ;DAST)以得到为 $-CH_2F$ 的 R^{III1} 。

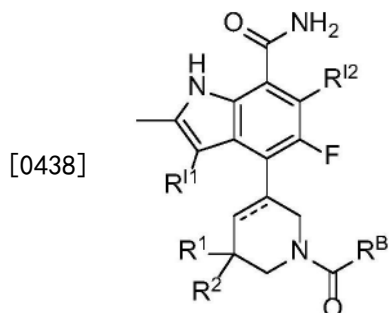
[0434] 然后,将第二个胺基团脱保护,并与 R^B 酰基氯反应,得到期望的最终化合物。

[0435] 实施例

[0436] 提供以下实施例仅用于说明目的,而不是限制本文提供的权利要求的范围。虽然本文已经示出并描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员来说显而易见的

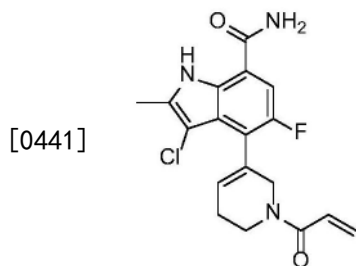
是,这些实施方案仅作为示例提供。在不偏离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替代。应理解的是,本文所述的本发明实施方案的各种替代方案可用于实施本发明。这意味着以下权利要求书限定本发明的范围并且因此涵盖这些权利要求及其等效物范围内的方法和结构。

[0437] 式(I)的化合物的制备

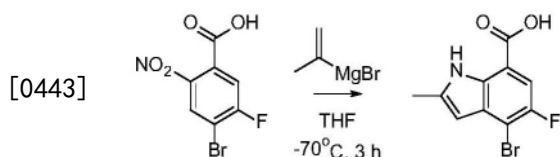


[0439] 实施例1

[0440] 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物1)的合成



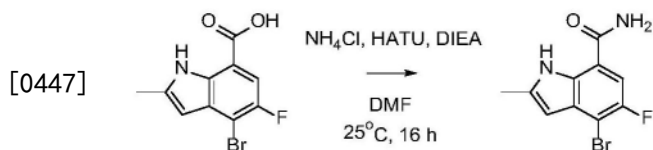
[0442] 步骤1:4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸



[0444] 在-70℃处在氮气下,向4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸(17g,64.4mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加丙-1-烯-2-基溴化镁(451mL,225mmol,0.5M的THF溶液)。添加后,将反应混合物在-70℃处搅拌3h。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(500mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸(17.5g)。该固体无需纯化即可继续使用。

[0445] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₁₀H₇BrFNO₂) 269.96、271.96,实测值:270.25、272.25。

[0446] 步骤2:4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



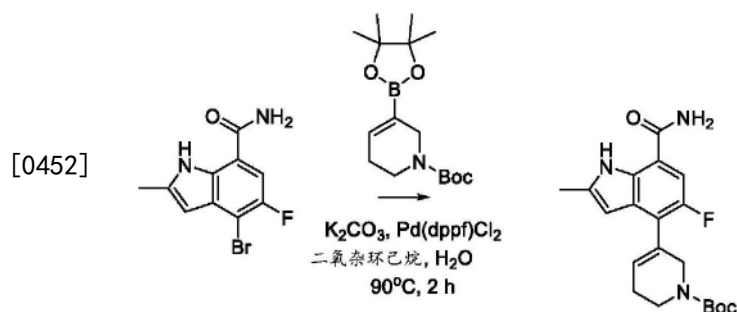
[0448] 向4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸(17.5g,64.4mmol)、盐酸氨(5.17g,96.6mmol)和HATU(29.4g,77.3mmol)在DMF(200mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-

丙-2-胺 (25.0g, 193mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h, 用水 (300mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将浓缩物通过柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到呈黄色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (3.8g, 22%)。

[0449] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

[0450] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}$) 270.98、272.98; 实测值: 270.90、272.90。

[0451] 步骤3: 5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

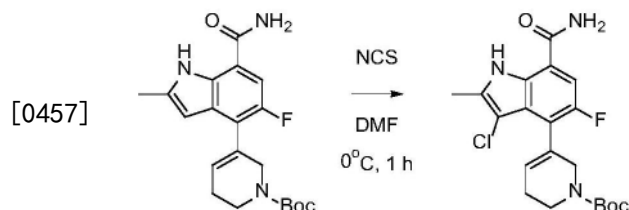


[0453] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (250mg, 0.922mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (314mg, 1.01mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (67mg, 0.092mmol) 和碳酸钾 (382mg, 2.77mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (8mL) 和水 (2mL) 中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在90℃处搅拌2h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (330mg, 96%)。

[0454] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0455] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$) 374.18, 实测值: 374.15。

[0456] 步骤4: 5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0458] 在0℃处, 向5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.40mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺 (54mg, 0.40mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1h, 用水 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物用反相柱色谱法纯化, 用乙腈的水溶液 (10% 至60%) 洗脱, 得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-

氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(100mg,61%)。

[0459] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.63-3.43 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0460] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_3$) 352.14、352.14; 实测值: 352.10、352.10。

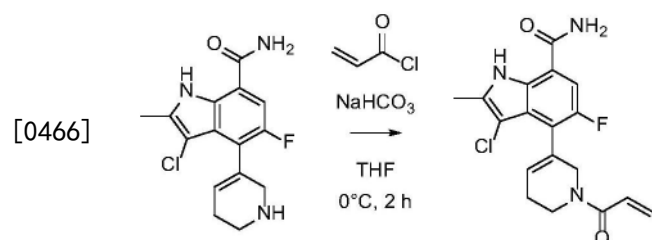
[0461] 步骤5: 3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[0463] 将5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(100mg, 0.245mmol)和4M氯化氢的二氧杂环己烷(3mL)溶液的混合物在20℃处搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)稀释并用乙酸乙酯($3\times 20\text{mL}$)萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈绿色固体的3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(70mg)。

[0464] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}$) 308.09、310.09; 实测值: 308.05、310.05。

[0465] 步骤6: 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



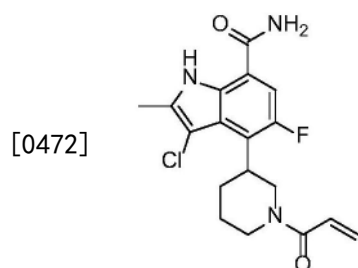
[0467] 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺: 在0℃处,向3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(70mg, 0.23mmol)在四氢呋喃(4.0mL)和水(1.0mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(57mg, 0.68mmol)和丙烯酰氯(20mg, 0.23mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯($3\times 10\text{mL}$)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过反相柱色谱法纯化,用乙腈的水溶液(10%至35%)洗脱,得到呈绿色固体的4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(42.3mg, 51%)。

[0468] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68-7.50 (m, 2H), 6.93-6.69 (m, 1H), 6.13 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 5.83-5.62 (m, 2H), 4.35-4.05 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 5H)。

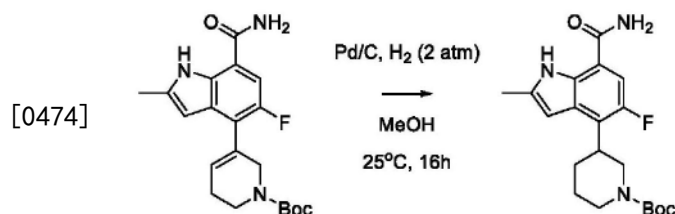
[0469] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 362.10、364.10; 实测值: 362.05、362.05。

[0470] 实施例2

[0471] 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物2)的合成



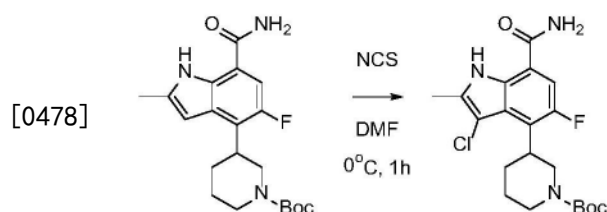
[0473] 步骤1: 3-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0475] 将5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(如本文的实施例1中所述制备; 390mg, 1.04mmol)和Pd/C(10%, 500mg)在甲醇(20mL)中的混合物在氢气(2atm)下在25℃处搅拌16h。过滤反应混合物。将滤液真空浓缩, 得到呈白色固体的3-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(340mg, 87%)。

[0476] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₂₀H₂₆FN₃O₃) 374.20, 实测值: 374.15。

[0477] 步骤2: 3-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0479] 3-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃处, 向3-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(340mg, 0.91mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NCS(133mg, 0.996mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(3×20mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到呈白色固体的3-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg, 73%)。

[0480] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.32(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.56-7.46(m, 2H), 4.14-3.96(m, 3H), 3.30-3.09(m, 1H), 2.91-2.62(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.94-1.87(m, 2H), 1.79-1.69(m, 1H), 1.47-1.38(m, 1H), 1.38(s, 9H)。

[0481] ESI-MS[M+H-tBu]⁺计算值(C₂₀H₂₅ClFN₃O₃) 354.16、356.16; 实测值: 354.15、356.15。

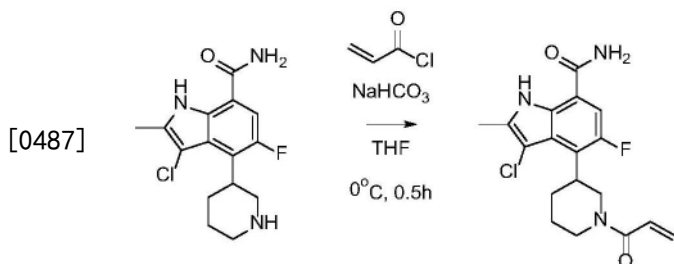
[0482] 步骤3: 3-氯-5-氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[0484] 3-氯-5-氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐:将3-(7-氨基甲基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(312mg, 0.76mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液, 6.0mL)的混合物在25℃处搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到呈白色固体的3-氯-5-氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(260mg)。

[0485] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₁₅H₁₇ClFN₃O) 308.10、310.10;实测值:308.00、310.00。

[0486] 步骤4: 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

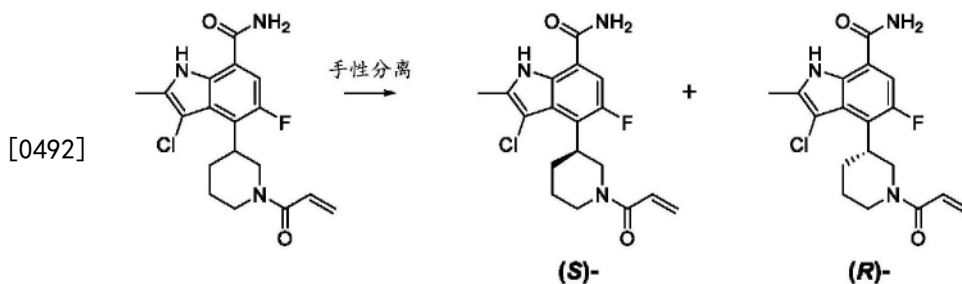


[0488] 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺:在0℃处,向3-氯-5-氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(260mg, 0.76mmol)在水(2mL)和THF(8mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(382mg, 4.55mmol)和丙烯酰氯(65mg, 0.76mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌0.5h,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱, 5μm, 19×150mm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃), 流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:10% B至35% B, 7min;220nm;保留时间=6.4分钟)纯化,得到呈白色固体的4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(165mg, 60%)。

[0489] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.62-7.48(m, 2H), 6.84-6.76(m, 1H), 6.16-6.07(m, 1H), 5.66-5.60(m, 1H), 4.57(d, J=12.6Hz, 1H), 4.23-3.94(m, 2H), 3.55-3.51(m, 0.5H), 3.12-3.08(m, 1H), 2.78-2.60(m, 0.5H), 2.40(s, 3H), 2.17-1.77(m, 3H), 1.60-1.38(m, 1H)。

[0490] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₈H₁₉ClFN₃O₂) 364.11、366.11;实测值:364.10、366.10。

[0491] 步骤5: 手性分离(化合物2a和2b)



[0493] 将4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺的对映异构

体通过制备型手性HPLC(120mg样品,柱:CHIRALPAK IG,2×25cm,5μm;流动相A:己烷(0.5% 2M NH₃-MeOH),流动相B:EtOH;流速:17mL/min;梯度:在14min内50% B至50% B;220/254nm)分离,得到化合物2a(RT=7.106分钟)和2b(RT=11.312分钟)。

[0494] 化合物2a(保留时间=7.106分钟)得到48.6mg白色固体。

[0495] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.57 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.26-3.91 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 0.5H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 0.5H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H)。

[0496] ESI-MS [M+H]⁺计算值(C₁₈H₁₉ClFN₃O₂) 364.11、366.11;实测值:364.05、366.05。

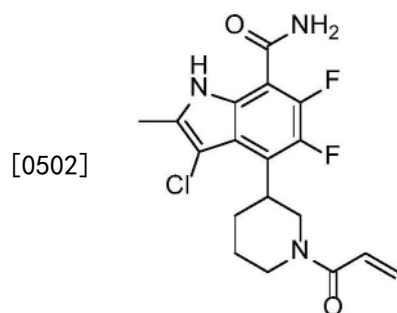
[0497] 化合物2b(保留时间=11.312分钟)得到46.7mg白色固体。

[0498] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.11-5.95 (m, 1H), 5.66-5.41 (m, 1H), 4.57 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.23-3.95 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 0.5H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 0.5H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H)。

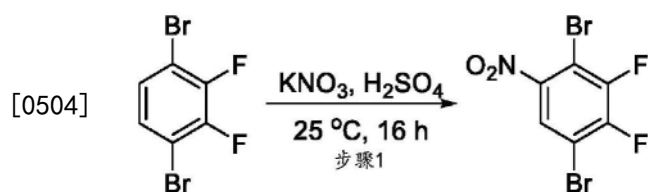
[0499] ESI-MS [M+H]⁺计算值(C₁₈H₁₉ClFN₃O₂) 364.11、366.11;实测值:364.10、366.10。

[0500] 实施例3

[0501] 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物3)的合成



[0503] 步骤1:1,4-二溴-2,3-二氟-5-硝基苯



[0505] 在0℃处,向1,4-二溴-2,3-二氟苯(25.0g,91.95mmol)在浓硫酸(200mL)中的溶液中添加硝酸钾(11.0g,108.8mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物倒入冰水(1L)中并在0℃处搅拌30min。过滤所得沉淀,将滤饼用水洗涤并减压干燥,得到呈黄色固体的1,4-二溴-2,3-二氟-5-硝基苯(27.0g,92%)。

[0506] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.47 (dd, J=6.0, 2.4Hz 1H)。

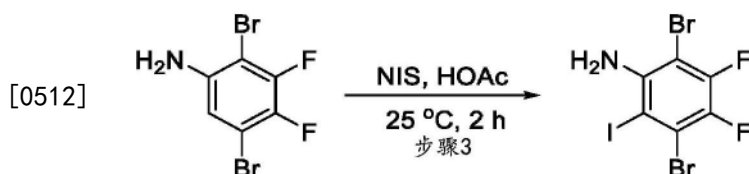
[0507] 步骤2:2,5-二溴-3,4-二氟苯胺



[0509] 向1,4-二溴-2,3-二氟-5-硝基苯(27.0g,85.21mmol)在乙酸(260mL)中的溶液中添加铁粉(47.6g,852.0mmol)。将反应混合物在45℃处搅拌5h。过滤冷却的反应混合物。将滤液倒入冰水(500mL)中并过滤。将滤饼用水(300mL)洗涤并减压干燥,得到呈黄色固体的2,5-二溴-3,4-二氟苯胺(23.0g,94%收率)。

[0510] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 6.88(dd,J=6.0,2.4Hz 1H),5.74(brs,2H)。

[0511] 步骤3:2,5-二溴-3,4-二氟-6-碘苯胺

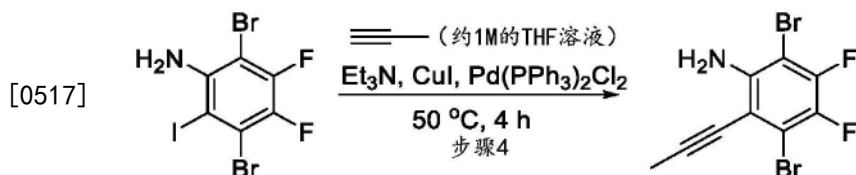


[0513] 向2,5-二溴-3,4-二氟苯胺(23.0g,80.17mmol)在乙酸(250mL)中的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(19.84g,88.18mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌2h。将反应混合物倒入冰水(500mL)中并过滤。将滤饼用水(100mL)洗涤并减压干燥。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至5%)洗脱,得到呈灰白色固体的2,5-二溴-3,4-二氟-6-碘苯胺(30.0g,90%)。

[0514] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 5.63(s,2H)。

[0515] ESI-MS[M-H] $^-$ 计算值($\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{F}_2\text{IN}$) 409.76、411.75、413.75,实测值:409.75、411.75、413.70。

[0516] 步骤4:2,5-二溴-3,4-二氟-6-(丙-1-炔-1-基)苯胺

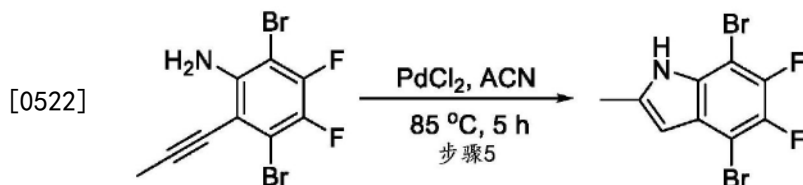


[0518] 在氮气下,向2,5-二溴-3,4-二氟-6-碘苯胺(30.0g,72.68mmol)、碘化铜(II)(2.77g,14.54mmol)和Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (5.12g,7.27mmol)在三乙胺(365mL)中的混合物中添加丙-1-炔(1M的THF溶液,364mL)。将反应混合物在密封烧瓶中在50℃处搅拌4h。将冷却的反应混合物用水(300ml)淬灭并用乙酸乙酯(300ml $\times$ 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至10%)洗脱,得到呈黄色固体的2,5-二溴-3,4-二氟-6-(丙-1-炔-1-基)苯胺(20.0g,84%)。

[0519] ESI-MS[M-H] $^-$ 计算值($\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}$) 321.88、323.87、325.87,实测值:322.00、324.00、326.00。

[0520] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 5.79(s,2H),2.18(s,3H)。

[0521] 步骤5:4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶



[0523] 将2,5-二溴-3,4-二氟-6-(丙-1-炔-1-基)苯胺(20.0g,61.55mmol)和PdCl₂(1.09g,6.15mmol)在乙腈(400mL)中的混合物脱气并用氮气回填三次,并且在85℃处搅拌5h。将冷却的反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至10%)洗脱,得到呈黄色固体的4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶(17.0g,85%)。

[0524] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.75(s,1H),6.28(s,1H),2.41(s,3H)。

[0525] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₉H₅Br₂F₂N)321.88、323.87、325.87,实测值:321.80、323.80、325.80。

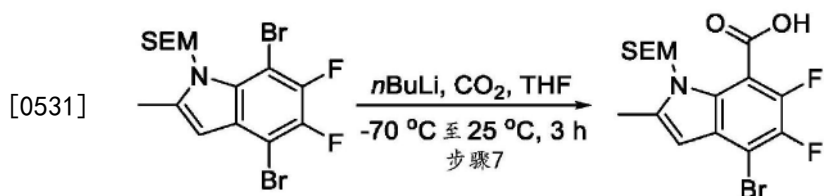
[0526] 步骤6:4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶



[0528] 在0℃处,向4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶(10.0g,30.77mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(1.60g,40.01mmol,60%)。在该温度处搅拌1h后,在0℃处添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(7.70g,46.16mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物用水(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至10%)洗脱,得到呈黄色油状物的4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(12.3g,87%)。

[0529] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ6.42(s,1H),5.78(s,2H),3.55(t,J=7.8Hz,2H),2.47(s,3H),0.83(t,J=8.1Hz,2H),-0.08(s,9H)。

[0530] 步骤7:4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酸

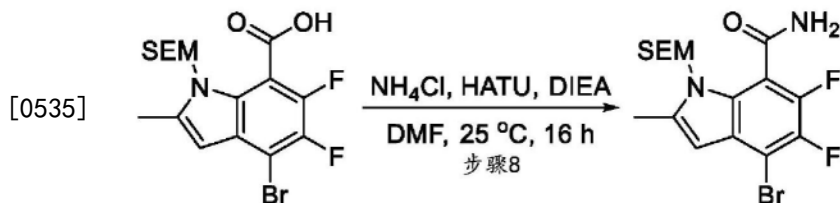


[0532] 在氮气下在-70℃处,向4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(12.3g,27.03mmol)在THF(130mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M的正己烷溶液,13mL,32.5mmol)。在该温度处搅拌0.5h并在0℃处搅拌0.5h后,将反应混合物冷却至-70℃并用二氧化碳鼓泡30min。在25℃处搅拌1.5h后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭并用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,

经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酸(11.4g,粗物质)。

[0533] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₁₆H₂₀BrF₂N₃O₃Si)418.04、420.03,实测值:417.95、419.95。

[0534] 步骤8:4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

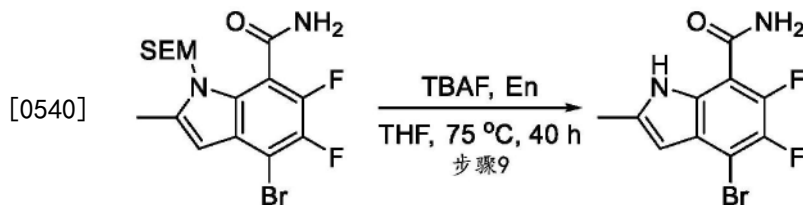


[0536] 在0℃处,向4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酸(11.4g,27.12mmol)和氯化铵(2.18g,40.68mmol)在DMF(100mL)中的搅拌混合物中添加HATU(12.38g,32.55mmol)和DIPEA(17.53g,135.61mmol)。在25℃处搅拌16h后,将反应混合物用水(300mL)淬灭并用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至50%)洗脱,得到呈黄色固体的4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(6.3g,55%)。

[0537] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.34(s,1H),8.10(s,1H),6.40(s,1H),5.50(s,2H),3.42(t,J=8.1Hz,2H),2.46(s,3H),0.81(t,J=8.1Hz,2H),-0.06(s,9H)。

[0538] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₆H₂₁BrF₂N₂O₂Si)419.05、421.05,实测值:419.20、421.20。

[0539] 步骤9:4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

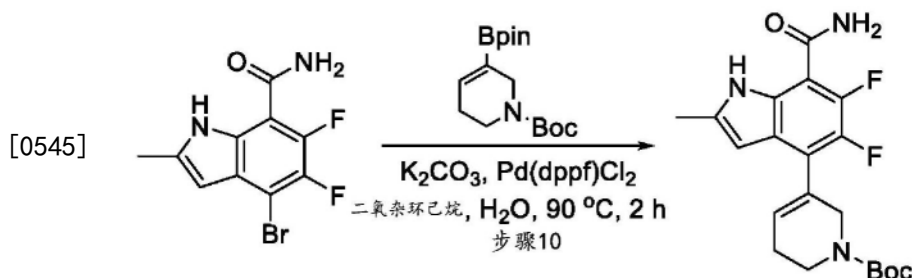


[0541] 将4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(6.3g,15.02mmol)、TBAF(1M的THF溶液,150mL,150.2mmol)和乙烷-1,2-二胺(30mL,450.6mmol)在THF(60mL)中的混合物在75℃处搅拌40h。将反应混合物冷却至0℃,并用2M盐酸酸化,直至pH=4。通过过滤收集沉淀,用水(100mL)洗涤并减压干燥,得到呈黄色固体的4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(3.5g,80%)。

[0542] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₀H₇BrF₂N₂O)288.97、290.97,实测值:288.95、290.95。

[0543] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.38(s,1H),7.97(s,1H),7.90(s,1H),6.20(s,1H),2.40(s,3H)。

[0544] 步骤10:5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

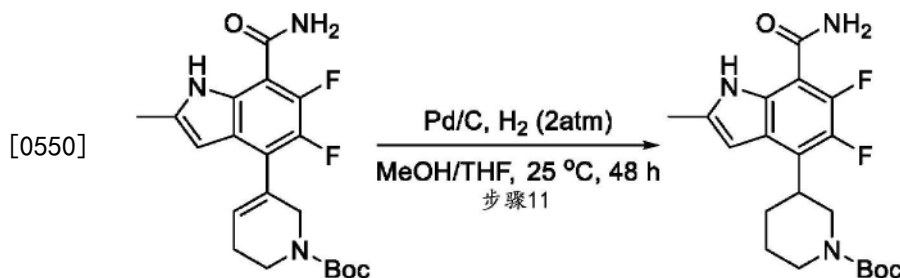


[0546] 将4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(600mg, 2.1mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(706mg, 2.3mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(169mg, 0.21mmol)和碳酸钾(860mg, 6.23mmol)在二氧杂环己烷(12mL)和水(3mL)中的混合物脱气并用氮气回填五次,并且在90℃处搅拌2h。将冷却的反应混合物用水(60mL)稀释并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(0至7%)洗脱,得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(700mg, 86%)。

[0547] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₂₀H₂₃F₂N₃O₃) 390.17, 实测值: 390.05。

[0548] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.77(s, 1H), 6.18(s, 1H), 6.08-5.98(m, 1H), 4.17-4.07(m, 2H), 3.55(t, J=5.8Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.35-2.27(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

[0549] 步骤11: 3-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

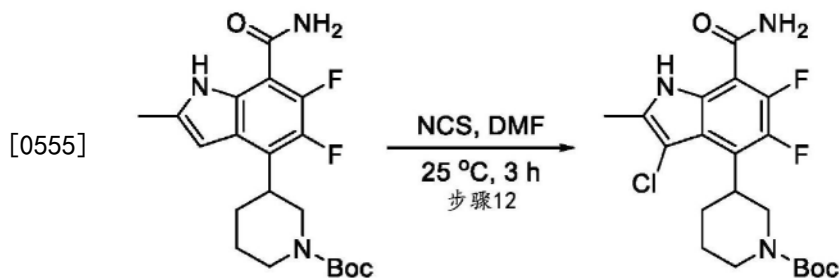


[0551] 向5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(450mg, 1.15mmol)在甲醇(60mL)和四氢呋喃(30mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(300mg, 10%)。将反应混合物在氢气(2atm)下在25℃处搅拌48h。过滤反应混合物,并将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(0至7%)洗脱,得到呈黄色固体的3-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 88%)。

[0552] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.38(s, 1H), 4.04-3.82(m, 2H), 3.31-3.04(m, 2H), 3.01-2.63(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.14-1.99(m, 1H), 1.90-1.68(m, 2H), 1.59-1.44(m, 1H), 1.40(s, 9H)。

[0553] ESI-MS[M+H-tBu]⁺计算值(C₂₀H₂₅F₂N₃O₃) 338.19, 实测值: 338.10。

[0554] 步骤12: 3-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0556] 在0℃处,向3-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.02mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加NCS(136mg,1.02mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌3h。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用甲醇的二氯甲烷溶液(0至8%)洗脱,得到呈黄色固体的3-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(350mg,80%)。

[0557] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 4.13-4.04 (m, 2H) , 3.27-3.06 (m, 2H) , 2.90-2.65 (m, 1H) , 2.36 (s, 3H) , 1.98-1.88 (m, 2H) , 1.80-1.71 (m, 1H) , 1.57-1.42 (m, 1H) , 1.39 (s, 9H) 。

[0558] ESI-MS[M+H-tBu]⁺计算值(C₂₀H₂₄ClF₂N₃O₃) 372.15、374.14,实测值:372.10、374.10。

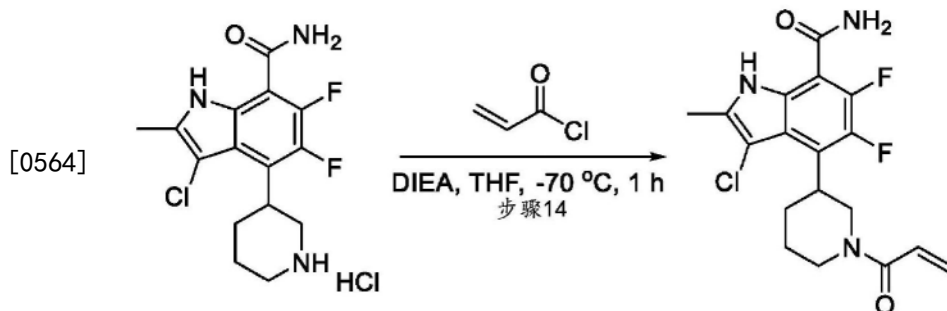
[0559] 步骤13:3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[0561] 向3-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(350mg, 0.82mmol)在甲醇(1mL)中的搅拌溶液中添加氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液, 5mL)。将反应混合物在25℃处搅拌1h。将混合物真空浓缩, 得到呈黄色固体的3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(280mg, 94%)。

[0562] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₅H₁₆ClF₂N₃O) 328.09、330.09,实测值:328.15、330.15。

[0563] 步骤14: 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[0565] 在-70℃处,向3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(3-哌啶基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(280mg,

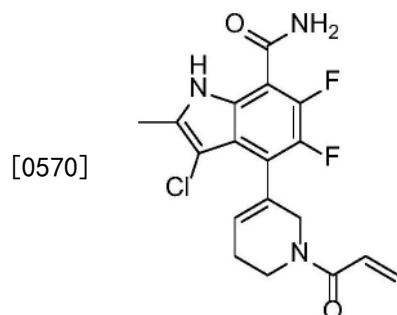
0.76mmol) 在 THF (4mL) 中的搅拌溶液中添加 DIEA (294mg, 2.28mmol) 和丙烯酰氯 (98mg, 0.76mmol)。将反应混合物在 -70℃ 处搅拌 1h。将反应混合物用水 (30mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 在以下条件下纯化: 柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30×150mm, 5μm; 流动相 A: 水 (10MMOL/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 7min 内 30% B 至 52% B; 220nm; Rt: 6.32min, 得到呈灰白色固体的 4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (123.7mg, 42%)。

[0566] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.96-6.70 (m, 1H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.81-5.57 (m, 1H), 4.74-4.45 (m, 1H), 4.28-3.94 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 0.5H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.13-1.91 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.64-1.40 (m, 1H)。

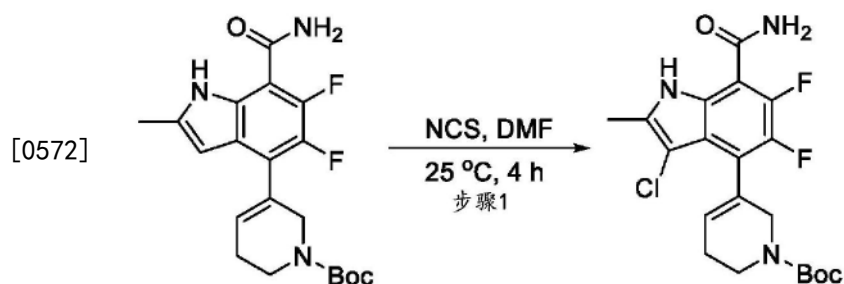
[0567] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 382.11、384.11, 实测值: 382.25、384.25。

[0568] 实施例4

[0569] 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (化合物4) 的合成



[0571] 步骤1: 5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0573] 在 0℃ 处, 向 5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.38mmol) 的搅拌溶液中添加 NCS (52mg, 0.38mmol)。将反应混合物在 25℃ 处搅拌 4h。将反应混合物用水 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过氧化铝柱色谱法纯化, 用甲醇的二氯甲烷溶液 (0至10%) 洗脱, 得到呈黄色固体的 5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (140mg, 85%)。

[0574] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.16-3.91 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0575] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$) 426.13、428.13, 实测值: 426.15、428.15。

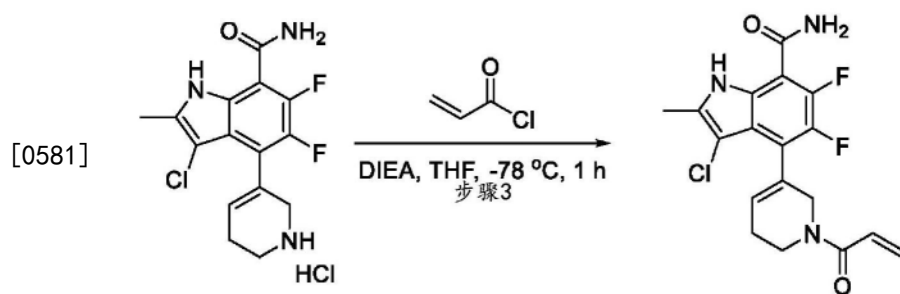
[0576] 步骤2:3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[0578] 向5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(140mg,0.33mmol)在甲醇(1mL)中的搅拌溶液中添加氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液,2mL)。将反应混合物在25℃处搅拌1h。将混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(125mg,粗物质)。

[0579] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₅H₁₄ClF₂N₃O)326.08、328.08,实测值:326.10、328.10。

[0580] 步骤3:4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



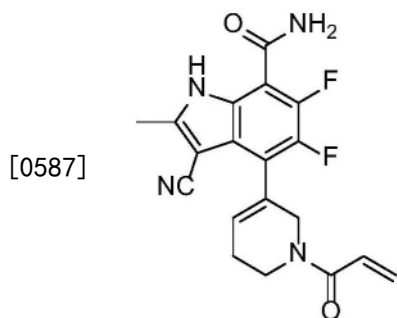
[0582] 在-78℃处,向3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(125mg,0.34mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(140mg,1.08mmol)和丙烯酰氯(33mg,0.36mmol)。将反应混合物在-78℃处搅拌1h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:柱:Xselect CSH OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7min内33% B至53% B;220nm;Rt:5.53min,得到呈灰白色固体的4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(66.3mg,48%)。

[0583] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.47(s,1H),7.99(s,1H),7.93(s,1H),6.95-6.68(m,1H),6.19-6.08(m,1H),5.95-5.84(m,1H),5.75-5.61(m,1H),4.40-4.09(m,2H),3.93-3.57(m,2H),2.44-2.16(m,5H)。

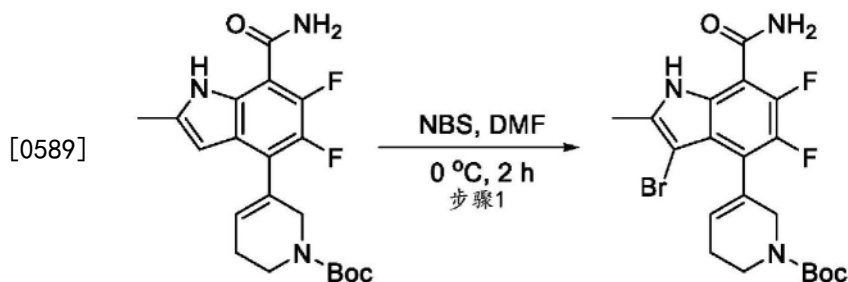
[0584] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₈H₁₆ClF₂N₃O₂)380.09、382.09,实测值:380.05、382.05。

[0585] 实施例5

[0586] 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物5)的合成



[0588] 步骤1: 5-(3-溴-7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

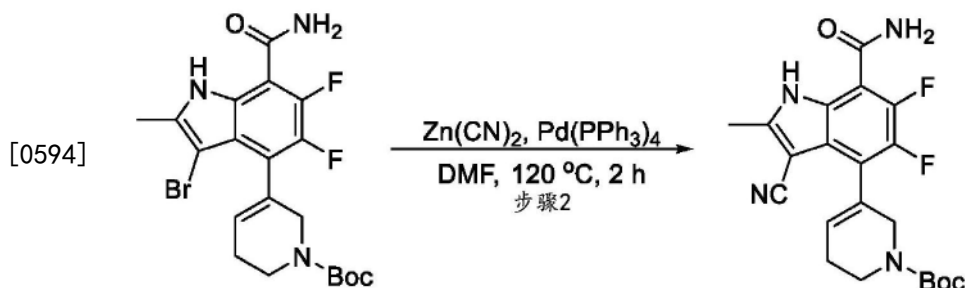


[0590] 在0℃处,向5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(600mg,1.53mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(273mg,1.53mmol)。在0℃处搅拌2h后,将反应混合物用水(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至33%)洗脱,得到呈黄色固体的5-(3-溴-7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(530mg,73%)。

[0591] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.57(s,1H),7.94(s,1H),7.89(s,1H),5.90-5.82(m,1H),4.15-3.86(m,2H),3.72-3.44(m,2H),2.36(s,3H),2.32-2.24(m,2H),1.41(s,9H)。

[0592] ESI-MS[M+H-Boc] $^+$ 计算值($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_3$)370.08、372.08,实测值:370.10、372.10。

[0593] 步骤2: 5-(7-氨基甲酰基-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

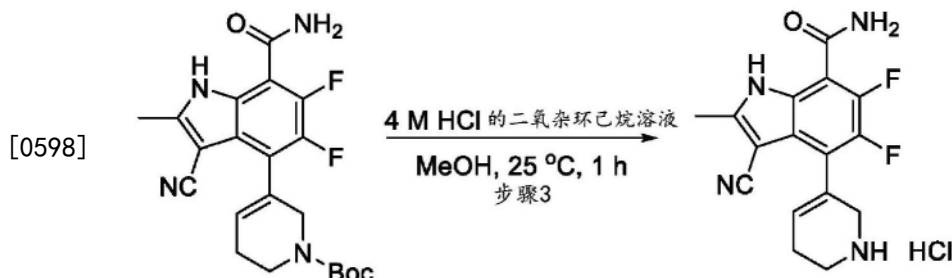


[0595] 将5-(3-溴-7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(530mg,1.13mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130mg,0.112mmol)和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132mg,1.13mmol)在DMF(15mL)中的混合物脱气并用氮气回填五次。将反应混合物在120℃处加热2h。将冷却的反应混合物用水(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用

盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯的石油醚溶液 (0至43%) 洗脱, 得到呈黄色固体的 5-(7-氨基甲酰基-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (220mg, 46%)。

[0596] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{21}H_{22}F_2N_4O_3$) 317.17, 实测值: 317.15。

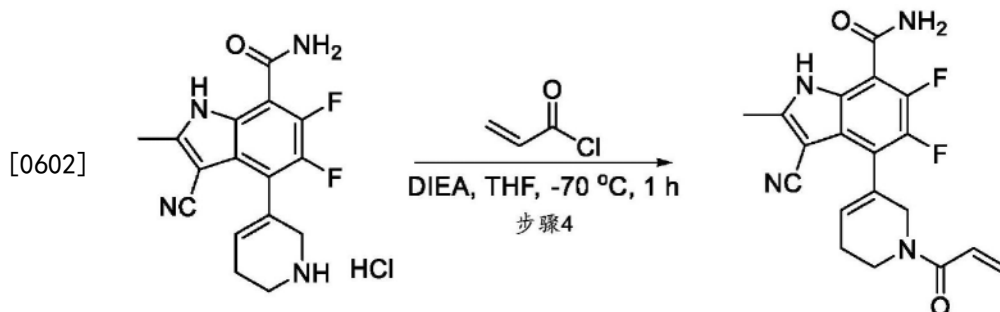
[0597] 步骤3: 3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[0599] 向 5-(7-氨基甲酰基-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (220mg, 0.528mmol) 在 MeOH (2mL) 中的搅拌溶液中添加 4M 氯化氢的二氧杂环己烷溶液 (5.00mL)。将反应混合物在 25°C 处搅拌 1h。将所得混合物真空浓缩, 得到呈棕色固体的 3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐 (182mg, 粗物质)。

[0600] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{16}H_{14}F_2N_4O$) 317.11, 实测值: 317.15。

[0601] 步骤4: 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



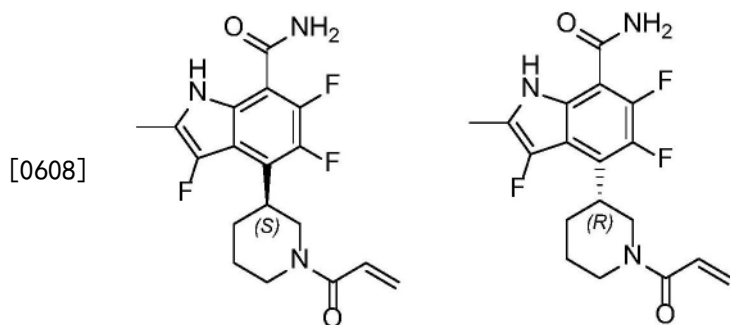
[0603] 在 -70°C 处, 向 3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐 (160mg, 0.453mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液中添加 DIEA (293mg, 2.27mmol) 和丙烯酰氯 (41mg, 0.453mmol)。将反应混合物在 -70°C 处搅拌 1h。将反应混合物用水 (40mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 在以下条件下纯化: 柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30×150mm, 5μm; 流动相 A: 水 (50mmol/L NH_4HCO_3), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 12min 内 5%B 至 95%B; 254nm; RT: 4.33min, 得到呈白色固体的 4-(1-丙烯酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-3-氰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (88mg, 52%)。

[0604] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 8.16-7.94 (m, 2H), 6.98-6.70 (m, 1H), 6.17-6.01 (m, 2H), 5.80-5.63 (m, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 3.88-3.67 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44-2.28 (m, 2H)。

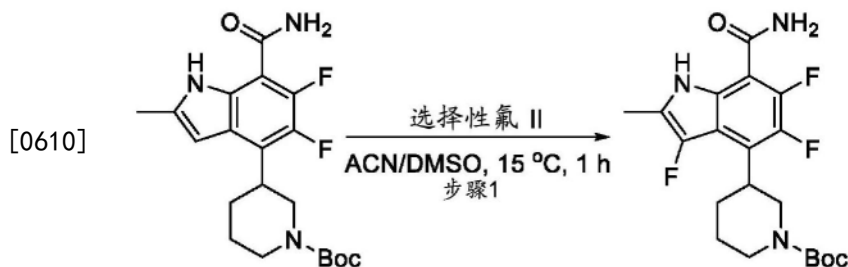
[0605] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$) 371.12, 实测值: 371.05。

[0606] 实施例6

[0607] (S)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺以及
(R)-4-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物6a和6b)
的合成



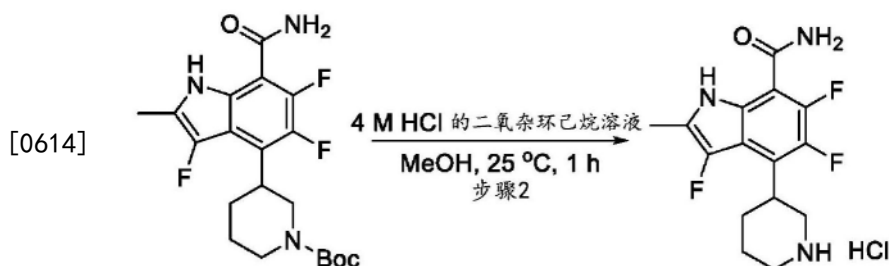
[0609] 步骤1:3-(7-氨基甲酰基-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0611] 在15℃处,向3-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.27mmol)在乙腈(8mL)和DMSO(2mL)中的搅拌溶液中分批添加选择性氟II(407mg,1.27mmol)。将反应混合物在15℃处搅拌1h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至53%)洗脱,得到呈黄色固体的3-(7-氨基甲酰基-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,粗物质)。

[0612] ESI-MS[M+H-tBu]⁺计算值(C₂₀H₂₄F₃N₃O₃)356.18,实测值:356.10。

[0613] 步骤2:3,5,6-三氟-2-甲基-4-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[0615] 向3-(7-氨基甲酰基-3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,粗物质)在甲醇(1mL)中的搅拌溶液中添加氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液,4mL)。将反应混合物在25℃处搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3,5,6-三氟-2-甲基-4-(3-哌啶基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(220mg,粗物质)。

[0616] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₅H₁₆F₃N₃O)312.12,实测值:312.10。

[0627] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$) 366.14, 实测值: 366.15。

[0628] 保留时间: 20.421min

[0629] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.97-6.63 (m, 1H), 6.24-6.01 (m, 1H), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.66-4.45 (m, 1H), 4.17 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J=12.6$ Hz, 0.5H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.19-2.97 (m, 1H), 2.66 (t, $J=12.6$ Hz, 0.5H), 2.33 (s, 3H), 2.16-1.77 (m, 3H), 1.65-1.41 (m, 1H)。

[0630] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$) 366.14, 实测值: 366.15。

[0631] 呈白色固体的 (S) -4- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (32.6mg, 36%); 呈白色固体的 (R) -4- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3,5,6-三氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (32.2mg, 36%)。

[0632] 实施例7-19

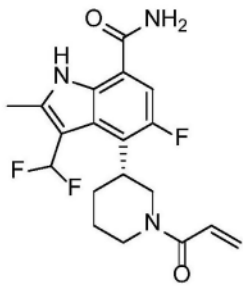
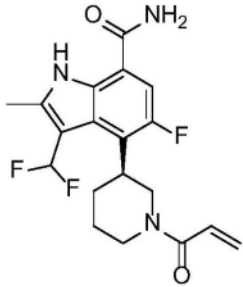
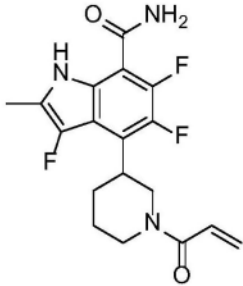
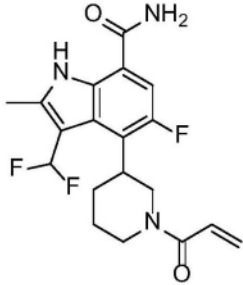
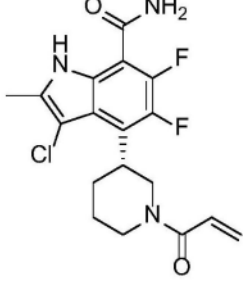
[0633] 化合物7-19的合成

[0634] 如下表5所示的化合物7-19根据如前述方案和实施例中所述的类似方法通过采用相应合适的起始物质来制备。

[0635] 表5: 化合物7-19

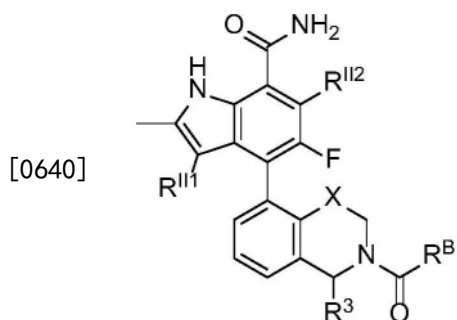
[0636]

化合物编号	结构	¹ HNMR	LC-MS:m/z (M+H)
7		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.48-11.33 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 2H), 4.63-4.43 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 2H), 4.22-3.93 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 0.5H), 3.31-3.12 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 0.5H), 2.44-2.37 (m, 3H), 2.17-1.78 (m, 3H), 1.64-1.36 (m, 1H)。	362.00, 364.00
8		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.50-11.35 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 4.63-4.46 (m, 1H), 4.47-4.29 (m, 2H), 4.23-3.92 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 0.5H), 3.30-3.11 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 0.5H), 2.43-2.37 (m, 3H), 2.17-1.74 (m, 3H), 1.64-1.36 (m, 1H)。	362.30, 364.30
9		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79-7.40 (m, 2H), 7.12-6.73 (m, 1H), 6.32-5.99 (m, 1H), 5.87-5.48 (m, 1H), 4.90-4.38 (m, 2.5H), 4.27-3.99 (m, 1.5H), 3.62-3.42 (m, 0.5H), 3.29-3.02 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 0.5H), 2.47-2.35 (m, 4H), 2.35-2.07 (m, 1H)。	382.30
10		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.11-7.94 (m, 2H), 6.95-6.75 (m, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.75-5.59 (m, 1H), 4.59 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.33-4.04 (m, 1H), 3.70-3.49 (m, 1.5H), 3.27-3.09 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 0.5H), 2.55 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.52 (s, 1H)。	373.10

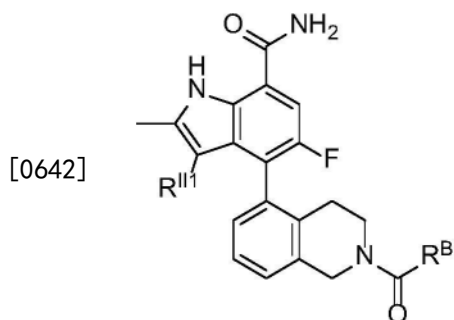
化合物编号	结构	¹ HNMR	LC-MS:m/z (M+H)
11		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27-6.69 (m, 1), 6.97-6.68 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (t, J = 14.4Hz, 1H), 5.82-5.53 (m, 1H), 4.65-4.37 (m, 1H), 4.25-3.91 (m, 1H), 3.63 (t, J = 12.3Hz, 0.5H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.76 (t, J = 12.0Hz, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.04 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 1H)。	379.15
12		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25-6.98 (m, 1H), 6.97-6.67 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (t, J = 14.7Hz, 1H), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.68-4.36 (m, 1H), 4.28-3.97 (m, 1H), 3.63 (t, J = 12.0Hz, 0.5H), 3.28-3.00 (m, 2H), 2.76 (t, J = 12.0Hz, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.06 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 1H)。	379.15
[0637] 13		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.02-7.73 (m, 2H), 6.96-6.71 (m, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.78-5.52 (m, 1H), 4.54 (t, J = 12.4Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.49 (t, J = 12.4Hz, 0.5H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.64 (t, J = 13.4Hz, 0.5H), 2.31 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.56-1.36 (m, 1H)。	366.15
14		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.19-6.69 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.80-5.52 (m, 1H), 4.69-4.37 (m, 1H), 4.22-3.96 (m, 1H), 3.63 (t, J = 12.0Hz, 0.5H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.76 (t, J = 12.0Hz, 1H, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 1H)。	380.15
15		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.06-7.71 (m, 2H), 6.99-6.65 (m, 1H), 6.18-5.96 (m, 1H), 5.74-5.57 (m, 1H), 4.71-4.46 (m, 1H), 4.31-3.96 (m, 2H), 3.52 (t, J = 11.4Hz, 0.5H), 3.13 (t, J = 12.4Hz, 1H), 2.69 (t, J = 12.4Hz, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.16-1.89 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 1H)。	382.10, 384.10

化合物编号	结构	¹ HNMR	LC-MS:m/z (M+H)
16		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.07-7.74 (m, 2H), 6.96-6.73 (m, 1H), 6.21-6.01 (m, 1H), 5.77-5.58 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.30-3.96 (m, 2H), 3.53 (t, J = 11.5Hz, 0.5H), 3.13 (t, J = 12.4Hz, 1H), 2.69 (t, J = 12.4Hz, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 1H)。	382.05, 384.05
17		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (d, J = 6.3Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69-7.41 (m, 2H), 4.54-4.25 (m, 2H), 4.19-3.84 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 0.5H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.71 (t, J = 12.6Hz, 0.5H), 2.39 (d, J = 3.9Hz, 3H), 2.13-1.76 (m, 6H), 1.63-1.27 (m, 1H)。	376.10, 378.10
18		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (d, J = 6.3Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66-7.46 (m, 2H), 4.54-4.29 (m, 2H), 4.26-3.88 (m, 1H), 3.59 (t, J = 11.4Hz, 1H, 0.5H), 3.30-3.01 (m, 1H), 2.71 (t, J = 10.8Hz, 0.5H), 2.40 (d, J = 3.9Hz, 3H), 2.14-1.74 (m, 6H), 1.65-1.33 (m, 1H)。	376.10, 378.10
19		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47-11.30 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70-7.42 (m, 2H), 5.89-5.71 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (t, J = 6.0Hz, 1H), 2.40-2.15 (m, 5H), 2.07 (s, 2H), 1.96 (s, 1H)。	374.10, 376.10

[0639] 式(II)的化合物的制备

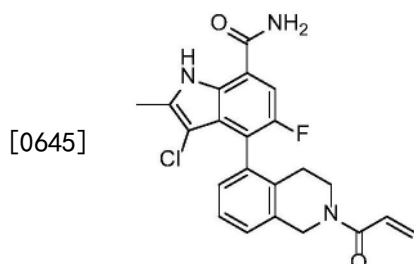


[0641] 式(II)的化合物的制备,其中X为CH₂,R³为H并且R^{II2}为H

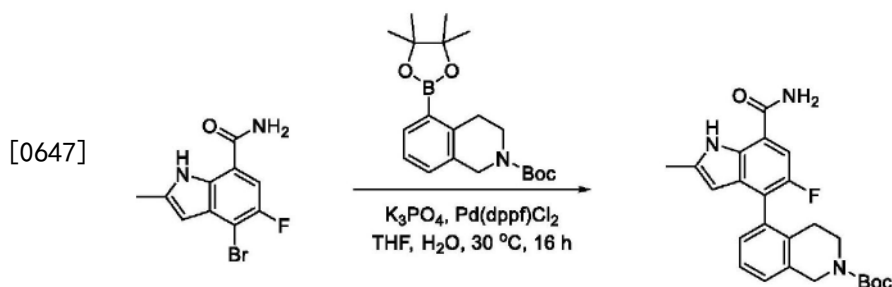


[0643] 实施例20

[0644] 4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺(化合物20a)的合成



[0646] 步骤1:5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯



[0648] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺(2.0g,7.38mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.70g,7.38mmol)、磷酸钾(4.70g,22.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(540mg,0.738mmol)在四氢呋喃(16mL)和水(4.0mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在30℃处搅拌16h,然后用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(45%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.50g,80%)。

[0649] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.03(s,1H),8.10(s,1H),7.60-7.47(m,2H),7.32-7.23(m,2H),7.16-7.13(m,1H),5.71(s,1H),4.64-4.49(m,2H),3.55-3.43(m,2H),2.39-2.30(m,5H),1.05(s,9H)。

[0650] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₄H₂₆FN₃O₃)424.20,实测值:424.15。

[0651] 步骤2:5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

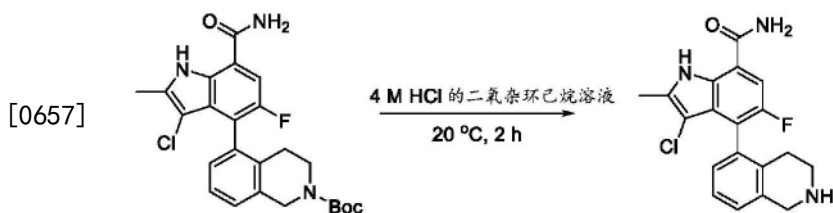


[0653] 在0℃处,向5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(3.0g,7.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30.0mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(1.00g,7.79mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合物用水(80mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(60mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(45%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.30g,71%)。

[0654] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 5H), 1.38 (s, 9H)。

[0655] ESI-MS [M+H-Boc]+计算值($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3$) 358.16、360.16;实测值:358.05、360.05

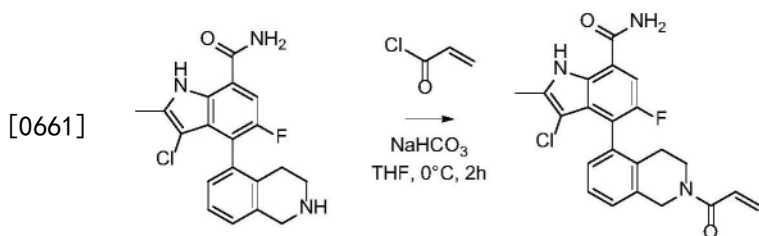
[0656] 步骤3:3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[0658] 将5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.30g,5.02mmol)和4.0M氯化氢在二氧杂环己烷(20mL)中的混合物在20℃处搅拌2h。将反应混合物真空浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(1.70g)。

[0659] ESI-MS [M+H]+计算值($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}$) 358.16、360.16;实测值:358.10、360.10。

[0660] 步骤4:4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物20a)



[0662] 在0℃处,向3-氯-5-氟-2-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(1.70g,4.75mmol)在四氢呋喃(16mL)和水(4.0mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(1.20g,14.3mmol)和丙烯酰氯(430mg,4.75mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠

干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(75%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(1.20g,51%)。

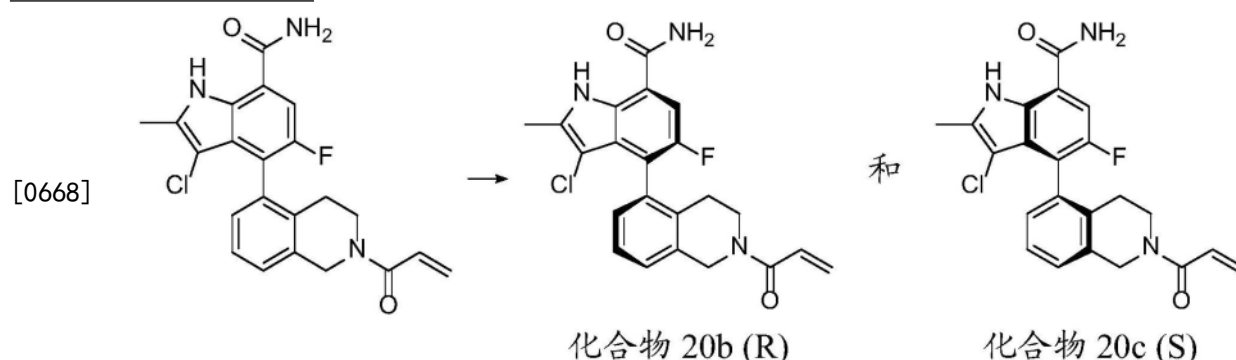
[0663] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73-7.56 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 1H), 6.98-6.75 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.78-5.62 (m, 1H), 4.87 (s, 0.8H), 4.76 (s, 1.2H), 3.77-3.56 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 5H)。

[0664] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_2$)412.11、414.11;实测值:412.05、414.05。

[0665] 步骤5:异构体的分离

[0666] (R)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物20b)和

[0667] (S)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物20c):



[0669] 将两种阻转异构体通过制备型手性HPLC分离(样品量=1.2g,柱:CHIRALPAK IC(2×25cm,5 μm);流动相A:己烷(0.5%2M NH_3 -MeOH),流动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:30% B,等度,16min;220/254nm)。

[0670] 化合物20b:保留时间=9.807分钟(530mg)

[0671] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.98-6.75 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.87 (s, 0.8H), 4.76 (s, 1.2H), 3.78-3.59 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 5H)。

[0672] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_2$)412.11、414.11;实测值:412.10、414.10。

[0673] 化合物20c:保留时间=12.634分钟(515mg)

[0674] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.94-6.75 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.87 (s, 0.8H), 4.76 (s, 1.2H), 3.76-3.59 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 5H)。

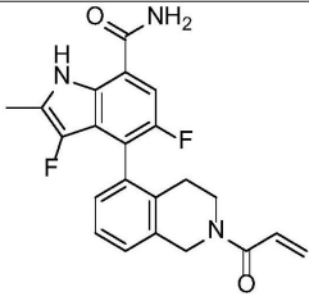
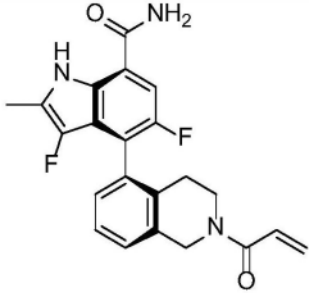
[0675] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_2$)412.11、414.11;实测值:412.10、414.10。

[0676] 化合物20d-20i

[0677] 下列化合物20d-20i根据如前述方案和实施例中所所述的类似方法通过采用相应合适的起始物质(NA=不可得)来制备。

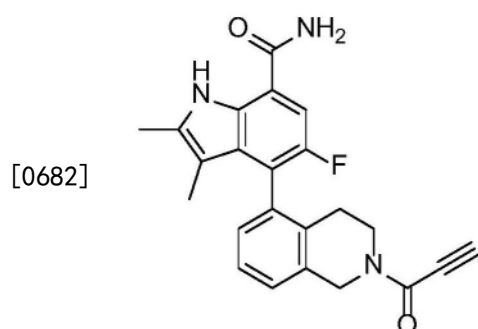
[0678] 表6:化合物20d-20i

[0679]

化合物编号	结构	¹ H NMR	ESI-MS:m/z [M+H] ⁺
20d		NA	396.10
20e		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.97-6.80 (m, 1H), 6.17-6.12 (m, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 4.87-4.71 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)	396.10

化合物编号	结构	¹ H NMR	ESI-MS:m/z [M+H] ⁺
20f		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.97-6.80 (m, 1H), 6.17-6.12 (m, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 4.87-4.71 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)	396.10
20g		(300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 1H), 6.97-6.75 (m, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.5, 2.1Hz, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 4.96-4.61 (m, 2H), 3.83-3.51 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46-2.27 (m, 2H)。	403.15
20h		(300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.97-6.75 (m, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.5, 2.4Hz, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 4.96-4.60 (m, 2H), 3.84-3.51 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47-2.30 (m, 2H)。	403.15, 405.15
20i		(300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 1H), 6.97-6.75 (m, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.5, 2.4Hz, 1H), 5.79-5.63 (m, 1H), 4.97-4.62 (m, 2H), 3.83-3.53 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H)。	403.10, 405.10

[0681] 化合物20j:5-氟-2,3-二甲基-4-(2-丙炔酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺



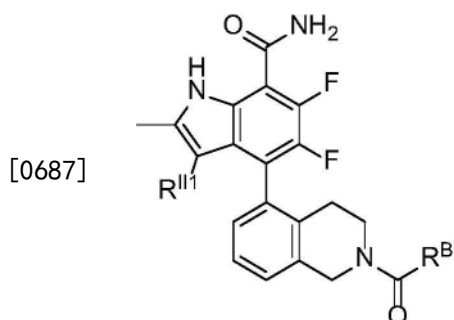
[0683] 化合物1j根据类似程序并使用丙炔酰氯代替丙烯酰氯来制备。

[0684] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.38-

7.28 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.68-4.50 (m, 1H), 4.00-3.51 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.46-1.35 (m, 3H)。

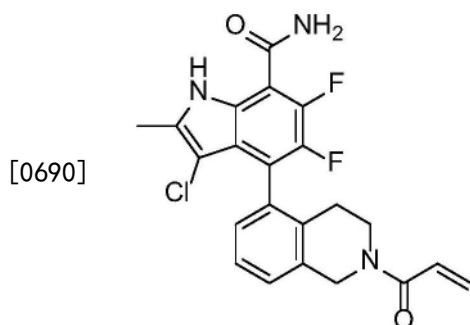
[0685] ESI-MS [M+H]⁺ m/z = 390.15

[0686] 式(II)的化合物的制备,其中X为CH₂, R³为H并且R^{II2}为F

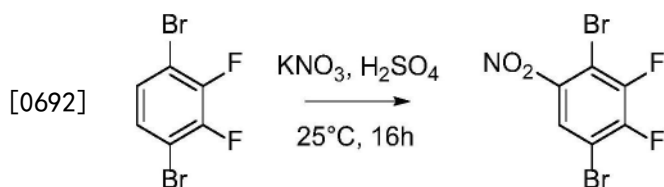


[0688] 实施例21

[0689] 4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物21a)的制备



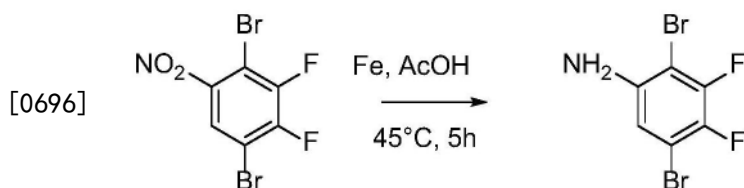
[0691] 步骤1:1,4-二溴-2,3-二氟-5-硝基苯



[0693] 在0℃处,向1,4-二溴-2,3-二氟苯(25.0g,91.95mmol)在浓硫酸(200mL)中的溶液中添加硝酸钾(11.0g,108.8mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物倒入冰水(1L)中并在0℃处搅拌30min。过滤所得沉淀,将滤饼用水洗涤并减压干燥,得到呈黄色固体的1,4-二溴-2,3-二氟-5-硝基苯(27.0g,92%)。

[0694] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.47(dd,J=6.0,2.4Hz 1H)。

[0695] 步骤2:2,5-二溴-3,4-二氟苯胺

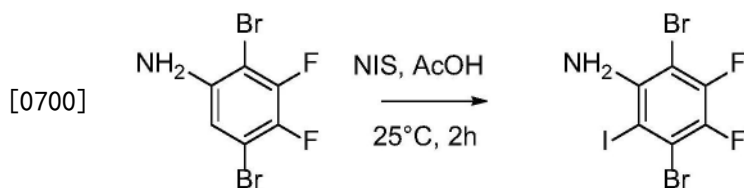


[0697] 向1,4-二溴-2,3-二氟-5-硝基苯(27.0g,85.21mmol)在乙酸(260mL)中的溶液中添加铁粉(47.6g,852.0mmol)。将反应混合物在45℃处搅拌5h。过滤冷却的反应混合物。将

滤液倒入冰水(500mL)中并过滤。将滤饼用水(300mL)洗涤并减压干燥,得到呈黄色固体的2,5-二溴-3,4-二氟苯胺(23.0g,94%收率)。

[0698] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 6.88(dd,J=6.0,2.4Hz 1H),5.74(brs,2H)。

[0699] 步骤3:2,5-二溴-3,4-二氟-6-碘苯胺

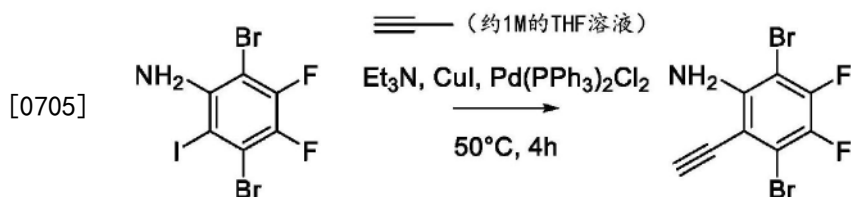


[0701] 向2,5-二溴-3,4-二氟苯胺(23.0g,80.17mmol)在乙酸(250mL)中的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(19.84g,88.18mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌2h。将反应混合物倒入冰水(500mL)中并过滤。将滤饼用水(100mL)洗涤并减压干燥。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至5%)洗脱,得到呈灰白色固体的2,5-二溴-3,4-二氟-6-碘苯胺(30.0g,90%)。

[0702] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 5.63(s,2H)。

[0703] ESI-MS[M-H] $^-$ 计算值($\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{F}_2\text{IN}$) 409.76、411.75、413.75,实测值:409.75、411.75、413.70。

[0704] 步骤4:2,5-二溴-3,4-二氟-6-(丙-1-炔-1-基)苯胺

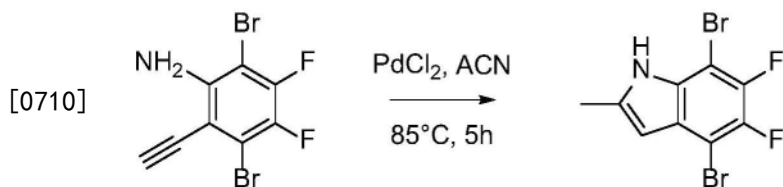


[0706] 在氮气下,向2,5-二溴-3,4-二氟-6-碘苯胺(30.0g,72.68mmol)、碘化铜(I)(2.77g,14.54mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5.12g,7.27mmol)在三乙胺(365mL)中的混合物中添加丙-1-炔(1M的THF溶液,364mL)。将反应混合物在密封烧瓶中在50℃处搅拌4h。将冷却的反应混合物用水(300mL)淬灭并用乙酸乙酯(300mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至10%)洗脱,得到呈黄色固体的2,5-二溴-3,4-二氟-6-(丙-1-炔-1-基)苯胺(20.0g,84%)。

[0707] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 5.79(s,2H),2.18(s,3H)。

[0708] ESI-MS[M-H] $^-$ 计算值($\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}$) 321.88、323.87、325.87,实测值:322.00、324.00、326.00。

[0709] 步骤5:4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶



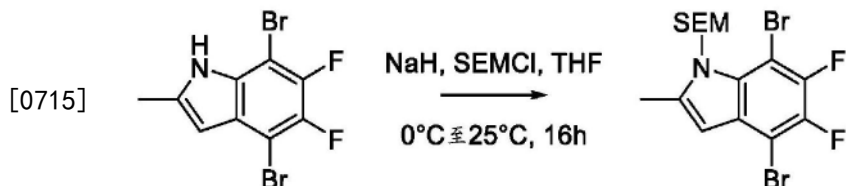
[0711] 将2,5-二溴-3,4-二氟-6-(丙-1-炔-1-基)苯胺(20.0g,61.55mmol)和 PdCl_2 (1.09g,6.15mmol)在乙腈(400mL)中的混合物脱气并用氮气回填三次,并且在85℃处搅拌5h。将冷却的反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚

溶液(0至10%)洗脱,得到呈黄色固体的4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶(17.0g, 85%)。

[0712] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.75(s, 1H), 6.28(s, 1H), 2.41(s, 3H)。

[0713] ESI-MS[M-H] $^-$ 计算值($\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}$) 321.88、323.87、325.87, 实测值: 321.80、323.80、325.80。

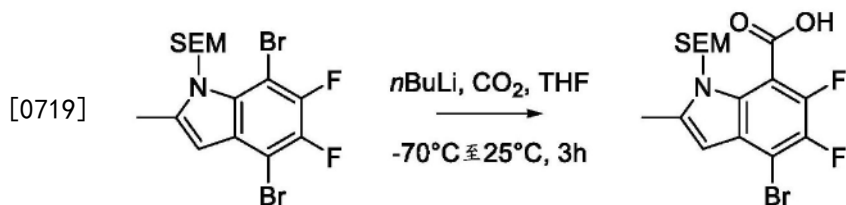
[0714] 步骤6: 4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶



[0716] 在0℃处,向4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶(10.0g, 30.77mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(1.60g, 40.01mmol, 60%)。在该温度处搅拌1h后,在0℃处添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(7.70g, 46.16mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物用水(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至10%)洗脱,得到呈黄色油状物的4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(12.3g, 87%)。

[0717] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 6.42(s, 1H), 5.78(s, 2H), 3.55(t, J=7.8Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 0.83(t, J=8.1Hz, 2H), -0.08(s, 9H)。

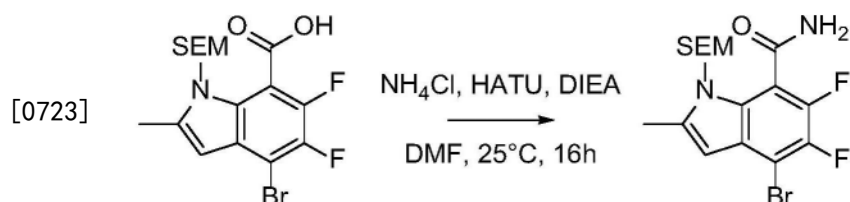
[0718] 步骤7: 4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酸



[0720] 在氮气下在-70℃处,向4,7-二溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(12.3g, 27.03mmol)在THF(130mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M的正己烷溶液, 13mL, 32.5mmol)。在该温度处搅拌0.5h并在0℃处搅拌0.5h后,将反应混合物冷却至-70℃并用二氧化碳鼓泡30min。在25℃处搅拌1.5h后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭并用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酸(11.4g, 粗物质)。

[0721] ESI-MS[M-H] $^-$ 计算值($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{NO}_3\text{Si}$) 418.04、420.03, 实测值: 417.95、419.95。

[0722] 步骤8: 4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

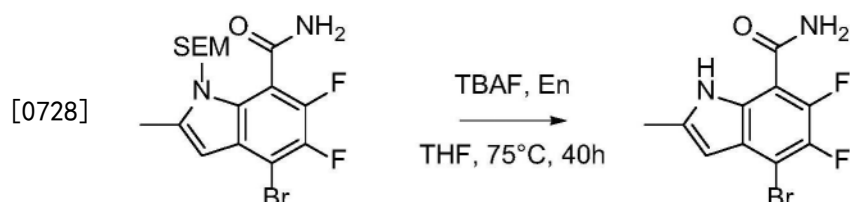


[0724] 在0℃处,向4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-(2-(三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡啶-7-甲酸(11.4g,27.12mmol)和氯化铵(2.18g,40.68mmol)在DMF(100mL)中的搅拌混合物中添加HATU(12.38g,32.55mmol)和DIPEA(17.53g,135.61mmol)。在25℃处搅拌16h后,将反应混合物用水(300ml)淬灭并用乙酸乙酯(300ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200ml×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至50%)洗脱,得到呈黄色固体的4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(6.3g,55%)。

[0725] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.42 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.81 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), -0.06 (s, 9H)。

[0726] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$) 419.05、421.05, 实测值: 419.20、421.20。

[0727] 步骤9: 4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

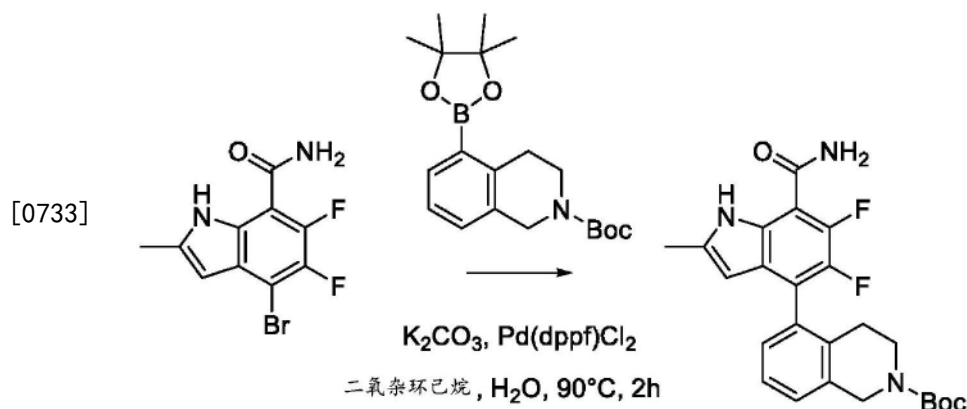


[0729] 将4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(6.3g,15.02mmol)、TBAF(1M的THF溶液,150mL,150.2mmol)和乙烷-1,2-二胺(30mL,450.6mmol)在THF(60mL)中的混合物在75℃处搅拌40h。将反应混合物冷却至0℃,并用2M盐酸酸化,直至pH=4。通过过滤收集沉淀,用水(100mL)洗涤并减压干燥,得到呈黄色固体的4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(3.5g,80%)。

[0730] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)。

[0731] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$) 288.97、290.97, 实测值: 288.95、290.95。

[0732] 步骤10: 5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

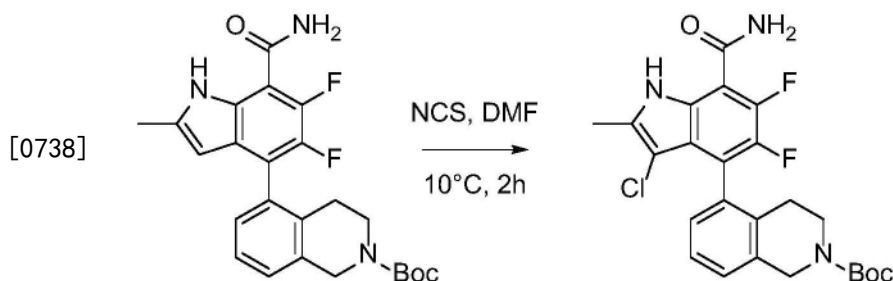


[0734] 将4-溴-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(250mg, 0.864mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(373mg, 1.04mmol)、碳酸钾(359mg, 2.59mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(71mg, 0.086mmol)在二氧杂环己烷(8mL)和水(2mL)中的混合物脱气并用氮气回填五次,并且在90℃处搅拌2h。将冷却的反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0至38%)洗脱,得到呈白色固体的5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(340mg, 89%)。

[0735] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J=6.9, 2.1Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.70-4.44 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0736] ESI-MS [M+H-tBu]⁺ 计算值 (C₂₄H₂₅F₂N₃O₃) 386.19, 实测值: 386.15。

[0737] 步骤11: 5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯



[0739] 在0℃处,向5-(7-氨基甲酰基-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(250mg, 0.566mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NCS(91mg, 0.679mmol)。在10℃处搅拌2h后,将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(30%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(200mg, 74%)。

[0740] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0741] ESI-MS [M+H-tBu]⁺ 计算值 (C₂₄H₂₄ClF₂N₃O₃) 420.15、422.15, 实测值: 420.05、422.05。

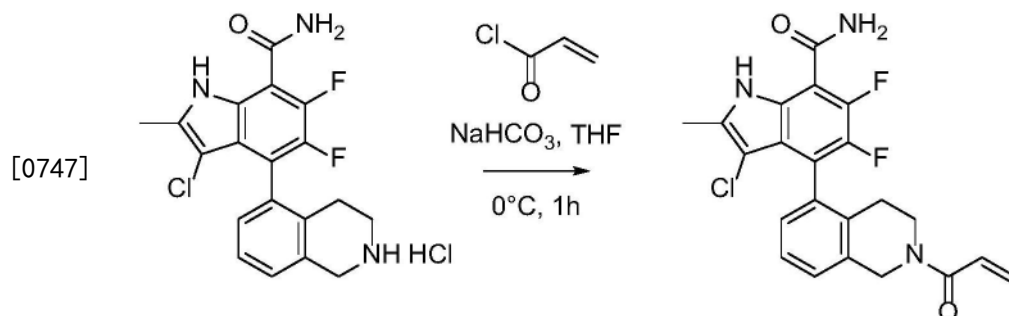
[0742] 步骤12: 3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[0744] 将5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(240mg, 0.504mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液, 5mL)的混合物在20℃处搅拌2h。将混合物真空浓缩, 得到呈棕色固体的3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(200mg, 粗物质)。

[0745] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₉H₁₆ClF₂N₃O) 376.09、378.09, 实测值: 376.05、378.05。

[0746] 步骤13: 4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



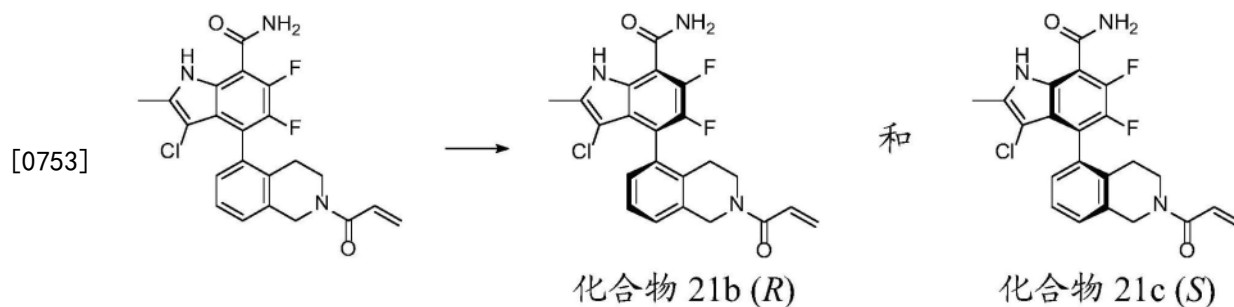
[0748] 在0℃处, 向3-氯-5,6-二氟-2-甲基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(200mg, 0.485mmol)在四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(204mg, 2.43mmol)和丙烯酰氯(44mg, 0.485mmol)。在0℃处搅拌1h后, 将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化: 柱: XBridge Prep OBD C18柱, 30×150mm, 5μm; 流动相A: 水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内30% B至60% B; 220nm; Rt: 6.32min, 得到呈白色固体的4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(80mg, 38%)。

[0749] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.54(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.17-7.14(m, 1H), 6.97-6.77(m, 1H), 6.15(dd, J=17.2, 1.6Hz, 1H), 5.74-5.66(m, 1H), 4.89-4.75(m, 2H), 3.78-3.60(m, 2H), 2.46-2.34(m, 2H), 2.31(s, 3H)。

[0750] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₂H₁₈ClF₂N₃O₂) 430.11、432.11, 实测值: 430.05、432.05。

[0751] 步骤14: 异构体的分离:

[0752] (R)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物21b)和(S)-4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物21c):



[0754] 4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5,6-二氟-2-甲基-1H-吡啶-

7-甲酰胺的两种阻转异构体通过制备型手性HPLC根据如本文所述的程序来制备:

[0755] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.98-6.75 (m, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.95-4.67 (m, 2H), 3.81-3.57 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.31 (s,

[0756] 3H)。LC-MS: m/z = 430.05, 432.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0757] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.98-6.76 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 16.5, 1.8Hz,

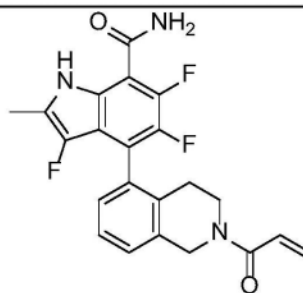
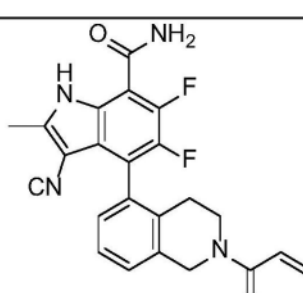
[0758] 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.46-2.36 (m,

[0759] 2H), 2.31 (s, 3H)。LC-MS: m/z = 430.05, 432.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

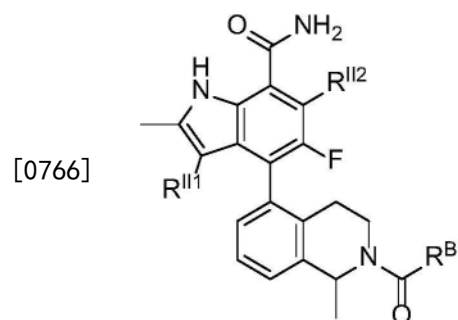
[0760] 化合物21d-21e

[0761] 化合物21d和21e根据如前述方案和实施例中所所述的类似方法通过采用相应合适的起始物质来制备。

[0762] 表7-1: 化合物21D和21E

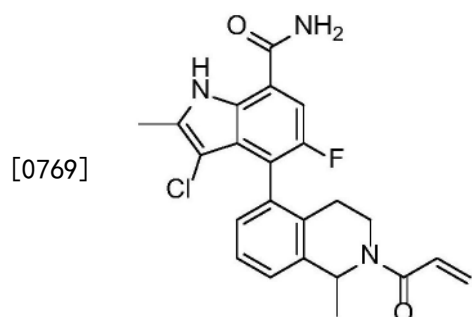
化合物编号	结构	^1H NMR	LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]$
[0763] 21d		(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.07-7.84 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.01-6.75 (m, 1H), 6.24-6.09 (m, 1H), 5.81-5.62 (m, 1H), 4.96-4.70 (m, 2H), 3.81-3.53 (m, 2H), 2.69-2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。	414.10
[0764] 21e		(300MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.99-6.74 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 16.5, 2.1Hz, 1H), 5.77-5.66 (m, 1H), 4.96-4.64 (m, 2H), 3.88-3.56 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 5H)。	421.35

[0765] 式(II)的化合物的制备, 其中X为 CH_2 , R^3 为Me

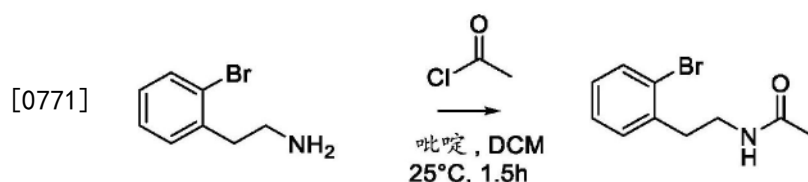


[0767] 实施例22

[0768] 4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物22a)的合成



[0770] 步骤1:N-(2-溴苯乙基)乙酰胺

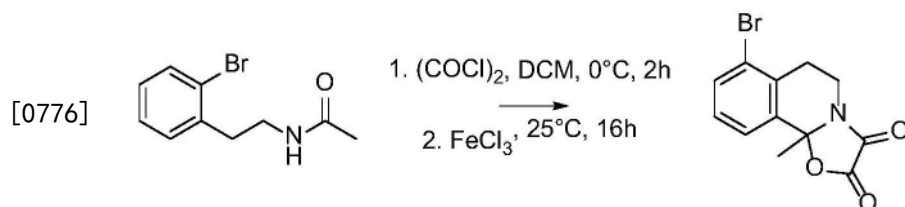


[0772] 在0℃处,向2-(2-溴苯基)乙-1-胺(5.0g,25.0mmol)在DCM(25mL)和吡啶(50mL)中的搅拌溶液中滴加乙酰氯(1.96g,24.99mmol)。添加后,将反应混合物在25℃处搅拌1.5h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将浓缩物通过硅胶柱色谱法(5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到呈黄色油状物的N-(2-溴苯乙基)乙酰胺(4.8g,79%)。

[0773] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 7.96(s,1H),7.59(d,J=6.0Hz,1H),7.35-7.28(m,2H),7.19-7.13(m,1H),3.31-3.20(m,2H),2.84-2.80(m,2H),1.78(s,3H)。

[0774] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}$)242.01、244.01;实测值:242.10、244.10。

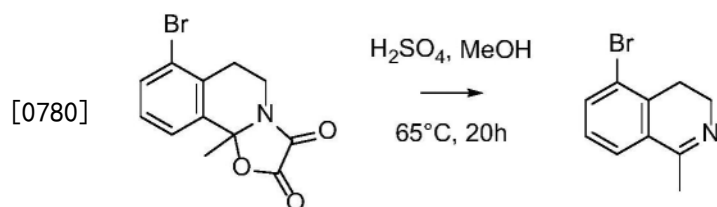
[0775] 步骤2:7-溴-10b-甲基-6,10b-二氢-5H-噁唑并[2,3-a]异喹啉-2,3-二酮



[0777] 在0℃处,向N-(2-溴苯乙基)乙酰胺(5.0g,20.7mmol)在DCM(70mL)中的溶液中滴加草酰氯(4.72g,37.2mmol)。将混合物在0℃处搅拌2h,然后在25℃处搅拌3h。将反应混合物冷却至0℃,并分批添加 FeCl_3 (4.02g,24.8mmol)。使反应混合物升温至25℃并搅拌16h。将反应混合物用12M氨水(50mL)稀释并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的7-溴-10b-甲基-6,10b-二氢-5H-噁唑并[2,3-a]异喹啉-2,3-二酮(6.0g),其无需纯化即可使用。

[0778] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$)295.98、297.98;实测值:296.05、298.05。

[0779] 步骤3:5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉

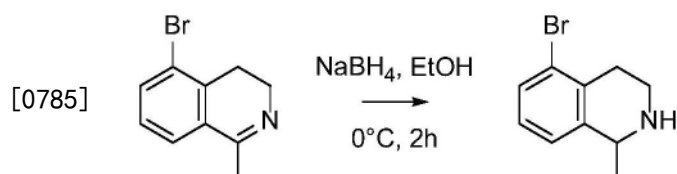


[0781] 向7-溴-10b-甲基-6,10b-二氢-5H-噁唑并[2,3-a]异喹啉-2,3-二酮(6.0g, 20.3mmol)在甲醇(150mL)中的溶液中添加浓硫酸(1.99g, 20.3mmol)。将反应混合物在 65°C 处加热20h。在 0°C 处,用12M氨水稀释反应混合物。减压除去甲醇。将残余物用水(30mL)稀释并用DCM($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈棕色油状物的5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉(3.9g, 86%)。

[0782] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.31-2.30 (m, 3H)。

[0783] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$) 224.00、226.00; 实测值: 224.10、226.10。

[0784] 步骤4: 5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉

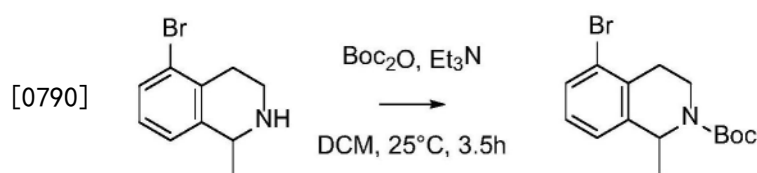


[0786] 在 0°C 处,向5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉(3.9g, 17.4mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中添加硼氢化钠(658mg, 17.4mmol)。将反应混合物在 0°C 处搅拌2h,用水(100mL)稀释并用DCM($3 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(2.75g, 70%)。

[0787] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.01 (mf, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.30 (brs, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0788] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}$) 226.02、228.02; 实测值: 226.15、228.11。

[0789] 步骤5: 5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯



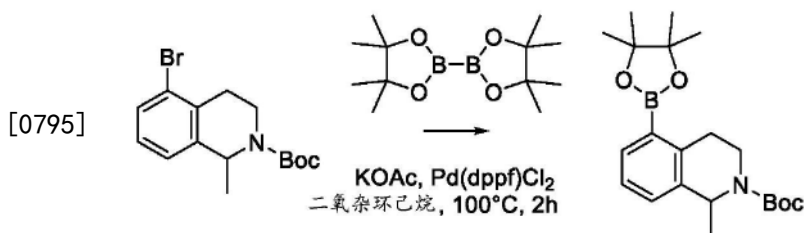
[0791] 向5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(2.75g, 12.2mmol)和三乙胺(3.69g, 36.5mmol)在DCM(75mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(2.65g, 12.2mmol)。将反应混合物在 25°C 处搅拌3h,用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(7%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(3.1g, 78%)。

[0792] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 5.24-4.96 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H),

2.69-2.57 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 12H)。

[0793] ESI-MS $[M+H-Boc]^+$ 计算值 ($C_{15}H_{20}BrNO_2$) 226.07、228.07; 实测值: 226.05、228.05。

[0794] 步骤6: 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

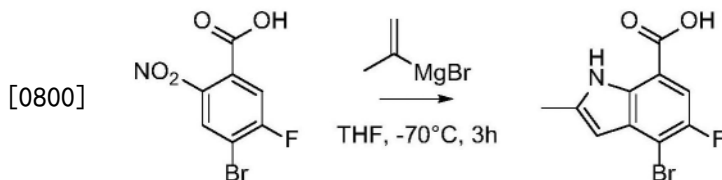


[0796] 将5-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (3.5g, 10.7mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (3.27g, 12.9mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (876mg, 1.07mmol) 和乙酸钾 (3.16g, 32.2mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (100mL) 中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在100°C处加热2h。将冷却的反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (60% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到呈黄色油状物的1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (4.0g, 89%)。

[0797] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 5.12-4.96 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 1H), 3.29-3.03 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.29 (s, 12H)。

[0798] ESI-MS $[M+H-Boc]^+$ 计算值 ($C_{21}H_{32}BNO_4$) 274.24, 实测值: 274.25。

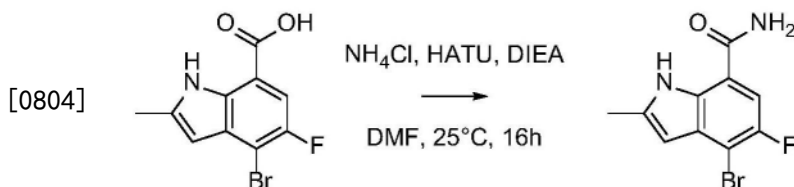
[0799] 步骤7: 4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸



[0801] 在-70°C处在氮气下, 向4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸 (17g, 64.4mmol) 在THF (200mL) 中的搅拌溶液中滴加丙-1-烯-2-基溴化镁 (451mL, 225mmol, 0.5M的THF溶液)。添加后, 将反应混合物在-70°C处搅拌3h。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (500mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (2×500mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (300mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到呈棕色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸 (17.5g)。该固体无需纯化即可继续使用。

[0802] ESI-MS $[M-H]^-$ 计算值 ($C_{10}H_7BrFNO_2$) 269.96、271.96; 实测值: 270.25、272.25。

[0803] 步骤8: 4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

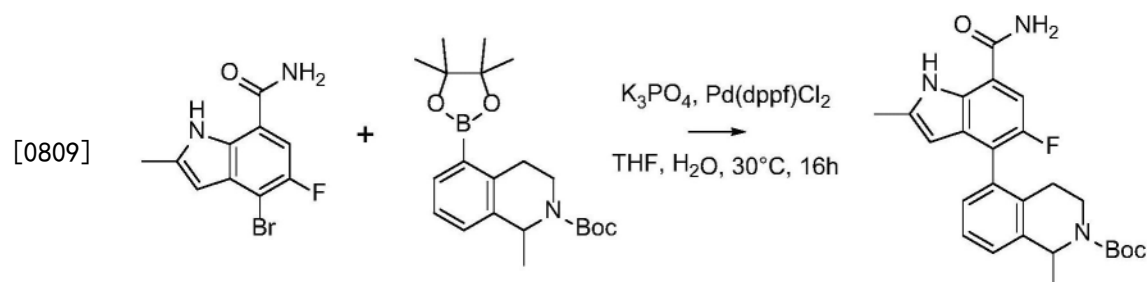


[0805] 向4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸(17.5g, 64.4mmol)、盐酸氨(5.17g, 96.6mmol)和HATU(29.4g, 77.3mmol)在DMF(200mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(25.0g, 193mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物用水(300mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的萃取物用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将浓缩物通过柱色谱法(50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(3.8g, 22%)。

[0806] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

[0807] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}$) 270.98、272.98; 实测值: 270.90、272.90。

[0808] 步骤9: 5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

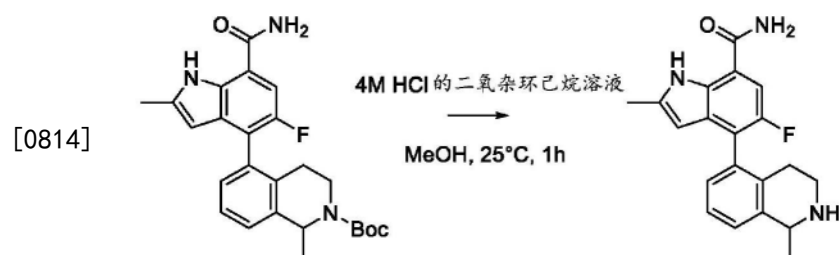


[0810] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(400mg, 1.47mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(550mg, 1.47mmol)、磷酸钾(938mg, 4.42mmol)和Pd(dppf)Cl₂(108mg, 0.147mmol)在THF(12mL)和水(3mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在30℃处搅拌16h,用水(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将浓缩物通过硅胶柱色谱法(55%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(500mg, 78%)。

[0811] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 1H), 5.78-5.76 (m, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.92-3.61 (m, 1H), 3.19-2.98 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.43 (s, 12H)。

[0812] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$) 438.21, 实测值: 438.30。

[0813] 步骤10: 5-氟-2-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺

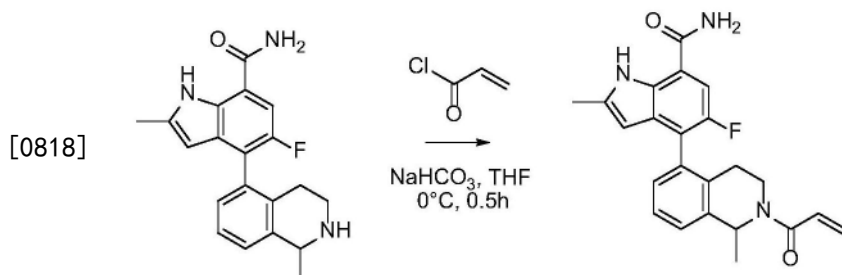


[0815] 将5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(500mg, 1.14mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液, 10mL)的混合物在

25℃处搅拌1h。将反应混合物真空浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的5-氟-2-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(370mg,89%)。

[0816] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₀FN₃O)338.16,实测值:338.15。

[0817] 步骤11:4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

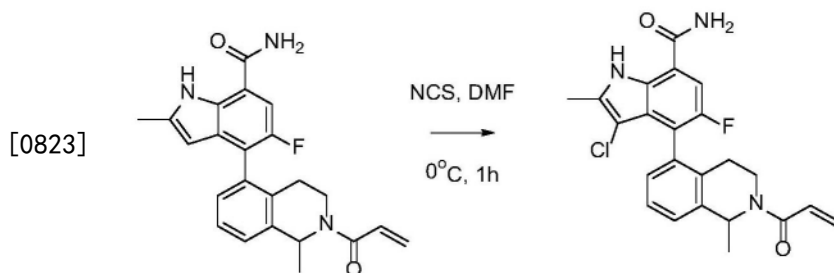


[0819] 在0℃处,向5-氟-2-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(370mg,1.10mmol)和碳酸氢钠(276mg,3.29mmol)在THF(8mL)和水(2mL)中的搅拌混合物中添加丙烯酰氯(99mg,1.10mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌0.5h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(75%-100%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺(290mg,67%)。

[0820] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.09-11.00(m,1H),8.11(s,1H),7.63-7.49(m,2H),7.43-7.28(m,2H),7.19-7.14(m,1H),7.03-6.71(m,1H),6.25-6.08(m,1H),5.83-5.55(m,3H),4.36-3.85(m,1H),3.54-3.36(m,1H),2.76-2.53(m,1H),2.46-2.23(m,4H),1.56-1.47(m,3H)。

[0821] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₃H₂₂FN₃O₂)392.17,实测值:392.15。

[0822] 步骤12:4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺



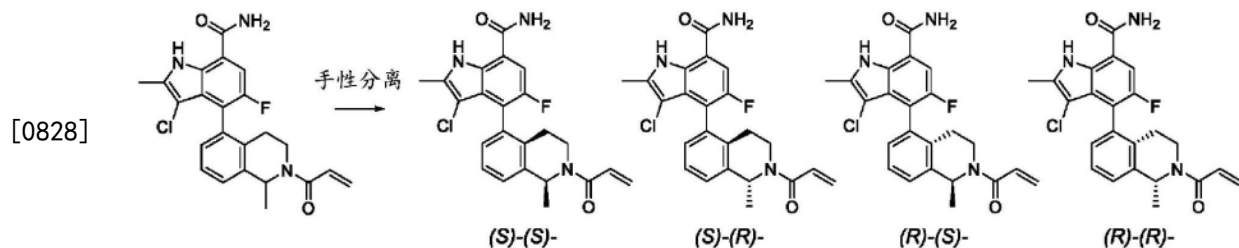
[0824] 在0℃处,向4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺(230mg,0.59mmol)在DMF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加1-氯吡咯烷-2,5-二酮(78mg,0.59mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1h。将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将浓缩物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内40%B至60%B;220nm;RT:6.00分钟)纯化,得到呈白色固体的4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,

4-(四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(110mg,44%)。

[0825] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.55-11.40 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.01-6.73 (m, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H), 5.77-5.36 (m, 2H), 4.31-3.93 (m, 1H), 3.48-3.05 (m, 1H), 2.44-2.18 (m, 5H), 1.54-1.43 (m, 3H)。

[0826] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 426.13, 实测值: 426.25。

[0827] 步骤13: 异构体的分离



[0829] 将4-(2-丙烯酰基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(100mg)通过制备型手性HPLC分离为四种异构体。使粗物质通过CHIRALPAK IG ($2 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$); 流动相A: 己烷 (0.5% 2M NH_3 -MeOH), 流动相B: EtOH; 流速: 20mL/min; 梯度: 25% B, 等度, 24min; 220/254nm, 得到具有如下保留时间的四种化合物:

[0830] 化合物22b: 保留时间=11.342分钟(16.4mg)

[0831] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.55 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.96-6.73 (m, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 5.83-5.68 (m, 1.6H), 5.42-5.37 (m, 0.4H), 4.42-3.96 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 0.6H), 3.28-3.21 (m, 0.4H), 2.70-2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.58 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[0832] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 426.13, 实测值: 426.05。

[0833] 化合物22c: 保留时间=18.98分钟(19.5mg)

[0834] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.96-6.73 (m, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 5.82-5.35 (m, 2H), 4.36-3.92 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 0.6H), 3.25-3.18 (m, 0.4H), 2.65-2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[0835] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 426.13, 实测值: 426.05。

[0836] 化合物22d

[0837] 然后将14.331分钟洗脱的物质通过CHIRAL ART Cellulose-SC ($2 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$) 进行色谱分离; 流动相A: 己烷 (0.5% 2M NH_3 -MeOH), 流动相B: EtOH; 流速: 20mL/min; 梯度: 25% B, 等度, 18min; 220/254nm。保留时间=10.855分钟(14.9mg)。

[0838] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.96-6.72 (m, 1H), 6.29-6.19 (m, 1H), 5.81-5.66 (m, 1.6H), 5.39-5.34 (m, 0.4H), 4.35-3.92 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 0.6H), 3.24-3.18 (m, 0.4H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[0839] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 426.13, 实测值: 426.05。

[0840] 化合物22e

[0841] 然后将15.677分钟洗脱的物质通过CHIRAL ART Cellulose-SC ($2 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$)

进行色谱分离;流动相A:己烷(0.5%2M NH_3 -MeOH),流动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:25% B,等度,18min;220/254nm。保留时间=14.665分钟(19.0mg)。

[0842] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.51 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.96-6.72 (m, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 5.82-5.65 (m, 1.6H), 5.39-5.32 (m, 0.4H), 4.36-3.90 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 0.6H), 3.24-3.18 (m, 0.4H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[0843] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 426.13, 实测值: 426.05。

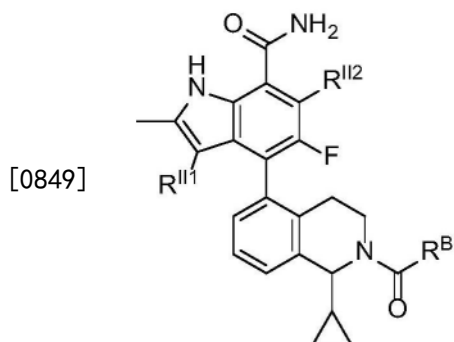
[0844] 化合物22f-22i

[0845] 表8-1中列出的化合物根据如前述方案和实施例中所所述的类似方法通过采用相应合适的起始物质来制备。

[0846] 表8-1: 化合物22F-22I

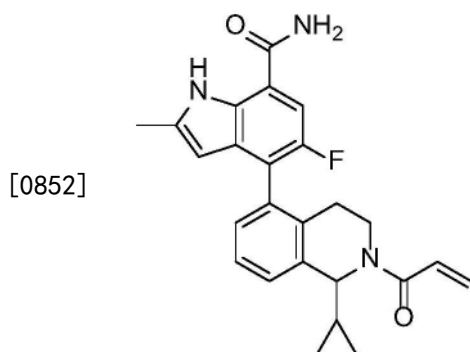
化合物编号	结构	^1H NMR	LC-MS: m/z [$\text{M}+\text{H}$]
22f			
22g			
22h			
22i		(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16-10.94 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67-7.44 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.23-7.08 (m, 1H), 7.02-6.70 (m, 1H), 6.25-6.07 (m, 1H), 5.83-5.34 (m, 3H), 4.38-3.82 (m, 1H), 3.53-2.92 (m, 1H), 2.70-2.23 (m, 5H), 1.61-1.37 (m, 3H)。	392.15

[0848] 式(II)的化合物的制备, 其中X为 CH_2 , R^3 为环丙基



[0850] 实施例23

[0851] 4-(2-丙烯酰基-1-环丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物23)的合成

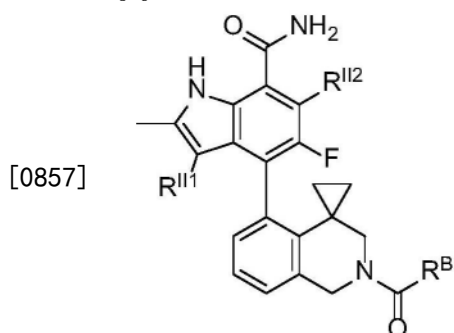


[0853] 化合物23根据如本文所述的类似程序来制备。

[0854] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.18-10.92 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 7.04-6.68 (m, 1H), 6.23-6.04 (m, 1H), 5.85-5.58 (m, 2H), 5.02-4.67 (m, 1H), 4.41-3.85 (m, 1H), 3.75-3.15 (m, 1H), 2.70-2.28 (m, 5H), 1.48-1.19 (m, 1H), 0.99-0.32 (m, 4H)。

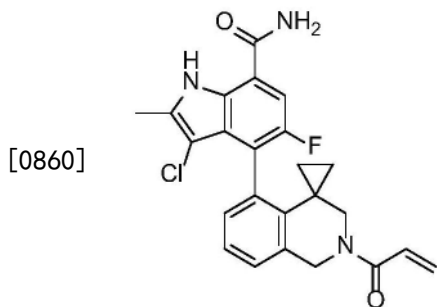
[0855] LC-MS: m/z = 418.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0856] 式(II)的化合物的制备,其中X为 $-\text{CR}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x2}}-$,并且 R^{x1} 和 R^{x2} 与它们所连接的C原子一起形成 C_{3-6} 元碳环

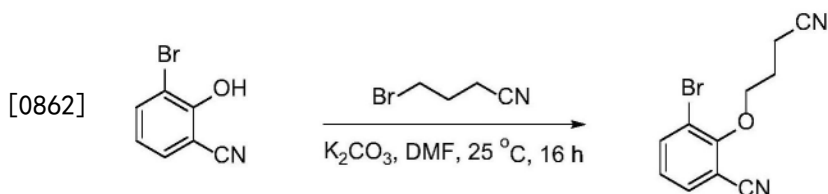


[0858] 实施例24

[0859] 4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物24a)的合成



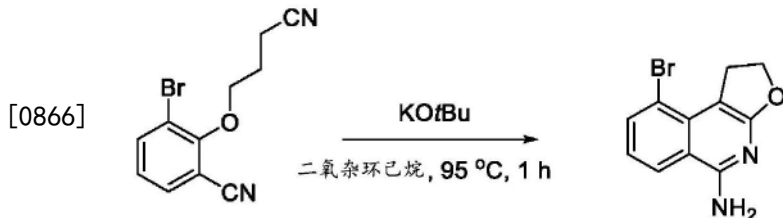
[0861] 步骤1: 3-溴-2-(3-氰基丙氧基) 苯甲腈



[0863] 将3-溴-2-羟基苯甲腈(10g, 50.5mmol)、4-溴丁腈(11.2g, 75.8mmol)和碳酸钾(10.5g, 75.8mmol)在DMF(100mL)中的混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(120mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至40%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈无色油状物的3-溴-2-(3-氰基丙氧基)苯甲腈(12.0g, 89%)。

[0864] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.28-6.98 (m, 1H), 4.22 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H)。

[0865] 步骤2: 9-溴-1,2-二氢呋喃并[2,3-c]异喹啉-5-胺

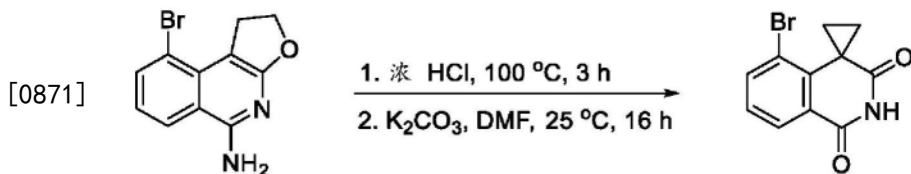


[0867] 将3-溴-2-(3-氰基丙氧基)苯甲腈(1.0g, 3.77mmol)和2-甲基丙-2-醇钾(847mg, 7.54mmol)在二氧杂环己烷(30mL)中的混合物在95℃处加热1h。将反应混合物用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的9-溴-1,2-二氢呋喃并[2,3-c]异喹啉-5-胺(300mg, 30%)。

[0868] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.06-6.95 (m, 1H), 4.50 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.73 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)。

[0869] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$) 265.11、267.11; 实测值: 265.10、267.10。

[0870] 步骤3: 5'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-1',3'(2'H)-二酮



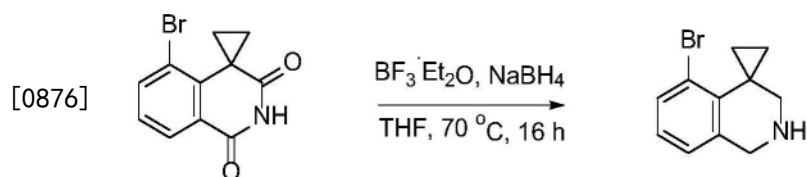
[0872] 将5'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-1',3'(2'H)-二酮和9-溴-1,2-二氢呋喃

并[2,3-*c*]异喹啉-5-胺(1.80g, 6.78mmol)在浓盐酸(100mL)中的混合物在100℃处加热3h。将反应混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物溶解于DMF(25mL)中,并添加碳酸钾(1.90g, 13.9mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至60%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的5'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-1',3'(2'H)-二酮(1.0g, 55%)。

[0873] ^1H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H)。

[0874] ESI-MS [M-H]⁻ - 计算值 (C₁₁H₈BrNO₂) 263.97、265.97; 实测值: 264.00、266.00。

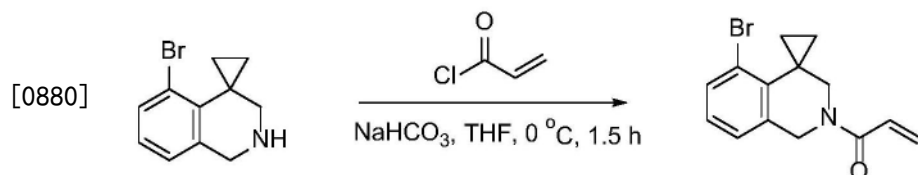
[0875] 步骤4: 5'-溴-2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]



[0877] 在0℃处,向硼氢化钠(600mg, 15.8mmol)在THF(30mL)中的混合物中添加BF₃·Et₂O(3.00g, 21.1mmol)。在该温度处搅拌1h后,滴加5'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-1',3'(2'H)-二酮(1.40g, 5.26mmol)在THF(50mL)中的溶液。将反应混合物在70℃处加热16h。将反应混合物用水(60mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(80%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的5'-溴-2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](480mg, 38%)。

[0878] ESI-MS [M+H]⁺ - 计算值 (C₁₁H₁₂BrN) 238.02、240.02; 实测值: 238.10、240.10。

[0879] 步骤5: 1-(5'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)丙-2-烯-1-酮



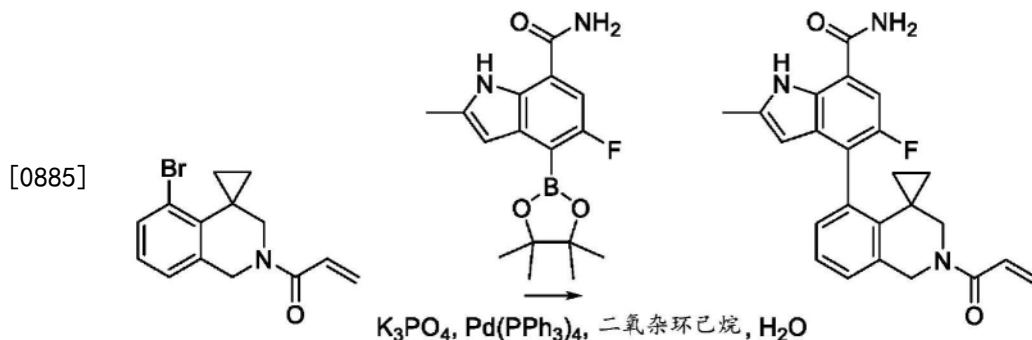
[0881] 在0℃处,向5'-溴-2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉](480mg, 2.02mmol)在水(2.0mL)和THF(8.0mL)中的搅拌混合物中添加碳酸氢钠(850mg, 10.1mmol)和丙烯酰氯(180mg, 2.02mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1.5h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(40%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的1-(5'-溴-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)丙-2-烯-1-酮(350mg, 59%)。

[0882] ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.00-6.59 (m, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 4.87 (s, 0.8H), 4.78 (s, 1.2H), 3.49 (s, 1.2H), 3.33 (s, 0.8H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H)。

[0883] ESI-MS [M+H]⁺ - 计算值 (C₁₄H₁₄BrNO) 292.03、294.03; 实测值: 292.00、294.00。

[0884] 步骤6: 4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'-H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-5-

氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物5b)

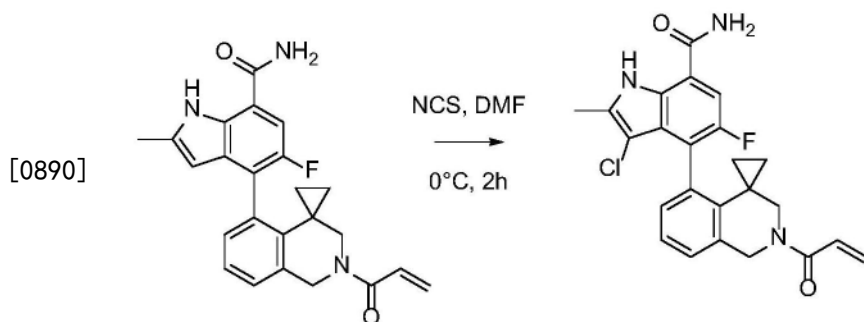


[0886] 将5-氟-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(350mg, 1.10mmol)、1-(5'-溴-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-2'(3'H)-基)丙-2-烯-1-酮(230mg, 0.787mmol)和磷酸钾(500mg, 2.36mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90mg, 0.078mmol)在水(2.5mL)和二氧杂环己烷(10mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在80℃处加热16h。将冷却的反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(80%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈绿色固体的4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(170mg, 56%)。

[0887] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.65-7.48(m, 2H), 7.46-7.36(m, 1H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.19-7.10(m, 1H), 7.06-6.96(m, 0.5H), 6.67-6.58(m, 0.5H), 6.22-6.10(m, 1H), 5.82-5.60(m, 2H), 5.09-4.96(m, 1H), 4.85-4.55(m, 1H), 3.65-3.42(m, 1H), 3.37-3.13(m, 1H), 2.38(s, 3H), 0.72-0.59(m, 2H), 0.32-0.14(m, 2H)。

[0888] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$) 404.17, 实测值: 404.30。

[0889] 步骤7: 4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物5a)



[0891] 在0℃处,向4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(170mg, 0.421mmol)在DMF(6.0mL)中的溶液中添加NCS(56.0mg, 0.421mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH OBD柱, 30×150mm, 5 μm ; 流动相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 38% B至58% B, 7min; 220nm; 保留时间=5.32分钟)纯化,得到呈白色固体的4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

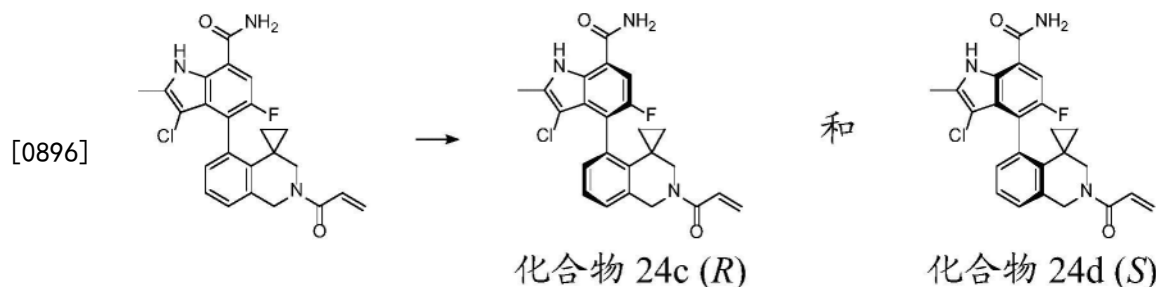
(32.6mg, 17%)。

[0892] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.05-6.54 (m, 2H), 6.14-6.08 (m, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.98-4.65 (m, 2H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.67-0.53 (m, 2H), 0.36-0.22 (m, 2H)。

[0893] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$) 438.13, 实测值: 438.15。

[0894] 步骤8: 异构体的分离

[0895] (R)-4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物24c)和(S)-4-(2'-丙烯酰基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-异喹啉]-5'-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物24d):



[0897] 将两种阻转异构体通过制备型手性HPLC分离(样品量=24mg, 柱: CHIRALPAK IE, $2 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$; 流动相A: MTBE (0.5% 2M NH_3 -MeOH), 流动相B: EtOH; 流速: 20mL/min; 梯度: 5% B, 12min; 220/254nm):

[0898] 化合物24c: 保留时间=8.078分钟(7.9mg)

[0899] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.50 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.99-6.55 (m, 1H), 6.26-6.23 (m, 1H), 5.83-5.72 (m, 1H), 5.03-4.78 (m, 2H), 3.59-3.37 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.68-0.58 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。

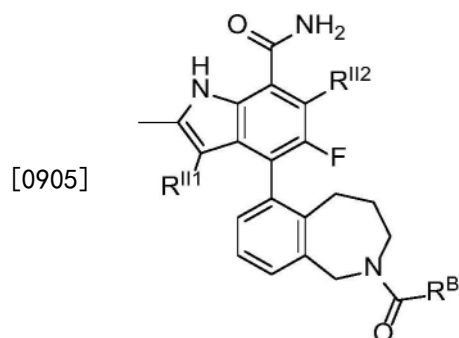
[0900] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$) 438.13, 实测值: 438.10

[0901] 化合物24d: 保留时间=9.991分钟(7.6mg)

[0902] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.50 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.98-6.56 (m, 1H), 6.26-6.23 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 5.02-4.78 (m, 2H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.66-0.58 (m, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)。

[0903] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$) 438.13, 实测值: 438.10。

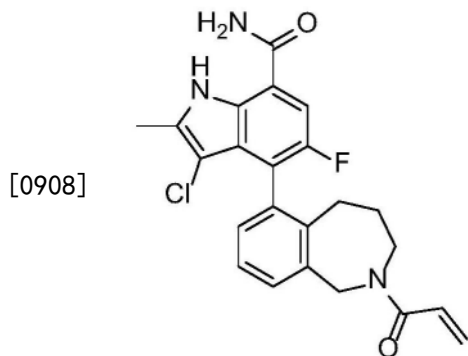
[0904] 式(II)的化合物的制备, 其中X为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$



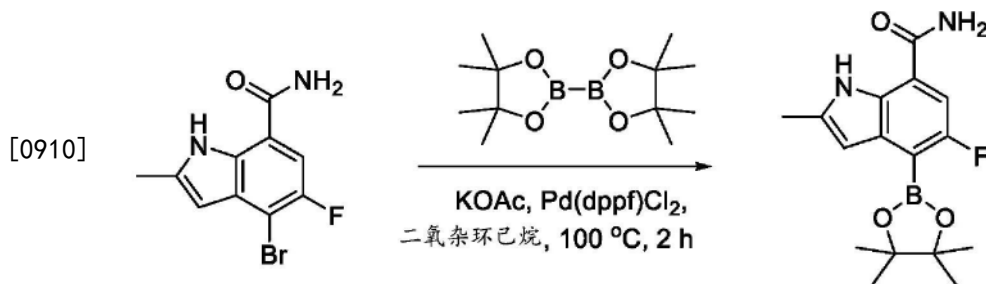
[0906] 实施例25

[0907] 4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-

1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物25a)的合成



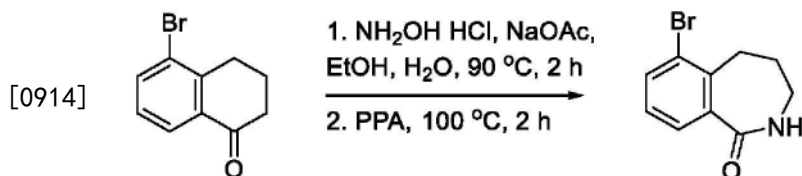
[0909] 步骤1: 5-氟-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺



[0911] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(如实施例1中所述制备, 1.30g, 4.80mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.34g, 5.28mmol)、乙酸钾(941mg, 9.59mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(196mg, 0.24mmol)在二氧杂环己烷(16mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在100℃处加热2h。真空浓缩冷却的反应混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至30%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到呈黄色固体的5-氟-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺(660mg)。

[0912] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₆H₂₀BFN₂O₃) 319.16, 实测值: 319.25。

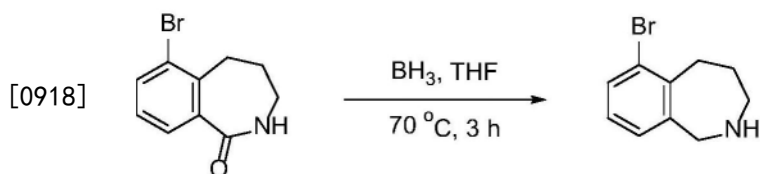
[0913] 步骤2: 6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-1-酮



[0915] 将5-溴萘满-1-酮(5.2g, 23.10mmol)、盐酸羟胺(2.41g, 34.7mmol)和乙酸钠(2.84g, 34.7mmol)在乙醇(100mL)和水(40mL)中的混合物在氮气下在90℃处加热2h。将冷却的反应混合物用水(150mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物溶解于多磷酸(100mL)中并在100℃处搅拌2h。将冷却的反应混合物用氢氧化钠水溶液碱化并用乙酸乙酯(4×150mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(200mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至10%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到呈棕色固体的6-溴-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-1-酮(2.7g, 48%)。

[0916] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₀H₁₀BrNO) 239.99、241.99; 实测值: 240.00、242.00。

[0917] 步骤3: 6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓

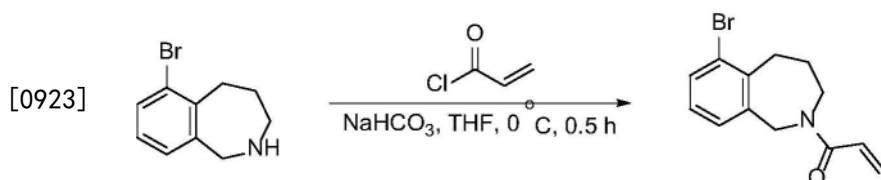


[0919] 向6-溴-2,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-1-酮(2.7g, 11.3mmol)在THF(54mL)中的溶液中添加硼烷(1M的THF溶液, 112mL, 112mmol)。将反应混合物在70℃处加热3h。将冷却的反应混合物用甲醇(100mL)稀释并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至12%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈无色油状物的6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓(2.4g, 94%)。

[0920] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.96 (dd, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H)。

[0921] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}$) 226.02、228.02; 实测值: 226.15、228.15。

[0922] 步骤4: 1-(6-溴-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂卓-2-基)丙-2-烯-1-酮

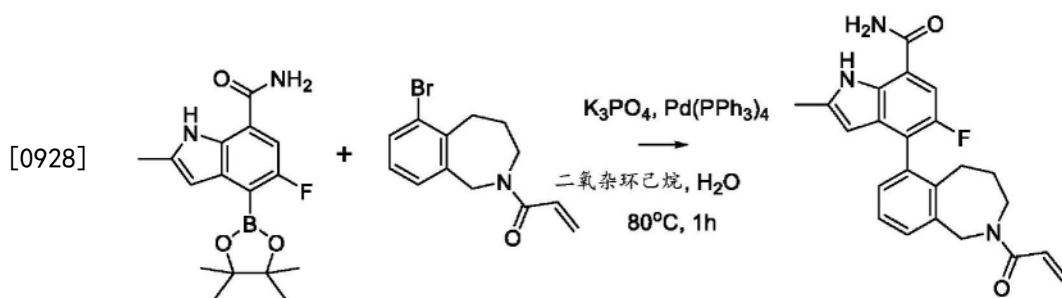


[0924] 在0℃处,向6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓(1.6g, 7.08mmol)在THF(8mL)和水(2mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(1.78g, 21.2mmol)和丙烯酰氯(769mg, 8.49mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌0.5h。添加水(20mL)。将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至15%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的1-(6-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂卓-2(3H)-基)丙-2-烯-1-酮(1.6g, 80%)。

[0925] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (dd, $J=7.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.11 (m, 2H), 6.25-6.13 (m, 1H), 6.07-5.92 (m, 1H), 5.58 (dd, $J=10.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.79-2.55 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.45-1.14 (m, 1H)。

[0926] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}$) 280.03、282.03; 实测值: 280.10、282.10。

[0927] 步骤5: 4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物25b)



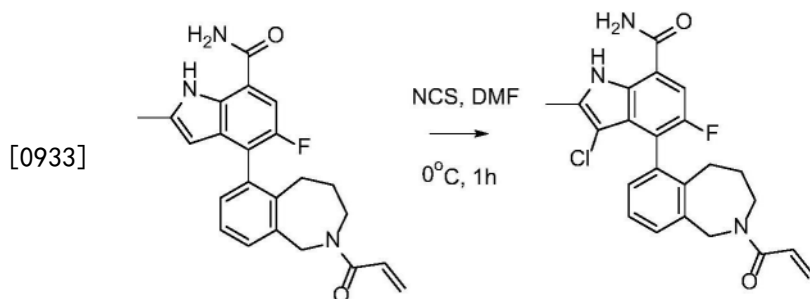
[0929] 将1-(6-溴-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-2-基)丙-2-烯-1-酮(581mg, 2.07mmol)、5-氟-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-7-

甲酰胺 (660mg, 2.07mmol)、磷酸钾 (1.32g, 6.22mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (240mg, 0.21mmol) 在二氧杂环己烷 (8mL) 和水 (2mL) 中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在 80℃ 处加热 16h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (0 至 70% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到呈白色固体的 5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (500mg, 61%)。

[0930] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.25-6.15 (m, 1H), 6.14-6.00 (m, 1H), 5.88-5.68 (m, 1H), 5.67-5.59 (m, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 5H), 1.89-1.55 (m, 3H), 1.48-1.08 (m, 1H)。

[0931] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$) 392.17, 实测值: 392.30。

[0932] 步骤6: 4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-3-氯-5-氟-1H-吡啶-7-甲酰胺 (化合物25a)



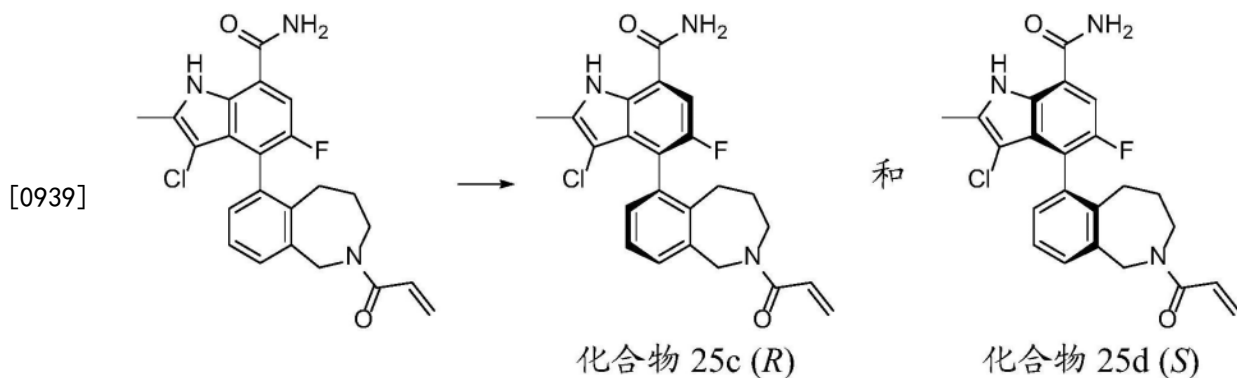
[0934] 在 0℃ 处, 向 5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (150mg, 0.38mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的搅拌溶液中添加 N-氯代琥珀酰亚胺 (51mg, 0.38mmol)。将反应混合物在 0℃ 处搅拌 1h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 在以下条件下纯化: 柱: Xselect CSH OBD 柱, 30×150mm, 5 μ m; 流动相 A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 7min 内 40% B 至 60% B; 220nm; RT: 5.45min) 纯化, 得到呈阻转异构体的混合物的 3-氯-5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (80mg, 49%)。

[0935] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.28-5.96 (m, 2H), 5.68-5.57 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 5H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.33-1.10 (m, 1H)。

[0936] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) 426.13、428.13; 实测值: 426.25、428.25。

[0937] 步骤7: 异构体的分离

[0938] (R)-3-氯-5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (化合物25c) 和 (S)-3-氯-5-氟-2-甲基-4-(2-丙-2-烯酰基-1,3,4,5-四氢-2-苯并氮杂卓-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺 (化合物25d):



[0940] 将两种阻转异构体通过手性HPLC分离(样品量=45mg, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25cm, 5μm; 流动相A: MTBE (0.5% 2M NH₃-MeOH), 流动相B: IPA; 流速: 20mL/min; 梯度: 5% B, 14min; 220/254nm)。

[0941] 化合物25c: 保留时间=8.502分钟(19.1mg)

[0942] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70-7.54 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 6.26-5.98 (m, 2H), 5.67-5.55 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 5H), 1.81-1.62 (m, 3H), 1.32-1.14 (m, 1H)。

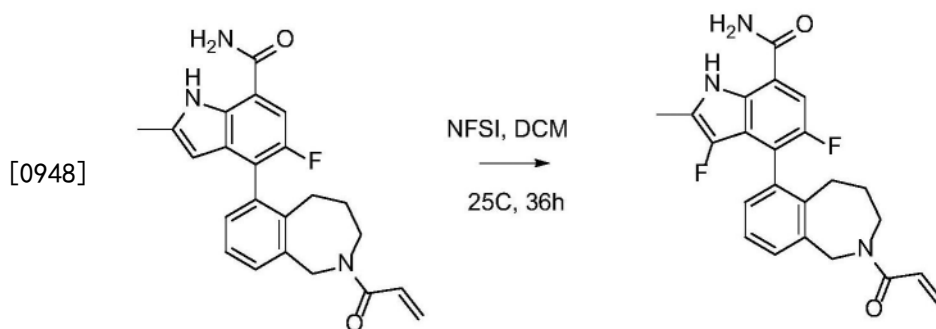
[0943] ESI-MS [M+H]⁺ 计算值 (C₂₃H₂₁ClFN₃O₂) 426.13、428.13; 实测值: 426.10、428.10。

[0944] 化合物25d: 保留时间=11.588分钟(19.3mg)

[0945] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.26-6.00 (m, 2H), 5.67-5.56 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 5H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.33-1.15 (m, 1H)。

[0946] ESI-MS [M+H]⁺ 计算值 (C₂₃H₂₁ClFN₃O₂) 426.13、428.13; 实测值: 426.05、428.05。

[0947] 4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物25e)的合成

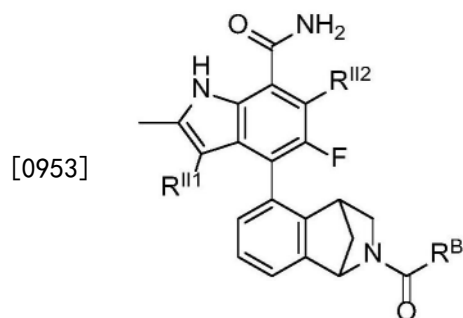


[0949] 向4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(80mg, 0.20mmol)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加N-氟代苯磺酰亚胺(126mg, 0.51mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌36h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: YMC-Actus Triart C18, 30×250mm, 5μm; 流动相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 40% B至50% B, 8min; 254nm; 保留时间=7.95)纯化,得到呈白色固体的4-(2-丙烯酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-6-基)-3,5-二氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(8.0mg, 9%)。

[0950] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65-7.43 (m, 2H), 7.37-7.12 (m, 3H), 6.20-6.05 (m, 1H), 6.03-5.80 (m, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75-1.52 (m, 3H), 1.30-1.05 (m, 1H)。

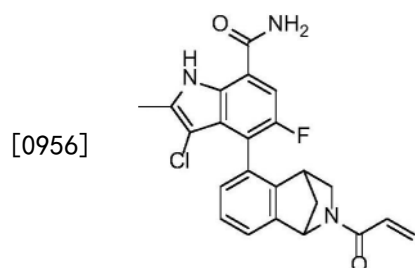
[0951] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$) 410.16, 实测值: 410.30。

[0952] 式(II)的化合物的制备, 其中X为 $-\text{CR}^{\text{x}1}\text{R}^{\text{x}2}-$, 并且 $\text{R}^{\text{x}1}$ 为H, 并且 $\text{R}^{\text{x}2}$ 和 $\text{R}^{\text{x}3}$ 一起形成亚烷基桥

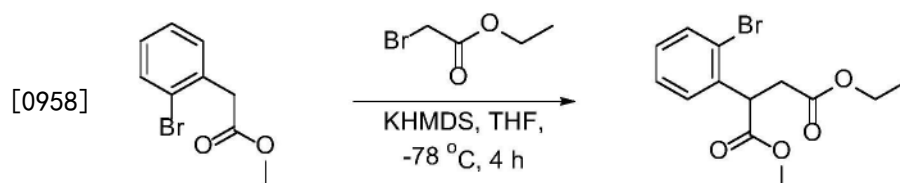


[0954] 实施例26

[0955] 4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物26)的合成



[0957] 步骤1: 1-甲基2-(2-溴苯基)琥珀酸4-乙酯

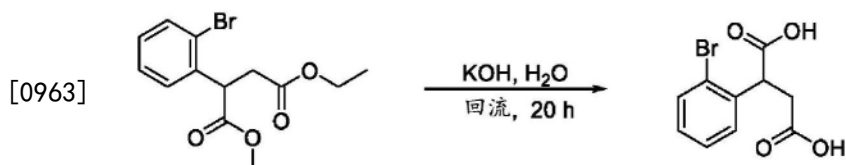


[0959] 在 -78°C 处在氮气下, 向2-(2-溴苯基)乙酸甲酯(10.0g, 43.7mmol)在THF(120mL)中的搅拌溶液中滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(1.0M, 65.5mL, 65.5mmol)。在该温度处搅拌1h后, 滴加2-溴乙酸乙酯(50.00g, 299mmol)。将反应混合物在 -78°C 处搅拌1h, 然后在 -40°C 处搅拌3h。将反应混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯($3 \times 100\text{mL}$)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至30%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到呈白色固体的1-甲基2-(2-溴苯基)琥珀酸4-乙酯(11.9g, 86%)。

[0960] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.59 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 1.12 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0961] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$) 315.02、317.02; 实测值: 314.95、316.95。

[0962] 步骤2: 2-(2-溴苯基)琥珀酸

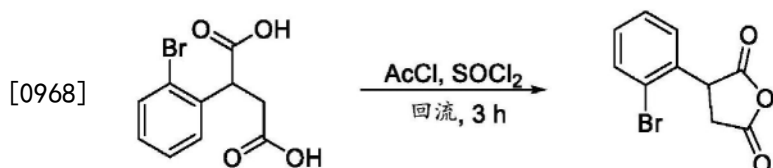


[0964] 向2-(2-溴苯基)琥珀酸4-乙基1-甲基酯(11.9g,37.8mmol)在水(150mL)中的搅拌混合物中添加氢氧化钾(21.2g,378mmol)。将反应混合物在回流下加热20h。用1M HCl水溶液将冷却的反应混合物的pH调节至3-4。通过过滤收集固体并减压干燥,得到呈白色固体的2-(2-溴苯基)琥珀酸(9.80g)。

[0965] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.49 (brs, 2H), 7.63 (dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.13 (m, 3H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H)。

[0966] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_4$) 272.97、274.97; 实测值: 272.85、274.85。

[0967] 步骤3: 3-(2-溴苯基)二氢呋喃-2,5-二酮

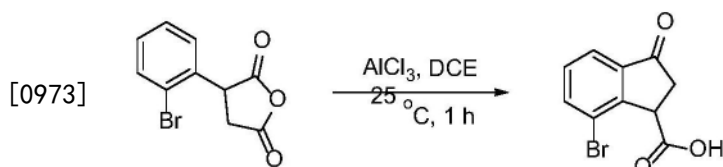


[0969] 将2-(2-溴苯基)琥珀酸(9.80g,粗物质)和二氯化硫(4.30g,35.9mmol)在乙酰氯(84.0g)中的混合物在回流下搅拌3h。将冷却的反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-(2-溴苯基)二氢呋喃-2,5-二酮(9.0g)。

[0970] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.36 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H)。

[0971] ESI-MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ 计算值($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_3$) 252.96、254.96; 实测值: 252.85、254.85。

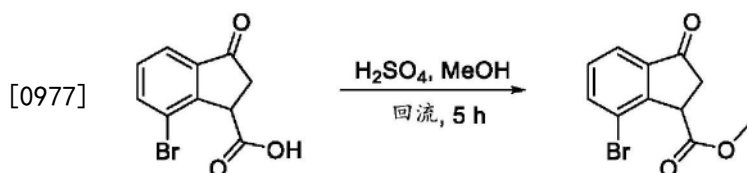
[0972] 步骤4: 7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸



[0974] 在0℃处,向3-(2-溴苯基)二氢呋喃-2,5-二酮(9.0g)在1,2-二氯乙烷(125mL)中的溶液中滴加氯化铝(11.0g,82.5mmol)在1,2-二氯乙烷(32mL)中的溶液。将反应混合物在25℃处搅拌1h。将反应混合物用水(100mL)稀释并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(8.30g)。

[0975] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (brs, 1H), 7.96 (dd, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=7.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H)。

[0976] 步骤5: 7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯

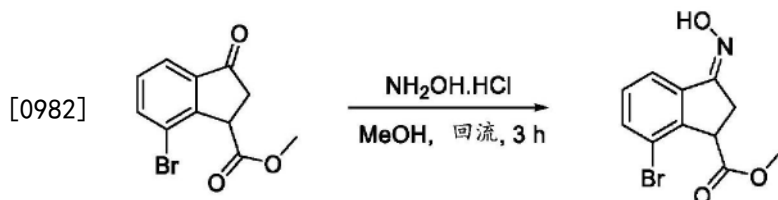


[0978] 向7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(8.00g, 31.4mmol)在甲醇(130mL)中的溶液中添加浓硫酸(4.0mL)。将反应混合物在回流下加热5h。将反应混合物真空浓缩。将残余物用水(150mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯(7.30g, 86%)。

[0979] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=7.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.49 (m, 1H), 4.33 (dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=19.1, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=19.1, 2.9\text{Hz}$, 1H)。

[0980] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}+\text{ACN}]$ +计算值($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$) 309.97、311.97;实测值:309.95、311.95。

[0981] 步骤6: (Z)-7-溴-3-(羟基亚氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯

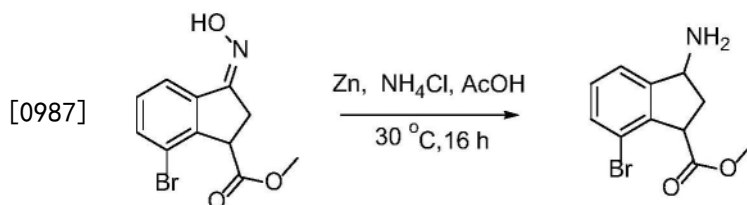


[0983] 向7-溴-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯(7.30g, 27.1mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加盐酸羟胺(2.60g, 36.8mmol)。将反应混合物在回流下搅拌3h。将冷却的反应混合物用水(150mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的(Z)-7-溴-3-(羟基亚氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯(7.5g)。

[0984] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.21 (dd, $J=9.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.23 (dd, $J=18.9, 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=18.9, 3.3\text{Hz}$, 1H)。

[0985] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]$ +计算值($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$) 283.98、285.98;实测值:284.00、286.00。

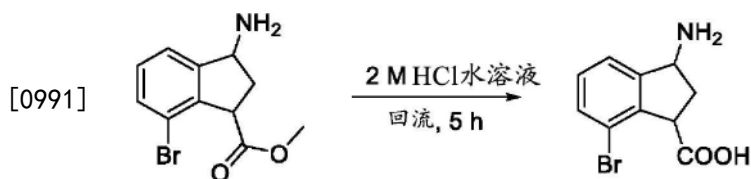
[0986] 步骤7: 3-氨基-7-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯



[0988] 向(Z)-7-溴-3-(羟基亚氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯(1.0g, 3.52mmol)在乙酸(30mL)中的溶液中添加锌粉(2.30g, 35.2mmol)和氯化铵(1.88g, 35.2mmol)。将反应混合物在30℃处搅拌16h。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液碱化并用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈白色固体的3-氨基-7-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸甲酯(700mg)。

[0989] ESI-MS [M+H]⁺计算值 (C₁₁H₁₂BrNO₂) 270.01、272.01; 实测值: 270.00、272.00。

[0990] 步骤8: 3-氨基-7-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酸

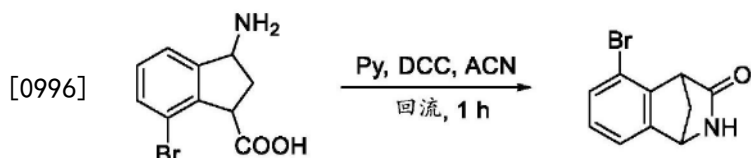


[0992] 将3-氨基-7-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酸甲酯 (6.00g, 22.2mmol) 在2M盐酸 (300mL) 中的混合物在回流下加热5h。用饱和碳酸氢钠水溶液将冷却的反应混合物的pH调节至7, 并将混合物用乙酸乙酯 (4×150mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (150mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到呈白色固体的3-氨基-7-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酸 (5.50g)。

[0993] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H)。

[0994] ESI-MS [M+H]⁺计算值 (C₁₀H₁₀BrNO₂) 255.99、257.99; 实测值: 255.95、257.95。

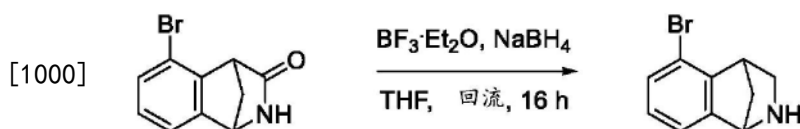
[0995] 步骤9: 5-溴-1,4-二氢-1,4-亚甲基异喹啉-3(2H)-酮



[0997] 向3-氨基-7-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酸 (5.50g, 粗物质) 和吡啶 (9.30g, 117mmol) 在乙腈 (150mL) 中的溶液中添加二环己基碳二亚胺 (5.3g, 25.8mmol)。将反应混合物在回流下加热1h。将冷却的反应混合物用水 (200mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×150mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (0至50% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 得到呈黄色固体的5-溴-1,4-二氢-1,4-亚甲基异喹啉-3(2H)-酮 (2.40g, 43%)。

[0998] ESI-MS [M+H]⁺计算值 (C₁₀H₈BrNO) 237.98、239.98; 实测值: 238.00、240.00。

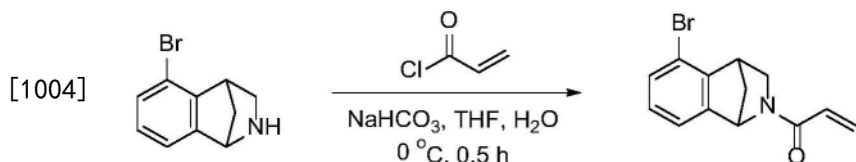
[0999] 步骤10: 5-溴-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉



[1001] 在0℃处, 向硼氢化钠 (596mg, 15.8mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中添加BF₃·Et₂O (2.98g, 21.0mmol)。在该温度处搅拌1h后, 滴加5-溴-1,4-二氢-1,4-亚甲基异喹啉-3(2H)-酮 (1.25g, 5.25mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将反应混合物在回流下搅拌16h。将冷却的反应混合物用水 (40mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到呈黄色固体的5-溴-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉 (1.00g)。

[1002] ESI-MS [M+H]⁺计算值 (C₁₀H₁₀BrN) 224.00、226.00; 实测值: 224.00、226.00。

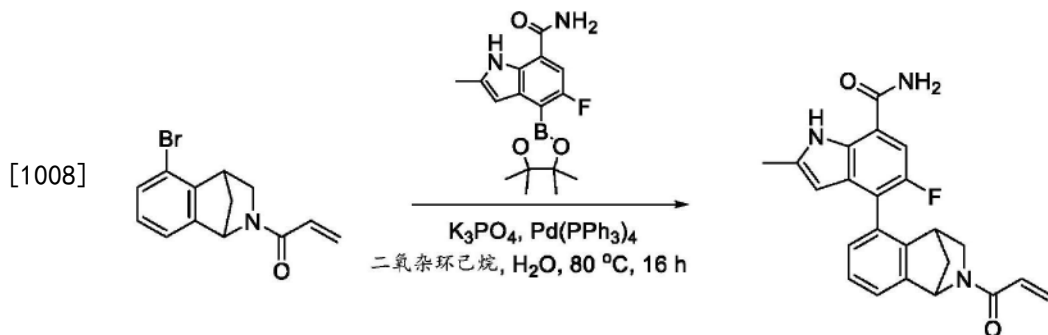
[1003] 步骤11: 1-(5-溴-3,4-二氢-1,4-亚甲基异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮



[1005] 在0℃处,向5-溴-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉(800mg,3.57mmol)在水(2mL)和THF(8mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(1.50g,17.9mmol)和丙烯酰氯(323mg,3.57mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌0.5h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的1-(5-溴-3,4-二氢-1,4-亚甲基异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(400mg,40%)。

[1006] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₃H₁₂BrNO)278.01、280.01;实测值:277.95、279.95。

[1007] 步骤12:4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

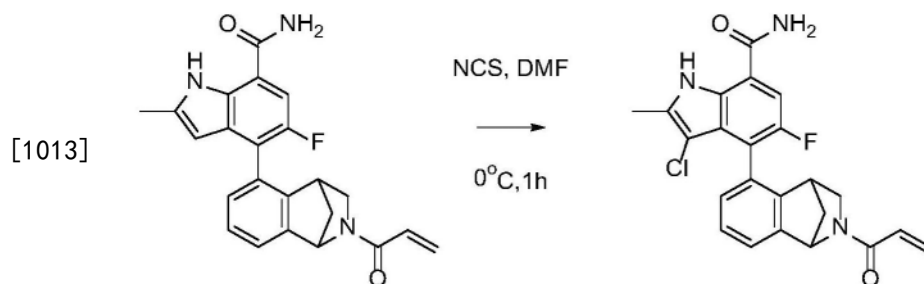


[1009] 将1-(5-溴-3,4-二氢-1,4-亚甲基异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(755mg,2.37mmol)、5-氟-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺(600mg,2.16mmol)、磷酸钾(1.37g,6.47mmol)和Pd(PPh₃)₄(250mg,0.216mmol)在水(3.0mL)和二氧杂环己烷(12mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在80℃处加热16h。将冷却的反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至10%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到呈绿色固体的4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺(440mg,52%)。

[1010] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.09(s,1H),8.14(s,1H),7.67-7.21(m,5H),7.08-6.24(m,1H),6.17-5.43(m,4H),3.94-3.45(m,2H),3.03-2.60(m,1H),2.46-2.34(m,3H),2.05-1.92(m,2H)。

[1011] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₃H₂₀FN₃O₂)390.15,实测值:390.30。

[1012] 步骤13:4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺(化合物26)

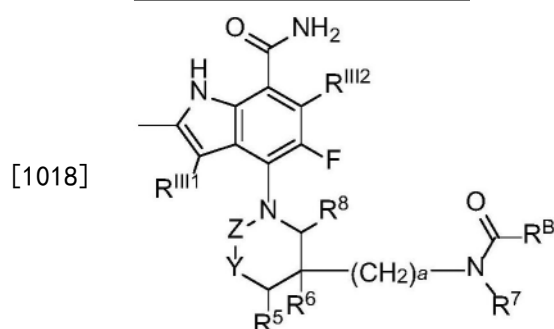


[1014] 在0℃处,向4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(200mg,0.51mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加NCS(83mg,0.62mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1h。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(3×20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:38% B至58% B,7min;220nm;保留时间=5.32分钟)纯化,得到呈白色固体的4-(2-丙烯酰基-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基异喹啉-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(91mg,42%)。

[1015] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.49(s,1H),8.21(s,1H),7.71-7.66(m,2H),7.40-7.32(m,1H),7.26-6.20(m,3H),6.18-6.01(m,1H),5.75-5.47(m,2H),3.79-3.40(m,1H),3.31-3.20(m,1H),2.81-2.76(m,1H),2.40-2.31(m,3H),1.96-1.88(m,2H)。

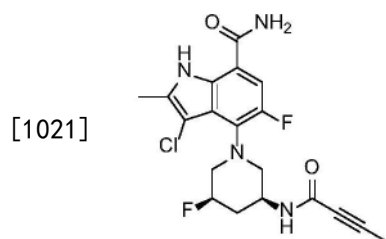
[1016] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₃H₁₉ClN₃O₂)424.11,实测值:424.10。

[1017] 式(III)的化合物的制备

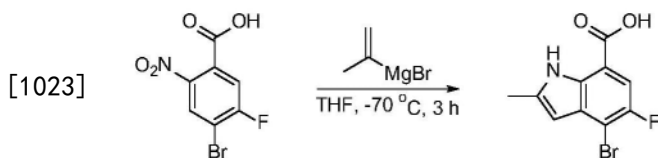


[1019] 实施例27

[1020] 4-((3S,5R)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物27)的合成



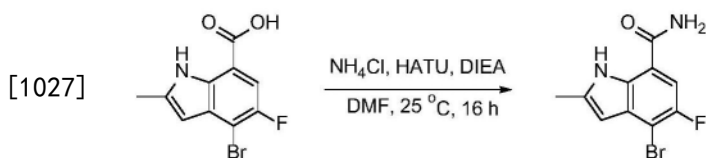
[1022] 步骤1:4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸



[1024] 在-70℃处在氮气下,向4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸(17g,64.4mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加丙-1-烯-2-基溴化镁(451mL,225mmol,0.5M的THF溶液)。添加后,将反应混合物在-70℃处搅拌3h。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(500mL)淬灭并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈棕色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸(17.5g)。该固体无需纯化即可继续使用。

[1025] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₁₀H₇BrFNO₂) 269.96、271.96,实测值:270.25、272.25。

[1026] 步骤2:4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

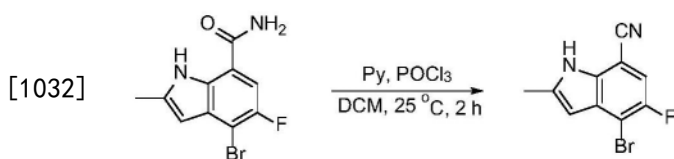


[1028] 向4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酸(17.5g,64.4mmol)、盐酸氨(5.17g,96.6mmol)和HATU(29.4g,77.3mmol)在DMF(200mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(25.0g,193mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌16h。将反应混合物用水(300mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的萃取物用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将浓缩物通过柱色谱法(50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(3.8g,22%)。

[1029] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.26(s,1H),8.11(s,1H),7.63-7.53(m,2H),6.19(s,1H),2.42(s,3H)。

[1030] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₀H₈BrFN₂O) 270.98、272.98,实测值:270.90、272.90。

[1031] 步骤3:4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲腈

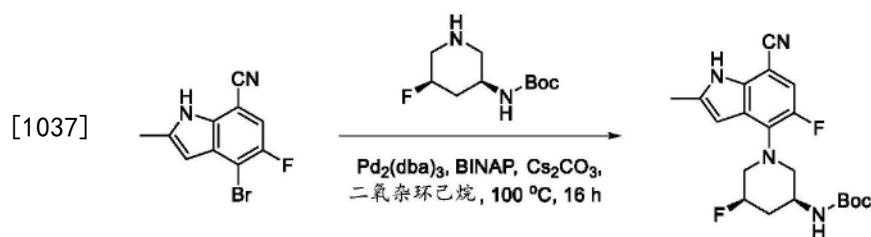


[1033] 在0℃处,向4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(2.00g,7.38mmol)在DCM(40mL)中的混合物中添加吡啶(1.46g,18.4mmol)和三氯氧磷(1.70g,11.1mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌2h。真空浓缩反应混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲腈(1.50g,80%)。

[1034] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.26(s,1H),7.63(d,J=9.2Hz,1H),6.34-6.31(m,1H),2.42(s,3H)。

[1035] ESI-MS[M-H]⁻计算值(C₁₀H₆BrFN₂) 250.97、252.97;实测值:250.95、252.95。

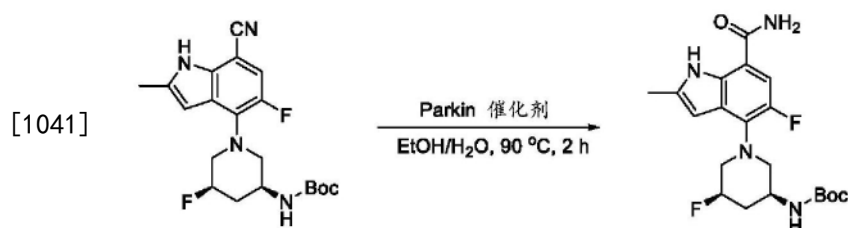
[1036] 步骤4:(3S,5R)-1-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1038] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲腈(500mg, 1.74mmol)、((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(418mg, 1.91mmol)、苄基-[1-[2-[苄基(苯基)磷烷基]-1-萘基]-2-萘基]-苯基-磷烷(453mg, 696 μ mol)、三(二苄基丙酮)二钯(360mg, 348 μ mol)和碳酸铯(1.70g, 5.22mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在100℃处加热16h。真空浓缩冷却的反应混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至16%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5R)-1-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(380mg)。

[1039] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 391.19, 实测值: 391.15。

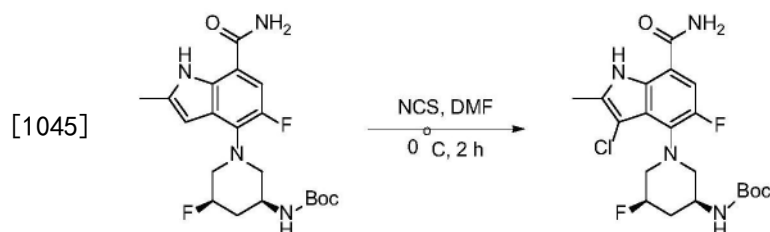
[1040] 步骤5: ((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1042] 向((3S,5R)-1-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 0.89mmol)在乙醇(16mL)和水(4mL)中的混合物中添加Parkin催化剂(19mg, 0.045mmol)。将反应在90℃处搅拌2h。将冷却的反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(320mg)。

[1043] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$) 409.20, 实测值: 409.10。

[1044] 步骤6: ((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

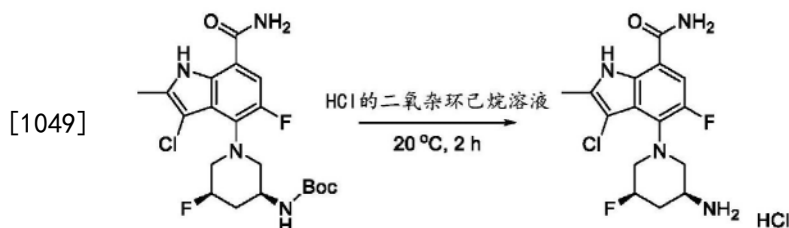


[1046] ((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃处,向((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.61mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(82mg, 0.61mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合

物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 (0至50% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 洗脱, 得到 ((3S, 5R) - 1 - (7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基) - 5-氟哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (240mg)。

[1047] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{15}H_{17}ClF_2N_4O$) 443.16、445.16; 实测值: 443.15、445.15

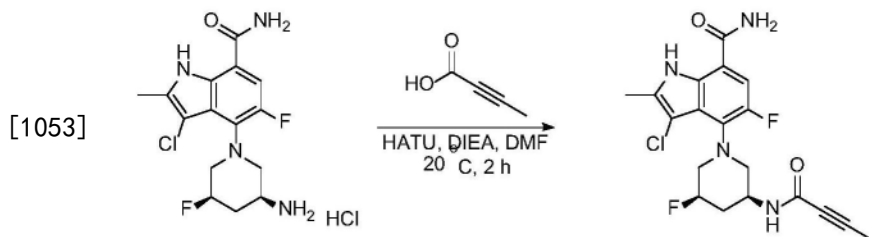
[1048] 步骤7: 4 - ((3S, 5R) - 3-氨基-5-氟哌啶-1-基) - 3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1050] 将 ((3S, 5R) - 1 - (7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基) - 5-氟哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.45mmol) 和 4M 氯化氢在二氧杂环己烷 (10mL) 中的混合物在 20°C 处搅拌 2h。将反应混合物真空浓缩, 得到 4 - ((3S, 5R) - 3-氨基-5-氟哌啶-1-基) - 3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐 (170mg)。

[1051] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{15}H_{17}ClF_2N_4O$) 343.11、345.11; 实测值: 343.05、345.05。

[1052] 步骤8: 4 - ((3S, 5R) - 3 - (丁-2-炔酰氨基) - 5-氟哌啶-1-基) - 3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



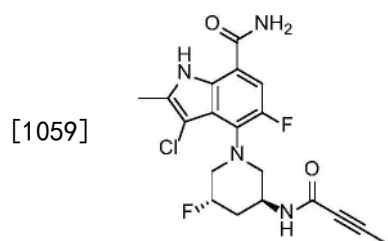
[1054] 向 4 - ((3S, 5R) - 3-氨基-5-氟哌啶-1-基) - 3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐 (170mg, 0.49mmol)、丁-2-炔酸 (42mg, 0.49mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基-N-(7-氮杂苯并三唑-1-基) 脲六氟磷酸盐 (207mg, 0.55mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 中的混合物中添加 N,N-二异丙基乙胺 (321mg, 2.48mmol)。将反应混合物在 20°C 处搅拌 2h。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (3×30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC (柱: YMC-Actus Triart C18, 30×250mm, 5 μm; 流动相 A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 8min 内 36% B 至 47% B; 254nm; RT1: 7.5min) 纯化, 得到呈灰白色固体的 4 - ((3S, 5R) - 3 - (丁-2-炔酰氨基) - 5-氟哌啶-1-基) - 3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺 (14.4mg)。

[1055] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.42 (m, 2H), 5.15-4.85 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 1H)。

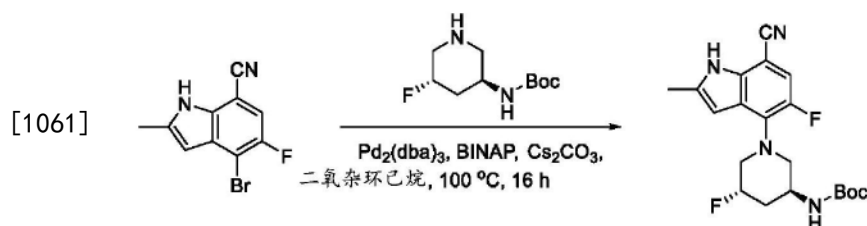
[1056] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($C_{19}H_{19}ClF_2N_4O_2$) 409.12、411.12; 实测值: 409.05、411.05

[1057] 实施例 28

[1058] 4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物28)的合成



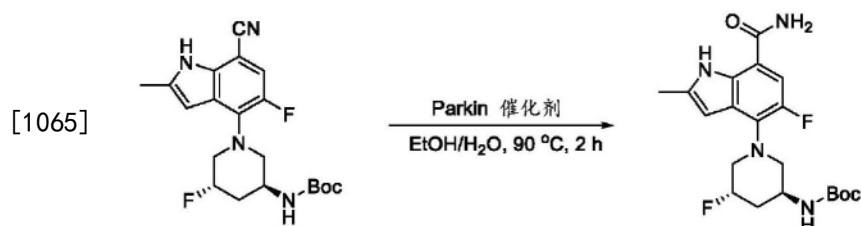
[1060] 步骤1: ((3S,5S)-1-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1062] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲腈(500mg, 1.74mmol)、((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(418mg, 1.91mmol)、苄基-[1-[2-[苄基(苯基)磷烷基]-1-萘基]-2-萘基]-苯基-磷烷(453mg, 0.696mmol)、三(二苄基丙酮)二钯(360mg, 0.348mmol)和碳酸铯(1.70g, 5.22mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在100℃处加热16h。将冷却的反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至16%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5S)-1-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(320mg)。

[1063] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₄F₂N₄O₂) 391.19,实测值:391.10。

[1064] 步骤2: ((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

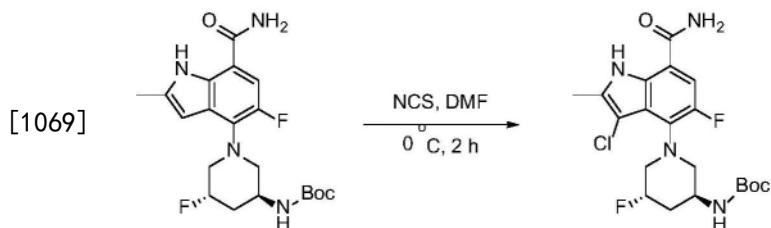


[1066] 向((3S,5S)-1-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(320mg, 0.82mmol)在水(4mL)和乙醇(16mL)中的混合物中添加Parkin催化剂(18mg, 0.041mmol)。将反应混合物在90℃处加热2h。将冷却的反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg)。

[1067] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₆F₂N₄O₃) 409.20,实测值:409.10。

[1068] 步骤3: ((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌

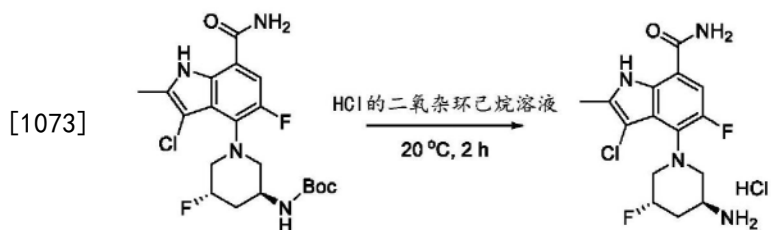
啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1070] 在0℃处,向((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.61mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(82mg,0.61mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)洗脱,得到((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg)。

[1071] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₅ClF₂N₄O₃)443.16、445.16;实测值:443.15、445.15。

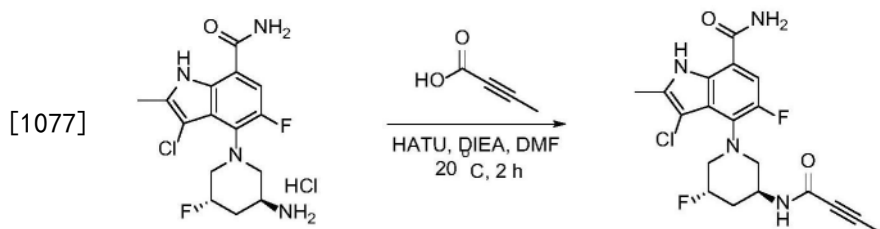
[1072] 步骤4:4-((3S,5S)-3-氨基-5-氟吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1074] 将((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,粗物质)和4M氯化氢在二氧杂环己烷(10mL)中的混合物在20℃处搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到4-((3S,5S)-3-氨基-5-氟吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(200mg)。

[1075] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₅H₁₇ClF₂N₄O)343.11、345.11;实测值:343.10、345.10

[1076] 步骤5:4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



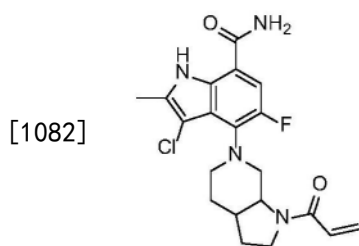
[1078] 向4-((3S,5S)-3-氨基-5-氟吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(200mg,0.527mmol)、丁-2-炔酸(44mg,0.527mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(221mg,0.58mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(341mg,2.64mmol)。将混合物在20℃处搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干

干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内38% B至58% B;220nm;RT:5.12min)纯化,得到呈白色固体的4-((3S,5S)-3-丁-2-炔酰氨基-5-氟吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(34.9mg,16%)。

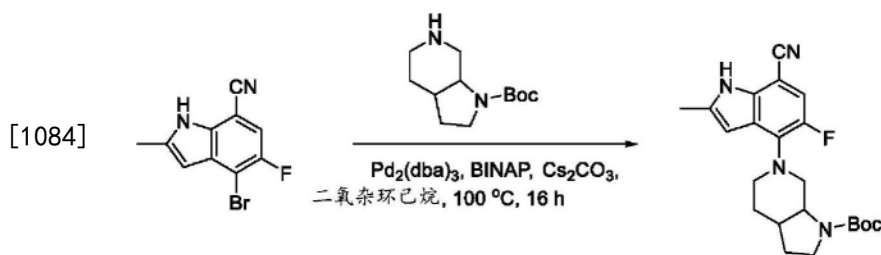
[1079] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.28(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.62-7.44(m, 2H), 5.12-4.88(m, 1H), 4.62-4.40(m, 1H), 3.51-3.35(m, 1H), 3.32-3.15(m, 2H), 2.90-2.70(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.21-2.03(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.78-1.44(m, 1H)。

[1080] 实施例29

[1081] 4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物29)的合成



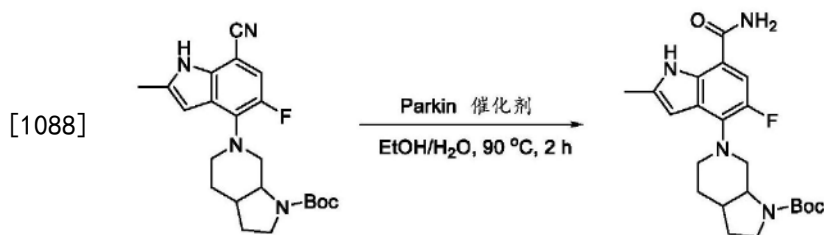
[1083] 步骤1:6-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1085] 将4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲腈(500mg,1.74mmol)、八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(顺式对映异构体混合物,433mg,1.91mmol)、苄基-[1-[2-[苄基(苯基)磷烷基]-1-萘基]-2-萘基]-苯基-磷烷(453mg,0.696mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(360mg,0.348mmol)和碳酸铯(1.70g,5.22mmol)在二氧杂环己烷(15mL)中的混合物脱气并用氮气回填。将反应混合物在氮气下在100℃处加热16h。将冷却的反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用(0至16%乙酸乙酯的石油醚溶液)洗脱,得到呈黄色固体的6-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(400mg)。

[1086] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₂H₂₇FN₄O₂)399.21,实测值:399.20。

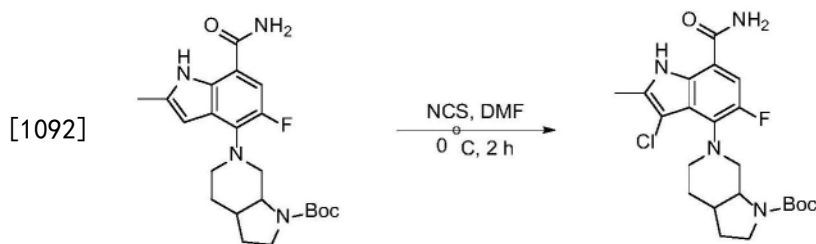
[1087] 步骤2:6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1089] 向6-(7-氨基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(350mg, 0.88mmol)在水(4mL)和乙醇(16mL)中的混合物中添加Parkin催化剂(19mg, 0.044mmol)。将反应混合物在90℃处搅拌2h。将冷却的反应混合物用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)洗脱,得到呈黄色固体的6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(350mg)。

[1090] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₂H₂₉FN₄O₃) 417.22,实测值:417.20。

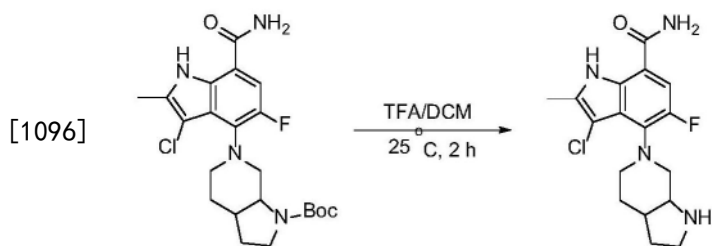
[1091] 步骤3:6-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1093] 在0℃处,向6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(330mg, 0.792mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(106mg, 0.792mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到6-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(350mg)。

[1094] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₂H₂₈ClFN₄O₃) 451.18、453.18;实测值:451.05、453.05。

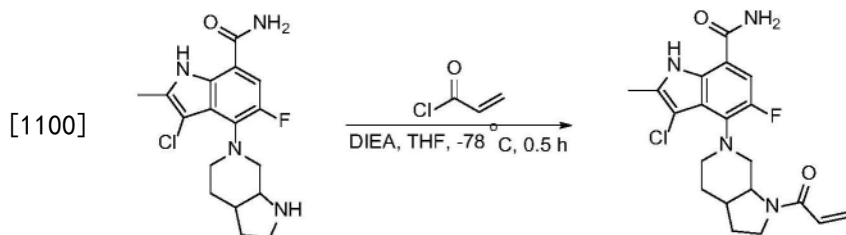
[1095] 步骤4:3-氯-5-氟-2-甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



[1097] 向6-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.665mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5mL)。将反应混合物在25℃处搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到3-氯-5-氟-2-甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-1H-吡啶-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(310mg)。

[1098] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₇H₂₀ClFN₄O) 351.13、353.13;实测值:351.05、353.05

[1099] 步骤5:4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



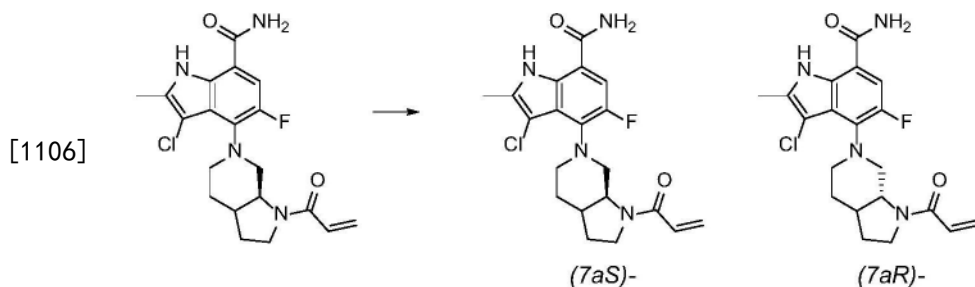
[1101] 在-78℃处,向3-氯-5-氟-2-甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-1H-吲哚-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(310mg,0.667mmol)在四氢呋喃(3mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(517mg,4.00mmol)和丙烯酰氯(66mg,0.734mmol)。将反应混合物在-78℃处搅拌0.5h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内40% B至60% B;220nm;保留时间=5.78分钟)纯化,得到呈白色外消旋混合物的4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺(110mg,40%)。

[1102] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.26 (d, J=12.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.35 (m, 2H), 6.63-6.48 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 0.5H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 2H), 3.05-2.87 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 0.5H), 2.39 (d, J=5.2Hz, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 2H)。

[1103] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₂ClFN₄O₂) 405.14、407.14;实测值:405.10、407.10

[1104] 步骤6:异构体的分离

[1105] 将外消旋的4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺通过制备型手性HPLC分离成其相应的对映异构体(样品量=90mg;柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;流动相A:MTBE(0.5% 2M NH₃-MeOH),流动相B:EtOH;流速:18mL/min;梯度:50% B,等度;220/254nm)。



[1107] 化合物29a:保留时间=8.163分钟(29.1mg)。分离出白色固体

[1108] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.27 (d, J=12.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58-7.39 (m, 2H), 6.65-6.48 (m, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 0.5H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 0.5H), 2.39 (d, J=5.2Hz, 3H), 2.27-2.06 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H)。ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₂ClFN₄O₂) 405.14、407.14;实测值:405.10、407.10。

[1109] 化合物29b:保留时间=11.102分钟(30.9mg)。分离出白色固体

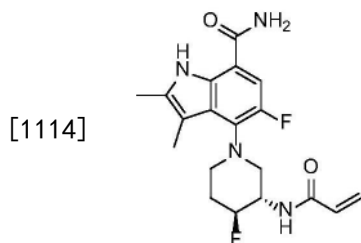
[1110] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.27 (d, J=12.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61-7.31 (m,

2H), 6.64-6.48 (m, 1H), 6.15-6.07 (m, 1H), 5.69-5.57 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 0.5H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.31-3.11 (m, 2H), 3.06-2.85 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 0.5H), 2.39 (d, J=5.2Hz, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 2H)。

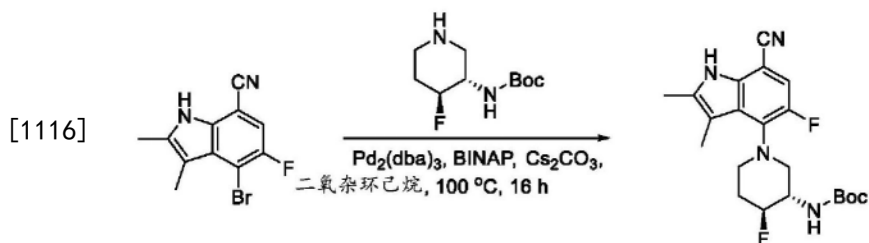
[1111] ESI-MS [M+H]⁺ 计算值 (C₂₀H₂₂ClFN₄O₂) 405.14、407.14; 实测值: 405.10、407.10。

[1112] 实施例30

[1113] 4-((3S,4S)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物30)的合成



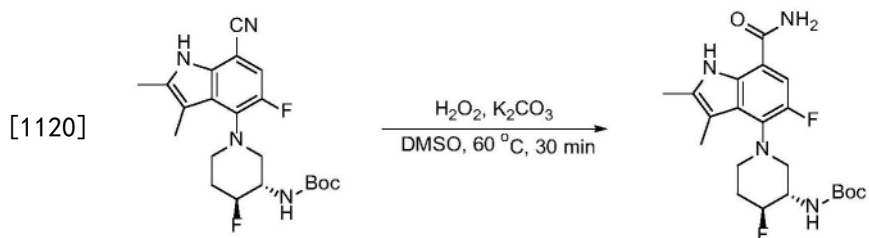
[1115] 步骤1: ((3S,4S)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1117] 在20℃处在氮气氛下,向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲腈(250mg, 0.94mmol)和((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(225mg, 1.03mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加1.1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(61mg, 0.09mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(86mg, 0.09mmol)和碳酸铯(457mg, 1.40mmol)。将混合物脱气并用氮气回填三次,并且在100℃处搅拌16小时。将冷却的混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的萃取物用水(50mL×2)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至25%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈浅黄色固体的((3S,4S)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(290mg, 77%)。

[1118] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 7.36 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.64-4.35 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.83 (t, J=11.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

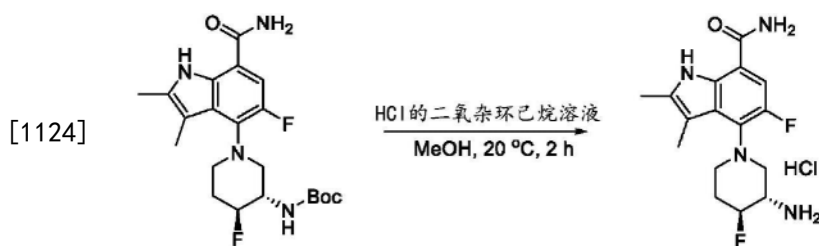
[1119] 步骤2: ((3S,4S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1121] 向((3S,4S)-1-(7-氨基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(290mg,0.72mmol)和碳酸钾(297mg,2.15mmol)在DMSO(5mL)中的混合物中添加过氧化氢(30%,813mg,7.17mmol)。将反应混合物在60℃处搅拌30min。将冷却的混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的萃取物用水(50mL×3)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色固体的((3S,4S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,99%)。

[1122] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.63-4.36 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 3H), 2.84 (t, $J=1.09\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

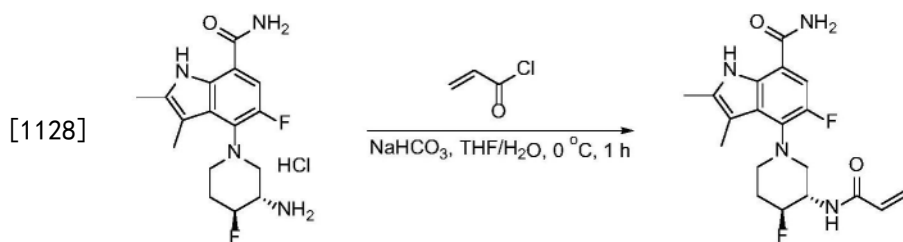
[1123] 步骤3:4-((3S,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1125] 向((3S,4S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.71mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加氯化氢(10mL,4M的1,4-二氧杂环己烷溶液)。将反应混合物在20℃处搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的4-((3S,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(320mg,粗物质)。

[1126] ESI-MS[M+H] $^{+}$ 计算值($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$)323.16,实测值:323.25。

[1127] 步骤4:4-((3S,4S)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1129] 在0℃处,向4-((3S,4S)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(320mg,0.89mmol)和碳酸氢钠(749mg,8.92mmol)在水(3.0mL)和THF(12mL)中的混合物中添加丙烯酰氯(81mg,0.89mmol)。将反应混合物搅拌1h,并且将所得混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的萃取物用水和盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18,30×250mm,5 μm ;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:乙腈;流速:45mL/min;梯度:在7min内35% B至45% B;254,220nm,保留时间=6.48min)纯化,得到呈灰白色固体的4-((3S,4S)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

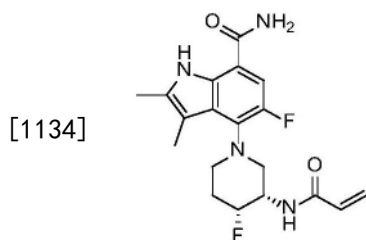
(50.2mg, 15%)。

[1130] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.32-6.00 (m, 2H), 5.61 (dd, $J=9.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.45 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 3H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 1H)。

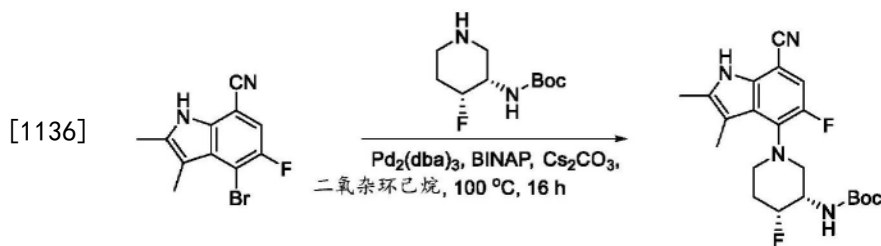
[1131] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 377.17, 实测值: 377.25。

[1132] 实施例31

[1133] 4-((3S, 4R)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物31)的合成



[1135] 步骤1: ((3S, 4R)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

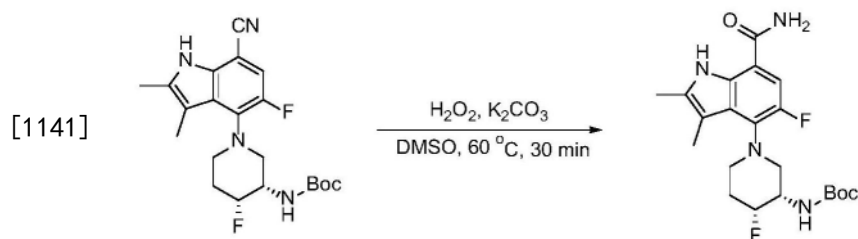


[1137] 向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲腈(250mg, 0.94mmol)和((3S, 4R)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(225mg, 1.03mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加1.1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(61mg, 0.09mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(86mg, 0.09mmol)和碳酸铯(610mg, 1.87mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填,然后在100℃处搅拌16小时。将冷却的混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取物用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至25%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈浅黄色固体的((3S, 4R)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(238mg, 63%)。

[1138] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 7.37 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.00-2.79 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

[1139] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 405.20, 实测值: 405.25。

[1140] 步骤2: ((3S, 4R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

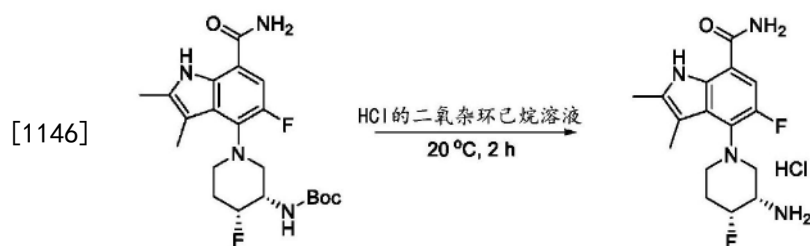


[1142] 向((3S,4R)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(238mg,0.59mmol)和碳酸钾(244mg,1.77mmol)在DMSO(5mL)中的混合物中添加过氧化氢(30%,667mg,5.88mmol)。将反应混合物在 60°C 处搅拌30min。将冷却的混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯($3\times 30\text{mL}$)萃取。将合并的萃取物用水($3\times 30\text{mL}$)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅黄色固体的((3S,4R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,97%)。

[1143] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.97-4.77 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[1144] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$) 423.21, 实测值: 423.15。

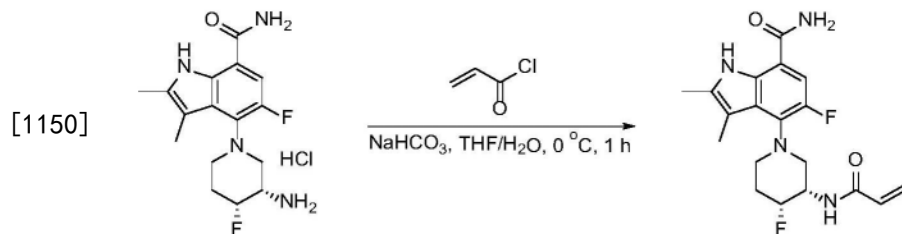
[1145] 步骤3: 4-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1147] 向((3S,4R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.57mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加氯化氢(10mL,4M的1,4-二氧杂环己烷溶液)。将反应混合物在 20°C 处搅拌2小时。将所得混合物真空浓缩,得到呈浅黄色固体的4-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(260mg,粗物质)。

[1148] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$) 323.16, 实测值: 323.25

[1149] 步骤4: 4-((3S,4R)-3-丙烯酰氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



[1151] 在 0°C 处,向4-((3S,4R)-3-氨基-4-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(260mg,0.72mmol)和碳酸氢钠(609mg,7.25mmol)在水(3mL)和THF(12mL)的混合溶剂中的混合物中添加丙烯酰氯(66mg,0.72mmol)。将反应混合物在 0°C 处搅拌1小时。

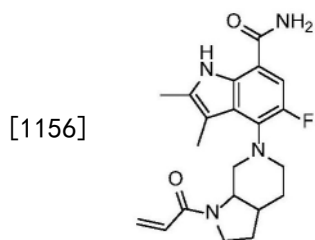
将所得混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (3×30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC (柱: YMC-Actus Triart C18, 30×250mm, 5μm; 流动相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃), 流动相B: 乙腈; 流速: 50mL/min; 梯度: 在7min内40% B至70% B; 220nm; 保留时间=6.08分钟, 得到呈灰白色固体的4-((3S, 4R)-3-丙烯酰氨基-4-氟吡啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺 (5.0mg, 1.8%)。

[1152] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J=14.1Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.42-6.31 (m, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.03-4.84 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.05-2.86 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 8H), 2.20-1.96 (m, 2H)。

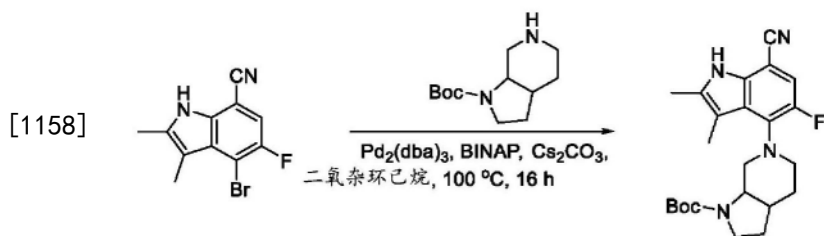
[1153] ESI-MS [M+H]⁺ 计算值 (C₁₉H₂₂F₂N₄O₂) 377.17, 实测值: 377.25。

[1154] 实施例32

[1155] 4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺 (化合物32) 的合成



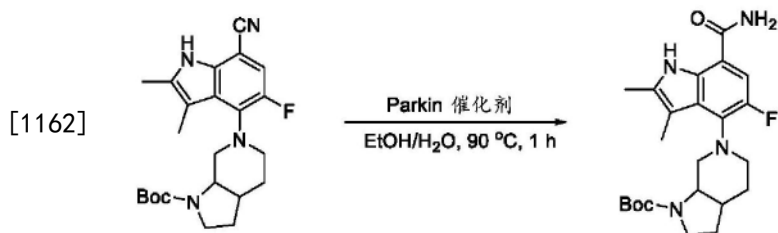
[1157] 步骤1: 6-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1159] 向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-7-甲腈 (650mg, 2.43mmol) 和外消旋顺式八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (606mg, 2.68mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 中的混合物中添加1,1'-联萘基-2,2'-二苯基膦 (152mg, 0.24mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (223mg, 0.24mmol) 和碳酸铯 (1.59g, 4.86mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填三次, 并且在氮气气氛下在100℃处搅拌16小时。将冷却的混合物用水 (150mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (2×100mL) 和盐水 (150mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 (0至20% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 洗脱, 得到呈浅黄色固体的6-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (410mg, 41%)。

[1160] ESI-MS [M+H]⁺ 计算值 (C₂₃H₂₉FN₄O₂) 413.23, 实测值: 413.20

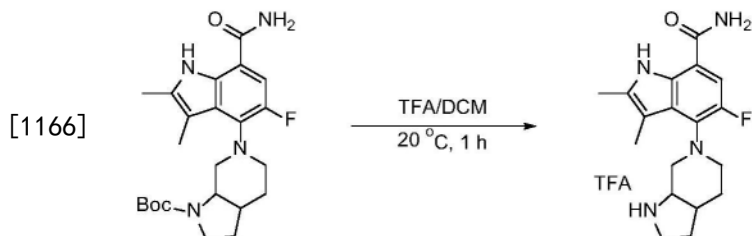
[1161] 步骤2: 6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1163] 向6-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(410mg, 0.99mmol)在乙醇(16mL)和水(4.0mL)中的混合物中添加Parkin催化剂(22mg, 0.05mmol)。将反应混合物在90℃处搅拌1小时。将冷却的混合物倒入水(50mL)中。通过过滤收集沉淀,用水(20mL)洗涤并减压干燥,得到呈浅黄色固体的6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(330mg, 77%)。

[1164] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₃H₃₁FN₄O₃)431.24,实测值:431.15。

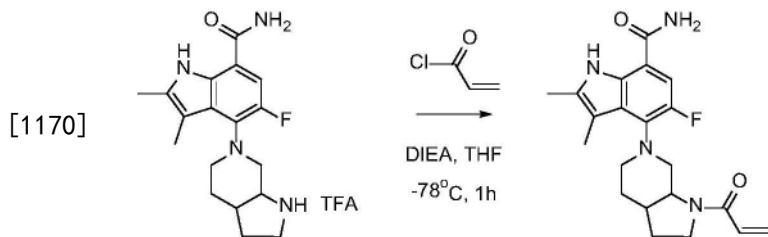
[1165] 步骤3:5-氟-2,3-二甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



[1167] 向6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(330mg, 0.77mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中添加三氟乙酸(2.0mL)。将反应混合物在20℃处搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,得到呈棕色固体的5-氟-2,3-二甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(400mg)。

[1168] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₈H₂₃FN₄O)331.19,实测值:331.15

[1169] 步骤4:4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺



[1171] 在-78℃处,向5-氟-2,3-二甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(400mg,粗物质)和N,N-二异丙基乙胺(995mg, 7.70mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加丙烯酰氯(70mg, 0.77mmol)。将反应混合物在-78℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=20:1)纯化,得到呈灰白色固体的4-(1-丙烯酰基八氢-

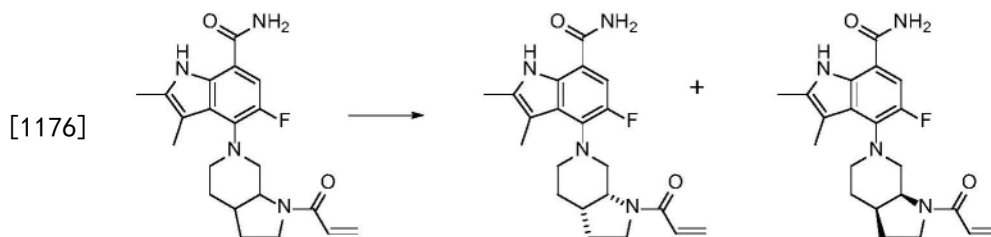
6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(130mg,44%,经两个步骤)。

[1172] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):10.67-10.59(m,1H),7.91(s,1H),7.47-7.32(m,2H),6.60-6.46(m,1H),6.14-6.04(m,1H),5.69-5.55(m,1H),4.42-4.13(m,1H),3.78-3.64(m,1H),3.61-3.48(m,1H),3.46-3.35(m,2H),3.25-3.12(m,1H),3.11-2.84(m,2H),2.41(s,3H),2.33(s,3H),2.22-2.02(m,2H),1.97-1.81(m,1H),1.78-1.66(m,1H)。

[1173] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$)385.20,实测值:385.30。

[1174] 步骤5:异构体的分离

[1175] 将4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺的异构体通过制备型手性HPLC分离(样品=130mg,柱:CHIRALPAK IA,2×25cm,5 μm ;流动相A:MTBE(0.5%2M NH_3 -MeOH),流动相B:IPA--HPLC;流速:18mL/min;梯度:45% B,等度;220/254nm。



[1177] 化合物32a:保留时间=4.826分钟(55mg)。分离出灰白色固体。

[1178] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):10.65(d,J=6.1Hz,1H),7.93(s,1H),7.42(dd,J=14.2,4.0Hz,1H),7.35(s,1H),6.54(dd,J=16.9,10.5Hz,1H),6.10(dd,J=16.7,2.5Hz,1H),5.63(dd,J=10.3,2.5Hz,1H),4.42-4.16(m,1H),3.81-3.67(m,1H),3.61-3.47(m,1H),3.46-3.37(m,2H),3.27-3.14(m,1H),3.10-2.74(m,2H),2.42(s,3H),2.33(s,3H),2.25-2.01(m,2H),1.95-1.79(m,1H),1.78-1.68(m,1H)。

[1179] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$)385.20,实测值:385.15。

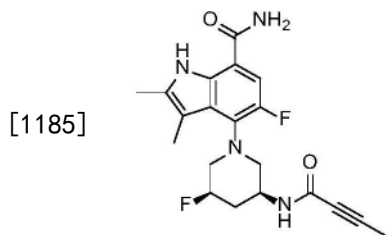
[1180] 化合物32b:保留时间=6.483分钟(52mg)。分离出灰白色固体。

[1181] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):10.65(d,J=6.1Hz,1H),7.93(s,1H),7.42(dd,J=14.2,4.0Hz,1H),7.35(s,1H),6.54(dd,J=16.8,10.2Hz,1H),6.10(dd,J=16.7,2.5Hz,1H),5.63(dd,J=10.3,2.5Hz,1H),4.42-4.17(m,1H),3.79-3.67(m,1H),3.61-3.48(m,1H),3.46-3.37(m,2H),3.28-3.13(m,1H),3.10-2.72(m,2H),2.42(s,3H),2.33(s,3H),2.26-2.02(m,2H),1.96-1.79(m,1H),1.78-1.66(m,1H)。

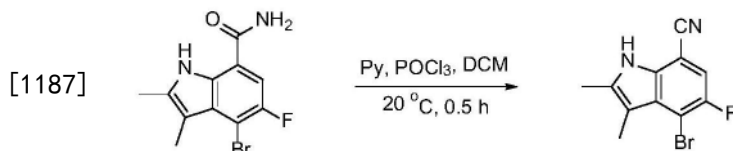
[1182] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$)385.20,实测值:385.15。

[1183] 实施例33

[1184] 4-((3S,5R)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物7)的合成



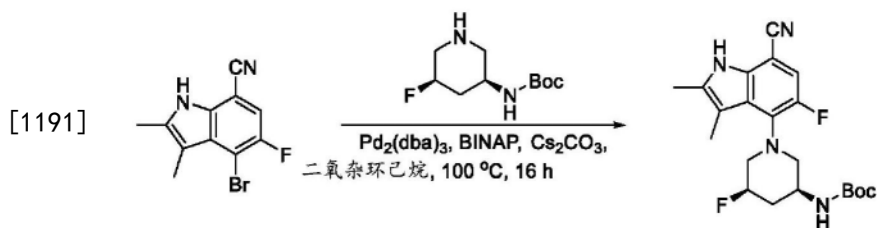
[1186] 步骤1: 4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲腈



[1188] 向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(600mg, 2.10mmol)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中添加吡啶(416mg, 5.26mmol)和三氯氧磷(484mg, 3.16mmol)。将反应混合物在20℃处搅拌0.5小时。完成后,将反应混合物真空浓缩。将残余物用水洗涤,过滤并减压干燥,得到呈红色固体的4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲腈(520mg, 92%)。

[1189] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.96 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[1190] 步骤2: ((3S,5R)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

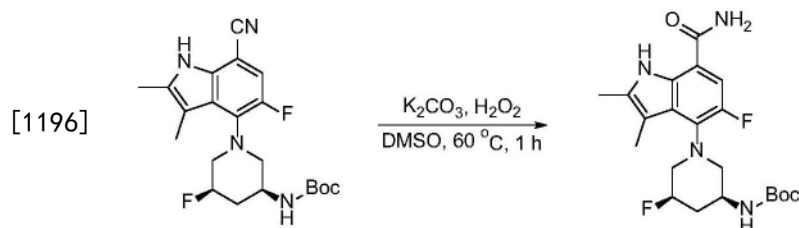


[1192] 向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲腈(400mg, 1.50mmol)和((3S,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg, 1.65mmol)在二氧杂环己烷(8mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(137mg, 0.15mmol)、1,1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(93mg, 0.15mmol)和碳酸铯(732mg, 2.25mmol)。将反应混合物抽空并用氮气气氛吹扫三次,并且在氮气下在100℃处搅拌16小时。将冷却的反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的((3S,5R)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 58%)。

[1193] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 7.39 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.11-4.88 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 3H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.77-1.52 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[1194] ESI-MS $[M+H]^+$ 计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 405.20, 实测值: 405.10。

[1195] 步骤3: ((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

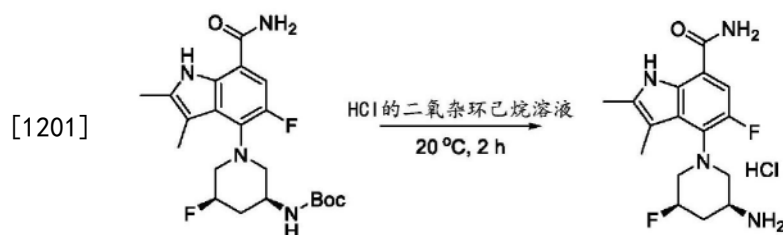


[1197] 向((3S,5R)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(320mg,0.79mmol)在二甲基亚砜(6.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(328mg,2.37mmol)和过氧化氢(30%,1.34g,11.87mmol)。将反应混合物在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 处搅拌2小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯($3\times 20\text{ mL}$)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至80%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,75%)。

[1198] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 10.62(s,1H),7.92(s,1H),7.40(d, $J=14.1\text{ Hz}$,1H),7.34(s,1H),6.88(d, $J=8.1\text{ Hz}$,1H),5.10-4.85(m,1H),4.00-3.93(m,1H),3.24-3.13(m,3H),2.74-2.65(m,1H),2.38(s,3H),2.30(s,3H),2.19-2.05(m,1H),1.72-1.48(m,1H),1.34(s,9H)。

[1199] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($C_{21}H_{28}F_2N_4O_3$)423.21,实测值:423.30。

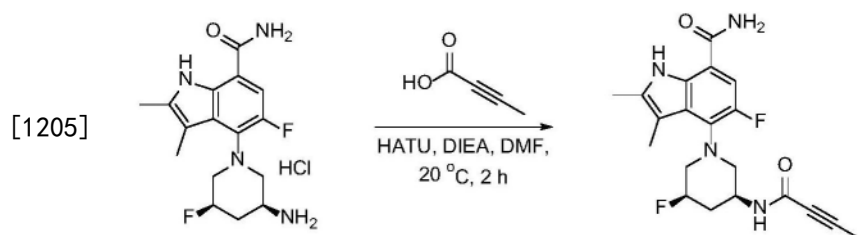
[1200] 步骤4:4-((3S,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1202] 将((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.59mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液,5.0mL)的混合物在 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 处搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的4-((3S,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(240mg)。

[1203] ESI-MS[M+H] $^+$ 计算值($C_{16}H_{20}F_2N_4O$)323.16,实测值:323.15。

[1204] 步骤5:4-((3S,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1206] 向丁-2-炔酸(28mg,0.33mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加HATU(148mg,0.39mmol)、4-((3S,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-

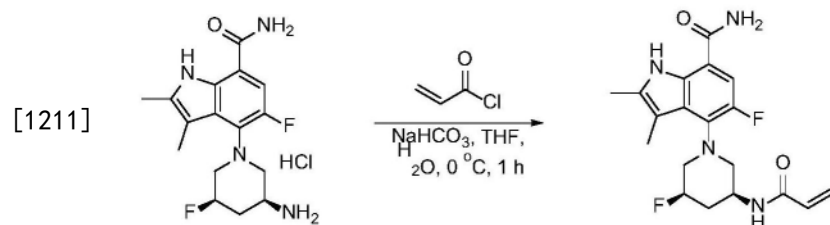
甲酰胺盐酸盐(100mg, 0.28mmol)和N,N-二异丙基乙胺(108mg, 0.84mmol)。将反应混合物在20℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(15ml)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,19×250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:35% B至46% B,9min;254nm;保留时间=8.03分钟)纯化,得到呈灰白色固体的4-((3S,5R)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(46mg, 42%)。

[1207] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.63(s, 1H), 8.51(d, J=8.4Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.41(d, J=14.0Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 5.05-4.93(m, 1H), 4.39-4.23(m, 1H), 3.27-3.13(m, 3H), 2.82-2.77(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.25-2.14(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.76-1.56(m, 1H)。

[1208] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₂F₂N₄O₂) 389.17, 实测值:389.05。

[1209] 实施例34

[1210] 4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物34)的合成



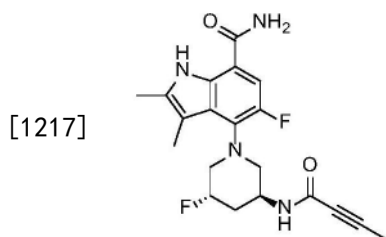
[1212] 4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺:在0℃处,向4-[(3S,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基]-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(100mg, 0.28mmol)在四氢呋喃(2.0mL)和水(0.5mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(70mg, 0.84mmol)和丙烯酰氯(30mg, 0.33mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(20ml)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,19×250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:30% B至50% B,8分钟;254nm;保留时间=7.77分钟)纯化,得到呈白色固体的4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(42.7mg, 41%)。

[1213] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.63(s, 1H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.42(d, J=14.0Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.25-6.03(m, 2H), 5.58(dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 5.08-4.95(m, 1H), 4.45-4.32(m, 1H), 3.40-3.36(m, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.79(t, J=9.6Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.25-2.15(m, 1H), 1.75-1.56(m, 1H)。

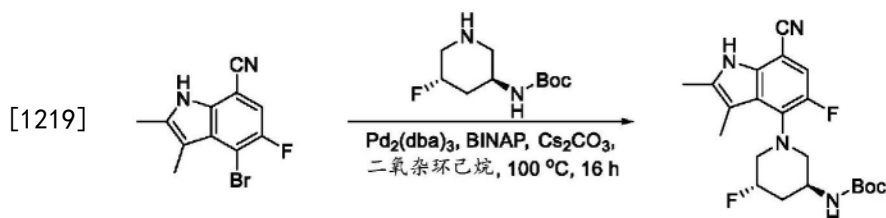
[1214] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₉H₂₂F₂N₄O₂) 377.17, 实测值:377.10。

[1215] 实施例35

[1216] 4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物35)的合成



[1218] 步骤1: ((3S,5S)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

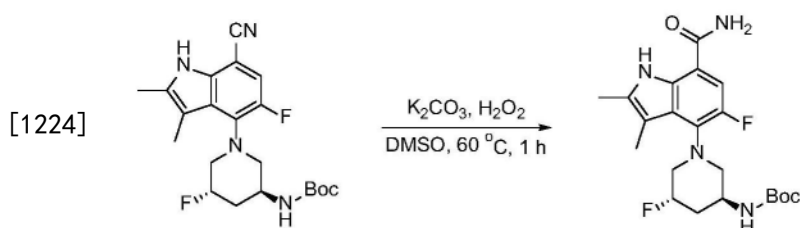


[1220] 向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲腈(600mg, 2.25mmol)和((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(539mg, 2.47mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)-二钯(206mg, 0.22mmol)、1,1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(140mg, 0.22mmol)和碳酸铯(1.10g, 3.37mmol)。将反应混合物抽空并用氮气吹扫三次,并且在100℃处搅拌16小时。将冷却的反应混合物用水(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。然后,将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈白色固体的((3S,5S)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg, 50%)。

[1221] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 7.39 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.08-4.91 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[1222] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 405.20, 实测值: 405.25。

[1223] 步骤2: ((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

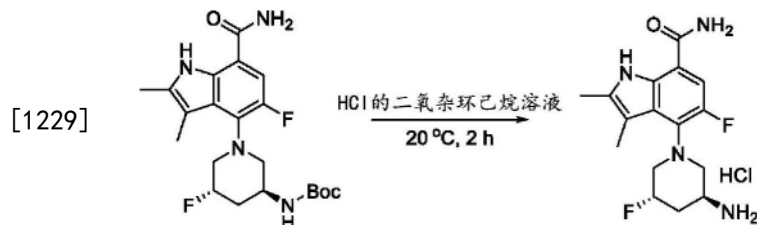


[1225] 向((3S,5S)-1-(7-氰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg, 1.11mmol)在二甲基亚砜(6.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(461mg, 3.34mmol)和过氧化氢(30%, 1.89g, 16.69mmol)。将反应混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物用水(25mL)稀释,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至80%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(420mg, 89%)。

[1226] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.12-4.86 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[1227] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$) 423.21, 实测值: 423.25

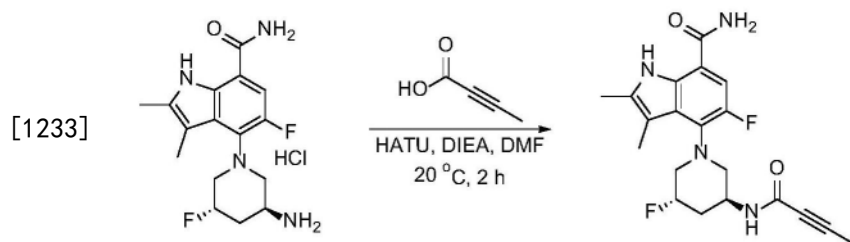
[1228] 步骤3: 4-((3S,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1230] 将((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(420mg, 0.99mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液, 8mL)的混合物在20°C处搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩, 得到呈黄色固体的4-((3S,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(350mg)。

[1231] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$) 323.16, 实测值: 323.15。

[1232] 步骤4: 4-((3S,5S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



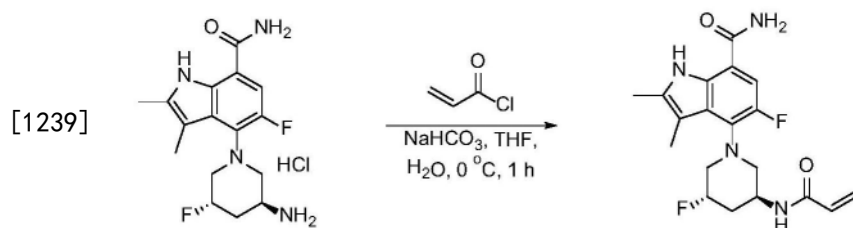
[1234] 向丁-2-炔酸(47mg, 0.56mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加HATU(248mg, 0.65mmol)、4-((3S,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(165mg, 0.46mmol)和N,N-二异丙基乙胺(180mg, 1.40mmol)。将反应混合物在20°C处搅拌2小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Xselect CSH OBD柱, 30×150mm, 5 μm , 流动相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: 乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内25% B至52% B; 220nm; 保留时间=6.17分钟)纯化, 得到呈灰白色固体的4-[(3S,5S)-3-(丁-2-炔酰基氨基)-5-氟哌啶-1-基]-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(57.2mg, 32%)。

[1235] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.78-1.53 (m, 1H)。

[1236] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 389.17, 实测值: 389.25。

[1237] 实施例36

[1238] 4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物36)的合成



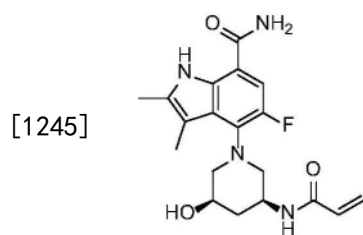
[1240] 4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺:在0℃处,向4-[(3S,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基]-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(220mg,0.62mmol)在四氢呋喃(4.0mL)和水(1.0mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(156mg,1.86mmol)和丙烯酰氯(67mg,0.74mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:X Select CSH OBD柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:28% B至48% B,7min;220nm;保留时间=5.33分钟)纯化,得到呈白色固体的4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(82.4mg,35%)。

[1241] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.64(s,1H),8.09(d,J=7.8Hz,1H),7.94(s,1H),7.42(d,J=14.1Hz,1H),7.36(s,1H),6.28-6.02(m,2H),5.58(dd,J=9.6,2.7Hz,1H),5.10-4.93(m,1H),4.48-4.34(m,1H),3.43-3.38(m,1H),3.26-3.21(m,2H),2.82-2.75(m,1H),2.43(s,3H),2.32(s,3H),2.28-2.21(m,1H),1.78-1.53(m,1H)。

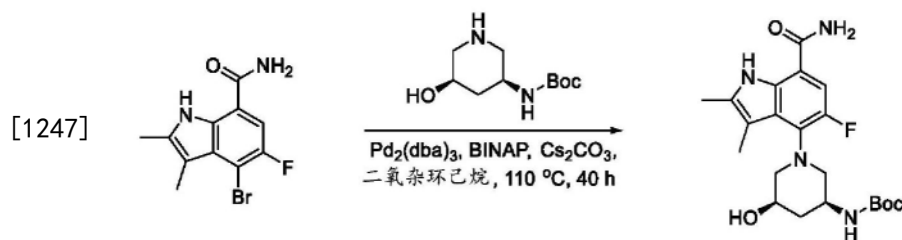
[1242] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₉H₂₂F₂N₄O₂)377.17,实测值:377.30。

[1243] 实施例37

[1244] 4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物37)的合成



[1246] 步骤1:((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[1248] 向4-溴-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(250mg,0.88mmol)和((3S,5R)-5-

羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(228mg,1.05mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5.0mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(80mg,0.088mmol)、1,1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(109mg,0.17mmol)和碳酸铯(429mg,1.32mmol)。将反应混合物抽空并用氮气吹扫三次,并且在氮气下在110℃处搅拌40小时。将冷却的反应混合物用水(30ml)淬灭并用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的萃取物用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至60%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,41%)。

[1249] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.23 (m, 1H)。

[1250] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F N}_4\text{O}_4$) 421.22, 实测值: 421.25。

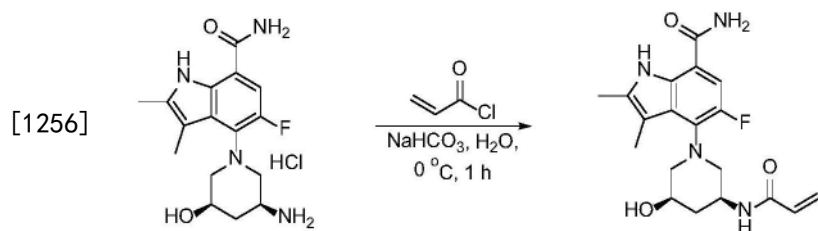
[1251] 步骤2: 4-((3S,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐



[1253] 将((3S,5R)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.33mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液,5.0mL)的混合物在20℃处搅拌2小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的4-((3S,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(130mg)。

[1254] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$) 321.16, 实测值: 321.25。

[1255] 步骤3: 4-((3S,5R)-3-丙烯酰氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

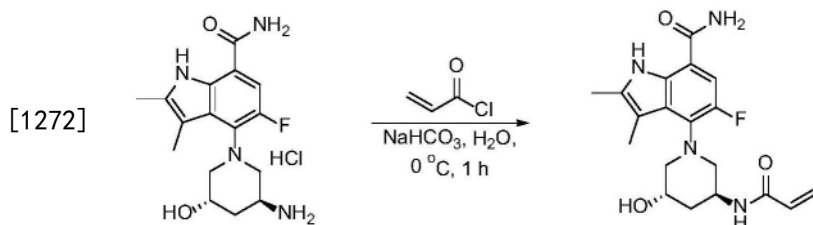


[1257] 在0℃处,向4-((3S,5R)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(130mg,0.37mmol)在四氢呋喃(2.0mL)和水(0.5mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(95mg,1.13mmol)和丙烯酰氯(41mg,451μmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7min内5% B至35% B;220nm;保留时间=5.48分钟)纯

[1269] 将((3S,5S)-1-(7-氨基甲酰基-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.33mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液,5.0mL)的混合物在20℃处搅拌2小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的4-((3S,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(80mg)。

[1270] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₆H₂₁F N₄O₂)321.16,实测值:321.15。

[1271] 步骤3:4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺



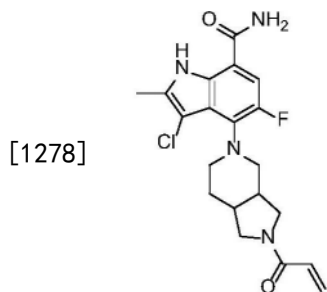
[1273] 在0℃处,向4-((3S,5S)-3-氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺盐酸盐(68mg,0.19mmol)在四氢呋喃(2.0mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(47mg,0.56mmol)和丙烯酰氯(20mg,0.22mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:15% B至30% B,7分钟;220nm;保留时间=6.02分钟)纯化,得到呈白色固体的4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-羟基哌啶-1-基)-5-氟-2,3-二甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(13.1mg,19%)。

[1274] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.60(s,1H),7.98-7.92(m,2H),7.43-7.33(m,2H),6.40-6.14(m,1H),6.04(dd,J=17.2,2.0Hz,1H),5.55(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),4.90-3.95(m,3H),3.21-2.95(m,3H),2.68-2.63(m,1H),2.49-2.30(m,6H),2.08-1.91(m,1H),1.60-1.40(m,1H)。

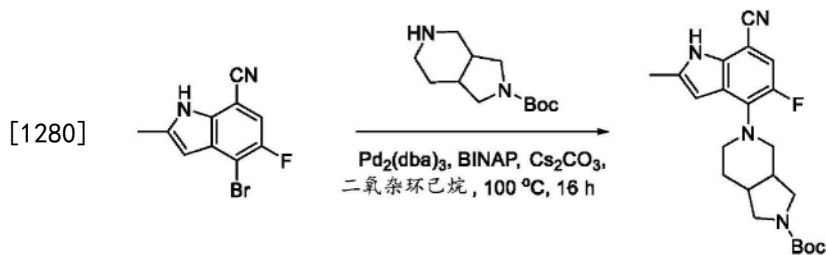
[1275] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₉H₂₃F N₄O₃)375.18,实测值:375.15。

[1276] 实施例39

[1277] 4-(反式-2-丙烯酰基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物39)的合成



[1279] 步骤1:反式-5-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯

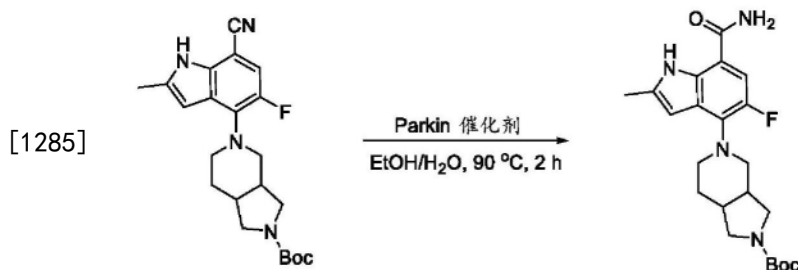


[1281] 向4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲腈(600mg, 2.37mmol)和反式-八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(536mg, 2.37mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(217mg, 0.24mmol)、1,1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(295mg, 0.47mmol)和碳酸铯(2.32g, 7.11mmol)。将反应混合物抽空并用氮气吹扫三次,并且在氮气下在100℃处搅拌16小时。完成后,将冷却的反应混合物用水(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,0-30%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的反式-5-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]-吡啶-2-甲酸叔丁酯(500mg, 53%)。

[1282] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.36 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

[1283] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$) 399.21, 实测值: 399.15。

[1284] 步骤2: 反式-5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯



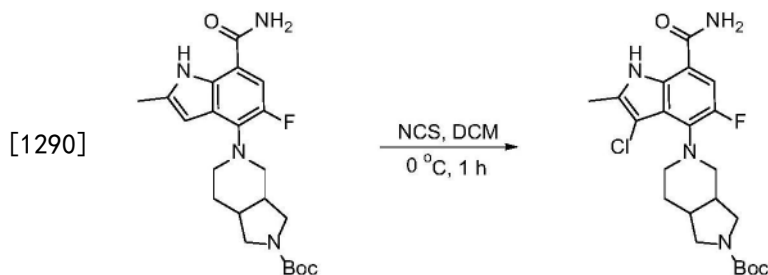
[1286] 向反式-5-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(500mg, 1.11mmol)在乙醇(12mL)和水(3.0mL)中的混合物中添加Parkin催化剂(47mg, 0.11mmol)。将反应混合物在90℃处搅拌2小时。完成后,将冷却的反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,0-60%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的反式-5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(420mg, 80%)。

[1287] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.72-3.43 (m, 4H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[1288] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$) 417.22, 实测值: 417.15。

[1289] 步骤3: 反式-5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-2H-吡咯

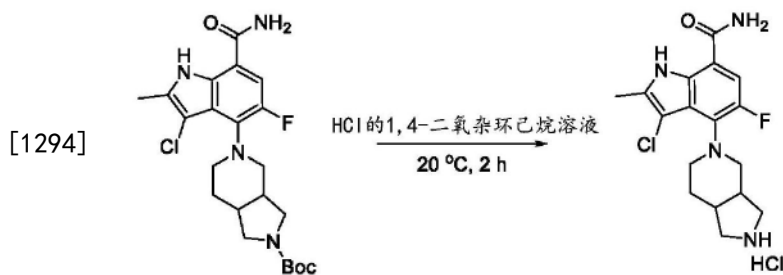
并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯



[1291] 在0℃处,向反式-5-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(400mg,0.96mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加N-氯代琥珀酰亚胺(128mg,0.96mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,0-60%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的反式-5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(400mg,92%)。

[1292] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₂H₂₈ClFN₄O₃)451.18、453.18;实测值:451.10、453.10。

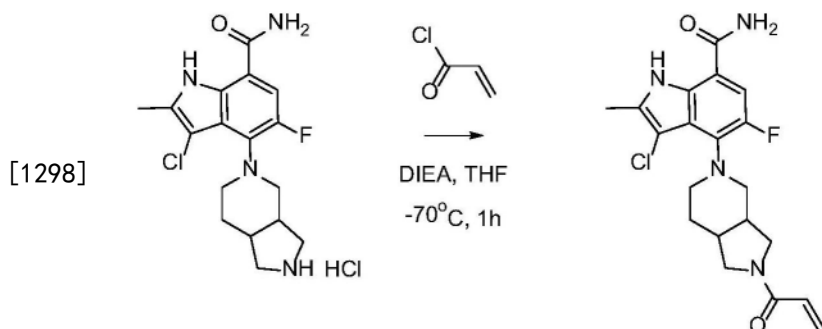
[1293] 步骤4:3-氯-5-氟-2-甲基-4-(反式-八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺盐酸盐



[1295] 将反式-5-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-甲酸叔丁酯(400mg,0.89mmol)和氯化氢(4M的二氧杂环己烷溶液,8.0mL)的混合物在20℃处搅拌2h。完成后,将反应混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-氯-5-氟-2-甲基-4-(反式-八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺盐酸盐(420mg)。

[1296] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₇H₂₀ClFN₄O)351.13、353.13;实测值:351.05、353.05。

[1297] 步骤5:4-(反式-2-丙烯酰基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺



[1299] 向3-氯-5-氟-2-甲基-4-(反式-八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-1H-吡咯-7-

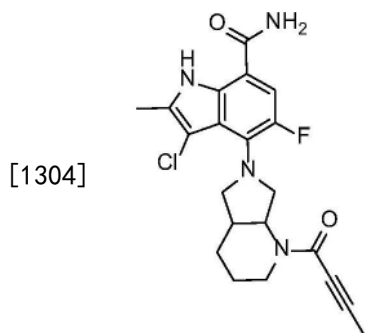
甲酰胺盐酸盐(300mg, 0.77mmol)在四氢呋喃(5.0mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(500mg, 3.87mmol)。10min后,在-70℃处将丙烯酰氯(84mg, 0.93mmol)添加到搅拌溶液中。将反应混合物在-70℃处搅拌1h。完成后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH OBD柱, 30×150mm, 5μm, 流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O), 流动相B:乙腈, 流速:60mL/min, 梯度:在7min内35% B至55% B, 220nm, 保留时间=5.27分钟)纯化,得到呈白色固体的4-(反式-2-丙烯酰基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(78.6mg, 25%, 反式对映异构体的混合物)。

[1300] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.14 (dd, J=16.8, 2.4Hz, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10-1.68 (m, 4H)。

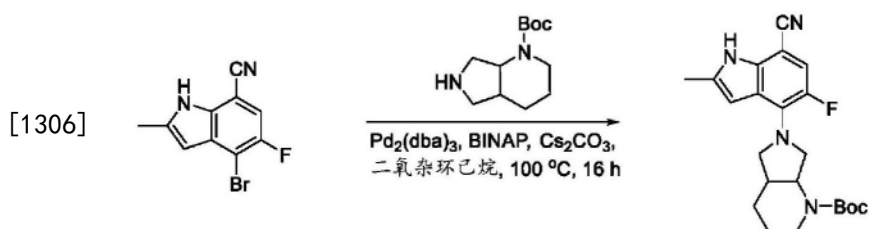
[1301] ESI-MS [M+H]⁺计算值(C₂₀H₂₂ClFN₄O₂) 405.14、407.14; 实测值: 405.10、407.10。

[1302] 实施例40

[1303] 4-(1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺(化合物40)的合成



[1305] 步骤1: 6-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



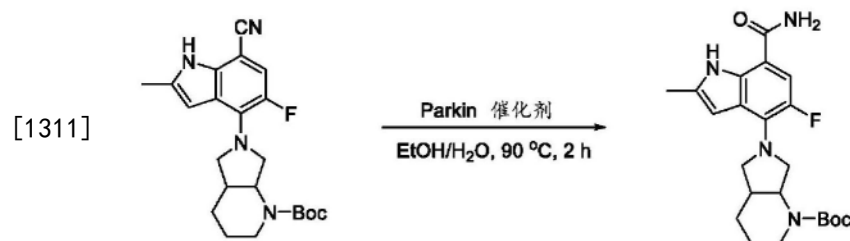
[1307] 向4-溴-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲腈(600mg, 2.37mmol)和八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(643mg, 2.85mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中添加1,1'-联萘基-2,2'-二苯基膦(295mg, 0.47mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(217mg, 0.23mmol)和碳酸铯(2.32g, 7.11mmol)。将反应混合物脱气并用氮气回填五次,并且在100℃处搅拌16h。将冷却的混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 25%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到呈黄色固体的6-(7-氰基-5-氟-

2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(720mg,76%)。

[1308] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.49 (s, 1H), 7.26 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 2H)。

[1309] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$) 399.21, 实测值: 399.30。

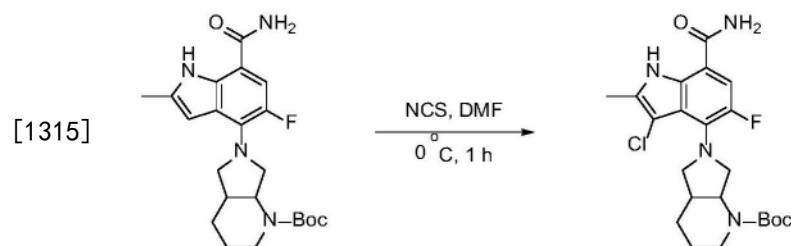
[1310] 步骤2: 6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1312] 向6-(7-氰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(720mg,1.81mmol)在乙醇(8mL)和水(2.0mL)中的混合物中添加Parkin催化剂(38mg,0.09mmol)。将反应混合物在90℃处搅拌2h。将冷却的混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的萃取物用水(2×30mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,79%)。

[1313] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$) 417.22, 实测值: 417.20。

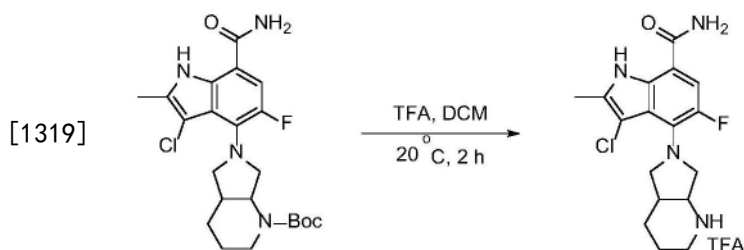
[1314] 步骤3: 6-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1316] 在0℃处,向6-(7-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.44mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加1-氯吡咯烷-2,5-二酮(192mg,1.44mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌1h。将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的萃取物用水(2×30mL)和盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,40%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到呈黄色固体的6-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,92%)。

[1317] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_3$) 451.18、453.18; 实测值: 451.20、453.20。

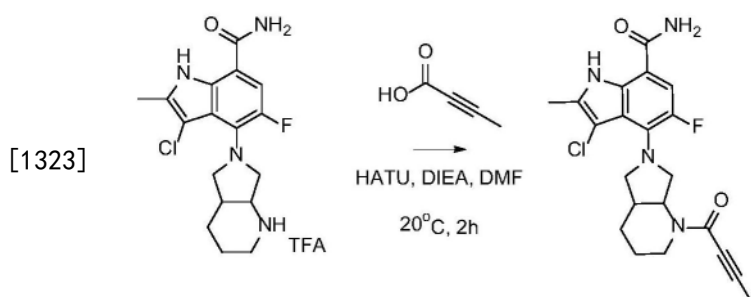
[1318] 步骤4: 3-氯-5-氟-2-甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



[1320] 向6-(7-氨基甲酰基-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-4-基)八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 1.33mmol)在二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5.0mL)。将反应混合物在20℃处搅拌2h。将所得混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的3-氯-5-氟-2-甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(600mg)。

[1321] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₁₇H₂₀ClFN₄O) 351.13、353.13;实测值:351.10、353.10。

[1322] 步骤5:4-(1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺



[1324] 向3-氯-5-氟-2-甲基-4-(八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-1H-吡咯-7-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(600mg, 1.33mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(757mg, 1.99mmol)、丁-2-炔酸(134mg, 1.60mmol)和N,N-二异丙基乙胺(663mg, 5.13mmol)。将反应混合物在20℃处搅拌2h。将所得混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的萃取物用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH OBD柱,30×150mm,5μm,流动相A:水(10M NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O);流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:40% B至60% B,7min;220nm;保留时间=6.02分钟)纯化,得到呈灰白色固体的4-(1-(丁-2-炔酰基)八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡咯-7-甲酰胺(28.6mg, 5%)。

[1325] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.26(d, J=4.8Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.65-7.40(m, 2H), 5.19-5.03(m, 1H), 4.32-4.17(m, 1H), 3.65-3.40(m, 2H), 3.31-3.02(m, 2.4H), 2.78-2.65(m, 0.6H), 2.43-2.16(m, 4H), 2.05(d, J=5.7Hz, 3H), 1.91-1.70(m, 3H), 1.52-1.24(m, 1H)。

[1326] ESI-MS[M+H]⁺计算值(C₂₁H₂₂ClFN₄O₂) 417.14、419.14;实测值:417.10、419.10。

[1327] 实施例41

[1328] 如表7-2所示的化合物41a-41t根据如前述方案和实施例中所所述的类似方法通过采用相应合适的起始物质来制备。

[1329] 表7-2:化合物41A-41T

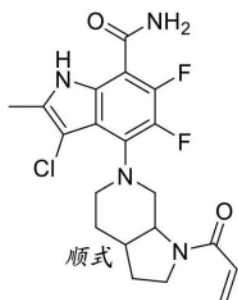
[1330]

化合物编号

结构

名称

41a



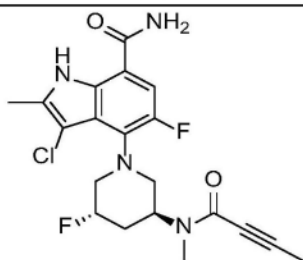
4-(1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并
[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5,6-二氟-2-
甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

化合物编号

结构

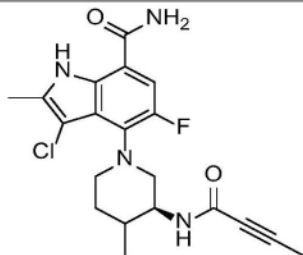
名称

41b



3-氯-5-氟-4-((3S,5S)-3-氟-5-(N-甲
基丁-2-炔酰氨基)哌啶-1-基)-2-甲
基-1H-吡啶-7-甲酰胺

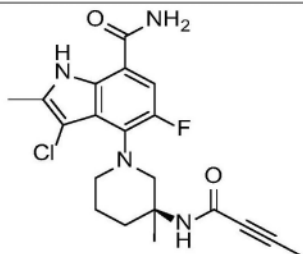
41c



4-((3S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-4-甲基
哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-
吡啶-7-甲酰胺

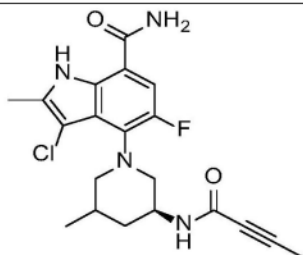
[1331]

41d



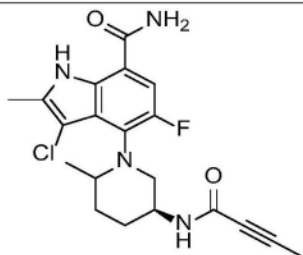
(S)-4-(3-(丁-2-炔酰氨基)-3-甲基哌
啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡
啶-7-甲酰胺

41e

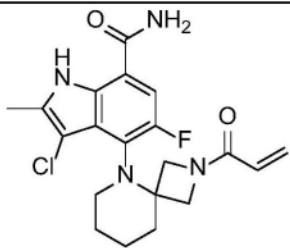
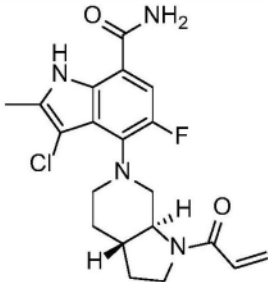
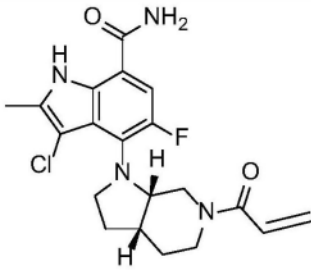
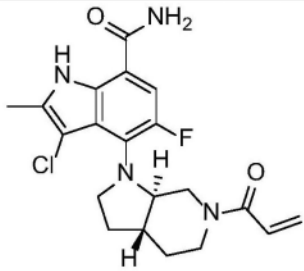
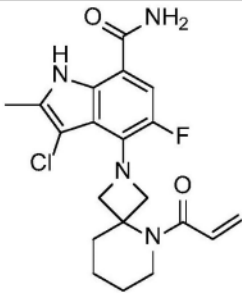


4-((3S)-3-(丁-2-炔酰氨基)-5-甲基
哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-
吡啶-7-甲酰胺

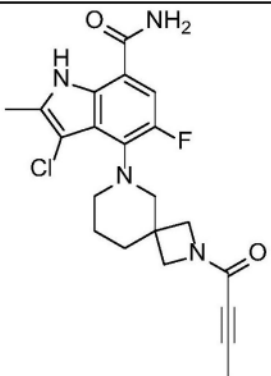
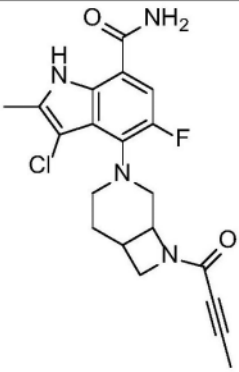
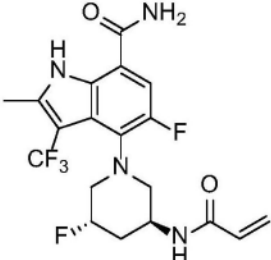
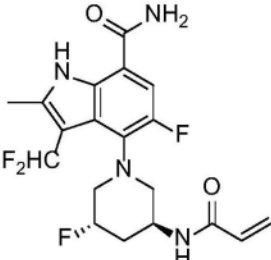
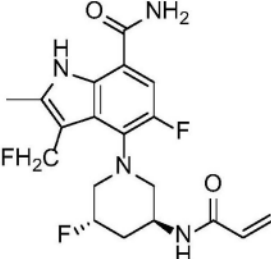
41f



4-((5S)-5-(丁-2-炔酰氨基)-2-甲基
哌啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-
吡啶-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
41g		4-(2-丙烯酰基-2,5-二氮杂螺[3.5]壬-5-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
41h		4-((3aS,7aS)-1-丙烯酰基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
[1332] 41i		4-((3aS,7aS)-6-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
41j		4-((3aS,7aR)-6-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺
41k		4-(5-丙烯酰基-2,5-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
41l		4-(5-丙烯酰基八氢-1,5-苯啉-1(2H)-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺
41m		4-(1-丙烯酰基八氢-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺
[1333]		
41n		4-(4-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺
41o		4-(5-丙烯酰基八氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-咪唑-7-甲酰胺

化合物编号	结构	名称
41p		4-(2-(丁-2-炔酰基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
41q		4-(8-(丁-2-炔酰基)-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛-3-基)-3-氯-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
41r		4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟吡咯-1-基)-5-氟-2-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吲哚-7-甲酰胺
41s		4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟吡咯-1-基)-3-(二氟甲基)-5-氟-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺
化合物编号	结构	名称
41t		4-((3S,5S)-3-丙烯酰氨基-5-氟吡咯-1-基)-5-氟-3-(氟甲基)-2-甲基-1H-吲哚-7-甲酰胺

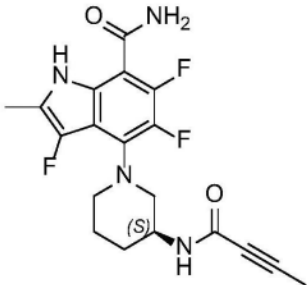
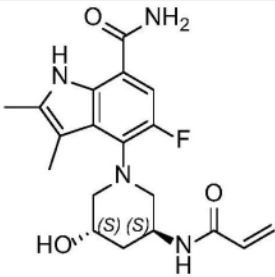
[1336] 实施例42

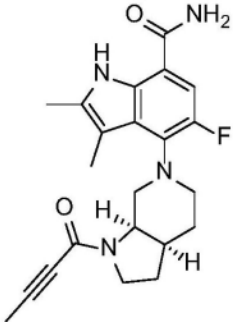
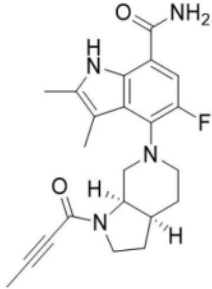
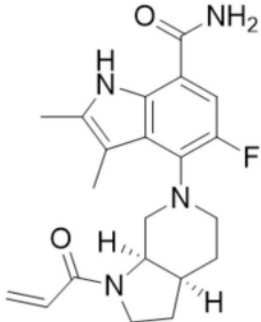
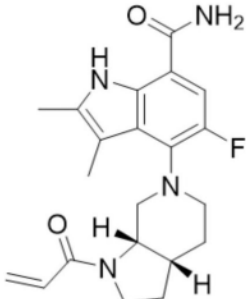
[1337] 化合物42a-42x的合成

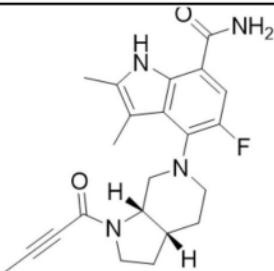
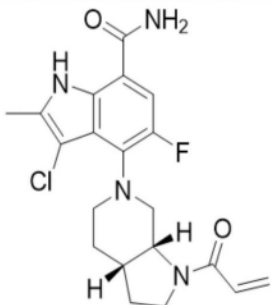
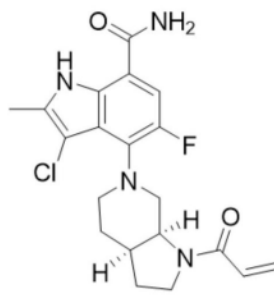
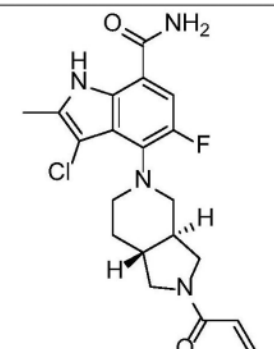
[1338] 如表8-2所示的化合物42a-42x根据如前述方案和实施例中所述的类似方法通过采用相应合适的起始物质来制备。

[1339] 表8-2:化合物42A-42X

[1340]

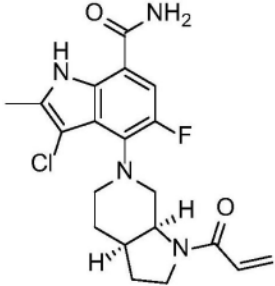
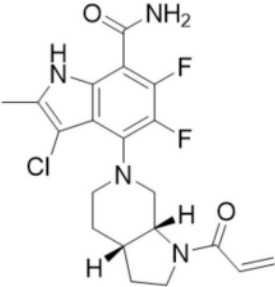
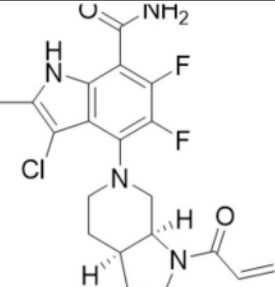
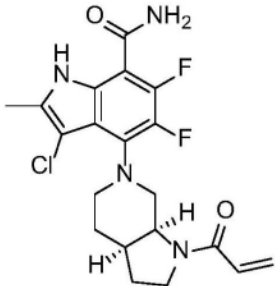
化合物编号	结构	NMR	MS
42a		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.57-8.40 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.95-3.66 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.09-2.84 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.80-1.51 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 1H)。	393.15
42b		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 6.40-6.14 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 17.2, 2.0Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 4.90-3.95 (m, 3H), 3.21-2.95 (m, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 6H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H)。	375.15

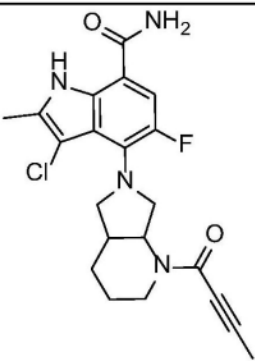
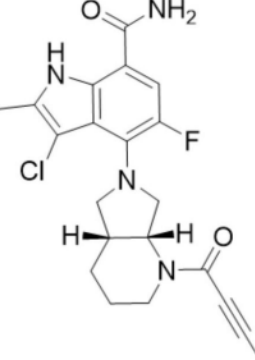
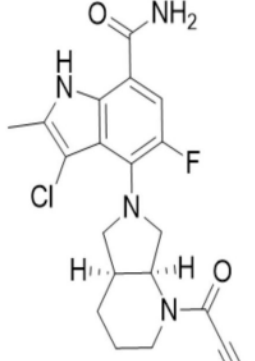
化合物编号	结构	NMR	MS
42m1		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72-10.61 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 2H), 4.42-4.16 (m, 1H), 4.00-3.51 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.35-2.30 (m, 3H), 2.23-2.04 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H)。	397.15
42m2		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87-10.47 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54-7.24 (m, 2H), 4.46-4.09 (m, 1H), 3.89-3.37 (m, 2H), 3.31-2.52 (m, 5H), 2.46-2.28 (m, 6H), 2.25-1.96 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 1H)。	397.10
假设			
[1343]			
42n		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 14.2, 4.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 16.9, 10.5Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.5Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.3, 2.5Hz, 1H), 4.42-4.16 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.10-2.74 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H)。	385.15
假设			
42o		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 14.2, 4.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 16.8, 10.2Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.5Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.3, 2.5Hz, 1H), 4.42-4.17 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 1H), 3.10-2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.02 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H)。	385.15
假设			

化合物编号	结构	NMR	MS
42p	 假设	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84-10.53 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60-7.17 (m, 2H), 4.46-4.11 (m, 1H), 3.87-3.38 (m, 2H), 3.32-3.09 (m, 2H), 3.06-2.72 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 7H), 2.30-2.08 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.98-1.68 (m, 4H)。	397.10
42q	 假设	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (d, J = 12.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61-7.31 (m, 2H), 6.64-6.48 (m, 1H), 6.15-6.07 (m, 1H), 5.69-5.57 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 0.5H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.31-3.11 (m, 2H), 3.06-2.85 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 0.5H), 2.39 (d, J = 5.2Hz, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 2H)。	405.10, 407.10
42r	 假设	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27 (d, J = 12.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58-7.39 (m, 2H), 6.65-6.48 (m, 1H), 6.16-6.06 (m, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 0.5H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 0.5H), 2.39 (d, J = 5.2Hz, 3H), 2.27-2.06 (m, 2H), 1.95-1.76 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H)。	405.10, 407.10
42s		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (d, J = 14.0Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 16.8, 2.4Hz, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.10-1.68 (m, 4H)。	405.10, 407.10

[1344]

[1345]

化合物编号	结构	NMR	MS
42t		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (d, J = 12.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.35 (m, 2H), 6.63-6.48 (m, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 0.5H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 2H), 3.05-2.87 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 0.5H), 2.39 (d, J = 5.2Hz, 3H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 2H)。	405.10, 407.10
42u	 假设	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.61-6.48 (m, 1H), 6.14-6.03 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.74 (t, J = 10.2Hz, 0.5H), 3.57-3.33 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 2H), 3.09-2.87 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.6Hz, 3H), 2.25-2.03 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 2H)。	423.25, 425.25
42v1	 假设	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.61-6.48 (m, 1H), 6.14-6.03 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.74 (t, J = 10.5Hz, 0.5H), 3.57-3.33 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 2H), 3.12-2.87 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 0.5H), 2.33 (d, J = 3.6Hz, 3H), 2.25-2.03 (m, 2H), 1.93-1.63 (m, 2H)。	423.25, 425.25
42v2	 假设	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.65-6.49 (m, 1H), 6.17-6.05 (m, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.45-4.04 (m, 1H), 3.74 (t, J = 10.2Hz, 0.5H), 3.59-3.36 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 2H), 3.12-2.85 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 0.5H), 2.36 (d, J = 3.9Hz, 3H), 2.29-2.03 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 2H)。	423.05, 425.05

化合物编号	结构	NMR	MS
42w		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.31-3.02 (m, 2.4H), 2.78-2.65 (m, 0.6H), 2.43-2.16 (m, 4H), 2.05 (d, J = 5.7Hz, 3H), 1.91-1.70 (m, 3H), 1.52-1.24 (m, 1H)。	417.10, 419.10
[1346] 42x		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.31-3.02 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 3H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.05 (d, J = 5.4Hz, 3H), 1.93-1.70 (m, 3H), 1.52-1.30 (m, 1H)。	417.10, 419.10
	假设		
42y		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.31-3.02 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 3H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.05 (d, J = 5.4Hz, 3H), 1.93-1.70 (m, 3H), 1.52-1.28 (m, 1H)。	417.10, 419.10
	假设		

[1347] 实施例43

[1348] 确定针对BTK的活性的测定

[1349] 以所需浓度制备化合物(测试或对照)在DMSO中的溶液,并使用TECAN EVO200在384pp板中通过3倍稀释连续稀释至11个浓度。使用Echo550将20nL原液转移至384板。DMSO用作载体对照。

[1350] 制备两种单独的溶液一含有MgCl₂ (10mM)、Brij-35 (0.01%)、DTT (2mM)、BSA (0.05%)、EGTA (1mM)、HEPE (pH7.5) (50mM)、FLPeptide (6uM) 和ATP (4mM) 的ATP溶液;以及含有MgCl₂ (10mM)、Brij-35 (0.01%)、DTT (2mM)、BSA (0.05%)、EGTA (1mM)、HEPE (pH7.5) (50mM) 和BTK (2.67nM) 的BTK溶液。(BTK获自Carna;FLPeptide2获自PerkinElmer并且依鲁

替尼获自Selleck)。向每个孔中添加5 μ L ATP溶液,然后添加15 μ L BTK溶液以引发反应。(注意每个孔的最终体积为20 μ L,含有MgCl₂ (10mM)、Brij-35 (0.01%)、DTT (2mM)、BSA (0.05%)、EGTA (1mM)、HEPE (pH7.5) (50mM)、FLPeptide (1.5 μ M)、ATP (1mM) 和BTK (2nM))。

[1351] 将板在室温处温育90分钟,然后添加终止缓冲液 (75 μ L,含有0.5M EDTA)以终止反应。使用EZ读板器分析来自每个孔的样品。根据以下公式使用读取转化率 (CR) 计算剩余活性%:

$$[1352] \quad \text{剩余活性 (\%)} = 100 \times \frac{CR_{\text{化合物}}}{CR_{\text{媒介物}}}$$

[1353] 使用XLFit (公式201) 通过浮动底部和顶部计算IC₅₀。

[1354] 本发明的代表性化合物的BTK IC₅₀值提供于下表9中。关于BTK活性,表9列出了如下活性:

[1355] “A”表示小于10nM的IC₅₀,

[1356] “B”表示10nM至小于100nM的IC₅₀;并且

[1357] “C”表示100nM或更大的IC₅₀。

[1358] 实施例44

[1359] 确定RAMOS B细胞中的BTK活性的测定

[1360] 在测定前一天,将Ramos B细胞接种于接种培养基 (含有1% FBS和1 $\times$ 青霉素-链霉素的RPMI1640培养基) 中。在测定当天,按照FLIRP钙6测定试剂盒的手册制备2X染料溶液:用测定缓冲液 (20mM HEPES的1X HBSS溶液,pH7.4) 稀释染料;添加丙磺舒至5mM的最终浓度;剧烈涡旋1分钟-2分钟。通过离心收集细胞,将沉淀重悬于接种培养基中。计数后,将细胞以3 $\times$ 10⁶个/ml的密度重悬于接种培养基中。向细胞悬浮液中添加等体积的2X染料溶液。然后将细胞以20 μ l/孔接种到384孔聚-D-赖氨酸包被的板中。将板以1000rpm离心3分钟,然后在37 $^{\circ}$ C处温育2小时,然后在25 $^{\circ}$ C再温育15分钟。在稀释缓冲液 (20mM HEPES和0.1% BSA的1X HBSS溶液,pH7.4) 中以3X浓度制备化合物。通过使用Echo 550 (Labcyte) 将连续稀释的化合物从源板转移至384孔化合物板。向化合物板中添加20 μ l/孔化合物稀释缓冲液,并在板振荡器上混合2分钟。在稀释缓冲液中制备4X EC₈₀的抗IgM (Jackson ImmunoResearch) 并以20 μ l/孔添加到新的384孔化合物板中。在25 $^{\circ}$ C处在黑暗中温育60分钟后;将细胞板,含有4X EC₈₀的抗IgM的化合物板和FLIPR末端置于FLIPR (分子装置) 中。通过FLIPR将10 μ l/孔的4X EC₈₀抗IgM转移到细胞板中。以1秒间隔读板160秒。

[1361] 本发明的代表性化合物的IC₅₀值提供于下表9中。关于Ramos活性,表9列出了如下活性:

[1362] “A”表示小于10nM的IC₅₀;

[1363] “B”表示10nM至小于100nM的IC₅₀;并且

[1364] “C”表示100nM或更大的IC₅₀。

[1365] 表9:

[1366] 代表性化合物的活性

[1367]

化合物编号	BTK (IC ₅₀)	Ramos (IC ₅₀)
1	A	A
2	A	A
2a	A	A
2b	B	B
3	A	A
4	A	A
5	A	B
6a	A	A
6b	A	A
7	A	A
8	A	A

[1368]

化合物编号	BTK (IC ₅₀)	Ramos (IC ₅₀)
9	A	A
10	B	B
11	C	C
12	C	C
13	A	A
14	C	C
15	B	B
16	A	A
17	C	C
18	C	C
19	C	C
20a	A	A
20b	A	A
20c	C	C
20d	-	-
20e	A	A
20f	C	C
20g	A	B
20h	C	C
20i	A	B
20j	A	B
21a	A	B
21b	A	A
21c	C	C
21d	B	B
21e	B	B
22a	A	B
22b	C	C
22c	C	C
22d	C	C
22e	A	A
22f	-	-
23	B	B
24a	B	C
24b	C	C
24c	B	C
24d	C	C
25a	B	B
25b	B	C
25c	C	C
25d	B	C
25e	B	C
26	C	C
27	A	A
28	A	A
29	B	B

	化合物编号	BTK (IC ₅₀)	Ramos (IC ₅₀)
[1369]	29a	B	B
	29b	A	B
	30	B	B
	31	B	B
	32	B	B
	32a	B	B
	32b	B	B
	33	A	A
	34	B	C
	35	A	A
	36	A	A
	37	B	C
	38	B	B
	39	C	C
	40	A	B

[1370] 实施例45

[1371] 确定人全血中BTK失活速率的测定

[1372] 人全血化合物处理和裂解

[1373] 人全血购自StemExpress,并保存在环境温度处,直至实验时间。通过使用10×裂解缓冲液(Cell Signaling Technology,#9083S)、蒸馏水、100×蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物(ThermoFisher,#78440)和GBD-1066探针(最终:0.4μM)制备1×裂解缓冲液。这在每个实验日新鲜制备。将裂解缓冲液以30μL的体积添加到v型底板(GreinerBio,#651261)中的所有孔中,以准备用于时间点收集。将化合物重构为10mM的储液,并在DMSO中以两倍系列稀释度稀释以生成8点曲线,最后一点仅为DMSO,从而形成100×稀释系列。使用1.0μL制备的DMSO滴定(100×)到300μL 1×PBS中,形成工作的10×稀释系列,以保持DMSO恒定。将人全血以225μL/孔的体积添加到新的96孔v型底板中,其中一列八个孔足以测试一种化合物。对于化合物处理,将25μL在PBS中的10×系列稀释液添加到225μL全血中,然后简短地上下吸移两次。用盖子覆盖板并在37℃处温育5、15、30、60分钟。在每个时间点,从每个柱中抽取30μL经处理的血液,并添加到含有30μL补充的裂解缓冲液的预加载的收集板中并简单混合。将收集并裂解的样品在室温处在旋转器上摇动60分钟。将这些样品新鲜用于经由ELISA检测,如果需要重复,将剩余样品冷冻在-80℃处。

[1374] ELISA:确定未占用的BTK的量

[1375] 当裂解样品时,将所有链霉亲和素预包被的板(R&D Systems,#CP004)置于室温。制备测定缓冲液1,1X PBS+0.05% Tween 20+1% BSA,并且当不使用时储存在4℃处。使用该测定缓冲液,以所有样品所需的量制备测定缓冲液+1×蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物(PIC)。将体积为90μL/孔的测定缓冲液+PIC添加到ELISA板。将裂解的血样(10μL)添加ELISA板。在测定缓冲液+PICs中制备BTK重组蛋白稀释液,以μM使用。将标准物以100μL/孔加载到ELISA板中,一式两份。将这些样品和标准物保留在板中,密封,在4℃处过夜。第二天,使用洗板机用1X洗涤缓冲液(1X PBS+0.05% Tween 20)洗涤板四次。每次将板倒置以排出所有流体,并在干净的纸巾上吸干以去除剩余的液体。制备测定缓冲液2(1X PBS+0.05% Tween 20+0.05% BSA),并且当不使用时保存在4℃处。将抗体α-BTK(克隆D3H5,

Cell Signaling Technology#8547S) 在测定缓冲液2中稀释1:500。以100 μ l/孔添加稀释的 α -BTK抗体。用粘性膜覆盖板并在室温处温育90分钟。使用洗板机用1X洗涤缓冲液(1X PBS+0.05%Tween 20)洗涤板四次。每次将板倒置以排出所有流体,并在干净的纸巾上吸干以去除剩余的液体。将第三抗体(Jackson Immuno Research,#711-005-152)用测定缓冲液2稀释1:2,500。以100 μ l/孔添加稀释的抗体。用粘性膜覆盖板并在室温处温育一小时。使用洗板机用1X洗涤缓冲液洗涤板四次。每次将板倒置以排出所有流体,并在干净的纸巾上吸干以去除剩余的液体。将预热的TMB底物(ThermoFisher,#34029)以100 μ l/孔添加到板中。将板在室温处在黑暗中温育约5-10分钟。通过添加50 μ l/孔的2N硫酸(H_2SO_4) (R&D Systems,#DY994) 停止反应。在读板机中以460nm和570nm(校正波长)的波长读取板。使用Graphpad Prism,创建XY表+图,列出0-60分钟作为X轴,浓度作为Y轴。将一相衰减模型拟合应用于数据。检查结果表,获得K值并创建新的XY表+图。将浓度分配给X轴,并输入来自第一次分析的K值。将Michaelis-Menten公式应用于数据。从结果表中,使用Vmax(K_{inact})和K_m(K_i)值通过除以Vmax,K_m*10000计算K_{inact}/K_i 10⁻⁴nM⁻¹min⁻¹。

[1376] 关于失活速率,下表10中提供了本公开的代表性化合物的K_{inact}/K_i值。同样,表10列出了如下活性:

[1377] “A”表示K_{inact}/K_i>10 $\times$ 10⁻⁴nM⁻¹min⁻¹,

[1378] “B”表示K_{inact}/K_i为10 $\times$ 10⁻⁴nM⁻¹min⁻¹至1 $\times$ 10⁻⁴nM⁻¹min⁻¹,并且

[1379] “C”表示K_{inact}/K_i<1 $\times$ 10⁻⁴nM⁻¹min⁻¹。

[1380] 表10:

[1381] 代表性化合物的BTK失活活性

	化合物编号	BTK hWB Kinact/Ki
	依鲁替尼	C
[1382]	阿卡替尼 (Acalabrutinib)	C
	布瑞替尼 (Branabrutinib)	A
	1	A
	2a	A
	2b	B
	4	A
	6a	A
	6b	A
	15	A
	16	A
	20a	C
	20b	B
	22a	B
	27	B
	28	B
	29	B
	29a	C
	32	C
	32a	A
	32b	C
	33	A
	35	A
	36	A
	40	C

[1383] 实施例46

[1384] 在向雌性C57BL/6小鼠单次口服施用测试化合物后1小时测定血浆和总脑浓度。

[1385] 测试制品

[1386] 使用阿卡替尼、依鲁替尼和布瑞替尼作为比较对照化合物。

[1387] 阿卡替尼(CALQUENCE®)是被批准用于治疗称为套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)或小淋巴细胞性白血病(SLL)的非霍奇金淋巴瘤的BTK抑制剂。

[1388] 依鲁替尼(IMBRUVICA®)是被批准用于治疗套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、边缘区淋巴瘤(MZL)和慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的BTK抑制剂。

[1389] 布瑞替尼是被批准用于治疗套细胞淋巴瘤(MCL)的BTK抑制剂,并且正在进行用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和原发性干燥综合征的临床试验。

[1390] 测试制品制备

[1391] 将适当量的测试制品溶解在10%二甲基乙酰胺(DMA)/90%(20%羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)w/v)的水溶液中,以获得1mg/mL的最终浓度用于口服给药。根据需要超声处理、涡旋和均化。三只7-9周龄(20克-30克)的雌性C57BL/6小鼠通过管饲法给药10mg/kg的测试制品溶液。

[1392] 样品收集和处理

收集部位:	心脏穿刺静脉
收集体积:	~0.10mL
抗凝剂:	EDTA-K ₂
血样处理和储存:	1) 在每个时间点收集约 0.10mL 血液。将每个样品的血液转移到含有 EDTA-K ₂ 抗凝剂的塑料微量离心管中。将装有血样和抗凝剂的收集管倒置几次以适当混合管内容物, 然后在离心血浆之前将其置于湿冰上。 2) 将血样在 4℃ 处以 4,000g 离心 5 分钟以获得血浆。 3) 分析前将样品储存在 -75±15℃ 处。
脑样品处理和储存:	1) 在组织收集之前, 用升高浓度的 CO ₂ 气体对动物进行完全放血。程序: 打开胸腔, 切开心室, 并将动物头朝下 45 度角进行轻度静脉盐水冲洗 (盐水冲洗体积为约 20mL), 以便于血液清除。 2) 用于脑收集。在所采用的时间点收集组织样品, 然后用干净的纱布擦干并置于称重的管中。将脑样品称重并在液氮中冷冻, 并在分析前保持在 -75±15℃。

[1394] 样品分析

[1395] 使用 LC-MS/MS 分析血浆和脑样品中代表性测试化合物的浓度 (适当地使用所有样品的血浆和脑匀浆标准曲线)。关于脑: 血浆比率, 表 11 列出了如下结果:

[1396] “A” 表示比率 > 0.5;

[1397] “B” 表示比率介于 0.1 和 0.5 之间; 并且

[1398] “C” 表示比率 < 0.1。

[1399] 表 11:

[1400] 脑和血浆药物水平

化合物	脑: 血浆比率
阿卡替尼 (Acalabrutinib)	C
布瑞替尼 (Bcrabrutinib)	C
依鲁替尼	C
1	C
2a	B
6a	B
6b	B
16	B
20b	B
22a	B
27	B
29	B
29a	B
32b	C
33	C
35	C
40	A

[1402] 可以组合上述各种实施方案来提供另外的实施方案。本说明书中提到的和/或专利申请数据表中所列的所有美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公布均全文以引用方式并入本文。如果需要,可以修改实施方案的各个方面以采用各专利、申请和出版物的概念来提供进一步的实施方案。

[1403] 鉴于上文的详细说明,可以对这些实施方案作出这些和其他改变。一般来说,在随后的权利要求中,使用的术语不应解释成将权利要求书限制在本说明书和权利要求书中披露的具体实施方案中,而应解释成包括所有可能的实施方案以及这类权利要求书赋予的等效物的全部范围。因此,权利要求并不受本公开内容所限定。

[1404] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均以引用方式并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体和单独地指出以引用方式并入一样。