



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116601150 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 15

(21) 申请号 202180066002.9

(22) 申请日 2021.07.28

(30) 优先权数据

63/057536 2020.07.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/071212 2021.07.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/023447 EN 2022.02.03

(71) 申请人 爵士制药爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 A·贝尔菲尔德 C·D·琼斯

J-F·玛格特 C·科莱托

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 鲁炜 林毅斌

(51) Int.Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

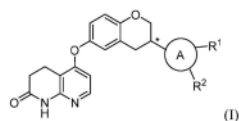
权利要求书6页 说明书136页

(54) 发明名称

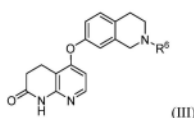
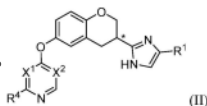
稠合双环RAF抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

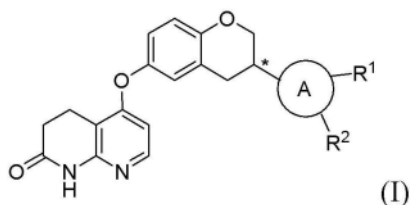
本公开涉及式(I)、(II)或(III)的稠合双环Raf抑制剂或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。本公开还涉及使用式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体治疗诸如包括结直肠癌在内的



的癌症的疾病的方法。



1. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



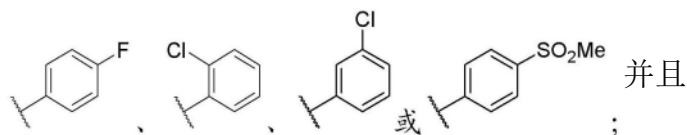
其中:

环A为含有1、2或3个氮原子作为环成员的5元杂环或杂芳基;

R^1 或 R^2 中的一个为经取代的 C_{1-8} 烷基、未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基,并且另一个 R^1 或 R^2 为H;

或者替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环,其中所述环是经取代的或未经取代的;并且

其中当环A为咪唑时,则所述经取代的芳基不是

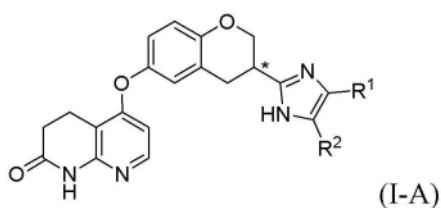


其中当环A为咪唑时, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起不形成未经取代的苯基环。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中环A为咪唑、吡唑或三唑。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,其中环A为 。

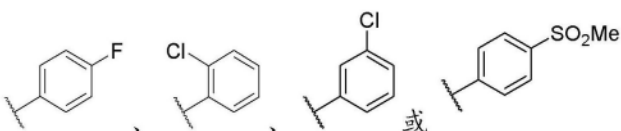
4. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式(I-A)的结构或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



其中:

R^1 或 R^2 中的一个为经取代的或未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基,并且另一个 R^1 或 R^2 为H;

或者替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环,其中所述环是经取代的或未经取代的;并且

其中所述经取代的芳基不是  并且

其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起不形成未经取代的苯基。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物, 其中一个或多个取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基; 其中:

R^A 和 R^B 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^C 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 并且

其中所述烷基、卤代烷基和环烷基基团任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 、 $-NR^A R^B$ 或 $-NR^D R^E$;

其中 R^D 和 R^E 与它们所附接的N原子一起形成含有1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和或部分不饱和环; 其中所述饱和或部分不饱和环任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

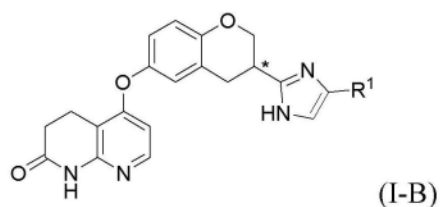
6. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元部分不饱和环或不饱和环, 其中所述环是经取代的或未经取代的。

7. 如权利要求6所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成在环中含有0或1个氮原子的6元部分不饱和环或不饱和环, 其中所述环是经取代的或未经取代的。

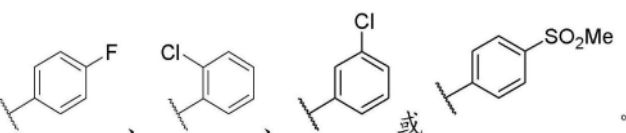
8. 如权利要求6或7所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的苯基环或者经取代的或未经取代的吡啶基环。

9. 如权利要求6或7所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的四氢吡啶基环。

10. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-B)的结构或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



其中 R^1 或 R^2 中的一个为经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基; 并且

其中所述经取代的芳基不是 。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物, 其中 R^1 为经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物, 其中 R^1 为经取代的苯基或经取代的5元或6元N-杂芳基。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物, 其中 R^1 为经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的吡唑、经取代的嘧啶基或经取代的噻吩基。

14. 如权利要求11所述的化合物,其中 R^1 为单环或双环的经取代的芳基或者单环或双环的经取代的杂芳基。

15. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^1 为单环或双环的经取代的或未经取代的芳基。

16. 如权利要求14或15所述的化合物,其中所述双环芳基或所述双环杂芳基是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基。

17. 如权利要求11所述的化合物,其中 R^1 为经取代的吡啶或经取代的苯并咪唑。

18. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 R^1 为含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的未经取代的或经取代的杂环基。

19. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 R^1 为经取代的或未经取代的四氢吡喃。

20. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 R^1 为经取代的或未经取代的 C_{5-6} 烷基。

21. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物, R^1 被1或2个取代基取代。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基;其中:

R^A 和 R^B 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^C 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;并且

其中所述烷基、卤代烷基和环烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^A R^B$ 。

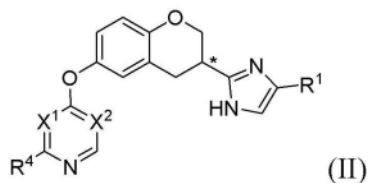
23. 如权利要求1至22中任一项所述的化合物,其中所述取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-CH_2N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 。

24. 如权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中所述经取代的芳基或所述经取代的杂芳基上的所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-CH_2N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物在由*指示的碳处具有(R)或(S)立体化学。

26. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表A-1、表A-2或表A-3或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

27. 一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



其中:

X^1 和 X^2 各自为N或CH;

R^1 为经取代的 C_{1-8} 烷基、未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取

代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基；并且

R^4 为 $-NR^F C(O)R^5$ 、 $-NR^F C(O)CH_2R^5$ 、 $-NR^F C(O)CH(CH_3)R^5$ 或 $-NR^F R^5$ ；

R^5 为选自烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基的经取代的或未经取代的基团；并且

R^F 为H或 C_{1-3} 烷基。

28. 如权利要求27所述的化合物，其中 X^1 和 X^2 中的一者为N。

29. 如权利要求27所述的化合物，其中 X^1 和 X^2 都为CH。

30. 如权利要求27至29中任一项所述的化合物，其中 R^1 为经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基。

31. 如权利要求27至30中任一项所述的化合物，其中 R^1 为经取代的或未经取代的苯基、经取代的或未经取代的吡啶基、经取代的或未经取代的吡唑、经取代的或未经取代的嘧啶基或者经取代的或未经取代的噻吩基。

32. 如权利要求27至31中任一项所述的化合物，其中 R^4 为 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)CH_2R^5$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)R^5$ 或 $-NHR^5$ 。

33. 如权利要求27至32中任一项所述的化合物，其中 R^5 为选自烷基、3-6元碳环基、苯基、3-6元杂环基或5-6元杂芳基的经取代的或未经取代的基团。

34. 如权利要求27至33中任一项所述的化合物，其中 R^5 为选自甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡啶、噻唑、咪唑、吡唑或三唑的经取代的或未经取代的基团。

35. 如权利要求27至34中任一项所述的化合物，其中 R^F 为H或甲基。

36. 如权利要求27至35中任一项所述的化合物，其中所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

其中 R^A 和 R^B 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

R^C 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述烷基、卤代烷基和环烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代： $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^A R^B$ 。

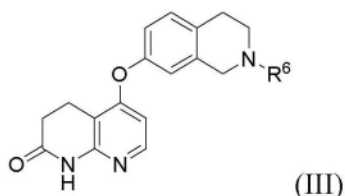
37. 如权利要求27至35中任一项所述的化合物，其中所述取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}烷基)$ 或 $-CH_2N(C_{1-3}烷基)_2$ 。

38. 如权利要求27至37中任一项所述的化合物，其中 R^5 被一个或多个选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 的取代基取代。

39. 如权利要求27至38中任一项所述的化合物，其中所述化合物在由*指示的碳处具有(R)或(S)立体化学。

40. 如权利要求27所述的化合物，其中所述化合物选自表B或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

41. 一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，



其中：

R^6 为 $-C(O)NR^F R^5$ 、 $-C(O)NR^F CH_2 R^5$ 、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基；

R^5 为选自碳环基、芳基、杂环基或杂芳基的经取代的或未经取代的基团；并且

R^F 为H或 C_{1-3} 烷基。

42. 如权利要求41所述的化合物，其中 R^6 为 $-C(O)NHR^5$ 或 $-C(O)NHCH_2 R^5$ 。

43. 如权利要求41或42所述的化合物，其中 R^5 为经取代的或未经取代的芳基。

44. 如权利要求41所述的化合物，其中 R^6 为经取代的或未经取代的芳基或者经取代的或未经取代的杂芳基。

45. 如权利要求44所述的化合物，其中 R^6 为单环或双环的经取代的芳基或者单环或双环的经取代的杂芳基。

46. 如权利要求45所述的化合物，其中所述双环芳基或所述双环杂芳基是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基。

47. 如权利要求44至46中任一项所述的化合物，其中 R^6 为经取代的或未经取代的吡啶或者经取代的或未经取代的苯并咪唑。

48. 如权利要求41至47中任一项所述的化合物，其中所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

其中 R^A 和 R^B 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；并且

R^C 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述烷基、卤代烷基和环烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代： $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^A R^B$ 。

49. 如权利要求41至47中任一项所述的化合物，其中所述取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2 F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2 CH_2 F$ 、 $-CH_2 CHF_2$ 、 $-CH_2 CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 或 $-CH_2 N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 。

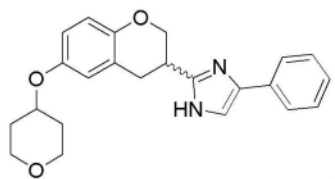
50. 如权利要求41至49中任一项所述的化合物，其中 R^6 为经取代的芳基、经取代的杂环基或经取代的杂芳基；

其中所述取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2 F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2 CH_2 F$ 、 $-CH_2 CHF_2$ 、 $-CH_2 CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-CH_2 N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、任选经取代的苯基或任选经取代的杂芳基。

51. 如权利要求41至50中任一项所述的化合物，其中 R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基，其中所述取代基是被一个或两个 C_{1-3} 烷基基团取代的苯基或吡啶。

52. 如权利要求41所述的化合物，所述化合物选自表C或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

53. 一种具有下面的结构的化合物



或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

54. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至53中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

55. 如权利要求54所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含附加的治疗剂。

56. 如权利要求55所述的药物组合物,其中所述附加的治疗剂是抗增殖或抗赘生物药物、细胞生长抑制剂、抗侵袭剂、生长因子功能抑制剂、抗血管生成剂、类固醇、靶向治疗剂或免疫治疗剂。

57. 一种治疗由RAF激酶调节的疾患的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1至53中任一项所述的化合物。

58. 如权利要求57所述的方法,其中所述疾患能够通过抑制一种或多种Raf激酶来治疗。

59. 如权利要求57或58所述的方法,其中所述疾患是癌症、肉瘤、黑色素瘤、皮肤癌、血液肿瘤、淋巴瘤、癌或白血病。

60. 如权利要求57或58所述的方法,其中所述疾患是Barret腺癌;胆道癌;乳腺癌;宫颈癌;胆管癌;中枢神经系统肿瘤;原发性CNS肿瘤;胶质母细胞瘤、星形细胞瘤;多形性胶质母细胞瘤;室管膜瘤;继发性CNS肿瘤(源自中枢神经系统外部的肿瘤转移至中枢神经系统);脑肿瘤;脑转移瘤;结直肠癌;大肠结肠癌;胃癌;头颈癌;头颈部鳞状细胞癌;急性淋巴母细胞白血病;急性髓细胞性白血病(AML);骨髓增生异常综合征;慢性髓细胞性白血病;霍奇金淋巴瘤;非霍奇金淋巴瘤;成巨核细胞白血病;多发性骨髓瘤;红白血病;肝细胞癌;肺癌;小细胞肺癌;非小细胞肺癌;卵巢癌;子宫内膜癌;胰腺癌;垂体腺瘤;前列腺癌;肾癌;转移性黑色素瘤或甲状腺癌。

61. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1至53中任一项所述的化合物。

62. 如权利要求61所述的方法,其中所述癌症包含所述BRAF激酶的至少一种突变。

63. 如权利要求62所述的方法,其中所述癌症包含BRAF^{V600E}突变。

64. 如权利要求62所述的方法,其中所述癌症是黑色素瘤、甲状腺癌、Barret腺癌、胆道癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、中枢神经系统肿瘤、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜瘤、结直肠癌、大肠结肠癌、胃癌、头颈癌、血液癌症、白血病、急性淋巴母细胞白血病、骨髓增生异常综合征、慢性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成巨核细胞白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、肾癌、肉瘤、葡萄膜黑色素瘤或皮肤癌。

65. 如权利要求63所述的方法,其中所述癌症是BRAF^{V600E}黑色素瘤、BRAF^{V600E}结直肠癌、BRAF^{V600E}乳头状甲状腺癌、BRAF^{V600E}低级别浆液性卵巢癌、BRAF^{V600E}胶质瘤、BRAF^{V600E}肝胆癌、BRAF^{V600E}毛细胞白血病、BRAF^{V600E}非小细胞癌或BRAF^{V600E}毛细胞型星形细胞瘤。

66. 如权利要求61至65中任一项所述的方法,其中所述癌症是结直肠癌。

稠合双环RAF抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年7月28日提交的美国临时申请号63/057,536的权益,该临时申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及新型RAF抑制剂及其用于治疗各种疾病的方法,所述疾病包括但不限于结直肠癌和黑色素瘤。

背景技术

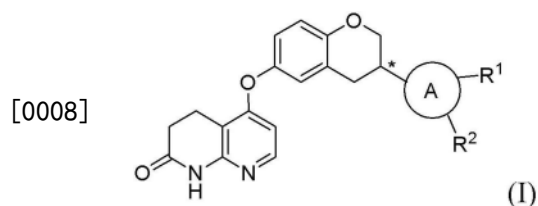
[0004] 导致不受控制的经由RAS-RAF-MAPK途径的信号传导的突变存在于所有癌症的超过三分之一中。RAF激酶(A-RAF、B-RAF和C-RAF)是该途径的组成部分,其中B-RAF突变是临床上常见的。尽管大多数B-RAF V600E突变型皮肤癌对经批准的B-RAF选择性药物敏感,但B-RAF V600E突变型结直肠癌由于其他RAF家族成员的功能而出人意料地对作为单一疗法的这些剂不敏感并且需要组合疗法。B-RAF选择性疗法不能显示出针对非典型B-RAF(非V600E)、其他RAF和RAS驱动的肿瘤的临床益处。

[0005] 美国专利号10,183,939公开了展现出对B-RAF V600E和C-RAF的结合亲和力的外消旋Raf抑制剂,该美国专利的公开内容据此全文以引用方式并入。这些泛-RAF抑制剂被鉴定为克服与临床批准的B-RAF选择性药物相关的抗性机制的有希望的候选物。

发明内容

[0006] 本公开涉及作为Raf抑制剂的化合物。在实施方案中,本公开的化合物是泛-raf抑制剂。

[0007] 本公开涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



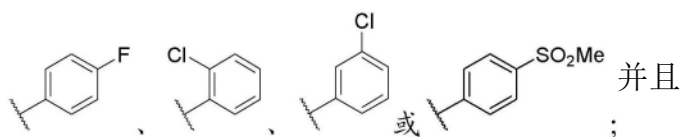
[0009] 其中:

[0010] 环A为含有1、2或3个氮原子作为环成员的5元杂环;

[0011] R^1 或 R^2 中的一个选自经取代的 C_{1-8} 烷基、未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基,并且另一个 R^1 或 R^2 为H;

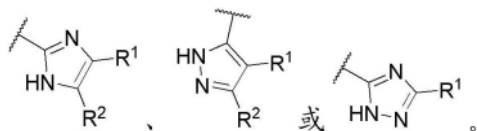
[0012] 或者替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环,其中所述环是经取代的或未经取代的;并且

[0013] 其中当环A为咪唑时,则所述经取代的芳基不是 ,



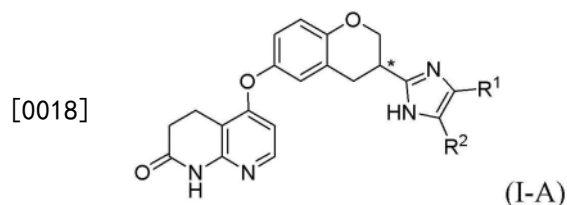
[0014] 其中当环A为咪唑时, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起不形成未经取代的苯基环。

[0015] 在式(I)的化合物的实施方案中,环A为咪唑、吡唑或三唑。在实施方案中,环A为



[0016] 在实施方案中, R^1 为单环或双环的经取代的或未经取代的芳基。在实施方案中,双环芳基是稠合双环芳基。

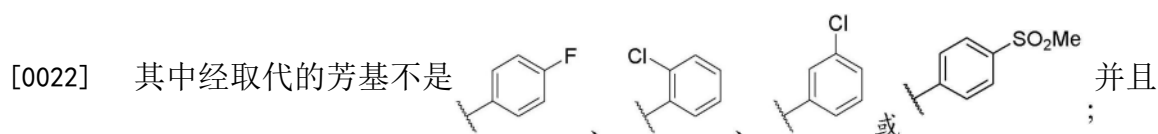
[0017] 本公开还涉及一种式(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



[0019] 其中:

[0020] R^1 或 R^2 中的一个选自经取代的或未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基,并且另一个 R^1 或 R^2 为H;

[0021] 或者替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环,其中所述环是经取代的或未经取代的;并且

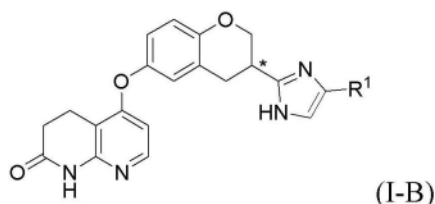


[0023] 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起不形成未经取代的苯基。

[0024] 在式(I)或(I-A)的化合物的实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元部分不饱和环或不饱和环,其中该环是经取代的或未经取代的。在实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成在环中含有0或1个氮原子的6元部分不饱和环或不饱和环,其中该环是经取代的或未经取代的。在实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的苯基环或者经取代的或未经取代的吡啶基环。在实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的四氢吡啶基环。

[0025] 本公开还涉及一种式(I-B)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,

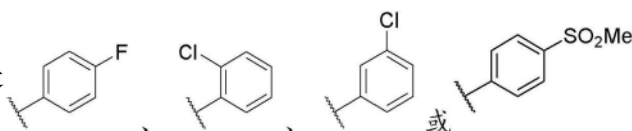
[0026]



[0027] 其中：

[0028] R^1 或 R^2 中的一个选自经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基；并且

[0029] 其中经取代的芳基不是



[0030] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中, R^1 为经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基。在实施方案中, R^1 为经取代的苯基或者经取代的5元或6元N-杂芳基。在实施方案中, R^1 为经取代的苯基、经取代的吡啶基、经取代的吡唑、经取代的嘧啶基或经取代的噻吩基。在实施方案中, R^1 为单环或双环的经取代的芳基或者单环或双环的经取代的杂芳基。在实施方案中,双环芳基或双环杂芳基是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基。在实施方案中, R^1 为经取代的吡啶或经取代的苯并咪唑。在实施方案中,

[0031] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中, R^1 为含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的未经取代的或经取代的杂环基。在实施方案中, R^1 为经取代的或未经取代的四氢吡喃。

[0032] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中, R^1 为经取代的或未经取代的 C_{5-6} 烷基。

[0033] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中, R^1 被1或2个取代基取代。

[0034] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中,取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；其中：

[0035] R^A 和 R^B 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；并且

[0036] R^C 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；并且

[0037] 其中所述烷基、卤代烷基和环烷基基团任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代： $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 、 $-NR^A R^B$ 或 $-NR^D R^E$ ；

[0038] R^D 和 R^E 与它们所附接的N原子一起形成含有1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和或部分不饱和环；其中该饱和或部分不饱和环任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

[0039] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中,取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}烷基)$ 或 $-CH_2N(C_{1-3}烷基)_2$ 。

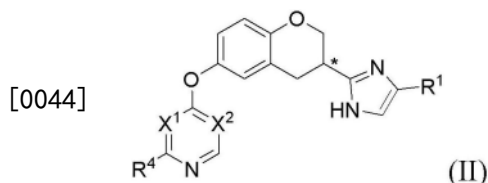
[0040] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中,经取代的芳基或经取代的杂芳基上的取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}烷基)$ 或 $-CH_2N(C_{1-3}烷基)_2$ 。

[0041] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中,化合物在由*指示的碳处具有(R)或(S)立体化学。

[0042] 本公开还涉及一种选自表A-1、表A-2或表A-3的化合物或其药学上可接受的盐、互

变异构体或立体异构体。

[0043] 本公开还涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，



[0045] 其中：

[0046] X^1 和 X^2 各自为N或CH；

[0047] R^1 选自经取代的 C_{1-8} 烷基、未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基；并且

[0048] R^4 为 $-NR^F C(O)R^5$ 、 $-NR^F C(O)CH_2R^5$ 、 $-NR^F C(O)CH(CH_3)R^5$ 或 $-NR^F R^5$ ；

[0049] R^5 为选自烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基的经取代的或未经取代的基团；并且

[0050] R^F 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[0051] 在式(II)的实施方案中， X^1 和 X^2 中的一者为N。在实施方案中， X^1 和 X^2 都为CH。

[0052] 在式(II)的实施方案中， R^1 为经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基。在实施方案中， R^1 为经取代的或未经取代的苯基、经取代的或未经取代的吡啶基、经取代的或未经取代的吡唑、经取代的或未经取代的噻唑基或者经取代的或未经取代的噻吩基。

[0053] 在式(II)的实施方案中， R^4 为 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)CH_2R^5$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)R^5$ 或 $-NHR^5$ 。

[0054] 在式(II)的实施方案中， R^5 为选自烷基、3-6元碳环基、苯基、3-6元杂环基或5-6元杂芳基的经取代的或未经取代的基团。在实施方案中， R^5 为选自甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡啶、噻唑、咪唑、吡唑或三唑的经取代的或未经取代的基团。

[0055] 在式(II)的实施方案中， R^F 为H或甲基。

[0056] 在式(II)的实施方案中，取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

[0057] 其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；并且

[0058] R^C 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中烷基、卤代烷基和环烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代： $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^A R^B$ 。

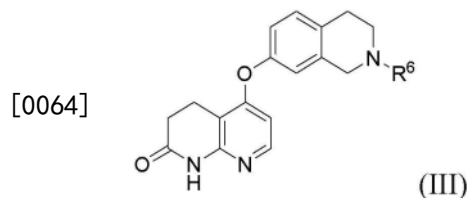
[0059] 在式(II)的实施方案中，取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}烷基)$ 或 $-CH_2N(C_{1-3}烷基)_2$ 。

[0060] 在式(II)的实施方案中， R^5 被一个或多个选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 的取代基取代。

[0061] 在式(II)的实施方案中,化合物在由*指示的碳处具有(R)或(S)立体化学。

[0062] 本公开还涉及一种选自表B的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0063] 本公开还涉及一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



[0065] 其中:

[0066] R^6 为 $-C(O)NR^F R^5$ 、 $-C(O)NR^F CH_2 R^5$ 、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基;

[0067] R^5 为选自碳环基、芳基、杂环基或杂芳基的经取代的或未经取代的基团;并且

[0068] R^F 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[0069] 在式(III)的实施方案中, R^6 为 $-C(O)NHR^5$ 或 $-C(O)NHCH_2 R^5$ 。

[0070] 在式(III)的实施方案中, R^5 为经取代的或未经取代的芳基。在实施方案中, R^5 为经取代的或未经取代的苯基。

[0071] 在式(III)的实施方案中, R^6 为经取代的或未经取代的芳基或者经取代的或未经取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 为单环或双环的经取代的芳基或者单环或双环的经取代的杂芳基。在实施方案中,双环芳基或双环杂芳基是稠合双环芳基或稠合双环杂芳基。在实施方案中, R^6 为经取代的或未经取代的吡啶或者经取代的或未经取代的苯并咪唑。

[0072] 在式(III)的实施方案中,取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基;

[0073] 其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;并且

[0074] R^C 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中烷基、卤代烷基和环烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^A R^B$ 。

[0075] 在式(III)的实施方案中,取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2 F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2 CH_2 F$ 、 $-CH_2 CHF_2$ 、 $-CH_2 CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 或 $-CH_2 N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 。

[0076] 在式(III)的实施方案中, R^6 为经取代的芳基、经取代的杂环基或经取代的杂芳基;其中取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2 F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2 CH_2 F$ 、 $-CH_2 CHF_2$ 、 $-CH_2 CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 $-CH_2 NH_2$ 、 $-CH_2 NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-CH_2 N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、任选经取代的苯基或任选经取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基,其中取代基是被一个或两个 C_{1-3} 烷基基团取代的苯基或吡啶。

[0077] 本公开还涉及一种选自表C的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0078] 本公开还涉及一种选自表D的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体

异构体。

[0079] 本公开涉及一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所公开的化合物中的任一种和药学上可接受的赋形剂或载体。

[0080] 在药物组合物的实施方案中,该组合物进一步包含附加的治疗剂。在实施方案中,该附加的治疗剂选自抗增殖或抗赘生物药物(antineoplastic drug)、细胞生长抑制剂、抗侵袭剂、生长因子功能抑制剂、抗血管生成剂、类固醇、靶向治疗剂或免疫治疗剂。

[0081] 本公开涉及一种治疗由RAF激酶调节的疾患的方法,该方法包括施用有效量的本文所公开的化合物中的任一种。

[0082] 在治疗方法的实施方案中,所述疾患可通过抑制一种或多种Raf激酶来治疗。在实施方案中,所述疾患选自癌症、肉瘤、黑色素瘤、皮肤癌、血液肿瘤、淋巴瘤、癌或白血病。在实施方案中,所述疾患选自Barret腺癌;胆道癌;乳腺癌;宫颈癌;胆管癌;中枢神经系统肿瘤;原发性CNS肿瘤;胶质母细胞瘤、星形细胞瘤;多形性成胶质母细胞瘤;室管膜瘤;继发性CNS肿瘤(源自中枢神经系统外部的肿瘤转移至中枢神经系统);脑肿瘤;脑转移瘤;结直肠癌;大肠结肠癌;胃癌;头颈癌;头颈部鳞状细胞癌;急性淋巴母细胞白血病;急性髓细胞性白血病(AML);骨髓增生异常综合征;慢性髓细胞性白血病;霍奇金淋巴瘤;非霍奇金淋巴瘤;成巨核细胞白血病;多发性骨髓瘤;红白血病;肝细胞癌;肺癌;小细胞肺癌;非小细胞肺癌;卵巢癌;子宫内膜癌;胰腺癌;垂体腺瘤;前列腺癌;肾癌;转移性黑色素瘤或甲状腺癌。

[0083] 本公开涉及一种治疗癌症的方法,该方法包括施用有效量的本文所公开的化合物中的任一种。

[0084] 在治疗癌症的方法的实施方案中,所述癌症包含BRAF激酶的至少一种突变。在实施方案中,所述癌症包含BRAF^{V600E}突变。

[0085] 在实施方案中,所述癌症选自黑色素瘤、甲状腺癌、Barret腺癌、胆道癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、中枢神经系统肿瘤、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、室管膜瘤、结直肠癌、大肠结肠癌、胃癌、头颈癌、血液癌症、白血病、急性淋巴母细胞白血病、骨髓增生异常综合征、慢性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、成巨核细胞白血病、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、垂体腺瘤、前列腺癌、肾癌、肉瘤、葡萄膜黑色素瘤或皮肤癌。在实施方案中,所述癌症是BRAF^{V600E}黑色素瘤、BRAF^{V600E}结直肠癌、BRAF^{V600E}乳头状甲状腺癌、BRAF^{V600E}低级别浆液性卵巢癌、BRAF^{V600E}胶质瘤、BRAF^{V600E}肝胆癌、BRAF^{V600E}毛细胞白血病、BRAF^{V600E}非小细胞癌或BRAF^{V600E}毛细胞型星形细胞瘤。在实施方案中,所述癌症是结直肠癌。

具体实施方式

[0086] 所有出版物、专利和专利申请(包括其中的任何附图和附录)出于所有目的以全文引用的方式并入,其程度如同明确且单独指出每个单独的出版物、专利或专利申请、附图或附录出于所有目的以全文引用的方式并入一般。

[0087] 定义

[0088] 虽然认为本领域普通技术人员对以下术语是充分理解的,但阐述以下定义是为了便于解释本文公开的主题内容。

[0089] 贯穿本说明书,术语“约”和/或“大约”可与数值和/或范围结合使用。术语“约”被

理解为意指接近所述值的那些值。此外,应基于本文提供的术语“约”的定义来理解短语“小于约[一个值]”或“大于约[一个值]”。术语“约”和“大约”可互换使用。

[0090] 贯穿本说明书,对于某些量提供数值范围。要理解的是,这些范围包括其中的所有子范围。因此,范围“50至80”包括其中所有可能的范围(例如,51-79、52-78、53-77、54-76、55-75、60-70等)。此外,给定范围内的所有值可以是由此涵盖的范围的端点(例如,范围50-80包括具有诸如55-80、50-75等的端点的范围)。

[0091] 术语“一个”或“一种”是指一个或多个该实体;例如,“RAF抑制剂”是指一种或多种RAF抑制剂或至少一种RAF抑制剂。如此,术语“一个(种)”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在本文中可互换使用。此外,由不定冠词“一种”所指的“一种抑制剂”并不排除存在一种以上抑制剂的可能性,除非上下文明确要求存在一种且仅存在一种抑制剂。

[0092] 如本文所用,本说明书和权利要求书中所用的动词“包含”及其变化形式以其非限制性含义使用,意指包括该词之后的物质,但不排除未具体提到的物质。本发明可合适地“包含”权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂、“由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”或“基本上由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”。

[0093] 进一步要注意的是,权利要求书可以被撰写为排除任何任选的要素。如此,这种陈述旨在用作结合权利要求要素的叙述使用诸如“单独”、“仅”等排他性术语或使用“负面”限制的前提基础。

[0094] 术语“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。药学上可接受的盐包括通过使充当碱的活性化合物与无机或有机酸反应以形成盐而得到的那些,例如盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、扁桃酸、碳酸等的盐。本领域技术人员将进一步认识到,可通过使化合物与适当的无机或有机酸经由许多已知方法中的任何一种进行反应来制备酸加成盐。

[0095] 术语“治疗”意指缓解、减弱、延迟、减轻、改善或控制受试者的疾患的至少一种症状中的一者或多者。术语“治疗”也可意指遏制疾患、延迟疾患的发作(即,在疾患的临床表现之前的时段)或降低疾患发生或恶化的风险。

[0096] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐含有至少一个不对称中心。具有一个不对称中心的本发明化合物产生对映异构体,其中绝对立体化学可表示为(R)-和(S)-,或(+)和(-)。当本发明的化合物具有多于两个不对称中心时,则该化合物可以作为非对映异构体或其他立体异构形式存在。本公开意在包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式,无论它们是否在本文中被具体描绘。光学活性的(+)和(-)或(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术例如色谱法和分级结晶来拆分。用于制备/分离单独对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体进行手性合成或采用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,并且除另有说明外,化合物旨在包括E和Z几何异构体两者。同样,也旨在包括所有互变异构形式。

[0097] “立体异构体”是指由通过相同的键键合的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开涵盖各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,其是指分子彼此为不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0098] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子上。本公

开包括任何所述化合物的互变异构体。

[0099] “有效量”意指在被施用给患者用于治疗状态、病症或疾患时足以实现此种治疗的根据本发明的制剂的量。“有效量”将根据活性成分、要治疗的状态、病症或疾患及其严重程度以及要治疗的哺乳动物的年龄、体重、身体状况和反应性而变化。

[0100] 应用于剂量或量的术语“治疗有效的”是指化合物或药物制剂的量，其在对有需要的患者施用后足以导致所需的临床益处。

[0101] 如本文所用，“受试者”可以是人、非人灵长类动物、哺乳动物、大鼠、小鼠、母牛、马、猪、绵羊、山羊、狗、猫等。受试者可疑似患有癌症或处于患有癌症的风险中，所述癌症包括但不限于结直肠癌和黑色素瘤。

[0102] “哺乳动物”包括人和家养动物如实验室动物（例如，小鼠、大鼠、猴、狗等）和家庭宠物（例如，猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔）以及非家养动物如野生动物等。

[0103] 除另指出外，本文提到的所有重量百分比（即，“按重量计%”和“重量%”及w/w）是相对于药物组合物的总重量测量的。

[0104] 如本文所用，“基本上”或“基本”是指作用、特征、特性、状态、结构、物质或结果的完全或几乎完全的范围或程度。例如，“基本上”封闭的对象将意味着所述对象是完全封闭的或几乎完全封闭的。在一些情况下，偏离绝对完全性的确切允许程度可取决于具体的背景。然而，一般来说，完全的接近度将是具有如同与获得绝对和全部完成相同的总体结果。当用于否定性含义时，“基本上”的使用同样适用，是指完全或几乎完全缺乏作用、特征、特性、状态、结构、物质或结果。例如，“基本上不含”其他活性剂的组合物要么完全缺乏其他活性剂，要么几乎完全缺乏其他活性剂，而效果与组合物完全缺乏其他活性剂的情况相同。换句话说讲，“基本上不含”某种成分或元素或另一种活性剂的组合物可以仍含有这样的项目（item），只要没有可测量的影响即可。

[0105] 术语“卤代”是指卤素。具体地，该术语是指氟、氯、溴和碘。

[0106] “烷基”或“烷基基团”是指完全饱和的直链或支化的烃链基团，并且该基团通过单键与分子的其余部分附接。包括包含任意数目的碳原子（包括但不限于1至12个）的烷基。包含至多12个碳原子的烷基是 C_1 - C_{12} 烷基，包含至多10个碳原子的烷基是 C_1 - C_{10} 烷基，包含至多6个碳原子的烷基是 C_1 - C_6 烷基，并且包含至多5个碳原子的烷基是 C_1 - C_5 烷基。 C_1 - C_5 烷基包括 C_5 烷基、 C_4 烷基、 C_3 烷基、 C_2 烷基和 C_1 烷基（即，甲基）。 C_1 - C_6 烷基包括上文针对 C_1 - C_5 烷基所述的所有部分，但还包括 C_6 烷基。 C_1 - C_{10} 烷基包括上文针对 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_6 烷基所述的所有部分，但还包括 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 烷基。类似地， C_1 - C_{12} 烷基包括所有前述部分，但还包括 C_{11} 和 C_{12} 烷基。 C_1 - C_{12} 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。除专利说明书中另外具体说明外，烷基基团可任选地被取代。

[0107] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环的完全饱和的烃基，该烃基可包括具有三至二十个碳原子、优选具有三至十个碳原子的稠合或桥连的环体系，并且该烃基通过单键与分子的其余部分附接。单环环烷基基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基基团包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除专利说明书中另外具体说明外，环烷基可任选地被取代。

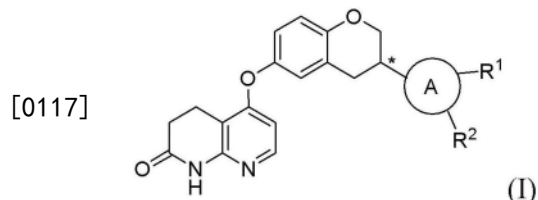
选地被取代。

[0113] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上所定义的杂芳基基团,并且其中杂芳基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂芳基基团中的氮原子。除说明书中另外具体说明外,N-杂芳基基团可任选地被取代。

[0114] 本文所用的术语“经取代的”意指任何上述基团(即,烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基、亚炔基、烷氧基、烷基氨基、烷基羰基、硫代烷基、芳基、芳烷基、碳环基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基),其中至少一个氢原子被与诸如但不限于以下的非氢原子的键替代:卤素原子,如F、Cl、Br和I;诸如羟基、烷氧基和酯基的基团中的氧原子;诸如硫醇基、硫代烷基、砷基、磺酰基和亚砷基的基团中的硫原子;诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子;诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子;以及各种其他基团中的其他杂原子。“经取代的”还意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子被与杂原子的更高级的键(例如,双键或三键)替代,所述杂原子为诸如氧代、羰基、羧基和酯基中的氧;以及诸如亚胺、肟、肟和腈的基团中的氮。例如,“经取代的”包括任何上述基团,其中一个或多个氢原子被 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 和 $-SO_2NR_gR_h$ 替代。“经取代的”还意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子被 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 替代。在前述内容中, R_g 和 R_h 是相同或不同的,并且独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“经取代的”进一步意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子被与氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫代、卤代、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基的键替代。此外,前述基团中的每一个基团均还可以任选地被以上基团中的一个或多个取代。

[0115] 本发明的化合物

[0116] 本公开涉及具有式(I)的结构泛-RAF抑制剂或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,

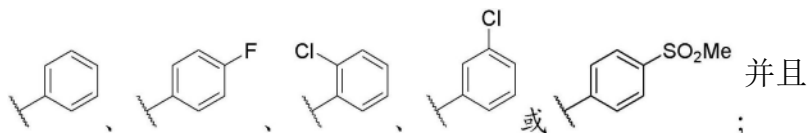


[0118] 其中环A为含有1、2或3个氮原子作为环成员的5元杂环或杂芳基;

[0119] 其中 R^1 或 R^2 中的一个选自经取代的 C_{1-8} 烷基、未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基,并且另一个 R^1 或 R^2 为H;

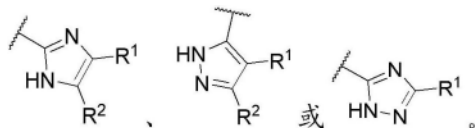
[0120] 或者替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环,其中所述环是经取代的或未经取代的;

[0121] 其中当环A为咪唑时,则经取代的芳基(例如, R^1 或 R^2)不是

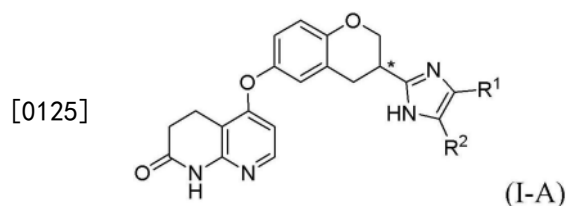


[0122] 其中当环A为咪唑时, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起不形成未经取代的苯基环。

[0123] 在式(I)的实施方案中,环A为咪唑、吡唑或三唑。在式(I)的实施方案中,环A为



[0124] 在实施方案中,本公开涉及式(I-A)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



[0126] 其中 R^1 或 R^2 中的一个选自经取代的或未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的杂芳基,并且另一个 R^1 或 R^2 为H;

[0127] 或者替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环,其中所述环是经取代的或未经取代的;

[0128] 其中经取代的芳基(例如, R^1 或 R^2)不是

并且

[0129] 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起不形成未经取代的苯基。

[0130] 在式(I)或(I-A)的实施方案中,取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基;其中:

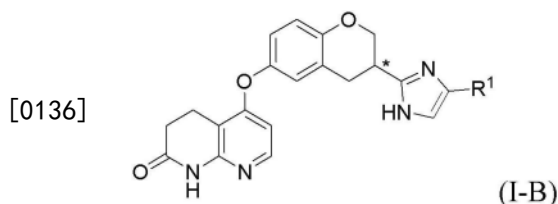
[0131] R^A 和 R^B 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;并且

[0132] R^C 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;并且

[0133] 其中所述烷基、卤代烷基和环烷基基团任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 、 $-NR^A R^B$ 或 $-NR^D R^E$;

[0134] R^D 和 R^E 与它们所附接的N原子一起形成含有1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和或部分不饱和环;其中该饱和或部分不饱和环任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

[0135] 在实施方案中,本公开涉及式(I-B)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



未经取代的5元或6元杂环基。在实施方案中， R^1 为含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的经取代的或未经取代的饱和杂环基。在实施方案中， R^1 为含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的经取代的或未经取代的饱和5元或6元杂环基。在实施方案中， R^1 为经取代的或未经取代的四氢吡喃。

[0147] 在式(I)或(I-A)的实施方案中， R^1 为经取代的或未经取代的 C_{5-6} 烷基。在实施方案中， C_{5-6} 烷基是直链或支化的。

[0148] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中， R^1 为单环的经取代的芳基或单环的经取代的杂芳基。在式(I)的实施方案中， R^1 为双环的经取代的或未经取代的芳基或双环的经取代的杂芳基。在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中， R^1 为双环的经取代的芳基或双环的经取代的杂芳基。在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中， R^1 为稠合双环的经取代的芳基或稠合双环的经取代的杂芳基。在式(I)的实施方案中， R^1 为经取代的或未经取代的吡啶或者经取代的或未经取代的苯并咪唑。在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中， R^1 为经取代的吡啶或经取代的苯并咪唑。

[0149] 在式(I)或(I-A)的实施方案中， R^1 或 R^2 被1、2或3个取代基取代。在式(I)或(I-A)的实施方案中， R^1 或 R^2 被1或2个取代基取代。

[0150] 在式(I-B)的实施方案中， R^1 被1、2或3个取代基取代。在式(I-B)的实施方案中， R^1 被1或2个取代基取代。

[0151] 在式(I)或(I-A)的实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元部分不饱和环或不饱和环，其中该环是经取代的或未经取代的。在实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成在环中含有0或1个氮原子的6元部分不饱和环或不饱和环，其中该环是经取代的或未经取代的。

[0152] 在式(I-A)的实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的苯基环。在实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成苯基环，从而与式(I-A)所描绘的咪唑环形成经取代的或未经取代的苯并咪唑环。

[0153] 在式(I-A)的实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的吡啶基环。在实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成吡啶环，从而与式(I-A)所描绘的咪唑环形成经取代的或未经取代的咪唑并吡啶环。

[0154] 在式(I-A)的实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成经取代的或未经取代的四氢吡啶基环。在实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成四氢吡啶基环，从而与式(I-A)所描绘的咪唑环形成经取代的或未经取代的四氢咪唑并吡啶环。

[0155] 在式(I)或(I-A)的实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环，其中该环是未经取代的。

[0156] 在式(I)或(I-A)的实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成含有0、1或2个选自N、O或S的杂原子的5元或6元饱和环、部分不饱和环或不饱和环，其中该环被1、2、3或4个取代基取代。在实施方案中，该环被1或2个取代基取代。

[0157] 在实施方案中，式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中列出的任何取代基都可适用于式(II)或(III)的实施方案。

[0158] 在式(I)、(I-A)或(I-B)的实施方案中，所述化合物是外消旋体。在实施方案中，所

述化合物是(R)立体异构体。在实施方案中,所述化合物是(S)立体异构体。

[0159] 在实施方案中,式(I)、(I-A)或(I-B)的化合物选自表A-1、A-2或A-3,或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0160] 表A-1

编号	结构	编号	结构
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	

[0161]

[0162]

编号	结构	编号	结构
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11			
10 1		11 7	
		11 8	

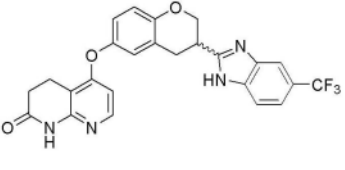
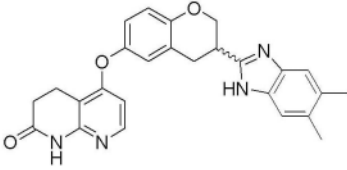
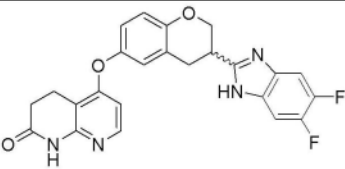
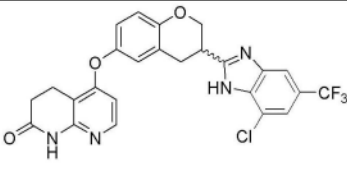
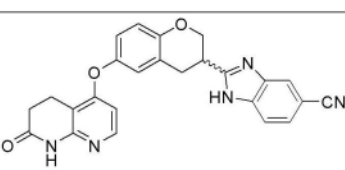
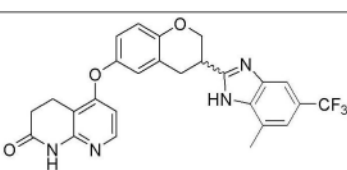
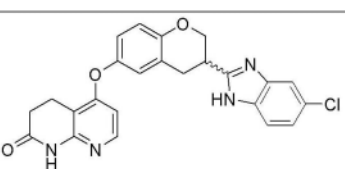
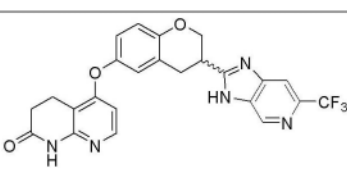
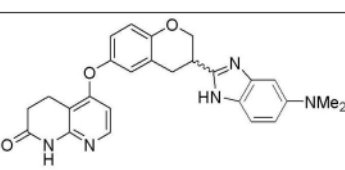
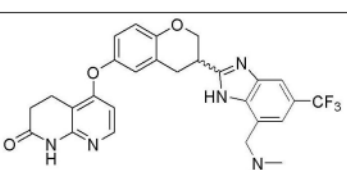
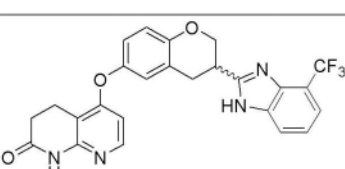
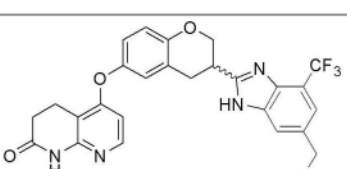
[0163]

编号	结构	编号	结构
103		119	
104		120	
105		121	
106		122	
107		123	
108		124	
109		125	

[0164]

编号	结构	编号	结构
110		126	
111		127	
112		128	
113		129	
114		130	
115		131	
116		132	

[0165] 表A-2

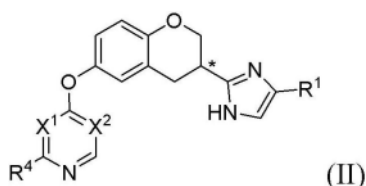
编号	结构	编号	结构
22		29	
23		30	
24		31	
25		32	
26		33	
27		34	

[0168]

编号	结构	编号	结构
38		43	
39		44	

[0169] 在实施方案中,本公开涉及式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,

[0170]



[0171] 其中: X^1 和 X^2 各自为N或CH;

[0172] R^1 选自经取代的 C_{1-8} 烷基、未经取代的 C_{5-8} 烷基、经取代的或未经取代的 C_{1-8} 卤代烷基、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基;并且

[0173] R^4 为 $-NR^F C(O)R^5$ 、 $-NR^F C(O)CH_2R^5$ 、 $-NR^F C(O)CH(CH_3)R^5$ 或 $-NR^F R^5$;

[0174] R^5 为选自碳环基、芳基、杂环基或杂芳基的经取代的或未经取代的基团;并且

[0175] R^F 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[0176] 在式(II)的化合物的实施方案中, X^1 和 X^2 中的一者为N。在实施方案中, X^1 为N,并且 X^2 为CH。在实施方案中, Z^2 为N,并且 X^1 为CH。在实施方案中, X^1 和 X^2 都为CH。

[0177] 在式(II)的化合物的实施方案中, R^1 为经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基。在实施方案中, R^1 为经取代的或未经取代的苯基、经取代的或未经取代的吡啶基、经取代的或未经取代的吡唑、经取代的或未经取代的噻唑基或者经取代的或未经取代的噻吩基。在实施方案中, R^1 为经取代的或未经取代的苯基。在实施方案中, R^1 为经取代的苯基。

[0178] 在式(II)的化合物的实施方案中, R^4 为 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)CH_2R^5$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)R^5$ 或 $-NHR^5$ 。在实施方案中, R^4 为 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)CH_2R^5$ 或 $-NHR^5$ 。

[0179] 在式(II)的化合物的实施方案中, R^5 为选自烷基、3-6元碳环基、苯基、3-6元杂环基或5-6元杂芳基的经取代的或未经取代的基团。在实施方案中, R^5 为选自3-6元碳环基、苯基、3-6元杂环基或5-6元杂芳基的经取代的或未经取代的基团。在实施方案中, R^5 为经取代的或未经取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在实施方案中, R^5 为含有1或2个选自N、O或S的杂原子的经取代的或未经取代的杂环基。在实施方案中, R^5 为含有1或2个选自N、O或S的杂原子的经取代的或未经取代的5元或6元杂环基。在实施方案中, R_w 为含有1或2个选自

N、O或S的杂原子的经取代的或未经取代的饱和杂环基。在实施方案中， R^5 为含有1或2个选自N、O或S的杂原子的经取代的或未经取代的饱和5元或6元杂环基。在实施方案中， R^5 为经取代的或未经取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉部分。在实施方案中， R^5 为选自甲基、环丙基、环丁基、环戊基，或环己基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，或吗啉、吡啶、噻唑、咪唑、吡唑，或三唑的经取代的或未经取代的基团。

[0180] 在式(II)的化合物的实施方案中， R^5 为经取代的或未经取代的5-6元杂芳基。在实施方案中， R^5 为含有至少1个氮原子作为环成员的经取代的或未经取代的5-6元杂芳基。在实施方案中， R^5 为经取代的或未经取代的吡啶、噻唑、咪唑、吡唑或三唑。

[0181] 在式(II)的化合物的实施方案中， R^F 为H或甲基。在实施方案中， R^F 为H。

[0182] 在式(II)的实施方案中，取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^B$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；并且 R^C 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；其中所述烷基、卤代烷基和环烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代： $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^A R^B$ 。

[0183] 在式(II)的实施方案中，取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-CH_2N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 。

[0184] 在式(II)的实施方案中， R^5 被选自以下的取代基取代：甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-CH_2N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 。在实施方案中， R^5 被一个或多个选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 的取代基取代。

[0185] 在式(II)的实施方案中， R^1 被1、2或3个取代基取代。在式(II)的实施方案中， R^1 被1或2个取代基取代。在式(II)的实施方案中， R^1 是未经取代的。

[0186] 在式(II)的实施方案中， R^3 被1、2或3个取代基取代。在式(II)的实施方案中， R^5 被1或2个取代基取代。在式(II)的实施方案中， R^5 是未经取代的。

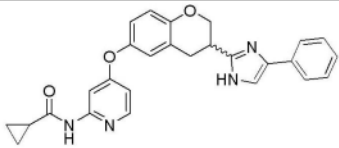
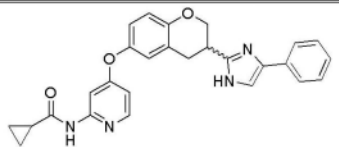
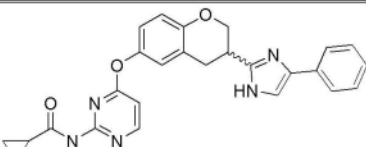
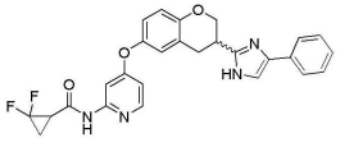
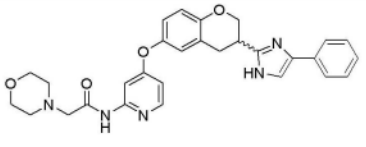
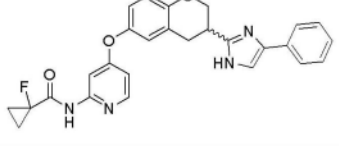
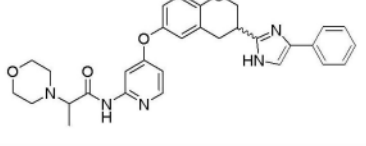
[0187] 在实施方案中，式(II)的实施方案中列出的任何取代基都可适用于式(I)、(I-A)，(I-B)或(III)的实施方案。

[0188] 在式(II)的实施方案中，所述化合物是外消旋体。在实施方案中，所述化合物是(R)立体异构体。在实施方案中，所述化合物是(S)立体异构体。

[0189] 在实施方案中，式(II)的化合物选自表B，或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0190] 表B

[0191]

编号	结构	编号	结构
45			
136		148	
137		149	
138		150	

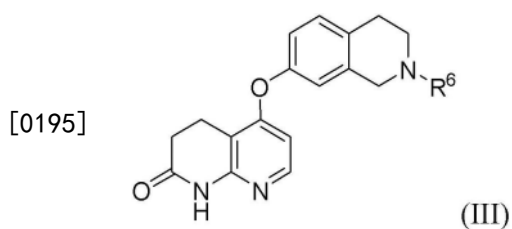
[0192]

编号	结构	编号	结构
139		151	
140		152	
141		153	
142		154	
143		155	
144		156	
145		157	

[0193]

编号	结构	编号	结构
146		158	
147			

[0194] 在实施方案中,本公开涉及式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体,



[0196] 其中: R^6 为 $-C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)NR^5CH_2R^5$ 、经取代的或未经取代的芳基、经取代的或未经取代的杂环基或者经取代的或未经取代的杂芳基;

[0197] R^5 为选自碳环基、芳基、杂环基或杂芳基的经取代的或未经取代的基团;并且

[0198] R^5 选自H或 C_{1-3} 烷基。

[0199] 在式(III)的化合物的实施方案中, R^6 为 $-C(O)NR^5R^5$ 或 $-C(O)NR^5CH_2R^5$ 。在实施方案中, R^6 为 $-C(O)NHR^5$ 或 $-C(O)NHCH_2R^5$ 。

[0200] 在式(III)的化合物的实施方案中, R^5 为经取代的或未经取代的芳基。在实施方案中, R^5 为经取代的或未经取代的苯基。

[0201] 在式(III)的化合物的实施方案中, R^6 为经取代的或未经取代的芳基或者经取代的或未经取代的杂芳基。在实施方案中,单环的经取代的芳基或单环的经取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 为双环的经取代的芳基或单环的经取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 为稠合双环的经取代的芳基或稠合双环的经取代的杂芳基。在实施方案中, R^6 为经取代的或未经取代的吡啶或者经取代的或未经取代的苯并咪唑。

[0202] 在式(III)的化合物的实施方案中, R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基,其中取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-CH_2N(C_{1-3}烷基)_2$ 、任选经取代的苯基、任选经取代的杂芳基。在式(III)的化合物的实施方案中, R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基,其中取代基选自任选经取代的苯基或任选经取代的5元或6元杂芳基。在实施方案中, R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基,其中取代基选自苯基或任选经取代的5元或6元N-杂芳基。在实施方案中, R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基,其中取代基选自苯基或任选经取代的5元N-杂芳基。在实施方案中, R^6 为经取代的芳基或经取代的杂芳基,其中取代基选自被一个或两个 C_{1-3} 烷基基团取代的苯基或吡啶。

[0203] 在式(III)的实施方案中,取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^B$ 、 $-SO_2R^C$ 、 $-SOR^C$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)C_{1-6}烷基$ 、芳基或杂芳基;其中 R^A 和 R^B 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;并且 R^C 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;其中所述烷基、卤代烷基、环烷基、芳基和杂芳基基团任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: C_{1-6} 烷基、 $-OR^A$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^C$ 或 $-NR^AR^B$ 。

[0204] 在式(II)的实施方案中,取代基选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $-CH_2N(C_{1-3}烷基)_2$ 、任选经取代的苯基、任选经取代的杂芳基。

[0205] 在式(III)的实施方案中, R^5 被1、2或3个取代基取代。在式(III)的实施方案中, R^5 被1或2个取代基取代。在式(III)的实施方案中, R^5 是未经取代的。

[0206] 在实施方案中, 式(III)的实施方案中列出的任何取代基都可适用于式(I)、(I-A), (I-B)或(II)的实施方案。

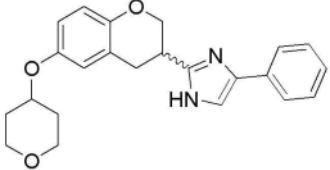
[0207] 在实施方案中, 式(III)的化合物选自表C, 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0208] 表C

编号	结构	编号	结构
46		49	
47		50	
48			
159		162	
160		163	
161			

[0211] 在实施方案中, 本公开涉及一种表D中的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0212] 表D

编 号	结 构
[0213] 51	

[0214] 在实施方案中,本公开的化合物的pERK A375(1hr) pIC₅₀在约4至约9的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK A375(1hr) pIC₅₀在约5至约8的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK A375(1hr) pIC₅₀值为约5.0、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8.0,包括其间的任何值。

[0215] 在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116二聚体(1hr) pIC₅₀在约4至约9的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116二聚体(1hr) pIC₅₀在约5至约8的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116二聚体(1hr) pIC₅₀为约5.0、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8.0,包括其间的任何值。

[0216] 在实施方案中,本公开的化合物的pERK A375单体/pERK HCT116二聚体比率在约0.01至约2.5的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK A375单体/pERK HCT116二聚体比率在约0.03至约2.0的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK单体/二聚体比率为约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9或约2.0,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的pERK A375单体/pERK HCT116二聚体比率为2或更小。使用以nM表示的效力计算pERK A375单体/pERK HCT116二聚体比率。

[0217] 在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116(2hr)绝对pIC₅₀在约6至约9的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116(2hr)绝对pIC₅₀在约6.5至约8的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116(2hr)绝对pIC₅₀为约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8.0,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的pERK HCT116(2hr)绝对pIC₅₀为约6.5或更大。

[0218] 在实施方案中,本公开的化合物的pERK WiDr(2hr)绝对pIC₅₀在约6至约9的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK WiDr(2hr)绝对pIC₅₀在约6.5至约8的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pERK WiDr(2hr)绝对pIC₅₀为约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8.0,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的pERK WiDr(2hr)绝对pIC₅₀为约6.5或更大。

[0219] 在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D HCT116在约6至约9的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D HCT116在约6.5至约8的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3DHCT116为约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8.0,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D HCT116为约6.5或更大。

[0220] 在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D WiDr在约6至约9的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D WiDr在约6.5至约8的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D WiDr为约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9或约8.0,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的pGI50 3D WiDr为约6.5或更大。

[0221] 在实施方案中,本公开的化合物的人肝微粒体(HLM)固有清除率(CL_{int}) 在约1 μ L/min/mg至约25 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的HLM CL_{int}在约1 μ L/min/mg至约20 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的HLM CL_{int}在约1 μ L/min/mg至约15 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的HLM CL_{int}在约1 μ L/min/mg至约10 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的HLM CL_{int}为约1 μ L/min/mg、约2 μ L/min/mg、约3 μ L/min/mg、约4 μ L/min/mg、约5 μ L/min/mg、约6 μ L/min/mg、约7 μ L/min/mg、约8 μ L/min/mg、约9 μ L/min/mg、约10 μ L/min/mg、约11 μ L/min/mg、约12 μ L/min/mg、约13 μ L/min/mg、约14 μ L/min/mg或约15 μ L/min/mg,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的HLM CL_{int}小于约15 μ L/min/mg。在实施方案中,本公开的化合物的HLM CL_{int}小于约20 μ L/min/mg。

[0222] 在实施方案中,本公开的化合物的小鼠肝微粒体(MLM)固有清除率(CL_{int}) 在约1 μ L/min/mg至约130 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}在约1 μ L/min/mg至约50 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}在约1 μ L/min/mg至约30 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}在约1 μ L/min/mg至约20 μ L/min/mg的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}为约1 μ L/min/mg、约2 μ L/min/mg、约3 μ L/min/mg、约4 μ L/min/mg、约5 μ L/min/mg、约6 μ L/min/mg、约7 μ L/min/mg、约8 μ L/min/mg、约9 μ L/min/mg、约10 μ L/min/mg、约11 μ L/min/mg、约12 μ L/min/mg、约13 μ L/min/mg、约14 μ L/min/mg、约15 μ L/min/mg、约16 μ L/min/mg、约17 μ L/min/mg、约18 μ L/min/mg、约19 μ L/min/mg或约20 μ L/min/mg,包括其间的任何值。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}小于约30 μ L/min/mg。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}小于约25 μ L/min/mg。在实施方案中,本公开的化合物的MLM CL_{int}小于约20 μ L/min/mg。

[0223] 在实施方案中,本公开的化合物的人血浆蛋白结合(hPPB) 游离百分比值在约0.01%至约15%的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的hPPB游离百分比值在约0.05%至约10%的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方

案中,本公开的化合物的hPPB游离百分比值在约0.1%至约8%的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的hPPB游离百分比值在约0.1%至约5%的范围内,包括其间的任何值和子范围。

[0224] 在实施方案中,本公开的化合物的小鼠血浆蛋白结合(mPPB)游离百分比值在约0.01%至约15%的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的mPPB游离百分比值在约0.05%至约10%的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的mPPB游离百分比值在约0.1%至约8%的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的mPPB游离百分比值在约0.1%至约5%的范围内,包括其间的任何值和子范围。

[0225] 在实施方案中,本公开的化合物的进食状态模拟肠液(FESSIF)溶解度在约10mg/L至约1000mg/L的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的FESSIF溶解度在约20mg/L至约750mg/L的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的FESSIF溶解度在约25mg/L至约600mg/L的范围内,包括其间的任何值和子范围。在实施方案中,本公开的化合物的FESSIF溶解度为约10mg/L或更大。在实施方案中,本公开的化合物的FESSIF溶解度为约20mg/L或更大。在实施方案中,本公开的化合物的FESSIF溶解度为约25mg/L或更大。在实施方案中,本公开的化合物的FESSIF溶解度为约30mg/L或更大。

[0226] 治疗用途

[0227] 本公开还涉及使用式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体治疗各种疾病和疾患的方法。在实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体可用于治疗与一种或多种Raf激酶的异常活性有关的疾病或疾患。在实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体可用于治疗可通过抑制一种或多种Raf激酶来治疗的疾病或疾患。RAF激酶抑制与许多与MAPK途径的异常活性相关的不同疾病的治疗有关。在实施方案中,所述疾患可通过抑制RAF激酶诸如B-RAF或C-RAF来治疗。

[0228] 本公开还涉及使用表A1-A3和B-D的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体治疗各种疾病和疾患的方法。在实施方案中,表A1-A3和B-D的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体可用于治疗与一种或多种Raf激酶的异常活性有关的疾病或疾患。在实施方案中,表A1-A3和B-D的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体可用于治疗可通过抑制一种或多种Raf激酶来治疗的疾病或疾患。RAF激酶抑制与许多与MAPK途径的异常活性相关的不同疾病的治疗有关。在实施方案中,所述疾患可通过抑制RAF激酶诸如B-RAF或C-RAF来治疗。

[0229] 在实施方案中,所述疾病或疾患是癌症。在实施方案中,所述疾病或疾患选自Barret腺癌;胆道癌;乳腺癌;宫颈癌;胆管癌;中枢神经系统肿瘤;原发性CNS肿瘤;胶质母细胞瘤、星形细胞瘤;多形性成胶质母细胞瘤;室管膜瘤;继发性CNS肿瘤(源自中枢神经系统外部的肿瘤转移至中枢神经系统);脑肿瘤;脑转移瘤;结直肠癌;大肠结肠癌;胃癌;头颈癌;头颈部鳞状细胞癌;急性淋巴母细胞白血病;急性髓细胞性白血病(AML);骨髓增生异常综合征;慢性髓细胞性白血病;霍奇金淋巴瘤;非霍奇金淋巴瘤;成巨核细胞白血病;多发性

骨髓瘤；红白血病；肝细胞癌；肺癌；小细胞肺癌；非小细胞肺癌；卵巢癌；子宫内膜癌；胰腺癌；垂体腺瘤；前列腺癌；肾癌；转移性黑色素瘤或甲状腺癌。

[0230] 在实施方案中，所述疾病或疾患是黑色素瘤、非小细胞癌、结直肠癌、卵巢癌、甲状腺癌、乳腺癌或胆管癌。在实施方案中，所述疾病或疾患是结直肠癌。在实施方案中，所述疾病或疾患是黑色素瘤。

[0231] 在实施方案中，所述疾病或疾患是包含BRAF^{V600E}突变的癌症。在实施方案中，所述疾病或疾患由BRAF^{V600E}调节。在实施方案中，所述疾病或疾患是BRAF^{V600E}黑色素瘤、BRAF^{V600E}结直肠癌、BRAF^{V600E}乳头状甲状腺癌、BRAF^{V600E}低级别浆液性卵巢癌、BRAF^{V600E}胶质瘤、BRAF^{V600E}肝胆癌、BRAF^{V600E}毛细胞白血病、BRAF^{V600E}非小细胞癌或BRAF^{V600E}毛细胞型星形细胞瘤。

[0232] 在实施方案中，所述疾病或疾患是心-面皮肤综合征和多囊性肾病。

[0233] 药物组合物

[0234] 本公开还涉及药物组合物，该药物组合物包含式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，以及药学上可接受的载体或赋形剂。本公开还涉及药物组合物，该药物组合物包含表A1-A3和B-D的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0235] 在实施方案中，该药物组合物可进一步包含附加的药物活性剂。该附加的药物活性剂可以是抗肿瘤剂。

[0236] 在实施方案中，该附加的药物活性剂是抗增殖/抗赘生物药物。在实施方案中，抗增殖/抗赘生物药物是烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、苯达莫司汀、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲)；抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂诸如氟嘧啶类如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、培美曲塞、胞嘧啶阿糖胞苷和羟基脲)；抗生素(例如蒽环类如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、更生霉素和光神霉素)；抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉烷类如TAXOL®(紫杉醇)和泰素帝和保罗样激酶(polokinese)抑制剂)；蛋白酶体抑制剂，例如卡非佐米和硼替佐米；干扰素疗法；或拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康、米托蒽醌和喜树碱)。

[0237] 在实施方案中，该附加的药物活性剂是细胞生长抑制剂。在实施方案中，细胞生长抑制剂是抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦)或5 α -还原酶抑制剂诸如非那雄胺。

[0238] 在实施方案中，该附加的药物活性剂是抗侵袭剂。在实施方案中，该抗侵袭剂是达沙替尼和博舒替尼(SKI-606)、金属蛋白酶抑制剂或尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或乙酰肝素酶的抗体。

[0239] 在实施方案中，该附加的药物活性剂是生长因子功能的抑制剂。在实施方案中，生长因子功能的抑制剂是生长因子抗体和生长因子受体抗体，例如抗erbB2抗体曲妥单抗[HerceptinTM]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗、酪氨酸激酶抑制剂，例如表

皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼、埃罗替尼和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;细胞凋亡蛋白调控剂的调节剂(例如Bcl-2抑制剂);血小板衍生生长因子家族的抑制剂,诸如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/RAF信号传导抑制剂如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼、替吡法尼和洛那法尼)、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体、激酶抑制剂;极光激酶抑制剂或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,诸如CDK2和/或CDK4抑制剂。

[0240] 在实施方案中,该附加的药物活性剂是抗血管生成剂。在实施方案中,该抗血管生成剂抑制血管内皮生长因子的作用,例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(AvastinTM);沙利度胺;来那度胺;以及例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如凡德他尼、瓦他拉尼、舒尼替尼、阿西替尼和帕唑帕尼。

[0241] 在实施方案中,该附加的药物活性剂是c在实施方案中,该细胞毒性剂是氟达拉滨(福达华(fludara))、克拉屈滨或喷司他丁(NipentTM)。

[0242] 在实施方案中,该附加的药物活性剂是类固醇。在实施方案中,该类固醇是皮质类固醇,包括糖皮质激素和盐皮质激素,例如阿氯米松、阿氯米松二丙酸酯、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、倍氯米松二丙酸酯、倍他米松、倍他米松二丙酸酯、倍他米松磷酸钠、倍他米松戊酸酯、布地奈德、氯倍他松、氯倍他松丁酸酯、氯倍他索丙酸酯、氯泼尼醇、可的松、醋酸可的松、可的伐唑、去氧皮质酮、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松异烟酸酯、二氟可龙、氟氯洛龙、氟甲松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)、氟轻松醋酸酯(fluocinonide)、氟考丁酯、氟可的松、氟可龙、氟可龙己酸酯、氟可龙新戊酸酯、氟米龙、氟泼尼定、醋酸氟泼尼定、氟氢缩松、氟替卡松、氟替卡松丙酸酯、哈西奈德、氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、氢化可的松醋丙酯、丁丙酸氢化可的松(hydrocortisone buteprate)、氢化可的松戊酸酯、艾可米松、醋丁艾可米松、甲泼尼龙、甲基泼尼松龙、莫米松帕拉米松、糠酸莫米松一水合物、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、替可的松、替可的松新戊酸酯、曲安西龙、醋酸曲安奈德(triamcinolone acetonide)、曲安西龙醇和它们各自的药学上可接受的衍生物。可使用类固醇的组合,例如本文所述的两种或更多种类固醇的组合。

[0243] 在实施方案中,附加的药物活性剂是靶向治疗剂。在实施方案中,靶向治疗剂是PI3Kd抑制剂,例如艾代拉里斯和哌立福辛。

[0244] 在实施方案中,附加的药物活性剂是免疫治疗剂。在实施方案中,免疫治疗剂是抗体治疗剂,诸如阿仑单抗、利妥昔单抗、替伊莫单抗(ibritumomab, Zevalin®)和奥法木单抗;干扰素,诸如干扰素 α ;白介素,诸如IL-2(阿地白介素);白介素抑制剂,例如IRAK4抑制剂;癌症疫苗,包括预防性和治疗性疫苗,诸如HPV疫苗,例如Gardasil、Cervarix、Oncophage和Sipuleucel-T(Provenge);Toll样受体调节剂,例如TLR-7或TLR-9激动剂;以及PD-1拮抗剂、PDL-1拮抗剂和IDO-1拮抗剂。

[0245] 在实施方案中,药物组合物可以与另一种疗法组合使用。在实施方案中,其他疗法是基因疗法,包括例如用于替代异常基因诸如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的方法。

[0246] 在实施方案中,其他疗法是免疫疗法方法,包括例如抗体疗法,诸如阿仑单抗、利妥昔单抗、替伊莫单抗(Zevalin®)和奥法木单抗;干扰素,诸如干扰素 α ;白介素,诸如IL-2(阿地白介素);白介素抑制剂,例如IRAK4抑制剂;癌症疫苗,包括预防性和治疗性疫苗,诸如HPV疫苗,例如Gardasil、Cervarix、Oncophage和Sipuleucel-T(Provenge);Toll样受体调节剂,例如TLR-7或TLR-9激动剂;以及PD-1拮抗剂、PDL-1拮抗剂和IDO-1拮抗剂。

[0247] 本发明的化合物可以单晶形式或以晶体形式的混合物存在,或者它们可以是无定形的。因此,旨在用于药物用途的本发明化合物可作为结晶或无定形产品施用。它们可例如通过诸如沉淀、结晶、冷冻干燥或喷雾干燥或蒸发干燥的方法作为固体塞、粉末或膜获得。微波或射频干燥可用于此目的。

[0248] 对于本发明的上文提到的化合物,施用的剂量当然将随所采用的化合物、施用模式、所需的治疗和所指示的病症而变化。例如,如果本发明的化合物经口施用,则本发明的化合物的日剂量可以在0.01微克/千克体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)至100毫克/千克体重(mg/kg)的范围内。

[0249] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以单独使用,但通常会以药物组合物的形式施用,在药物组合物中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体联合。用于选择和制备合适的药物制剂的常规方法描述于例如“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中。

[0250] 根据本发明的化合物的施用模式,用于施用本发明化合物的药物组合物将优选地包含0.05重量%-99重量%(重量百分比)的本发明化合物,更优选地0.05重量%-80重量%的本发明化合物,还更优选地0.10重量%-70重量%的本发明化合物,并且甚至更优选地0.10重量%-50重量%的本发明化合物,所有重量百分比均基于总组合物。

[0251] 药物组合物可例如以霜剂、凝胶、洗剂、溶液、混悬剂的形式表面地施用(例如施用于皮肤),或例如以片剂、胶囊、糖浆剂、粉剂或颗粒剂的形式通过经口施用全身施用;或者以用于注射(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注)的无菌溶液、混悬剂或乳剂的形式通过肠胃外施用;以栓剂的形式通过直肠施用;或以气雾剂的形式通过吸入施用。

[0252] 对于经口施用,可以将本发明的化合物与佐剂或载体,例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇;淀粉,例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉;纤维素衍生物;粘结剂,例如明胶或聚乙烯吡咯烷酮;和/或润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡等混合,并且然后压制成片剂。如果需要包衣片剂,则可将如上所述的那样制备的芯用浓缩的糖溶液包衣,该糖溶液可含有例如阿拉伯树胶、明胶、滑石和二氧化钛。替代地,可将片剂用溶解于易挥发有机溶剂中的合适聚合物包衣。

[0253] 对于软明胶胶囊的制备,可将本发明的化合物与例如植物油或聚乙二醇混合。硬明胶胶囊可含有使用上面针对片剂提到的赋形剂的化合物的颗粒。本发明化合物的液体或半固体制剂也可以填充到硬明胶胶囊中。用于经口施用的液体制剂可以是糖浆剂或混悬剂的形式,例如含有本发明化合物并且其余物质为糖以及乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物的溶液。任选地,此类液体制备物可含有着色剂、调味剂、甜味剂(诸如糖精)、防腐剂和/或作为增稠剂的羧甲基纤维素或本领域技术人员已知的其他赋形剂。

[0254] 对于静脉内(肠胃外)施用,本发明的化合物可作为无菌水性或油性溶液施用。

[0255] 药物组合物可被制备为脂质体和封装治疗剂。对于制备脂质体和封装治疗剂的各种方法:参见例如美国专利号3,932,657、4,311,712、4,743,449、4,452,747、4,830,858、4,921,757和5,013,556。已知的方法包括如美国专利号4,235,871中所述的反相蒸发方法。此外,U.S.4,744,989涵盖了用于改善治疗性化合物、药物和其他剂的效率或递送的脂质体的用途和制备方法。

[0256] 本发明的化合物可以被动或主动地装载到脂质体中。主动装载通常使用pH(离子)梯度或使用封装的金属离子来完成,例如pH梯度装载可根据美国专利号5,616,341、5,736,155、5,785,987和5,939,096中所述的方法进行。此外,使用金属离子的脂质体装载可根据美国专利号7,238,367和7,744,921中所述的方法进行。

[0257] 在脂质体膜中包含胆固醇已被证明能降低药物释放并且/或者增加静脉内施用后的稳定性(例如参见:美国专利号4,756,910、5,077,056和5,225,212)。低胆固醇脂质体膜持续带电脂质(cholesterol liposomal membranes continuing charged lipid)的纳入已被证明能提供低温稳定性并且增加静脉内施用后的循环(参见:美国专利号8,518,437)。

[0258] 药物组合物可包含纳米颗粒。纳米颗粒的形成已通过各种方法实现。纳米颗粒可通过在水混溶性溶剂中沉淀分子,然后干燥并粉碎沉淀物以形成纳米颗粒来制备。(美国专利号4,726,955)。制备用于药物制备物的纳米颗粒的类似技术包括湿法碾磨或研磨。其他方法包括将溶解于水混溶性溶液中的低浓度聚合物与水相混合以改变溶剂的局部电荷并且通过常规混合技术形成沉淀物。(美国专利号5,766,635)。其他方法包括将有机溶液中的共聚物与含有胶体保护剂或用于降低表面张力的表面活性剂的水相混合。将附加治疗剂掺入到纳米颗粒中以用于药物递送的其他方法要求在药物施用之前用脂质体或表面活性剂处理纳米颗粒(美国专利号6,117,454)。纳米颗粒也可通过快速纳米沉淀制备(美国专利号8,137,699)。

[0259] 美国专利号7,850,990涵盖了筛选剂的组合并将该组合封装在递送媒介物诸如脂质体或纳米颗粒中的方法。

[0260] 用于本发明化合物的治疗目的的剂量大小将自然地根据疾患的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途,根据众所周知的医学原理而变化。

[0261] 预期本发明化合物的剂量水平、给药频率和治疗持续时间根据患者的制剂和临床适应症、年龄和共病性医学疾患而不同。对于大多数临床适应症,用本发明化合物治疗的标准持续时间预期在一至七天之间变化。在复发性感染或与血液供应不良的组织或植入的材料(包括骨/关节、呼吸道、心内膜和牙组织)相关的感染的情况下,可能需要将治疗的持续时间延长超过七天。

[0262] 实施例

[0263] 现在对本公开进行一般性描述,通过参考以下实施例将更容易理解本公开,纳入所述实施例仅是为了举例说明本发明的某些方面和实施方案,并不旨在限制本发明。

[0264] 如本文所用,以下术语具有给定的含义:“Boc”是指叔丁氧羰基;“Cbz”是指羧基苄基;“dba”是指二苄基丙酮;“DCM”是指二氯甲烷;“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺;“DMA”是指二甲基乙酰胺;“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺;“DMSO”是指二甲亚砜;“dppf”是指1,1'-双(二苯基膦)二茂铁;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“EtOH”是指乙醇;“Et2O”是指二乙醚;“IPA”是指异丙醇;“LiHMDS”是指双(三甲基硅基)氨基锂;“mCPBA”是指间氯过氧苯甲酸;“MeCN”

是指乙腈;“MeOH”是指甲醇;“min”是指分钟;“NMR”是指核磁共振;“PhMe”是指甲苯;“pTsOH”是指对甲苯磺酸;“py”是指吡啶;“r.t”是指室温;“SCX”是指强阳离子交换;“T3P”是指丙基磷酸酐;“Tf₂O”是指三氟甲磺酸酐;“THF”是指四氢呋喃;“THP”是指2-四氢吡喃;“(UP)LC-MS”是指(超高效)液相色谱/质谱法。除非另外说明,否则溶剂、试剂和起始材料均购自商业供应商并且按收到时的原样使用。除非另有说明,否则所有反应均在室温下执行。使用Waters Acquity S0检测器2(ACQ-SQD2#LCA081)通过LC-MS UV执行化合物身份和纯度确认。二极管阵列检测器波长为254nm,并且MS为正和负电喷雾模式(m/z :150-800)。将2 μ L等分试样依次注入到保持在40℃的保护柱(0.2 μ m $\times$ 2mm过滤器)和UPLC柱(C18,50 $\times$ 2.1mm,<2 μ m)上。根据下面概述的梯度,用由A(含0.1% (V/v) 甲酸的水)和B(含0.1% (v/V) 甲酸的MeCN)组成的流动相体系以0.6mL/min的流速洗脱样品。保留时间RT以分钟报告。

[0265]	最终纯度		
	时间(min)	%A	%B
	0	95	5
	1.1	95	5
	6.1	5	95
	7	5	95

[0266]	7.5	95	5
	8	95	5
	短酸性		
	时间(min)	%A	%B
	0	95	5
	0.3	95	5
	2	5	95
	2.6	95	5
	3	95	5

[0267] NMR也用于表征最终化合物。NMR光谱在具有5mm BBF0探头的Bruker AVIII 400NanobaV上获得。任选地,测量二氧化硅薄层色谱(TLC)板上的化合物R_f值。

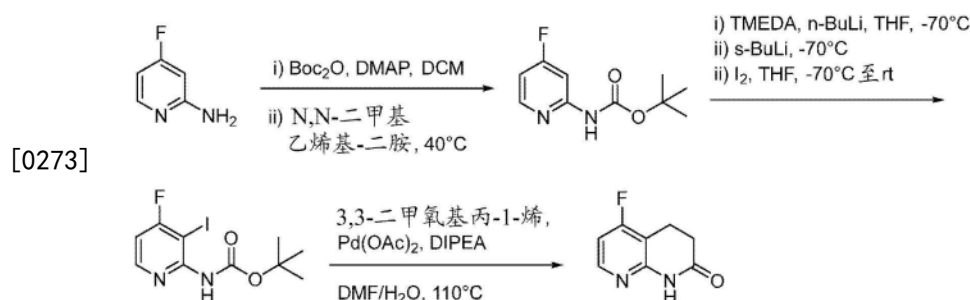
[0268] 通过硅胶快速柱色谱法或通过制备型LC-MS执行化合物纯化。使用具有Waters 2489UV/Vis检测器的正和负电喷雾模式(m/z :150-800)的Waters 3100质量检测器执行LC-MS纯化。在Xbridge™制备型C185 μ M OBD 19 $\times$ 100mm柱上,根据下面概述的梯度,用由A(含0.1% (V/v) 甲酸的水)和B(含0.1% (V/V) 甲酸的MeCN)组成的流动相体系以20mL/min的流速洗脱样品:

[0269]	时间(min)	%A	%B
	0	90	10
	1.5	90	10
	11.7	5	95
	13.7	5	95
	14	90	90
	15	90	90

[0270] 本文档中的化学名称是由OpenEye科学软件使用mol2nam-结构与名称转换生成的。起始材料购自商业来源或根据文献程序合成。

[0271] 常见中间体的合成

[0272] 实施例1. 5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮的合成



[0274] 步骤1-N-(4-氟-2-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯

[0275] 将2-氨基-4-氟吡啶(400g, 3.57mol)装入10L固定反应器容器中,然后在氮气气氛下溶解于DCM(4L)中。添加DMAP(43.6g, 357mmol)并将反应物冷却至10℃。经1.5小时将Boc₂O(934g, 4.2mol)作为在DCM(1L)中的溶液添加。将反应物在室温下搅拌2小时。然后将反应物用N,N-二甲基乙二胺(390mL, 3.57mmol)处理并加热至40℃过夜。将反应物冷却至室温,用DCM(2L)稀释并用水洗涤。用此外的DCM(2L)萃取水层,并且将有机物用水、盐水洗涤并经MgSO₄干燥。在溶剂的蒸发期间,固体析出,将其过滤,用石油醚洗涤从而得到呈奶油色固体产物的N-(4-氟-2-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(505g, 2.38mol, 67%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.64min, m/z 213.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.13(1H, d, J=1.7Hz), 8.26(1H, dd, J=9.4Hz, 5.7Hz), 7.60(1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 6.94(1H, ddd, J=8.2Hz, 5.7Hz, 2.4Hz), 1.47(9H, s)。

[0276] 步骤2-N-(4-氟-3-碘-2-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯

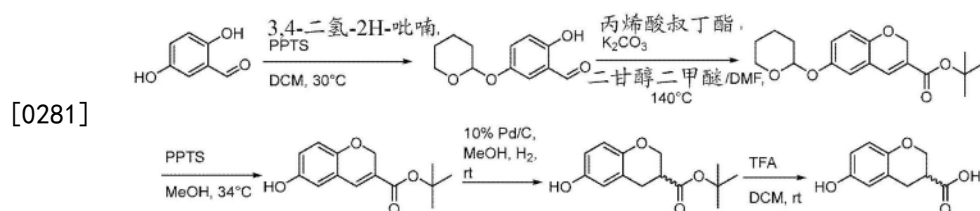
[0277] 将N-(4-氟-2-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(126g, 593.7mmol)和N,N,N,N-四甲基乙二胺(223mL, 1.48mol)溶解于无水THF(1.7L)中,然后在氮气气氛下冷却至-78℃。向该溶液中添加n-BuLi(2.5M在己烷中-285mL, 712.5mmol),然后再搅拌10分钟。然后添加sec-BuLi(1.2M在环己烷中-509mL, 712.5mmol),保持反应温度低于-70℃并且搅拌1小时。此后,经30分钟滴加在THF(300mL)中的碘(226g, 890.6mmol),并将温度保持低于-65℃。将反应物在-70℃下再搅拌10分钟,然后通过添加饱和NH₄Cl(400mL)水溶液并且然后再添加溶解于水(600mL)中的硫代硫酸钠(134.1g, 848.2mmol)来淬灭,这将温度升至-25℃。将反应物升温至室温,转移到5L分离器并用EtOAc(2x1.5L)萃取,然后用盐水(500mL)洗涤。用MgSO₄干燥有机相,并真空去除溶剂。将残余物溶解于DCM(500mL)中并且使该残余物通过2Kg硅胶垫,用DCM(10x1L)洗涤该硅胶垫,然后使用梯度为10%-100%的在石油醚中的EtOAc(1L, 每次增加10%)作为洗脱剂从柱中洗脱产物,即呈白色固体的N-(4-氟-3-碘-2-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(154.6g, 457.1mmol, 77%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.60min, m/z 339.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 9.47(1H, s), 8.33(1H, dd, J=8.7Hz, 5.5Hz), 7.19(1H, dd, J=7.3Hz, 5.5Hz), 1.46(9H, s)。

[0278] 步骤3-5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0279] 将N-(4-氟-3-碘-2-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(263.3g, 778.72mmol)和3,3-二甲氧基丙-1-烯(120mL, 1.01mol)和DIPEA(285mL, 1.64mol)溶解于DMF(2.2L)和水(440mL)中,并

在氮气气氛下脱气20分钟。向该混合物中添加乙酸铯(II) (17.5g, 77.9mmol), 将反应物脱气15分钟, 然后加热至110℃保持18小时。将反应物冷却至室温并通过硅藻土过滤。减压去除溶剂, 将残余物溶解于水中并用2N HCl溶液酸化至pH为约1-2。然后将其用固体NaHCO₃溶液碱化至pH为约9, 随后用DCM (2x2L) 萃取。将有机相合并, 用水、盐水洗涤并经MgSO₄干燥。将EtOAc (2L) 添加到溶液中, 并使有机物通过二氧化硅塞, 用40%在DCM中的EtOAc洗脱。合并含有产物的级分并真空去除溶剂从而得到固体, 将该固体在冷Et₂O (300mL) 中浆化并过滤。将该固体用Et₂O洗涤, 然后用石油醚洗涤, 抽干从而得到呈浅黄色固体的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 (5.7mg, 343.1mmol, 44%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.04min, m/z 167.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.69 (1H, s), 8.29-7.90 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=8.8Hz, 5.7Hz, 1H), 2.88 (2H, dd, J=8.3Hz, 7.1Hz), 2.57-2.47 (2H, m)。

[0280] 实施例2. 6-羟基色满-3-甲酸的合成



[0282] 步骤1-2-羟基-5-四氢吡喃-2-基氧基-苯甲醛

[0283] 经10分钟向2,5-二羟基苯甲醛 (400g, 2.90mol) 和吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (36.4g, 144.8mmol) 在DCM (7.5L) 中的溶液中滴加3,4-二氢-2H-吡喃 (396.3mL, 4.34mol), 并将反应物在30℃下搅拌过夜。将反应物用水 (1.5L) 洗涤, 将有机层分离并通过1.5Kg二氧化硅垫, 将该二氧化硅垫用DCM (2.5L)、25%的在石油醚中的EtOAc (2.5L) 以及最后50%的在石油醚中的EtOAc (2.5L) 洗涤。合并含有产物的级分并真空去除溶剂。将残余物用石油醚 (1.75L) 缓慢稀释并冷却至10℃从而得到稠浆料。将产物过滤, 用石油醚 (2x150mL) 洗涤并干燥从而得到呈黄色固体的2-羟基-5-四氢吡喃-2-基氧基-苯甲醛 (570.7g, 2.57mol, 89%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.64min, m/z 223.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.35 (1H, s), 10.23 (1H, s), 7.32-7.19 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.9Hz), 5.36 (1H, t, J=3.3Hz), 3.77 (1H, ddd, J=11.2Hz, 8.8Hz, 3.6Hz), 3.59-3.49 (1H, m), 1.94-1.45 (6H, m)。

[0284] 步骤2-6-四氢吡喃-2-基氧基-2H-色烯-3-甲酸叔丁酯

[0285] 将2-羟基-5-四氢吡喃-2-基氧基-苯甲醛 (107g, 481.5mmol) 溶解于二甘醇二甲醚 (750mL) 中并添加K₂CO₃ (133g, 962.9mmol)。然后将反应物加热至140℃, 并在约110℃下经10分钟添加在DMF (75mL) 中的丙烯酸叔丁酯 (155mL, 1059.2mmol); 将反应物在140℃下再搅拌5小时。将反应物冷却至室温过夜, 过滤并真空去除溶剂。将反应物悬浮于EtOAc (2.5L) 和水 (2.5L) 中, 并分离各相。用EtOAc (2.5L) 萃取水相, 用盐水 (50%) 洗涤合并的有机层, 并真空去除溶剂。将粗产物溶解于DCM中, 加载到2Kg硅胶垫上, 将该硅胶垫用梯度为10%-25%的在石油醚中的EtOAc冲洗从而得到呈黄色固体的6-四氢吡喃-2-基氧基-2H-色烯-3-甲酸叔丁酯 (122.5g, 368.5mmol, 77%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.18min, m/z nd. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 7.38 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=2.9Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.8, 0.7Hz), 5.35 (1H, t, J=3.3Hz), 4.82 (2H, d, J=1.4Hz), 3.78 (1H, ddd, J=11.8, 8.6, 3.6Hz), 3.58-3.49 (1H, m), 1.92-1.66 (3H, m), 1.66-1.52 (3H, m),

1.49(s,9H)。

[0286] 步骤3-6-羟基-2H-色烯-3-甲酸叔丁酯

[0287] 在室温下将6-四氢吡喃-2-基氧基-2H-色烯-3-甲酸叔丁酯(110.4g,332.1mmol)悬浮于MeOH(1.2L)中,并添加吡啶鎓对甲苯磺酸盐(8.35g,33.2mmol)。将反应物升温至34℃保持3小时。真空去除溶剂,将粗产物溶解于EtOAc(1L)中并用水(750mL)洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压去除溶剂从而得到黄色固体。将该固体悬浮于石油醚中,并真空去除溶剂从而得到呈黄色固体的6-羟基-2H-色烯-3-甲酸叔丁酯(82g,330.3mmol,99%收率)。UPLC-MS(ES⁻,短酸性):1.71min,m/z 247.2[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:9.17(1H,s),7.33(1H,s),6.76-6.64(3H,m),4.77(2H,d,J=1.4Hz),1.49(9H,s)。

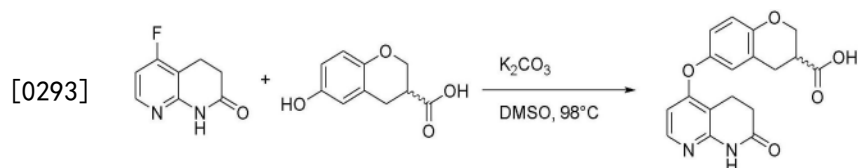
[0288] 步骤4-6-羟基色满-3-甲酸叔丁酯

[0289] 在室温下,将6-羟基-2H-色烯-3-甲酸叔丁酯(177.3g,714.1mmol)悬浮于MeOH(2.5L)中,并添加50%润湿的10重量%负载于碳粉上的钯(15.2g,142.8mmol)。为反应物装配H₂气球,添加额外的H₂并对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物置于H₂气氛下搅拌5小时。将粗产物经硅藻土过滤,用MeOH洗涤并将滤液真空浓缩从而得到呈浅奶油色固体的6-羟基色满-3-甲酸叔丁酯(171g,683.2mmol,96%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.64min,m/znd。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:8.81(1H,s),6.60-6.52(1H,m),6.47(2H,d,J=7.7Hz),4.19(1H,dd,J=10.6Hz,3.0Hz),3.96(1H,dd,J=10.6Hz,7.4Hz),2.96-2.73(3H,m),1.40(9H,s)。

[0290] 步骤5-6-羟基色满-3-甲酸

[0291] 将6-羟基色满-3-甲酸叔丁酯(23g,91.9mmol)溶解于DCM(250mL)中,并且添加TFA(48.3mL,630.35mmol)并将反应物在室温下搅拌过夜。将溶剂真空去除并与甲苯(100mL)共沸;将残余物用Et₂O浆化并过滤从而得到呈粉红色固体的6-羟基色满-3-甲酸(16.8g,86.5mmol,94%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.08min,m/z 194.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:12.60(1H,s),8.81(1H,s),6.60-6.53(1H,m),6.52-6.45(2H,m),4.22(1H,dd,J=10.7Hz,3.0Hz),4.06-3.96(1H,m),2.97-2.77(3H,m)。

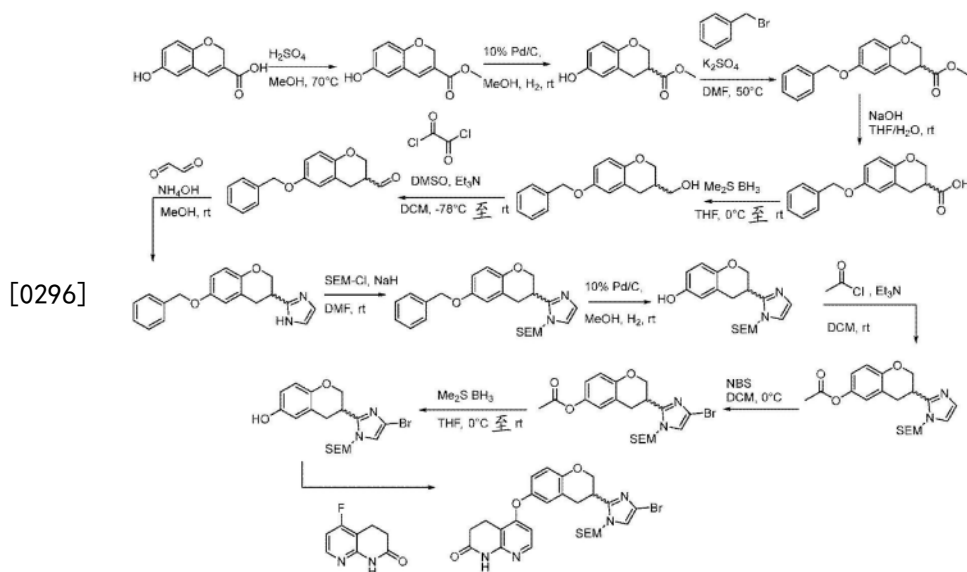
[0292] 实施例3. 6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸的合成



[0294] 将6-羟基色满-3-甲酸(45.3g,233.3mmol)、5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(38.8g,233.3mmol)悬浮于DMSO(230mL)中,并分批添加K₂CO₃(119.7g,865.8mmol)。将反应物加热至98℃保持48h。然后将其冷却至60℃,用水(2L)稀释并用EtOAc(750mL)萃取。将水层分离并缓慢添加到柠檬酸(179.3g,933.2mmol)在水(400mL)中的溶液中以得到奶油色固体,将该固体过滤,用水/丙酮(1:1)和Et₂O洗涤并干燥从而得到呈奶油色固体的6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸(74.7g,219.5mmol,94%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.26min,m/z 341.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:12.69(1H,s),10.46(1H,s),7.95(1H,d,J=5.8Hz),6.97(1H,d,J=2.8Hz),6.89(1H,dd,J=8.8Hz,2.8Hz),6.84(1H,t,J=8.8Hz),6.24(1H,d,J=5.8Hz),4.33(1H,dd,J=10.9Hz,3.1Hz),

4.20-4.10 (1H, m), 3.06-2.95 (3H, m), 2.92 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$), 2.59-2.51 (2H, m)。

[0295] 实施例4. 3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇和5-[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮的合成



[0297] 步骤1-6-羟基-2H-色烯-3-甲酸甲酯

[0298] 向在MeOH (200mL) 中的6-羟基-2H-色烯-3-甲酸 (16g, 83.3mmol) 中添加硫酸 (0.44mL, 8.33mmol), 并将反应物加热至70℃, 直到完成。真空去除溶剂, 并且将残余物溶解于DCM中并用水洗涤。将有机层分离并通过100g硅胶垫, 用DCM (500mL) 洗脱, 然后用50%的在石油醚中的EtOAc (2x500mL) 洗脱。将所获得的固体用石油醚浆化, 过滤并干燥从而得到呈黄色固体的6-羟基-2H-色烯-3-甲酸甲酯 (14.1g, 68.4mmol, 82% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.38min, m/z 207.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 9.19 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.79-6.65 (2H, m), 6.70 (1H, s), 4.82 (2H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 3.75 (3H, s)。

[0299] 步骤2-6-羟基色满-3-甲酸甲酯

[0300] 在室温下, 将6-羟基-2H-色烯-3-甲酸甲酯 (53.3g, 258.3mmol) 悬浮于MeOH (600mL) 中, 并在氮气气氛下添加50%润湿的10重量%负载于碳粉的钯 (2.75g, 25.8mmol)。为反应物装配H₂气球, 添加额外的H₂并对反应物进行3次真空/H₂循环, 然后将反应物置于H₂气氛下搅拌3小时。将粗产物经硅藻土过滤, 用MeOH洗涤并真空去除溶剂从而得到呈奶油色固体的6-羟基色满-3-甲酸甲酯 (50.1g, 233.9mmol, 91% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.27min, m/z 209.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 8.83 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=8.1, 1.0\text{Hz}$), 6.48 (2H, dd, $J=9.7\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=10.7\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 3.64 (3H, s), 3.10-2.98 (1H, m), 2.89 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$)。

[0301] 步骤3-6-苄氧基色满-3-甲酸甲酯

[0302] 将苄基溴 (2.85mL, 23.97mmol) 缓慢添加到在室温下在氮气气氛下的搅拌的6-羟基色满-3-甲酸甲酯 (4.16g, 19.98mmol)、K₂CO₃ (8.28g, 59.93mmol) 和DMF (100mL) 的混合物中。将反应物加热至50℃并搅拌1.5小时, 此后将其冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物在水 (300mL) 和DCM (300mL) 之间分配。分离有机层, 并用DCM (300mL) 萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的在石

油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色油状物的6-苄氧基色满-3-甲酸甲酯(5.9g, 19.78mmol, 99%收率), 其在静置时固化成白色固体。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.92min, m/z 299.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.46-7.32 (5H, m), 6.79-6.77 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=7.2Hz), 5.02 (2H, s), 4.44-4.39 (1H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.14-2.97 (3H, m)。

[0303] 步骤4-6-苄氧基色满-3-甲酸

[0304] 在室温下, 将6-苄氧基色满-3-甲酸甲酯(5.9g, 19.78mmol)在NaOH水溶液(100mL, 100mmol)和THF(100mL)的溶液中搅拌18小时。真空去除有机溶剂, 并将所得混合物搅拌, 在冰中冷却, 随后使用浓HCl酸化至约pH 5。将所得固体滤出并干燥从而得到呈白色固体的6-苄氧基色满-3-甲酸(5.1g, 17.94mmol, 91%收率)。UPLC-MS (ES-, 短酸性): 1.71min, m/z 283.2 [M-H]⁻. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 12.64 (1H, br s), 7.46-7.37 (4H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=2.8Hz), 6.74 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 6.67 (1H, d, J=9.2Hz), 5.02 (2H, s), 4.27-4.22 (1H, m), 4.09-4.04 (1H, m), 2.99-2.91 (3H, m)。

[0305] 步骤5-(6-苄氧基色满-3-基)甲醇

[0306] 将硼烷二甲硫醚(13.45mL, 26.91mmol)添加到在0℃下在氮气气氛下搅拌的6-苄氧基色满-3-甲酸(5.1g, 17.94mmol)和THF(200mL)的溶液中, 并在室温下搅拌3小时。将反应物冷却至0℃, 并小心地用水(500mL)淬灭。将其用EtOAc(2x500mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的6-苄氧基色满-3-基甲醇(4.5g, 16.65mmol, 93%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.69min, m/z 271.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.46-7.31 (5H, m), 6.78-6.75 (2H, m), 6.72-6.69 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.27 (1H, ddd, J=10.8Hz, 2.8Hz, 1.2Hz), 3.99 (1H, dd, J=10.8Hz, 2.8Hz), 3.77-3.65 (2H, m), 2.92-2.85 (1H, m), 2.59 (1H, dd, J=16.8Hz, 7.6Hz), 2.33-2.23 (1H, m)。未观察到可交换质子。

[0307] 步骤6-6-苄氧基色满-3-甲醛

[0308] 将DMSO(1.77mL, 24.97mmol)在DCM(200mL)中的溶液在氮气气氛下在-78℃下搅拌。然后添加草酰氯(2.11mL, 24.97mmol)并搅拌20分钟; 然后滴加(6-苄氧基色满-3-基)甲醇在DCM(50mL)中的溶液, 同时保持温度低于-70℃。添加完成后, 将反应物搅拌30分钟, 并滴加三乙胺(5.8mL, 41.62mmol)。将反应物在-78℃下搅拌20分钟, 此后让其升温至室温。用水(200mL)稀释反应物, 并且将有机层分离, 通过相分离器, 并且真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的6-苄氧基色满-3-甲醛(4.4g, 16.4mmol, 99%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.82min, m/z 268.2 [M]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.86 (1H, s), 7.47-7.32 (5H, m), 6.81-6.74 (3H, m), 5.02 (2H, s), 4.42-4.32 (2H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 3.04-2.93 (2H, m)。

[0309] 步骤7-2-(6-苄氧基色满-3-基)-1H-咪唑

[0310] 将氢氧化铵(25mL, 750mmol)添加到在室温下搅拌的6-苄氧基色满-3-甲醛(3.9g, 14.54mmol)、乙二醛(9.96mL, 87.21mmol)和MeOH(25mL)的溶液中。1小时后, 将反应物用水(200mL)稀释并用DCM(2x200mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂从而得到呈黄色固体的2-(6-苄氧基色满-3-基)-1H-咪唑(2.4g, 7.83mmol, 54%收率)。

UPLC-MS (ES+, 短酸性), 1.28min, m/z 307.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 7.46-7.30 (6H, m), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 6.83-6.80 (1H, d), 6.79-6.75 (1H, d), 6.71 (1H, d, J=8.8Hz), 5.03 (2H, s), 4.40-4.35 (1H, m), 3.97 (1H, t, J=10.0Hz), 3.31-3.26 (1H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 3.05-2.97 (1H, m)。未观察到可交换质子。

[0311] 步骤8-2-[2-(6-苄氧基色满-3-基)咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

[0312] 将氢化钠(60%分散于矿物油中-895.6mg, 22.39mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的2-(6-苄氧基色满-3-基)-1H-咪唑(3.43g, 11.2mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。20分钟后, 添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.97mL, 16.79mmol)。让反应物搅拌1小时, 然后将反应物用水(1mL)淬灭, 并真空去除溶剂。将残余物在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。分离有机层, 并用DCM(20mL)萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-5%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的2-[[2-(6-苄氧基色满-3-基)咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(4.3g, 9.85mmol, 88%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.67min, m/z 437.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.45-7.29 (5H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.99-6.97 (1H, m), 6.80-6.78 (2H, m), 6.73-6.71 (1H, m), 5.31-5.28 (2H, m), 5.01 (2H, s), 4.44-4.38 (1H, m), 4.12 (1H, t, J=10.4Hz), 3.55-3.50 (2H, m), 3.48-3.33 (2H, m), 2.99-2.92 (1H, m), 0.96-0.87 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

[0313] 步骤9-3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇

[0314] 在室温下, 将干燥的10重量%负载于碳粉的钨(400mg)添加到搅拌的2-[[2-(6-苄氧基色满-3-基)咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(4.3g, 9.85mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环, 然后将反应物在H₂气氛下搅拌2小时。将粗产物经硅藻土过滤, 用MeOH洗涤并将滤液真空浓缩从而得到呈黄色固体的3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(3.32g, 9.58mmol, 97%收率)。该化合物未经进一步纯化直接用于下一步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.36min, m/z 347.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.98 (1H, d, J=1.6Hz), 6.99 (1H, d, J=1.6Hz), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 6.63 (1H, dd, J=8.8Hz, 3.2Hz), 6.56 (1H, d, J=3.2Hz), 5.32 (1H, d, J=10.8Hz), 5.28 (1H, d, J=10.8Hz), 4.33 (1H, ddd, J=10.8Hz, 3.2Hz, 2.4Hz), 4.10 (1H, t, J=10.4Hz), 3.55-3.50 (3H, m), 3.33-3.24 (1H, m), 2.94-2.87 (1H, m), 0.91-0.95 (2H, m), 0.10 (9H, s)。未观察到可交换质子。

[0315] 步骤10-[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]乙酸酯

[0316] 将乙酰氯(0.94mL, 13.29mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的2-(1-苄基咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(3.07g, 8.86mmol)、Et₃N(1.85mL, 13.29mmol)和DCM(100mL)的溶液中。将反应物搅拌30分钟, 然后添加水(100mL)。用DCM(2x100mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]乙酸酯(2.93g, 7.53mmol, 85%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.48min, m/z 389.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.07-6.99 (2H, m), 6.88-6.81 (3H, m), 5.33-5.27 (2H, m), 4.46-4.41 (1H, m), 4.25-4.18 (1H, m), 3.57-3.50 (2H, m), 3.48-3.38 (2H, m), 3.03-2.95 (1H, m), 2.25 (3H, s), 0.96-0.89 (2H,

m), 0.00 (9H, s)。

[0317] 步骤11-[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]乙酸酯

[0318] 将N-溴代琥珀酰亚胺 (0.46g, 2.57mmol) 添加到在0℃下在氮气气氛下搅拌的[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]乙酸酯 (1g, 2.57mmol) 和DCM (100mL) 的溶液中。将反应物搅拌30分钟, 然后用水 (100mL) 稀释。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]乙酸酯 (684mg, 1.46mmol, 57% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.07min, m/z 467.2, 469.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.98 (1H, s), 6.85-6.80 (3H, m), 5.33 (2H, s), 4.46-4.41 (1H, m), 4.15-4.07 (2H, m), 3.62-3.56 (1H, m), 3.51-3.41 (1H, m), 3.38-3.30 (1H, m), 3.00-2.94 (1H, m), 2.27 (3H, s), 0.96-0.89 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

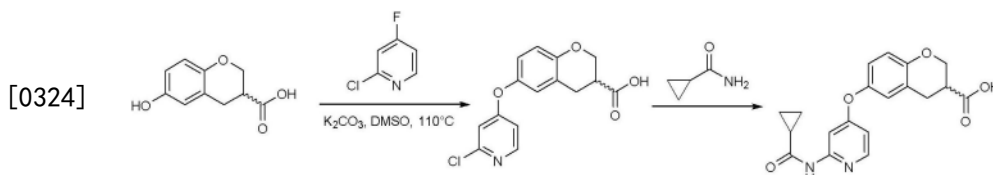
[0319] 步骤12-3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇

[0320] 在室温下, 将[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]乙酸酯 (800mg, 1.71mmol) 在1M NaOH水溶液 (10mL, 10mmol) 和THF (10mL) 的混合物中搅拌。30分钟后, 使用1M HCl水溶液将反应物调节至约pH 5, 然后将它用水 (50ml) 稀释并用DCM (2x50ml) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂从而得到呈黄色油状物的3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇 (728mg, 1.71mmol, 100% 收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.87min, m/z 425.1, 427.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 6.99 (1H, s), 6.75-6.73 (1H, m), 6.64-6.60 (1H, m), 6.58-6.56 (1H, m), 5.34 (2H, s), 4.80-4.71 (1H, m), 4.42-4.36 (1H, m), 4.06 (1H, t, J=10.4Hz), 3.61-3.57 (2H, m), 3.51-3.40 (1H, m), 3.37-3.28 (1H, m), 2.95-2.88 (1H, m), 0.96-0.89 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

[0321] 步骤13-5-[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0322] 将3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇 (2g, 4.7mmol)、5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 (781.2mg, 4.7mmol)、K₂CO₃ (2.6g, 18.81mmol) 和DMSO (5mL) 合并, 并在110℃下在氮气气氛下搅拌1小时。将反应物冷却至室温并倒入到水 (100mL) 和柠檬酸一水合物 (3.95g, 18.81mmol) 的溶液中。用DCM (2x100mL) 萃取所得混合物, 并且将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的5-[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 (230mg, 0.40mmol, 9% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性), 1.96min, m/z 571.2, 573.2 [M+H]⁺。

[0323] 实施例5. 6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-甲酸和6-[[2-(环丙烷羰基氨基)]-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸的合成



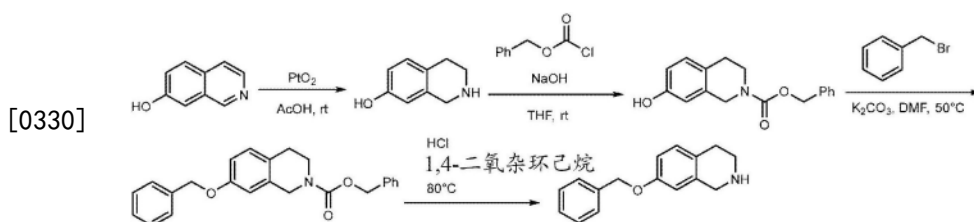
[0325] 步骤1-6-[(2-氯_4-吡啶基)氧基]色满-3-甲酸

[0326] 在氮气气氛下,将6-羟基色满-3-甲酸盐(1.4g,6.07mmol)、2-氯-4-氟吡啶(550g,6.09mmol)和 K_2CO_3 (3.36g,24.28mmol)在DMSO(7.6mL)中的溶液加热至110°C保持1.5小时。将反应混合物冷却至室温并倒入到柠檬酸(4.67g,24.28mmol)在水(100mL)中的溶液中。将所得沉淀过滤,用水洗涤并干燥从而得到呈棕色固体的6-[(2-氯_4-吡啶基)氧基]色满-3-甲酸(1.74g,5.69mmol,94%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.55min,m/z 306.1[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ /ppm:12.69(1H,br s),8.27(1H,d,J=5.7Hz),7.04(1H,d,J=2.9Hz),6.97-6.89(3H,m),6.86(1H,d,J=8.8Hz),4.34(1H,dd,J=10.9,3.2Hz),4.19-4.13(1H,m),3.05-2.95(3H,m)。

[0327] 步骤2-6-[[2-(环丙烷羰基氨基)_4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸

[0328] 在氮气气氛下,向6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-甲酸(500.mg,1.64mmol)、环丙烷甲酰胺(278.4mg,3.27mmol)和 Cs_2CO_3 (1.07g,3.27mmol)在1,4-二氧杂环己烷(16mL)中的溶液中添加(+/-)-BINAP(203.7mg,0.33mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(149.7mg,0.16mmol)。将混合物在100°C下加热20小时。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤并用甲醇洗涤。减压去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-20%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化。合并含有产物的级分,真空去除溶剂,将残余物悬浮于DCM中并过滤。将沉淀用DCM洗涤并干燥从而得到呈灰白色固体的6-[[2-(环丙烷羰基氨基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(272.3mg,0.77mmol,47%收率)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.23min,m/z 355.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ /ppm:12.69(1H,br s),10.81(1H,s),8.15(1H,d,J=5.7Hz),7.63(1H,d,J=2.4Hz),6.97(1H,d,J=2.7Hz),6.88(1H,dd,J=8.8Hz,2.7Hz),6.83(1H,d,J=8.8Hz),6.59(1H,dd,J=5.7Hz,2.4Hz),4.34(1H,dd,J=10.7Hz,2.8Hz),4.14(1H,dd,J=10.7Hz,6.7Hz),3.04-2.92(3H,m),1.97(1H,quint,J=6.2Hz),0.77(4H,d,J=6.2Hz)。

[0329] 实施例6. 7-苄氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的合成



[0331] 步骤1-乙酸;1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇

[0332] 将氧化铂(IV)(Adam催化剂)(500mg,2.2mmol)添加到在室温下的在乙酸(20mL)中的7-羟基异喹啉(5.g,34.45mmol)中。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌18小时。将粗产物经硅藻土过滤,并将滤液真空浓缩。将残余物在丙酮/石油醚混合物(1:2,15mL)中搅拌1小时,使固体析出,将该固体滤出并真空干燥从而得到呈浅黄色固体的乙酸;1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(6.53g,31.2mmol,91%收

率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 0.36min, m/z 150.2 [M+H]⁺。

[0333] 步骤2-7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯

[0334] 将氯甲酸苄酯(2.05mL, 14.34mmol)添加到在室温下搅拌的THF(15mL), 乙酸; 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(2.5g, 11.95mmol)和NaOH(35.84mL, 35.84mmol)的溶液中。将反应物搅拌1小时, 然后用水(200mL)和EtOAc(200mL)稀释。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(3.3g, 11.65mmol, 97%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.65min, m/z 284.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.40-7.29 (5H, m), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 6.70-6.54 (2H, m), 5.18 (2H, s), 4.61-4.56 (2H, m), 3.75-3.66 (2H, m), 2.81-2.73 (2H, m)。未观察到可交换质子。

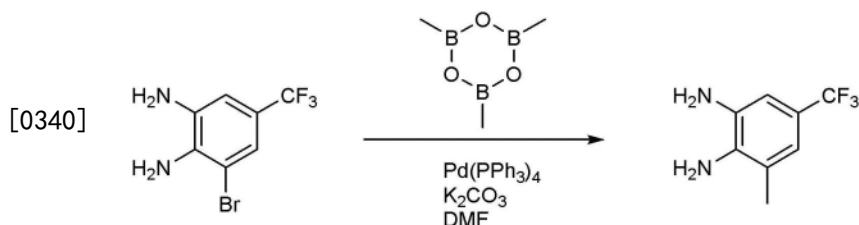
[0335] 步骤3-7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯

[0336] 将7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(569mg, 1.45mmol)溶解于DMF(8mL)中, 随后添加苄基溴(0.21mL, 1.74mmol)和K₂CO₃(600mg, 4.34mmol)。将反应物在50℃下搅拌1.5小时, 然后在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂。添加水, 随后用EtOAc(2x)萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤(2x), 经Na₂SO₄干燥, 并真空去除溶剂。将粗产物通过柱色谱法使用梯度为0-25%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色油状物的7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(428mg, 1.15mmol, 79%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.12min, m/z 374.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.50-7.28 (10H, m), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.72 (1H, br d, J=12.0Hz), 5.18 (2H, s), 5.04 (2H, s), 4.61 (2H, s), 3.71 (2H, br s), 2.78 (2H, br s)。

[0337] 步骤4-7-苄氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐

[0338] 向7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(196mg, 0.52mmol)中添加HCl(4N在1,4-二氧杂环己烷中, 6mL, 24mmol), 并将反应物加热至80℃保持72小时。减压去除溶剂从而得到呈奶油色固体的7-苄氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(144.7mg, 0.52mmol, 100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.27min, m/z 240.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 9.18 (1H, br s), 7.52-7.37 (4H, m), 7.36-7.27 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.4Hz), 6.96-6.89 (2H, m), 5.10 (2H, s), 4.21 (2H, br s), 3.35-3.28 (2H, t, (在水下方)), 2.92 (2H, t, J=6.0Hz)。

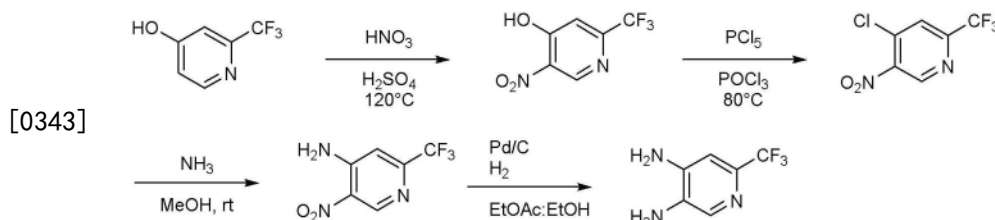
[0339] 实施例7. 3-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺的合成



[0341] 将3-溴-4,5-二氨基三氟甲苯(500mg, 1.96mmol)、K₂CO₃(542mg, 3.92mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(227mg, 0.20mmol)在N₂下混合, 随后添加2,4,6-三甲基环三硼氧烷(0.27mL, 1.96mmol)。将反应物在110℃下搅拌72小时, 此后添加第二份2,4,6-三甲基环三硼氧烷(0.14mL, 0.98mmol)、K₂CO₃(271mg, 1.96mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(113mg, 0.10mmol)。将

反应物在110℃下搅拌过夜,此后添加水(20mL),随后用EtOAc (2x) 萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将粗产物通过柱色谱法使用梯度为0-5%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈棕色油状物的3-甲基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(82mg,0.43mmol,22%收率)。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.37min,m/z 191.1[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:6.70-6.67 (1H,m),6.63-6.59 (1H,m),4.81 (2H,s),4.79 (2H,s),2.07 (3H,s)。

[0342] 实施例8. 6-(三氟甲基)吡啶-3,4-二胺的合成



[0344] 步骤1-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶-4-醇

[0345] 经15分钟向0℃下的2-(三氟甲基)吡啶-4-醇(1000mg,6.13mmol)在硫酸(2.46mL,46.15mmol)中的冷却溶液中滴加90%发烟硝酸(6.12mL,144.04mmol),此后将反应物加热至120℃过夜。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中。通过添加32%NaOH水溶液使混合物达到中性pH,并将该混合物用EtOAc (3x) 和n-BuOH萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂从而得到呈黄色固体的5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶-4-醇(1.27g,6.10mmol,100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于接下来的步骤。UPLC-MS (ES-,短酸性):1.17min,m/z 207.1[M-H]⁻。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:9.00 (1H,s),7.30 (1H,s)。

[0346] 步骤2-4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶

[0347] 将5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶-4-醇(1.28g,6.13mmol)、五氯化磷(1.91g,9.19mmol)和三氯氧磷(0.86mL,9.19mmol)在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用DCM稀释,并用水、饱和Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将化合物再溶解于DCM中并倒入冰水中,随后添加1M NaOH水溶液。将有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压去除溶剂从而得到呈黄色油状物的4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(804mg,3.55mmol,58%收率)。UPLC-MS (ES-,短酸性):1.68min,m/z nd。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:9.43 (1H,s),8.58 (1H,s)。

[0348] 步骤3-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺

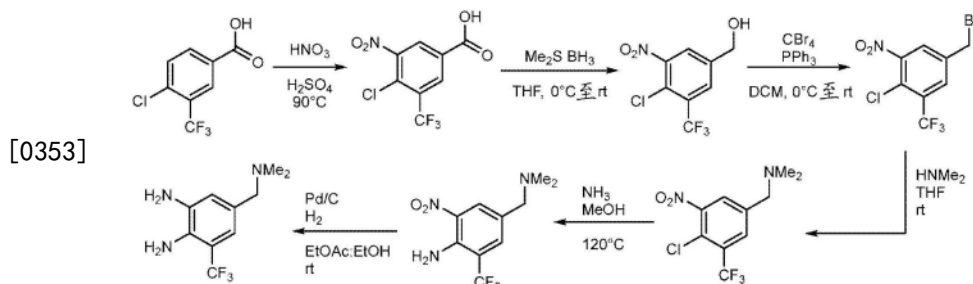
[0349] 将4-氯-5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(752mg,3.32mmol)用在MeOH中的氨(30.08mL,69.19mmol)溶解并在室温下搅拌3小时。真空去除溶剂从而得到呈黄色固体的5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(687mg,3.32mmol,100%收率)。该产物未经进一步纯化即用于接下来的步骤。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.36min,m/z 208.1[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:9.07 (1H,s),7.44 (1H,s)。

[0350] 步骤4-6-(三氟甲基)吡啶-3,4-二胺

[0351] 将5-硝基-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(734mg,3.54mmol)溶解于EtOAc (15mL) 和乙醇(25mL)中,随后在氮气气氛下添加10重量%负载于碳粉的钯(238mg)。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌72小时。添加第二份干燥的10重量%负载于碳粉的钯(238mg)并搅拌过夜。将粗产物经硅藻土过滤,用EtOAc洗涤并减

压去除溶剂从而得到呈无色油状物的6-(三氟甲基)吡啶-3,4-二胺(571mg, 3.22mmol, 91%收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ /ppm: 7.69 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.79 (2H, br s), 5.21 (2H, br s)。

[0352] 实施例9. 5-[(二甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺的合成



[0354] 步骤1-4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸

[0355] 向4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸(1.5g, 6.68mmol)中添加硫酸(5.34mL, 100.20mmol)和90%发烟硝酸(0.85mL, 20.04mmol), 并将反应混合物在 90°C 下加热1小时。将粗产物倒入冰冷的水(150mL)中, 过滤并真空干燥从而得到呈白色固体的4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.66g, 6.15mmol, 92%收率)。UPLC-MS (ES^- , 短酸性): 1.66min, m/z 268.1 $[\text{M-H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ /ppm: 14.22 (1H, br s), 8.78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)。

[0356] 步骤2-[4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]甲醇

[0357] 将4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.66g, 6.15mmol)溶解于THF(20mL)中并冷却至 0°C , 随后滴加硼烷二甲硫醚(9.24mL, 18.46mmol)。将反应物在室温下搅拌72小时, 此后将其通过缓慢添加饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭并用EtOAc(x2)萃取。将有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压去除溶剂从而得到呈浅黄色油状物的4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(1.31g, 5.11mmol, 83%收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.94 (1H, s), 7.91 (1H, s), 4.84 (2H, s)。可交换质子缺失。

[0358] 步骤3-5-(溴甲基)-2-氯-1-硝基-3-(三氟甲基)苯

[0359] 将[4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(1.31g, 5.11mmol)在DCM(15mL)中的溶液冷却至 0°C , 随后添加三苯基膦(1.61g, 6.13mmol)和四溴甲烷(1864.1mg, 5.62mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜, 此后将其用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥并真空去除溶剂从而得到呈黄色油状物的5-(溴甲基)-2-氯-1-硝基-3-(三氟甲基)苯(3.94g, 5.07mmol, 99%收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.97 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 4.52 (2H, s)。

[0360] 步骤4-1-[4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺

[0361] 向5-(溴甲基)-2-氯-1-硝基-3-(三氟甲基)苯(500.mg, 0.6300mmol)中添加二甲胺(2M的THF溶液, 3.14mL, 62.8mmol), 并将反应物在室温下搅拌2小时。真空去除溶剂, 并将粗产物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2柱中, 并且首先用MeOH(20mL)冲洗, 并然后用含 NH_3 的MeOH(20mL)冲洗从而得到呈浅黄色油状物的1-[4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺(101mg, 0.36mmol, 57%收率)。UPLC-MS (ES^+ , 短酸性): 1.19min, m/z 283.1 $[\text{M+H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.91-7.90 (1H, m), 7.89-7.87 (1H, m), 3.50 (2H, s), 2.27 (6H, s)。

s)。

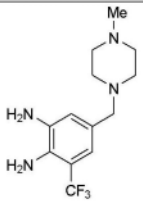
[0362] 步骤5-4-[(二甲基氨基)甲基]-2-硝基-6-(三氟甲基)苯胺

[0363] 将1-[4-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺(101mg,0.36mmol)溶解于密封管中的1,4-二氧杂环己烷(1mL)中,随后添加NH₃(28%在H₂O中,0.99mL,7.15mmol)。将反应物在120℃下搅拌过夜,此后添加第二份NH₃(28%在H₂O中,0.99mL,7.15mmol)。将反应物在120℃下搅拌过夜。将粗产物经相分离器过滤从而得到呈黄色固体的4-[(二甲基氨基)甲基]-2-硝基-6-(三氟甲基)苯胺(94mg,0.36mmol,100%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):0.90min,m/z 264.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:8.36(1H,s),7.95(1H,s),7.42(2H,s),3.78(2H,s),2.40(6H,s)。

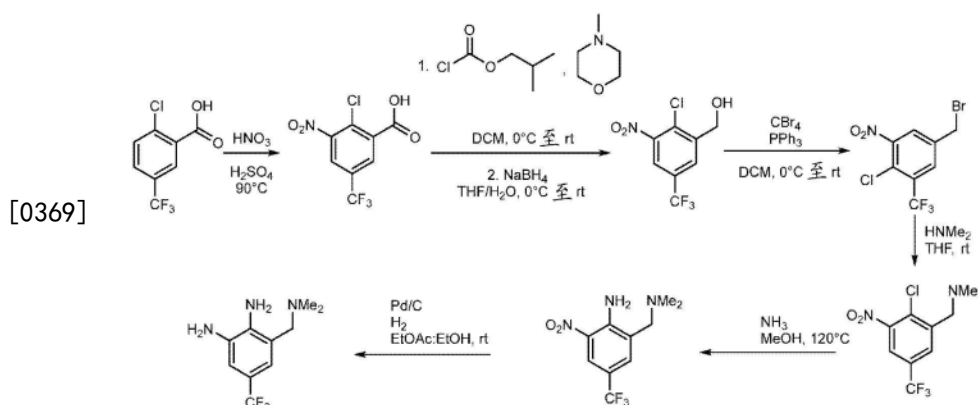
[0364] 步骤6-5-[(二甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

[0365] 将4-[(二甲基氨基)甲基]-2-硝基-6-(三氟甲基)苯胺(94mg,0.36mmol)溶解于EtOAc(10mL)和EtOH(17mL)中,随后在氮气气氛下添加10重量%负载于碳粉的钯(12.1mg)。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌过夜。将粗产物经硅藻土过滤并减压去除溶剂从而得到呈黄色固体的5-[(二甲基氨基)甲基]-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(77mg,0.33mmol,92%收率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:6.81(1H,s),6.77(1H,s),5.15-5.00(4H,m),3.83(2H,br s),2.50(6H,s,(在DMSO下方))。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):0.76min,m/z 234.2[M+H]⁺。

[0366] 下表中的中间体以类似的方式,在步骤4中使用1-甲基哌嗪代替二甲胺制备。

结构	名称	数据
	5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯-1,2-二胺	UPLC-MS(ES ⁺ ,短酸性): 0.49 min, m/z 289.3 [M+H] ⁺ 。

[0368] 实施例10. 3-[(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺的合成



[0370] 步骤1-2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸

[0371] 将2-(三氟甲基)吡啶-4-醇(1g,6.13mmol)溶解于硫酸(10.68mL,200.39mmol)中,随后添加90%发烟硝酸(1.7mL,40.08mmol)。然后将反应混合物加热至90℃保持45分钟,此后将反应混合物冷却至室温并倒入冰冷的水(250mL)中。将产物过滤,用冰冷的水(40mL)洗涤并真空干燥从而得到93%收率的呈白色固体的2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸

(3.36g, 12.48mmol, 93% 收率)。UPLC-MS (ES⁻, 短酸性): 1.46min, m/z 268.1 [M-H]⁻。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.73-8.70 (1H, m), 8.43-8.39 (1H, m)。未观察到可交换质子。

[0372] 步骤2-[2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]甲醇

[0373] 将氯甲酸异丁酯(3.41mL, 26.31mmol)添加到在0℃下在氮气气氛下搅拌的4-甲基吗啉(4.82mL, 43.85mmol)、2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.36g, 8.77mmol)在DCM(70mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜, 此后减压蒸发溶剂。将粗产物溶解于THF(50mL)中, 并缓慢添加到在0℃下的NaBH₄(497.64mg, 13.16mmol)在H₂O(50mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1小时, 此后将它通过小心地添加到饱和NH₄Cl水溶液(100mL)中来淬灭, 随后用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将粗产物通过柱色谱法使用0-50%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的[2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(1.21g, 1.51mmol, 17% 收率)。UPLC-MS (ES⁺/-, 短酸性): 1.63min, m/z nd。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.13 (1H, s), 8.00 (1H, s), 4.93 (2H, s)。

[0374] 步骤3-1-(溴甲基)-2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯

[0375] 将[2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(1.21g, 1.51mmol)在DCM(10mL)中的溶液冷却至0℃, 随后添加三苯基膦(475mg, 1.81mmol)和四溴甲烷(551mg, 1.66mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜, 此后添加第二份三苯基膦(475mg, 1.81mmol)和四溴甲烷(551mg, 1.66mmol)并搅拌4小时。将反应物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤; 将有机相分离, 经Na₂SO₄干燥并真空去除溶剂从而得到呈黄色油状物的1-(溴甲基)-2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(2.71g, 1.49mmol, 99% 收率)。UPLC-MS (ES⁺/-, 短酸性): 1.26min, m/z nd。

[0376] 步骤4-1-[2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺

[0377] 向1-(溴甲基)-2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯(1g, 0.55mmol)中添加二甲胺(2M在THF中, 2.74mL, 54.95mmol)。将反应物在室温下搅拌5分钟, 此后真空去除溶剂并将粗产物通过柱色谱法使用梯度为0-20%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2柱中, 并且首先用MeOH(10mL)冲洗, 并然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗从而得到呈橙色油状物的1-[2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺(82mg, 0.29mmol, 53% 收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.07min, m/z 283.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.08-8.05 (1H, m), 7.94-7.90 (1H, m), 3.65 (2H, s), 2.34 (6H, s)。

[0378] 步骤5-2-[(二甲基氨基)甲基]-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺

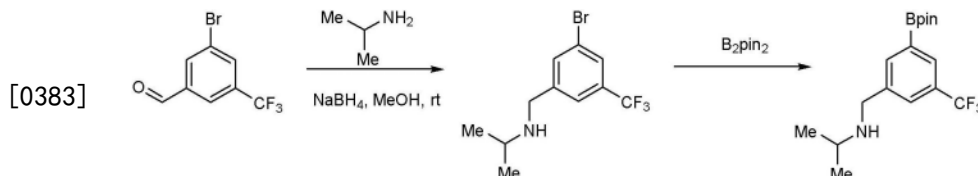
[0379] 将1-[2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺(82mg, 0.29mmol)溶解于密封管中的1,4-二氧杂环己烷(0.8100mL)中, 随后添加NH₃(28%在H₂O中, 0.81mL, 5.8mmol), 并将反应物在120℃下搅拌过夜。将粗产物经相分离器过滤从而得到呈黄色油状物的2-[(二甲基氨基)甲基]-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(76mg, 0.29mmol, 100% 收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.11min, m/z 264.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.24 (1H, s), 8.12 (2H, s), 7.70 (1H, s), 3.66 (2H, br s), 2.23 (6H, s)。

[0380] 步骤6-3-[(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

[0381] 将2-[(二甲基氨基)甲基]-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺(75mg, 0.28mmol)溶解于EtOAc(5mL)和EtOH(9mL)中, 随后在氮气气氛下添加10重量%负载于碳粉的钯(10mg)。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环, 然后将反应物在H₂气氛下搅拌4小时。将

粗产物经硅藻土过滤并减压去除溶剂从而得到呈黄色固体的3-[(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(66mg, 0.28mmol, 99%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 0.91min, m/z 234.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 6.78 (2H, s), 6.70 (2H, br s), 4.98 (4H, br s), 2.28 (6H, br s)。

[0382] 实施例11. N-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]丙-2-胺的合成



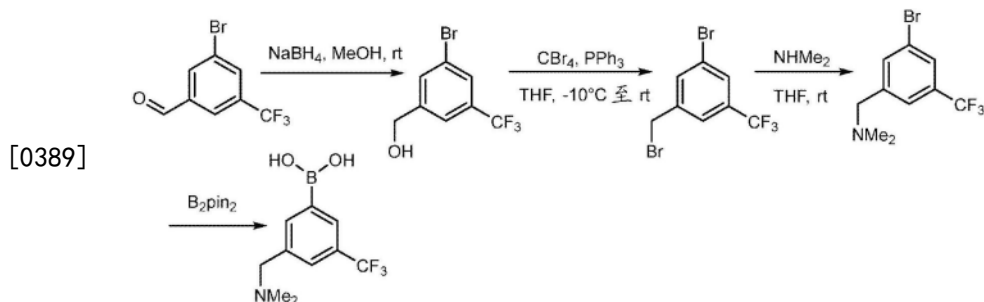
[0384] 步骤1-N-[[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲基]丙-2-胺

[0385] 将2-氨基丙烷(0.34mL, 3.95mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(0.6mL, 3.95mmol)和MeOH(10mL)的溶液中并保持18小时。然后添加NaBH₄(224.3mg, 5.93mmol), 并且将所得混合物搅拌10分钟并用水(5mL)淬灭。然后真空去除有机溶剂, 并将剩余混合物在水(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。用EtOAc(50mL)进一步萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-10%在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的N-[[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲基]丙-2-胺(665mg, 2.25mmol, 57%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.13min, m/z 295.9, 297.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.72 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.56 (1H, s), 3.84 (2H, s), 2.86 (1H, septet, J=6.4Hz), 1.12 (6H, d, J=6.4Hz)。未观察到可交换质子。

[0386] 步骤2-N-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]丙-2-胺

[0387] 将N-[[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲基]丙-2-胺(300mg, 1.01mmol)、双(频哪醇合)二硼(283mg, 1.11mmol)、K₂OAc(298.3mg, 3.04mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(82.7mg, 0.10mmol)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时, 此后将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物溶解于DCM(10mL)中, 经硅藻土过滤, 将该硅藻土用DCM(10mL)洗涤。将滤液真空浓缩, 并且将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的N-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]丙-2-胺(185mg, 0.54mmol, 53%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.02min, m/z 262.1 [M-pinacol+H]⁺; 1.41min, m/z 344.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.96-7.93 (2H, m), 7.71 (1H, s), 3.85 (2H, s), 2.88 (1H, septet, J=6.4Hz), 1.38 (12H, s), 1.13 (6H, d, J=6.4Hz)。未观察到可交换质子。

[0388] 实施例12. [3-[(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]硼酸的合成



[0390] 步骤1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲醇

[0391] 将硼氢化钠(149.5mg, 3.95mmol)添加到在室温下搅拌的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(500mg, 1.98mmol)和MeOH(10mL)的溶液中并保持1小时。将反应物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(2x50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂从而得到呈无色油状物的[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(444mg, 1.74mmol, 88%收率)。该产物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 1.68min, m/z nd. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.74(1H, s), 7.71(1H, s), 7.59(1H, s), 4.79(2H, s)。未观察到可交换质子。

[0392] 步骤2-1-溴-3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)苯

[0393] 将[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(444mg, 1.74mmol)添加到在 -10°C 下在氮气气氛下搅拌的三苯基膦(685mg, 2.61mmol)、四溴甲烷(866mg, 2.61mmol)和THF(20mL)的溶液中。让反应物升温至室温并且将反应物搅拌2小时。然后将其真空浓缩并在水(100mL)和DCM(100mL)之间分配。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-50%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的1-溴-3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)苯(469mg, 1.48mmol, 85%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 2.06min, m/z nd. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.76-7.72(2H, m), 7.60(1H, s), 4.47(2H, s)。

[0394] 步骤3-1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺

[0395] 将1-溴-3-(溴甲基)-5-(三氟甲基)苯(469mg, 1.48mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的二甲胺溶液(2M在THF中, 3mL, 6mmol)中并搅拌10分钟。真空去除溶剂,并将残余物在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-10%在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺(337mg, 1.19mmol, 81%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 1.13min, m/z 281.9, 283.9[M+H] $^+$. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.70-7.67(2H, m), 7.54(1H, s), 3.46(2H, s), 2.27(6H, s)。

[0396] 步骤4-[3-[(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]硼酸

[0397] 在氮气气氛下,将1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺(337mg, 1.19mmol)、双(频哪醇合)二硼(334mg, 1.31mmol)、KOAc(352mg, 3.58mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(98mg, 0.1200mmol)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)在 90°C 下搅拌2小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物悬浮于DCM(10mL)中,经硅藻土过滤,将该硅藻土用DCM(10mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并且将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的[3-[(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]硼酸(109mg, 0.44mmol, 37%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 0.93min, m/z 248.1[M+H] $^+$ 。

[0398] 实施例13. 2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶的合成



[0400] 步骤1-2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶

[0401] 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.09g,0.11mmol)添加到在氮气气氛下搅拌的双(频哪醇合)二硼(0.3g,1.18mmol)、4-溴-2-乙基吡啶(0.2g,1.07mmol)、KOAc(0.16g,1.61mmol)和1,4-二氧杂环己烷(20mL)的溶液中,并将反应物加热至100℃保持2小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物溶解于DCM(50mL)中,经硅藻土过滤,将该硅藻土用DCM(10mL)洗涤。将滤液真空浓缩从而得到呈黑色油状物的2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(250mg,1.0725mmol,99.765%收率)。该产物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLCMS(ES+,短酸性):0.83min,m/z 151.9[M-pinacol]⁺.¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ/ppm:8.57(1H,d,J=9.2Hz),7.54(1H,d,J=6.4Hz),7.47(1H,d,J=9.2Hz),2.85(2H,q,J=8.0Hz),1.39(12H,s),1.33(3H,t,J=8.0Hz)。

[0402] 下表中的中间体以类似的方式使用适当的(杂)芳基溴代替4-溴-2-乙基吡啶制备:

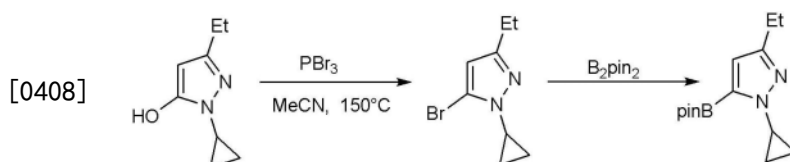
结构	名称	数据
	2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶	UPLCMS(ES+,短酸性): 1.02 min, m/z 173.9 [M-pinacol] ⁺ 。
	1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并咪唑	UPLCMS(ES+,短酸性): 1.23 min, m/z 259.0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃) δ/ppm: 8.30(1H, s), 7.88(1H, s), 7.76(1H, d, J=8.0Hz), 7.38(1H, d, J=8.0Hz), 3.71(3H, s), 1.38(12H, s)。
	3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 *在 90℃ 下进行反应	UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.16 min, m/z 208.7 [M+H] ⁺ 。

[0404] 实施例14. 1-乙基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑的合成



[0406] 将正丁基锂溶液(0.4mL, 1mmol)添加到在0℃下在氮气气氛下搅拌的1-乙基-3-甲基-吡唑(0.1mL, 0.91mmol)和THF(5mL)的溶液中。让混合物升温至25℃保持1小时, 然后将混合物冷却回-78℃。添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.22mL, 1.09mmol); 在-78℃下10分钟后, 让反应物升温至室温并且将反应物搅拌2小时。用水淬灭反应物, 并且在真空下缩减所得混合物。将残余物与甲苯共沸从而得到呈灰白色固体的1-乙基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(214mg, 0.91mmol, 100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 0.83min, m/z 154.6[M+H]⁺。

[0407] 实施例15. 1-环丙基-3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑的合成



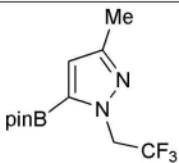
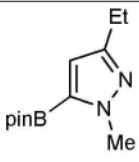
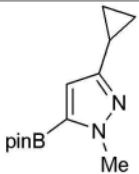
[0409] 步骤1-5-溴-1-环丙基-3-乙基-吡唑

[0410] 在可密封小瓶中, 将2-环丙基-5-乙基-吡唑-3-醇(730mg, 4.8mmol)悬浮于PBr₃(3.05mL, 16.79mmol)与MeCN(3mL)中。密封小瓶, 并将反应物加热至150℃保持1.5小时。冷却至室温后, 将反应物分离成两层; 将顶层(MeCN)淬灭到冰冷的饱和NaHCO₃水溶液中至pH为约7-8。将水层分离, 用EtOAc(3x)萃取; 将有机物合并, 通过相分离器干燥并在真空下缩减从而得到呈橙色油状物的5-溴-1-环丙基-3-乙基-吡唑(340mg, 1.58mmol, 33%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 1.75min, m/z 214.9, 216.9[M+H]⁺。

[0411] 步骤2-1-环丙基-3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑

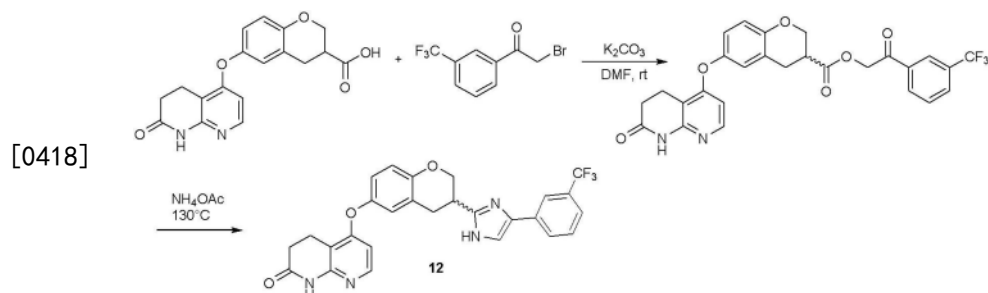
[0412] 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(129.1mg, 0.16mmol)添加到在室温和惰性气氛下搅拌的双(频哪醇合)二硼(401.4mg, 1.58mmol)、5-溴-1-环丙基-3-乙基-吡唑(340mg, 1.58mmol)、乙酸钾(310.3mg, 3.16mmol)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)的溶液中。将反应物加热至85℃保持1小时, 冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物溶解于DCM(20mL)中, 通过硅藻土过滤并用DCM(10mL)洗涤滤饼。将滤液真空浓缩从而得到呈黑色油状物的1-环丙基-3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(414mg, 1.58mmol, 100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLCMS(ES+, 短酸性): 1.05min, m/z 180.7[M-pinacol]⁺。

[0413] 下表中的中间体以类似的方式, 在步骤1中使用适当的起始材料制备:

结构	名称	数据
	3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑	UPLCMS (ES ⁺ , 短酸性): 1.16 min, m/z 208.7 [M-pinacol] ⁺ .
	3-乙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑	UPLCMS (ES ⁺ , 短酸性): 0.92 min, m/z 154.6 [M-pinacol] ⁺ .
	3-环丙基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑	UPLCMS (ES ⁺ , 短酸性): 0.98 min, m/z 166.7 [M-pinacol] ⁺ .

[0416] 本公开的化合物的合成

[0417] 实施例16. 5-[3-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物12)的合成



[0419] 步骤1-[2-氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸酯

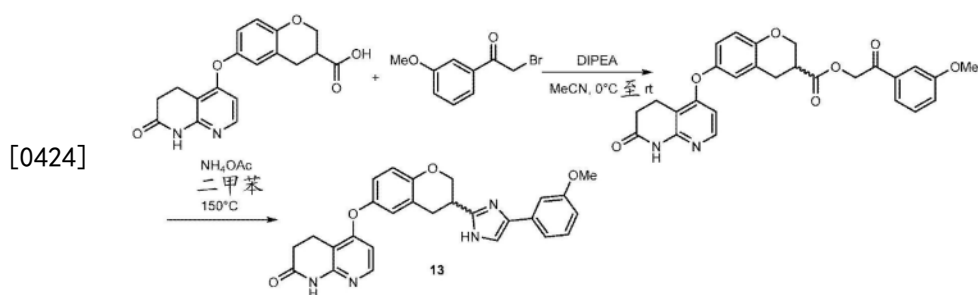
[0420] 将6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸(200mg, 0.59mmol)和K₂CO₃(244mg, 1.76mmol)溶解于无水DMF(5mL)中并且用逐份的3-(三氟甲基)苯甲酰甲基溴(173mg, 0.65mmol)处理。将反应物在室温下搅拌2.5小时,此后,添加第二份3-(三氟甲基)苯甲酰甲基溴(172mg, 0.65mmol),并将反应物搅拌1小时。添加水(15mL)并用DCM(x3)萃取产物。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并减压去除溶剂。将产物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的2-氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸酯(55mg, 0.10mmol, 18%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.78min, m/z 527.4 [M+H]⁺。

[0421] 步骤2-5-[3-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0422] 将[2-氧代-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-

基) 氧基] 色满-3-甲酸酯 (55mg, 0.10mmol) 和乙酸铵 (1.21g, 15.67mmol) 在密封小瓶中混合, 并将反应物加热至 130℃ 保持 8 小时。添加水并用 EtOAc (x3) 萃取产物。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压去除溶剂。将产物通过柱色谱法使用梯度为 0-100% 的在石油醚中的 EtOAc, 随后使用 0-5% 的在 DCM 中的 MeOH 进行纯化从而得到呈白色固体的 5-[3-[4-[3-(三氟甲基) 苯基]-1H-咪唑-2-基] 色满-6-基] 氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 (化合物 12)。UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度) 3.17min, m/z 507.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.51 (0.10H, br s), 12.26 (0.90H, br s), 10.46 (1H, s), 8.10-7.99 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=6.0Hz), 7.82 (1H, s), 7.60-7.48 (2H, m), 7.02 (1H, s), 6.94-6.87 (2H, m), 6.26 (1H, d, J=5.6Hz), 4.55-4.45 (1H, m), 4.19-4.09 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.93 (2H, t, J=7.6Hz), 2.56-2.53 (m, 2H)。

[0423] 实施例 17. 5-[3-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基] 色满-6-基] 氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 (化合物 13) 的合成



[0425] 步骤 1-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-乙基]6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基) 氧基] 色满-3-甲酸酯

[0426] 将 6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基) 氧基] 色满-3-甲酸 (200mg, 0.59mmol) 和 2-溴-1-(3-甲氧基苯基) 乙酮 (135mg, 0.59mmol) 溶解于干燥 MeCN (10mL) 中并冷却至 0℃, 随后滴加 DIPEA (0.15mL, 0.88mmol)。将反应物在室温下搅拌 2 小时。此后, 添加冰水, 随后用 EtOAc (x3) 和 DCM (x2) 萃取。将合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。将产物通过柱色谱法使用梯度为 0-100% 的在石油醚中的 EtOAc 作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的 [2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-乙基]6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基) 氧基] 色满-3-甲酸酯 (217mg, 0.44mmol, 76% 收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.69min, m/z 489.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=6.0Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.27 (1H, ddd, J=8.2Hz, 2.6Hz, 0.8Hz), 7.01 (1H, d, J=2.8Hz), 6.93-6.85 (2H, m), 6.25 (1H, d, J=5.6Hz), 5.57 (2H, s), 4.44 (1H, dd, J=10.8Hz, 3.2Hz), 4.24 (1H, dd, J=10.8Hz, 8.0Hz), 3.83 (3H, s), 3.31-3.25 (1H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=8.0Hz), 2.53 (2H, t, J=8.0Hz, (部分在 DMSO 下方))。

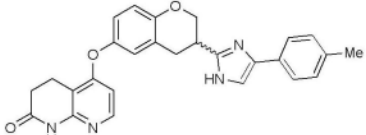
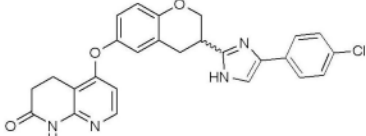
[0427] 步骤 2-5-[3-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基] 色满-6-基] 氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0428] 将 [2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-乙基]6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基) 氧基] 色满-3-甲酸酯 (98mg, 0.20mmol) 和乙酸铵 (309mg, 4.01mmol) 在密封小瓶中混合, 随后添加二甲苯 (1mL) 并加热至 150℃ 保持 30 分钟。添加水并用 EtOAc (x3) 萃取产物。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压去除溶剂。将残余物加载到 SCX-2 柱中, 并且首先用 MeOH (10mL) 冲洗, 然后用含 NH₃ 的 MeOH (10mL) 冲洗以洗脱产物。将含有产物的级分合并, 并通过柱色谱

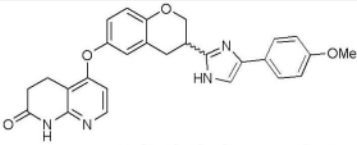
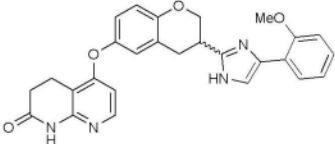
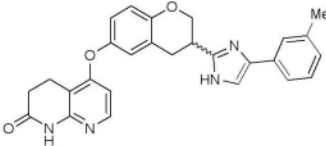
法使用梯度为0-5%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分通过反相色谱法使用梯度为5%-100%的在水+0.1%甲酸中的乙腈+0.1%甲酸作为洗脱剂进行再纯化从而得到呈白色固体的5-[3-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物13)(8mg, 0.017mmol, 9%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度) 2.76min, m/z 469.3 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.29 (br s, 0.2H), 12.09 (br s, 0.8H), 10.46 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.0Hz, 0.8H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1.2H), 7.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 0.2H), 6.74 (ddd, J=8.4Hz, 2.8Hz, 1.2Hz, 0.8H), 6.27 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.80 (s, 0.6H), 3.77 (s, 2.4H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.93 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H)。

[0429] 下表中的化合物以与实施例17类似的方式, 在步骤1中使用适当的2-溴-1-芳基乙酰代替2-溴-1-(3-甲氧基苯基)乙酰制备:

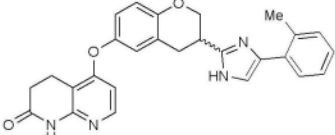
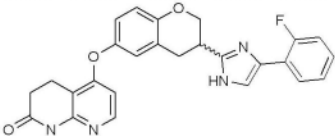
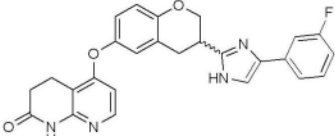
[0430]

化合物编号	结构和名称	数据
9	 5-[3-[4-(对甲基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.84 min, m/z 453.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.24 (0.2H, br s), 12.03 (0.8H, br s), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.63 (1.6H, d, J = 8.0 Hz), 7.54-7.50 (1.2H, m), 7.23-7.18 (0.6H, m), 7.13 (1.6H, d, J = 8.0Hz), 7.02-6.99 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.54-4.46 (1H, m), 4.16-4.06 (1H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 3.14-3.05 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.30 (0.6H, s), 2.28 (2.4H, s)。
11	 5-[3-[4-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.95 min, m/z 473.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.22 (1H, br s), 10.47 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.61 (1H,

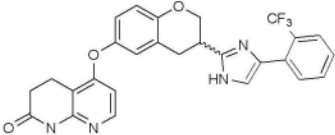
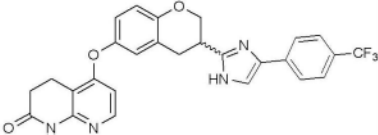
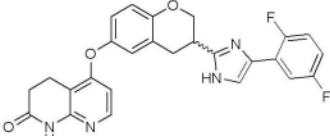
[0431]

	色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	br s), 7.38 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.00 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.26 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.54-4.47 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.42-3.36 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 16.8Hz, 10.4Hz), 3.11 (1H, dd, J = 16.8Hz, 5.6Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。
10	 5-[3-[4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.72 min, m/z 469.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.19 (0.25H, br s), 12.00 (0.75H, br s), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.73-7.51 (2H, m), 7.45 (0.75H, br s), 7.14 (0.25H, br s), 7.00 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.94-6.85 (4H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.53-4.46 (1H, m), 4.11 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.75 (3H, s), 4.42-3.37 (1H, m, (under water)), 3.28-3.18 (1H, m), 3.09 (1H, dd, J = 16.8Hz, 5.2Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。
1	 5-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.78 min, m/z 469.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.05-11.97 (1H, m), 10.46 (1H, br s), 8.17-8.14 (0.2H, m), 8.06 (0.8H, dd, J = 7.6Hz, 1.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.62-7.60 (0.2H, m), 7.50 (0.8H, d, J = 2.0Hz), 7.30-6.87 (6H, m), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.55-4.44 (1H, m), 4.13 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.89 (3H, s), 3.47-3.34 (1H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.15-3.06 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。
14		UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.85 min, m/z 453.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.28 (0.2H, br s), 12.07

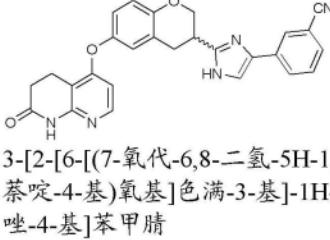
[0432]

	5-[3-[4-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	(0.8H, br s), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.61-7.39 (3H, m), 7.32-7.16 (1H, m), 7.07-6.95 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.53-4.47 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.46-3.36 (1H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.32 (3H, s)。
2	 5-[3-[4-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.75 min, m/z 453.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.17-12.08 (1H, m), 10.46 (1H, s), 7.97-7.94 (1H, m), 7.82-7.77 (0.75H, m), 7.45-7.42 (0.25H, m), 7.34-7.15 (3H, m), 7.14-7.07 (0.75H, m), 7.03-6.98 (1.25H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.55-4.48 (1H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 3.15-3.06 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.43 (2.25H, s), 2.38 (0.75H, s)。
3	 5-[3-[4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.78 min, m/z 457.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ/ppm: 7.98-7.86 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.30-7.11 (4H, m), 6.97-6.86 (3H, m), 6.35 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.55-4.48 (1H, m), 4.23 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.61-3.46 (1H, m), 3.30-3.24 (1H, m, (under water)) 3.20-3.11 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz)。可交换质子缺失。
15	 5-[3-[4-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.80 min, m/z 457.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.38 (0.15H, br s), 12.19 (0.85H, br s), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.70 (1H, s),

[0433]

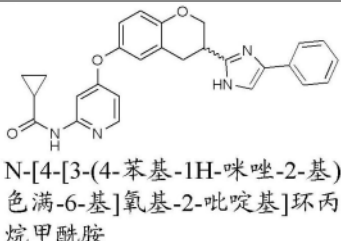
	茶啉-2-酮	7.62-7.46 (2H, m), 7.40-7.32 (1H, m), 7.03-6.85 (4H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.53-4.45 (1H, m), 4.13 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.45-3.36 (1H, m), 3.28-3.19 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。
4	 5-[3-[4-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啉-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.88 min, m/z 507.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.35 (0.15H, br s), 12.25 (0.85H, br s), 10.45 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.90-7.82 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.61-7.57 (0.15H, m), 7.45 (0.85H, t, J = 7.6Hz), 7.30 (0.85H, br s), 7.00 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.98-6.86 (2.15H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 4.13 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.47-3.39 (1H, m, (部分在水下方)), 3.28-3.19 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.56-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 下方))。
20	 5-[3-[4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啉-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.21 min, m/z 507.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.30 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 8.00-7.93 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.94-6.87 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.48-3.37 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.56-2.53 (2H, m)。
5	 5-[3-[4-[2,5-二氟苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啉-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.96 min, m/z 475.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.37 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.75-7.68 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m),

[0434]

	-1H-1,8-萘啉-2-酮	m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.09-6.99 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.55-4.47 (1H, m), 4.15 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.47-3.38 (1H, m), 3.19-3.07 (2H, m, (部分在水下方), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.57-2.52 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)。
16	 3-[2-[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啉-4-基)氧基]色满-3-基]-1H-咪唑-4-基]苯甲腈	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.73 min, m/z 464.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.34 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.80 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.02-6.99 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.26 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.54-4.47 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 3.26-3.19 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.57-5.53 (2H, m, (部分在 DMSO 下方))。

[0435] 下表中的化合物以类似的方式,在步骤1中使用适当的6-[[2-(环丙烷羰基氨基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(实施例5)代替6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啉-4-基)氧基]色满-3-甲酸,并且在步骤2中使用2-溴-1-苯基乙酮代替2-溴-1-(3-甲氧基苯基)乙酮制备:

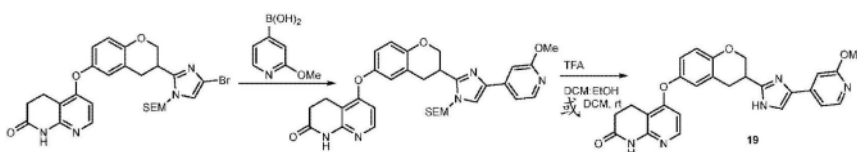
[0436]

化合物编号	结构和名称	数据
45	 N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.66 min, m/z 453.3 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (0.25H, s), 12.10 (0.75H, s), 10.80 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.75 (1.5H, d, J = 7.6Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.63 (0.25H, br s), 7.59 (0.75H, d, J = 2.0Hz), 7.43-7.20 (2.75H, m), 7.16 (0.75H, t, J = 7.6Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.94-6.87 (2H, m), 6.62 (1H, dd, J = 5.6Hz, 2.4Hz),
		4.56-4.49 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.44-3.36 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 16.4Hz, 10.4Hz), 3.12 (1H, dd, J = 16.4Hz, 4.4Hz), 1.07 (1H, q, J = 6.0Hz), 0.77 (4H, d, J = 6.0Hz)。

[0437]

[0438] 实施例18. 5-[3-[4-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啉-2-酮(化合物19)的合成

[0439]



[0440] 步骤1-5-[3-[4-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

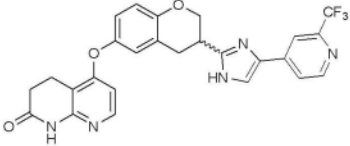
[0441] 将5-[3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(100mg, 0.18mmol)、2-甲氧基吡啶-4-硼酸(32.1mg, 0.21mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(14.3mg, 0.020mmol)、K₂CO₃(72.6mg, 0.52mmol)、1,4-二-氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)在氮气气氛下合并,并加热至90℃保持1小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-10%在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈橙色油状物的5-[3-[4-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(96mg, 0.16mmol, 91%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.82min, m/z 600.5[M+H]⁺。

[0442] 步骤2-5-[3-[4-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

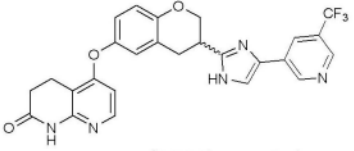
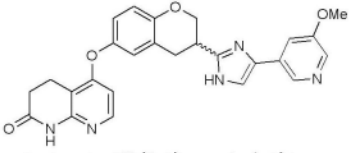
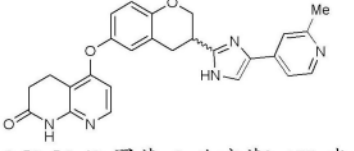
[0443] 将三氟乙酸(1mL, 13.06mmol)添加到在室温下搅拌的5-[3-[4-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(97mg, 0.16mmol)在DCM(4mL)和EtOH(0.1mL)中的溶液中并搅拌48小时,此后真空去除溶剂和TFA。将残余物加载到SCX-2柱中,并且首先用MeOH(20mL)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH(20mL)冲洗以洗脱产物。将含有产物的级分合并并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法使用0-10%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的5-[3-[4-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(21mg, 0.045mmol, 28%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性):2.66min, m/z 470.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm:12.34(1H, s), 10.47(1H, s), 8.07(1H, d, J=5.2Hz), 7.96(1H, d, J=5.6Hz), 7.87(1H, d, J=6.4Hz), 7.34-7.31(1H, m), 7.10(1H, d, J=8.0Hz), 7.03-7.00(1H, m), 6.95-6.87(2H, m), 6.27(1H, d, J=6.0Hz), 4.54-4.48(1H, m), 4.14(1H, t, J=10.0Hz), 3.88-3.83(3H, m), 3.46-3.39(1H, m), 3.28-3.09(2H, m), 2.94(2H, t, J=7.6Hz), 2.62-2.57(2H, m, (在DMSO峰下方))。

[0444] 下表中的化合物以与实施例18类似的方式,在步骤1中使用适当的硼酸/频哪醇酯代替2-甲氧基吡啶-4-硼酸制备:

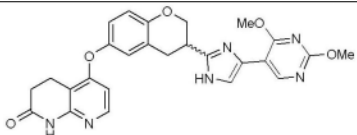
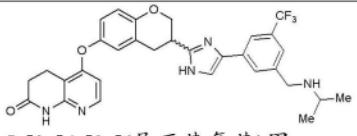
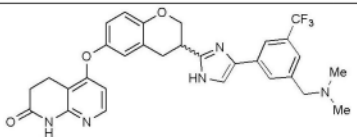
[0445]

化合物编号	结构和名称	数据
8	 5-[3-[4-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终酸性): 3.28 min, m/z 508.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.60 (1H, s), 10.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.22-8.18 (2H, m), 8.05-8.04 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.32 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.22 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.55-3.45 (1H, m), 3.35-3.17 (2H, m), 2.99 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.62-2.58 (2H, m, (部分在 DMSO 下方)).

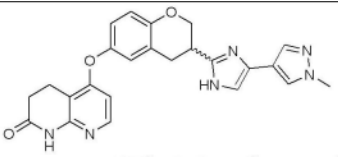
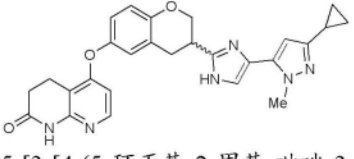
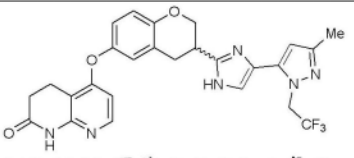
[0446]

103	 5-[3-[4-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.14 min, m/z 508.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.42 (1H, s), 10.47 (1H, s), 9.28-9.26 (1H, m), 8.78-8.75 (1H, m), 8.42-8.38 (1H, m), 8.00-7.94 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.95-6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.55-4.49 (1H, m), 4.19-4.13 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 3.29-3.23 (1H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz (部分在 DMSO 下方)).
17	 5-[3-[4-(5-甲氧基-3-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 2.51 min, m/z 470.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.47-12.26 (1H, m), 10.47 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8Hz), 7.96 (1H, d, J = 10.4Hz), 7.80-7.77 (1H, m), 7.65-7.62 (1H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 3.2Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.55-4.50 (1H, m), 4.15 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.90-3.85 (3H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 3.30-3.21 (1H, m), 3.17-3.10 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.56-2.50 (2H, m).
117	 5-[3-[4-(2-甲基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.48 min, m/z 454.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.33 (1H, s), 10.47 (1H, s), 8.35-8.34 (1H, m), 7.97-7.95 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.51-7.47 (1H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 6.95-6.88 (2H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.54-4.49 (1H, m), 4.16-4.11 (1H, m), 3.44-3.36 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.54 (2H, t, J = 8.0Hz (部分在 DMSO 下方)), 2.46 (3H, s).

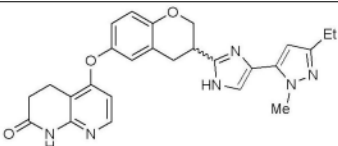
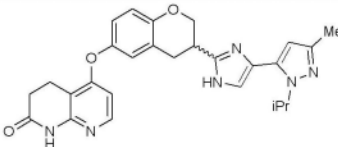
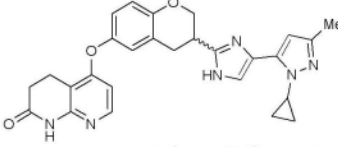
[0447]

18	 5-[3-[4-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终化合物酸性): 2.60 min, m/z 501.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.26 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.43 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.94-6.85 (2H, m), 6.26 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.53-4.46 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.0Hz), 4.04 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.45-3.40 (1H, m, (部分在水下方)), 3.27-3.19 (1H, m), 3.16-3.06 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.56-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 下方))。
6	 5-[3-[4-[3-((S)-1-氨基丙基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终酸性): 2.69 min, m/z 578.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.26 (1H, s), 10.47 (1H, s), 8.06-8.00 (1H, m), 7.98-7.93 (2H, m), 7.83-7.80 (1H, m), 7.56-7.50 (1H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 6.95-6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.92-3.79 (2H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 3.30-3.09 (3H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.56-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 峰下方)), 1.11-1.03 (6H, m). 未观察到可交换质子。
7	 5-[3-[4-[3-(二甲基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终酸性), 2.61 min, m/z 564.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.26 (1H, s), 10.47 (1H, s), 7.99-7.94 (3H, m), 7.85-7.83 (1H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.95-6.88 (2H, m), 6.28 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.54-4.48 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.51-3.47 (2H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.55-2.50 (2H, m, (部分在 DMSO 下方)), 2.21-2.15 (6H, m)。

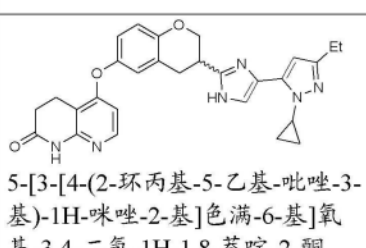
[0448]

108	 5-[3-[4-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.34 min, m/z 443.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.06 (0.3H, s), 11.88 (0.7H, s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.88 (0.3H, s), 7.81 (0.7H, s), 7.66 (0.3H, s), 7.58 (0.7H, s), 7.20 (0.7H, d, J = 2.0Hz), 7.03-6.98 (1H, m), 6.94-6.87 (2.3H, m), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.51-4.45 (1H, m), 4.08 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.86 (0.9H, s), 3.82 (2.1H, s), 3.39-3.34 (1H, m), 3.24-3.16 (1H, m), 3.12-3.04 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)).
125	 5-[3-[4-(5-环丙基-2-甲基-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.80 min, m/z 483.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.26 (1H, s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.01-6.99 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.26 (1H, d, J = 6.0Hz), 6.05 (1H, s), 4.52-4.46 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.45-3.37 (1H, m), 3.26-3.18 (1H, m), 3.16-3.09 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz), 1.82-1.85 (1H, m), 0.89-0.79 (2H, m), 0.64-0.58 (2H, m).
126	 5-[3-[4-[5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 *在 40℃ 下进行脱保护	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 3.16 min, m/z 525.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.37 (1H, s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.29 (1H, s), 6.26 (1H, d, J = 5.7Hz), 5.57-5.44 (2H, m), 4.52-4.43 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J = 10.7Hz, 9.1Hz), 3.48-3.38 (1H, m), 3.26-3.07 (2H, m), 2.98-2.87 (2H, m), 2.57-2.52 (2H, m), 2.16 (3H, s).

[0449]

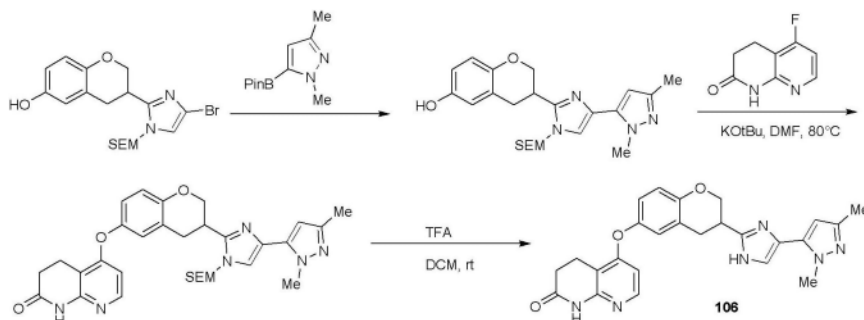
111	 5-[3-[4-(5-乙基-2-甲基-吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.73 min, m/z 471.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.64 (1H, s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.45-7.43 (1H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.18 (1H, s), 4.53-4.47 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 9.6Hz), 3.92 (3H, s), 3.46-3.37 (1H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.52 (2H, m, (在 DMSO 下方)), 1.16 (3H, t, J = 7.6Hz)。
112	 5-[3-[4-(2-异丙基-5-甲基-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.86 min, m/z 485.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.24 (1H, s), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.0Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.26 (1H, d, J = 6.0Hz), 6.07 (1H, s), 5.24-5.17 (1H, m), 4.51-4.46 (1H, m), 4.19-4.13 (1H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 3.25-3.17 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.52 (3H, s, (在 DMSO 下方)), 1.33 (3H, d, J = 7.6Hz), 1.31 (3H, d, J = 7.6Hz)。
114	 5-[3-[4-(2-环丙基-5-甲基-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.74 min, m/z 483.4 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 10.48 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.72 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.35 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.55-4.50 (1H, m), 4.29-4.22 (1H, m), 3.78-3.75 (1H, m), 3.65-3.56 (1H, m), 3.32-3.17 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.14 (3H, s),

[0450]

113  5-[3-[4-(2-环丙基-5-乙基-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 *第1步在 85℃ 下进行, 第2步在 40℃ 下进行	1.06-0.96 (4H, m)。由于 TFA 盐, 未观察到一个可交换质子。 UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.90 min, m/z 497.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.48 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.76 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.42 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.58-4.50 (1H, m), 4.31-4.23 (1H, m), 3.78-3.72 (1H, m), 3.66-3.59 (1H, m), 3.34-3.18 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.52 (2H, m, (在 DMSO 下方), 1.17 (3H, t, J = 7.6Hz), 1.03-0.99 (4H, m)。由于 TFA 盐, 未观察到一个可交换质子。
--	---

[0451] 实施例19. 5-[3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物106)的合成

[0452]



[0453] 步骤1-3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇

[0454] 将3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(200mg, 0.47mmol)、K₂CO₃(195mg, 1.41mmol)、1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(104.4mg, 0.47mmol)、1,4-二氧杂环己烷(4mL)和水(1mL)合并,并在室温下在氮气气氛下搅拌。添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(38.4mg, 0.050mmol),并将反应物加热至100℃保持2小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用25%-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈橙色油状物的3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(143mg, 0.32mmol, 69%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.74min, m/z 441.8 [M+H]⁺。

[0455] 步骤2-5-[3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

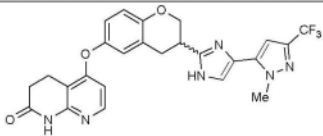
[0456] 将叔丁醇钾(40mg, 0.36mmol)添加到搅拌的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(53.9mg, 0.32mmol)和3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(143mg, 0.32mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并将反应物在80℃下加热18小时。将反应物冷却至室温,将溶剂在真空下缩减并将残余物在EtOAc和水之间分配。

将有机层用饱和盐水洗涤,分离,经相分离器干燥并将溶剂在真空下缩减。将残余物通过柱色谱法使用梯度为25%-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色胶状物的5-[3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(83mg,0.14mmol,44%收率)。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.83min,m/z 587.5[M+H]⁺。

[0457] 步骤3-5-[3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

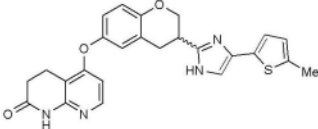
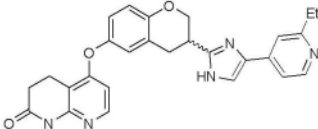
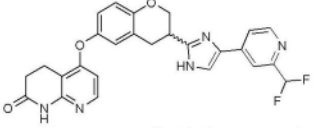
[0458] 将三氟乙酸(0.54mL,7.08mmol)添加到密封小瓶中搅拌的5-[3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(83mg,0.14mmol)和DCM(2mL)的溶液中并加热至40℃保持18小时。减压去除溶剂,并且将残余物加载到SCX-2柱中,并且首先用MeOH(10mL)冲洗,然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。将残余物通过柱色谱法使用梯度为1%-8%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化。合并含有产物的级分,真空去除溶剂并将残余物在MeCN/Et₂O中研磨从而得到白色固体,将该固体过滤并干燥从而得到5-[3-[4-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(33.5mg,0.073mmol,52%收率)。UPLC-MS (ES+,最终纯度):2.62min,m/z 457.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm: 12.30(0.13H,s),12.26(0.87H,s),10.46(1H,s),7.96(1H,d,J=6.0Hz),7.42(0.87H,d,J=1.6Hz),7.13(0.13H,d,J=1.6Hz),7.01-6.98(1H,m),6.94-6.81(2H,m),6.26-6.25(1.13H,m),6.14(0.87H,s),4.53-4.44(1H,m),4.13(1H,t,J=10.4Hz),3.91(2.61H,s),3.80(0.39H,s),3.45-3.35(1H,m),3.27-3.06(2H,m),2.93(2H,t,J=8.0Hz),2.53(2H,t,J=8.0Hz,(部分在DMSO下方),2.15(2.61H,s),2.11(0.39H,s)。

[0459] 下表中的化合物以与实施例19类似的方式,在步骤1中使用适当的硼酸/频哪醇酯代替1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑制备:

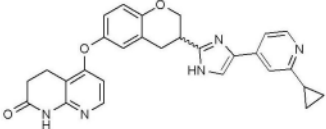
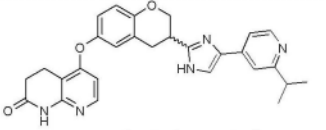
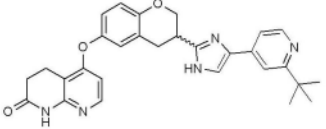
化合物编号	结构和名称	数据
107	 5-[3-[4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.34 min, m/z 511.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.47 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.83 (1H, s), 6.26 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.51 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J = 10.7, 9.5 Hz), 4.11 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.28 - 3.09 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.54 (2H, t, J = 8.0Hz, (部分在 DMSO 下方))。

[0460]

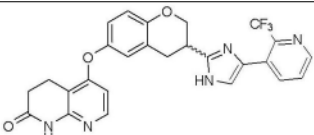
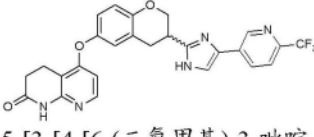
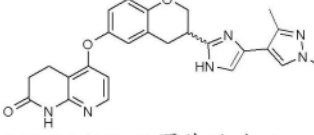
[0461]

110	 5-[3-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.02 min, m/z 459.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (0.16H, s), 12.07 (0.84H, s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.07-6.83 (4H, m), 6.77 (0.16H, dd, J = 3.6Hz, 1.3Hz), 6.68 (0.84H, dd, J = 3.6Hz, 1.3Hz), 6.29-6.25 (1H, m), 4.52-4.44 (1H, m), 4.10 (1H, t, J = 10.3Hz), 3.41-3.34 (1H, m), 3.25-3.05 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.7Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.7Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.44 (0.48H, d, J = 1.1Hz), 2.41 (2.52H, d, J = 1.1Hz)。
118	 5-[3-[4-(2-乙基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.07 min, m/z 468.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.33 (1H, s), 10.47 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.52-7.48 (1H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.54-4.49 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.4Hz), (3.47-3.38 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6Hz), 2.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.6Hz)。
101	 5-[3-[4-[2-(二氟甲基)-4-吡啶基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.07 min, m/z 490.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.48 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.2Hz), 8.07-8.05 (1H, m), 8.01-7.99 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.87-7.84 (1H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 55.0Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.2Hz), 4.55 (1H, m), 4.16 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.49-3.39 (1H, m), 3.28-3.22 (1H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz)。

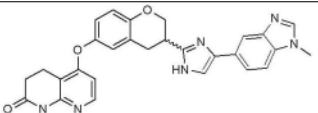
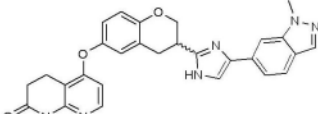
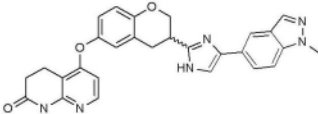
[0462]

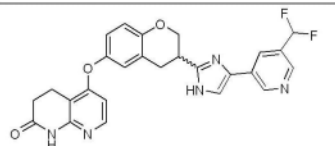
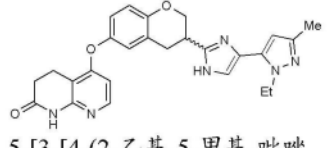
119	 5-[3-[4-(2-环丙基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.68 min, m/z 480.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 5.6Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.43 (1H, dd, J = 5.2Hz, 1.6Hz), 7.04-7.00 (1H, m), 6.96-6.89 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.55-4.49 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 6.4Hz), 3.48-3.73 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.11-2.05 (1H, m), 0.92-0.91 (4H, m)。
120	 5-[3-[4-(2-异丙基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.76 min, m/z 482.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.96 (1H, J = 5.6Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.58-7.56 (1H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.95-6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 7.2Hz), 4.55-4.49 (1H, m), 4.14 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.47-3.38 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 3.17-3.10 (1H, m), 3.04-2.99 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.54 (2H, t, J = 8.0Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.8Hz)。
121	 5-[3-[4-(2-叔丁基-4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.84 min, m/z 496.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.90-7.89 (1H, m), 7.73-7.72 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 4.8Hz, 1.6Hz), 7.03-7.01 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.54-4.47 (1H, m), 4.15 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.47-3.38 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 3.17-3.10 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz), 1.34 (9H, s)。

[0463]

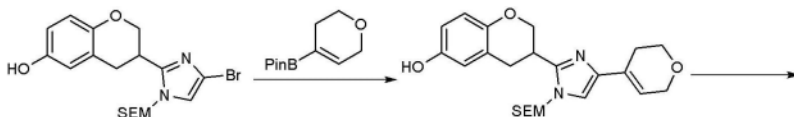
128	 5-[3-[4-[2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.79 min, m/z 508.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.40 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 4.8Hz, 1.6Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.0Hz, 4.8Hz), 7.43 (1H, s), 7.02-7.00 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 6.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.55-4.50 (1H, m), 4.15 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.49-3.41 (1H, m), 3.28-3.20 (1H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz)。
127	 5-[3-[4-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.24 min, m/z 508.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.44 (1H, s), 10.46 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.0Hz, 2.0Hz), 7.98-7.95 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 6.4Hz), 4.56-4.50 (1H, m), 4.16 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.50-3.40 (1H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz)。
109	 5-[3-[4-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.39 min, m/z 457.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.93-11.88 (1H, m), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.48 (0.35H, s), 7.72 (0.65H, s), 7.08-7.07 (0.65H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.8Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.82-6.81 (0.35, m), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.51-4.45 (1H, m), 4.09 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.79 (1.05H, s), 3.74 (1.95H, s), 3.39-3.34 (1H, m), 3.25-3.17 (1H, m), 3.12-3.05 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 8.4Hz), 2.53 (2H, t, J = 8.4Hz), 2.25 (1.95H, s), 2.23 (1.05H, s)。

[0464]

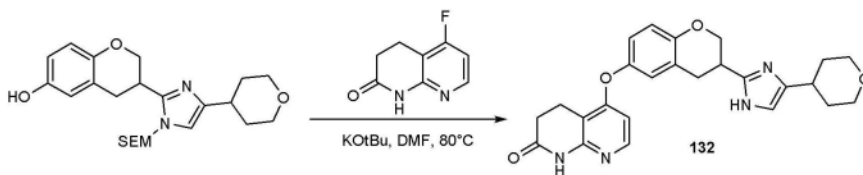
129	 5-[3-[4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.24 min, m/z 493.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.26 (0.3H, s), 12.01 (0.7H, s), 10.46 (1H, s), 8.18 (0.3H, s), 8.12 (0.7H, s), 8.01-7.93 (2H, m), 7.75-7.72 (0.6H, m), 7.60-7.58 (1.4H, m), 7.52-7.49 (0.7H, m), 7.26-7.25 (0.3H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.28 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.55 (1H, m), 4.19-4.13 (1H, m), 3.85 (0.9H, s), 3.83 (2.1H, s), 3.44-3.35 (1H, m), 3.30-3.25 (1H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz)。
130	 5-[3-[4-(1-甲基咪唑-6-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.66 min, m/z 493.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ/ppm: 7.88-7.74 (3H, m), 7.67-7.61 (1H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 6.88-6.78 (3H, m), 6.23 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.46-4.41 (1H, m), 4.16 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.99 (3H, s), 3.49-3.39 (1H, m), 3.27-3.23 (1H, m), 3.12-3.02 (1H, m), 2.97 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.2Hz)。
131	 5-[3-[4-(1-甲基咪唑-5-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.60 min, m/z 493.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.31 (0.2H, s), 12.05 (0.8H, s), 10.47 (1H, m), 8.11-8.07 (1H, m), 8.02-8.00 (0.8H, m), 7.99-7.95 (1.2H, m), 7.83 (0.8H, dd, J = 8.8Hz, 1.6Hz), 7.71-7.69 (0.4H, m), 7.61-7.57 (1.6H, m), 7.27-7.25 (0.2H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.28 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.56 (1H, m), 4.15 (1H, t, J = 10.0Hz), 4.06 (0.6H, s), 4.04 (2.4, s), 3.45-3.36 (1H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 3.17-3.10 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz)。

105  5-[3-[4-[5-(二氟甲基)-3-吡啶基]-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.75 min, m/z 490.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.44 (1H, s), 10.47 (1H, s), 9.15-9.12 (1H, m), 8.61-8.58 (1H, m), 8.29-8.27 (1H, m), 7.97-7.87 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 55.2Hz), 7.04-7.01 (1H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.2Hz), 4.56-4.50 (1H, m), 4.17 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.51-3.41 (1H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 3.19-3.11 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.56-2.50 (2H, m)。
[0465] 124  5-[3-[4-(2-乙基-5-甲基-吡唑-3-基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.63 min, m/z 471.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.25 (1H, s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.40 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.26 (1H, d, J = 5.8Hz), 6.12 (1H, s), 4.54-4.44 (1H, m), 4.40-4.28 (2H, m), 4.16 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.40 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J = 16.7Hz, 9.5Hz), 3.12 (1H, dd, J = 16.6Hz, 5.8Hz), 2.93 (2H, dd, J = 8.4Hz, 7.0Hz), 2.57-2.53 (2H, m (部分在 DMSO 下方)), 2.12 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz)。

[0466] 实施例20. 5-[3-(4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物132)的合成



[0467]



[0468] 步骤1-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇

[0469] 将3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(108.7mg, 0.52mmol)、3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(220mg, 0.52mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钾(II)二氯甲烷络合物(42.2mg, 0.050mmol)、碳酸钾(214.4mg, 1.55mmol)、1,4-二氧杂环己烷(4mL)和水(1mL)在室温下在氮气气氛下在可密封小瓶中合并。密封小瓶,并且将反应物加热至80℃并搅拌2小时。然后将其冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物溶解于DCM(20mL)中并通过硅藻土过滤,并用DCM(10mL)洗涤滤饼。将残余物通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(149mg,

0.35mmol, 67% 收率)。UPLCMS (ES+, 短酸性): 1.53min, m/z 429.7 [M+H]⁺。

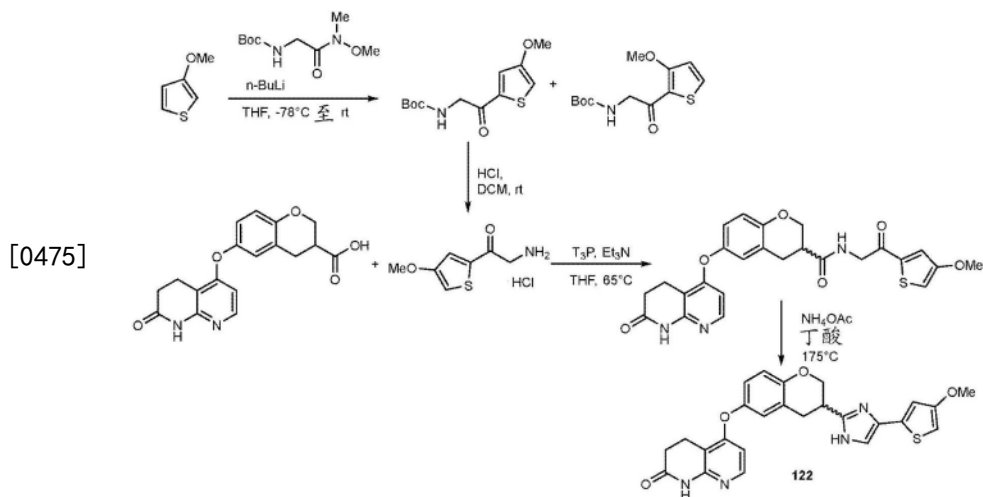
[0470] 步骤2-3-[4-四氢吡喃_4-基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇

[0471] 在室温下在氮气气氛下, 将3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃_4-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(149.mg, 0.35mmol)在EtOAc(10mL)中搅拌。添加干燥的10重量%负载于碳粉的钯(20mg), 并且为反应物装配氢气球, 对反应物进行3次真空/氢气循环, 然后将反应物在氢气气氛下搅拌18小时。然后将反应物通过硅藻土塞过滤, 并用MeOH(10mL)洗涤该塞。将滤液真空浓缩从而得到呈黄色固体的3-[4-四氢吡喃_4-基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(95mg, 0.22mmol, 63% 收率)。该化合物未经进一步纯化直接用于下一步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.49min, m/z 431.7 [M+H]⁺。

[0472] 步骤3-5-[3-(4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0473] 将叔丁醇钾(75.4mg, 0.67mmol)添加到搅拌的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(36.7mg, 0.22mmol)和3-[4-四氢吡喃-4-基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(95mg, 0.22mmol)在DMF(2mL)中的溶液中, 并且将反应物密封在管中并在90℃下加热60小时。将反应物冷却至室温, 并且将反应物在真空下缩减并在EtOAc和水之间分配。将有机物用饱和盐水洗涤, 分离, 经相分离器干燥并在真空下缩减。将残余物通过柱色谱法使用梯度为1%-10%的MeOH/DCM作为洗脱剂进行纯化。合并含有产物的级分并且将其通过制备型HPLC(早期方法)再纯化。合并含有产物的级分, 减压去除溶剂并加载到SCX柱上, 将该柱首先用MeOH冲洗, 并然后用1.0M MeOH/NH₃冲洗从而得到呈白色固体的5-[3-(4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(5mg, 0.011mmol, 5% 收率)。UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 2.36min, m/z 447.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+CF₃CO₂D) δ/ppm: 14.11(1H, s), 10.65(1H, s), 8.00(1H, d, J=6.0Hz), 7.46(1H, s), 7.03(1H, d, J=2.8Hz), 7.00-6.91(2H, m), 6.30(1H, d, J=6.0Hz), 4.51(1H, dd, J=10.9Hz, 3.1Hz), 4.34(1H, dd, J=11.0Hz, 8.1Hz, 1H), 3.93(2H, ddd, J=11.5Hz, 4.5Hz, 2.0Hz), 3.83-3.73(1H, m), 3.44(2H, td, J=11.7Hz, 2.1Hz), 3.30-3.23(2H, m), 3.01-2.89(3H, m), 2.56(2H, dd, J=8.4Hz, 7.0Hz), 1.92-1.82(2H, m), 1.63(2H, qd, J=12.1Hz, 4.4Hz)。

[0474] 实施例21. 5-[3-[5-(3-甲氧基-2-噻吩基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物122)的合成



[0476] 步骤1-N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯和N-[2-(3-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0477] 将正丁基锂溶液(3.5mL, 8.76mmol)添加到在-78°C下在氮气气氛下搅拌的3-甲氧基噻吩(0.87mL, 8.76mmol)和THF(20mL)的溶液中。将混合物在-78°C下搅拌20分钟,让混合物升温至0°C保持20分钟,然后将混合物冷却回-78°C,并且添加N-[2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(477.9mg, 2.19mmol)。在-78°C下1小时后,让反应物升温至室温并且将反应物搅拌18小时。然后将反应物倒入水(100mL)中,并用EtOAc(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色油状物的N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(93mg, 0.34mmol, 16%收率)和N-[2-(3-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(170mg, 0.63mmol, 29%收率)。

[0478] N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸酯:UPLCMS (ES⁺, 短酸性): 1.62min, m/z 294.0 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.37 (1H, d, J=1.6Hz), 6.67 (1H, d, J=1.6Hz), 5.39 (1H, br s), 4.53-4.52 (2H, m), 3.83 (3H, s), 1.45 (9H, s)。

[0479] N-[2-(3-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸酯:UPLCMS (ES⁺, 短酸性): 1.60min, m/z 272.0 [M+H]⁺, 294.0 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.59 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86 (1H, d, J=5.6Hz), 5.56 (1H, br s), 4.52-4.50 (2H, m), 4.00 (3H, s), 1.47 (9H, s)。

[0480] 步骤2-2-氨基-1-(4-甲氧基-2-噻吩基)乙酮盐酸盐

[0481] 将氯化氢(0.26mL, 1.03mmol, 4M在二氧杂环己烷中)添加到在室温下搅拌的N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(93mg, 0.34mmol)和DCM(5mL)的溶液中。将反应物搅拌18小时,此后真空去除溶剂从而得到呈黄色固体的2-氨基-1-(4-甲氧基-2-噻吩基)乙酮盐酸盐(71mg, 0.34mmol, 100%收率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLCMS (ES⁺, 短酸性), 0.47min, m/z 171.9 [M+H]⁺。

[0482] 步骤3-N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺

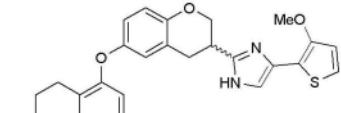
[0483] 将丙基膦酸酐(0.31mL, 0.51mmol)添加到搅拌的6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸(116.4mg, 0.34mmol)、2-氨基-1-(4-甲氧基-2-噻吩基)乙酮

盐酸盐(71mg,0.34mmol)、三乙胺(0.1mL,0.68mmol)和THF(5mL)的溶液中。将反应物加热至65℃并搅拌18小时。然后将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺(52mg,0.11mmol,31%收率)。UPLCMS(ES+,短酸性):1.47min,m/z 494.1[M+H]⁺。

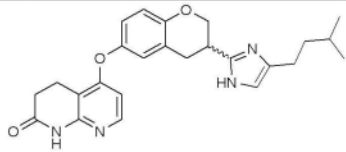
[0484] 步骤4-5-[3-[5-(3-甲氧基-2-噻吩基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0485] 将N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺(52mg,0.11mmol)和乙酸铵(243.7mg,3.16mmol)溶解于可密封小瓶中的丁酸(2mL,21.88mmol)中,将该小瓶密封并在175℃下加热2小时。将反应混合物蒸发至干,然后用K₂CO₃水溶液处理并用DCM(15mL)萃取。使有机层通过相分离器,然后将该有机层蒸发至干。将残余物经由制备型LCMS进行色谱分离从而得到呈灰白色固体产物的5-[3-[5-(4-甲氧基-2-噻吩基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(8mg,0.016mmol,15%收率)。UPLC-MS(ES+,最终纯度):2.80min,m/z 475.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:10.67(1H,s),8.05-7.91(2H,m),7.69(1H,d,J=1.5Hz),7.25(1H,d,J=1.7Hz),7.05(1H,d,J=2.5Hz),7.02-6.88(2H,m),6.76(1H,d,J=1.8Hz),6.32(1H,d,J=6.0Hz),4.56(1H,dd,J=10.9Hz,3.2Hz),4.35(1H,dd,J=11.0Hz,8.6Hz),3.79(3H,s),3.87-3.69(1H,m),3.35-3.23(2H,m),2.95(2H,t,J=7.7Hz),2.60-2.53(2H,m)。

[0486] 下表中的化合物以与实施例21类似的方式,在步骤2中使用适当试剂代替N-[2-(4-甲氧基-2-噻吩基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯制备:

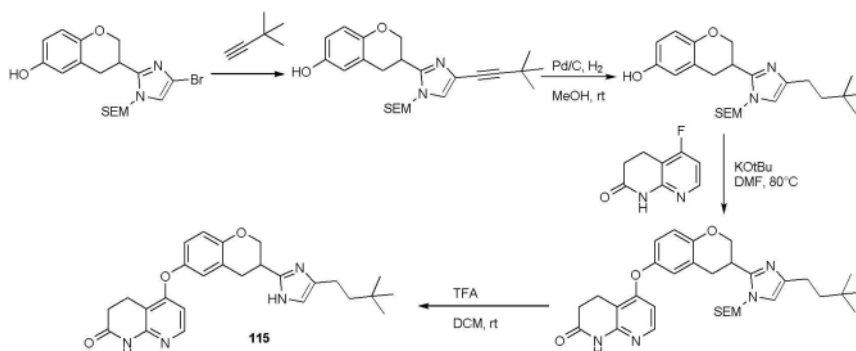
化合物编号	结构和名称	数据
[0487] 123	 5-[3-[5-(3-甲氧基-2-噻吩基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS(ES+,最终纯度):2.70 min, m/z 475.1 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ/ppm:10.59(1H,s),7.99(1H,d,J=5.9Hz),7.74(1H,s),7.68(1H,d,J=5.5Hz),7.21(1H,d,J=5.5Hz),7.04(1H,d,J=2.7Hz),7.01-6.91(2H,m),6.30(1H,d,J=5.9Hz),4.55(1H,ddd,J=10.8Hz,3.3Hz,1.3Hz),4.33(1H,dd,J=10.8Hz,8.9Hz),3.95(3H,s),3.80(1H,dq,J=8.8Hz,2.9Hz),

[0488]

		3.38-3.19 (2H, m), 2.94 (2H, dd, J = 8.4Hz, 7.0Hz), 2.59-2.53 (2H, m), 2.53 (1H, d, J = 3.9Hz)。
116	 5-[3-(5-异戊基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.83 min, m/z 433.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+CF₃CO₂D) δ/ppm: 14.08 (1H, m), 10.66 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.41 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.30 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.49 (1H, dd, J = 11.0Hz, 3.1Hz), 4.34 (1H, dd, J = 11.0Hz, 8.0Hz), 3.84-3.71 (1H, m), 3.33-3.19 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.7Hz), 2.65-2.59 (2H, m), 2.55 (2H, dd, J = 8.4Hz, 7.0Hz), 1.63-1.40 (3H, m), 0.90 (6H, d, J = 6.3Hz)。

[0489] 实施例22. 5-[3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物115)的合成

[0490]



[0491] 步骤1-3-[4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇

[0492] 将四(三苯基膦)钯(0) (54.3mg, 0.05mmol) 添加到在室温下在氮气气氛下可密封小瓶中搅拌的3-[4-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇 (200mg, 0.47mmol)、3,3-二甲基-1-丁炔 (0.17mL, 1.41mmol)、碘化铜(I) (9.0mg, 0.05mmol)、K₂CO₃ (130mg, 0.94mmol)、乙二醇二甲醚(2mL) 和水(0.5mL) 的混合物中。密封小瓶, 并且将反应物加热至90℃并搅拌18小时。此后, 将反应混合物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物溶解于DCM中, 通过硅藻土塞过滤并用DCM(10mL) 洗涤滤饼。用DCM(50mL) 稀释滤液, 并且将溶液用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)、盐水(50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的3-[4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(156.5mg, 0.37mmol, 78%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 2.04min, m/z 427.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.13 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=9.2Hz), 6.64-6.60 (1H, m), 6.59-6.56 (1H, m), 5.37 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.43-4.37 (1H, m), 4.07 (1H, t, J=10.0Hz), 3.60-3.55 (2H, m), 3.46-3.27 (2H, m), 2.95-2.88 (1H, m), 1.32 (9H, s), 0.95-0.88 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

[0493] 步骤2-3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]

色满-6-醇

[0494] 在室温下在氮气气氛下将3-[4-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(233mg,0.55mmol)在MeOH(10mL)中搅拌,随后添加干燥的10重量%负载于碳粉的钯(30mg)。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌18小时。将粗产物经硅藻土过滤,将该硅藻土用MeOH(10mL)洗涤并将滤液真空浓缩从而得到呈黄色固体的3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(170mg,0.39mmol,72%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.76min,m/z 431.9[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ/ppm:6.77(1H,s),6.67(1H,d,J=8.8Hz),6.61(1H,dd,J=8.8Hz,2.4Hz),6.56(1H,d,J=2.4Hz),5.24-5.18(2H,m),4.33-4.27(1H,m),4.05(1H,t,J=10.8Hz),3.57-3.52(2H,m),3.43-3.36(1H,m),3.30-3.21(1H,m),2.86-2.79(1H,m),2.57-2.51(2H,m),1.59-1.53(2H,m),0.97(9H,s),0.96-0.91(2H,m),0.00(9H,s)。未观察到可交换质子。

[0495] 步骤3-5-[3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

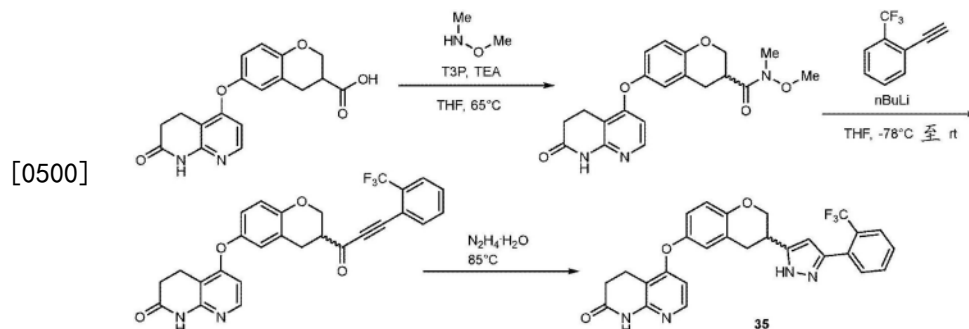
[0496] 将叔丁醇钾(132.9mg,1.18mmol)添加到在可密封小瓶中在室温下在氮气气氛下搅拌的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(65.6mg,0.39mmol)、3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(170mg,0.39mmol)和DMF(2mL)的溶液中。密封小瓶,并且将反应物加热至80℃并搅拌72小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。分离有机层,使该有机层通过相分离器并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-5%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的5-[3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(116mg,0.20mmol,51%收率)。UPLCMS(ES⁺,短酸性):1.76min,m/z 577.5[M+H]⁺。

[0497] 步骤4-5-[3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0498] 将三氟乙酸(0.5mL,6.53mmol)添加到在室温下在氮气气氛下在可密封小瓶中搅拌的5-[3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(116mg,0.20mmol)和DCM(2mL)的溶液中。密封小瓶,并且将反应物加热至40℃并搅拌18小时。此后,将反应物冷却至室温,真空去除溶剂,并使用极少量的MeOH将残余物加载到SCX-2柱上。使MeOH(10mL)通过柱,随后使含NH₃的MeOH(10mL)通过柱以洗脱产物。将含有产物的级分真空浓缩,并将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的5-[3-[4-(3,3-二甲基丁基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(10mg,0.022mmol,11%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.94min,m/z 447.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:11.67(0.5H,s),11.58(0.5H,s),10.45(1H,s),7.95(1H,d,J=5.6Hz),6.99-6.97(1H,m),6.93-6.85(2H,m),6.76(0.5H,s),6.49(0.5H,s),6.26(1H,d,J=5.6Hz),4.46-4.40(1H,m),4.02(1H,t,J=10.8Hz),3.29-3.23(1H,m),3.18-3.10(1H,m),3.06-2.99(1H,m),2.93(2H,t,J=7.2Hz),2.55-2.50(2H,m,(在DMSO下方)),2.44-2.36(2H,m),1.50-1.43(2H,m),

0.93-0.91 (9H, m)。

[0499] 实施例23. 5-[3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物35)的合成



[0501] 步骤1-N-甲氧基-N-甲基-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺

[0502] 将丙基膦酸酐(50%在EtOAc中,1.31mL,2.2mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸(500mg,1.47mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(158mg,1.62mmol)、三乙胺(0.31mL,2.2mmol)和THF(100mL)的溶液中。将反应物加热至65℃并搅拌18小时,然后冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物在水(100mL)和DCM(100mL)之间分配。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将粗产物通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的N-甲氧基-N-甲基-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺(337mg,0.88mmol,60%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.39min,m/z 384.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ/ppm:8.13(1H,s),7.99(1H,d,J=6.0Hz),6.92-6.89(1H,m),6.87-6.83(2H,m),6.32(1H,d,J=6.0Hz),4.48-4.43(1H,m),4.06(1H,t,J=10.4Hz),3.79(3H,s),3.45-3.35(1H,m),3.26(3H,s),3.23-3.14(1H,m),3.08(2H,t,J=7.2Hz),2.93-2.86(1H,m),2.72(2H,t,J=7.2Hz)。

[0503] 步骤2-5-[3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]丙-2-炔酰基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0504] 将正丁基锂溶液(2.5M在己烷中,0.35mL,0.88mmol)滴加到在-78℃下在氮气气氛下搅拌的2-乙炔基-α,α,α-三氟甲苯(0.12mL,0.88mmol)在THF(20mL)中的溶液中。搅拌30分钟后,缓慢添加N-甲氧基-N-甲基-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺(168mg,0.44mmol)在THF(10mL)中的溶液,并将所得反应物在-78℃下搅拌1小时,此后将其升温至室温并用饱和NH₄Cl水溶液(100mL)淬灭。将该混合物用EtOAc(2x50mL)萃取,将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的5-[3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]丙-2-炔酰基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(163mg,0.33mmol,76%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.85min,m/z 493.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ/ppm:8.00(1H,s),7.97(1H,d,J=6.0Hz),7.81-7.77(2H,m),7.65-7.62(2H,m),6.92-6.83(3H,m),6.32(1H,d,J=5.6Hz),4.62-4.57(1H,m),4.46-4.40(1H,m),3.33-3.24(2H,m),3.16-3.11(1H,m),3.08(2H,t,J=8.0Hz),2.72(2H,t,J=8.0Hz)。

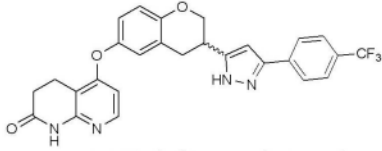
[0505] 步骤3-5-[3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二

氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

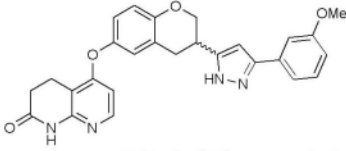
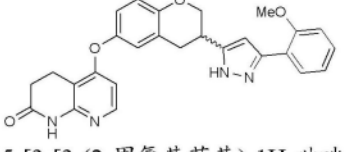
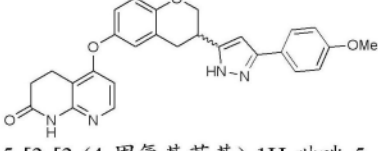
[0506] 将水合肼(0.03mL,0.66mmol)添加到在室温下搅拌的5-[3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]丙-2-炔酰基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(163mg,0.3300mmol)和t-BuOH(2mL)的溶液中。将反应物加热至85℃保持1小时,此后将其倒入饱和NH₄Cl水溶液(100mL)中并用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的5-[3-[3-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(112mg,0.22mmol,67%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):3.94min,m/z 507.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:13.05(0.6H,s),13.00(0.4H,s),10.46(1H,s),7.95(1H,d,J=5.6Hz),7.90-7.54(4H,br m),7.01-6.98(1H,m),6.95-6.86(2H,m),6.39-6.33(1H,m),6.28-6.23(1H,m),4.50-4.41(1H,m),4.19-4.04(1H,m),3.52-3.42(1H,m),3.21-3.01(2H,m),2.93(2H,t,J=7.6Hz),2.54(2H,t,J=7.6Hz)。

[0507] 下表中的化合物以与实施例23类似的方式,在步骤2中使用适当的芳基乙炔代替2-乙炔基-α,α,α-三氟甲苯制备:

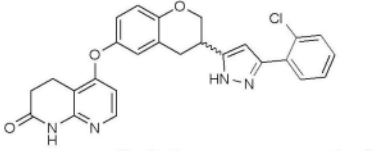
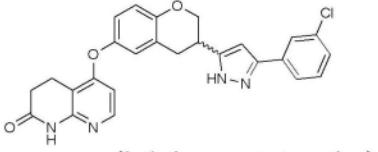
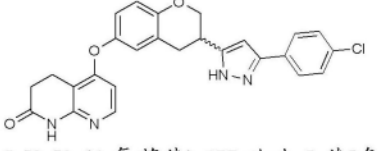
[0508]

化合物编号	结构和名称	数据
38	 5-[3-[4-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS(ES⁺,最终纯度): 4.13 min, m/z 507.3 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.37(0.3H, s), 13.09(0.7H, s), 10.47(1H, s), 8.04-7.92(3H, m), 7.86-7.72(2H, m), 7.01-6.73(4H, m), 6.27(1H, d, J=6.0Hz), 4.50-4.42(1H, m), 4.19-4.08(1H, m), 3.50-3.39(1H, m), 3.22-3.05(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(2H, t, J=7.2Hz)。

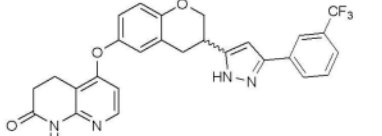
[0509]

41	 5-[3-[3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]氧基-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.72 min, m/z 469.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.11-12.85 (1H, m), 10.47 (1H, s), 7.99-7.93 (1H, m), 7.39-7.26 (2.5H, m), 7.01-6.80 (4H, m), 6.71-7.61 (1H, m), 6.30-6.23 (1H, m), 5.85 (0.5H, s), 4.50-4.31 (1H, m), 4.18-4.04 (1H, m), 3.84-3.77 (3H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 3.17-3.06 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.59-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 峰下方))。
40	 5-[3-[3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]氧基-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.80 min, m/z 469.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.89-12.72 (1H, m), 10.46 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.90-7.86 (0.2H, m), 7.70-7.62 (0.8Hz, m), 7.38-7.25 (1H, m), 7.17-6.86 (5H, m), 6.68-6.60 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.50 (1H, m), 4.15-4.05 (1H, m), 3.91-3.81 (3H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.16-3.06 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.93 (2H, t, J = 8.0Hz, 部分在 DMSO 下方))。
43	 5-[3-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]氧基-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.67 min, m/z 469.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.96 (0.5H, s), 12.72 (0.5H, s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.73-7.61 (2H, m), 7.05-6.85 (5H, m), 6.57-6.50 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.49-4.40 (1H, m), 4.16-4.04 (1H, m), 3.82-3.75 (3H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 3.18-3.06 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。

[0510]

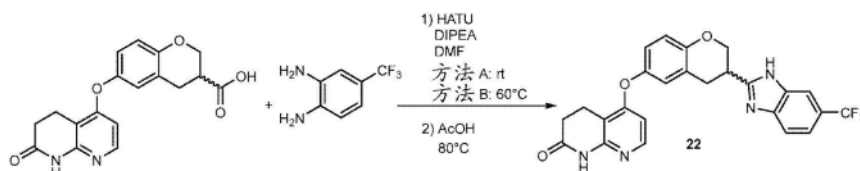
36	 5-[3-[3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.88 min, m/z 473.2, 475.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.06 (1H, m), 10.47 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.80-7.31 (4H, m), 7.01-6.98 (1H, m), 6.96-6.86 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.28-6.24 (1H, m), 4.52-4.42 (1H, m), 4.21-4.07 (1H, m), 3.53-3.35 (1H, m), 3.19-3.06 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.57-2.53 (2H, m, (在 DMSO 峰下方)).
37	 5-[3-[3-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 4.00 min, m/z 473.2, 475.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.23 (0.4H, s), 13.00 (0.6H, s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.84-7.67 (2H, m), 7.51-7.32 (2H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 6.80-6.70 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.49-4.41 (1H, m), 4.18-4.05 (1H, m), 3.48-3.36 (1H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)).
39	 5-[3-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 4.01 min, m/z 473.2, 475.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.19 (0.4H, s), 12.94 (0.6H, s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.82-7.71 (2H, m), 7.57-7.42 (2H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 6.73-6.62 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.48-4.41 (1H, m), 4.19-4.05 (1H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 3.19-3.05 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz).

[0511]

42	 5-[3-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。 UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 4.11 min, m/z 507.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.33 (0.3H, s), 13.05 (0.7H, s), 10.47 (1H, s), 8.13-8.00 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.72-7.62 (2H, m), 7.01-6.98 (1H, m), 6.96-6.86 (2.3H, m), 6.81-6.78 (0.7H, m), 6.26 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.50-4.43 (1H, m), 4.18-4.06 (1H, m), 3.48-3.35 (1H, m), 3.18-3.06 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 峰下方))。
----	---	--

[0512] 实施例24. 5-[3-[6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物22)的合成

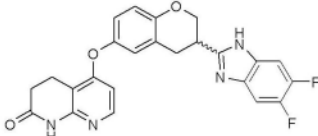
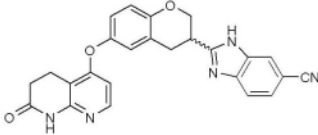
[0513]



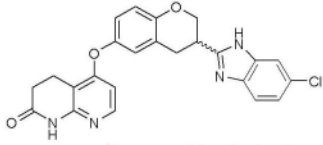
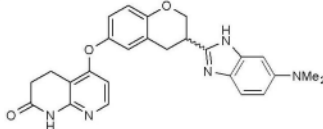
[0514] 将2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)(246mg, 0.65mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的6-[7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基]氧基]色满-3-甲酸(200mg, 0.59mmol)、3,4-二氨基三氟甲苯(114mg, 0.65mmol)、DIPEA(0.31mL, 1.76mmol)和DMF(3mL)的溶液中并搅拌1小时。真空去除溶剂,并将残余物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。然后在80°C下将残余物在乙酸(3mL)中搅拌18小时,此后将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(100mL)和DCM(100mL)之间分配,并且将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法使用0-5%的在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的5-[3-[6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(75mg, 0.16mmol, 26%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.41min, m/z 481.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.92 (1H, br s), 10.48 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=9.2Hz), 7.89-7.76 (1H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.06-7.03 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.8Hz), 6.89 (1H, d, 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J=6.0Hz), 4.65 (1H, m), 4.33 (1H, t, J=9.2Hz), 3.71-3.62 (1H, m), 3.38-3.22 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=8.4Hz), 2.53 (2H, t, J=8.4Hz, (部分在DMSO下方))。

[0515] 下表中的化合物以类似的方式,使用适当的二胺(可商购获得或合成的二胺)代替3,4-二氨基三氟甲苯制备:

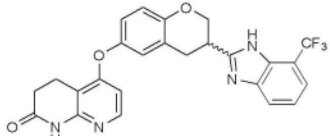
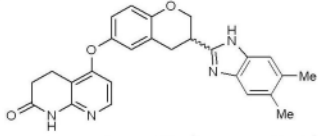
[0516]

化合物编号	结构和名称	数据
23	 5-[3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.17 min, m/z 449.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.68 (1H, s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.68-7.53 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.26 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.61-4.56 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J = 11.2Hz, 9.6Hz), 3.63-3.55 (1H, m), 3.30-3.17 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。
24	 2-[6-[(7-氧代-6,8-二氢-1H-1,8-萘啶-2-基)氧基]色满-3-基]-5-氰基-1H-苯并咪唑	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.11 min, m/z 438.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.02 (1H, s), 10.47

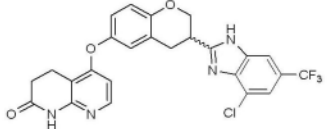
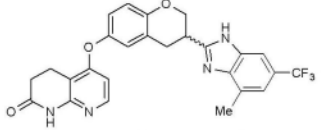
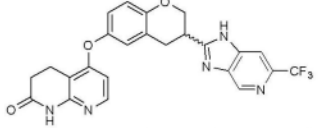
[0517]

	-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-基]-3H-苯并咪唑-5-甲腈 方法 A	(1H, s), 8.10 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4Hz, 1.6Hz), 7.04 (1H, d, 2.8Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.27 (1H, d, 5.6Hz), 4.64 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 10.8Hz, 8.8Hz), 3.71-3.63 (1H, m), 3.31-3.21 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.54 (2H, t, J = 8.0Hz, (部分在 DMSO 下方))。
25	 5-[3-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.13 min, m/z 447.2, 449.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.66 (1H, br s), 10.48 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.65-7.50 (2H, m), 7.23-7.17 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.62-4.57 (1H, m), 4.28 (1H, dd, J = 11.2Hz, 9.6Hz), 3.65-3.55 (1H, m), 3.31-3.18 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方))。
26	 5-[3-[6-(二甲基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.52 min, m/z 456.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.14 (1H, br s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.78-6.73 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.59-4.54 (1H, m), 4.23 (1H, dd,

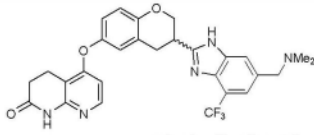
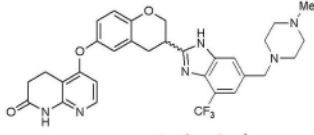
[0518]

		J = 10.8Hz, 9.6Hz), 3.56-3.48 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.88 (6H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.2Hz, (部分在 DMSO 下方))。
27	 5-[3-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.62 min, m/z 481.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.01-12.80 (1H, m), 10.48 (1H, s), 7.93-7.89 (1.4H, m), 7.82-7.78 (0.6H, m), 7.57-7.48 (1H, m), 7.38-7.32 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 6.96-6.90 (2H, m), 6.29-6.27 (1H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 4.27 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.72-3.62 (1H, m), 3.40-3.35 (1H, m), 3.28-3.19 (1H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.56-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 下方))。
29	 5-[3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.77 min, m/z 441.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.18 (1H, s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.33 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 6.4Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.24 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.57-3.49 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.2Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.31 (3H, s), 2.85 (3H, s)。

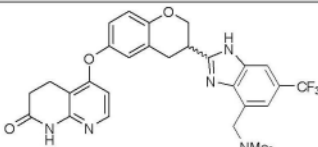
[0519]

30	 5-[3-[4-氯-6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 B	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 4.03 min, m/z 515.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.29 (1H, br s), 10.47 (1H, s), 7.99-7.86 (2H, m), 7.66-7.58 (1H, m), 7.09-7.00 (1H, m), 6.96-6.87 (2H, m), 6.30-6.23 (1H, m), 4.66-4.58 (1H, m), 4.38-4.27 (1H, m), 3.74-3.64 (1H, m), 3.41-3.37 (1H, m (部分在水下方)), 3.28-3.19 (1H, m), 2.96-2.89 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 下方)).
31	 5-[3-[4-甲基-6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.69 min, m/z 495.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.81 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.75 (0.6H, br s), 7.64 (0.4H, br s), 7.31 (1H, br s), 7.04 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.95-6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.68-4.55 (1H, m), 4.29 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.70-3.58 (1H, m), 3.40-3.35 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 16.4Hz, 5.6Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.58 (3H, s), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 峰下方)).
32	 5-[3-[6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.26 min, m/z 482.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.42 (1H, br s), 10.46 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.8Hz), 6.89 (1H, d, J

[0520]

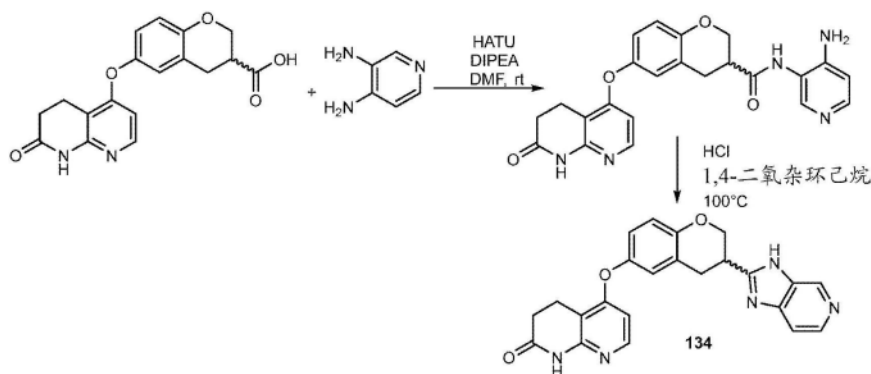
	方法 A	= 8.8Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.65-4.59 (1H, m), 4.37-4.30 (1H, m), 3.75-3.66 (1H, m), 3.39-3.35 (1H, m, (部分在水下方)), 3.29-3.22 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.56-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 下方))。
34	 5-[3-[6-[(二甲基氨基)甲基]-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.72 min, m/z 538.2 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.93 (0.8H, s), 12.84 (0.2H, s), 10.46 (1H, s), 8.49 (0.2H, d, J = 4.4Hz), 8.26 (0.2H, d, J = 8.0Hz), 7.95 (0.8H, d, J = 6.0Hz), 7.79 (0.2H, s), 7.69 (0.8H, s), 7.50 (0.2H, s), 7.45 (0.8H, s), 7.28 (0.2H, dd, J = 8.4Hz, 4.4Hz), 7.05 (0.8H, s), 6.96-6.86 (1.8H, m), 6.27 (0.8H, d, J = 5.6Hz), 6.23 (0.2H, d, J = 6.0Hz), 4.64-4.56 (1H, m), 2.46 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.71-3.60 (3H, m), 3.41-3.37 (1H, m (部分在水下方)), 3.26-3.18 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.22 (6H, s)。
28	 5-[3-[6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.75 min, m/z 593.4 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.89 (0.75H, br s), 12.81 (0.25H, br s), 10.46 (1H, s), 8.42 (0.25H, dd, J = 4.0Hz, 1.2Hz), 8.19 (0.25H, dd, J = 8.4Hz, 1.2Hz), 7.99-7.78 (0.75H, m), 7.81-7.58 (1H, m), 7.50-7.34 (1H, m), 7.22 (0.25H, dd, J = 8.4Hz, 4.4Hz), 7.04

[0521]

		(0.75H, s), 6.97-6.81 (1.75H, m), 6.27 (0.75H, d, J = 6.0Hz), 6.23 (0.25H, d, J = 6.0Hz), 4.64-4.57 (1H, m), 4.26 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.70-3.58 (3H, m), 3.41-3.37 (1H, m, (部分在水下方)), 3.26-3.19 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.55-2.53, (2H, m (部分在 DMSO 下方)), 2.46 (8H, br s), 2.19 (3H, s)。
33	 5-[3-[4-[(二甲基氨基)甲基]-6-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮 方法 A	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.79 min, m/z 538.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.94 (0.3H, br s), 11.99 (0.7H, br s), 10.47 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.83 (1H, br s), 7.45 (1H, br s), 7.04 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.95-6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.64-4.58 (1H, m), 4.28 (1H, t, J = 10.0Hz), 3.80 (2H, br s), 3.73-3.62 (1H, m), 3.34 (1H, dd, J = 16.4Hz, 10.0Hz), 3.23 (1H, dd, J = 16.4Hz, 5.6Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz, (部分在 DMSO 下方)), 2.27 (6H, br s)。

[0522] 实施例25. 5-[3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物134)的合成

[0523]



[0524] 步骤1-N-(4-氨基-3-吡啶基)-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺

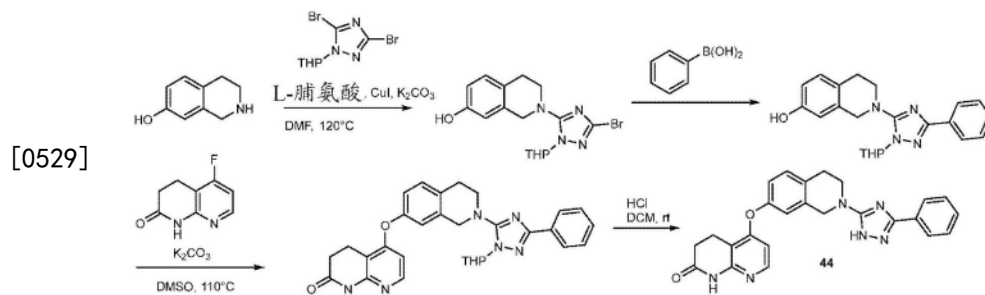
[0525] 将2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)(307.2mg, 0.81mmol)添加到在氮气气氛下搅拌的6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸(250mg, 0.73mmol)、DIPEA(0.38mL, 2.2mmol)、3,4-二氨基吡啶(88.2mg, 0.81mmol)和DMF(10mL)的溶液中,并在室温下搅拌1小时。真空去除溶剂,并将残余物在水(20mL)和DCM+几滴MeOH(20mL)之间分配,随后用EtOAc(20mL)萃取水相。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。因此,将粗产物通过柱色谱法使用梯度为0-5%

的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的N-(4-氨基-3-吡啶基)-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺(195mg,0.45mmol,62%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.13min,m/z 432.2[M+H]⁺。

[0526] 步骤2-5-[3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0527] 在密封小瓶中向在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中的N-(4-氨基-3-吡啶基)-6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酰胺(144mg,0.33mmol)中添加HCl(4M在二氧杂环己烷中,0.67mL,2.68mmol)。将反应物在100℃下辐照2小时,此后减压去除溶剂。将反应物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用DCM+MeOH萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将粗产物通过自动化柱色谱法使用梯度为0-12%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的5-[3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(42.5mg,0.10mmol,31%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.30min,m/z 414.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:13.00-12.79(1H,m),10.47(1H,s),8.87(1H,s),8.28(1H,d,J=5.2Hz),7.96(1H,d,J=5.6Hz),7.61-7.50(1H,m),7.03(1H,d,J=2.4Hz),6.95-6.87(2H,m),6.27(1H,d,J=5.6Hz),4.64-4.58(1H,m),4.31(1H,t,J=10.0Hz),3.70-3.60(1H,m),3.36-3.19(2H,m,(部分在水下方)),2.93(2H,t,J=7.6Hz),2.53(2H,t,8.0Hz,(部分在DMSO下方))。

[0528] 实施例26. 5-[[2-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮盐酸盐(化合物44)的合成



[0530] 步骤1-2-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇

[0531] 将3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(1.042g,3.35mmol)、1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(500mg,3.35mmol)、L-脯氨酸(38.6mg,0.34mmol)、碘化亚铜(I)(63.8mg,0.34mmol)、K₂CO₃(1.39g,10.05mmol)和DMF(3mL)在密封中合并,并加热至120℃保持18小时。让反应物冷却至室温,真空去除溶剂,并将残余物在水(100mL)和DCM(100mL)之间分配。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈棕色固体的2-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(508mg,1.34mmol,40%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.64min,m/z 379.1,381.1[M+H]⁺。

[0532] 步骤2-2-(5-苯基-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇

[0533] 将[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(173.6mg,0.21mmol)

添加到在室温和惰性气氛下搅拌的2-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(806mg, 2.13mmol)、苯基硼酸(311mg, 2.55mmol)、 K_2CO_3 (881mg, 6.38mmol)、1,4-二氧杂环己烷(9mL)和水(1mL)的混合物中。将反应物加热至80℃保持3小时,此后将其冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物悬浮于DCM(10mL)中,经硅藻土过滤,将该硅藻土用DCM(10mL)洗涤。将残余物真空浓缩并通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的2-(5-苯基-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(510mg, 1.35mmol, 64%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.85min, m/z 399.3 $[M+Na]^+$, 293.2 $[M-THP]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 9.23 (1H, s), 7.98-7.93 (2H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 6.98 (1H, d, 8.4Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 6.57 (1H, d, J=2.8Hz), 5.31 (1H, dd, J=10.0Hz, 2.0Hz), 4.50-4.46 (1H, m), 4.35-4.31 (1H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 3.72-3.64 (2H, m), 3.45-3.35 (1H, m), 3.10-3.01 (1H, m), 2.85-2.76 (1H, m), 2.06-1.95 (2H, m), 1.90-1.53 (4H, m)。

[0534] 步骤3-5-[[2-(5-苯基-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

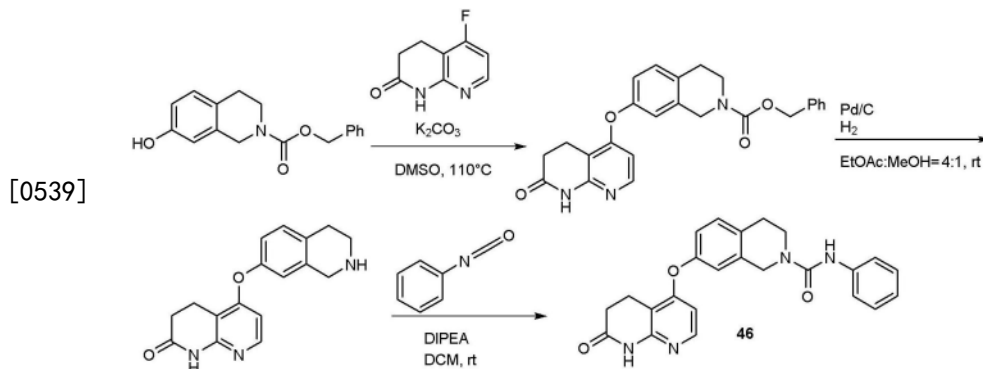
[0535] 将2-(5-苯基-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(510mg, 1.35mmol)、5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(225.1mg, 1.35mmol)、 K_2CO_3 (936mg, 6.77mmol)和DMSO(10mL)在密封小瓶中合并,并在110℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体状的5-[[2-(5-苯基-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(192mg, 0.37mmol, 27%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.92min, m/z 523.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 10.56 (1H, s), 8.00-7.93 (2H, m), 7.48-7.39 (3H, m), 7.31-7.28 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 6.34 (1H, d, J=5.6Hz), 5.34 (1H, dd, J=10.0Hz, 2.4Hz), 4.56 (1H, d, J=16.0Hz), 4.44 (1H, d, J=16.0Hz), 4.08-4.00 (1H, m), 3.81-3.65 (2H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 3.00-2.88 (3H, m), 2.55-2.50 (3H, m), 1.90-1.54 (6H, m)。

[0536] 步骤4-5-[[2-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮盐酸盐

[0537] 将HCl(4M在1,4-二氧杂环己烷中, 0.37mL, 1.47mmol)添加到在室温下在氮气气氛下5-[[2-(5-苯基-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(192mg, 0.37mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,并将反应物搅拌18小时。真空去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用0-10%在DCM中的MeOH洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的5-[[2-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮盐酸盐(50mg, 0.11mmol, 29%收率)。UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.39min, m/z 439.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 10.63 (1H, s), 8.04-7.95 (3H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=7.6Hz), 7.05-6.99 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=6.0Hz), 4.72-4.67 (2H, m), 3.83-3.77 (2H, m), 2.99-2.91 (3H, m), 2.59-2.54 (3H, m)。5.4ppm处的宽峰将包含1个可交换质子和HCl盐。

[0538] 实施例27. 7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-N-苯基-3,4-二氢-

1H-异喹啉-2-甲酰胺(化合物46)的合成



[0540] 步骤1-7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯

[0541] 将7-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(500mg, 1.76mmol)、5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(0.29g, 1.76mmol)和 K_2CO_3 (0.91g, 6.55mmol)悬浮于DMSO(50mL)中,并加热至110℃保持18小时。将反应物冷却至室温,小心地倒入柠檬酸水溶液(1.36g, 7.06mmol, 于50mL H_2O 中)中从而导致起泡,并搅拌1小时。添加水(200mL)并用DCM(2x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-75%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(510mg, 1.19mmol, 67%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 1.69min, m/z 430.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ /ppm: 10.50(1H, s), 7.97(1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.41-7.35(5H, m), 7.25(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03(1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.96(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.4Hz), 6.31(1H, d, $J=5.5$ Hz), 5.13(2H, s), 4.66-4.55(2H, m), 3.70-3.62(2H, m), 2.90(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.82(2H, $J=5.6$ Hz), 2.55-2.53(2H, m(部分在DMSO下方))。

[0542] 步骤2-5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氧基)-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

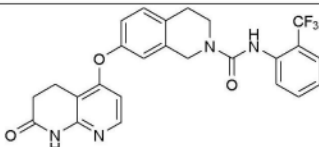
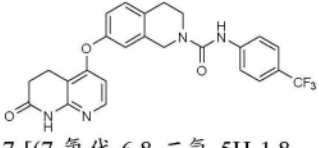
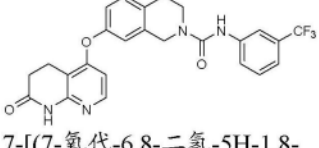
[0543] 将干燥的10重量%负载于碳粉的钯(50mg)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸苄酯(510mg, 1.19mmol)在EtOAc(20mL)和MeOH(5mL)中的溶液中。为反应物装配 H_2 气球并对反应物进行3次真空/ H_2 循环,然后将反应物在 H_2 气氛下搅拌24小时。将粗产物经硅藻土过滤,将该硅藻土用MeOH(10mL)洗涤并将滤液真空浓缩从而得到呈黄色固体的5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氧基)-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(222mg, 0.75mmol, 63%收率)。该产物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES+, 短酸性): 0.91min, m/z 296.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 8.17(1H, s), 7.99(1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.15(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.86(1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.8Hz), 6.76(1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.34(1H, d, $J=6.0$ Hz), 4.03(2H, s), 3.18(2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.08(2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.83(2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.72(2H, t, $J=8.0$ Hz)。未观察到可交换质子。

[0544] 步骤3-7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-N-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酰胺

[0545] 将异氰酸苄酯(0.02mL, 0.19mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的5-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氧基)-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(50mg, 0.17mmol)和DIPEA

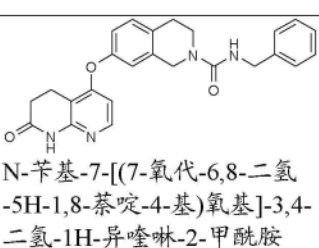
(0.06mL, 0.34mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中。将反应物搅拌 1 小时, 此后用水 (20mL) 和 DCM (15mL) 稀释。分离有机层, 使该有机层通过相分离器并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用 0-100% 的在石油醚中的 EtOAc 洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的 7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-N-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酰胺 (29mg, 0.07mmol, 41% 收率)。UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.35min, m/z 415.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.51 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.50-7.46 (2H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 6.34 (1H, d, J=5.6Hz), 4.64 (2H, s), 3.73 (2H, t, J=6.0Hz), 2.94-2.85 (4H, m), 2.55-2.53 (2H, m, (部分在 DMSO 峰下方))。

[0546] 下表中的化合物以类似的方式, 在步骤 3 中使用适当的异氰酸芳基酯代替异氰酸苯基酯制备:

化合物编号	结构和名称	数据
49	 7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酰胺	UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.63 min, m/z 483.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.51 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.71-7.62 (2H, m), 7.48-7.39 (2H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.00-6.96 (2H, m), 6.33 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.63 (2H, s), 3.72 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.94-2.85 (4H, m), 2.57-2.53 (2H, m, (在 DMSO 峰下方))。
47	 7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酰胺	UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.91 min, m/z 483.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.51 (1H, s), 8.99 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 6.33 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.67 (2H, s), 3.75 (2H, t, J = 5.6Hz), 2.94-2.86 (4H, m), 2.54-2.52 (2H, m, (在 DMSO 峰下方))。
50	 7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酰胺	UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.90 min, m/z 483.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.51 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.48 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.31-7.26 (2H, m), 7.02-6.96 (2H, m), 6.34 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.66 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.95-2.86 (4H, m), 2.56-2.52

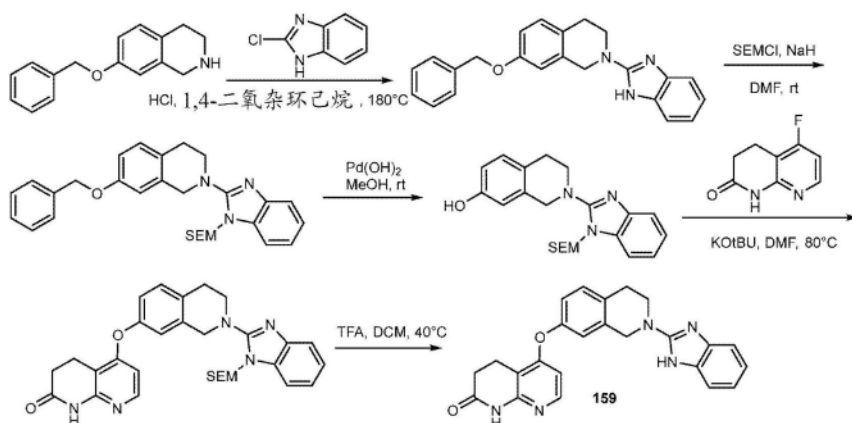
[0547]

[0548]

48  N-苄基-7-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酰胺	(2H, m, (在 DMSO 峰下方))。 UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.34 min, m/z 429.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 10.50 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.32-7.15 (7H, m), 6.97-6.91 (2H, m), 6.32 (1H, d, J = 6.0Hz), 4.53 (2H, s), 4.27 (2H, d, J = 6.0Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.55 (2H, m, (在 DMSO 峰下方))。未观察到可交换质子。
--	---

[0549] 实施例28. 5-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物159)的合成

[0550]



[0551] 步骤1-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉

[0552] 将7-苄氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(158mg, 0.66mmol)、2-氯苯并咪唑(101mg, 0.66mmol)和1,4-二氧杂环己烷(1.2mL)在密封小瓶中混合并辐照至180°C保持1小时。将残余物溶解于DCM中,用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,然后通过相分离器干燥。真空去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的2-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉(175mg, 0.49mmol, 75%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.50min, m/z 356.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.45 (1H, s), 7.49-7.27 (5H, m), 7.20 (2H, dd, J = 14.1Hz, 7.6Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.99-6.81 (4H, m), 5.10 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.78 (2H, t, J = 5.9Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.9Hz)。

[0553] 步骤2-2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

[0554] 将氢化钠(60%分散在矿物油中, 38.3mg, 0.96mmol)添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的2-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉(170mg, 0.48mmol)和DMF(100mL)的溶液中。20分钟后,添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.13mL, 0.72mmol)并将混合物搅拌18小时。用水(1mL)淬灭反应物并真空去除溶剂。添加水(20mL),随后用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-40%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色胶状物的2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

(200mg, 0.41mmol, 86% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.93min, m/z 486.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.64-7.55 (1H, m), 7.45-7.28 (6H, m), 7.24-7.15 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 6.76 (1H, d, J=2.6Hz), 5.34 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.60 (2H, s), 3.78-3.66 (4H, m), 3.02 (2H, t, J=5.9Hz), 1.01-0.96 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

[0555] 步骤3-2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇

[0556] 将2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(195mg, 0.40mmol)溶解于MeOH(4mL)中,并在惰性气氛下添加Pd(OH)₂(56mg, 0.40mmol)。为反应物装配H₂气球并对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌过夜。将粗产物经硅藻土过滤,用MeOH冲洗并将滤液真空浓缩。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色胶状物的2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(120mg, 0.30mmol, 76% 收率),其在静置时结晶。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.58min, m/z 396.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.45 (1H, s), 7.61-7.55 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 7.21-7.14 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=8.3Hz), 6.68 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.6Hz), 6.63 (1H, d, J=2.5Hz), 5.35 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.81-3.69 (4H, m), 2.92 (2H, t, J=5.8Hz), 1.03-0.96 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

[0557] 步骤4-5-[[2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

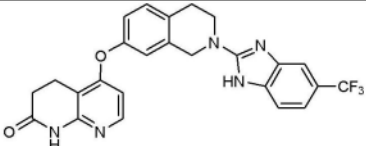
[0558] 将叔丁醇钾(37.4mg, 0.33mmol)添加到搅拌的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(50.4mg, 0.30mmol)和2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(120mg, 0.30mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并将反应物在80℃下加热18小时。将反应物冷却至室温并真空去除溶剂。将残余物在EtOAc和水之间分配;将有机物用饱和盐水洗涤,经相分离器干燥并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法用25-100%的在石油醚中的EtOAc洗脱进行纯化从而得到呈无色胶状物的5-[[2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(94mg, 0.17mmol, 57% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.65min, m/z 542.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.69 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=5.9Hz), 7.63-7.58 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.25-7.16 (3H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.35 (1H, d, J=5.9Hz), 5.36 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.82-3.72 (4H, m), 3.13-3.02 (4H, m), 2.70 (2H, dd, J=8.4Hz, 7.0Hz), 1.03-0.96 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

[0559] 步骤5-5-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

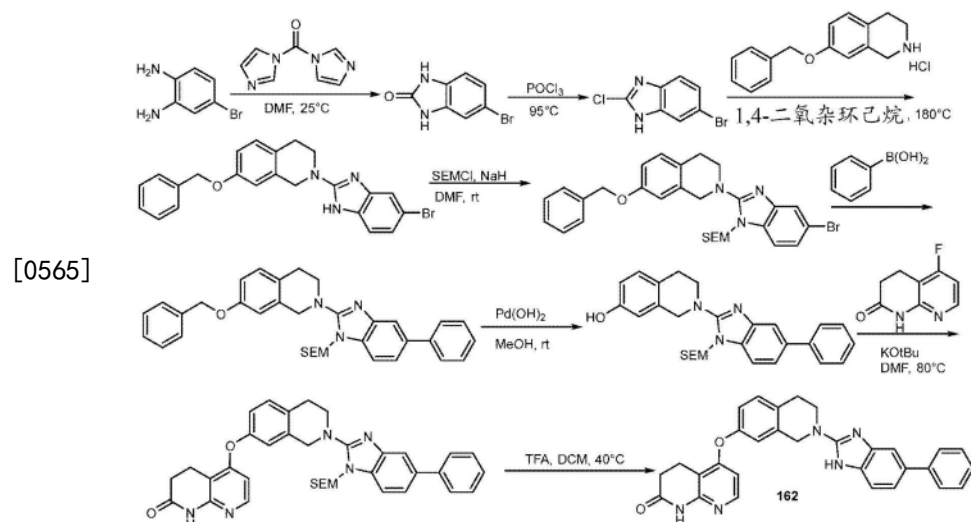
[0560] 将三氟乙酸(0.64mL, 8.31mmol)添加到在密封小瓶中搅拌的5-[[2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(90mg, 0.17mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,并加热至40℃保持18小时,此后真空去除溶剂。将残余物加载到SCX-2柱中,并且首先用MeOH(2x10mL)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。然后将残余物通过柱色谱法使用梯度为1%-8%的在DCM中

的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到无色胶状物,将其在MeCN/Et₂O中研磨从而得到白色固体。将固体过滤,用Et₂O洗涤并干燥从而得到呈白色固体的5-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(29mg,0.070mmol,42%收率)。UPLC-MS (ES⁺,最终纯度):2.52min,m/z 412.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm: 12.21(1H,s),10.52(1H,s),7.99(1H,d,J=5.8Hz),7.33-7.253H(m),7.07-6.97(4H,m),6.35(1H,d,J=5.8Hz),4.76(2H,s),3.85(2H,t,J=5.9Hz),2.98(2H,t,J=5.9Hz),2.92(2H,t,J=7.9Hz),2.57-2.52(2H,t,J=7.9Hz,(部分在DMSO下方))。

[0561] 下表中的化合物以类似的方式,在步骤1中使用适当的杂芳基氯代替2-氯苯并咪唑制备:

化合物编号	结构和名称	数据
[0562] 160	 5-[[2-(5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.88 min, m/z 480.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.89 (1H, s), 10.51 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 5.7Hz, 0.7 Hz), 7.48 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.31-7.27 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.3Hz, 2.6 Hz), 6.35 (1H, d, J = 5.7 Hz), 4.78 (2H, s), 3.86 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.00-2.88 (4H, m),
[0563]		2.59-2.50 (2H, m)。

[0564] 实施例29. 5-[[2-(5-苯基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物162)的合成



[0566] 步骤1-5-溴-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮

[0567] 将1,1'-羰基二咪唑(1.73g,10.69mmol)添加到在25℃下在氮气气氛下搅拌的4-溴-1,2-二氨基苯(1g,5.35mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,并将反应物搅拌18小时。将溶剂在真空下缩减,并用水和EtOAc稀释残余物从而使固体析出。将固体过滤,在水中浆化,用超声处理,过滤,用此外的水洗涤并干燥从而得到呈棕色固体的5-溴-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮(912mg,4.28mmol,80%收率)。UPLC-MS (ES⁺,短酸性):1.28min,m/z 212.9,214.9[M+H]

$]^{+}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 10.79-10.73 (2H, m), 7.08 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[0568] 步骤2-6-溴-2-氯-1H-苯并咪唑

[0569] 将5-溴-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮 (912mg, 4.28mmol) 溶解于 POCl_3 (7.98mL, 85.62mmol) 中, 并将反应物加热至 95°C 保持4小时, 此后将反应物在真空下缩减并将残余物与甲苯共沸。用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭残余物从而使固体析出, 将该固体用超声处理, 过滤, 用水洗涤并干燥从而得到呈浅棕色固体的6-溴-2-氯-1H-苯并咪唑 (855mg, 3.69mmol, 86% 收率)。该化合物未经进一步纯化即用于接下来的步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.44min, m/z 230.8, 232.8, 234.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 7.74 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$)。可交换质子缺失。

[0570] 步骤3-7-苄氧基-2-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉

[0571] 将各自具有7-苄氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (50mg, 0.18mmol) 和6-溴-2-氯-1H-苯并咪唑 (46mg, 0.2mmol) 以及1,4-二氧杂环己烷 (2.5mL) 的八个单独的微波小瓶密封并在微波中加热至 180°C 保持60min。每个小瓶均沉淀出固体, 将所有反应混合物过滤, 并将合并的固体用此外的二氧杂环己烷洗涤并干燥从而得到呈绿色/棕色固体的7-苄氧基-2-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉 (626mg, 1.4mmol, 99% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.59min, m/z 434.1; 436.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (67%)

[0572] 步骤4-2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-溴-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

[0573] 将氢化钠 (60% 分散于矿物油中, 168.9mg, 4.22mmol) 添加到在室温下在氮气气氛下搅拌的7-苄氧基-2-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉 (692mg, 1.12mmol) 和DMF (10mL) 的溶液中。20分钟后, 添加2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基氯 (0.3mL, 1.67mmol) 并且让反应物搅拌2小时。用水 (1mL) 淬灭反应物并真空去除溶剂。然后将残余物在水 (20mL) 和EtOAc (20mL) 之间分配。分离有机层, 并用DCM (20mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-40%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈浅黄色胶状物的2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-溴-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷 (442mg, 0.78mmol, 70% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.27和2.29min, m/z 564.3, 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。存在两种SEM异构体。

[0574] 步骤5 (方法A) -2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-苯基-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

[0575] 将碳酸钾 (151.3mg, 1.09mmol)、2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-溴-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷 (206mg, 0.36mmol)、苯基硼酸 (48.9mg, 0.40mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和水 (1mL) 合并并且在室温下在氮气气氛下搅拌, 随后添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (29.8mg, 0.04mmol)。将反应物加热至 90°C 保持18小时, 此后将反应物冷却至室温并减压去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用0-35%的在石油醚中的EtOAc洗脱剂进行纯化从而得到呈浅黄色油状物的2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-苯基-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷 (150mg, 0.27mmol, 73% 收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.11min, m/z 562.8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0576] 步骤6-2-[5-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 苯并咪唑-2-基]-3,4-二

氢-1H-异喹啉-7-醇

[0577] 将2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-苯基-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(150mg, 0.27mmol)溶解于MeOH(4mL)中,并在氮气气氛下添加氢氧化钡(3.04mg, 0.02mmol)。为反应装配H₂气球,对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌过夜。将粗产物经硅藻土过滤,用MeOH洗涤并真空去除溶剂从而得到呈无色胶状物的2-[5-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(117mg, 0.25mmol, 93%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.81min, m/z 472.6 [M+H]⁺。

[0578] 步骤7-5-[[2-[5-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0579] 将叔丁醇钾(83.5mg, 0.74mmol)添加到在可密封小瓶中搅拌的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(41.2mg, 0.25mmol)在DMF(2mL)中的溶液中。密封小瓶,并且将该小瓶在80℃下加热18小时。将反应物冷却至室温并将溶剂在真空下缩减。将粗产物在EtOAc和水之间分配。将有机相分离,用饱和盐水洗涤,经相分离器干燥并减压去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为25%-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色胶状物的5-[[2-[5-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(90mg, 0.15mmol, 59%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.87min, m/z 618.5 [M+H]⁺。

[0580] 步骤8-5-[[2-(5-苯基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

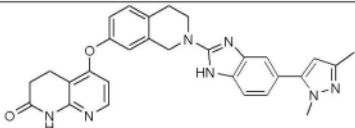
[0581] 将三氟乙酸(0.56mL, 7.29mmol)添加到在可密封小瓶中搅拌的5-[[2-[5-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(90mg, 0.15mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。密封小瓶,并且将该小瓶加热至40℃保持18小时。将反应物在真空下缩减并加载到SCX-2柱上,将该柱首先用甲醇(2x)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH冲洗,随后用20%的在MeOH/NH₃中的DCM冲洗以洗脱产物。将粗产物通过柱色谱法使用梯度为1%-8%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到无色胶状物,将其在MeCN/Et₂O中研磨从而得到白色固体。将固体过滤,用Et₂O洗涤,随后在MeOH中用超声处理以沉淀白色固体。将全部悬浮液蒸发并干燥从而得到呈灰白色固体的5-[[2-(5-苯基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(27mg, 0.053mmol, 36%收率)。UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.04min, m/z 488.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.57 (1H, s), 10.51 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 5.7Hz, 0.7Hz), 7.66-7.59 (2H, m), 7.52-7.38 (3H, m), 7.33-7.18 (3H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.3Hz, 2.6Hz), 6.35 (1H, d, J = 5.8Hz), 4.76 (2H, s), 3.85 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.00-2.89 (4H, m), 2.58-2.52 (3H, m, (部分在DMSO下方))。

[0582] 作为替代,步骤5可以使用方法B进行:

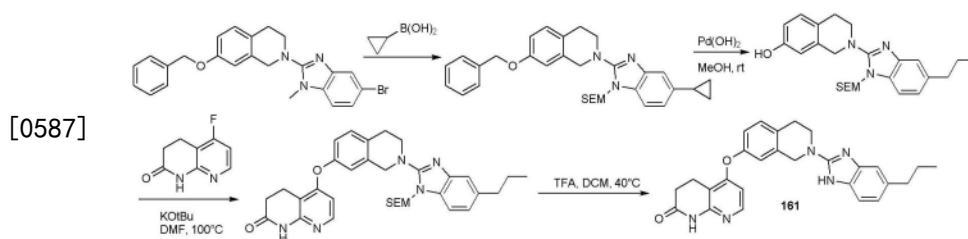
[0583] 将2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-溴-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(255mg, 0.45mmol)、磷酸三钾(0.29g, 1.35mmol)和1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(150.5mg, 0.68mmol)悬浮于甲苯(2mL)和水(1mL)中,并在氮气气氛下在可密封小瓶中脱气。然后添加三环己基膦(0.03g,

0.09mmol) 和乙酸铯(II) (0.01g, 0.03mmol), 随后进一步脱气, 将该小瓶密封并在90℃下加热18小时。将反应物冷却并去除水。将有机物在真空下缩减到二氧化硅上, 并将产物通过硅胶柱色谱法使用梯度为0-80%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色胶状物的2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-(2,5-二甲基吡唑-3-基)苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(110mg, 0.19mmol, 42%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.02和2.05min, m/z 580.5 [M+H]⁺ (2种SEM保护的异构体)。

[0584] 下表中的化合物以类似的方式, 使用适当的硼酸/酯并应用适当的方法制备:

化合物编号	结构和名称	数据
[0585] 163	 5-[[2-[5-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 2.69 min, m/z 506.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.64 (1H, m), 10.50 (1H, s), 8.01-7.88 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.31-7.20 (3H, m), 7.10-6.89 (3H, m), 6.34 (1H, d, J = 5.8Hz), 6.07 (1H, d, J = 5.7Hz), 4.75 (2H, s), 3.84 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.75-3.70 (3H, br s), 2.93 (4H, m), 2.56-2.52 (2H, m), 2.15 (3H, s)。

[0586] 实施例30. 5-[[2-(5-丙基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物161)的合成



[0588] 步骤1-2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-环丙基-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

[0589] 在室温下将2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-溴-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(205mg, 0.36mmol)、环丙基硼酸(0.08g, 0.91mmol)和磷酸三钾(0.23g, 1.09mmol)悬浮于甲苯(2mL)和水(1mL)中, 并在可密封小瓶中在氮气气氛下脱气。然后添加三环己基膦(0.02g, 0.07mmol)和乙酸铯(II) (0.01g, 0.03mmol), 将该小瓶密封并在100℃下加热2小时。将反应物冷却并去除水。将有机物在真空下缩减到二氧化硅上, 并将产物通过柱色谱法使用梯度为0-35%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而

得到呈无色胶状物的2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-环丙基-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(155mg, 0.29mmol, 81%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.98min, m/z 526.9[M+H]⁺。

[0590] 步骤2-2-[5-丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇

[0591] 将2-[[2-(7-苄氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-5-环丙基-苯并咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(155mg, 0.29mmol)溶解于甲醇(4mL)中,并在氮气气氛下添加氢氧化钡(3.36mg, 0.02mmol)。为反应装配H₂气球,对反应物进行3次真空/H₂循环,然后将反应物在H₂气氛下搅拌过夜。将粗产物经硅藻土过滤,用MeOH洗涤并真空去除溶剂从而得到呈无色胶状物的2-[5-丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(107mg, 0.24mmol, 83%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.78min, m/z 438.6[M+H]⁺。

[0592] 步骤3-5-[[2-[5-丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

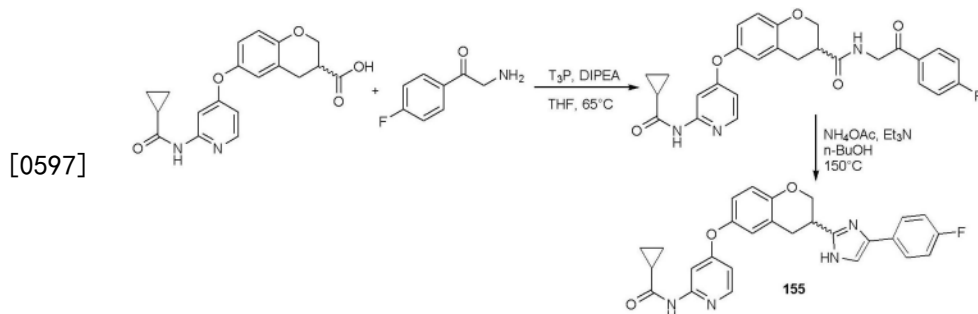
[0593] 将叔丁醇钾(83.5mg, 0.74mmol)添加到在可密封小瓶中搅拌的5-氟-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(40.6mg, 0.24mmol)和2-[5-丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-醇(107mg, 0.24mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,将该小瓶密封并在100℃下加热72小时。将反应物冷却至室温并将溶剂在真空下缩减。将粗产物在EtOAc和水之间分配。将有机层分离,用饱和盐水洗涤,经相分离器干燥并减压去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为25%-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色胶状物的5-[[2-[5-丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(41mg, 0.07mmol, 29%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.81min, m/z 584.5[M+H]⁺。

[0594] 步骤3-5-[[2-(5-丙基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0595] 将三氟乙酸(0.27mL, 3.51mmol)添加到在可密封小瓶中搅拌的5-[[2-[5-丙基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)苯并咪唑-2-基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(41mg, 0.07mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将反应物密封,并加热至40℃保持18小时。将反应物在真空下缩减并加载到SCX筒上,将该筒首先用MeOH冲洗,并用MeOH/NH₃冲洗,随后用20%DCM:MeOH/NH₃冲洗以洗脱产物。然后将产物通过硅胶柱色谱法使用梯度为1%-8%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到无色胶状物。将该化合物使用反相柱色谱法使用梯度为0-30%的在水+0.1%甲酸中的(乙腈+0.1%甲酸)作为洗脱剂进行再纯化。将含有产物的级分使用制备型LCMS(早期方法)进行再纯化。将含有化合物的级分加载到SCX柱上,将该柱首先用MeOH冲洗,并用MeOH/NH₃冲洗以洗脱产物从而得到呈灰白色固体的5-[[2-(5-丙基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基]氧基]-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(8mg, 0.018mmol, 25%收率)。UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 3.03min, m/z 454.3[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.80 (1H, s), 10.50 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=5.8Hz), 7.27 (1H, d, J=8.3Hz), 7.13 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07-6.94 (3H, m), 6.81 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.6Hz), 6.34 (1H, d, J=5.8Hz), 4.72 (2H, s), 3.81 (2H, t, J=

5.9Hz), 2.98-2.87 (4H, m), 2.62-2.51 (4H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

[0596] 实施例31. N-[4-[3-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺(化合物155)的合成



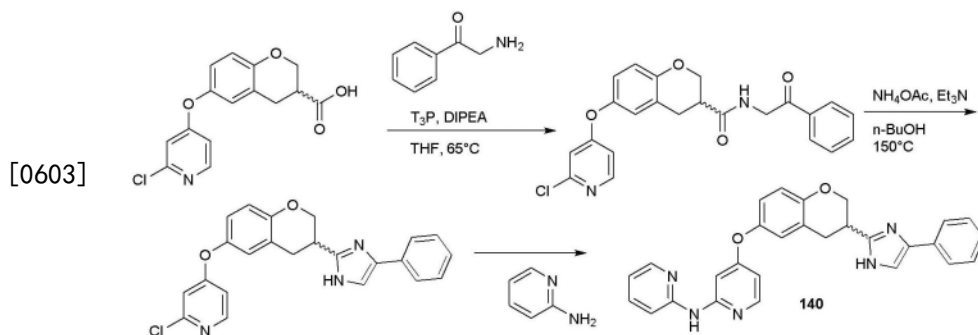
[0598] 步骤1-6-[2-(环丙烷羰基氨基)-4-吡啶基]氧基-N-[2-(4-氟苯基)-2-氧代-乙基]色满-3-甲酰胺

[0599] 向6-[2-(环丙烷羰基氨基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(65mg, 0.18mmol)和2-氨基-1-(4-氟苯基)乙酮盐酸盐(54.7mg, 0.20mmol)在THF(1.8mL)中的溶液中添加T3P(164 μL , 0.28mmol)和DIPEA(99 μL , 0.57mmol),并将混合物在65°C下加热1小时。冷却至室温后,减压去除溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(25mL)中。将有机层用水(2x10mL)和盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂从而得到呈黄色固体的6-[2-(环丙烷羰基氨基)-4-吡啶基]氧基]-N-[2-(4-氟苯基)-2-氧代-乙基]色满-3-甲酰胺(86mg, 0.17mmol, 95%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.46min, m/z 490.6[M+H]⁺。

[0600] 步骤2-N-[4-[3-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺

[0601] 向6-[2-(环丙烷羰基氨基)-4-吡啶基]氧基]-N-[2-(4-氟苯基)-2-氧代-乙基]色满-3-甲酰胺(85.5mg, 0.17mmol)在n-BuOH(1mL)中的悬浮液中添加 NH_4OAc (134.6mg, 1.75mmol)和 Et_3N (26 μL , 0.18mmol),并将混合物在150°C下辐照1小时。冷却至室温后,减压去除溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(25mL)中。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL)、水(2x10mL)和盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过快速色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化,随后通过制备型LC-MS进行纯化。将含有产物的级分干燥并加载到SCX-2柱中,将该柱首先用MeOH(10mL)冲洗,并然后用含 NH_3 的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。浓缩滤液从而得到呈白色固体的N-[4-[3-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺(10mg, 0.022mmol, 13%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 最终纯度): 2.73min, m/z 471.3[M+H]⁺. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ /ppm: 12.33&12.10(0.2&0.8H, 2s, 互变异构体混合物), 10.80(1H, s), 8.16(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.80-7.42(2H, m), 7.65(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.57(1H, br s), 7.25-7.10(2H, m), 7.02(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.94-6.86(2H, m*), 6.62(1H, dd, $J=5.7\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 4.54-4.48(1H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.44-3.34(1H, m), 3.28-3.18(1H, m), 3.15-3.07(1H, m), 1.97(1H, quint, $J=6.2\text{Hz}$), 0.77(4H, d, $J=6.2\text{Hz}$)。

[0602] 实施例32. 4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-N-(2-吡啶基)吡啶-2-胺(化合物140)的合成



[0604] 步骤1-6-[(2-氯-4-吡啶基) 氧基]-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺

[0605] 向6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-甲酸(437mg, 1.43mmol)和2-氨基苯乙酮盐酸盐(270mg, 1.57mmol)在THF(14mL)中的溶液中添加T3P(1.28mL, 2.14mmol)和DIPEA(0.8mL, 4.58mmol),并将混合物在65°C下加热1.5小时。冷却至室温后,减压去除溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(60mL)中。将有机层用水(2x20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂从而得到呈浅米色固体的6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(604.5mg, 1.43mmol, 100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.72min, m/z 423.3[M+H]⁺。

[0606] 步骤2-2-氯-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶

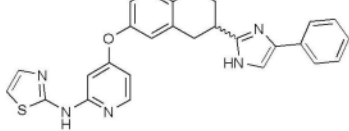
[0607] 向6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(513mg, 1.21mmol)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加NH₄OAc(935.2mg, 12.13mmol)和Et₃N(169μL, 1.21mmol)。密封小瓶,并将混合物在150°C下辐照1小时。冷却至室温后,减压去除溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(60mL)中。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)、水(2x20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈米色固体的2-氯-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶(314.9mg, 0.78mmol, 64%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.43min, m/z 404.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.27(1H, dd, J=5.6, 0.3Hz), 7.77-7.73(2H, m), 7.69(1H, br s), 7.43-7.36(2H, m), 7.28-7.22(1H, m), 7.10(1H, d, J=2.8Hz), 7.00(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 6.96-6.92(3H, m), 4.57-4.51(1H, m), 4.25-4.18(1H, m), 3.53(1H, br s), 3.32-3.25(2H, m), 3.18(1H, dd, J=16.6, 5.3Hz), 0.89-0.79(1H, m)。

[0608] 步骤3-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-N-(2-吡啶基)吡啶-2-胺

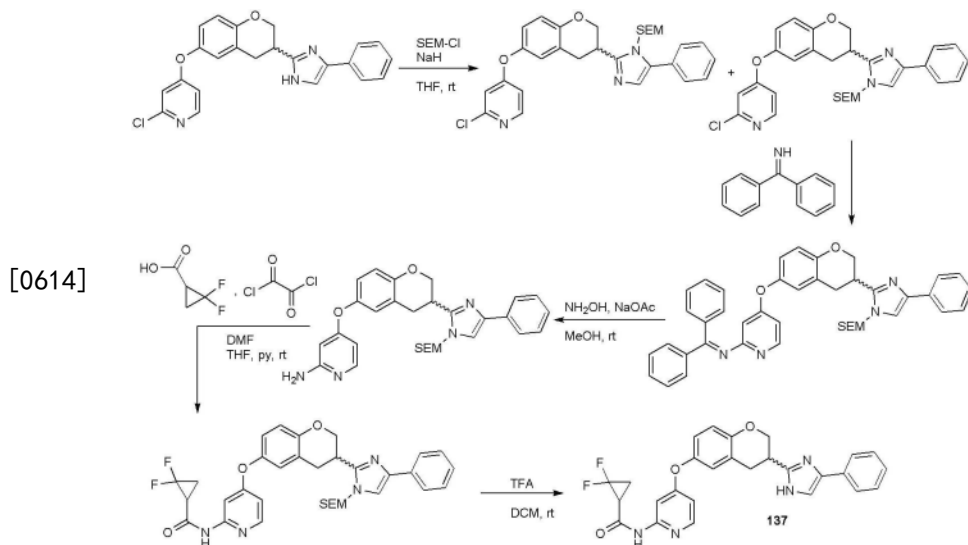
[0609] 将2-氯-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶(50mg, 0.12mmol)、2-氨基吡啶(17.5mg, 0.19mmol)、XPhos Pd G2(9.8mg, 0.01mmol)、XPhos(5.9mg, 0.01mmol)和K₂CO₃(51.3mg, 0.3700mmol)在氮气气氛下的叔丁醇(0.6mL)中的溶液在130°C下辐照1小时。此后,添加另外的2-氨基吡啶(17.5mg, 0.1900mmol)、K₂CO₃(51.3mg, 0.37mmol)、XPhos Pd G2(9.8mg, 0.01mmol)和XPhos(5.9mg, 0.01mmol),并将混合物在160°C下辐照1小时,此后使其通过硅藻土塞,并用EtOAc洗涤滤饼。浓缩滤液,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化,随后通过制备型LC-MS进行纯化。将含有产物的级分干燥并加载到SCX-2柱中,将该柱首先用MeOH(10mL)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。浓缩滤液从而得到呈白色固体的4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-N-(2-吡啶基)吡啶-2-胺(11.5mg, 0.025mmol, 20%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 最终纯度): 2.47min, m/z 462.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.37(1H, br

s), 9.66 (1H, br s), 8.17-8.14 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=5.8Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.69-7.60 (2H, m), 7.55 (1H, br s), 7.40-7.31 (3H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=2.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.7Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 6.87-6.82 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J=5.8Hz, 2.1Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J=16.7Hz, 10.6Hz), 3.18-3.09 (1H, m)。

[0610] 下表中的化合物以类似的方式,在步骤3中使用适当的胺制备:

化合物编号	结构和名称	数据
[0611]	141  N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]噻唑-2-胺	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.81 min, m/z 468.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.15 (1H, br s), 11.02 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.57 (1H, br s),
[0612]		7.39-7.31 (3H, s), 7.22-7.15 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.99-6.94 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.52 (1H, dd, J = 5.7Hz, 2.2Hz), 4.56-4.50 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.31-3.21 (1H, m), 3.19-3.10 (1H, m).

[0613] 实施例33. 2,2-二氟-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺(化合物137)的合成



[0615] 步骤1-2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-4-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷和-2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-5-苯基-咪唑-1-

基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷

[0616] 向在0℃下在氮气气氛下的2-氯-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶(553mg,1.37mmol)在无水THF(13.7mL)中的溶液中添加NaH(60%在矿物油中,82.1mg,2.05mmol),并将混合物在0℃下搅拌45分钟。滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(300μL,1.7mmol),并将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-4-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(444mg,0.83mmol,61%收率)和2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-5-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(120.4mg,0.23mmol,16%收率),两者均为黄色胶状物。

[0617] 2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-4-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷:UPLC-MS(ES⁺,短酸性):2.23min,m/z 535.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:8.29-8.26(1H,m),7.77(1H,s),7.76-7.72(2H,m),7.37-7.32(2H,m),7.22-7.16(1H,m),7.08(1H,d,J=2.8Hz),7.00(1H,dd,J=8.8Hz,2.8Hz),6.97-6.92(3H,m),5.48(1H,d,J=11.1Hz),5.42(1H,d,J=11.1Hz),4.50-4.44(1H,m),4.11-4.04(1H,m),3.61-3.52(3H,m),3.32-3.25(1H,m),3.08-2.99(1H,m),0.93-0.86(2H,m),-0.02(9H,s)。

[0618] 2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-5-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷:UPLC-MS(ES⁺,短酸性):2.00min,m/z 535.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:8.29-8.26(1H,m),7.51-7.38(5H,m),7.07(1H,d,J=2.8Hz),7.02(1H,s),7.00(1H,dd,J=8.8Hz,2.8Hz),6.97-6.92(3H,m),5.39(1H,d,J=11.1Hz),5.33(1H,d,J=11.1Hz),4.51-4.45(1H,m),4.12-4.05(1H,m),3.65-3.55(1H,m),3.44-3.38(2H,m),3.30-3.20(1H,m),3.09-3.01(1H,m),0.88-0.77(2H,m),-0.08(9H,s)。

[0619] 步骤2-1,1-二苯基-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]甲亚胺

[0620] 向在氮气气氛下的2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-4-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(444mg,0.83mmol)、二苯甲酮亚胺(210μL,1.25mmol)和Cs₂CO₃(677.1mg,2.08mmol)在干燥1,4-二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中添加(+/-)-BINAP(103.5mg,0.17mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(76.1mg,0.08mmol),并将混合物在110℃下加热18小时。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤并用EtOAc洗涤滤饼。真空去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈橙色固体的1,1-二苯基-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]甲亚胺(564.3mg,0.83mmol,100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):2.12min,m/z 679.5[M+H]⁺。

[0621] 步骤3-乙酸;4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺

[0622] 向1,1-二苯基-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]甲亚胺(564.3mg,0.83mmol)在MeOH(8.3mL)中的溶液中添加NaOH(204.6mg,2.49mmol)和盐酸羟胺(127.1mg,1.83mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。真空去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱

剂进行纯化从而得到呈橙色固体的乙酸;4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺(366.4mg,0.64mmol,77%收率)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.70min,m/z 515.4[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:7.79-7.72(4H,m),7.38-7.32(2H,m),7.22-7.17(1H,m),7.00-6.97(1H,m),6.92-6.89(2H,m),6.13(1H,dd,J=5.9Hz,2.3Hz),5.96(2H,br s),5.82(1H,d,J=2.3Hz),5.48(1H,d,J=11.1Hz),5.42(1H,d,J=11.1Hz),4.49-4.43(1H,m),4.07-4.00(1H,m),3.60-3.48(3H,m),3.35-3.28(1H,m,(部分在水峰下方)),3.07-2.99(1H,m),1.91(3H,s,AcOH),0.94-0.83(2H,m),-0.02(9H,s)。

[0623] 步骤4-2,2-二氟-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺

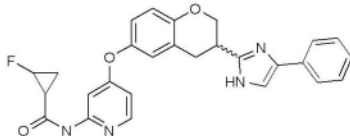
[0624] 向在0℃下在氮气气氛下的2,2-二氟环丙烷甲酸(63.7mg,0.52mmol)在无水THF(0.7mL)中的溶液中添加DMF(2μL,0.0300mmol)和草酰氯(44.6μL,0.53mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后将混合物添加到乙酸;4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺(60mg,0.10mmol)在无水吡啶(0.70mL)中的溶液中,并在室温下搅拌1小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈玻璃状固体的2,2-二氟-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺(47.3mg,0.076mmol,73%收率)。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.06min,m/z 619.5[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:11.03(1H,s),8.20(1H,d,J=5.7Hz),7.77(1H,s),7.76-7.72(2H,m),7.62(1H,br s),7.37-7.32(2H,m),7.22-7.16(1H,m),7.05(1H,d,J=2.6Hz),6.96(1H,dd,J=8.8Hz,2.6Hz),6.92(1H,d,J=8.8Hz),6.67(1H,ddd,J=5.7Hz,4.1Hz,2.3Hz),5.48(1H,d,J=11.1Hz),5.42(1H,d,J=11.1Hz),5.50-5.44(1H,m),4.05(1H,td,J=10.7Hz,1.7Hz),3.60-3.54(3H,m),3.32-3.25(1H,m),3.07-2.90(2H,m),2.04-1.93(2H,m),0.93-0.85(2H,m),-0.03(9H,s)。

[0625] 步骤5-2,2-二氟-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺

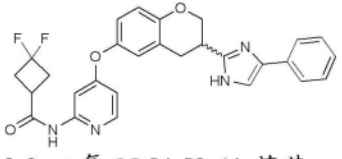
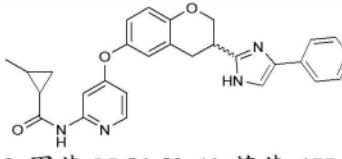
[0626] 向2,2-二氟-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺(47.3mg,0.08mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.5mL,6.53mmol),并将混合物在室温下搅拌72小时。真空去除溶剂,并且将残余物加载到SCX-2柱中,将该柱首先用MeOH(10mL)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-6%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的2,2-二氟-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺(28.8mg,0.059mmol,77%收率)。UPLC-MS(ES+,最终纯度):2.94min,m/z 489.3[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:12.32(0.2H,br s),12.10(0.8H,br s),11.03(1H,s),8.19(1H,d,J=5.7Hz),7.79-7.56(3.78H,m),7.44-7.12(3.22,m),7.06-7.03(1H,m),6.94(1H,dd,J=8.8Hz,2.8Hz),6.90(1H,d,J=8.8Hz),6.67(1H,ddd,J=5.7Hz,2.3Hz,0.7Hz),4.55-4.49(1H,m),4.17-4.09(1H,m),3.45-3.36(1H,m),3.29-3.19(1H,m),3.18-3.07(1H,m),3.01-2.90(1H,m),2.05-1.91(2H,m)。

[0627] 下表中的化合物以类似的方式,在步骤4中使用适当的酸制备:

[0628]

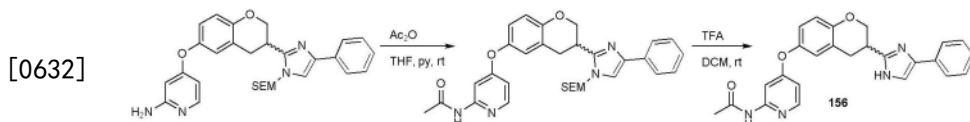
化合物编号	结构和名称	数据
138	 1-氟-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.00 min, m/z 471.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (0.2H, br s), 12.06 (0.8H, br s), 10.21 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.77-7.73 (1.6H, m), 7.65-7.61 (0.4H, m), 7.60-7.56 (1.8H, m), 7.43-7.37 (0.4H, m), 7.36-7.29 (1.6H, m), 7.29-7.20 (0.4H, m), 7.19-7.13 (0.8H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8.8, 2.8Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.73 (1H, dd, J

[0629]

		= 8.8, 2.4Hz), 4.55-4.49 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.45-3.35 (1H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 1.46-1.27 (4H, m)。
139	 3,3-二氟-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)氧基-2-吡啶基]环丁烷甲酰胺	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.99 min, m/z 503.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 (0.2H, br s), 12.10 (0.8H, br s), 10.70 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.78-7.72 (1.6H, m), 7.72-7.57 (2.2H, m), 7.43-7.37 (0.4H, m), 7.36-7.29 (1.6H, m), 7.29-7.20 (0.4H, m), 7.19-7.13 (0.8H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.6Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.65 (1H, dd, J = 5.7, 2.4Hz), 4.56-4.50 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.27-3.07 (3H, m), 2.82-2.69 (4H, m)。
157	 2-甲基-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.79 & 2.81 min, m/z 467.3 [M+H]⁺ (非对映异构体的 0.14/1 混合物)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.31 (0.2H, br s), 12.09 (0.8H, br s), 10.71 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.77-7.73 (1.6H, m), 7.71-7.57 (2.2H, m), 7.43-7.37 (0.4H, m), 7.36-7.29 (1.6H, m), 7.29-7.20 (0.4H, m), 7.19-7.13 (0.8H, m), 7.05-7.00 (1H, m), 6.96-6.86
[0630]		(2H, m), 6.61 & 6.57 (1H, dd, J = 5.7, 2.3Hz), 4.55-4.49 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.45-3.35 (1H, m), 3.28-3.18 (1H, m), 3.16-3.06 (1H, m), 1.76-1.70 (1H, m), 2.03-1.95 & 1.27-1.14 (2H, m), 1.09-1.04 (3H, m), 0.66-0.59 (1H, m)。

[0631] 实施例34.N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)氧基-2-吡啶基]乙酰胺

(化合物156)的合成



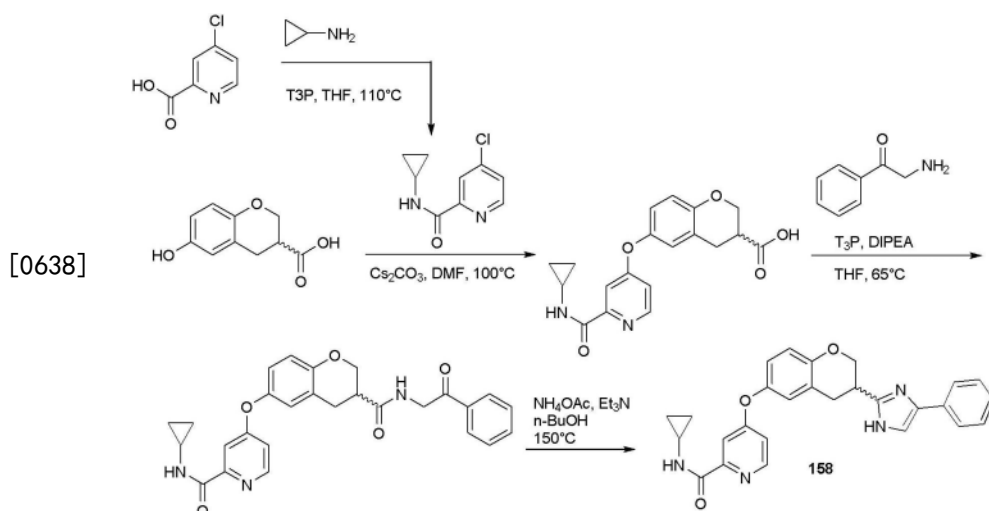
[0633] 步骤1-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺

[0634] 向乙酸;4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺(69.5mg,0.12mmol)在吡啶(0.6mL)中的溶液中缓慢添加乙酸酐(23μL,0.24mmol)在THF(0.6mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌72小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(47.5mg,0.085mmol,71%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.90min,m/z 557.5[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:10.50(1H,s),8.15(1H,d,J=5.7Hz),7.77(1H,s),7.76-7.72(2H,m),7.66(1H,d,J=2.1Hz),7.38-7.32(2H,m),7.22-7.17(1H,m),7.02(1H,d,J=2.4Hz),6.97-6.90(2H,m),6.60(1H,dd,J=5.7Hz,2.4Hz),5.49(1H,d,J=11.1Hz),5.42(1H,d,J=11.1Hz),4.50-4.43(1H,m),4.09-4.01(1H,m),3.61-3.50(3H,m),3.31-3.25(1H,m),3.07-2.98(1H,m),2.05(3H,s),0.93-0.86(2H,m),-0.02(9H,s)。

[0635] 步骤2-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺

[0636] 向N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(39.4mg,0.07mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,6.53mmol),并将混合物在室温下搅拌22小时。减压去除溶剂,并且将残余物加载到SCX-2柱中,并且首先用MeOH(10mL)冲洗,然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。真空去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-8%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(20.2mg,0.047mmol,70%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.45min,m/z 427.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:12.32(0.2,br s),12.10(0.8H,br s),10.50(1H,s),8.15(1H,d,J=5.7Hz),7.78-7.73(1.6H,m),7.68-7.57(2.2H,m),7.43-7.37(0.4H,m),7.36-7.29(1.6H,m),7.29-7.20(0.4H,m),7.18-7.13(0.8H,m),7.05-7.01(1H,m),6.93(1H,dd,J=8.8Hz,2.7Hz),6.89(1H,d,J=8.8Hz),6.60(1H,dd,J=5.7Hz,2.4Hz),4.55_4.49(1H,m),4.16-4.08(1H,m),3.45-3.35(1H,m),3.29-3.19(1H,m),3.16-3.07(1H,m),2.05(3H,s)。

[0637] 实施例35.N-环丙基-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-甲酰胺(化合物158)的合成



[0639] 步骤1-4-氯-N-环丙基-吡啶-2-甲酰胺

[0640] 向4-氯-2-吡啶甲酸(500mg, 3.17mmol)和环丙胺(242 μ L, 3.49mmol)在THF(32mL)中的悬浮液中添加T3P(2.8mL, 4.7mmol)和DIPEA(1.1mL, 6.32mmol),并将混合物在65 $^{\circ}$ C下加热2.5小时。减压去除溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(100mL)中。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)、水(2x25mL)和盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂从而得到呈灰白色固体的4-氯-N-环丙基-吡啶-2-甲酰胺(499.8mg, 2.54mmol, 80%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.35min, m/z 197.0[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 8.82(1H, d, J=4.4Hz), 8.59(1H, dd, J=5.3, 0.6Hz), 8.01(1H, dd, J=2.2Hz, 0.6Hz), 7.75(1H, dd, J=5.3Hz, 2.2Hz), 2.95-2.87(1H, m), 0.72-0.65(4H, m)。

[0641] 步骤2-6-[[2-(环丙基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸

[0642] 向在氮气气氛下的4-氯-N-环丙基-吡啶-2-甲酰胺(200mg, 1.02mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(994.3mg, 3.05mmol)和6-羟基色满-3-甲酸(197.8mg, 1.02mmol),并将混合物在100 $^{\circ}$ C下加热过夜。添加另外的6-羟基色满-3-甲酸(49.4mg, 0.25mmol)和Cs₂CO₃(165.7mg, 0.51mmol),并将混合物在100 $^{\circ}$ C下加热72小时。冷却至室温后,将混合物倒入到冷水中,并且将水溶液用1N HCl水溶液酸化至pH 2,随后添加EtOAc(4x50mL)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈米色固体的6-[[2-(环丙基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(192.9mg, 0.54mmol, 54%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.47min, m/z 355.4[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 12.69(1H, s), 8.71(1H, d, J=5.0Hz), 8.47(1H, dd, J=5.6Hz, 0.4Hz), 7.34(1H, dd, J=2.7Hz, 0.4Hz), 7.12(1H, dd, J=5.6Hz, 2.7Hz), 7.04(1H, d, J=2.8Hz), 6.94(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 4.36(1H, dd, J=10.8Hz, 3.1Hz), 4.17(1H, dd, J=10.8Hz, 7.7Hz), 3.06-2.95(3H, m), 2.89-2.82(1H, m), 0.69-0.63(4H, m)。

[0643] 步骤3-N-环丙基-4-[3-(苯甲酰甲基氨基甲酰基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-甲酰胺

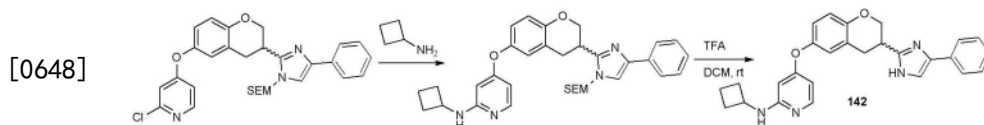
[0644] 向6-[[2-(环丙基氨基甲酰基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(190.6mg, 0.54mmol)和2-氨基苯乙酮盐酸盐(101.6mg, 0.59mmol)在THF(5.3mL)中的溶液中添加T3P

(480 μ L, 0.81mmol) 和DIPEA(290 μ L, 1.66mmol), 并将混合物在65 $^{\circ}$ C下加热2小时。冷却至室温后, 真空去除溶剂, 并将残余物溶解于EtOAc (50mL) 中。将有机层用水 (2x15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压去除溶剂。将残余物悬浮于石油醚中, 过滤并干燥从而得到呈奶油色固体的N-环丙基-4-[3-(苯甲酰甲基氨基甲酰基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-甲酰胺 (228mg, 0.48mmol, 90% 收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.64min, m/z 472.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 8.72 (1H, d, J=5.0Hz), 8.58-8.53 (1H, m), 8.47 (1H, dd, J=5.6Hz, 0.3Hz), 8.02-7.97 (2H, m), 7.70-7.65 (1H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.6Hz, 0.3Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.6Hz, 2.6Hz), 7.06 (1H, d, J=2.8Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 4.67 (2H, d, J=5.6Hz), 4.43-4.37 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.07-2.82 (4H, m), 0.69-0.62 (4H, m)。

[0645] 步骤4-N-环丙基-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-甲酰胺

[0646] 向N-环丙基-4-[3-(苯甲酰甲基氨基甲酰基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-甲酰胺 (227.6mg, 0.48mmol) 在1-丁醇 (4.8mL) 中的悬浮液中添加乙酸铵 (372.1mg, 4.82mmol) 和三乙胺 (67 μ L, 0.48mmol), 并将混合物在150 $^{\circ}$ C下辐照45分钟。减压去除溶剂, 并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-4%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化, 随后通过反相柱色谱法使用梯度为0-50%的在水+0.1%甲酸) 中的 (MeCN+0.1%甲酸) 作为洗脱剂进行纯化。合并含有产物的级分, 真空去除溶剂, 并且将残余物加载到SCX-2中, 将该SCX-2其首先用MeOH冲洗, 并然后用MeOH+NH₃冲洗以洗脱产物。真空去除溶剂从而得到呈白色固体的N-环丙基-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-甲酰胺 (75.7mg, 0.17mmol, 67% 收率)。UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 3.12min, m/z 453.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 12.24 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J=5.0Hz), 8.47 (1H, dd, J=5.6Hz, 0.3Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.55 (1H, br s), 7.39-7.32 (3H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J=5.6Hz, 2.6Hz), 7.09 (1H, d, J=2.8Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 6.94 (1H, d, J=8.8Hz), 4.57-4.51 (1H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 2.91-2.82 (1H, m), 0.71-0.62 (4H, m)。

[0647] 实施例36.N-环丁基-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-胺 (化合物142) 的合成



[0649] 步骤1-N-环丁基-4-[3-[5-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-吡啶-2-胺

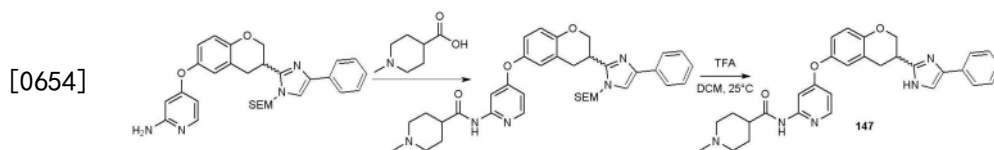
[0650] 将2-[[2-[6-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]色满-3-基]-5-苯基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷 (125mg, 0.23mmol; 实施例33, 步骤1)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (21.5mg, 0.02mmol)、(+/-)-BINAP (29.2mg, 0.05mmol) 和Cs₂CO₃ (152.5mg, 0.47mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (2.2mL) 中的溶液在氮气气氛下脱气10分钟, 然后添加环丁胺 (40 μ L, 0.47mmol)。密封小瓶, 并将混合物在100 $^{\circ}$ C下加热20小时。冷却至室温后, 将混合物通过硅藻土过滤并用EtOAc洗涤滤饼。浓缩滤液, 并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈橙色泡沫状物的N-环丁基-4-[3-[5-苯基-1-(2-三甲基甲

硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-吡啶-2-胺(133.1mg,0.23mmol,100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.83min,m/z 569.3[M+H]⁺。

[0651] 步骤2-N-环丁基-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-胺

[0652] 向N-环丁基-4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-吡啶-2-胺(133.1mg,0.23mmol)在DCM(3.6mL)中的溶液中添加TFA(1.8mL,23.51mmol),并将混合物在25℃下搅拌18小时。减压去除溶剂,将残余物加载到SCX-2柱中,并且首先用MeOH(10mL)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗以洗脱产物。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-6%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化,随后通过反相柱色谱法使用梯度为0-50%的在水+0.1%甲酸中的(MeCN+0.1%甲酸)作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2柱上,并且首先用MeOH(10mL)冲洗,并然后用含NH₃的MeOH(10mL)冲洗从而得到呈白色固体的N-环丁基-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶-2-胺(30mg,0.068mmol,29%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.45min,m/z 439.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:12.12(1H,br s),7.82(1H,d,J=5.8Hz),7.73(2H,m),7.55(1H,br s),7.38-7.30(2H,m),7.21-7.14(1H,m),6.99-6.96(1H,m),6.91-6.85(2H,m),6.77(1H,d,J=6.6Hz,broad),6.10(1H,dd,J=5.8,2.2Hz),5.76(1H,d,J=2.2Hz),4.54-4.48(1H,m),4.27-4.15(1H,m),4.15-4.06(1H,m),3.43-3.34(1H,m),3.28-3.19(1H,m),3.15-3.07(1H,m),2.25-2.16(2H,m),1.85-1.73(2H,m),1.69-1.53(2H,m)。

[0653] 实施例37. 1-甲基-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]哌啶-4-甲酰胺(化合物147)的合成



[0655] 步骤1-1-甲基-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]哌啶-4-甲酰胺

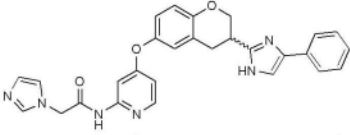
[0656] 在密封管中,将4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺(60mg,0.12mmol)、1-甲基哌啶-4-甲酸(18.4mg,0.13mmol)、丙基膦酸酐(104μL,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(41μL,0.23mmol)在THF(1.2mL)中的溶液在65℃下加热过夜。在可密封小瓶中添加另外的1-甲基哌啶-4-甲酸(18.4mg,0.13mmol)、丙基膦酸酐(104μL,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(41μL,0.23mmol)。密封小瓶,并将混合物在65℃下加热2小时。冷却至室温后,浓缩混合物,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-20%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂并且随后使用20%的在DCM中的含2N NH₃的MeOH进行纯化,从而得到呈灰白色固体的1-甲基-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]哌啶-4-甲酰胺(38.4mg,0.060mmol,51%收率)。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.71min,m/z 640.3[M+H]⁺。

[0657] 步骤2-1-甲基-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]哌啶-4-甲酰胺

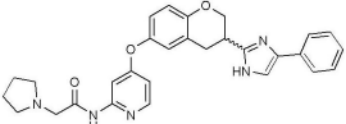
[0658] 在可密封小瓶中向1-甲基-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]哌啶-4-甲酰胺(38.4mg,0.060mmol)在DCM(1mL)中

的溶液中添加三氟乙酸(0.5mL, 6.53mmol)。密封小瓶, 并将混合物在25℃下搅拌18小时。浓缩混合物, 并将残余物通过反相色谱法使用梯度为0-50%的在水+0.1%甲酸中的乙腈+0.1%甲酸作为洗脱剂进行纯化。合并含有产物的级分, 真空去除溶剂并加载到SCX-2柱中。将柱首先用MeOH, 再用MeOH+NH₃洗涤从而得到呈白色固体的1-甲基-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]哌啶-4-甲酰胺(16mg, 0.031mmol, 52%收率)。UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 2.26min, m/z 510.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.31 (0.2H, br s), 12.09 (0.8H, br s), 10.45 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=5.7Hz), 7.77-7.73 (1.6H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4Hz), 7.66-7.61 (0.4H, m), 7.61-7.57 (0.8H, m), 7.43-7.37 (0.4H, m), 7.36-7.29 (1.6H, m), 7.29-7.20 (0.4H, m), 7.19-7.13 (0.8H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 6.62 (1H, dd, J=5.7, 2.4Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 4.17-4.09 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.17-3.07 (1H, m), 2.85-2.75 (2H, m), 2.43-2.36 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.92-1.69 (2H, m), 1.74-1.65 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m)。

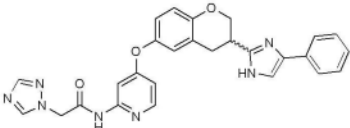
[0659] 下表中的化合物以类似的方式, 在步骤1中使用适当的酸制备:

化合物编号	结构和名称	数据
[0660] 144	 2-咪唑-1-基-N-[4-[3-(4-苯基	UPLC-MS (ES+, 最终纯度): 2.30 min, m/z 493.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400MHz,

[0661]

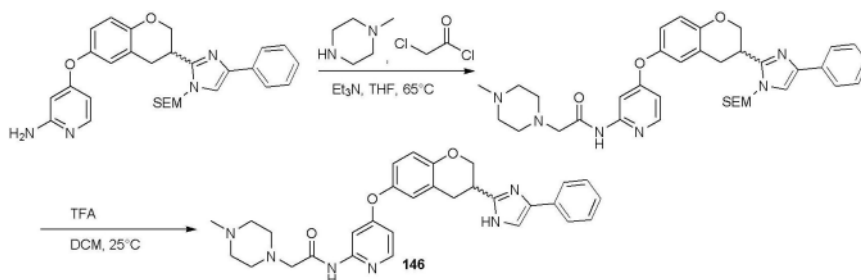
	-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺	DMSO-d₆) δ/ppm: 12.31 (1H, br s), 10.89 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.76-7.69 (3H, m), 7.56 (1H, br s), 7.51 (1H, s), 7.37-7.31 (2H, m), 7.21-7.14 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.95 (1H, br s), 6.91 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.5Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.69 (1H, dd, J = 5.8Hz, 2.3Hz), 4.96 (2H, s), 4.54-4.47 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.44-3.36 (1H, m, (部分在水峰下方)), 3.28-3.16 (1H, m, (部分在水峰下方)), 3.14-3.06 (1H, m)。
152	N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺 	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.34 min, m/z 496.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.33 & 12.10 (0.2 & 0.8H, 2 x br s, 互变异构体混合物), 10.02 (1H, br s), 8.16 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.79-7.71 (1.6H, m), 7.69-7.56 (2H, m), 7.43-7.25 (2.4H, m), 7.24-7.12 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.6Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.64 (1H, dd, J = 5.7Hz, 2.4Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 4.17-4.09 (1H, m), 3.45-3.35 (2H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.73-2.62 (4H, m), 1.80-1.72 (4H, m). (1H 缺失)

[0662]

		(在水和/或 DMSO 峰下方))。
154	 N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]-2-(1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.64 min, m/z 494.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.14 (1H, br s), 10.98 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.97 (1H, s), 7.76-7.69 (2H, m), 7.60-7.47 (2H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.7Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.70 (1H, dd, J = 5.7Hz, 2.4Hz), 5.18 (2H, s), 4.54-4.47 (1H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 3.27-3.18 (1H, m), 3.15-3.06 (1H, m)。

[0663] 实施例38. 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(化合物146)的合成

[0664]



[0665] 步骤1-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺

[0666] 向在0℃下在氮气气氛下的4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺(100mg, 0.19mmol)和Et₃N(68μL, 0.49mmol)在无水THF(2mL)中的溶液中缓慢添加氯乙酰氯(16μL, 0.20mmol)在THF(0.5mL)中的溶液,并将混合物在25℃下搅拌1小时。然后滴加1-甲基哌嗪(26μL, 0.23mmol)在无水THF(0.5mL)中的溶液,并将混合物在25℃下搅拌18小时。添加另外的1-甲基哌嗪(26μL, 0.23mmol),并将混合物在65℃下加热4小时。冷却至室温后,减压去除溶剂,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-20%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈黄色固体的2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(50.5mg, 0.077mmol, 40%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.68min, m/z 655.4 [M+H]⁺。

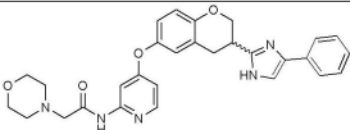
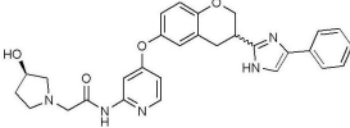
[0667] 步骤2-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧

基-2-吡啶基]乙酰胺

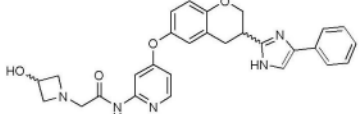
[0668] 向2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(49.3mg,0.0800mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.6mL,7.84mmol),并在密封管中将混合物在25℃下搅拌22小时。浓缩混合物,并将残余物通过快速色谱法(C18,12g柱,梯度:0-50%的在H₂O+0.1%HC0₂H中的MeCN)纯化。将纯级分加载到用甲醇预平衡的SCX-2柱上。用甲醇洗涤柱,并弃去滤液。然后将产物用含2N NH₃的甲醇洗脱,并浓缩滤液从而得到呈白色固体的2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺(26mg,0.050mmol,66%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.29min,m/z 525.3[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ/ppm:12.31(0.2H,br s),12.09(0.8H,br s),9.89(1H,s),8.17(1H,d,J=5.8Hz),7.77-7.73(1.6H,m),7.66(1H,d,J=2.4Hz),7.65-7.61(0.4H,m),7.61-7.57(0.8H,m),7.43-7.37(0.4H,m),7.36-7.29(1.6H,m),7.29-7.20(0.4H,m),7.19-7.13(0.8H,m),7.06-7.02(1H,m),6.94(1H,dd,J=8.8,2.7Hz),6.90(1H,d,J=8.8Hz),6.66(1H,dd,J=5.8,2.4Hz),4.55-4.49(1H,m),4.17-4.09(1H,m),3.45-3.35(1H,m),3.26-3.19(1H,m),3.16-3.07(3H,m),2.37(4H,m,视为a br s),2.18(3H,s).4H缺失(在DMSO/水峰下方)。

[0669] 下表中的化合物以类似的方式,在步骤1中使用适当的胺制备:

[0670]

化合物编号	结构和名称	数据
149	 2-吗啉代-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)氧基-2-吡啶基]乙酰胺 *第一步骤在 60℃下进行	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.39 min, m/z 512.3 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.15 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.54 (1H, br s), 7.38-7.31 (2H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.7Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.66 (1H, dd, J = 5.7Hz, 2.3Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 4.17-4.10 (1H, m), 3.65-3.59 (4H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.30-3.08 (4H, m), 2.59-2.51 (3H, m). (1H 缺失(在 DMSO 或水峰下方))
145	 2-(4-羟基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)氧基-2-吡啶基]乙酰胺	UPLC-MS (ES ⁺ , 最终纯度): 2.30 min, m/z 512.2 [M+H] ⁺ 。

[0671]

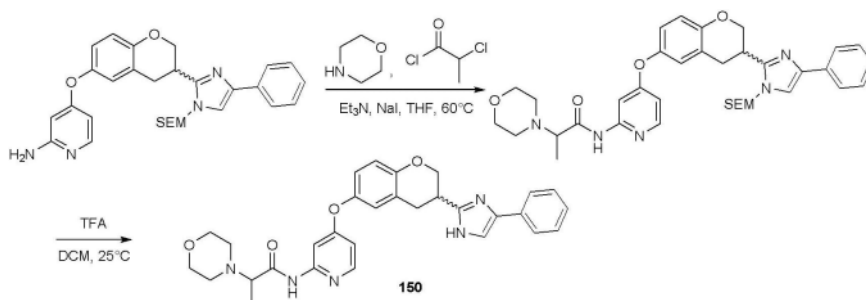
	2-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺 *第一步骤在 60℃ 下进行	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.33 & 12.10 (0.2 & 0.8H, 2 x br s, 互变异构体混合物), 10.03 (1H, br s), 8.17 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.80-7.54 (3.8H, m), 7.42-7.28 (2.2H, m), 7.22-7.12 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.7Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.66 (1H, dd, J = 5.7Hz, 2.4Hz), 4.88 (1H, br s), 4.56-4.49 (1H, m), 4.27-4.20 (1H, m), 4.17-4.09 (1H, m), 3.45-3.35 (2H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.91-2.77 (2H, m), 2.65-2.54 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.69-1.58 (1H, m). (2H 缺失(在水和/或 DMSO 峰下方))
153	 2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]乙酰胺 *第一步骤在 60℃ 下进行	UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.29 min, m/z 498.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32 & 12.10 (0.2 & 0.8H, 2 x br s), 9.96 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.78-7.71 (1.6H, m), 7.66-7.56 (2H, m), 7.44-7.25 (2.4H, m), 7.21-7.12 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.7Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.65 (1H, dd, J =

[0672]

	5.7Hz, 2.4Hz), 5.41 (1H, d, J = 6.5Hz), 4.56-4.48 (1H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 4.17-4.08 (1H, m), 3.71-3.63 (2H, m), 3.45-3.35 (1H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 3.06-2.93 (2H, m). (2H 缺失(在水和/或 DMSO 峰下方))
--	---

[0673] 实施例39. 2-吗啉代-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]丙酰胺(化合物150)的合成

[0674]



[0675] 步骤1-2-吗啉代-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]丙酰胺

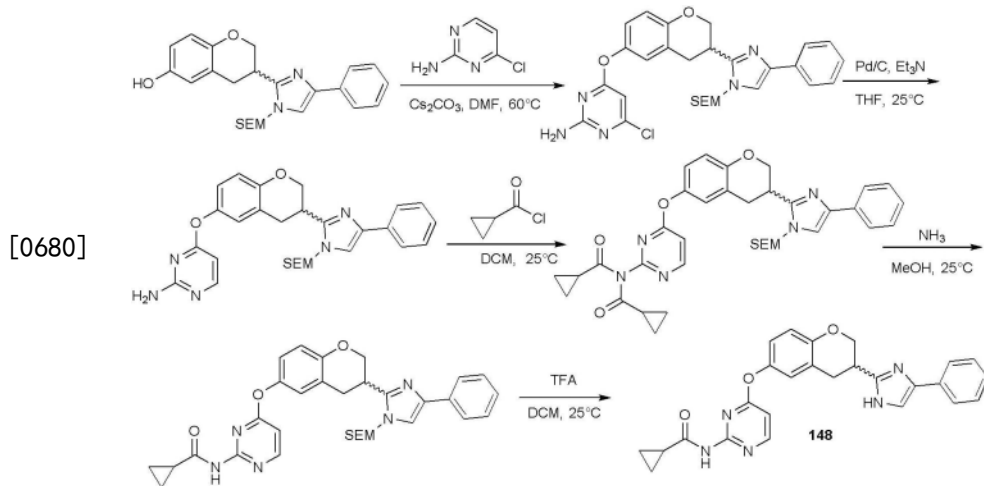
[0676] 向在0℃下在氮气气氛下的4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基吡啶-2-胺(68mg, 0.13mmol)和三乙胺(55μL, 0.40mmol)在无水THF(1.3mL)中的溶液中缓慢添加氯丙酰氯(16μL, 0.16mmol)在无水THF(0.5mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2小时。向该混合物中添加吗啉(23μL, 0.26mmol)和碘化钠(40mg, 0.26mmol),并将反应物在60℃下加热72小时。冷却至室温后,浓缩混合物,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-4%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈灰白色固体的2-吗啉代-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]丙酰胺(43mg, 0.065mmol, 49%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.82min, m/z 656.5[M+H]⁺。

[0677] 步骤2-2-吗啉代-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]丙酰胺

[0678] 向2-吗啉代-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-2-吡啶基]丙酰胺(42mg, 0.06mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加三氟乙酸(490μL, 6.4mmol),并在密封管中将混合物在25℃下搅拌22小时。浓缩混合物,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-50%的(乙腈+0.1%甲酸):(水+0.1%甲酸)作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2柱上,将该柱用MeOH,再用MeOH+NH₃冲洗从而得到呈白色固体的2-吗啉代-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]丙酰胺(23mg, 0.043mmol, 68%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 最终纯度): 2.46min, m/z 526.3[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.16(1H, br s), 10.13(1H, s), 8.17(1H, d, J=5.7Hz), 7.76-7.70(2H, m), 7.68(1H, d, J=2.3Hz), 7.54(1H, br s), 7.38-7.31(2H, m), 7.21-7.15(1H, m),

7.04 (1H, d, J=2.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.7Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 6.66 (1H, dd, J=5.7Hz, 2.3Hz), 4.56_4.50 (1H, m), 4.18_4.10 (1H, m), 3.65-3.56 (4H, m), 3.46-3.35 (2H, m), 3.30-3.08 (2H, m), 1.15 (3H, d, J=6.7Hz). 4H缺失(在DMSO或水峰下方)。

[0679] 实施例40.N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺(化合物148)的合成



[0681] 步骤1-4-氯-6-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-嘧啶-2-胺

[0682] 将4,6-二氯嘧啶-2-胺(51.2mg, 0.31mmol)、3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-醇(132mg, 0.31mmol)和 Cs_2CO_3 (152.6mg, 0.47mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物在60℃下加热过夜。冷却至室温后,将混合物倒入到水(30mL)中,并将水层用EtOAc(5x20mL),然后用EtOAc:MeOH(10:1, 5x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-4%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色泡沫状物的4-氯-6-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-嘧啶-2-胺(120mg, 0.22mmol, 70%收率)。UPLC-MS(ES+, 短酸性):2.10min, m/z 550.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ /ppm:7.77(1H, s), 7.76-7.72(2H, m), 7.38-7.32(2H, m), 7.22-7.17(1H, m), 7.13(2H, br s), 7.01(1H, d, J=2.8Hz), 6.95(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 6.13(1H, s), 5.45(2H, m), 4.49-4.42(1H, m), 4.08-4.00(1H, m), 3.63-3.46(3H, m), 3.31-3.23(1H, m), 3.07-2.97(1H, m), 0.94-0.85(2H, m), -0.02(9H, s)。

[0683] 步骤2-4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-胺

[0684] 向4-氯-6-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基-嘧啶-2-胺(119mg, 0.22mmol)和三乙胺(33 μ L, 0.24mmol)在THF(7mL)中的混合物中添加润湿的10重量%负载于碳粉的钯(57.5mg, 0.05mmol)。为反应物装配 H_2 气球,添加额外的 H_2 并对反应物进行3次真空/ H_2 循环,然后将反应物在 H_2 气氛下搅拌72小时。将混合物通过硅藻土塞过滤,并用THF和MeOH洗涤滤饼。浓缩滤液,并将残余物在EtOAc(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机层,并用EtOAc(3x10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空去除溶剂从而得到呈白色泡沫状物的4-[3-[4-苯

基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-胺(111.5mg, 0.22mmol, 100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.75min, m/z 516.5 [M+H]⁺。

[0685] 步骤3-N-(环丙烷羰基)-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺

[0686] 向4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-胺(111.5mg, 0.22mmol)在吡啶(1.6mL)和DCM(1.1mL)中的溶液中滴加在DCM(0.1mL)中的环丙甲酰氯(25μL, 0.27mmol), 并将混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌18小时。缓慢添加环丙甲酰氯(98μL, 1.08mmol)在DCM(0.1mL)中的溶液, 并将混合物在25℃下搅拌5小时。将粗产物用DCM(30mL)稀释, 用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-40%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈无色油状物的N-(环丙烷羰基)-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺(101mg, 0.16mmol, 72%收率), 其在静置时固化。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 2.14min, m/z 652.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.76 (1H, d, J=5.8Hz), 7.77 (1H, s), 7.77-7.72 (2H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=5.8Hz), 7.07 (1H, d, J=2.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 5.47 (1H, d, J=11.1Hz), 5.43 (1H, d, J=11.1Hz), 4.50-4.44 (1H, m), 4.09-4.02 (1H, m), 3.61-3.51 (3H, m), 3.31-3.25 (1H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 1.95-1.87 (2H, m), 0.97-0.88 (10H, m), -0.02 (9H, s)。

[0687] 步骤4-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺

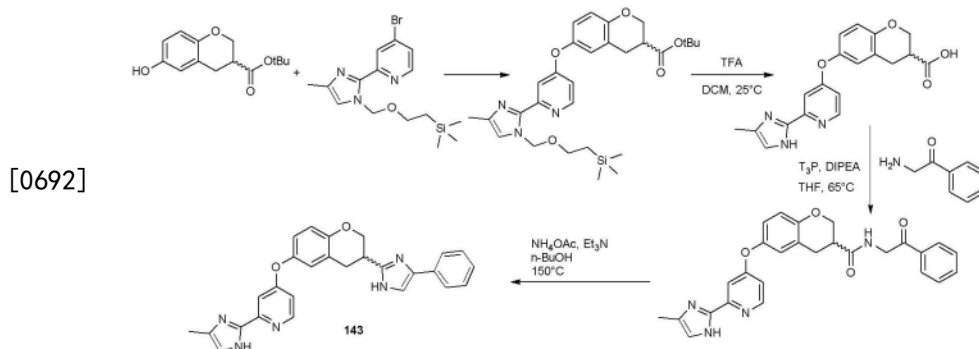
[0688] 将N-(环丙烷羰基)-N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺(96mg, 0.15mmol)溶解于NH₃(7M在MeOH中, 3mL, 21mmol)中, 并将混合物在25℃下搅拌1小时。减压去除溶剂, 并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-80%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺(70mg, 0.12mmol, 82%收率)。UPLC-MS (ES+, 短酸性): 1.97min, m/z 584.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.62 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=5.7Hz), 7.77 (1H, s), 7.77-7.72 (2H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=2.8Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 6.63 (1H, d, J=5.7Hz), 5.47 (1H, d, J=11.1Hz), 5.42 (1H, d, J=11.1Hz), 4.50-4.43 (1H, m), 4.09-4.02 (1H, m), 3.61-3.54 (2H, m), 3.54-3.47 (1H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 3.07-2.98 (1H, m), 2.24-2.16 (1H, m), 0.93-0.86 (2H, m), 0.80-0.68 (4H, m), -0.02 (9H, s)。

[0689] 步骤5-N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺

[0690] 向N-[4-[3-[4-苯基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]色满-6-基]氧基嘧啶-2-基]环丙烷甲酰胺(69mg, 0.12mmol)在DCM(1.8mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.9mL, 11.75mmol), 并将混合物在25℃下搅拌18小时。浓缩混合物, 并且将残余物加载到SCX-2柱上, 将该柱首先用MeOH洗涤, 然后用含NH₃的MeOH洗涤以洗脱产物。将残余物通过柱

色谱法使用梯度为0-8%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化。将类似的级分汇集并浓缩从而得到呈白色固体的N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基吡啶-2-基]环丙烷甲酰胺(44mg, 0.096mmol, 82%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 最终纯度): 2.65min, m/z 454.2[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.32(0.2H, br s), 12.10(0.8H, br s), 10.62(1H, s), 8.46(1H, d, J=5.7Hz), 7.79-7.72(1.6H, m), 7.67-7.56(1.2H, m), 7.45-7.36(0.4H, m), 7.36-7.29(1.6H, m), 7.29-7.20(0.4H, m), 7.20-7.12(0.8H, m), 7.10(1H, d, J=2.8Hz), 7.00(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.63(1H, d, J=5.7Hz), 4.54-4.48(1H, m), 4.15-4.06(1H, m), 3.43-3.33(1H, m), 3.29-3.18(1H, m), 3.16-3.06(1H, m), 2.23-2.15(1H, m), 0.80-0.66(4H, m)。

[0691] 实施例41. 2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶(化合物143)的合成



[0693] 步骤1-6-[[2-[4-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸叔丁酯

[0694] 将2-[[2-(4-溴-2-吡啶基)-4-甲基-咪唑-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(285mg, 0.77mmol)、6-羟基色满-3-甲酸叔丁酯(213mg, 0.85mmol)和磷酸三钾(328.5mg, 1.55mmol)在无水甲苯(3.8mL)中的混合物在氮气气氛下脱气10分钟;然后添加乙酸钡(II)(10.4mg, 0.05mmol)和2-(二叔丁基膦基)联苯(27.7mg, 0.09mmol)。密封小瓶,并将混合物在100℃下加热4小时。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土塞过滤并用DCM洗涤滤饼。浓缩滤液,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-100%的在石油醚中的EtOAc作为洗脱剂进行纯化从而得到呈深橙色油状物的6-[[2-[4-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸叔丁酯(330mg, 0.61mmol, 79%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.92&1.98min, m/z 538.8[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 符合约2.5/1的区域异构体比率。

[0695] 步骤2-甲酸;6-[[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(0.4; 1)

[0696] 向6-[[2-[4-甲基-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸叔丁酯(328mg, 0.61mmol)在DCM(4.6mL)中的溶液中添加三氟乙酸(2.3mL, 30.04mmol),并在密封小瓶中将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并将残余物与甲苯共沸。将残余物通过反相柱色谱法使用梯度为0-50%的在水+0.1%甲酸中的乙腈+0.1%甲酸作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的甲酸;6-[[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(0.4; 1)(148mg, 0.40mmol, 66%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性):

1.14min, m/z 352.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 13.26 (1H, br s), 12.72 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J=5.7Hz), 8.13 (0.4H, s, 甲酸盐), 7.37 (1H, d, J=2.3Hz), 7.05 (1H, d, J=2.8Hz), 6.98-6.93 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8.8Hz), 4.36 (1H, dd, J=10.8Hz, 3.1Hz), 4.17 (1H, dd, J=10.8Hz, 7.7Hz), 3.07-2.95 (3H, m), 2.19 (3H, s)。

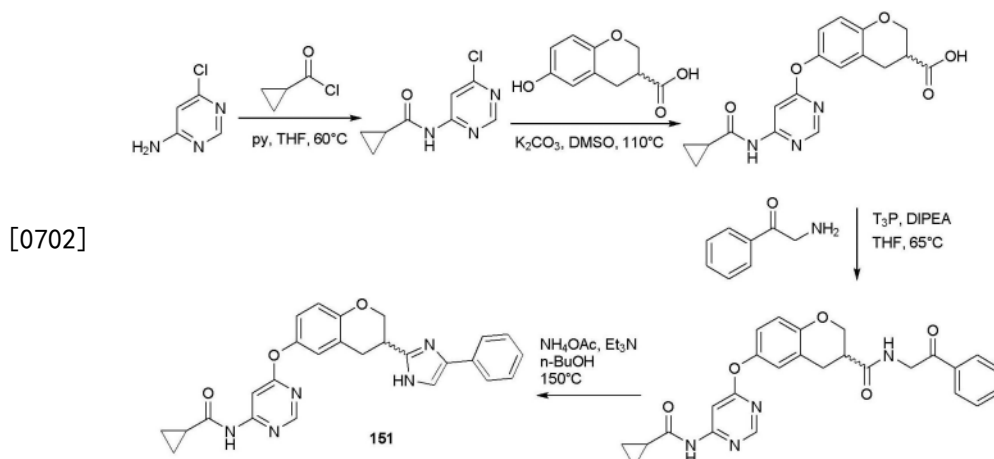
[0697] 步骤3-6-[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-吡啶基]氧基]-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺

[0698] 将甲酸;6-[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-吡啶基]氧基]色满-3-甲酸(0.4;1)(148mg, 0.40mmol)、2-氨基苯乙酮盐酸盐(75.7mg, 0.44mmol)、丙基膦酸酐(358μL, 0.60mmol)和N,N-二异丙基乙胺(245μL, 1.41mmol)在THF(4mL)中的混合物在65℃下加热2小时。冷却至室温后, 浓缩混合物并将残余物溶解于EtOAc(30mL)中。将有机层用水(2x10mL)和盐水(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空去除溶剂从而得到呈橙色固体的6-[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-吡啶基]氧基]-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(188mg, 0.40mmol, 100%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.33min, m/z 469.5[M+H]⁺。

[0699] 步骤4-2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶

[0700] 向6-[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-吡啶基]氧基]-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(188mg, 0.40mmol)在1-丁醇(4mL)中的悬浮液中添加乙酸铵(309mg, 4.01mmol)和Et₃N(56μL, 0.40mmol)。密封小瓶, 并将混合物在150℃下辐照45分钟。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-20%的MeOH作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分合并, 并通过反相柱色谱法使用梯度乙腈+0.1%甲酸作为洗脱剂进行再纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2柱上, 将该柱用MeOH冲洗, 随后用MeOH+NH₃冲洗从而得到呈白色固体的2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-吡啶(42mg, 0.093mmol, 23%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 最终纯度): 2.35min, m/z 450.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+几μL CF₃CO₂D) δ/ppm: 8.65 (1H, d, J=5.7Hz), 8.14 (1H, s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=2.3Hz), 7.58-7.51 (3H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 4.65-4.58 (1H, m), 4.40 (1H, dd, J=10.7Hz, 9.0Hz), 3.91-3.82 (1H, m), 3.44-3.27 (2H, m), 2.33 (3H, d, J=0.9Hz)。

[0701] 实施例42. 6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(化合物151)的合成



[0703] 步骤1-N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷甲酰胺

[0704] 向在0℃下在氮气气氛下的6-氯嘧啶-4-基胺(800mg, 6.18mmol)和吡啶(1.25mL, 15.46mmol)在THF(25mL)中的溶液中缓慢添加环丙甲酰氯(0.7mL, 7.71mmol), 并将混合物在60℃下加热17小时。冷却至室温后, 将混合物在水(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。分离两层, 并用EtOAc(2x50mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-4%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈白色固体的N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷甲酰胺(917mg, 4.64mmol, 75%收率)。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.35min, m/z 197.9[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 11.54(1H, s), 8.75(1H, d, J=1.0Hz), 8.10(1H, d, J=1.0Hz), 2.08-2.00(1H, m), 0.93-0.86(4H, m)。

[0705] 步骤2-6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基色满-3-甲酸

[0706] 将6-羟基色满-3-甲酸(198mg, 1.02mmol)、N-(6-氯嘧啶-4-基)环丙烷甲酰胺(200mg, 1.01mmol)和碳酸钾(560mg, 4.05mmol)在DMSO(1.25mL)中的溶液在110℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温并倒入到柠檬酸(777.8mg, 4.05mmol)在水(15mL)中的溶液中。将所得沉淀过滤, 用水洗涤并干燥从而得到呈米色固体的6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基色满-3-甲酸(316mg, 0.89mmol, 88%收率)。该化合物未经进一步纯化直接用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.44min, m/z 356.2[M+H]⁺(94%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.67(1H, br s), 11.22(1H, s), 8.48(1H, d, J=0.9Hz), 7.50(1H, d, J=0.9Hz), 6.98(1H, d, J=2.8Hz), 6.89(1H, dd, J=8.8, 2.8Hz), 6.80(1H, d, J=8.8Hz), 4.32(1H, dd, J=10.8, 3.1Hz), 4.15(1H, dd, J=10.8, 7.5Hz), 3.04-2.92(3H, m), 2.06-1.98(1H, m), 0.89-0.80(4H, m)。

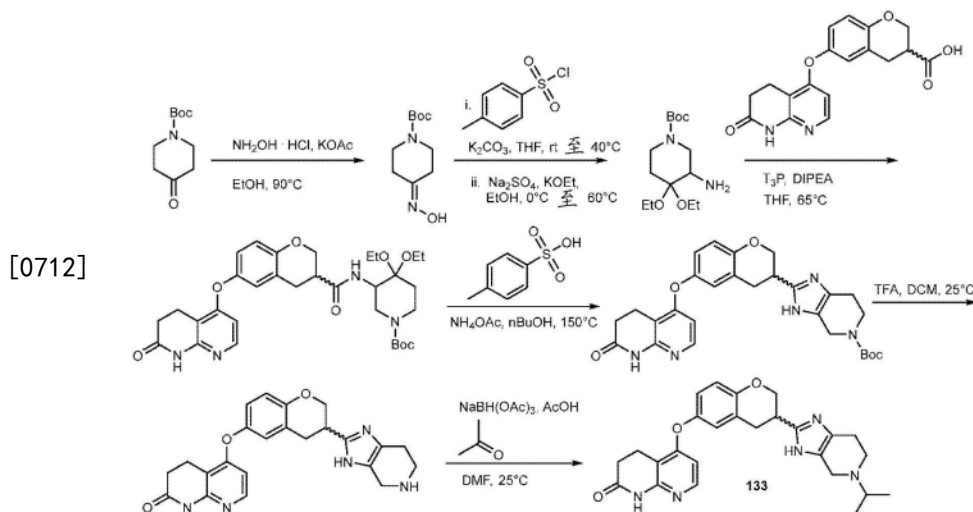
[0707] 步骤3-6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺

[0708] 将6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基色满-3-甲酸(100mg, 0.28mmol)、2-氨基苯乙酮盐酸盐(53mg, 0.31mmol)、丙基膦酸酐(250μL, 0.42mmol)和N,N-二异丙基乙胺(152μL, 0.87mmol)在THF(2.8mL)中的混合物在65℃下加热1小时。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于EtOAc(30mL)中。将有机层用水(2x10mL)和盐水(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩从而得到呈米色固体的6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(131mg, 0.28mmol, 98%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性): 1.61min, m/z 473.2[M+H]⁺。

[0709] 步骤4-6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺

[0710] 向6-[6-(环丙烷羰基氨基)嘧啶-4-基]氧基-N-苯甲酰甲基-色满-3-甲酰胺(131mg, 0.28mmol)在1-丁醇(2.7mL)中的悬浮液中添加乙酸铵(213mg, 2.77mmol)和三乙胺(39μL, 0.28mmol)。密封小瓶, 并将混合物在150℃下辐照45分钟。浓缩混合物, 并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-20%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分通过反相色谱法使用梯度为0-40%的在水+0.1%甲酸中的乙腈+0.1%甲酸作为洗脱剂进行再纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2柱上, 将该柱首先用MeOH和MeOH/NH₃冲洗从而得到呈白色固体的N-[6-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基嘧啶-4-基]环丙烷甲酰胺(28mg, 0.062mmol, 22%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 最终纯度): 2.94min, m/z 454.3[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 12.30 (1H, br s), 11.23 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=1.0Hz), 7.76-7.70 (2H, m), 7.56 (1H, br s), 7.52 (1H, d, J=1.0Hz), 7.38-7.32 (2H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 4.55-4.49 (1H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 0.89-0.82 (4H, m)。

[0711] 实施例43. 5-[3-(5-异丙基-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物133)的合成



[0713] 步骤1-4-羟基亚氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0714] 将1-Boc-4-哌啶酮(2g, 10.04mmol)、盐酸羟胺(1.4g, 20.08mmol)和乙酸钾(1.97g, 20.07mmol)在EtOH(20mL)中的混合物在90℃下加热过夜。冷却至室温后, 浓缩混合物, 并将残余物溶解于水(20mL)中。用EtOAc(3x20mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和盐水(25mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩从而得到呈白色固体的4-羟基亚氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.067g, 9.64mmol, 96%收率)。UPLC-MS (ES⁺, 短酸性): 1.36min, m/z 215.0[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 10.44 (1H, s), 3.44-3.35 (4H, m), 2.46-2.41 (2H, m), 2.24-2.19 (2H, m), 1.40 (9H, s)。

[0715] 步骤2-3-氨基-4,4-二乙氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0716] 将4-羟基亚氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.06g, 9.63mmol)、碳酸钾(2.66g, 19.28mmol)和对甲苯磺酰氯(1.84g, 9.64mmol)在THF(50mL)中的混合物在室温下搅拌24小时, 然后在40℃下加热20小时。冷却至室温后, 过滤混合物并减压去除溶剂。将残余物溶解

于EtOH (20mL) 中,并滴加到在0℃下在氮气气氛下的乙醇钾(1.62g,19.27mmol)和无水Na₂SO₄ (5.47g,38.54mmol)在EtOH (20mL)中的混合物中。将混合物在室温下搅拌1.5小时,然后在60℃下加热1小时。冷却至室温后,过滤混合物,并用乙醇洗涤滤饼。浓缩滤液,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-8%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈粘稠黄色油状物的3-氨基-4,4-二乙氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.181g,4.10mmol,43%收率)。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.25min,m/z 289.1[M+H]⁺。

[0717] 步骤3-4,4-二乙氧基-3-[[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0718] 将6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-甲酸(585mg,1.72mmol)、3-氨基-4,4-二乙氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(741mg,2.57mmol)、丙基膦酸酐(2.05mL,3.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.9mL,5.17mmol)在THF (17.2mL)中的混合物在65℃下加热2小时。浓缩混合物,并将残余物溶解于EtOAc (100mL)中。将有机层用水(2x30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩从而得到呈浅橙色泡沫状物的4,4-二乙氧基-3-[[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1049.7mg,1.72mmol,100%收率)。该化合物未经进一步纯化直接用于下一步骤。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.79min,m/z 611.7[M+H]⁺。

[0719] 步骤4-2-[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-基]-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0720] 将4,4-二乙氧基-3-[[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-羰基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.05g,1.72mmol)、乙酸铵(2.65g,34.38mmol)和对甲苯磺酸一水合物(65.4mg,0.34mmol)在1-丁醇(11.5mL)中的混合物在150℃下辐照1.5小时。添加另外的乙酸铵(2.65g,34.38mmol)和对甲苯磺酸一水合物(65.4mg,0.34mmol),并将混合物在150℃下再辐照2小时。浓缩混合物,并将残余物溶解于EtOAc (100mL)中。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)、水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空去除溶剂。将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-10%的在DCM中的MeOH作为洗脱剂进行纯化从而得到呈灰白色固体的2-[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-基]-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(214mg,0.41mmol,24%收率)。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.27min,m/z 518.4[M+H]⁺。

[0721] 步骤5-5-[3-(4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

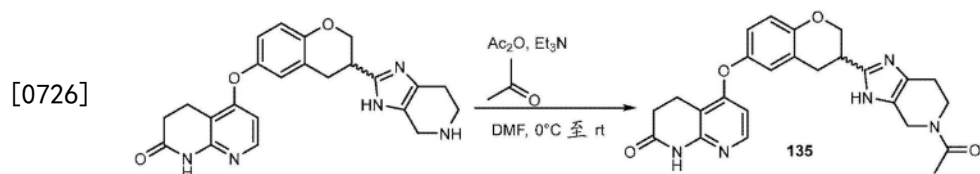
[0722] 向2-[6-[(7-氧代-6,8-二氢-5H-1,8-萘啶-4-基)氧基]色满-3-基]-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(214mg,0.41mmol)在DCM (2.5mL)中的混合物中添加TFA (0.5mL,6.53mmol),并在密封小瓶中在25℃下搅拌1.5小时。浓缩混合物并将残余物与甲苯共沸。将残余物溶解于水中并加载到SCX-2柱上。将该柱用MeOH洗涤,并然后用含2N NH₃的甲醇洗涤以洗脱产物。将滤液浓缩并干燥从而得到呈黄色固体的5-[3-(4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(84mg,0.20mmol,49%收率)。该化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (ES+,短酸性):0.97min,m/z 418.1[M+H]⁺。

[0723] 步骤6-5-[3-(5-异丙基-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧

基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮

[0724] 将5-[3-(4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(65mg,0.16mmol)、丙酮(22.9μL,0.31mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(66.1mg,0.31mmol)和乙酸(17.9μL,0.31mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物在25℃下搅拌。在23小时和30小时后添加另外的丙酮(22.9μL,0.31mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(66.1mg,0.31mmol),并将混合物在25℃下再搅拌48小时。浓缩混合物,并将残余物通过反相柱色谱法使用梯度为0-40%的在(H₂O+0.1%甲酸)中的(MeCN+0.1%甲酸)作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分干燥并加载到SCX-2柱上,将该柱首先用MeOH冲洗,并然后用2N在MeOH中的NH₃冲洗以洗脱呈白色固体的5-[3-(5-异丙基-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(20.9mg,0.046mmol,29%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.05min,m/z 460.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+3滴CF₃CO₂D)δ/ppm:8.03(1H,d,J=6.1Hz),7.04(1H,d,J=2.7Hz),6.97(1H,dd,J=8.8Hz,2.7Hz),6.91(1H,d,J=8.8Hz),6.36(1H,d,J=6.1Hz),4.50-4.44(2H,m),4.44-4.37(2H,m),3.92-3.84(1H,m),3.83-3.68(2H,m),3.45-3.20(3H,m),3.07-2.91(4H,m),2.61-2.55(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz)。未观察到可交换质子。

[0725] 实施例44. 5-[3-(5-乙酰基-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(化合物135)的合成

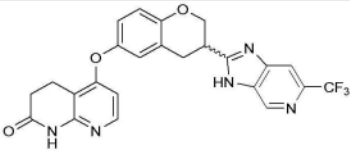
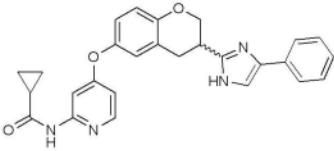


[0727] 与实施例43类似地合成化合物135,不同的是步骤6如下:在0℃下向5-[3-(4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(36mg,0.09mmol)和三乙胺(12μL,0.09mmol)在DMF(0.8mL)中的溶液中添加乙酸酐(8.2μL,0.09mmol),并将混合物在该温度下搅拌2小时。浓缩混合物,并将残余物通过柱色谱法使用梯度为0-40%的在(H₂O+0.1%甲酸)中的(MeCN+0.1%甲酸)作为洗脱剂进行纯化。将含有产物的级分浓缩并加载到SCX-2柱上,将该柱首先用MeOH冲洗,并然后用含2N NH₃的MeOH冲洗从而得到呈白色固体的5-[3-(5-乙酰基-3,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮(15.5mg,0.034mmol,39%收率)。UPLC-MS(ES⁺,最终纯度):2.22和2.25min,m/z 460.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ/ppm:12.08(1H,br s),10.45(1H,s),7.95(1H,d,J=5.8Hz),6.97(1H,d,J=2.6Hz),6.90(1H,dd,J=8.8Hz,2.6Hz),6.86(1H,d,J=8.8Hz),6.25(1H,d,J=5.8Hz),4.46-4.31(3H,m),4.11-4.01(1H,m),3.75-3.63(2H,m),3.18-3.09(1H,m),3.09-3.00(1H,m),2.95-2.89(2H,m),2.66-2.61(1H,m),2.56-2.51(3H,m),2.08&2.05(3H,2s,乙酰胺旋转异构体)。1H缺失(在水/DMSO峰下方)。

[0728] 实施例45.所选化合物的手性分离

[0729] 下表中公开的条件可用于分离所示外消旋化合物的立体异构体:

[0730]

化合物编号	结构和名称	分离条件
32	 5-[3-[6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]色满-6-基]氧基-3,4-二氢-1H-1,8-萘啶-2-酮	仪器: MG II 制备型 SFC(SFC-14) 柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm 流动相: A 为 CO ₂ , B 为乙醇(0.1% NH ₃ H ₂ O) 梯度: B 40% 流速: 80 mL/min 背压: 100 巴 柱温: 38℃ 波长: 220nm 循环时间: 约 6.8min
136	 N-[4-[3-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)色满-6-基]氧基-2-吡啶基]环丙烷甲酰胺	仪器: MG II 制备型 SFC (SFC-14) 柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm 流动相: A 为 CO ₂ , B 为乙醇 梯度: B 50% 流速: 80 mL/min 背压: 100 巴 柱温: 38℃ 波长: 220nm 循环时间: 约 11min

[0731] 实施例46. 生物测定

[0732] HCT-116AlphaLISA SureFire pERK1/2细胞测定

[0733] 人HCT-116结直肠癌细胞系(ATCC CCL-247)内源性地表达KRAS^{G13D}突变,该突变导致MAP激酶途径的组成型激活和ERK的磷酸化。为了确定化合物是否抑制HCT-116细胞中的组成型ERK磷酸化,使用AlphaLISA® SureFire®技术(Perkin Elmer p-ERK1/2p-T202/Y204测定试剂盒ALSU-PERK-A10K)对该HCT-116细胞进行测试。在用化合物给药后2或24小时进行测定读取。第一天,收获HCT-116细胞,将该细胞重悬于生长培养基(含Glutamax(Life Technologies 36600021)和10%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)的McCoys5A)中,并且对该细胞进行计数。将细胞以100μL/孔铺板在96孔培养皿(Sigma CLS3598)的每个孔中至30,000(2小时读取)或15,000(24小时读取)个细胞/孔的最终密度,并在37℃和5%CO₂下孵育过夜。第2天,将生长培养基更换为给药培养基(含Glutamax(Life Technologies 36600021)和1%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)的McCoys5A),并且用化合物对细胞进行给药以产生10点剂量反应,其中最高浓度为1μM,并且后续浓度处于1/3对数稀释间隔。匹配的DMSO对照包括在内。随后将细胞在37℃和5%CO₂下孵育2或24小时。孵育后,去除培养基,并将细胞与含有磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液一起在室温下孵育15分钟。将细胞裂解物转移到1/2面积96孔白色Optiplate™(Perkin Elmer 6005569),并与抗小鼠IgG受体珠粒、识别磷酸化和未磷酸化ERK1/2的生物素化抗ERK1/2兔抗体、靶向于Thr202/Tyr204表位并仅识别

磷酸化ERK蛋白的小鼠抗体以及链霉亲和素包被的供体珠粒子一起孵育。生物素化抗体与链霉亲和素包被的供体珠粒结合,并且磷酸化-ERK1/2抗体与受体珠粒结合。在EnVision读取器(Perkin Elmer)上读取板,用激光在680nm处对珠粒进行的激发诱导了单线态氧分子从供体珠粒的释放,该释放触发能量转移到紧密接近的受体珠粒,从而产生可在570nm处测得的信号。这两种抗体都结合至磷酸化的ERK蛋白,从而使供体珠粒和受体珠粒紧密接近。使用Dotmatics或GraphPad Prism软件包分析所有数据。通过确定绝对 IC_{50} 值来评估ERK磷酸化的抑制,该绝对 IC_{50} 值被定义为使磷酸化ERK蛋白的水平与DMSO对照相比降低50%所需的化合物的浓度。

[0734] WiDr AlphaLISA SureFire pERK1/2细胞测定

[0735] 人WiDr结直肠腺癌细胞系(ATCC CCL-218)内源性地表达BRAF^{V600E}突变,该突变导致MAP激酶途径的组成型激活和ERK的磷酸化。为了确定化合物是否抑制WiDr细胞中的组成型ERK磷酸化,使用AlphaLISA® SureFire®技术(Perkin Elmer p-ERK1/2p-T202/Y204测定试剂盒ALSU-PERK-A10K)对该WiDr细胞进行测试。主要程序与HCT-116细胞(上文)基本上相同,但以下进行了调整:生长培养基(含1x Glutamax(Life Technologies 35050038)、1x丙酮酸钠(Sigma S8636)和10%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)的Eagle最低必需培养基(Sigma M2279));给药培养基(含1x Glutamax(Life Technologies 35050038)、1x丙酮酸钠(Sigma S8636)和1%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)的Eagle最低必需培养基(Sigma M2279));以及接种密度(2hr:50,000个细胞每孔;24小时:35,000个细胞每孔)。此外,化合物以1/2对数稀释间隔给药,最高浓度为10 μ M。

[0736] HCT-116AlphaLISA SureFire pERK1/2细胞测定(二聚体)

[0737] 人HCT-116结直肠癌细胞系(ATCC CCL-247)内源性地表达KRAS^{G13D}突变,该突变导致MAP激酶途径的组成型激活和ERK的磷酸化。第一代RAF抑制剂可促进KRAS突变肿瘤中的RAF二聚体形成,从而导致该途径的反常激活。为了确定化合物是否可以规避该问题并且抑制HCT-116细胞中的RAF二聚体,使用AlphaLISA®SureFire®技术(Perkin Elmer p-ERK1/2p-T202/Y204测定试剂盒ALSU-PERK-A10K)对该HCT-116细胞进行测试。主要程序与上述程序基本上相同,但进行了以下调整:以30,000个细胞每孔的接种密度接种细胞。第二天(给药当天),不执行培养基改变,并且用1 μ M康奈非尼对细胞进行给药,持续1小时(在37℃和5%CO₂下)以诱导RAF二聚体并促进反常二聚体依赖性pERK信号传导。孵育后,洗涤细胞,添加100 μ L新鲜生长培养基,并且用感兴趣的化合物对细胞进行给药以产生10点剂量反应,其中最高浓度为10 μ M,并且后续浓度处于1/2对数稀释间隔。将细胞在37℃和5%CO₂下再孵育一小时,之后进行裂解并用如上所述的pERK AlphaLISA® SureFire®试剂盒进行处理。

[0738] A375AlphaLISA SureFire pERK1/2细胞测定(单体)

[0739] 人A375黑色素瘤细胞系(ATCC CRL-1619)内源性地表达BRAF^{V600E}突变,该突变导致MAP激酶途径的组成型激活和ERK的磷酸化。在BRAF^{V600E}突变肿瘤中,BRAF作为用于激活ERK的单体发出信号。为了确定化合物是否可以抑制A375细胞中的BRAF单体,使用AlphaLISA® SureFire®技术(Perkin Elmer p-ERK1/2p-T202/Y204测定试剂盒ALSU-PERK-A10K)对该A375细胞进行测试。主要程序与上面针对HCT-116细胞所述的程序基本上相同,但是进行了以下调整:将A375细胞在含有4.5g/L D-葡萄糖(Sigma D6546)、10%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)和1%丙酮酸钠(Sigma S8636)的Dulbecco改良Eagle培养基中培养

并给药,并以30,000个细胞每孔的接种密度接种。在用化合物进行给药以产生10点剂量反应之前不执行培养基更换,其中最高浓度为10 μ M,并且后续浓度处于1/2对数稀释间隔。随后,将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育1小时,之后进行裂解。

[0740] HCT-116CellTiter-Glo 3D细胞增殖测定

[0741] 人HCT-116结直肠癌细胞系(ATCC CCL-247)内源性地表达KRAS^{G13D}突变,该突变导致提高的存活率和增殖信号传导。为了确定化合物是否抑制HCT-116细胞的增殖,使用CellTiter-Glo®3D细胞活力测定试剂盒(Promega G9683)对该HCT-116细胞进行测试。第一天,收获HCT-116细胞,将该细胞重悬于生长培养基(含Glutamax(Life Technologies 36600021)和10%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)的McCoy's5A)中,并且对该细胞进行计数。将细胞以100 μ L/孔铺板在Corning 700796孔透明圆底超低附着板(VWR 444-1020)的每个孔中,达到1000个细胞/孔的最终密度。接种细胞以进行处理前和处理后读取(readout)。然后将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育3天(72小时)以使球状体形成。72小时后,从培养箱中取出被接种用于处理前读取的板,让该板平衡至室温保持30分钟,之后向每个孔中添加CellTiter-Glo®试剂。将板在室温下以300rpm振荡孵育5分钟,再在工作台(benchtop)上孵育25分钟,之后如下所述在Envision读取器(Perkin Elmer)上读取。在同一天,向被接种用于处理后读取的细胞给予化合物以产生9点剂量反应,其中最高浓度为15 μ M,并且后续浓度处于1/2对数稀释间隔。随后将这些细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下再孵育4天(96小时)。4天后,从培养箱中取出板,让该板平衡至室温保持30分钟,并如上所述用CellTiterGlo®试剂处理该板。该方法允许量化存在于孔中的ATP,其与3D细胞培养物中能存活(因此具有代谢活性)的细胞的量成正比。CellTiterGlo®试剂裂解该细胞并且含有荧光素和荧光素酶(Ultra-Glo™重组荧光素酶),该荧光素酶在ATP和氧的存在下可从荧光素产生生物发光。因此,在EnVision读取器(Perkin Elmer)上读取板,并记录发光信号。相对于处理前读取,在给药后4天测定细胞增殖。使用Dotmatics或GraphPad Prism软件包分析所有数据。通过确定GI₅₀值来评估增殖抑制,该值被定义为使细胞增殖水平与DMSO对照相比降低50%所需的化合物浓度。

[0742] WiDr CellTiter-Glo 3D细胞增殖测定

[0743] 人WiDr结直肠腺癌细胞系(ATCC CCL-218)内源性地表达BRAF^{V600E}突变,该突变导致提高的存活率和增殖信号传导。为了确定化合物是否抑制WiDr细胞的增殖,使用如针对HCT-116细胞所述的CellTiter-Glo®3D细胞活力测定试剂盒(Promega G9683)对该WiDr细胞进行测试,但以下进行了调整:生长培养基为含1x Glutamax(Life Technologies 35050038)、1x丙酮酸钠(Sigma S8636)和10%热灭活胎牛血清(Sigma F9665)的Eagle最低必需培养基(Sigma M2279)。

[0744] 微粒体稳定性测定

[0745] 使用底物耗尽方法手动执行稳定性研究。将测试化合物与冷冻保存的小鼠或人肝微粒体(Corning)以0.5mg·mL⁻¹的蛋白质浓度和1 μ M的最终底物浓度在37 $^{\circ}$ C下孵育。在限定的时间点从孵育物(incubation)中取出等分试样,并通过将反应物添加到冰冷的有机溶剂中来终止反应。通过LC-MS/MS分析确定化合物浓度。对每个时间点绘制剩余化合物百分比的自然对数并且确定斜率。半衰期($t_{1/2}$)和CL_{int}分别使用方程1和2计算。使用Excel(Microsoft,USA)执行数据分析。

[0746] $t_{1/2}(\text{min}) = 0.693 / -\text{斜率}$ (1)

[0747] $CL_{\text{int}}(\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}) = (\text{LN}(2) / t_{1/2}(\text{min})) * 1000 / \text{微粒体蛋白}(\text{mg}/\text{mL})$ (2)

[0748] HLM(人肝微粒体)和MLM(小鼠肝微粒体)稳定性测定结果描述于表1-2中。

[0749] 血浆蛋白结合测定

[0750] 通过平衡透析法确定血浆蛋白结合。在37℃下,使用RED装置(Life Technologies)将先前冷冻的人或小鼠血浆(Sera Labs)中已知浓度的化合物(5μM)用磷酸盐缓冲盐透析4小时。通过LC-MS/MS确定透析膜的含蛋白质(PC)侧和无蛋白质(PF)侧中化合物的浓度,并通过方程4确定游离化合物%。使用Excel(Microsoft,USA)执行数据分析。

[0751] $\text{游离}\% = (1 - ((\text{PC} - \text{PF}) / \text{PC})) * 100$ (4)

[0752] hPPB(人血浆蛋白结合)和mPPB(小鼠血浆蛋白结合)结果描述于表1-2中。

[0753] FeSSIF溶解度测定

[0754] 将使用FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末(Biorelevant.com)和pH 5乙酸盐缓冲液制备的1mL进食状态模拟肠液(FeSSIF)添加到1.0mg化合物中,并然后孵育24h(Bioshake iQ, 650rpm, 37℃)。在正压下过滤后,通过LC-UV评估溶液中化合物的浓度,与已知浓度的校准标准品(250μM)的响应进行比较。FeSSIF溶解度结果描述于表1-2中。

[0755]

表 1

化合物 编号	pERK A375 (1hr) pIC50	pERK HCT116 二聚体 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPPB (游离%)	mPPB (游离%)	溶解度 mg/L
1	7.55	7.17	nd	nd	123.1	108.8	0.2	0.5	<1.2
2	7.90	7.23	nd	nd	147.3	85.8	0.3	1	<1.1
3	7.36	6.95	nd	nd	30.3	34.4	0.2	0.5	nd
4	7.01	6.57	nd	nd	261.4	121.2	<0.1	0.5	<1.3
5	6.73	6.72	nd	nd	33.9	28.5	0.3	0.4	<1.2
6	6.01	6.35	nd	nd	33.4	18.1	2.4	1.3	<1.4
7	6.16	6.72	nd	nd	67.9	39.2	1.9	0.9	<1.4
8	6.50	6.57	6.76	6.75	36	13.9	1.0	1.1	18.5 (FESSI F)
9	6.48	6.73	nd	nd	70.5	6.1	0.6	0.4	<1.1
10	6.08	6.55	nd	nd	89.1	45.9	0.6	0.7	<1.2
11	6.59	6.67	nd	nd	10.3	29.1	0.5	0.1	<1.2
12	7.37	6.64	6.59	6.91	88.6	15.7	<0.1	<0.1	<1.3

[0756]

化合物 编号	pERK A375 (1hr) pIC50	pERK HCT116 二聚体 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPPB (游离%)	mPPB (游离%)	溶解度 mg/L
13	7.45	6.91	nd	nd	77.1	114.1	0.7	1.2	<1.2
14	7.74	7.12	nd	nd	60.7	51.3	0.1	0.5	<1.1
15	7.62	7.17	nd	nd	39.9	33.9	0.2	1.3	<1.1
16	6.24	6.21	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<1.2
17	6.03	6.46	nd	nd	31.5	16.5	0.7	2.4	<1.2
18	5	5.44	nd	nd	71.1	32.9	1.2	2.5	nd
19	5.79	6.46	6.50	5.96	27.8	23	1.9	1.5	19.6 (FESSI F)
20	6.13	6.22	nd	nd	16.9	3	0.1	0.1	<1.3
21	6.03	6.56	nd	nd	15.6	23.2	0.7	1.6	<1.2
22	7.70	6.81	6.85	6.92	35.9	25.1	<0.1	<0.1	<1.2
23	6.59	6.65	6.50	6.64	29.9	30.5	0.5	0.5	<1.1
24	6.25	6.81	6.39	6.30	12.7	41.6	1.8	1.9	<1.1

[0757]

化合物 编号	pERK A375 (1hr) pIC50	pERK HCT116 二聚体 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPPB (游离%)	mPPB (游离%)	溶解度 mg/L
25	6.94	6.94	7.07	6.89	50.1	48.5	0.3	1.5	1.8 (FESSI F)
26	7.19	6.56	6.38	6.52	77.5	89.3	0.7	1	<1.1
27	6.41	6.42	nd	nd	101.7	148.1	<0.1	<0.1	<1.2
28	5.74	nd	nd	nd	68.1	31.1	0.1	0.5	nd
29	7.49	6.66	6.88	6.97	118.6	77.6	0.2	0.6	<1.1
30	6.79	5.88	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<1.3
31	6.90	6.06	nd	nd	34.6	26	<0.1	0.2	<1.2
32	6.60	6.40	6.64	6.69	11.3	8.3	1.3	3.2	<1.2
33	6.42	6.18	nd	nd	77.3	37	2	3.1	7
34	5.35	nd	nd	nd	46.9	8.6	0.7	3.2	28.7
35	5.61	6.28	nd	nd	277	42.1	<0.1	nv	<1.3
36	6.28	6.76	nd	nd	23.5	18.4	nv	<0.1	<1.2
37	6.30	6.47	nd	nd	nd	18.4	nv	nv	<1.2

[0758]

化合物 编号	pERK A375 (1hr) pIC50	pERK HCT116 二聚体 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPPB (游离%)	mPPB (游离%)	溶解度 mg/L
38	5.07	5.40	nd	nd	3	4.3	nv	nv	<1.3
39	nd	nd	nd	nd	nd	15.4	nv	nd	<1.2
40	6.60	6.49	nd	nd	nd	27.1	nv	nd	<1.2
41	6.29	6.52	nd	nd	nd	46.1	nv	1.2	<1.2
42	6.05	6.13	nd	nd	10.6	22	nv	<0.1	<1.3
43	nd	nd	nd	nd	nd	23.2	nv	nd	<1.2
44	5.92	6.54	6.27	6.45	14.2	11	0.3	0.9	<1.2
45	6.79	7.05	7.56	7.18	58.1	277	0.2	0.2	<1.2
46	nd	nd	nd	nd	18.4	45.5	1.9	2.3	<1
47	6.64	7.19	7.16	6.93	24.5	32.5	0.7	0.3	27.5 (FESSI F)
48	5.04	5.14	nd	nd	40.5	38.4	2	3	<1.1
49	5.11	5.05	nd	nd	82.2	83.6	1.9	2.5	<1.2
50	6.57	7.19	7.33	7.01	70.4	79	1.2	1.6	<1.2

[0759]

化合物 编号	pERK A375 (1hr) pIC50	pERK HCT116 二聚体 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPPB (游离%)	mPPB (游离%)	溶解度 mg/L
51	nd	nd	nd	nd	156.1	123.4	0.5	2.6	1.2

表 2

化 合 物 编 号	pERK A375 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 二聚 体(1hr) pIC50	pERK HCT1 16 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	3D HCT1 16 pGI50	3D WiDr pGI50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPP B (游 离%)	mPP B (游 离%)	FESSIF 溶解度 mg/L
8	6.50	6.57	6.76	6.75	6.86	6.72	36	13.9	1.0	1.1	18.5
101	6.69	7.20	6.88	6.74	7.07	6.51	29.6	15.2	1.6	1.1	5.7
103	6.41	6.97	6.62	6.57	6.54	6.27	11.6	4.4	0.6	0.6	5.2
104	5.79	6.46	6.50	5.96	6.35	5.94	27.8	23	1.9	1.5	19.6
105	6.38	7.19	6.75	6.57	6.61	6.22	24.8	2.1	1.0	0.86	8.6
106	6.03	6.91	6.56	6.23	6.36	5.81	10.5	17.1	2.4	3.0	28.1
107	6.75	7.24	6.72	6.68	6.64	6.11	30.3	12.5	0.7	0.3	

[0760]

化合物 编号	pERK K A375 (1hr) pIC50 0	pERK HCT11 6 二聚 体(1hr) pIC50	pERK HCT1 16 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	3D HCT1 16 pGI50	3D WiDr pGI50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPP B (游 离%)	mPP B (游 离%)	FESSIF 溶解度 mg/L
108	5.20	6.41	<6								
109			<6								<1.1
110	6.97	7.30	7.05	7.15	7.15	6.70	48.3	55.5	0.2	0.1	8.5
111	6.27	6.97	6.66	6.49	6.50	5.99	48.1	26.9	1.91	1.73	70
112	5.75	6.59	<6	6.00			81.5	55.5	1.4	2.0	51.1
113	5.33	6.29	<6	5.83			82.1	38.2	0.6	1.6	139.6
114	5.59	6.44	<6	5.87			38.5	12.6	1.2	2.0	496.7
115	7.86	6.98	7.34	8.09	7.17	7.42	277	277	0.3	0.3	129.1
116	7.33	7.06	7.17	7.40	7.18	6.90	277	277	0.13	0.23	311.4
117	6.14	6.96	6.97	6.23	6.67	6.15	43.3	13.4	2.6	2.3	1.4
118	6.20	6.83	6.57	6.40	6.40	5.93	81.2	40	1.3	1.0	
119			6.14				74.2	35.8	0.6	0.9	<1.2
120			6.02				189.6	89	0.9	0.6	1.3
121			<6				206.8	137.3	0.4	0.4	38.2

[0761]

化 合 物 编 号	pER K A375 (1hr) pIC5 0	pERK HCT11 6 二聚 体(1hr) pIC50	pERK HCT1 16 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	3D HCT1 16 pGI50	3D WiDr pGI50	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPP B (游 离%)	mPP B (游 离%)	FESSIF 溶解度 mg/L
122	6.54	6.79	6.88	6.45	6.74	6.29	80.3	70.8	0.23	0.21	123.6
123	7.55	7.23	7.20	7.47	7.39	7.27	97.5	125.8	0.23	0.25	156.5
124	5.97	6.57	6.46	6.18	6.14	5.84	65.8	28.2	2.7	3.9	3
125	5.35	6.86	6.45	6.01	5.95	4.82					22.0
126	6.10	6.61	6.30	5.99		4.82	121.1	55.7	1.0	0.7	<1.3
127	6.07	6.80	6.38				38.7	13.4	0.6	0.2	6.0
128	6.08	6.58	6.41						0.9	1.2	1.6
129			<6								16.7
130	6.00	6.78	6.85	6.22	6.21	5.78	23.6	23.5	0.1	0.2	
131			<6								12.2
132	6.12	6.37	6.46	6.08	6.18	5.94	20.7	9.3	2.6	10.1	41.9
133			<6								661
134	<6	7.49	<6	5.21	4.82	4.59	13.6	72.4	6.1	9.5	
135			<6								33.2

[0762]

化合物 编号	pER K A375 (1hr) pIC5 0	pERK HCT11 6 二聚 体(1hr) pIC50	pERK HCT1 16 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	3D HCT1 16 pG150	3D WiDr pG150	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPP B (游 离%)	mPP B (游 离%)	FESSIF 溶解度 mg/L
136	6.79	7.05	7.56	7.18	7.32	6.77	58.1	277	0.2	0.2	17.1
137	6.72	7.55	7.45	7.13	7.15	6.90	32.6	277	0.1	<0.1	73.9
138	5.79	6.09	6.56				134.1	277	<0.1	<0.1	
139	5.97	6.66	6.70				99.8	277	<0.1	<0.1	106.6
140	5.23	5.69	<6	5.90	5.88	5.72	48.7	81.1	<0.1	0.2	
141			<6				1.0	21.8	<0.1	0.5	
142			<6								135.4
143	6.10	6.24	6.51	6.52	6.13	5.82	36.1	86.1	<0.1	<0.1	44.7
144	6.69	7.22	7.34	7.02	7.00	6.42	27.1	29.3	0.7	0.8	317.5
145	6.27	6.75	6.78	6.48	6.32	5.20	57.2	147.3	0.4	0.53	
146	6.43	6.77	6.75	6.40	6.42	6.09	33.4	89.7	1.5	0.7	403.9
147	6.20	6.36	6.49	6.06	5.86	5.86	10.4	102	0.5	0.8	527.6
148	5.91	6.34	6.52	6.06	6.31	5.92	132.2	211	0.9	0.4	104.3
149	5.88	6.44	6.50	6.03	6.07	5.65	63.7	230.9	0.25	0.14	200

[0763]

化合物编号	pERK K A375 (1hr) pIC50	pERK HCT11 6 二聚 体(1hr) pIC50	pERK HCT11 16 (2hr) 绝对 pIC50	pERK WiDr (2hr) 绝对 pIC50	3D HCT11 16 pG150	3D WiDr pG150	HLM (CLint) μL/min/ mg	MLM (CLint) μL/min/ mg	hPP B (游 离%)	mPP B (游 离%)	FESSIF 溶解度 mg/L
150			<6								235.4
151	6.46	6.69	6.75	6.65	6.42	5.94	18.3	161	0.21	<0.1	86.6
152	6.22	6.56	6.68	6.66	6.08	5.25	29	258.7	0.48	0.47	997.1
153	6.30	6.90	6.70	6.54	6.37	5.25	19.2	92.9	0.39	0.6	336
154	7.01	7.42	7.55	7.48	7.21	6.18	22.8	95.2	0.75	0.7	170.9
155	6.93	7.14	7.22	6.99	7.00	6.20	28.9	277	0.1	0.1	123.8
156	6.75	7.28	7.37	6.88	7.05	6.57	30.3	151.5	0.5	0.4	296.2
157	6.28	6.76	6.95	6.56	6.58	6.18	35.7	277	<0.1	<0.1	116.3
158			6.13				21.3	62.8	0.3	0.2	
159			<6				19.8	34.4	1.0	0.5	<1.0
160	6.06	6.46	6.87	6.66	6.21	5.68	2.7	4.5	0.3	<0.1	3.0
161			6.25								<1.1
162			<6								13.7
163			<6								<1.3

[0764] 仅提供本文讨论的出版物在本申请的申请日之前的公开内容。本文中的任何内容都不应被解释为承认本发明由于在先发明的原因而无权先于这种公开。

[0765] 虽然已经结合本发明提出的具体实施方案描述了本发明,但要理解的是,本发明能够被进一步修改,并且本申请旨在涵盖本发明的这样的任何变化、用途或改动,该变化、用途或改动总体上遵循本发明的原理,并且包括此类如属于本发明所属领域内的已知或常规实践以及如可适用于上文阐述的基本特征以及如落在所附权利要求书范围的与本公开的偏离。