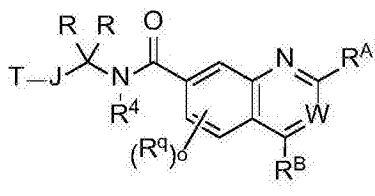
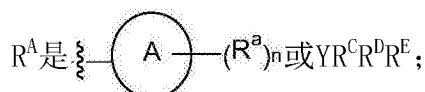


1. 一种式I化合物:



或式I的药学上可接受的盐,其中:



R^B 是 $XR^1R^2R^3$;

W 是 N 、 CH 或 CR^q ;

Y 选自 C 、 O 、 S 和 N ,条件是(1)当 Y 为 N 时,则 R^C 、 R^D 和 R^E 中的一个不存在,并且 R^C 、 R^D 和 R^E 中的其余两个都不是氢并且(2)当 Y 是 O 或 S 时,则 R^C 、 R^D 和 R^E 中的两个不存在,并且 R^C 、 R^D 和 R^E 中的其余一个不是氢;

R^C 、 R^D 和 R^E 各自独立地选自氢;直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中所述 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N(R^{25})$ 替代; $(CH_2)_q-6-10$ -元芳基; $(CH_2)_r-3-10$ -元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_x-4-10$ -元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_b-5-10$ -元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^e 取代;

X 选自卤素、 C 、 O 、 S 和 N ,条件是(1)当 X 为 N 时,则 R^1 、 R^2 和 R^3 中的一个不存在;(2)当 X 为卤素时,则 R^1 、 R^2 和 R^3 不存在,并且(3)当 X 为 O 或 S 时,则 R^1 、 R^2 和 R^3 中的两个不存在,并且 R^1 、 R^2 和 R^3 中的其余一个不是氢;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢;直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中所述 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N(R^{19})$ 替代; $(CH_2)_s-6-10$ -元芳基; $(CH_2)_t-3-10$ -元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_u-4-10$ -元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_p-5-10$ -元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^k 取代;

或其中当 X 是 C 或 N 时, R^1 、 R^2 和 R^3 中的任何两个与它们所结合的所述原子 X 一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代;

或其中当 X 是 C 时, R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所结合的所述原子 X 一起形成选自具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基和6-10-元芳基的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代;

或其中当 X 是 N 时, R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所结合的所述原子 X 一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代;



是选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和、部分不饱和和芳族单环,和具有0-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10-元饱和、部分不饱和和芳族双环的环;

每次出现的 R^a 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_1-R^8 ;

或其中两个 R^a 与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-6-元脂环族的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^p 取代;

每次出现的 R^p 独立地选自CN、CH₃、CF₃、CH₂F、CF₂H、NH₂、NH(直链或支链C₁₋₃脂族)、N(直链或支链C₁₋₃脂族)₂、OH、卤素、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的Z₁独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R¹⁶)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR¹⁶、N(R¹⁶)C(O)、N(R¹⁶)CO₂、S(O)₂NR¹⁶、N(R¹⁶)S(O)₂、OC(O)N(R¹⁶)、N(R¹⁶)C(O)NR¹⁶、N(R¹⁶)S(O)₂N(R¹⁶)和OC(O),其中所述亚烷基链任选地被一个或多个R^b取代;

每次出现的R^b独立地选自CN、CH₃、CF₃、CH₂F、CF₂H、OH、卤素、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的R^b独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₂-R⁶;

或其中两个R^b与它们所结合的一个或多个原子一起形成具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环,其中所述环任选地被一个或多个R^c取代;

每次出现的R^c独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OR¹²、(CH₂)_v-C(O)R⁹和(CH₂)_w-NR¹⁰C(O)R¹¹;

每次出现的Z₂独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R¹⁷)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR¹⁷、N(R¹⁷)C(O)、N(R¹⁷)CO₂、S(O)₂NR¹⁷、N(R¹⁷)S(O)₂、OC(O)N(R¹⁷)、N(R¹⁷)C(O)NR¹⁷、N(R¹⁷)S(O)₂N(R¹⁷)和OC(O),其中所述亚烷基链任选地被一个或多个Rⁱ取代;

每次出现的Rⁱ独立地选自CN、CH₃、CF₃、CH₂F、CF₂H、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的R^k独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₃-R²³;

每次出现的Z₃独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R²⁴)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁴、N(R²⁴)C(O)、N(R²⁴)CO₂、S(O)₂NR²⁴、N(R²⁴)S(O)₂、OC(O)N(R²⁴)、N(R²⁴)C(O)NR²⁴、N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁴)和OC(O),其中所述亚烷基链任选地被一个或多个Rⁿ取代;

每次出现的Rⁿ独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的R^e独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₄-R²²;

每次出现的Z₄独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R²⁰)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁰、N(R²⁰)C(O)、N(R²⁰)CO₂、S(O)₂NR²⁰、N(R²⁰)S(O)₂、OC(O)N(R²⁰)、N(R²⁰)C(O)NR²⁰、N(R²⁰)S(O)₂N(R²⁰)和OC(O),其中所述亚烷基链任选地被一个或多个R^t取代;

每次出现的R^t独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

J选自直接键;直链或支链C₁₋₆脂族,其中J的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S

或N(R¹³)替代,并且进一步其中所述C₁₋₆脂族任选地被一个或多个R^j取代;

每次出现的R^j独立地选自氟、CH₃、CF₃、CH₂F、CF₂H、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)、NH₂、NH(直链或支链C₁₋₃脂族)、N(直链或支链C₁₋₃脂族)₂和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

或其中两个R^j与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的3-6-元杂环和3-6-元脂环族环的环,其中所述环任选地被一个或多个R^m取代;

每次出现的R独立地选自氢和直链或支链C₁₋₃脂族,其中所述C₁₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

或其中R^j中的一个和R中的一个与它们所结合的原子一起形成选自具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的3-6-元杂环和3-6-元脂环族环的环,其中所述环任选地被一个或多个R^m取代;

R⁴选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

或其中R和R⁴中的一个与它们所结合的原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环,其中所述环任选地被一个或多个R^m取代;

或其中R^j和R⁴中的一个与它们所结合的原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环,其中所述环任选地被一个或多个R^m取代;

每次出现的R^m独立地选自卤素、CF₃、CF₂H、CH₂F和直链或支链C₁₋₆脂族,

或其中两个R^m与它们所结合的一个或多个原子一起形成具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环,其中所述环任选地被一个或多个R^h取代;

每次出现的R^h独立地选自卤素、CF₃、CF₂H、CH₂F、直链或支链C₁₋₆脂族、C(O)N(R¹⁸)₂、OH和O(直链或支链C₁₋₆脂族);

每次出现的R⁵独立地选自氢、CF₃、CF₂H、CH₂F和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R⁶独立地选自CN、卤素、OR⁷、N(R¹⁹)₂、直链或支链C₁₋₆脂族、6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族,其中所述芳基、杂芳基、杂环和脂环族任选地被一个或多个R^c取代;

每次出现的R⁷独立地选自氢、CF₃、CF₂H、CH₂F、直链或支链C₁₋₆脂族和6-10-元芳基;

每次出现的R⁸独立地选自CN、卤素、OR⁵、N(R²¹)₂、直链或支链C₁₋₆脂族、6-10-元芳基、3-10-元脂环族、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环,其中所述芳基、脂环族、杂芳基和杂环任选地被一个或多个R^g取代;

每次出现的R^g独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的R⁹独立地选自OH、O(直链或支链C₁₋₆脂族)、N(R¹⁵)₂和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹⁰独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹¹独立地选自OH、OC₁₋₆脂族、N(R¹⁴)₂和C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹²独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的 R^{13} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{14} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{15} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{16} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{17} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{18} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{19} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
每次出现的 R^{20} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{21} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{22} 独立地选自CN、卤素、 OR^{28} 、 $N(R^{29})_2$ 、和直链或支链 C_{1-6} 脂族；6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族；

每次出现的 R^{23} 独立地选自CN、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 、和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{24} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
每次出现的 R^{25} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
每次出现的 R^{26} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
每次出现的 R^{27} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
每次出现的 R^{28} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
每次出现的 R^{29} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
每次出现的 R^{30} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
T是 $(CH_2)_s$ -6-10-元芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_z$ -5-10-元单环或双环杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个 R^d 取代，
每次出现的 R^d 独立地选自CN、卤素、 $N(R^{27})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
或其中两个 R^d 与它们所结合的一个或多个原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环；

每次出现的 R^q 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O（直链或支链 C_{2-3} 脂族）和直链或支链 C_{2-3} 脂族，其中所述 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代；

b是0、1、2或3；

n是0、1、2、3、4或5；

o是0、1、2或3；

p是0、1、2或3；

r是0、1、2或3；

s是0、1、2或3；

t是0、1、2或3；

q是0、1、2或3；

u是0、1、2或3；

x是0、1、2或3；

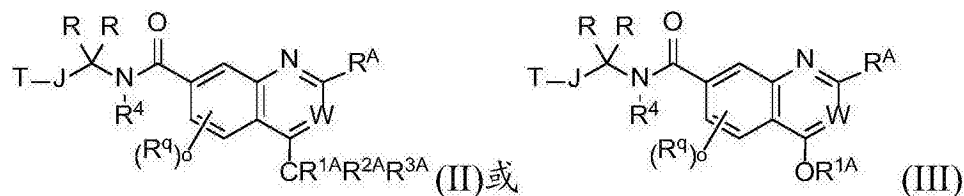
v是0、1、2或3；

w是0、1、2或3;并且

z是0、1、2或3,

进一步条件是当R^B是叔胺或甲基且J是直接键时,则T不是苯基或3-吡啶,其中苯基和3-吡啶任选地被一个或多个R^d取代。

2. 如权利要求1所述的式II或III的化合物:



或式II或III的药学上可接受的盐,其中

R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自独立地选自氢;直链或支链C₁₋₆脂族,其中所述C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R¹⁹)替代;(CH₂)_{s-6-10}-元芳基;(CH₂)_{t-3-10}-元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{u-4-10}-元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{p-5-10}-元杂芳基,其中所述C₁₋₆脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个R^k取代;

条件是对于式III,R^{1A}不是氢并且

条件是对于式II,当R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自是氢且J是直接键时,所述T不是苯基或3-吡啶,其中所述苯基和3-吡啶任选地被一个或多个R^d取代;

或其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}中的任何两个与它们所结合的碳原子一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族的环,其中所述环任选地被一个或多个R^b取代;

或其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}与它们所结合的碳原子一起形成选自具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基和6-10-元芳基的环,其中所述环任选地被一个或多个R^b取代;

每次出现的R^b独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₂-R⁶;

或其中两个R^b与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环的环,其中所述环任选地被一个或多个R^c取代;

每次出现的R^c独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OR¹²、(CH₂)_v-C(O)R⁹和(CH₂)_w-NR¹⁰C(O)R¹¹;

每次出现的Z₂独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R¹⁷)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR¹⁷、N(R¹⁷)C(O)、N(R¹⁷)CO₂、S(O)₂NR¹⁷、N(R¹⁷)S(O)₂、OC(O)N(R¹⁷)、N(R¹⁷)C(O)NR¹⁷、N(R¹⁷)S(O)₂N(R¹⁷)和OC(O),其中所述亚烷基链任选地被一个或多个Rⁱ取代;

每次出现的Rⁱ独立地选自CN、CH₃、CF₃、CH₂F、CF₂H、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的R^k独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₃-R²³;

每次出现的Z₃独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R²⁴)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁴、N(R²⁴)C(O)、N(R²⁴)CO₂、S(O)₂NR²⁴、N(R²⁴)S(O)₂、OC(O)N(R²⁴)、N(R²⁴)C(O)NR²⁴、N(R²⁴)

S(O)₂N(R²⁴)和OC(O),其中所述亚烷基链任选地被一个或多个Rⁿ取代;

每次出现的Rⁿ独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中所述C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

每次出现的R⁶独立地选自CN、卤素、OR⁷、N(R¹⁹)₂、直链或支链C₁₋₆脂族、6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族,其中所述芳基、杂芳基、杂环和脂环族任选地被一个或多个R^c取代;

每次出现的R⁷独立地选自氢、CF₃、CF₂H、CH₂F、直链或支链C₁₋₆脂族和6-10-元芳基;

每次出现的R⁹独立地选自OH、O(直链或支链C₁₋₆脂族)、N(R¹⁵)₂和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹⁰独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹¹独立地选自OH、OC₁₋₆脂族、N(R¹⁴)₂和C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹²独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹⁴独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹⁵独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹⁷独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R¹⁹独立地选自氢和直链或支链C₁₋₃脂族;

每次出现的R²³独立地选自CN、卤素、OR³⁰、SR³⁰、N(R²⁶)₂、和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R²⁴独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

每次出现的R²⁶独立地选自氢和直链或支链C₁₋₃脂族;

每次出现的R³⁰独立地选自氢、CF₃、CF₂H、CH₂F、直链或支链C₁₋₆脂族和6-10-元芳基;

p是0、1、2或3;

s是0、1、2或3;

t是0、1、2或3;

u是0、1、2或3;

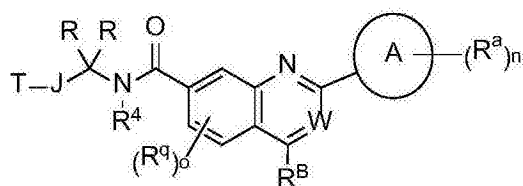
v是0、1、2或3;并且

w是0、1、2或3。

3.如权利要求2所述的式II的化合物,其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自独立地选自氢;直链或支链C₁₋₆脂族,其中所述C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O替代,条件是当R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自是氢且J是直接键时,所述T不是苯基或3-吡啶,其中所述苯基和3-吡啶任选地被一个或多个R^d取代。

4.如权利要求2所述的式III的化合物,其中R^{1A}选自直链或支链C₁₋₆脂族,其中所述C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O和(CH₂)_{t-3-7}-元脂环族替代。

5.如权利要求1所述的式VI的化合物:



或式VI的药学上可接受的盐。

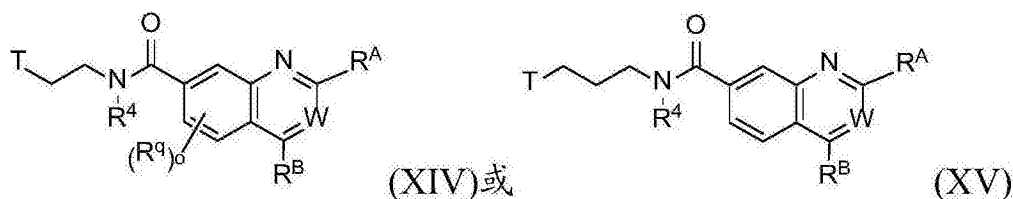
6. 如权利要求5所述的化合物, 其中 ξ — $\textcircled{\text{A}}$ 是选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-或6-元饱和、部分不饱和的单环的环。

7. 如权利要求1所述的化合物, 其中J选自直接键、 C_1 脂族和 C_2 脂族并且进一步其中, 所述脂族任选地被一个或多个 R^j 取代; 或者

J选自 C_1 脂族和 C_2 脂族, 其中所述脂族被一个或多个 R^j 取代并且 R^j 中的一个和R中的一个与它们所结合的原子一起形成3-6-元脂环族环; 或者

J是 C_2 脂族, 其中所述脂族被两个或更多个 R^j 取代并且两个 R^j 与它们所结合的一个或多个原子一起形成3-6-元脂环族环。

8. 如权利要求1所述的或式XIV或XV的化合物:



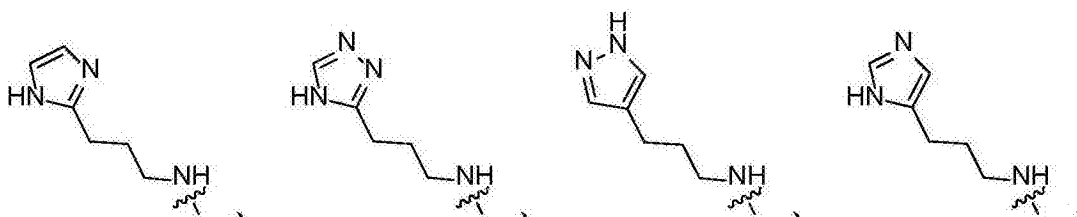
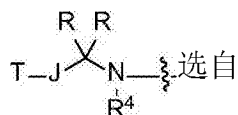
或式XIV或XV的药上可接受的盐。

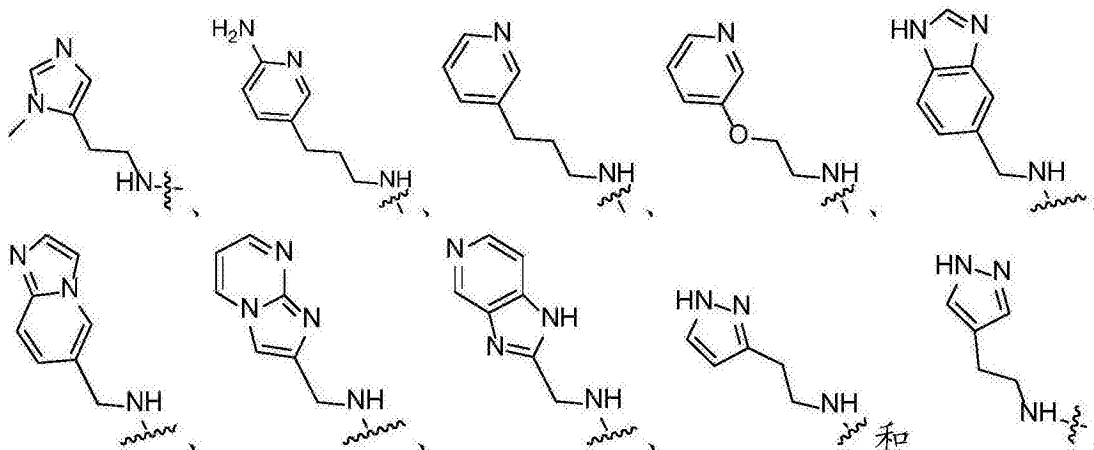
9. 如权利要求1所述的化合物, 其中T是 $(\text{CH}_2)_5$ -6-10-元芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个 R^d 取代。

10. 如权利要求1所述的化合物, 其中T是具有1-2个独立地选自氮和硫的杂原子的5-9-元杂芳基环, 其中所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

11. 如权利要求10所述的化合物, 其中T是具有两个氮杂原子的5-元杂芳基环并且所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

12. 如权利要求1所述的化合物, 其中





13. 一种表1的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求2所述的式III的化合物, 其中:

J是直链 C_{1-6} 脂族, 其中J的1-2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或N(R^{13}) 替代;

T是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^d 取代;

R是氢;

R^A 是 $\text{---} \bigcirc \text{---} (R^a)_n$ 其中 $\text{---} \bigcirc \text{---}$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-

或6-元芳族单环;

n是0、1、2或3;

R^a 是 Z_1-R^8 ;

Z_1 是直接键;

R^8 独立地选自卤素、 R^5 和 OR^5 ;

W是CH;

R^9 是氢;

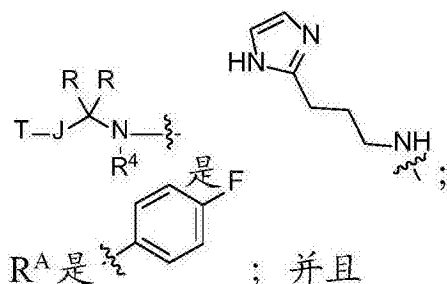
R^{1A} 是直链或支链 C_{1-6} 脂族, 其中所述 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或N(R^{19}) 替代; 并且其中所述 C_{1-6} 脂族任选地被一个或多个 R^k 取代;

每次出现的 R^k 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_3-R^{23} ;

每次出现的 Z_3 独立地选自直接键和 C_{1-3} 亚烷基链; 并且

每次出现的 R^{23} 独立地选自CN、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、N(R^{26})₂、和直链或支链 C_{1-6} 脂族。

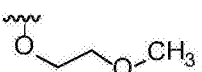
15. 如权利要求14所述的式III的化合物, 其中:



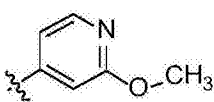
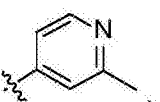
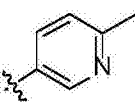
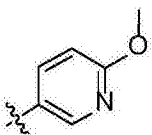
R^{1A} 是直链或支链 C_{1-6} 脂族, 其中所述 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、

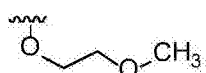
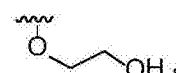
S或NH替代。

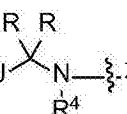
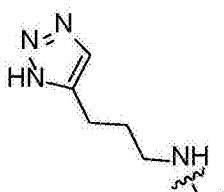
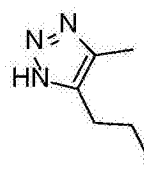
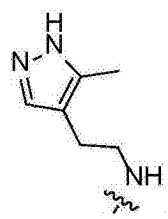
16. 如权利要求15所述的化合物, 其中:

R^{1A} 选自  和 .

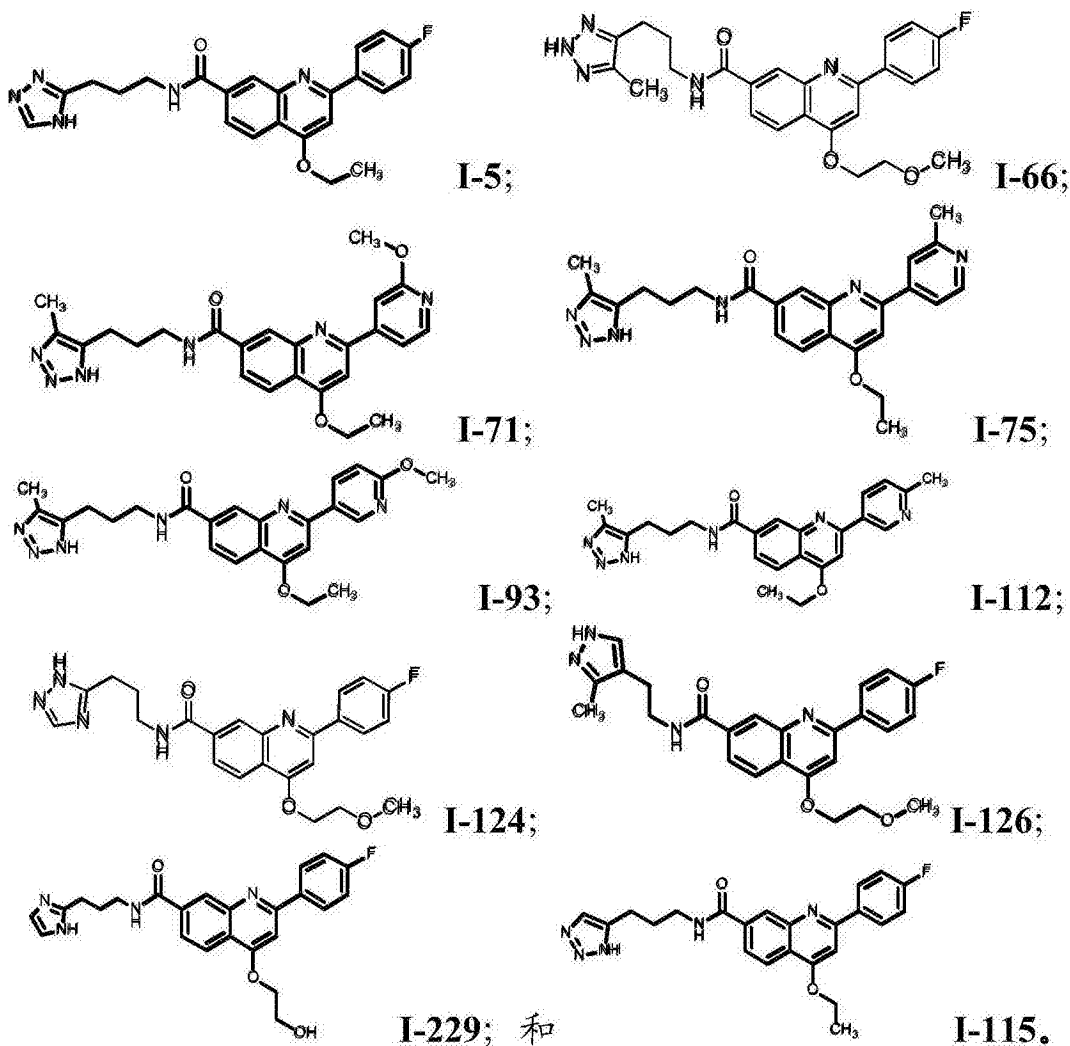
17. 如权利要求14所述的化合物, 其中:

R^A 选自 , ,  和 ;

OR^{1A} 选自  和 ; 并且

$T-J$  选自 ,  和 .

18. 如权利要求17所述的化合物, 其选自:



19. 一种药物组合物,其包含权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

20. 如权利要求19所述的药物组合物,其还包含另一种治疗剂。

21. 一种抑制受试者的异常细胞生长或治疗或预防过度增殖性病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 一种治疗或预防受试者的癌症、炎性病状或T细胞介导的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

23. 一种抑制细胞中烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)的方法,所述方法包括使所述细胞与一定量的权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

24. 一种治疗患有由NAMPT活性介导的病状的受试者的方法,所述方法包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

25. 权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防受试者的病状的药物中的用途,其中所述病状由NAMPT活性介导。

喹唑啉和喹啉化合物及其用途

[0001] 发明背景

[0002] 烟酰胺磷酸核糖转移酶 (NAMPT; 也称为内脂素 (visfatin) 和前B细胞集落增强因子1 (PBEF)) 是催化烟酰胺 (NaM) 与5-磷酸核糖-1-焦磷酸酯缩合以产生烟酰胺单核苷酸的酶。这是细胞用以制备烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 的一个生物合成途径中的第一个限速步骤。NAD⁺是涉及细胞代谢和体内平衡的多种酶的关键辅因子。

[0003] 抑制NAMPT导致NAD⁺的细胞浓度降低 (Beauparlant等 (2007) AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2007年10月22-26日摘要nr A82; 和Roulson等 (2007) AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 2007年10月22-26日摘要nr A81)。与正常细胞相比, 癌细胞具有更高的NAD⁺基础转换, 并且还显示更高的能量需求。已经显示NAMPT的小分子抑制剂引起细胞内NAD⁺水平的消耗并最终诱导肿瘤细胞死亡 (Hansen, C M等. Anticancer Res. 20, 42111-4220, 2000) 以及抑制异种移植模型中的肿瘤生长 (Olese, U.H.等. Mol Cancer Ther. 9, 1609-1617, 2010)。

[0004] 本发明化合物抑制NAMPT的活性, 因此可用于治疗癌症。在NAMPT抑制已经与癌症相关的情况下, 本发明化合物可能具有治疗益处的疾病包括但不限于结肠直肠癌 (Van Beijnum, J.R.等. Int. J. Cancer 101, 118-127, 2002) 并且NAMPT参与血管生成 (Kim, S.R.等. Biochem. Biophys. Res. Commun. 357, 150-156, 2007)、多发性骨髓瘤 (Chauhan, D.等, Blood, 2012, 120, 3519-3529)、乳腺癌 (breast cancer) (Lord, C.J. EMBO Mol. Med. 2012, 4, 1087-1096)、白血病 (Thakur, B.K.等. Int. J. Cancer 2013, 132, 766-774)、非小细胞肺癌 (NSCL) 癌 (Okumura, S. J. Thorac. Oncol. 2012, 7, 49-56)、胃癌 (Bi, T.Q.等. Oncol. Rep. 2011, 26, 1251-1257)、成神经细胞瘤 (Travelli, C.等. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011, 338, 829-840)、膀胱癌 (Yang, H.J. Exp. Biol. Med. 2010, 235, 869-876)、乳腺癌 (mammary carcinoma) (Muruganandham, M.等. Clin. Cancer Res. 2005, 11, 3503-3513)、肝癌 (Hasmann, M. Cancer Res. 2003, 63, 7436-7442)、肾癌 (Drevs, J. Anticancer Res. 2003, 23, 4853-4858)、子宫颈腺癌 (Pittelli, M.等. J. Biol. Chem. 2010, 285, 34106-34114)、神经胶质瘤 (Pitelli, N.等)、淋巴瘤 (Le, A.等. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010, 107, 2037-2042)、胰腺癌 (Le, A.等)、卵巢癌 (Olesen, U.H.等. Mol. Cancer Ther. 2010, 9, 1609-1617)、黑色素瘤 (Maldi, E.等. Pigm. Cell Melanoma Res. 2013, 26, 144-146)、前列腺癌 (Zerp, S.F.等. Radiother. and Oncol. 10, 2014, 110, 348)。

[0005] 本发明化合物可具有作为NAMPT抑制剂的治疗益处的其它情况包括炎性病状如类风湿性关节炎、炎性肠病、哮喘、COPD (慢性阻塞性肺病)、骨关节炎、骨质疏松症、败血症、狼疮、脊髓损伤和感染 (Galli, M.等. Cancer Res. 70, 8-11, 2010)。例如, NAMPT是T和B淋巴细胞中的主要酶。NAMPT的选择性抑制导致淋巴细胞中NAD⁺消耗阻断伴随自身免疫性疾病进展的扩张, 而表达其它NAD⁺生成途径的细胞类型可能是幸免的。已经显示小分子NAMPT抑制剂 (FK866) 选择性地阻断增殖并诱导活化的T细胞的凋亡, 并且在关节炎 (胶原诱导的关节炎)

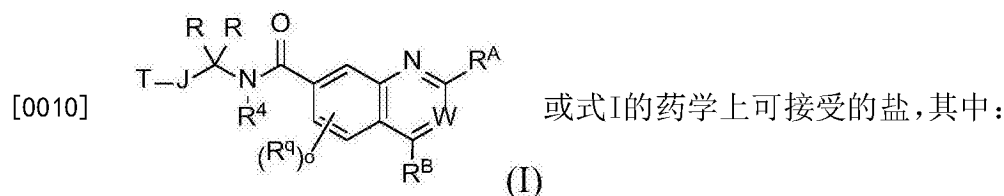
的动物模型中是有效的 (Busso, N. 等. *Plos One* 3, e2267, 2008)。FK866是一种小分子NAMPT抑制剂,改善了实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 的表现,实验性自身免疫性脑脊髓炎是一种T细胞介导的自身免疫性疾病的模型。(Bruzzzone, S等. *Plos One* 4, e7897, 2009)。NAMPT活性增加人血管内皮细胞中的NF- κ B转录活性,导致MMP-2和MMP-9活化,表明NAMPT抑制剂在预防肥胖和2型糖尿病的炎性介导的并发症中的作用 (Adya, R. 等 *Diabetes Care*, 31, 758-760, 2008)。

[0006] 显然,提供具有良好治疗特性的新型NAMPT抑制剂将是有益的,特别是用于治疗癌症、炎症病状和/或T细胞介导的自身免疫性疾病。

[0007] 1. 本发明化合物的概述

[0008] 本发明提供作为NAMPT抑制剂的化合物,因此可用于治疗癌症、炎性病状和/或T细胞介导的自身免疫性疾病。本发明涉及以下内容:

[0009] 实施方案[1]:式I化合物:



[0011] R^A 是  或 $YR^C R^D R^E$;

[0012] R^B 是 $XR^1R^2R^3$;

[0013] W是N、CH或CR^{q1};

[0014] Y选自C、O、S和N,条件是(1)当Y为N时,则 R^C 、 R^D 和 R^E 中的一个不存在,并且 R^C 、 R^D 和 R^E 中的其余两个都不是氢并且(2)当Y是O或S时,则 R^C 、 R^D 和 R^E 中的两个不存在,并且 R^C 、 R^D 和 R^E 中的其余一个不是氢;

[0015] R^C 、 R^D 和 R^E 各自独立地选自氢；直链或支链 C_{1-6} 脂族，其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R^{25}) 替代； $(CH_2)_q-6-10$ -元芳基； $(CH_2)_r-3-10$ -元脂环族；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_x-4-10$ -元杂环，和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_b-5-10$ -元杂芳基，其中 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^E 取代；

[0016] X选自卤素、C、O、S和N,条件是(1)当X为N时,则R¹、R²和R³中的一个不存在;(2)当X为卤素时,则R¹、R²和R³不存在,并且(3)当X为O或S时,则R¹、R²和R³中的两个不存在,并且R¹、R²和R³中的其余一个不是氢;

[0017] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢；直链或支链 C_{1-6} 脂族，其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R^{19}) 替代； $(CH_2)_s$ -6-10-元芳基； $(CH_2)_t$ -3-10-元脂环族；具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_u$ -4-10-元杂环，和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_p$ -5-10-元杂芳基，其中 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^k 取代；

[0018] 或其中R¹、R²和R³中的任何两个与它们所结合的原子X一起(当X是C或N时)形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族的环,其中所

述环任选地被一个或多个 R^b 取代；

[0019] 或其中 R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所结合的原子X一起(当X是C时)形成选自具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基和6-10-元芳基的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代；

[0020] 或其中当X是N时, R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所结合的原子X一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代；

[0021]  是选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和、部分不饱和和芳族单环,和具有0-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10-元饱和、部分不饱和和芳族双环的环；

[0022] 每次出现的 R^a 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_1-R^8 ；

[0023] 或其中两个 R^a 与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-6-元脂环族的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^p 取代；

[0024] 每次出现的 R^p 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、 NH_2 、 NH (直链或支链 C_{1-3} 脂族)、 N (直链或支链 C_{1-3} 脂族) $_2$ 、OH、卤素、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代；

[0025] 每次出现的 Z_1 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{16})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{16}$ 、 $N(R^{16})C(O)$ 、 $N(R^{16})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{16}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{16})$ 、 $N(R^{16})C(O)NR^{16}$ 、 $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16})$ 和 $OC(O)$,其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^h 取代；

[0026] 每次出现的 R^h 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、OH、卤素、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代；

[0027] 每次出现的 R^b 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_2-R^6 ；

[0028] 或其中两个 R^b 与它们所结合的一个或多个原子一起形成具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环,其中所述环任选地被一个或多个 R^c 取代；

[0029] 每次出现的 R^c 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OR^{12} 、 $(CH_2)_v-C(O)R^9$ 和 $(CH_2)_w-NR^{10}C(O)R^{11}$ ；

[0030] 每次出现的 Z_2 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{17})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{17}$ 、 $N(R^{17})C(O)$ 、 $N(R^{17})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{17})$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17})$ 和 $OC(O)$,其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^i 取代；

[0031] 每次出现的 R^i 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代；

[0032] 每次出现的 R^k 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_3-R^{23} ；

[0033] 每次出现的 Z_3 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{24})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{24}$ 、 $N(R^{24})C(O)$ 、 $N(R^{24})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{24}$ 、 $N(R^{24})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{24})$ 、 $N(R^{24})C(O)NR^{24}$ 、 $N(R^{24})S(O)_2N(R^{24})$ 和 $OC(O)$,其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^n 取代；

[0034] 每次出现的 R^n 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O(直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代;

[0035] 每次出现的 R^e 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_4-R^{22} ;

[0036] 每次出现的 Z_4 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、O、N(R^{20})、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、 CO_2 、C(O)NR²⁰、N(R^{20})C(O)、N(R^{20}) CO_2 、S(O)₂NR²⁰、N(R^{20})S(O)₂、OC(O)N(R^{20})、N(R^{20})C(O)NR²⁰、N(R^{20})S(O)₂N(R^{20})和OC(O),其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^t 取代;

[0037] 每次出现的 R^t 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O(直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代;

[0038] J选自直接键;直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中J的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或N(R^{13})替代,并且进一步其中 C_{1-6} 脂族任选地被一个或多个 R^j 取代;

[0039] 每次出现的 R^j 独立地选自氟、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O(直链或支链 C_{2-3} 脂族)、 NH_2 、NH(直链或支链 C_{1-3} 脂族)、N(直链或支链 C_{1-3} 脂族)₂和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代;

[0040] 或其中两个 R^j 与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的3-6-元杂环和3-6-元脂环族环的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^m 取代;

[0041] 每次出现的R独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族,其中 C_{1-3} 脂族任选地被一个或多个F取代;

[0042] 或其中 R^j 中的一个和R中的一个与它们所结合的原子一起形成选自具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的3-6-元杂环和3-6-元脂环族环的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^m 取代;

[0043] R^4 选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0044] 或其中R和 R^4 中的一个与它们所结合的原子一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^m 取代;

[0045] 或其中 R^j 和 R^4 中的一个与它们所结合的原子一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^m 取代;

[0046] 每次出现的 R^m 独立地选自卤素、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 和直链或支链 C_{1-6} 脂族,

[0047] 或其中两个 R^m 与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环的环,其中所述环任选地被一个或多个 R^h 取代;

[0048] 每次出现的 R^h 独立地选自卤素、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族、C(O)N(R^{18})₂、OH和O(直链或支链 C_{1-6} 脂族);

[0049] 每次出现的 R^5 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0050] 每次出现的 R^6 独立地选自CN、卤素、 OR^7 、N(R^{19})₂、直链或支链 C_{1-6} 脂族、6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族,其中所述芳基、杂芳基、杂环和脂环族任选地被一个或多个 R^c 取代;

- [0051] 每次出现的 R^7 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
- [0052] 每次出现的 R^8 独立地选自CN、卤素、 OR^5 、 $N(R^{21})_2$ 、直链或支链 C_{1-6} 脂族、6-10-元芳基、3-10-元脂环族、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环，其中所述芳基、脂环族、杂芳基和杂环任选地被一个或多个 R^8 取代；
- [0053] 每次出现的 R^8 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O（直链或支链 C_{2-3} 脂族）和直链或支链 C_{2-3} 脂族，其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代；
- [0054] 每次出现的 R^9 独立地选自OH、O（直链或支链 C_{1-6} 脂族）、 $N(R^{15})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0055] 每次出现的 R^{10} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0056] 每次出现的 R^{11} 独立地选自OH、 OC_{1-6} 脂族、 $N(R^{14})_2$ 和 C_{1-6} 脂族；
- [0057] 每次出现的 R^{12} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0058] 每次出现的 R^{13} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0059] 每次出现的 R^{14} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0060] 每次出现的 R^{15} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0061] 每次出现的 R^{16} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0062] 每次出现的 R^{17} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0063] 每次出现的 R^{18} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0064] 每次出现的 R^{19} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
- [0065] 每次出现的 R^{20} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0066] 每次出现的 R^{21} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0067] 每次出现的 R^{22} 独立地选自CN、卤素、 OR^{28} 、 $N(R^{29})_2$ 、和直链或支链 C_{1-6} 脂族；6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族；
- [0068] 每次出现的 R^{23} 独立地选自CN、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 、和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0069] 每次出现的 R^{24} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0070] 每次出现的 R^{25} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
- [0071] 每次出现的 R^{26} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
- [0072] 每次出现的 R^{27} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
- [0073] 每次出现的 R^{28} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
- [0074] 每次出现的 R^{29} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
- [0075] 每次出现的 R^{30} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
- [0076] T是 $(CH_2)_s$ -6-10-元芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(CH_2)_z$ -5-10-元单环或双环杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^d 取代，
- [0077] 每次出现的 R^d 独立地选自CN、卤素、 $N(R^{27})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0078] 或其中两个 R^d 与其所结合的一个或多个原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环；
- [0079] 每次出现的 R^{q1} 独立地选自CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、

OCF₂H、O (直链或支链C₂₋₃脂族) 和直链或支链C₂₋₃脂族, 其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

[0080] b是0、1、2或3;

[0081] n是0、1、2、3、4或5;

[0082] o是0、1、2或3;

[0083] p是0、1、2或3;

[0084] r是0、1、2或3;

[0085] s是0、1、2或3;

[0086] t是0、1、2或3;

[0087] q是0、1、2或3;

[0088] u是0、1、2或3;

[0089] x是0、1、2或3;

[0090] v是0、1、2或3;

[0091] w是0、1、2或3; 并且

[0092] z是0、1、2或3,

[0093] 进一步条件是当R^B是叔胺或甲基且J是直接键时, 则T不是苯基或3-吡啶, 其中苯基和3-吡啶任选地被一个或多个R^d取代。

[0094] 发明详述

[0095] 2. 化合物和定义:

[0096] 本发明化合物包括上文一般描述的那些, 并且通过本文公开的类别、亚类和种类进一步说明。应当理解, 对于本文中的每个变量描述的优选子集也可以用于任何结构子集。如本文所用, 除非另有说明, 否则应适用以下定义。

[0097] 如本文所述, 本发明化合物可以任选地被一个或多个取代基取代, 例如通常如上所述, 或者由本发明的特定类别、亚类和种类举例说明。应当理解, 短语“任选取代的”与短语“取代或未取代的”互换使用。通常, 术语“取代的”, 无论前面有无术语“任选地”, 意指指定部分的氢基团被指定取代基的基团取代, 条件是取代产生稳定的或化学上可行的化合物。术语“可取代的”当用于提及指定的原子时, 意指连接到原子上的是氢基团, 该氢原子可被合适的取代基的基团取代。除非另有说明, 否则“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代的位置处具有取代基, 并且当任何给定结构中的多于一个位置可被多于一个选自指定基团的取代基取代时, 该取代基在每个位置处可以是相同或不同的。本发明设想的取代基的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。

[0098] 稳定的化合物或化学上可行的化合物是其中当不存在水分或其它化学反应性条件的情况下保持在约-80℃至约+40℃的温度下化学结构保持至少一周基本上不改变的化合物, 或维持其完整性足够长以用于向患者治疗性或预防性施用的化合物。

[0099] 如本文所用, 术语“一个或多个取代基”是指可以基于可用的键合位点的数目等于从一个到取代基可能的最多数量的多个取代基, 条件是满足稳定性和化学可行性的上述条件。

[0100] 如本文所用, 术语“独立地选择的”意指对于单个化合物中给定变量的多个情况可以选择相同或不同的值。

[0101] 如本文所用,“具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环,或具有0-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10-元饱和、部分不饱和或芳族双环”包括脂环族、杂环、芳基和杂芳基环。

[0102] 如本文所用,术语“芳族”包括如下文和本文一般描述的芳基和杂芳基。

[0103] 如本文所用,术语“脂族”或“脂族基团”意指任选取代的直链或支链C₁₋₁₂烃或环C₁₋₁₂烃,其完全饱和或含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族(本文中也称为“碳环”、“脂环族”、“环烷基”或“环烯基”)。例如,合适的脂族基团包括任选取代的直链、支链或环状烷基、烯基、炔基及其杂合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。除非另有说明,在各种实施方案中,脂族基团具有1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2个碳原子。

[0104] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”是指任选取代的具有1-12、1-10、1-8、1-6、1-4、1-3或1-2个碳原子的直链或支链烃基。

[0105] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烯基”是指任选取代的具有至少一个双键且具有2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3个碳原子的直链或支链烃基。

[0106] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“炔基”是指任选取代的具有至少一个三键且具有2-12、2-10、2-8、2-6、2-4或2-3个碳原子的直链或支链烃基。

[0107] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“脂环族”、“碳环(carbocycle)”、“碳环基(carbocyclyl)”、“碳环(carbocyclo)”或“碳环的”是指任选取代的具有3至约14个环碳原子的饱和或部分不饱和的环状脂族环系统。在一些实施方案中,脂环族基团是具有3-8或3-6个环碳原子的任选取代的单环烃。脂环族基团包括但不限于任选取代的环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基或环辛二烯基。术语“脂环族”、“碳环”、“碳环基”、“碳环”或“碳环的”还包括具有6-12、6-10或6-8个环碳原子的任选取代的桥连或稠合双环,其中任何双环系统中的单环具有3-8个环碳原子。

[0108] 术语“环烷基”是指任选取代的具有3至10个环碳原子的饱和环系统。示例性的单环环烷基环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0109] 术语“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且具有3至10个碳原子的任选取代的非芳族单环或多环环系统。示例性的单环环烯基环包括环戊基、环己烯基和环庚烯基。

[0110] 术语“卤代脂族”、“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”是指(视具体情况而定)可被一个或多个卤素原子取代的脂族、烷基、烯基或烷氧基。如本文所用,术语“卤素”或“卤代”意指F、Cl、Br或I。术语“氟代脂族”是指其中卤素是氟的卤代脂族,包括全氟化的脂族基团。氟代脂族基团的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2-三氟乙基、1,2,2-三氟乙基和五氟乙基。

[0111] 术语“杂原子”是指氧、硫、氮、磷或硅中的一种或多种(包括任何氧化形式的氮、硫、磷或硅;任何碱性氮的季铵化形式或;杂环的可取代的氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0112] 术语“芳基”和“芳-”单独使用或作为较大部分(例如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”)的一部分使用时是指包含一至三个芳族环的任选取代的C₆₋₁₄芳族烃部分。一方面,芳基是C₆₋₁₀芳基。芳基包括但不限于任选取代的苯基、萘基或蒽基。如本文所用,术语“芳基”和“芳-”还包括其中芳基环与一个或多个脂环族环稠合以形成任选取代的环状结构

述的那些取代基,并且还包括在本文说明书中描述的那些取代基。应当理解,亚烷基的两个取代基可以一起形成环系统。在某些实施方案中,两个取代基可以一起形成3-7元环。取代基可以在相同或不同的原子上。

[0119] 亚烷基链也可以任选地被官能团中断。当内部的亚甲基单元被官能团中断时,亚烷基链被官能团“中断”。在本文说明书和权利要求书中描述了合适的“中断官能团”的实例。

[0120] 为了清楚起见,本文所述的所有二价基团(包括例如上述的亚烷基链接头)旨在从左向右读取,其中出现变量的式或结构相应的从左到右读取。

[0121] 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳基烷氧基等)基团可以含有一个或多个取代基,因此可以“任选地被取代。”除了上述和本文定义的取代基之外,芳基或杂芳基的不饱和碳原子上的合适取代基还包括并通常选自-卤代、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{R}^+)=\text{C}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^+$ 、 $-\text{OR}^+$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)\text{OR}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0)=\text{N}-\text{OR}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^+$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^+)_2$,其中 R^+ 独立地是氢或任选取代的脂族、芳基、杂芳基、脂环族或杂环基,或两个独立出现的 R^+ 与它们的插入原子一起形成任选取代的5-7元芳基、杂芳基、脂环族或杂环基环。每个 R^0 是任选取代的脂族、芳基、杂芳基、脂环族或杂环基。

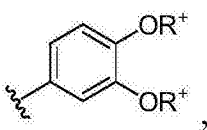
[0122] 脂族或杂脂族基团或非芳族碳环或杂环可以含有一个或多个取代基,因此可以“任选地被取代”。除非上文和本文另有定义,否则脂族或杂脂族基团或非芳族碳环或杂环的饱和碳上的合适取代基选自上文针对芳基或杂芳基的不饱和碳所列举的那些取代基,并且还包括以下: $-\text{SH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^0$ 、 $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^0$ 或 $=\text{N}-\text{R}^*$,其中 R^0 如上定义,并且每个 R^* 独立地选自氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

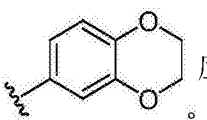
[0123] 除了上述和本文定义的取代基之外,非芳族杂环的氮上的任选的取代基还包括并通常选自 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$;其中每个 R^+ 如上定义。杂芳基或非芳族杂环的环氮原子也可被氧化形成相应的N-羟基或N-氧化物化合物。此类具有氧化的环氮原子的杂芳基的非限制性实例是N-氧化吡啶基。

[0124] 如上所详述,在一些实施方案中,两个独立出现的 R^+ (或本文说明书和权利要求书中类似地定义的任何其它变量)与它们的插入原子一起形成单环或双环,所述单环或双环选自3-13-元脂环族、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元杂环基、6-10-元芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-10-元杂芳基。

[0125] 当两个独立出现的 R^+ (或本文说明书和权利要求书中类似定义的任何其它变量)与它们的插入原子一起形成的示例性的环包括但不限于以下:a)两个独立出现的 R^+ (或本文说明书或权利要求书中类似定义的任何其它变量)结合于相同的原子并与该原子一起形成环,例如 $\text{N}(\text{R}^+)_2$,其中两个出现的 R^+ 与氮原子一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-

基;和b)两个独立出现的 R^+ (或本文说明书或权利要求书中类似定义的任何其它变量)结合于不同的原子并且与这两个原子一起形成环,例如其中苯基被两个出现的 OR^+ 取代

[0126]  这两个出现的 R^+ 与它们结合的氧原子一起形成稠合的6-元含氧环:

[0127]  应当理解,当两个独立出现的 R^+ (或本文的说明书和权利要求书中

类似地定义的任何其它变量)与它们的插入原子一起时,可以形成各种其它环(例如,螺环和桥环),并且上面详细列出的实例不旨在是限制性的。

[0128] 除非另有说明,否则本文描述的结构也意在包括结构的所有异构(例如,对映异构体、非对映体和几何(或构象))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型,(Z)和(E)双键异构体和(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。另外,除非另有说明,否则本文描述的结构也意在包括仅在一种或多种同位素富集的原子存在下不同的化合物。例如,具有通过氘或氚替代氢或通过 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代碳的本发明结构的化合物在本发明的范围内。作为非限制性实例,此类化合物作为生物测定中的分析工具或探针是有用的。

[0129] 应当理解,当所公开的化合物具有至少一个手性中心时,本发明包括不含相应的光学异构体的化合物的一种对映异构体、该化合物的外消旋混合物和相对于其对应的光学异构体富集一种对映异构体的混合物。当混合物相对于其光学异构体富含一种对映异构体时,该混合物含有例如至少50%、75%、90%、95%、99%或99.5%的对映异构体过量。

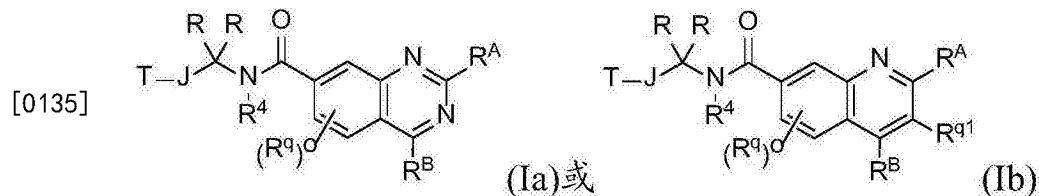
[0130] 本发明的对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法来拆分,例如通过形成可以例如通过结晶分离的非对映异构体盐;形成可以例如通过结晶、气-液或液相色谱法分离的非对映异构体衍生物或复合物;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促酯化;或在手性环境(例如在手性支持物例如具有结合的手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下)中的气液或液相色谱法。当通过上述分离方法之一将期望的对映异构体转化成另一化学实体时,需要进一步的步骤来释放所需的对映异构体形式。或者,可以通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种来合成特定的对映异构体。

[0131] 当所公开的化合物具有至少两个手性中心时,本发明包括不含其它非对映异构体的非对映异构体、不含其它非对映异构体对的一对非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体对的混合物、其中相对于其它非对映异构体来富集一种非对映异构体的非对映异构体的混合物、以及其中相对于其它非对映异构体对来富集一对非对映异构体对的混合物。当混合物相对于其它非对映异构体或非对映异构体对来富集一种非对映异构体或非对映异构体对时,相对于该化合物的其它非对映异构体或非对映异构体对,该混合物富集所描绘或参考的非对映异构体或非对映异构体对,例如至少50%、75%、90%、95%、99%或99.5%摩尔过量。

[0132] 非对映异构体对可以通过本领域技术人员已知的方法分离,例如色谱法或结晶,并且如上所述可以分离每对中的各个对映异构体。在本文公开的化合物的制备中使用的用于色谱分离前体的非对映异构体对的具体程序提供于本文的实施例中。

[0133] 3. 示例性化合物的描述:

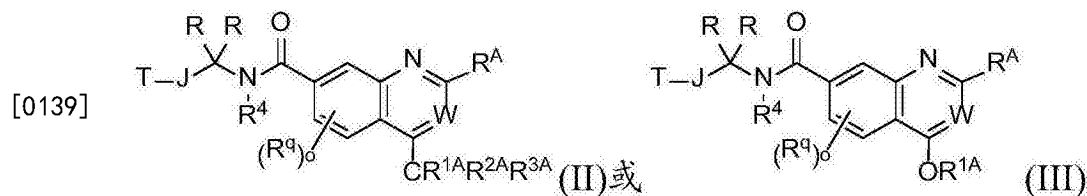
[0134] 实施方案[2]: 式Ia或Ib化合物:



[0136] 或式Ia或Ib的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R^q、o、R^A和R^B如本文对于式I所定义;并且

[0137] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O (直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

[0138] 实施方案[3]: 式II或III化合物:



[0140] 或式II或III的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R^q、o、W和R^A如本文对于式I所定义;

[0141] R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自独立地选自氢;直链或支链C₁₋₆脂族,其中C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R¹⁹)替代;(CH₂)_{s-6-10}-元芳基;(CH₂)_{t-3-10}-元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{u-4-10}-元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{p-5-10}-元杂芳基,其中C₁₋₆脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个R^k取代;

[0142] 条件是对于式III,R^{1A}不是氢并且

[0143] 条件是对于式II,当R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自是氢且J是直接键时,T不是苯基或3-吡啶,其中苯基和3-吡啶任选地被一个或多个R^d取代;

[0144] 或其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}中的任何两个与它们所结合的碳原子一起形成选自具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族的环,其中所述环任选地被一个或多个R^b取代;

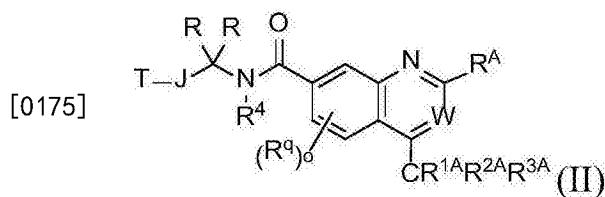
[0145] 或其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}与它们所结合的碳原子一起形成选自具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基和6-10-元芳基的环,其中所述环任选地被一个或多个R^b取代;

[0146] 每次出现的R^b独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₂-R⁶;

[0147] 或其中两个R^b与它们所结合的一个或多个原子一起形成选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环的环,其中所述环任选地被一个或多个R^c取代;

- [0148] 每次出现的 R^c 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OR^{12} 、 $(CH_2)_v-C(O)R^9$ 和 $(CH_2)_w-NR^{10}C(O)R^{11}$;
- [0149] 每次出现的 Z_2 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{17})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{17}$ 、 $N(R^{17})C(O)$ 、 $N(R^{17})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{17})$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17})$ 和 $OC(O)$ ，其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^i 取代;
- [0150] 每次出现的 R^i 独立地选自 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族) 和直链或支链 C_{2-3} 脂族，其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代;
- [0151] 每次出现的 R^k 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_3-R^{23} ;
- [0152] 每次出现的 Z_3 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{24})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{24}$ 、 $N(R^{24})C(O)$ 、 $N(R^{24})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{24}$ 、 $N(R^{24})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{24})$ 、 $N(R^{24})C(O)NR^{24}$ 、 $N(R^{24})S(O)_2N(R^{24})$ 和 $OC(O)$ ，其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^n 取代;
- [0153] 每次出现的 R^n 独立地选自 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族) 和直链或支链 C_{2-3} 脂族，其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代;
- [0154] 每次出现的 R^6 独立地选自 CN 、卤素、 OR^7 、 $N(R^{19})_2$ 、直链或支链 C_{1-6} 脂族、6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10元脂环族，其中所述芳基、杂芳基、杂环和脂环族任选地被一个或多个 R^c 取代;
- [0155] 每次出现的 R^7 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基;
- [0156] 每次出现的 R^9 独立地选自 OH 、 O (直链或支链 C_{1-6} 脂族)、 $N(R^{15})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0157] 每次出现的 R^{10} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0158] 每次出现的 R^{11} 独立地选自 OH 、 OC_{1-6} 脂族、 $N(R^{14})_2$ 和 C_{1-6} 脂族;
- [0159] 每次出现的 R^{12} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0160] 每次出现的 R^{14} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0161] 每次出现的 R^{15} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0162] 每次出现的 R^{17} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0163] 每次出现的 R^{19} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;
- [0164] 每次出现的 R^{23} 独立地选自 CN 、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0165] 每次出现的 R^{24} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;
- [0166] 每次出现的 R^{26} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;
- [0167] 每次出现的 R^{30} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基;
- [0168] p 是0、1、2或3;
- [0169] s 是0、1、2或3;
- [0170] t 是0、1、2或3;
- [0171] u 是0、1、2或3;
- [0172] v 是0、1、2或3;并且
- [0173] w 是0、1、2或3。

[0174] 实施方案[4]:式II化合物:

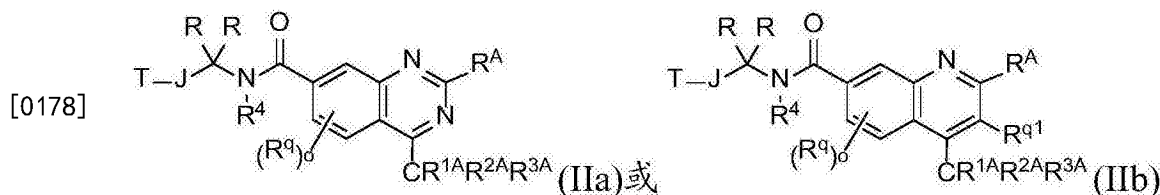


或式II的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、

R^q、o、W和R^A如本文对于式I所定义;并且

[0176] R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}如本文对于式II所定义。

[0177] 实施方案[5]:式IIa或IIb化合物:



[0179] 或式IIa或IIb的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R^q、o和R^A如本文对于式I所定义;

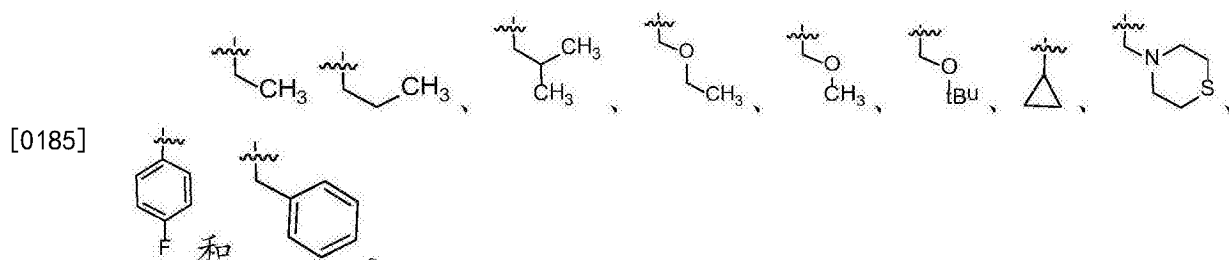
[0180] R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}如本文对于式II所定义;并且

[0181] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

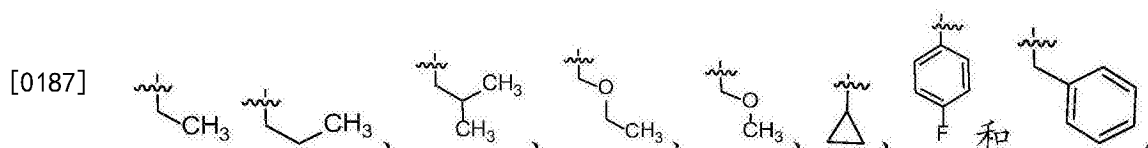
[0182] 实施方案[6]:如实施方案[3]-[5]中任一项所述的化合物,其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自独立地选自氢;直链或支链C₁₋₆脂族,其中C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O替代;(CH₂)_{t-3-7}-元脂环族;(CH₂)_{s-6}-元芳基;和具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{u-4-6}-元杂环,其中C₁₋₆脂族、脂环族、芳基和杂环任选地被一个或多个R_k取代,条件是当R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自是氢且J是直接键时,T不是苯基或3-吡啶,其中苯基和3-吡啶任选地被一个或多个R^d取代;

[0183] 或其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}与它们所结合的碳原子一起形成选自具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6-元杂芳基和6-元芳基的环,其中所述环任选地被一个或多个R^b取代。

[0184] 实施方案[7]:如实施方案[3]-[6]中任一项所述的化合物,其中CR^{1A}R^{2A}R^{3A}选自



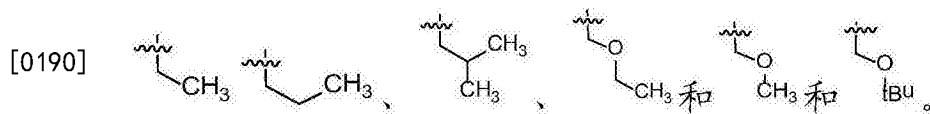
[0186] 实施方案[8]:如实施方案[3]-[7]中任一项所述的化合物,其中CR^{1A}R^{2A}R^{3A}选自



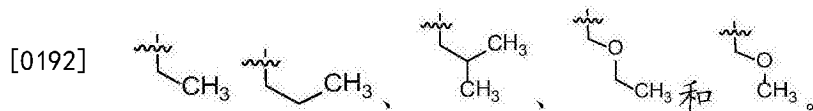
[0188] 实施方案[9]:如实施方案[3]-[6]中任一项所述的化合物,其中R^{1A}、R^{2A}和R^{3A}各自

独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O替代。

[0189] 实施方案[10]:如实施方案[3]-[9]中任一项所述的化合物,其中 $CR^{1A}R^{2A}R^{3A}$ 选自

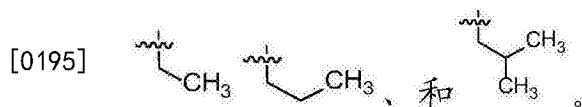


[0191] 实施方案[11]:如实施方案[3]-[10]中任一项所述的化合物,其中 $CR^{1A}R^{2A}R^{3A}$ 选自

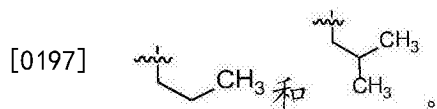


[0193] 实施方案[12]:如实施方案[3]-[6]中任一项所述的化合物,其中 R^{1A} 、 R^{2A} 和 R^{3A} 各自独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族,条件是当 R^{1A} 、 R^{2A} 和 R^{3A} 各自是氢且J是直接键时,T不是苯基或3-吡啶,其中苯基和3-吡啶任选地被一个或多个 R^d 取代。

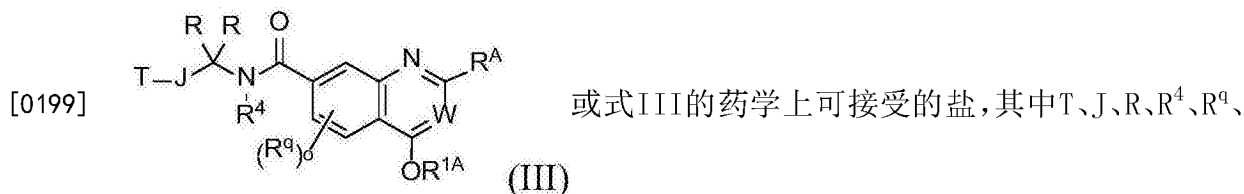
[0194] 实施方案[13]:如实施方案[3]-[12]中任一项所述的化合物,其中 $CR^{1A}R^{2A}R^{3A}$ 选自



[0196] 实施方案[14]:如实施方案[3]-[13]中任一项所述的化合物,其中 $CR^{1A}R^{2A}R^{3A}$ 选自



[0198] 实施方案[15]:式III化合物:



o 、W和 R^A 如本文对于式I所定义;

[0200] R^{1A} 选自直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R^{19})替代;(CH₂)_s-6-10-元芳基;(CH₂)_t-3-10-元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_u-4-10-元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_p-5-10-元杂芳基,其中 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^k 取代;

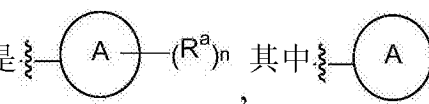
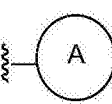
[0201] 每次出现的 R^k 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和Z₃- R^{23} ;

[0202] 每次出现的Z₃独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、O、N(R^{24})、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁴、N(R^{24})C(O)、N(R^{24})CO₂、S(O)₂NR²⁴、N(R^{24})S(O)₂、OC(O)N(R^{24})、N(R^{24})C(O)NR²⁴、N(R^{24})S(O)₂N(R^{24})和OC(O),其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^n 取代;

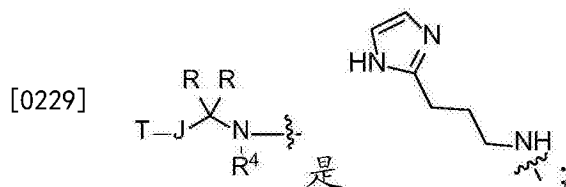
[0203] 每次出现的 R^n 独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代;

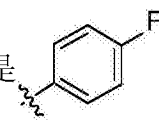
[0204] 每次出现的 R^{19} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

- [0205] 每次出现的 R^{23} 独立地选自CN、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 、和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0206] 每次出现的 R^{24} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族；
- [0207] 每次出现的 R^{26} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族；
- [0208] 每次出现的 R^{30} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
- [0209] p是0、1、2或3；
- [0210] s是0、1、2或3；
- [0211] t是0、1、2或3；并且
- [0212] u是0、1、2或3。
- [0213] 实施方案[15-1]：实施方案[15]的式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^4 、 R^5 、 R^{13} 、 R^d 、 o 、 R^{26} 和 R^{30} 如本文对于式I所定义；
- [0214] J是直链 C_{1-6} 脂族，其中J的1-2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或 $N(R^{13})$ 替代；
- [0215] T是具有1-5个氮的5-10元杂芳基，其中杂芳基任选地被一个或多个 R^d 取代；
- [0216] R是氢；

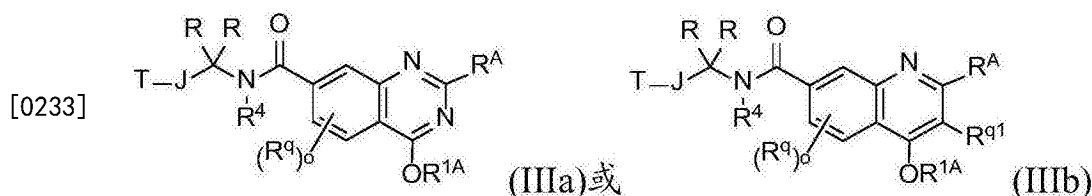
[0217] R^A 是  其中  是具有0-3个氮的5-或6-元芳族单环；

- [0218] n是0、1、2或3；
- [0219] R^a 是 Z_1-R^8 ；
- [0220] Z_1 是直接键；
- [0221] R^8 独立地选自卤素、 R^5 和 OR^5 ；
- [0222] W是CH；
- [0223] R^a 是氢；
- [0224] R^{1A} 是直链或支链 C_{1-6} 脂族，其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或 $N(R^{19})$ 替代；并且其中 C_{1-6} 脂族任选地被一个或多个 R^k 取代；
- [0225] 每次出现的 R^k 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_3-R^{23} ；
- [0226] 每次出现的 Z_3 独立地选自直接键和 C_{1-3} 亚烷基链；并且
- [0227] 每次出现的 R^{23} 独立地选自CN、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 、和直链或支链 C_{1-6} 脂族。
- [0228] 实施方案[15-2]：如实施方案[15-1]所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{26} 如本文对于式I所定义；



[0230] R^A 是  并且

- [0231] R^{1A} 是直链或支链 C_{1-6} 脂族，其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或NH替代。
- [0232] 实施方案[16]：式IIIa或IIIb化合物：



[0234] 或式IIIa或IIIb的药上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R⁹、o和R^A如本文对于式I所定义;

[0235] R^{1A}如本文对于式III所定义;并且

[0236] R⁹¹选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O (直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

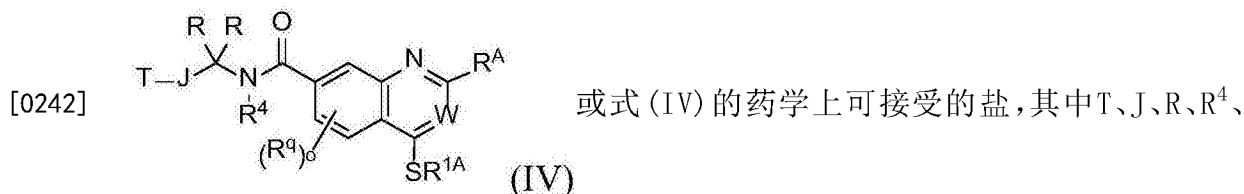
[0237] 实施方案[17]:如实施方案[15]-[16]中任一项所述的化合物,其中R^{1A}选自直链或支链C₁₋₆脂族,其中C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O和(CH₂)_{t-3-7}-元脂环族替代。

[0238] 实施方案[17-1]:如实施方案[15]-[16]中任一项所述的化合物,其中R^{1A}是直链或支链C₁₋₆脂族,其中C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地被O替代;并且其中C₁₋₆脂族任选地被OH、SH或N(R²⁶)₂取代。

[0239] 实施方案[18]:如实施方案[15]-[17]中任一项所述的化合物,其中OR^{1A}选自



[0241] 实施方案[19]:式(IV)化合物:



R⁹、o、W和R^A如本文对于式I所定义;

[0243] R^{1A}选自直链或支链C₁₋₆脂族,其中C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R¹⁹)替代;(CH₂)_{s-6-10}-元芳基;(CH₂)_{t-3-10}-元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{u-4-10}-元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{p-5-10}-元杂芳基,其中C₁₋₆脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个R^k取代;

[0244] 每次出现的R^k独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₃-R²³;

[0245] 每次出现的Z₃独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R²⁴)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁴、N(R²⁴)C(O)、N(R²⁴)CO₂、S(O)₂NR²⁴、N(R²⁴)S(O)₂、OC(O)N(R²⁴)、N(R²⁴)C(O)NR²⁴、N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁴)和OC(O),其中亚烷基链任选地被一个或多个Rⁿ取代;

[0246] 每次出现的Rⁿ独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O (直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F

取代;

[0247] 每次出现的 R^{19} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

[0248] 每次出现的 R^{23} 独立地选自CN、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0249] 每次出现的 R^{24} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0250] 每次出现的 R^{26} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

[0251] 每次出现的 R^{30} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基;

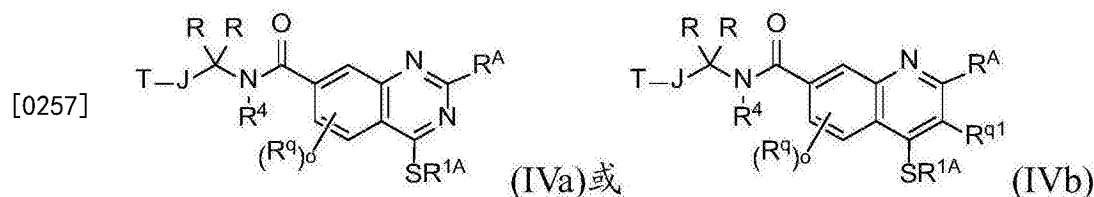
[0252] p 是0、1、2或3;

[0253] s 是0、1、2或3;

[0254] t 是0、1、2或3;并且

[0255] u 是0、1、2或3。

[0256] 实施方案[20]:式IVa或IVb化合物:



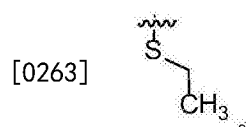
[0258] 或式IVa或IVb的药学上可接受的盐,其中T、J、R、 R^4 、 R^q 、 o 和 R^A 如本文对于式I所定义;

[0259] R^{1A} 如本文对于式IV所定义;并且

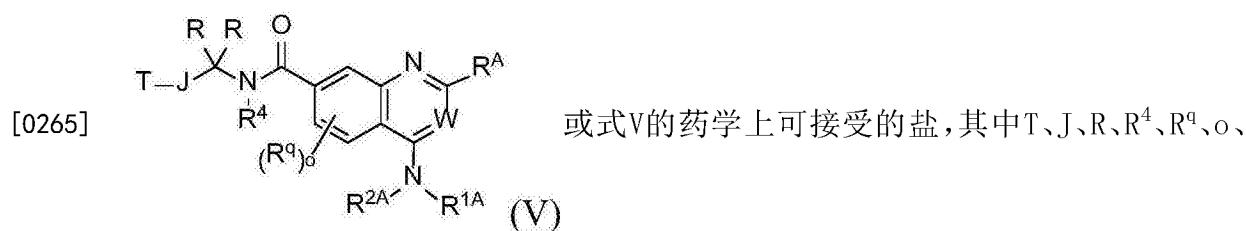
[0260] R^{q1} 选自氢、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O(直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代。

[0261] 实施方案[21]:如实施方案[19]-[20]中任一项所述的化合物,其中 R^{1A} 选自直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O替代。

[0262] 实施方案[22]:如实施方案[19]-[21]中任一项所述的化合物,其中 SR^{1A} 是



[0264] 实施方案[23]:式V化合物:



R^A 和W如本文对于式I所定义;

[0266] R^{1A} 和 R^{2A} 各自独立地选自氢;直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R^{19})替代;(CH₂)_s-6-10-元芳基;(CH₂)_t-3-10-脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_u-4-10-元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_p-5-10-元杂芳基,其中 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^k 取代,

[0267] 或其中 R^{1A} 和 R^{2A} 与它们所结合的氮原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫

的杂原子的4-10-元杂环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代;

[0268] 或其中 R^{1A} 和 R^{2A} 与它们所结合的氮原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基环,其中所述环任选地被一个或多个 R^b 取代;

[0269] 每次出现的 R^b 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_2-R^6 ;

[0270] 或其中两个 R^b 与它们所结合的一个或多个原子一起形成具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7-元饱和、部分不饱和或芳族单环,其中所述环任选地被一个或多个 R^c 取代;

[0271] 每次出现的 R^c 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OR^{12} 、 $(CH_2)_v-C(O)R^9$ 和 $(CH_2)_w-NR^{10}C(O)R^{11}$;

[0272] 每次出现的 Z_2 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{17})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{17}$ 、 $N(R^{17})C(O)$ 、 $N(R^{17})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{17})$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17})$ 和 $OC(O)$,其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^i 取代;

[0273] 每次出现的 R^i 独立地选自 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代;

[0274] 每次出现的 R^k 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_3-R^{23} ;

[0275] 每次出现的 Z_3 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $N(R^{24})$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、 CO_2 、 $C(O)NR^{24}$ 、 $N(R^{24})C(O)$ 、 $N(R^{24})CO_2$ 、 $S(O)_2NR^{24}$ 、 $N(R^{24})S(O)_2$ 、 $OC(O)N(R^{24})$ 、 $N(R^{24})C(O)NR^{24}$ 、 $N(R^{24})S(O)_2N(R^{24})$ 和 $OC(O)$,其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^n 取代;

[0276] 每次出现的 R^n 独立地选自 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代;

[0277] 每次出现的 R^6 独立地选自 CN 、卤素、 OR^7 、 $N(R^{19})_2$ 、直链或支链 C_{1-6} 脂族、6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10元脂环族,其中所述芳基、杂芳基、杂环和脂环族任选地被一个或多个 R^c 取代;

[0278] 每次出现的 R^7 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基;

[0279] 每次出现的 R^9 独立地选自 OH 、 O (直链或支链 C_{1-6} 脂族)、 $N(R^{15})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0280] 每次出现的 R^{10} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0281] 每次出现的 R^{11} 独立地选自 OH 、 OC_{1-6} 脂族、 $N(R^{14})_2$ 和 C_{1-6} 脂族;

[0282] 每次出现的 R^{12} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0283] 每次出现的 R^{14} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0284] 每次出现的 R^{15} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0285] 每次出现的 R^{17} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

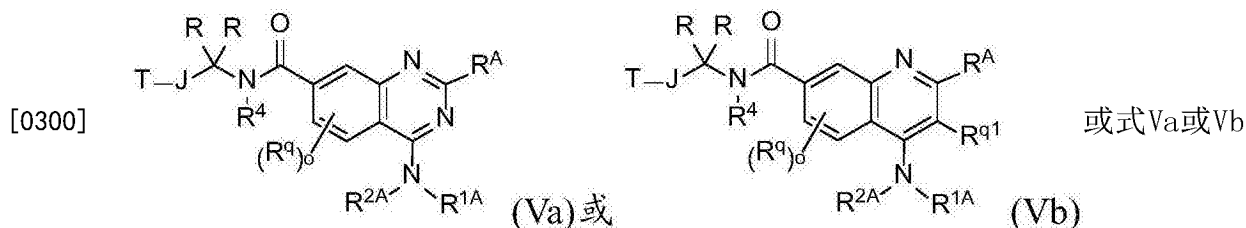
[0286] 每次出现的 R^{19} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

[0287] 每次出现的 R^{23} 独立地选自 CN 、卤素、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $N(R^{26})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0288] 每次出现的 R^{24} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

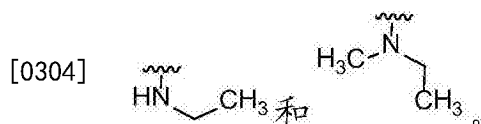
[0289] 每次出现的 R^{26} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

- [0290] 每次出现的 R^{30} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基；
 [0291] p 是0、1、2或3；
 [0292] s 是0、1、2或3；
 [0293] t 是0、1、2或3；
 [0294] u 是0、1、2或3；
 [0295] v 是0、1、2或3；并且
 [0296] w 是0、1、2或3，
 [0297] 条件是 R^{1A} 和 R^{2A} 不都是氢并且
 [0298] 条件是当 $NR^{1A}R^{2A}$ 是叔胺且 J 是直接键时，则 T 不是苯基或3-吡啶，其中苯基和3-吡啶任选地被一个或多个 R^d 取代。
 [0299] 实施方案[24]：式Va或Vb化合物：

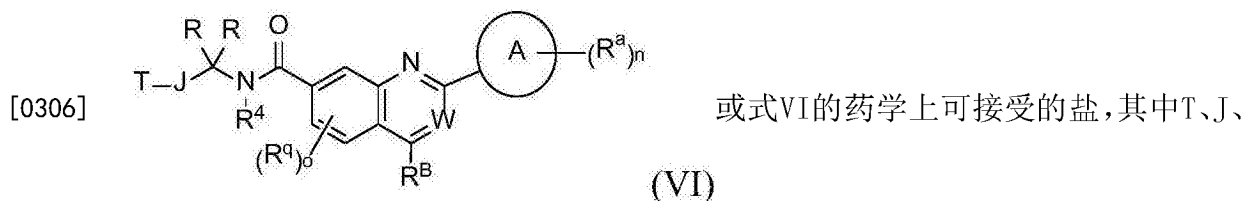


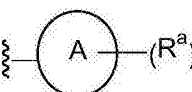
的药学上可接受的盐，其中 T 、 J 、 R 、 R^4 、 R^q 、 o 和 R^A 如本文对于式I所定义； R^{1A} 和 R^{2A} 如对于式V所定义；并且

- [0301] R^{q1} 选自氢、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O （直链或支链 C_{2-3} 脂族）和直链或支链 C_{2-3} 脂族，其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代。
 [0302] 实施方案[25]：如实施方案[23]–[24]中任一项所述的化合物，其中 R^{1A} 和 R^{2A} 各自独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族。
 [0303] 实施方案[26]：如实施方案[23]–[25]中任一项所述的化合物，其中 $NR^{1A}R^{2A}$ 选自

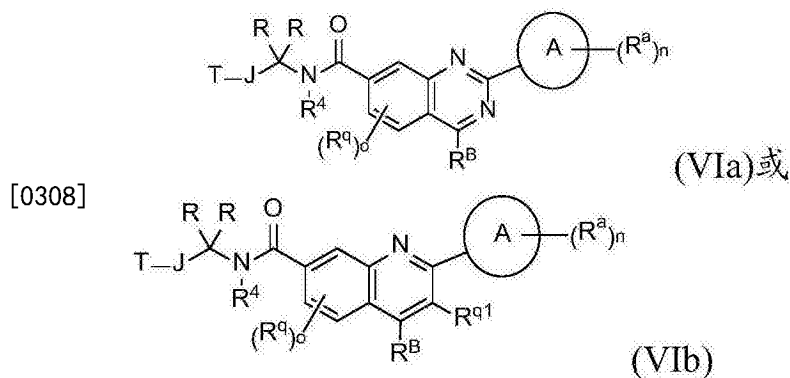


- [0305] 实施方案[27]：式VI化合物：



R 、 R^4 、 R^q 、 o 、 R^B 、 W 和  如本文对于式I所定义。

- [0307] 实施方案[28]：式VIa或VIb化合物：



[0309] 或式VIa或VIb的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R^q、o、R^B、 $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 如本文对于式I所定义;并且

[0310] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

[0311] 实施方案[29]:如实施方案[1]-[28]中任一项所述的化合物,其中 $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-或6-元饱和的、部分不饱和的单环。

[0312] 实施方案[30]:如实施方案[1]-[29]中任一项所述的化合物,其中 $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-或6-元芳族单环并且n是0、1、2或3。例如, $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 是具有0-3个氮的5-或6-元芳族单环并且n是0、1、2或3。

[0313] 实施方案[31]:如实施方案[1]-[30]中任一项所述的化合物,其中 $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 选自苯基、噻吩、吡唑、呋喃、吡咯、吡啶、吡嗪、噻唑、咪唑、咪唑并吡啶、吲哚和苯并咪唑并且n为0、1、2或3。

[0314] 实施方案[32]:如实施方案[1]-[30]中任一项所述的化合物,其中 $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 是具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-元芳族单环并且n是0、1、2或3。

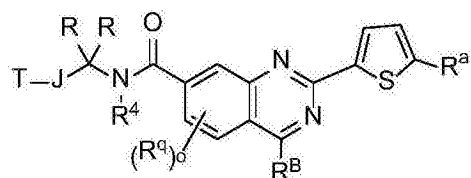
[0315] 实施方案[33]:如实施方案[1]-[30]或[32]中任一项所述的化合物,其中 $\text{A}-(\text{R}^a)_n$ 是苯基环并且n是0、1、2或3。

[0316] 实施方案[34]:如实施方案[1]-[33]中任一项所述的化合物,其中n是0。

[0317] 实施方案[35]:如实施方案[1]-[33]中任一项所述的化合物,其中n是1或2。

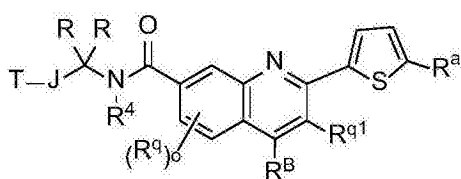
[0318] 实施方案[36]:如实施方案[1]-[33]中任一项所述的化合物,其中n是1。

[0319] 实施方案[37]:式VII化合物:



(VIIIa)或

[0331]



(VIIIb)

[0332] 或式VIIIa或VIIIb的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R^q、o、R^B和R^a如本文对于式I所定义;并且

[0333] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

[0334] 实施方案[44]:如实施方案[1]-[29]中任一项所述的化合物,其中 选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-或6-元饱和单环并且n是0、1、2或3。

[0335] 实施方案[45]:如实施方案[1]-[29]或[44]中任一项所述的化合物,其中

是具有一个选自氮、氧和硫的杂原子的5-元饱和单环并且n是0、1、2或3。

[0336] 实施方案[46]:如实施方案[1]-[29]或[44]-[45]中任一项所述的化合物,其中

是吡咯烷并且n是0、1或2。

[0337] 实施方案[47]:如实施方案[1]-[46]中任一项所述的化合物,其中每次出现的R^a是Z₁-R⁸。

[0338] 实施方案[48]:如实施方案[1]-[47]中任一项所述的化合物,其中Z₁是直接键。

[0339] 实施方案[49]:如实施方案[1]-[48]中任一项所述的化合物,其中每次出现的R⁸独立地选自卤素、R⁵和OR⁵。

[0340] 实施方案[50]:如实施方案[1]-[49]中任一项所述的化合物,其中每次出现的R⁸独立地选自氯、氟、甲基和甲氧基。

[0341] 实施方案[51]:如实施方案[1]-[50]中任一项所述的化合物,其中每次出现的R⁸独立地选自氯和氟。

[0342] 实施方案[52]:如实施方案[1]-[51]中任一项所述的化合物,其中R⁸是氯。

[0343] 实施方案[53]:如实施方案[1]-[51]中任一项所述的化合物,其中R⁸是氟。

[0344] 实施方案[54]:如实施方案[1]-[33]或[37]-[53]中任一项所述的化合物,其中n是1且R^a是氯。

[0345] 实施方案[55]:如实施方案[1]-[33]或[37]-[53]中任一项所述的化合物,其中n是1且R^a是氟。

[0346] 实施方案[56]:如实施方案[1]-[33]或[37]-[53]中任一项所述的化合物,其中n是2且一个R^a是氟且另一个R^a是氯。

立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(\text{CH}_2)_x-4-10$ -元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 $(\text{CH}_2)_b-5-10$ -元杂芳基,其中 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^e 取代;

[0360] 每次出现的 R^e 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_4-R^{22} ;

[0361] 每次出现的 Z_4 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、 O 、 $\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})\text{CO}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{20}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})$ 和 $\text{OC}(\text{O})$,其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^t 取代;

[0362] 每次出现的 R^t 独立地选自 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代;

[0363] 每次出现的 R^{20} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0364] 每次出现的 R^{22} 独立地选自 CN 、卤素、 OR^{28} 、 $\text{N}(\text{R}^{29})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族;6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族;

[0365] 每次出现的 R^{25} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

[0366] 每次出现的 R^{28} 独立地选自氢、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6-10-元芳基;

[0367] 每次出现的 R^{29} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

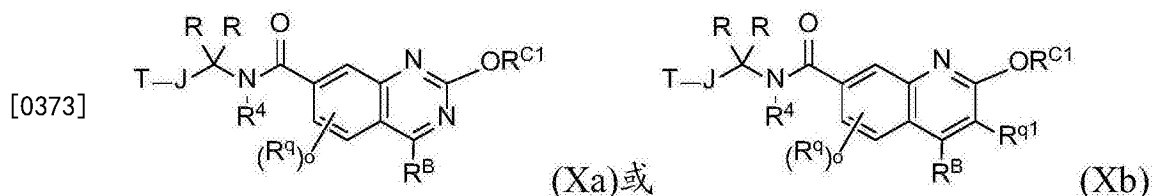
[0368] b 是0、1、2或3;

[0369] r 是0、1、2或3;

[0370] q 是0、1、2或3;并且

[0371] x 是0、1、2或3。

[0372] 实施方案[62]:式Xa或Xb化合物:

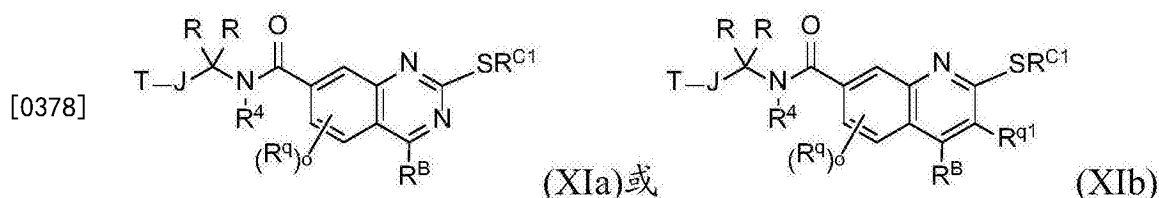


[0374] 或式Xa或Xb的药学上可接受的盐,其中 T 、 J 、 R 、 R^4 、 R^q 、 o 和 R^B 如本文对于式I所定义;

[0375] $\text{R}^{\text{C}1}$ 如本文对于式X所定义;并且

[0376] $\text{R}^{\text{q}1}$ 选自氢、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个 F 取代。

[0377] 实施方案[63]:式XIa或XIb化合物:



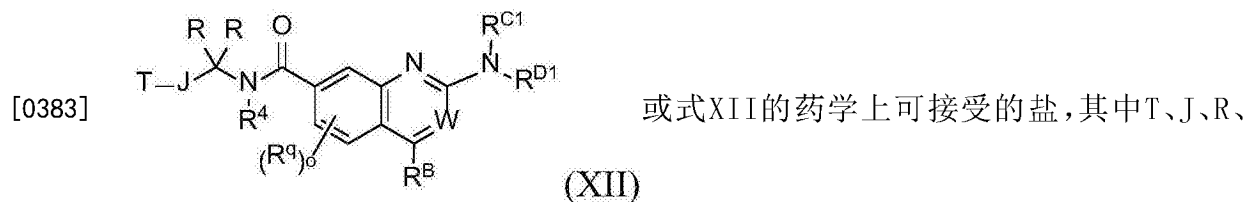
[0379] 或式XIa或XIb的药学上可接受的盐,其中 T 、 J 、 R 、 R^4 、 R^q 、 o 和 R^B ;

[0380] $\text{R}^{\text{C}1}$ 如本文对于式X所定义;并且 $\text{R}^{\text{q}1}$ 选自氢、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、 O (直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一

个或多个F取代。

[0381] 实施方案[64]:如实施方案[61]–[63]中任一项所述的化合物,其中 R^{C1} 是直链或支链 C_{1-6} 脂族。

[0382] 实施方案[65]:式XII化合物:



R^4 、 R^q 、o、W和 R^B 如本文对于式I所定义并且

[0384] R^{C1} 和 R^{D1} 各自独立地选自氢,直链或支链 C_{1-6} 脂族,其中 C_{1-6} 脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R^{25})替代;(CH₂)_q–6–10–元芳基;(CH₂)_r–3–10–元脂环族;具有1–5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_x–4–10–元杂环,和具有1–5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_b–5–10–元杂芳基,其中 C_{1-6} 脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个 R^e 取代;

[0385] 每次出现的 R^e 独立地选自直链或支链 C_{1-6} 脂族和 Z_4-R^{22} ;

[0386] 每次出现的 Z_4 独立地选自直接键、 C_{1-3} 亚烷基链、O、N(R^{20})、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁰、N(R^{20})C(O)、N(R^{20})CO₂、S(O)₂NR²⁰、N(R^{20})S(O)₂、OC(O)N(R^{20})、N(R^{20})C(O)NR²⁰、N(R^{20})S(O)₂N(R^{20})和OC(O),其中亚烷基链任选地被一个或多个 R^t 取代;

[0387] 每次出现的 R^t 独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链 C_{2-3} 脂族)和直链或支链 C_{2-3} 脂族,其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代;

[0388] 每次出现的 R^{20} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-6} 脂族;

[0389] 每次出现的 R^{22} 独立地选自CN、卤素、OR²⁸、N(R^{29})₂和直链或支链 C_{1-6} 脂族;6–10–元芳基、具有1–5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5–10–元杂芳基、具有1–5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4–10–元杂环和3–10–元脂环族;

[0390] 每次出现的 R^{25} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

[0391] 每次出现的 R^{28} 独立地选自氢、CF₃、CF₂H、CH₂F、直链或支链 C_{1-6} 脂族和6–10–元芳基;

[0392] 每次出现的 R^{29} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族;

[0393] b是0、1、2或3;

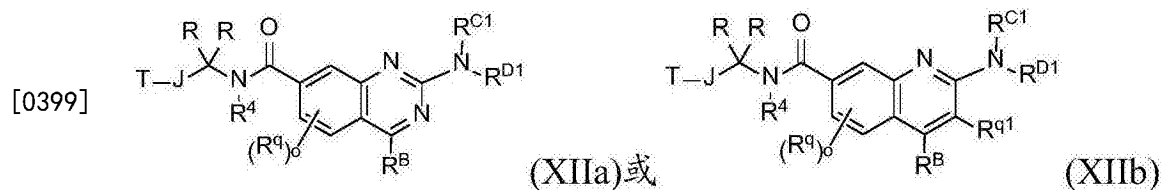
[0394] r是0、1、2或3;

[0395] q是0、1、2或3;并且

[0396] x是0、1、2或3,

[0397] 条件是 R^{C1} 和 R^{D1} 不都是氢。

[0398] 实施方案[66]:式XIIa或XIIb化合物:



[0400] 或式XIIa或XIIb的药学上可接受的盐,其中T、J、R、R⁴、R^q、o和R^B如本文对于式I所定义;

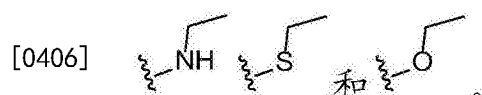
[0401] R^{C1}并且R^{D1}如本文对于式XII所定义;并且

[0402] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

[0403] 实施方案[67]:如实施方案[65]-[66]中任一项所述的化合物,其中R^{C1}和R^{D1}各自独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族,条件是R^{C1}和R^{D1}不都是氢。

[0404] 实施方案[68]:如实施方案[65]-[67]中任一项所述的化合物,其中R^{C1}和R^{D1}各自独立地选自氢和直链C₁₋₃脂族,条件是R^{C1}和R^{D1}不都是氢。

[0405] 实施方案[69]:如实施方案[65]-[60]中任一项所述的化合物,其中YR^{C1}R^{D1}选自



[0407] 实施方案[70]:式XIII化合物:



T、J、R、R⁴、R^q、o、W和R^B如本文对于式I所定义;

[0409] R^{C1}、R^{D1}和R^{E1}各自独立地选自氢,直链或支链C₁₋₆脂族,其中C₁₋₆脂族的1或2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S、S(O)、S(O)₂或N(R²⁵)替代;(CH₂)_{q-6-10}-元芳基;(CH₂)_{r-3-10}-元脂环族;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{x-4-10}-元杂环,和具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的(CH₂)_{b-5-10}-元杂芳基,其中C₁₋₆脂族、芳基、脂环族、杂环和杂芳基任选地被一个或多个R^e取代;

[0410] 每次出现的R^e独立地选自直链或支链C₁₋₆脂族和Z₄-R²²;

[0411] 每次出现的Z₄独立地选自直接键、C₁₋₃亚烷基链、O、N(R²⁰)、S、S(O)、S(O)₂、C(O)、CO₂、C(O)NR²⁰、N(R²⁰)C(O)、N(R²⁰)CO₂、S(O)₂NR²⁰、N(R²⁰)S(O)₂、OC(O)N(R²⁰)、N(R²⁰)C(O)NR²⁰、N(R²⁰)S(O)₂N(R²⁰)和OC(O),其中亚烷基链任选地被一个或多个R^t取代;

[0412] 每次出现的R^t独立地选自CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O(直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代;

[0413] 每次出现的R²⁰独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族;

[0414] 每次出现的R²²独立地选自CN、卤素、OR²⁸、N(R²⁹)₂、和直链或支链C₁₋₆脂族;6-10-元芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基、具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环和3-10-元脂环族;

[0415] 每次出现的R²⁵独立地选自氢和直链或支链C₁₋₃脂族;

[0416] 每次出现的R²⁸独立地选自氢、CF₃、CF₂H、CH₂F、直链或支链C₁₋₆脂族和6-10-元芳基;

[0417] 每次出现的R²⁹独立地选自氢和直链或支链C₁₋₃脂族;

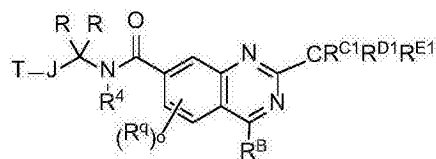
[0418] b是0、1、2或3;

[0419] r是0、1、2或3；

[0420] q是0、1、2或3；并且

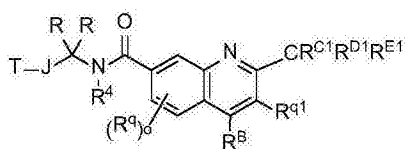
[0421] x是0、1、2或3。

[0422] 实施方案[71]：式XIIIa或XIIIb化合物：



(XIIIa)或

[0423]



(XIIIb)

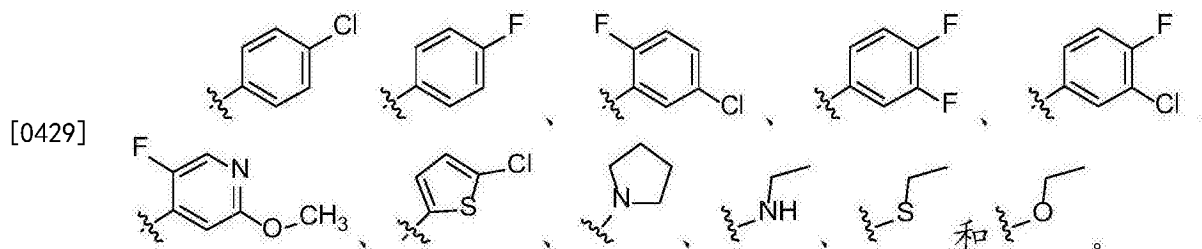
[0424] 或式XIIIa或XIIIb的药学上可接受的盐，其中T、J、R、R⁴、R^q、o和R^B如本文对于式I所定义；

[0425] R^{C1}、R^{D1}和R^{E1}如本文对于式XIII所定义；并且

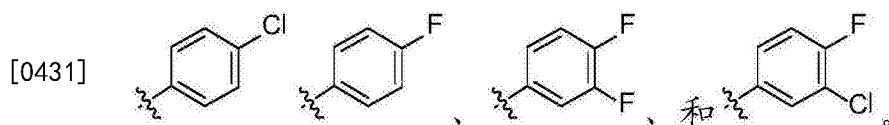
[0426] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O（直链或支链C₂₋₃脂族）和直链或支链C₂₋₃脂族，其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

[0427] 实施方案[72]：如实施方案[70]–[71]中任一项所述的化合物，其中R^{C1}、R^{D1}和R^{E1}各自独立地选自氢和直链或支链C₁₋₆脂族。

[0428] 实施方案[73]：如实施方案[1]–[26]中任一项所述的化合物或其中R^A选自



[0430] 实施方案[74]：如实施方案[1]–[26]或[73]中任一项所述的化合物，其中R^A选自

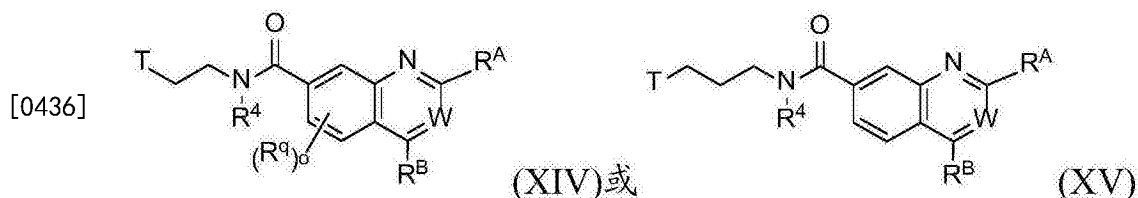


[0432] 实施方案[75]：如实施方案[1]–[74]中任一项所述的化合物，其中J选自直接键、C₁脂族和C₂脂族并且进一步其中，脂族任选地被一个或多个R^j取代；或者

[0433] J选自C₁脂族和C₂脂族，其中脂族被一个或多个R^j取代并且R^j中的一个和R中的一个与它们所结合的原子一起形成3–6元脂环族环；或者

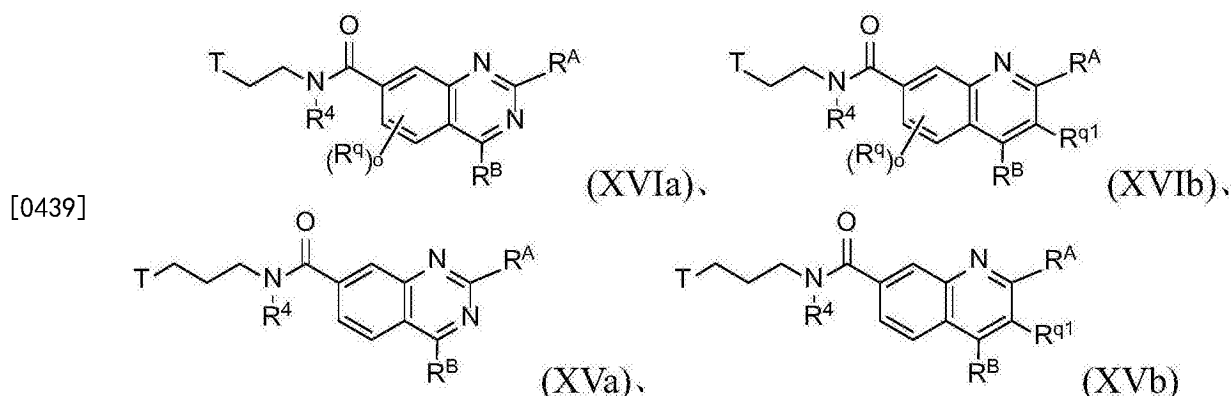
[0434] J是C₂脂族，其中脂族被两个或更多个R^j取代并且两个R^j与它们所结合的一个或多个原子一起形成3–6元脂环族环。

[0435] 实施方案[76]：式XIV或XV化合物：



[0437] 或式XIV或XV的药学上可接受的盐,其中T、R⁴、R^q、o、W、R^A和R^B如本文对于式I所定义。

[0438] 实施例[77]:式XVIa、XVIb、XVa或XVb化合物:



[0440] 或式XVIa、XVIb、XVa或XVb的药学上可接受的盐,其中T、R⁴、R^A和R^B如本文对于式I所定义;并且

[0441] R^{q1}选自氢、CN、CH₃、CF₃、CF₂H、CH₂F、卤素、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂F、OCF₂H、O (直链或支链C₂₋₃脂族)和直链或支链C₂₋₃脂族,其中C₂₋₃脂族任选地被一个或多个F取代。

[0442] 实施方案[78]:如实施方案[1]-[74]中任一项所述的化合物,其中J是直链C₁₋₆脂族,其中J的1-2个亚甲基单元任选地且独立地被O、S或N(R¹³)替代。

[0443] 实施方案[79]:如实施方案[1]-[74]或[78]中任一项所述的化合物,其中J是直链C₁₋₆脂族,其中J的1-2个亚甲基单元被O替代。

[0444] 实施方案[80]:如实施方案[1]-[74]或[78]-[79]中任一项所述的化合物,其中J是直链C₁₋₆脂族,其中J的1个亚甲基单元被O替代。

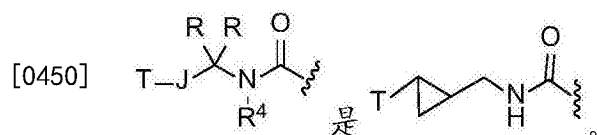
[0445] 实施方案[81]:如实施方案[1]-[74]或[78]-[80]中任一项所述的化合物,其中J是直链C₂脂族,其中J的1个亚甲基单元被O替代。

[0446] 实施方案[82]:如实施方案[1]-[74]或[78]-[81]中任一项所述的化合物,其中J是被两个R^j取代的直链C₂脂族。

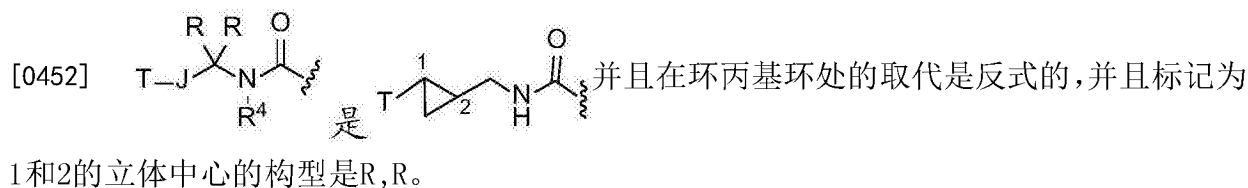
[0447] 实施方案[83]:如实施方案[1]-[74]或[78]-[82]中任一项所述的化合物,其中J是被两个R^j取代的直链C₂脂族,其中所述两个R^j与它们所结合的一个或多个原子一起形成3-6-元脂环族环。

[0448] 实施方案[84]:如实施方案[1]-[74]或[78]-[83]中任一项所述的化合物,其中J是被两个R^j取代的直链C₂脂族,其中所述两个R^j与它们所结合的一个或多个原子一起形成环丙基环。

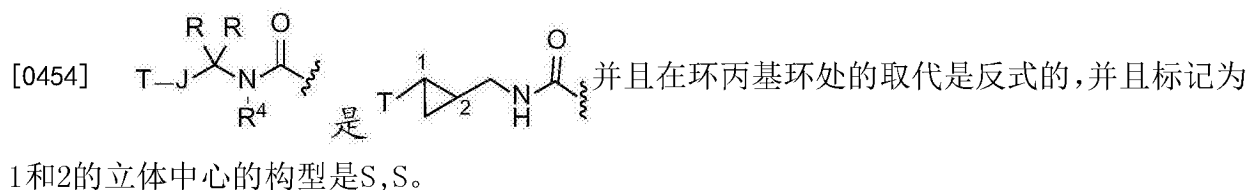
[0449] 实施方案[85]:如实施方案[1]-[74]或[82]-[84]中任一项所述的化合物,其中



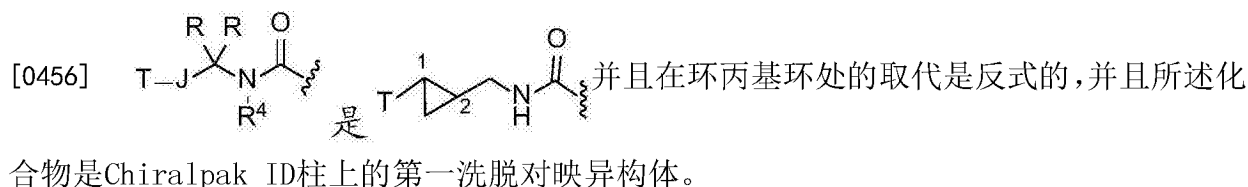
[0451] 实施方案[86]:如实施方案[1]-[74]或[82]-[85]中任一项所述的化合物,其中



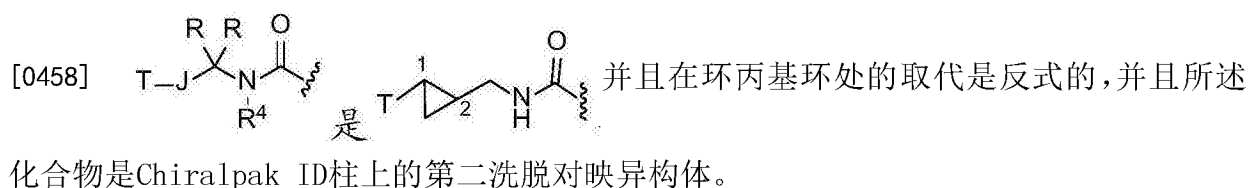
[0453] 实施方案[87]:如实施方案[1]-[74]或[82]-[85]中任一项所述的化合物,其中



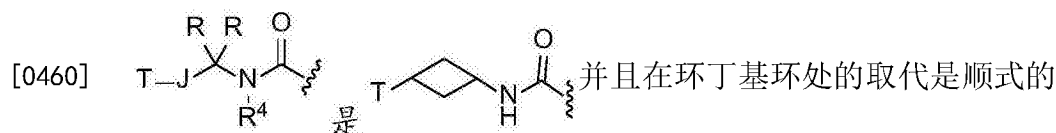
[0455] 实施方案[88]:如实施方案[1]-[74]或[82]-[85]中任一项所述的化合物,其中



[0457] 实施方案[89]:如实施方案[1]-[74]或[82]-[85]中任一项所述的化合物,其中



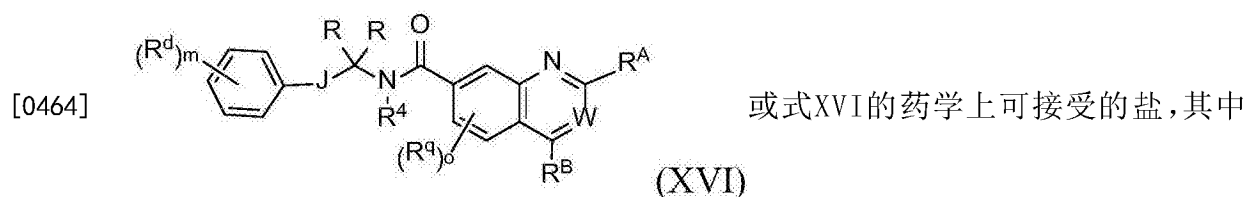
[0459] 实施方案[90]:如实施方案[1]-[74]或[82]-[84]中任一项所述的化合物,其中



[0461] 实施方案[91]:如实施方案[1]-[90]中任一项所述的化合物,其中T选自 $(\text{CH}_2)_s$ -6-10-元芳基或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10-元杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^d 取代。例如,T是具有1-3个氮的5-10-元杂芳基,其中杂芳基任选地被一个或多个 R^d 取代。

[0462] 实施方案[92]:如实施方案[1]-[91]中任一项所述的化合物,其中T是 $(\text{CH}_2)_s$ -6-10-元芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个 R^d 取代。

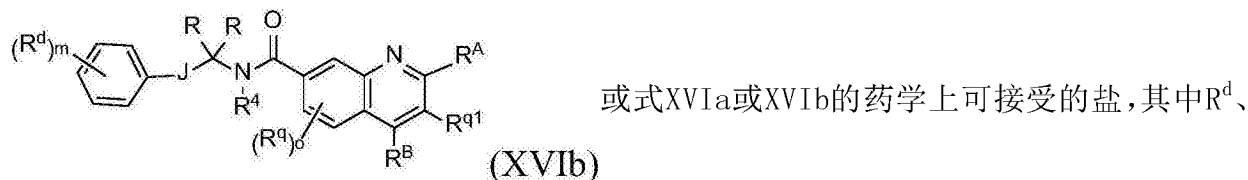
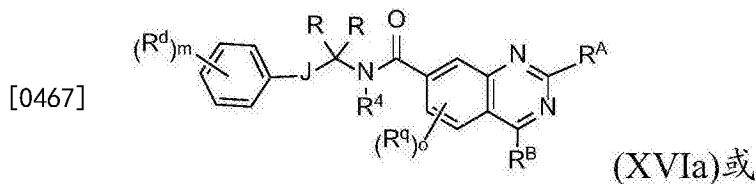
[0463] 实施方案[93]:式XVI化合物:



R^d 、J、R、 R^4 、 R^q 、o、W、 R^A 和 R^B 如本文对于式I所定义；并且

[0465] m是0、1、2、3、4或5。

[0466] 实施方案[94]：式XVIa或XVIb化合物：



J、R、 R^4 、 R^q 、o、 R^A 和 R^B 如本文对于式I所定义；

[0468] m是0、1、2、3、4或5；并且

[0469] R^{q1} 选自氢、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、卤素、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCF_2H 、O（直链或支链 C_{2-3} 脂族）和直链或支链 C_{2-3} 脂族，其中 C_{2-3} 脂族任选地被一个或多个F取代。

[0470] 实施方案[95]：如实施方案[1]–[91]中任一项所述的化合物，其中T是具有1–3个独立地选自氮和硫的杂原子的5–9–元杂芳基环，其中所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

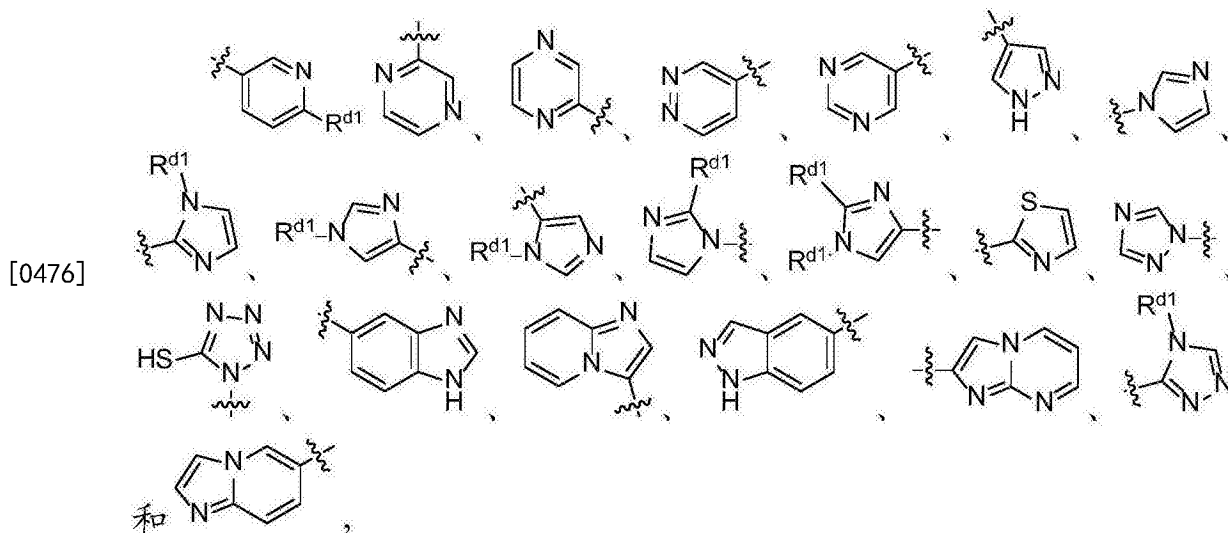
[0471] 实施方案[96]：如实施方案[1]–[91]或[95]中任一项所述的化合物，其中T是具有1–3个独立地选自氮和硫的杂原子的5–6–元杂芳基环并且所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

[0472] 实施方案[97]：如实施方案[1]–[91]或[95]–[96]中任一项所述的化合物，其中T是具有1–3个独立地选自氮和硫的杂原子的5–元杂芳基环并且所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

[0473] 实施方案[98]：如实施方案[1]–[91]或[95]–[97]中任一项所述的化合物，其中T是具有两个氮杂原子的5–元杂芳基环并且所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

[0474] 实施方案[99]：如实施方案[1]–[91]或[96]中任一项所述的化合物，其中T是有一个氮杂原子的6–元杂芳基环并且所述环任选地被一个或多个 R^d 取代。

[0475] 实施方案[100]：如实施方案[1]–[91]或[95]中任一项所述的化合物，其中T选自

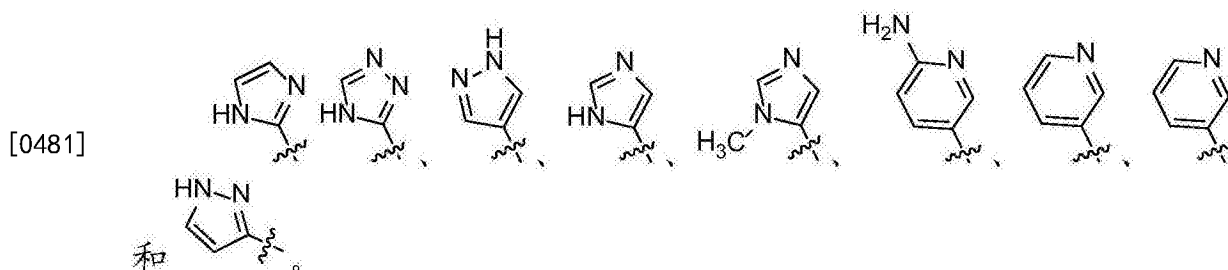


[0477] 其中 R^{d1} 选自氢、CN、卤素、 $N(R^{27})_2$ 和直链或支链 C_{1-6} 脂族,并且每次出现的 R^{27} 独立地选自氢和直链或支链 C_{1-3} 脂族。

[0478] 实施方案[101]:如实施方案[100]所述的化合物,其中 R^{d1} 是氢或 CH_3 。

[0479] 实施方案[102]:如实施方案[100]所述的化合物,其中 R^{d1} 是氢。

[0480] 实施方案[103]:如实施方案[1]-[91]或[95]中任一项所述的化合物,其中T选自

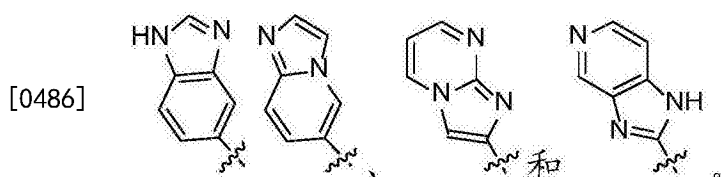


[0482] 实施方案[104]:如实施方案[1]-[75]中任一项所述的化合物,其中J是直接键。

[0483] 实施方案[105]:如实施方案[1]-[75]或[104]中任一项所述的化合物,其中T是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10-元双环杂芳基环,其中双环任选地被一个或多个 R^d 或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6-元单环杂芳基环取代,其中单环被两个 R^d 取代,两个 R^d 与它们所结合的一个或多个原子一起形成具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-10-元杂环。

[0484] 实施方案[106]:如实施方案[1]-[75]或[104]-[105]中任一项所述的化合物,其中T是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10-元双环杂芳基环,其中双环任选地被一个或多个 R^d 取代。

[0485] 实施方案[107]:如实施方案[1]-[75]或[104]-[106]中任一项所述的化合物,其中T选自



[0487] 实施方案[108]:如实施方案[1]-[74]中任一项所述的化合物,其中

[92]或[94]-[108]中任一项所述的化合物,其中R^{q1}是氢或卤素。

[0494] 实施方案[113]:如实施方案[2]、[5]、[6]-[14]、[16]-[18]、[20]-[22]、[24]-[26]、[28]-[36]、[38]-[41]、[43]-[58]、[60]、[62]-[64]、[66]-[69]、[71]-[75]、[77]-[92]或[94]-[108]中任一项所述的化合物,其中R^{q1}是氢。

[0495] 实施方案[114]:如实施方案[2]、[5]、[6]-[14]、[16]-[18]、[20]-[22]、[24]-[26]、[28]-[36]、[38]-[41]、[43]-[58]、[60]、[62]-[64]、[66]-[69]、[71]-[75]、[77]-[92]或[94]-[108]中任一项所述的化合物,其中R^{q1}是卤素。

[0496] 4.用途、配制和施用

[0497] 如上所述,本发明提供可用作NAMPT酶抑制剂的化合物。本发明化合物的NAMPT抑制可以使用本领域已知的各种方法来测量。例如,本发明化合物抑制NAMPT酶活性的能力可以使用在使用本发明化合物(或对照例如DMSO)和Bodipy配体处理的缓冲液中的hNAMPT蛋白和抗6His-Tb的均相时间分辨荧光(HTRF)测定来测量。TR-FRET信号可以使用高通量酶标仪(例如Pherastar)来测量。激发可以在320nm进行。可以相对于对照处理的样品计算单一浓度下的本发明化合物的抑制百分比值。可以针对本发明的每种化合物产生浓度响应曲线并且曲线拟合以产生IC₅₀值。在一个实施方案中,本发明化合物以<10nM的IC₅₀值抑制NAMPT。在一个实施方案中,本发明化合物以<50nM的IC₅₀值抑制NAMPT。在一个实施方案中,本发明化合物以<100nM的IC₅₀值抑制NAMPT。

[0498] 本发明还提供抑制细胞生长的化合物。本发明化合物抑制细胞生长的能力可以使用本领域已知的多种方法来测量。例如,可以测量本发明化合物抑制PC3细胞生长的能力。可以将PC3细胞涂铺并在CO₂下孵育过夜。对于每次测量,可以用AIM无血清培养基稀释本发明化合物(或媒介物例如DMSO)并加至细胞板中。然后将细胞板在CO₂下孵育72h。可以加入细胞滴定glo溶液(Cell-titer glo solution),并将板避光孵育,并且可以测量发光量。浓度响应曲线可以通过计算相对于DMSO处理的对照的试验化合物处理的样品的发光增加而产生。可以测量单一浓度下剩余活力值的百分比。生长抑制(GI₅₀)或细胞活力(LD₅₀)值可以从曲线确定。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<1%。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<2%。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<3%。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<4%。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<5%。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<10%。在一个实施方案中,本发明化合物在1.667uM下在PC3细胞系中的活力百分比<50%。在一个实施方案中,本发明化合物不包括在1.667uM下在PC3细胞系中的细胞活力>50%的化合物。

[0499] 本发明还提供含有靶结合剂(例如,抗体)和本发明化合物(或其药学上可接受的盐)的缀合物(例如,抗体-药物缀合物)。此类缀合物与靶标(例如,抗原如HER2和CD30)结合,并且内化至含有此类靶标的细胞中,导致本发明化合物在细胞中的释放和此类细胞的凋亡。由于靶标结合剂的存在,因此此类缀合物特异性结合并杀死含有靶标的细胞。具体地,缀合物可以含有共价连接靶标结合剂(例如,抗体)和本发明化合物的接头基团。接头基团可以含有至少两个官能团,一个连接到靶标结合剂,另一个连接到本发明化合物。例如,接头基团可以是聚合物支架。参见例如US 8,808,679,其通过引用并入本文。

[0500] 本发明化合物可用于治疗用NAMPT抑制剂将对治疗产生响应的疾病、病症和症状。因此,本发明提供用于治疗癌症、炎性病症和/或T细胞介导的自身免疫性疾病的治疗方法。这些治疗方法包括用治疗有效量的一种或多种本发明化合物或包含治疗有效量的一种或多种本发明化合物的药物组合物治疗需要此类治疗的患者(人或另一种动物)。另外,本发明提供一种或多种本发明化合物在制造可用于人治疗的药物中的用途。

[0501] 在一些实施方案中,治疗方法包括抑制受试者的异常细胞生长或治疗或预防过度增殖性病症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,治疗方法包括延缓受试者的癌症、炎性病症或T细胞介导的自身免疫性疾病的发作或减轻其症状的疗法,所述疗法包括向受试者施用有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0502] 本发明还包括用治疗有效量的一种或多种本发明化合物处理分离的细胞。

[0503] 如本文所用,短语“用……化合物……处理”意指向分离的细胞或向患者(动物或人)直接施用一种或多种本发明化合物。

[0504] 在一些实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物。在一些实施方案中,患者是人患者。

[0505] 有报道称NAMPT在结肠癌(Hufton等,FEBS Lett.463(1-2):77-82(1999),Van Beijnum等,Int.J.Cancer.101(2):118-27(2002))、卵巢癌(Shackelford等,Int J.Clin.Exp.Pathol.3(5):522-527(2010))、前列腺癌(Wang等,Oncogene 30:907-921(2011))和多形性成胶质细胞瘤(GBM)癌(Reddy等,Cancer Biol.Ther.7(5):663-8(2008))中过表达。免疫组织化学分析表明,NAMPT的强表达发生在乳腺癌、肺癌、恶性淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和睾丸癌的超过20%的活检中(www.proteinatlas.org)。此外,已知NAMPT转录物在结肠癌(van Beijnum J R,等;和Hufton S E,等.)和成胶质细胞瘤癌(Reddy P S,等.)中被上调。

[0506] 在一些实施方案中,本发明提供治疗过表达NAMPT的癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物。

[0507] 鉴于上述,据信抑制NAMPT活性将有效治疗宽范围癌症。本发明提供通过施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物来治疗宽范围癌症的方法。例如,可以通过本发明化合物杀死对应于胃肠癌、前列腺癌、乳腺癌、睾丸癌、肉瘤、肾癌、皮肤癌、骨髓瘤、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、肺癌、宫颈癌或脑癌的癌细胞类型。

[0508] 一方面,本发明提供治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物。一方面,癌症是胃肠癌。一方面,癌症是肝癌。一方面,癌症是胰腺癌。一方面,癌症是胃部癌(胃癌)。一方面,癌症是食管癌。一方面,癌症是结肠癌。一方面,癌症是大肠癌。一方面,癌症是小肠癌。一方面,癌症是前列腺癌。一方面,癌症是乳腺癌。一方面,癌症是睾丸癌。一方面,癌症是肺癌。一方面,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。一方面,癌症是小细胞肺癌(SCLC)。一方面,癌症是肉瘤。一方面,癌症是肾癌。一方面,癌症是皮肤癌。一方面,癌症是骨髓瘤。一方面,癌症是卵巢癌。一方面,癌症是白血病。一方面,癌症是淋巴瘤。一方面,癌症是宫颈癌。一方面,癌症是脑癌。一方面,癌症是神经胶质瘤。

[0509] 在一些实施方案中,本发明的方法涉及治疗已被发现对NAMPT抑制剂治疗有利响应的癌症。此外,“治疗癌症”应被理解为包括治疗处于若干癌症阶段中的任何一个(包括诊

断患有但尚无症状的癌症)的患者。

[0510] 可以通过本发明方法治疗的具体癌症是对NAMPT抑制剂治疗有利响应的那些癌症。此类癌症包括但不限于,结肠癌、胃癌、恶性胰腺胰岛瘤、胰腺癌、食管癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、威尔姆氏肿瘤(Wilms'tumor)、肾细胞癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、毛细胞白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、蕈样真菌病、重要的原发性巨球蛋白血症、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、子宫颈腺癌、神经胶质瘤、成神经细胞瘤、原发性脑癌、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、睾丸癌、膀胱癌、恶性类癌、绒毛膜癌、头颈部癌、泌尿生殖器癌、甲状腺癌、子宫内膜癌、血小板增多症、肾上腺皮质癌、乳腺癌、软组织肉瘤、成骨细胞肉瘤、横纹肌肉瘤或卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。可以通过本发明方法治疗的其它病症是恶性高钙血症、子宫颈增生症或真性红细胞增多症。

[0511] 重要的是,NAD⁺也可以由几个NAMPT非依赖性途径产生,包括:(1)通过犬尿氨酸途径从L-色氨酸从头开始合成;(2)通过Preiss-Handler途径从烟酸(NA)从头开始合成;和(3)通过烟酰胺/烟酸核苷激酶从烟酰胺核苷或烟酸核苷从头开始合成(Khan,J.A.等.Expert Opin.Ther.Targets.11(5):695-705(2007)综述)。然而,NAD⁺合成的这些不同途径通常是组织特异性的:从头开始途径存在于肝、脑和免疫细胞中,Preiss-Handler途径主要在肝、肾和心脏中有活性,并且烟酰胺核苷激酶途径的Nrk2在脑、心脏和骨骼肌中表达(Bogan,K.L.和Brenner,C.Annu.Rev.Nutr.28:115-30(2008)和Tempel,W.等,PLoS Biol.5(10):e263(2007))。

[0512] 在NAD⁺合成的这些替代途径中,Preiss-Handler途径对于癌细胞可能是最重要的。烟酸(NA)转化为烟酸单核苷酸(NAMN)的这个途径的第一个限速步骤是由NAPRT 1酶催化。

[0513] 一些实施方案包括治疗癌症的方法,其中癌细胞表现出低水平的NAPRT1表达。一方面,NAPRT1在脑癌、肺癌、淋巴瘤、骨髓瘤和骨肉瘤中的表达最少。例如,已经发现成胶质细胞瘤和肉瘤细胞系具有降低的NAPRT1表达(Watson,等.Mol.Cell.Biol.29(21):5872-88(2009))。因此在一些实施方案中,本发明提供治疗展现低水平NAMPT表达的癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物。一方面,癌症是脑癌,诸如成胶质细胞瘤。一方面,癌症是肺癌。一方面,癌症是骨肉瘤。

[0514] 虽然具有降低水平的或无NAPRT1表达的那些癌症可能更易于用本发明的NAMPT抑制剂治疗,但对患有此类癌症的患者施用NA可以防止与NAMPT抑制相关的其它组织中的毒性。为了支持这个概念,可以进行实验以显示给予NA的小鼠存活剂量的NAMPT抑制剂高于最大耐受剂量(还参见Beauparlant P.,等.Anticancer Drugs.20(5):346-54(2009)和Watson,等.Mol.Cell.Biol.29(21):5872-88(2009))。这种现象在本领域中被称作“NA救援(rescue)”。因此,在一些实施方案中,本文公开的治疗癌症的方法还包括向患者除了施用本发明化合物之外还施用烟酸或可以形成烟酸或从替代途径提供烟酰胺二核苷酸(NAD)的化合物,例如喹啉酸(Sahm,F.,等.Cancer Res73:3225(2013);Henderson,T.D.等.J.Biol.Chem.170:261(1947);Pittelli,M.等.J.Biol.Chem.285(44):34106(2010))。在一些此类实施方案中,本发明化合物可以以超过如针对单一疗法测定的本发明特定化合物

的最大耐受剂量的剂量施用。在一些实施方案中,施用NA可包括在施用一种或多种本发明化合物之前施用NA,与一种或多种本发明化合物共同施用NA,或者首先用一种或多种本发明化合物治疗患者,然后施用NA。

[0515] 已经发现内脏脂肪组织中的NAMPT表达与促炎性基因CD68和TNF- α 的表达相关(Chang等;Metabolism.59(1):93-9(2010))。一些研究已经注意到响应于NAMPT表达的活性氧物质的增加和NF- κ B的活化(Oita等;Pflugers Arch.(2009);Romacho等;Diabetologia.52(11):2455-63(2009))。发现炎性肠病患者的NAMPT血清水平升高,并且与疾病活性相关(Moschen等;Mutat.Res.(2009))。一项研究甚至提出了NAMPT在炎症中的特异性机制:高水平的NAMPT增加细胞NAD⁺水平,导致通过NAD依赖性脱乙酰酶SirT6转录后上调TNF(Van Gool等.Nat.Med.15(2):206-10(2009))。此外,NAMPT的抑制降低了炎性细胞因子IL-6和TNF- α 的水平。(Busso等.PLoS One.21;3(5):e2267(2008))。在另一项研究中,发现NAMPT抑制可以预防T淋巴细胞中的TNF- α 和IFN- γ 产生(Bruzzzone等;PLoS One.;4(11):e7897(2009))。

[0516] 鉴于上述,据信抑制NAMPT活性将有效治疗炎性病状,例如由宽范围病因引起的全身或慢性炎症。因此,本发明提供通过施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物来治疗炎性病状的方法。NAMPT水平在关节炎的小鼠模型中增加,并且用NAMPT抑制剂治疗这些小鼠减少关节炎症状(Busso等.PLoS One.21;3(5):e2267(2008))。一方面,本发明提供通过向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物来治疗类风湿性关节炎的方法。

[0517] 一方面,本发明提供治疗炎性病状的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物。一方面,炎性病状是类风湿性关节炎。一方面,炎性病状是炎性肠病。一方面,炎性病状是哮喘。一方面,炎性病状是COPD(慢性阻塞性肺病)。一方面,炎性病状是骨关节炎。一方面,炎性病状是骨质疏松症。一方面,炎性病状是败血症。一方面,炎性病状与脊髓损伤有关。一方面,炎性病状与感染有关

[0518] NAMPT表达已显示在活化的T细胞中上调(Rongavaux等;J.Immunol.181(7):4685-95(2008))并且I期临床试验报道用NAMPT抑制剂治疗的患者的淋巴球减少症(综述于von Heideman等;Cancer Chemother.Pharmacol.(2009))。此外,在T细胞自身免疫性疾病(实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE))的小鼠模型中,NAMPT抑制降低了脊髓的临床疾病评分和脱髓鞘(Bruzzzone等;PLoS One.4(11):e7897(2009))。鉴于上述,据信抑制NAMPT活性将有效治疗T细胞介导的自身免疫性疾病。因此,本发明提供通过向患者施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物来治疗T细胞介导的自身免疫性疾病的方法。一方面,自身免疫性疾病是EAE。一方面,自身免疫性疾病是狼疮。

[0519] 尽管一种或多种本发明化合物可用于施加单一疗法来治疗病症、疾病或症状,但本发明化合物也可用于组合疗法中,其中本发明化合物的用途与一种或多种其它治疗剂的用途组合来治疗相同和/或其它类型的病症、疾病或症状。组合疗法包括同时或依次施用治疗剂。或者,治疗剂可以组合成施用于患者的一种组合物。在一些实施方案中,本发明化合物与其它治疗剂(如NAMPT的其它抑制剂)组合使用。

[0520] 已经显示NAMPT抑制使细胞对各种化学治疗剂或细胞毒性剂的作用敏化。具体地说,NAMPT抑制已显示使细胞对阿米洛利、丝裂霉素C、依托泊苷、氮芥、链脲霉素、5-氟尿嘧啶、雷替曲塞、甲氨蝶呤、硼替佐米、达沙替尼、奥拉帕尼、TRAIL、环孢霉素A、丙戊酸盐、替莫

唑胺 (TMZ)、甲氧胺盐酸盐 (MX)、顺铂、FX11 (3-二羟基-6-甲基-7-(苯基甲基)-4-丙基萘-1-甲酸)、利妥昔单抗 (RTX)、瑟汀诺 (Sirtinol)、1-甲基-D-色氨酸和L-1-甲基色氨酸敏化 (Ekelund, S. 等. *Chemotherapy* 48:196-204 (2002) (淋巴瘤); Rongvaux, A. 等. *The Journal of Immunology* 181 (7):4685-95 (2008); Martinsson, P. 等. *British Journal of Pharmacology* 137:568-73 (2002) (淋巴瘤); Pogrebniak, A. 等. *European Journal of Medical Research* 11 (8):313-21 (2006) (白血病), Myrex US 2013/0317027 (癌症); Bi, T., 等, *Oncology Reports* 26 (5):1251-1257 (2011) (胃癌); Bajrami, I., 等, *EMBO Molecular Medicine* 4 (10):1087-1097 (2012) (TN乳腺癌); Zoppoli, G., 等, *Experimental Hematology*, 38 (11):979-988 (2010) (白血病); Cea, M., 等, *Haematologica* 2009;94[增刊 2]:495abs.1237 (白血病); Goellner, E., 等. *Cancer Research*, 71:2308-2317 (2011); Travelli, C., 等, *The Journal of Pharmacology*, 338 (3):829-840 (2011) (成神经细胞瘤); Le, A., 等, *PNAS* 2009 107 (5):2037-2042 (淋巴瘤和胰腺癌); Nahimana, A., 等. *Leuk& Lymphoma*, early online:1-10 (2014) (B细胞淋巴瘤) Bowlby, S. 等, *PLoS*, 7 (6):e40195 (2012) (前列腺癌); Watson, M. 等, *Molecular and Cellular Biology*, 29 (21) 5872 (2009); 和 Goellner, E. 等, *Cancer Research*, 71:2308 (2011)。还显示NAMPT抑制增加了某些肿瘤的放射敏感性 (Muruganandham, M., 等. *Clin Cancer Res* 11:3503-3513 (2005) (乳腺癌); Zerp, S.F. 等, *Radiotherapy and Oncology* ePub (前列腺癌))。

[0521] 在一些实施方案中,本发明化合物与第二治疗剂组合施用。在一个实施方案中,第二治疗剂是阿米洛利、丝裂霉素C、依托泊苷、氮芥、链脲霉素、5-氟尿嘧啶、雷替曲塞、甲氨蝶呤、硼替佐米、达沙替尼、奥拉帕尼、TRAIL、环孢霉素A、丙戊酸盐、替莫唑胺 (TMZ)、甲氧胺盐酸盐 (MX)、顺铂、FX11 (3-二羟基-6-甲基-7-(苯基甲基)-4-丙基萘-1-甲酸)、利妥昔单抗 (RTX)、瑟汀诺、1-甲基-D-色氨酸和L-1-甲基色氨酸。在一些实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的一种或多种本发明化合物和一种或多种选自上述第二治疗剂的第二药剂。在一个方面,癌症是本文所述的任何癌症。一方面,癌症是淋巴瘤、白血病、胃癌、乳腺癌、成神经细胞瘤或胰腺癌。

[0522] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或患者中的NAMPT活性,该方法包括向患者施用或使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。如本文所用,术语“生物样品”通常包括体内、体外和离体材料,并且还包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物或其提取物获得的活检材料;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0523] 本发明的另一方面是提供一种在单一包装中包含分开的容器的试剂盒,其中本发明的化合物、其组合物和/或盐与药学上可接受的载体组合使用以治疗NAMPT起作用的病症、症状和疾病。

[0524] 因此,在本发明的另一方面,提供了药物组合物,其中这些组合物包含本文所述的任何化合物,并且任选地包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在某些实施方案中,这些组合物任选地还包含一种或多种另外的治疗剂。

[0525] 还应当理解,本发明的某些化合物可以以用于治疗的游离形式存在,或者在适当时作为其药学上可接受的衍生物存在。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的前药、盐、酯、此类酯的盐,或任何其它加合物或衍生物,其在施用于需要的

患者后能够直接地或间接地提供本文另有描述的化合物或其代谢物或残留物。

[0526] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断的范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称的那些盐。“药学上可接受的盐”意指本发明化合物的任何无毒盐或酯盐,其在施用于接受者后能够直接地或间接地提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残留物。如本文所用,术语“其抑制活性代谢物或残留物”意指其代谢物或残留物也是NAMPT的抑制剂。

[0527] 药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等,在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和碱和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸形成或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成,或通过使用本领域中使用的其它方法如离子交换形成的氨基的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明还设想本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。可以通过这种季铵化获得水或油溶性或可分散的产物。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其它药学上可接受的盐包括(适当时)使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐。

[0528] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物,如本文所用,所述载体、佐剂或媒介物包括适合于所需具体剂型的任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散体或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了在任何常规载体介质与本发明化合物不相容,例如通过产生任何不期望的生物效应或另外地以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分相互作用的情况下,其用途被认为是在本发明的范围内。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂蜡;油如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇类;如丙二醇或

聚乙二醇;酯类如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒相容的润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以根据制剂师的判断存在于组合物中。

[0529] 在另一方面,提供一种治疗增生性、炎性或心血管病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的化合物或药物组合物。在本发明的某些实施方案中,化合物或药物组合物的“有效量”是治疗癌症、炎性病状或T细胞介导的自身免疫性疾病有效的量或者是治疗癌症有效的量。在其它实施方案中,化合物的“有效量”是抑制NAMPT从而阻断所产生的NAD⁺的量。

[0530] 根据本发明方法的化合物和组合物可以使用有效治疗疾病的任何量和任何施途径来施用。根据受试者的种类、年龄和一般状况、疾病的严重程度、特定药剂、其施用方式等,所需的精确量将在受试者之间变化。在一个方面,本发明的化合物以剂量单位形式配制,以便于施用和剂量均匀。本文所用的表述“剂量单位形式”是指适合于待治疗的患者的药剂的物理离散单位。然而,应当理解,本发明化合物和组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病和疾病的严重程度;所用具体化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和使用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体化合物组合使用或与使用的具体化合物同时使用的药物以及医学领域中公知的类似因素。如本文所用,术语“患者”意指动物,一方面是哺乳动物,另一方面是人。

[0531] 本发明的药学上可接受的组合物可以口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂或滴剂)、经颊、作为经口或经鼻喷雾剂等施用于人和其它动物,这取决于所治疗疾病的严重程度。在某些实施方案中,本发明化合物可以每天按受试者体重约0.01mg/kg至约50mg/kg,优选约1mg/kg至约25mg/kg的剂量水平口服或胃肠外一天一次或多次施用,以获得期望的治疗效果。

[0532] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外,液体剂型可以含有本领域通常使用的惰性稀释剂,诸如例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0533] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬剂可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂配制。无菌可注射制剂也可以是无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂、混悬剂或乳剂,例如作为1,3-丁二醇溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌、不挥发性油通常用作溶剂或助悬介质。出于这个目的,可以采用任何温和不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,脂肪酸如油酸用于制备注射剂。

[0534] 可注射制剂可以例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形

式的灭菌剂(在使用前可溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中)来进行灭菌。

[0535] 为了延长本发明化合物的效果,通常希望减缓皮下或肌内注射时化合物的吸收。这可以通过使用具有差的水溶性的结晶或无定形材料的液体混悬剂来实现。然后化合物的吸收速率取决于其溶解速率,其进而可取决于晶体尺寸和结晶形式。或者,胃肠外施用的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或悬浮在油媒介物中来实现。通过在可生物降解的聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射的贮库形式。根据化合物与聚合物的比率和所使用的具体聚合物的性质,可以控制化合物释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库可注射制剂也通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0536] 一方面,用于直肠或阴道施用的组合物是栓剂,其可以通过将本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下是固体但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中熔融并释放活性化合物。

[0537] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,使活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或a)填充剂或补充剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂,诸如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂如甘油,d)崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶解阻滞剂如石蜡,f)吸收促进剂如季铵化合物,g)润湿剂,诸如例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂如高岭土和膨润土,以及i)润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物混合。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0538] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,其使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳制备,例如肠溶包衣和药物制剂领域众所周知的其它包衣。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以是仅在或优选在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,其使用诸如乳糖或乳糖的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等。

[0539] 活性化合物也可以与一种或多种如上所述的赋形剂呈微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳制备,例如肠溶包衣、控释包衣和药物制剂领域众所周知的其它包衣。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如通常的实践,此类剂型还可以包括除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以是仅在或优选在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0540] 局部或透皮施用本发明化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也被认为在本发明的

范围之内。此外,本发明预期使用透皮贴剂,其具有将化合物控制递送至身体的附加优点。此类剂型可以通过将化合物溶解或分配在合适的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0541] 尽管一种或多种本发明化合物可用于施加单一疗法来治疗病症、疾病或症状,但一种或多种本发明化合物也可用于组合疗法中,其中本发明化合物或组合物(治疗剂)的用途与一种或多种其它治疗剂的用途组合来治疗相同和/或其它类型的病症、症状或疾病。组合疗法包括同时或依次施用治疗剂。或者,治疗剂可以组合成施用于患者的一种组合物。

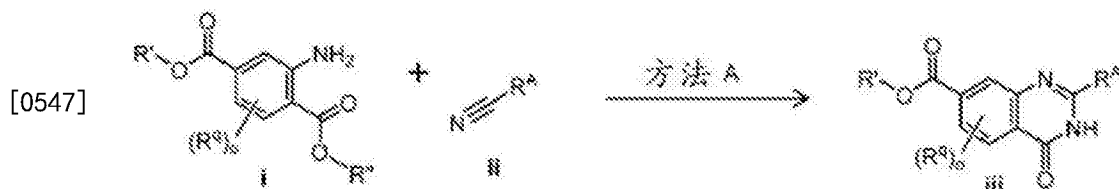
[0542] 实验步骤

[0543] I-A. 某些示例性化合物的制备:使用下面直接描述的一般方法和具体实施例制备化合物1至229(如下表1所示)。

[0544] 1. 一般合成方法和中间体:

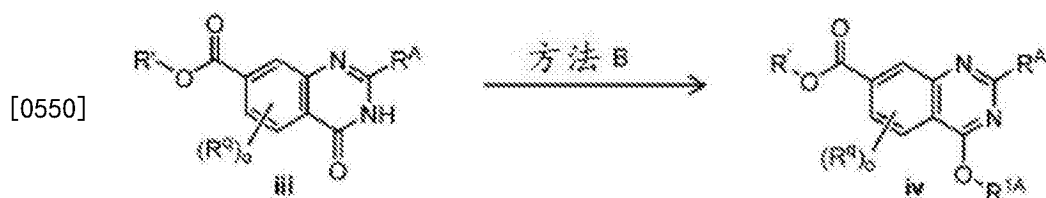
[0545] 本发明化合物可以通过本领域普通技术人员已知的方法和/或通过参考以下示出的方案和合成实施例来制备。示例性合成路线在下面方案中和在实施例中阐述。

[0546] 方案1:制备式iii化合物的一般方法



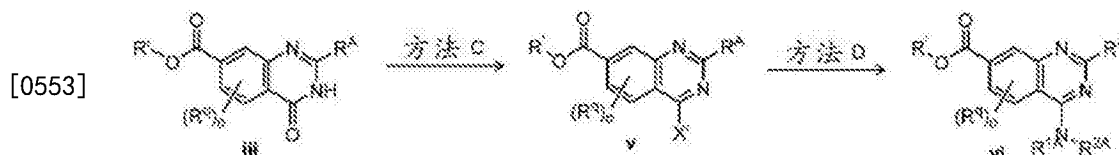
[0548] 方案1示出制备式iii化合物的一般路线。可商购获得的氨基对苯二酸酯i(R'和R''是C₁₋₆脂族)可以在酸(诸如在合适的溶剂(例如二噁烷)中的HCl)存在下在升高的温度下例如在密封的反应容器中用腈ii处理(方法A)以提供4-氧代-3,4-二氢喹唑啉7-羧酸酯iii。

[0549] 方案2:制备式iv化合物的一般方法



[0551] 方案2示出制备式iv化合物的一般路线。化合物iii可以用烷基卤(例如乙基碘)、一种合适的碱(诸如碳酸钾)在适当的溶剂如DMF中处理(方法B)以得到式iv(R^{1A}是C₁₋₆脂族)的喹唑啉。

[0552] 方案3:制备式vi化合物的一般方法



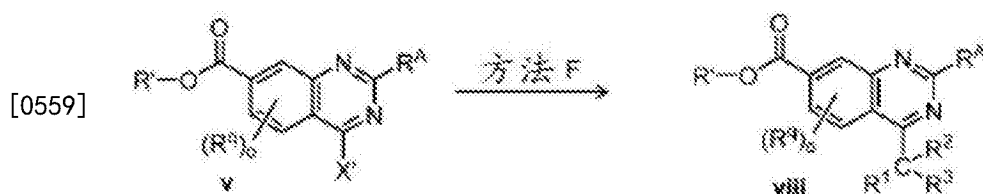
[0554] 方案3示出制备式vi化合物的一般路线。化合物iii可用合适的卤化剂例如PCl₅在合适的溶剂(如二氯乙烷)中处理。卤化反应可以通过热加热或微波照射在高温下进行(方法C)以得到卤化物v(R'是C₁₋₆脂族且X'是卤素)。然后化合物v可以在室温或高温下用胺在合适的溶剂(例如DCM)中处理(方法D)以得到氨基喹唑啉vi。

[0555] 方案4:制备式vii化合物的一般方法



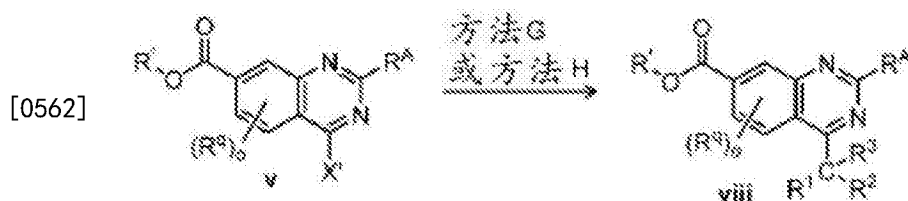
[0557] 方案4示出制备式vii化合物的一般路线。化合物v (R' 是 C_{1-6} 脂族且 X' 是卤素)可以用烷基硫醇盐(例如乙硫醇钠)在合适的溶剂(例如DMF)中处理(方法E)以得到烷基硫代嘧啶vii。

[0558] 方案5:制备式viii化合物的一般方法



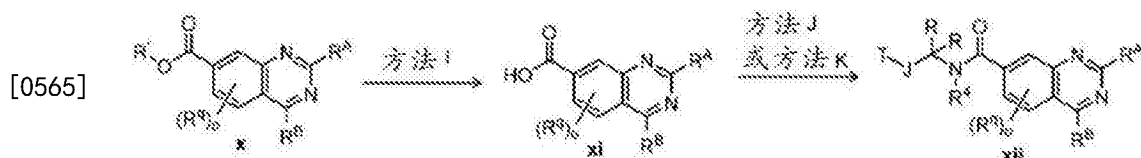
[0560] 方案5显示了制备式viii化合物的一般路线,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是 C_{1-6} 脂族或H。化合物v (R' 是 C_{1-6} 脂族且 X' 是卤素)可以用烷基卤化镁(例如乙基氯化镁)使用催化剂如 $Fe(acac)_3$ 在合适的溶剂(例如THF)中在冷却或在室温下处理(方法F)以提供式viii化合物(R^1 、 R^2 和 R^3 是 C_{1-6} 脂族或H)。

[0561] 方案6:制备式viii化合物的一般方法



[0563] 方案6显示了制备式viii化合物的一般路线,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所结合的碳原子一起形成芳基或杂芳基或者 R^1 、 R^2 和 R^3 中的任何两个与它们所结合的碳原子一起形成脂环族或杂环,或者每个 R^1 、 R^2 和 R^3 表示任选取代的 C_{1-6} 脂族或H。化合物v (R' 是 C_{1-6} 脂族且 X' 是卤素)可以在Suzuki偶合条件下用芳基或苄基硼酸用合适的催化剂(例如dppf/Pd络合物)和适当的碱(例如碳酸钾)在合适的溶剂(例如二噁烷)中在高温下处理(方法G)以提供式viii化合物。或者,可以使用三氟硼酸盐(例如甲氧基甲基三氟硼酸钾)用合适的催化剂(例如SiliaCat®DPP-Pd)、碱(如碳酸铯)在合适的溶剂(例如二噁烷)中通过热加热或微波照射在高温下(方法H)以得到式viii化合物(R^1 、 R^2 和 R^3 与它们所结合的碳原子一起形成芳基、杂芳基、脂环族或杂环,或者每个 R^1 、 R^2 和 R^3 表示任选取代的 C_{1-6} 脂族或H)。

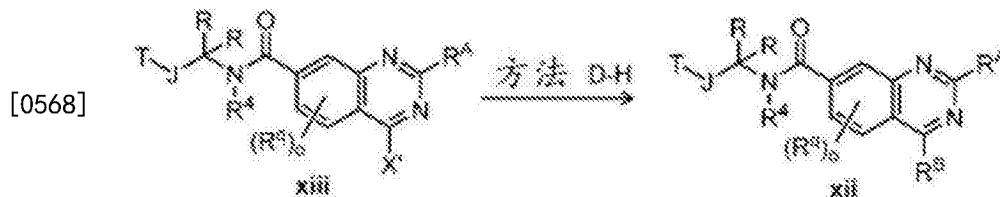
[0564] 方案7:制备式xii化合物的一般方法



[0566] 方案7示出制备式xii化合物的一般路线。化合物x (R' 是 C_{1-6} 脂族)可以使用标准条件(例如NaOH)在合适的水性溶剂混合物(如THF)中在室温或高温下用任选的共溶剂(如

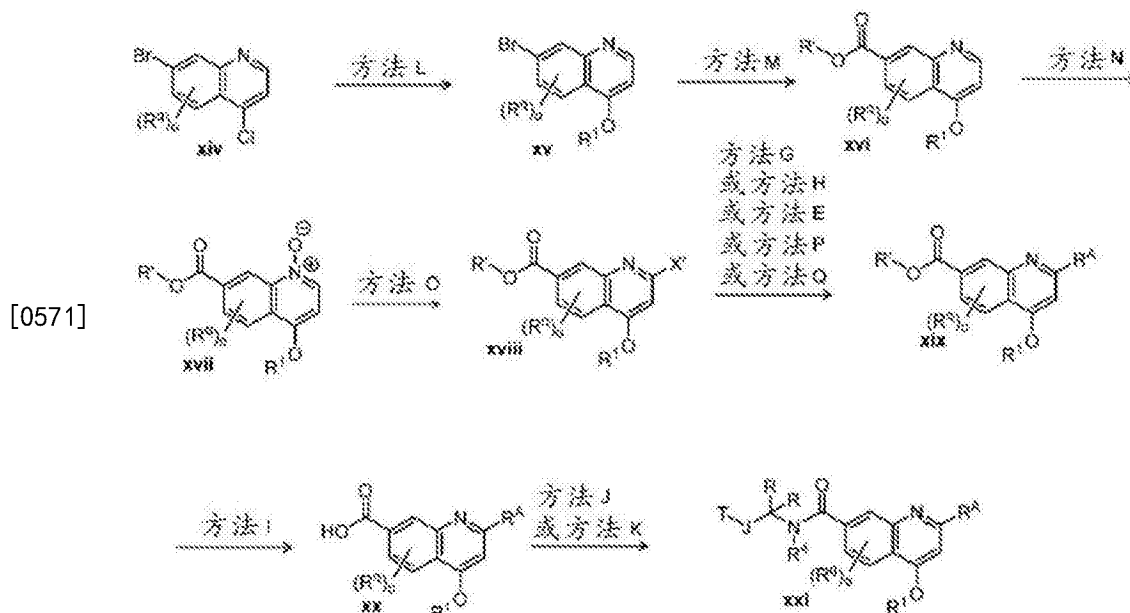
MeOH) 水解成羧酸xi (方法I)。然后使用方法J或K可以将化合物xi转化成酰胺xii。方法J涉及使用合适的条件(例如亚硫酰氯或草酰氯)在DCE、DCM中用催化量的DMF在高温下初始形成酰卤。然后可将所得酰卤与胺在合适的溶剂(例如THF或DMF)中偶合。当偶合反应中使用的胺是盐时,加入过量的碱,例如三乙胺可以作为碱加入。当R^B在化合物xi中是羟基(或化合物xi是相应的互变异构氧代-二氢喹唑啉)时,方法J也可用于在R^B位置处引入卤化物,接着是方案3-6中描述的后续转化。方法K是使用酰胺偶合试剂(例如HATU、**T3P**®、TBTU、EDCI)用合适的碱(如二异丙基乙胺或三乙胺)在合适的溶剂(如THF、DMF、吡啶或DMSO)中直接偶合羧酸xi与胺。

[0567] 方案8:制备式xii化合物的替代方法



[0569] 方案8示出制备式xii化合物的替代路线。如方案3-6所述使用方法D、E、F、G或H可以将喹唑啉卤化物xiii (X'是卤素)转化成化合物xii。

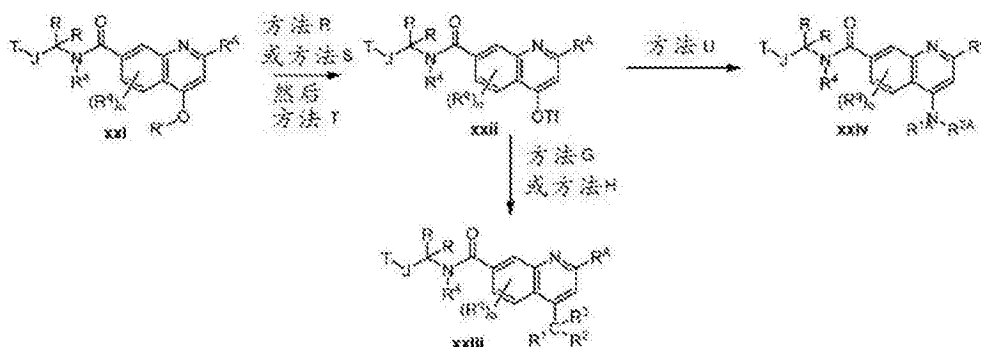
[0570] 方案9:制备式xxi化合物的一般方法



[0572] 方案9示出用于合成式xxi化合物的一般路线。可商购获得的7-溴-4-氯喹啉xiv可以用碱金属(例如醇钠)在合适的溶剂(如NMP)中处理(方法L)以提供式xv的O-取代的化合物。xv的烷氧羰基化可以例如使用一氧化碳;醇(如甲醇);碱(例如TEA);和过渡金属催化剂(例如乙酸钯(II)/双(二苯基膦基)丙烷)在合适的溶剂(例如DMSO)中在高温下实现(方法M)以得到酯xvi。将卤素引入2-位可以使用两步程序实现。化合物xvi可以使用合适的氧化试剂(例如mCPBA)在适当的溶剂(如DCM)中首先进行N-氧化(方法N)。然后所得N-氧化物xvii可以使用例如草酰氯和DMF在合适的溶剂(如DCM)中转化成2-卤化喹啉xviii(方法O)。化合物xviii (X'是卤素)可以使用多种不同方法中的一种(例如方法G、H、E、P或Q)转化成2-取代的化合物xix。可以使用Suzuki偶合条件在硼酸或酯下例如使用**SiliaCat**®DPP-Pd或

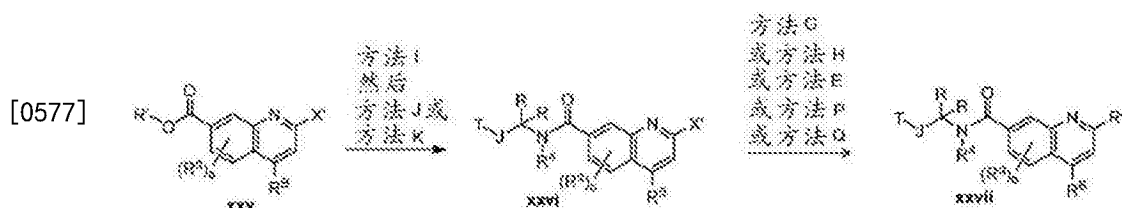
Pd/dppf、合适的碱(如碳酸铯)在适当的溶剂(如二噁烷)(含或不含水)中通过热加热或微波照射在高温下实现芳基化(方法G)。或者,使用合适的催化剂(例如SiliaCat®DPP-Pd)、碱(如碳酸铯)在合适的溶剂(例如二噁烷)中通过热加热或微波照射在高温下可以使用三氟硼酸盐(例如甲氧基甲基三氟硼酸钾或环丙基三氟硼酸钾)(方法H)。使用碱金属醇盐(例如乙醇钠)在合适的溶剂(如乙醇)中在高温下可以实现在2-位处的烷氧基取代(方法P)。2-取代的硫醚可以通过用碱金属烷基硫醇盐(例如乙硫醇钠)在合适的溶剂(如DMF)中处理化合物xviii来制备(方法E)。2-氨基喹啉可以通过用胺(纯的(无溶剂)或具有合适的共溶剂(如DMA或NMP))通过热加热或微波照射在高温下处理xviii来制备(方法Q)。使用方案7中所述的方法I可以将化合物xix水解成羧酸xx。然后可以将所得羧酸xx与例如来自方案12-16中任一方案的胺偶合并使用方案7中所述的方法J或K转化成酰胺xxi。

[0573] 方案10:制备式xxiii和xxiv化合物的一般方法



[0575] 方案10示出制备式xxiii和xxiv化合物的一般方法。化合物xxi, (其中R'是可被去保护的基团,例如C₁₋₆脂族基团例如,甲基或苄基)可用作起始材料。第一步可以除去保护基团,例如可以使用BBR₃或BCl₃在合适的溶剂(例如DCM)中通过冷却或在室温下使甲醚脱保护(方法R)。或者,可以通过过渡金属催化氢化(例如用Pd处理)在氢气压力下在合适的溶剂(如乙酸乙酯、甲醇)中任选加入乙酸来除去苄基(方法S)。然后例如使用三氟甲磺酸酐和碱(例如吡啶、TEA)在合适的溶剂(如DCM)中将所得苯酚转化成三氟甲磺酸盐xxii(方法T)。然后将三氟甲磺酸盐xxii在硼酸或酯下使用合适的催化剂(如Pd/dppf或Pd/dpePhos)合适的碱(如碳酸铯)在合适的溶剂(如二噁烷)(含水或不含水)中通过热加热或微波照射在高温下经历Suzuki偶合条件以提供式xxiii化合物(方法G)。或者,在合适的催化剂(例如SiliaCat®DPP-Pd)、碱(如碳酸铯)下在合适的溶剂(例如二噁烷)中通过热加热或微波照射在高温下可以使用三氟硼酸盐(例如甲氧基甲基三氟硼酸钾或环丙基三氟硼酸钾)(方法H)。也可以使用Buchwald-Hartwig条件使用HN(R^{1A}R^{2A})、Pd₂dba₃/BINAP、Pd₂dba₃/X-Phos或另一种合适的基于Pd的催化剂在合适的碱(如NaOtBu或Cs₂CO₃)下在合适的溶剂(诸如甲苯或二噁烷)中在升高的温度下或使用微波辐射将三氟甲磺酸盐xxii转化成胺xxiv(方法U)。

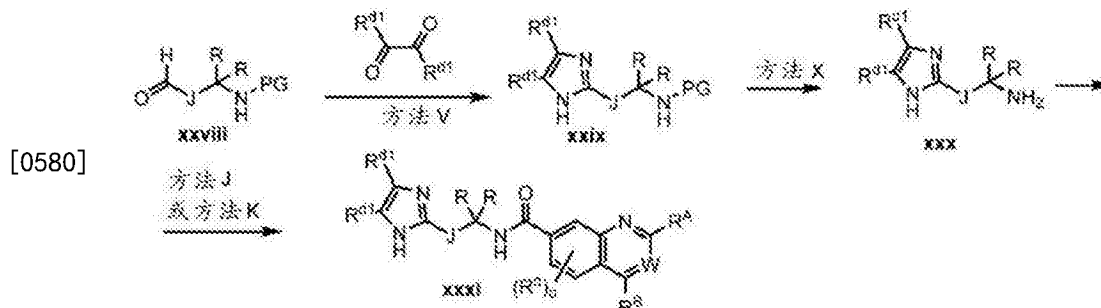
[0576] 方案11:制备式xxvii化合物的一般方法



[0578] 方案11示出制备式xxvii化合物的替代路线。2-卤代喹啉xxv(X'是卤素)的酯基可

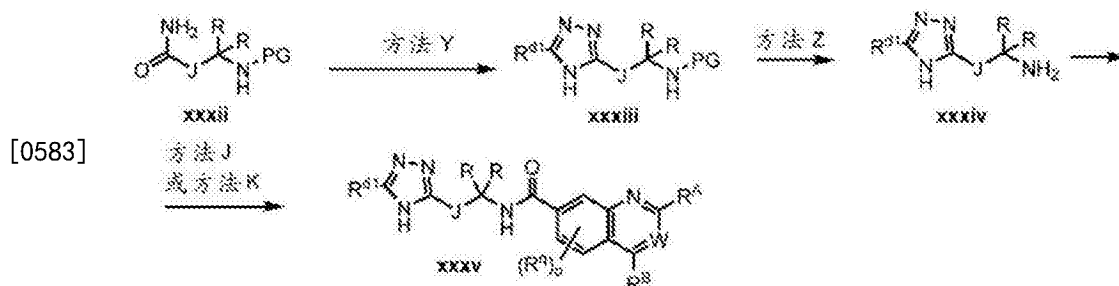
以使用如方案7中所述的方法I水解成羧酸,并且所得羧酸可以与方案12-16中任一方案的胺偶合并使用方案7中所述的各种方法(例如方法J或K)转化为酰胺xxvi。然后将xxvi中的卤素原子用于制备式xxvii化合物的偶合反应,其中R^A经由C取代(方法G、H)、S-取代(方法E)、O-取代(方法P)或N-取代(方法Q)连接至喹啉。方案7中描述了方法G、H、E、P和Q。

[0579] 方案12:制备式xxxi的2-咪唑基化合物的一般方法



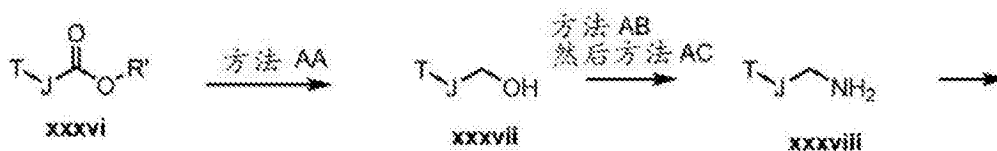
[0581] 方案12示出用于合成式xxxi的含咪唑的化合物的一般程序。醛xxviii可以由相应的氨基醇化合物制备,其中胺可以用合适的胺保护基团(PG)(如Boc基团)保护,并且可以使用合适的氧化试剂(例如DMSO)将醇氧化成醛。醛xxviii可以在适当的氨源(如乙酸铵或氨)的存在下在溶剂(如甲醇)中与二羰基化合物(如二酮、酮醛或乙二醛)缩合以形成式xxix的咪唑(方法V)。然后可以在合适的条件下除去胺保护基团,例如TFA/DCM处理以除去Boc基团(方法X)以提供胺xxx,其可以使用如上所述的方法J或K与例如来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺xxxi。

[0582] 方案13:制备式xxxv的三唑基化合物的一般方法

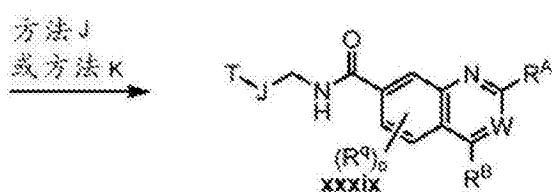


[0584] 方案13示出用于合成式xxxv的含三唑的化合物的一般程序。甲酰胺xxxii可以由相应的氨基醇化合物制备,其中胺可以用合适的胺保护基团(PG)(如Boc基团)保护,并且醇可以用合适的氧化试剂(例如草酰氯和DMSO)氧化。所得甲酰胺xxxii可以在高温或微波照射下用二烷基酰胺-二烷基缩醛(如DMFDMA)处理(方法Y)以得到可以转化为1,2,4-三唑xxxiii的脒中间体,例如在高温下或在微波照射下使用胍的乙酸溶液(方法Z)。在合适的条件(例如DCM中的TFA)下胺可以去保护以产生xxxiv用于除去Boc基团(方法X)。然后可以使用上述方法J或K使所得胺xxxiv与例如来自方案1-7;19-21中任一方案的酸或酯偶合并形成酰胺xxxv。

[0585] 方案14:制备式xxxix化合物的一般方法

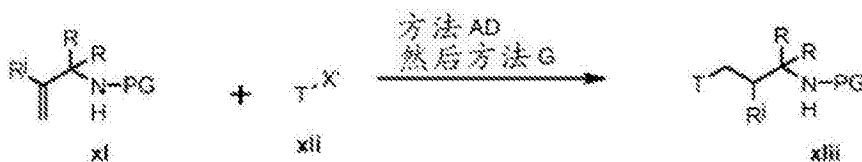


[0586]

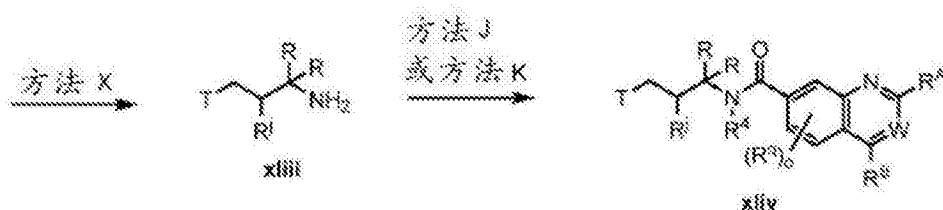


[0587] 方案14示出用于合成式xxxix化合物的一般程序。酯xxxvi (R'是C₁₋₆脂族) 可以在合适的溶剂(例如二乙醚或THF)中(方法AA)用合适的还原剂(如LAH或DIBAL)处理以提供醇xxxvii。然后将醇xxxvii转化成胺xxxviii,例如在Mitsunobu条件下,使用邻苯二甲酰亚胺、三苯基磷、DEAD,在合适的溶剂(例如THF)中(方法AB),然后胺释放,例如使用肼的乙醇溶液在高温下以除去邻苯二甲酰亚胺保护基团(方法AC)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺与来自方案1-7中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺xxxix。

[0588] 方案15:制备式xliv化合物的一般方法

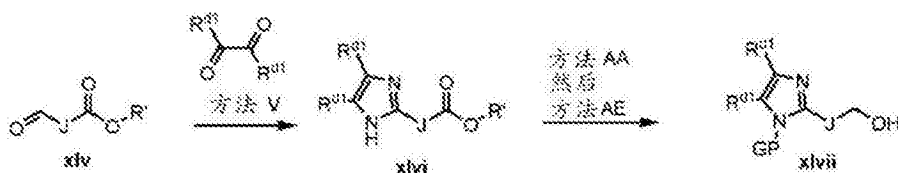


[0589]



[0590] 方案15示出用于合成式xliv化合物的一般程序。适当保护的(例如Boc保护的)烯丙胺xli可以经由以下转化成硼酸:与合适的试剂(如9-BBN)在合适的溶剂(例如THF)中进行硼氢化反应,然后用氢氧化钠处理(方法AD)。然后将中间体硼酸与芳基或杂芳基卤化物xlii在Suzuki条件下,使用催化剂例如Pd(PPh₃)₄在合适的溶剂(例如THF)中在高温下偶合(方法G)以提供化合物xlii。胺的脱保护可以得到化合物xliii。脱保护可以在合适的条件下使用例如DCM中的TFA进行以使Boc基团脱保护(方法X)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺与例如来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺xliiv。

[0591] 方案16:制备式xlix化合物的一般方法

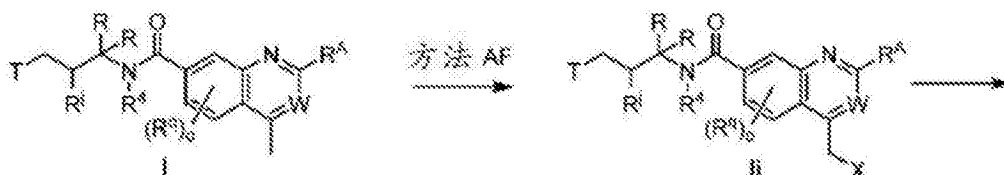


[0592]

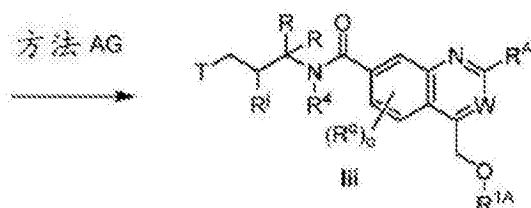


[0593] 方案16示出用于合成式xlix化合物的一般方法。可以使用方案12所述方法V将化合物xlv (R' 是 C_{1-6} 脂族) 中的醛基转化为任选取代的咪唑xlvii。xlvii中的酯基可以用合适的还原剂(如LAH或DIBAL)在合适的溶剂(如二乙醚或THF)中处理(方法AA)以提供醇,随后用合适的保护基团(PG)例如甲苯磺酸酯基(Ts)进行咪唑保护。可以将合适的试剂,如TsCl和碱,例如 K_2CO_3 在合适的溶剂(例如THF/水)中(方法AE)用于提供式xlvii (PG=保护基团)化合物。然后通过以下将醇xlvii转化成胺xlviii:在Mitsunobu条件下,使用例如邻苯二甲酰亚胺、三苯基膦、DEAD,在合适的溶剂(例如THF)中(方法AB)然后例如在高温下使用肼的乙醇溶液将邻苯二甲酰亚胺和甲苯磺酸酯基团二者脱保护(方法AC)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺xlviii与例如来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺xlix。

[0594] 方案17:用于制备式lii化合物的一般方法



[0595]



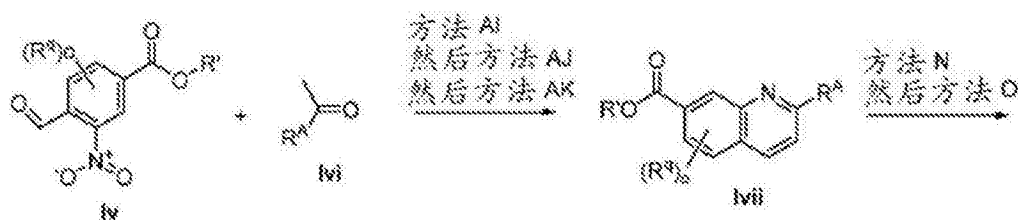
[0596] 方案17示出用于合成式lii化合物的一般方法。可以在标准条件下例如溴的乙酸溶液在加热下(方法AF)将甲基取代的杂芳族化合物I卤化。然后将形成的烷基卤II在合适的碱(如氢氧化钠水溶液)的存在下用醇处理(方法AG)。反应可以在室温或高温下用任选的共溶剂(如二噁烷或THF)进行以提供式lii的醚。

[0597] 方案18:用于制备式liv化合物的一般方法

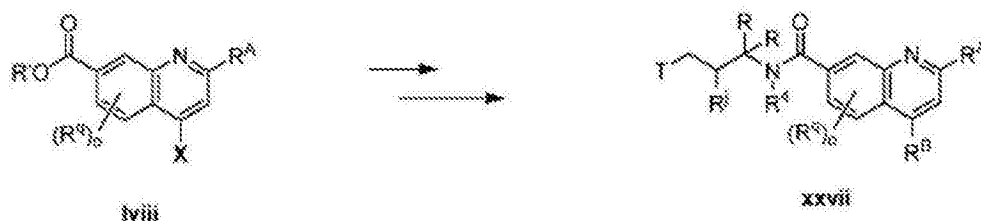


[0599] 方案18示出用于合成式liv化合物的一般方法。可以将烷基取代的杂芳族化合物liii用合适的氟化剂如N-氟-N'-氯甲基-三乙烯二胺-双(四氟硼酸盐) (F-TEDA-BF₄) (Selectfluor) 在合适的溶剂(例如MeCN)中处理以得到式liv化合物(方法AH)

[0600] 方案19:用于制备式xxvii化合物的一般方法

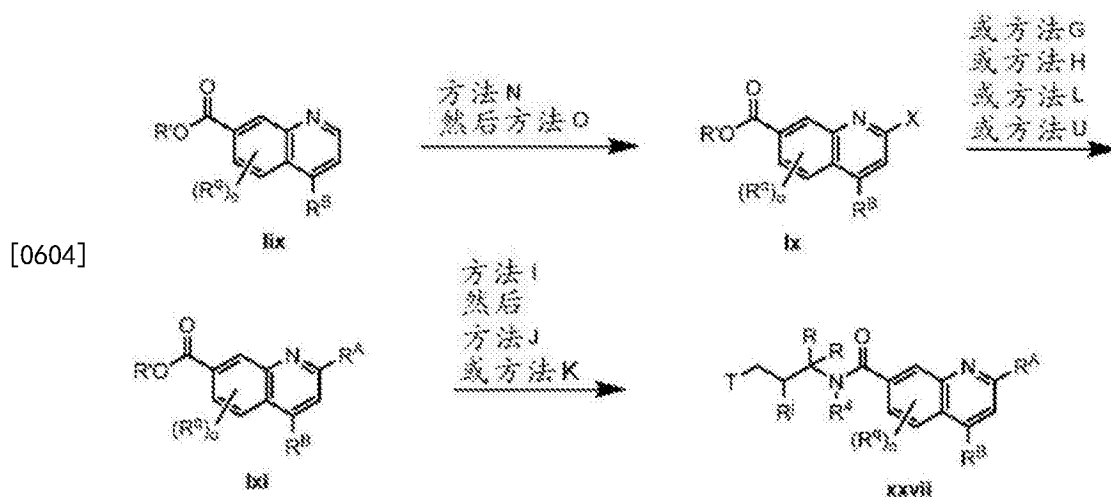


[0601]



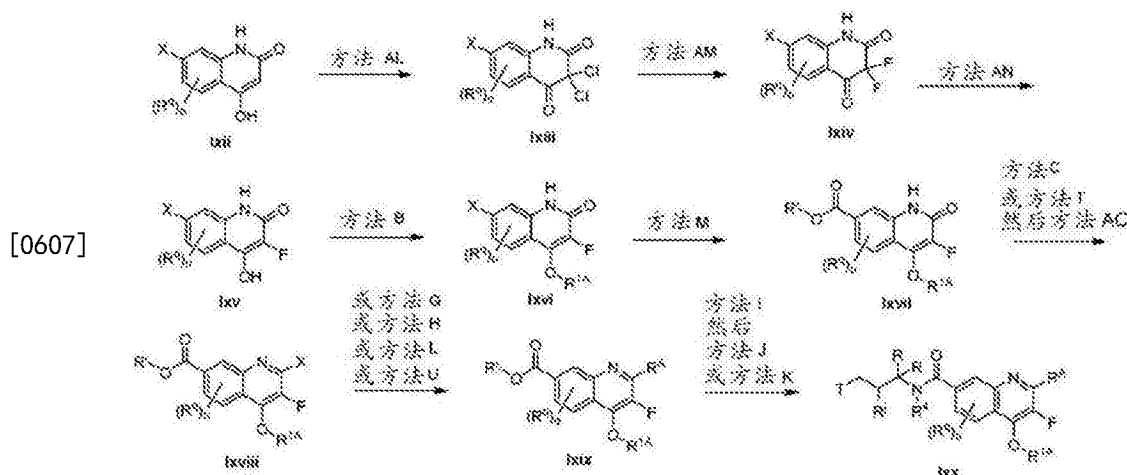
[0602] 方案19示出用于合成式xxvii化合物的一般方法。任选取代的确基苯甲酸甲酰基酯lv(R'是C₁₋₆脂族)可以使用一般条件(如HCl水溶液中的铁粉)在高温下还原成中间体氨基苯甲酸甲酰基酯(方法AI),然后用与过量合适的碱(例如氢氧化钾)预混合的芳基甲酮lvi处理(方法AJ)以得到羧酸中间体,其随后可以使用一般条件(如草酰氯、DMF、THF和醇(如甲醇))酯化为酯lvii(方法AK)。然后可以使用两步程序将酯类lvii卤化:从使用合适的试剂(如在DCM中的mCPBA)的N-氧化开始(方法N),随后用合适的卤化剂(如合适的溶剂(如DMF/DCM混合物)中的草酰氯)处理(方法O)。然后可以使用上述顺序,例如使用方法G、H、L、U引入RB将所得化合物lviii转化成化合物xxvii,并且依次使用方法I、J或K将酯官能团转化为酰胺。

[0603] 方案20:制备式xxvii化合物的一般方法



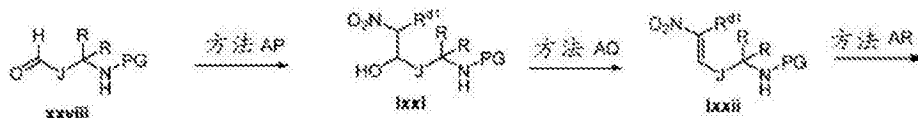
[0605] 方案20示出用于合成式xxvii化合物的一般方法。可以使用两步程序将任选取代的酯类lix (R' 是 C_{1-6} 脂族) 卤化成lx: 从使用合适的试剂 (如在DCM中的mCPBA) 的N-氧化开始 (方法N), 随后用合适的卤化剂 (如合适的溶剂 (如DMF/DCM混合物) 中的草酰氯) 处理 (方法O)。然后可以使用上述顺序-方法G、H、L、U引入 R^A 基团将所得化合物lx转化成化合物lxi, 然后使用方法I且接着J或K将酯官能团转化为酰胺xxvii。

[0606] 方案21: 用于制备式lxx化合物的一般方法

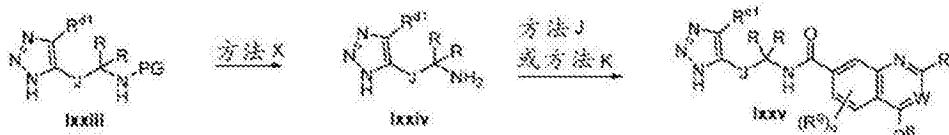


[0608] 方案21示出用于合成制备式lxx化合物的一般方法。化合物lxii (合成由Reddy等: Int. J. Pharm. 2012, 4 (2), 4162-4167报道) 可以用合适的卤化剂 (如 SOCl_2) 在合适的溶剂 (如二噁烷) 中在高温下处理 (方法AL) 以得到二氯喹啉二酮lxiii。可以通过用合适的氟化剂 (例如KF) 与适当的络合剂 (如18-冠-6的MeCN溶液) 在高温下处理将化合物lxiii转化成lxiv (方法AM)。然后可以使用适当的方法 (例如在乙酸中的锌) 在高温下将化合物lxiv转化为单氟羟基喹啉酮lxv (方法AN)。然后通过用烷基卤 (如乙基碘) 和合适的碱 (如 K_2CO_3) 在适当的溶剂 (如DMF) 中在高温下处理将化合物lxv转化成醚类lxvi (方法B)。lxvi中的卤化物转化成酯lxvii (R' 是 C_{1-6} 脂族) 可如方案9方法M所述实现。向式lxviii化合物引入卤化物可以通过以下实现: 如方案3方法C所述使用lxvii的直接卤化, 或使用两步程序, 根据方案10所述的方法T以三氟甲磺酸酯形成开始, 然后与卤化试剂 (例如无水HCl) 在合适的溶剂 (例如EtOAc) 中交换 (方法AO)。然后可以使用上述顺序-方法G、H、L、U引入 R^A 基团, 然后依次使用方法I和J或K将酯官能团转化为酰胺lxx来将所得化合物lxviii转化成化合物lxx。

[0609] 方案22:用于制备式lxxv化合物的一般方法

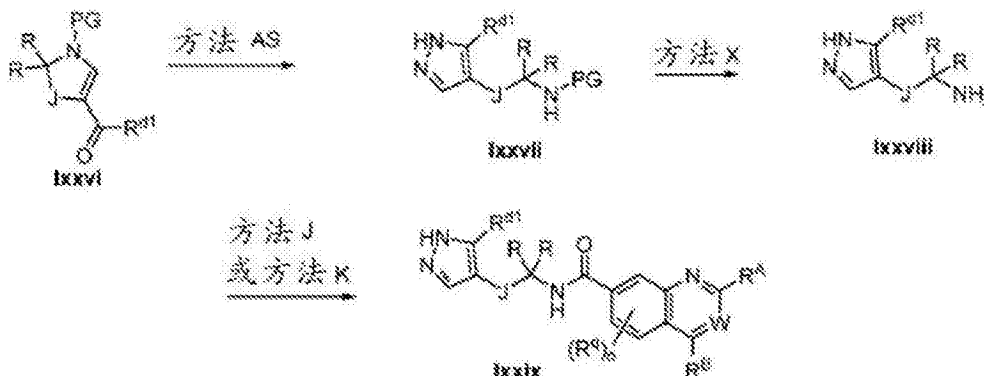


[0610]



[0611] 方案22示出用于合成式lxxv化合物的一般方法。使用硝基烷烃(例如硝基乙烷)和合适的碱(如TEA)处理可以将化合物xxviii中的醛基转化为任选取代的硝基醇lxxi(方法AP)。硝基烯烃lxxii的消除可以例如通过用甲磺酰氯和合适的碱(如DCM中的TEA)处理来实现(方法AQ)。然后可以使用DMSO中的叠氮化钠处理将硝基烯烃lxxii转化成三唑lxxiii(方法AR)。可以使用上述方法来实现保护基团(PG)的除去,例如使用肼的乙醇溶液在高温下除去邻苯二甲酰亚胺基团(方法AC),或使用TFA/DCM或HCl/二噁烷除去Boc基团(方法X)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺lxxiv与来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺lxxv。

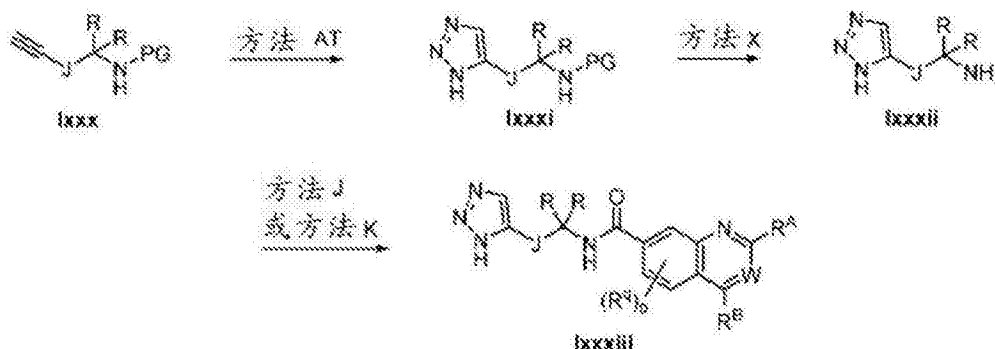
[0612] 方案23:用于制备式lxxix化合物的一般方法



[0613]

[0614] 方案23示出用于合成式lxxix化合物的一般方法。使用肼在合适的溶剂(如丁醇)中在高温下处理可以将化合物lxxvi转化成受保护的吡唑lxxvii(方法AS)。可以使用上述方法实现保护基团(PG)的除去,例如使用TFA/DCM或HCl/二噁烷除去Boc基团(方法X)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺lxxviii与来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺lxxix。

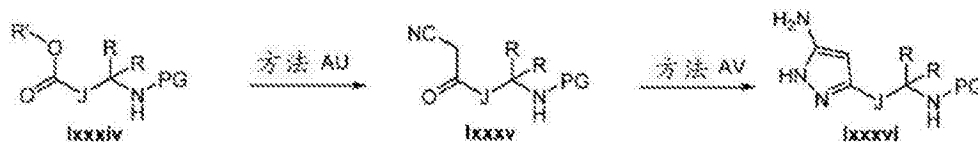
[0615] 方案24:用于制备式lxxxiii化合物的一般方法



[0616]

[0617] 方案24示出用于合成式lxxxiii化合物的一般方法。炔烃lxxx至三唑lxxxii的转化可以例如通过以下来实现：用叠氮化钠处理乙酸中的甲醛水溶液，然后加入炔烃lxxx和抗坏血酸钠/硫酸铜催化剂(方法AT)。可以使用上述方法实现保护基团(PG)的除去，例如使用TFA/DCM或HCl/二噁烷除去Boc基团(方法X)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺lxxxii与来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺lxxxiii。

[0618] 方案25：用于制备式lxxxviii化合物的一般方法



[0619]

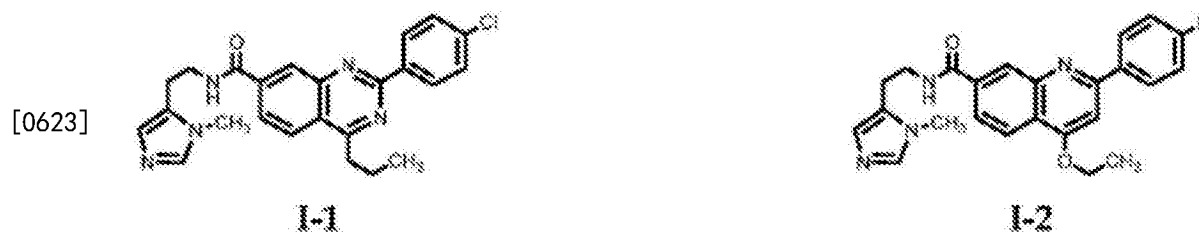


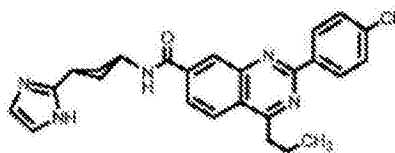
[0620] 方案25示出用于合成式lxxxviii化合物的一般方法。酯lxxxiv (R'是C₁₋₆脂族)至α-氰基酮lxxxv的转化可以通过用去质子化的乙腈(例如通过用n-BuLi的THF溶液在低温下处理乙腈获得)处理来实现(方法AU)。使用肼在合适的溶剂(如EtOH)中处理可以将化合物lxxxv转化成氨基吡唑lxxxvi(方法AV)。可以使用上述方法实现保护基团(PG)的除去，例如使用TFA/DCM或HCl/二噁烷除去Boc基团(方法X)。然后可以使用上述方法J或K将所得胺lxxxvii与来自方案1-7;19-21中任一方案的酯或酸偶合以形成酰胺lxxxviii。

实施例

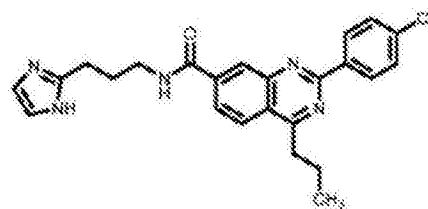
[0621] 下表1描述了由式I化合物表示的某些化合物。

[0622] 表1

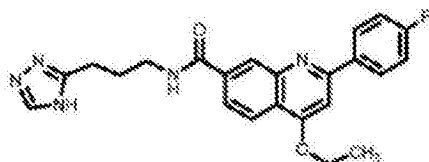




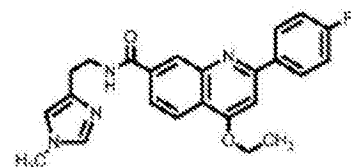
I-3



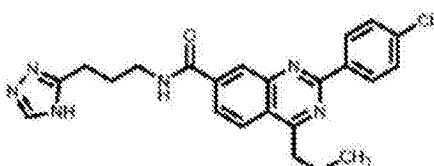
I-4



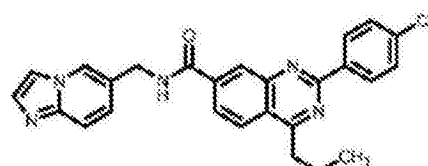
I-5



I-6

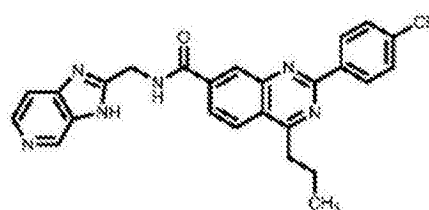


I-7

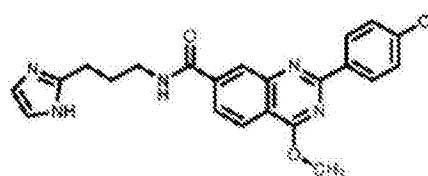


I-8

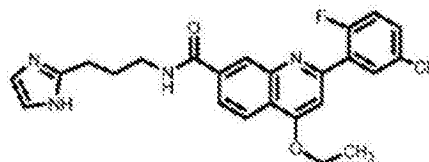
[0624]



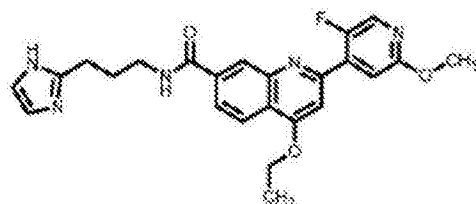
I-9



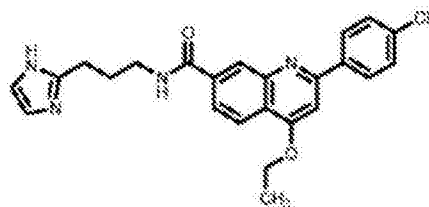
I-10



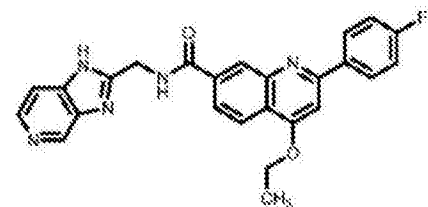
I-11



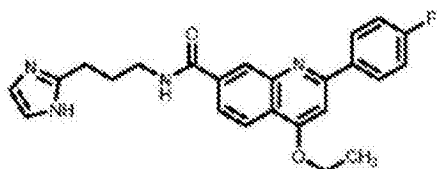
I-12



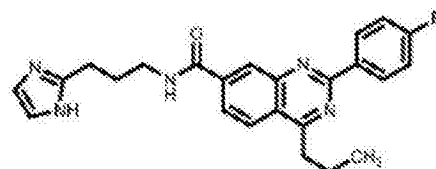
I-13



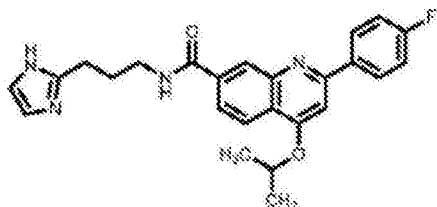
I-14



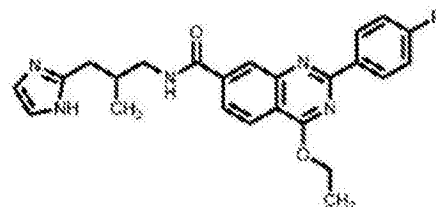
I-15



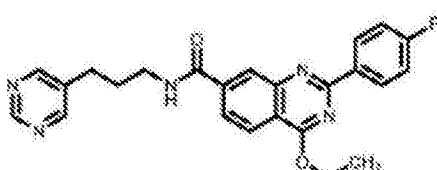
I-16



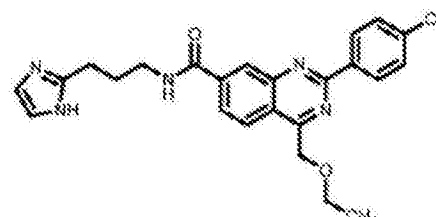
I-17



I-18

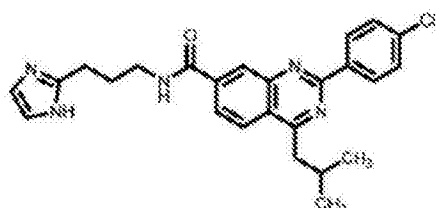


I-19

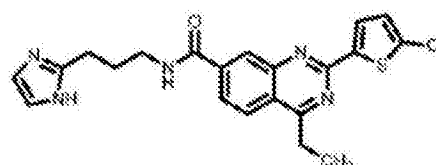


I-20

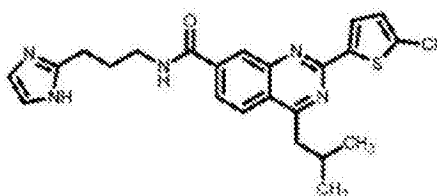
[0625]



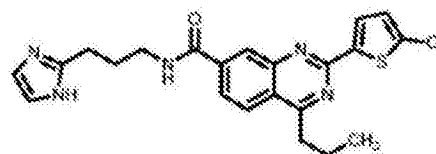
I-21



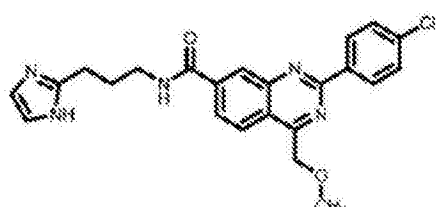
I-22



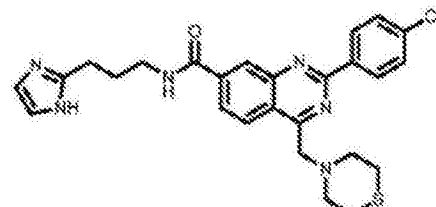
I-23



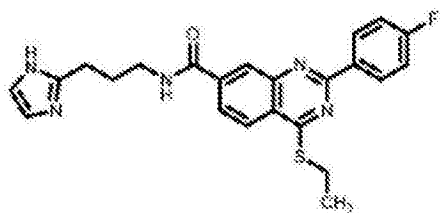
I-24



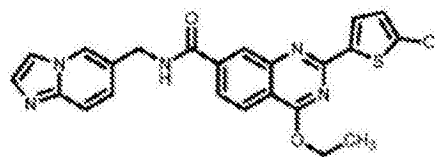
I-25



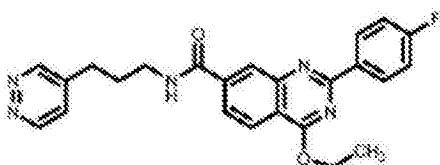
I-26



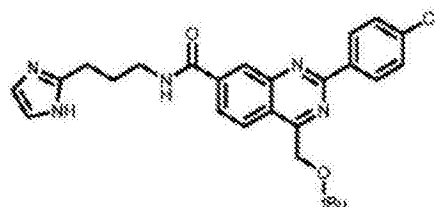
I-27



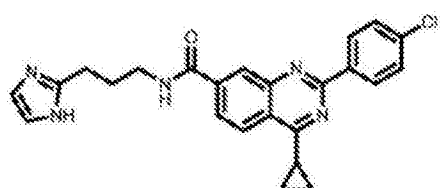
I-28



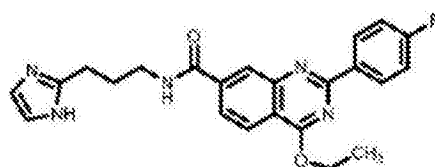
I-29



I-30

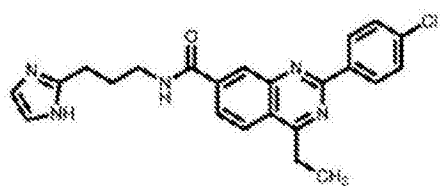


I-31

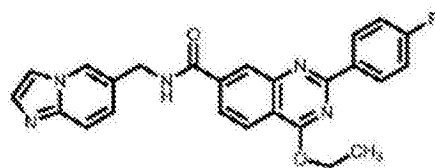


I-32

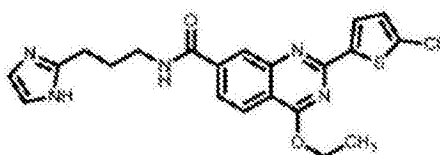
[0626]



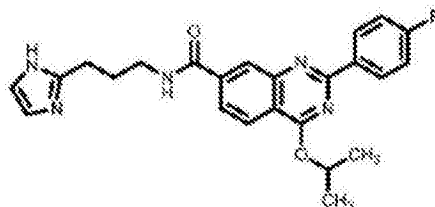
I-33



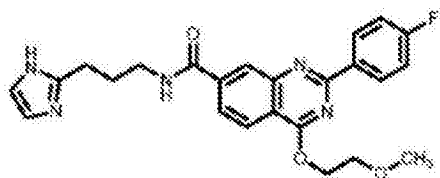
I-34



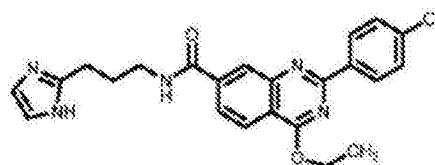
I-35



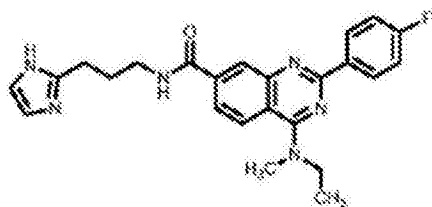
I-36



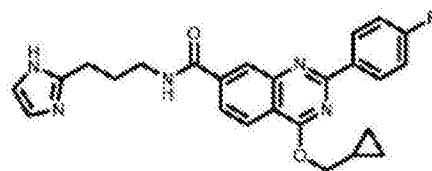
I-37



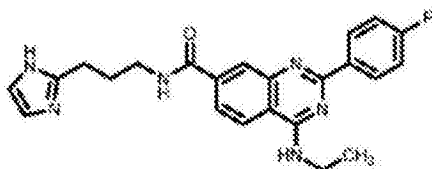
I-38



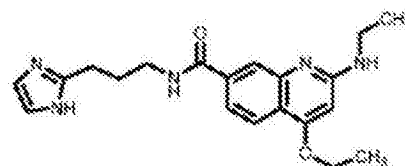
I-39



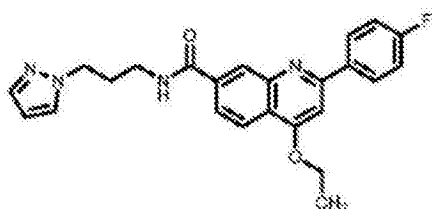
I-40



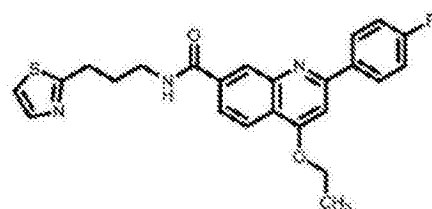
I-41



I-42

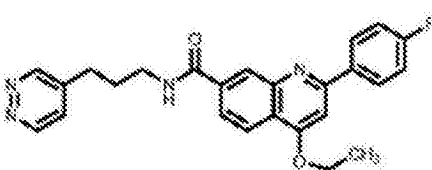


I-43

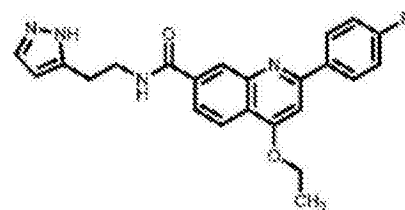


I-44

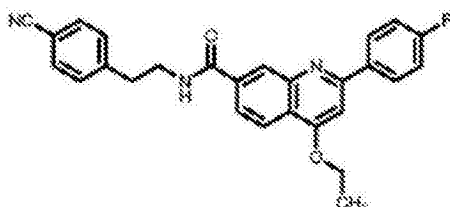
[0627]



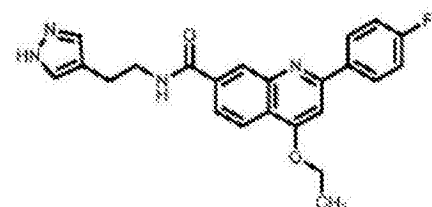
I-45



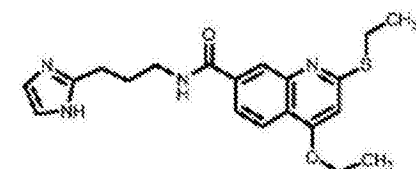
I-46



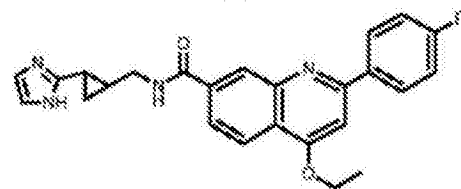
I-47



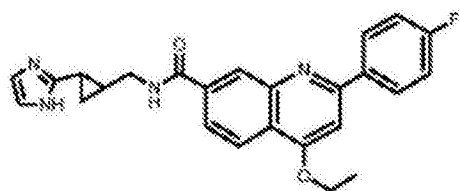
I-48



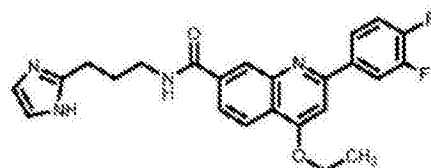
I-49



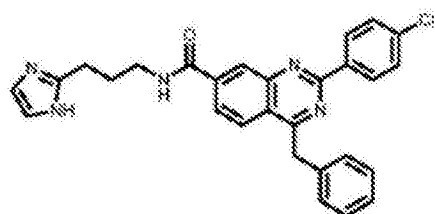
反式环丙基(第一洗脱对映异构体, Chiralpak ID峰1)
I-50



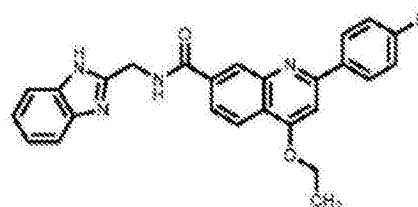
反式环丙基(第二洗脱对映异构体, Chiralpak ID峰2)
I-51



I-52

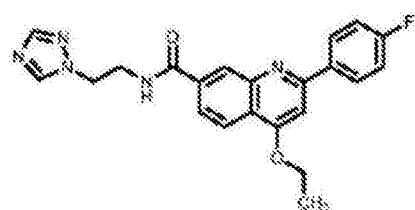


I-53

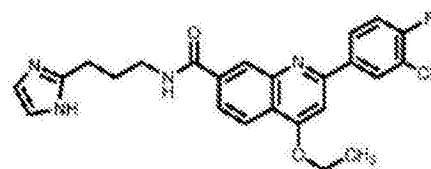


I-54

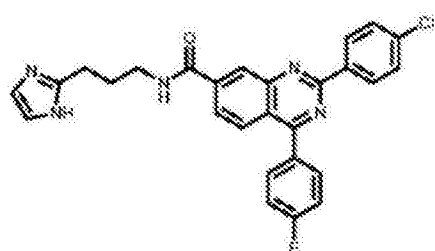
[0628]



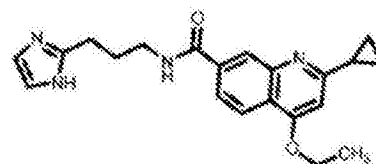
I-55



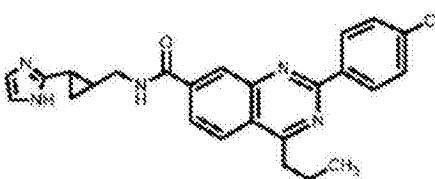
I-56



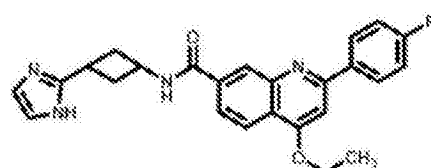
I-57



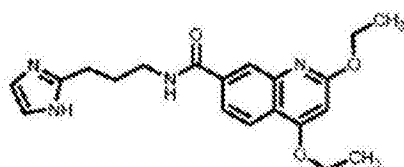
I-58



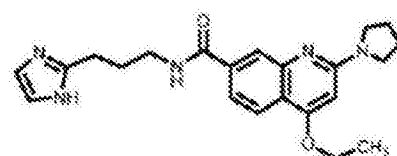
反式环丙基(外消旋)
I-59



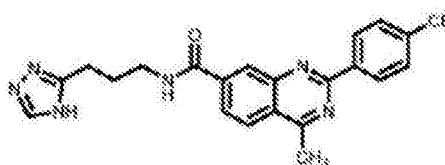
顺式环丁基
I-60



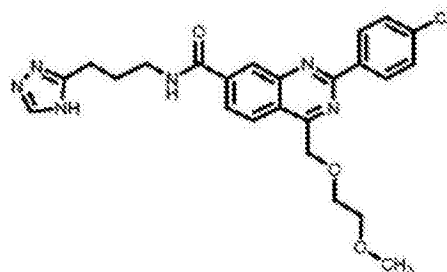
I-61



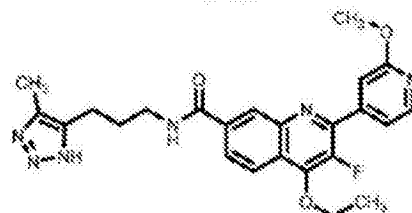
I-62



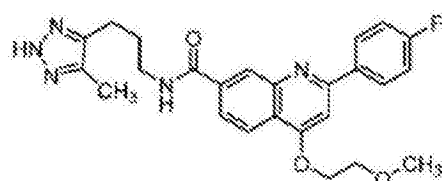
I-63



I-64

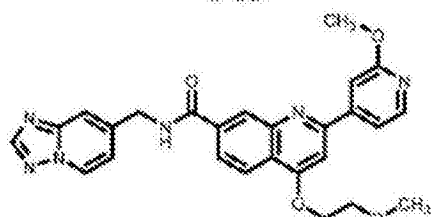


I-65

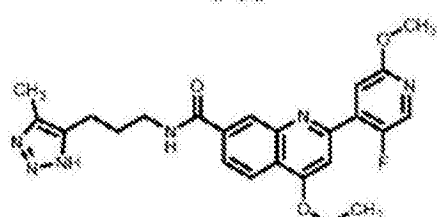


I-66

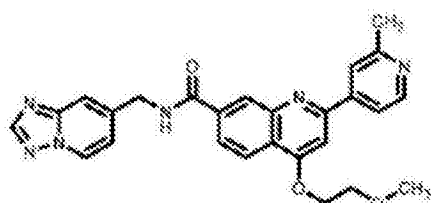
[0629]



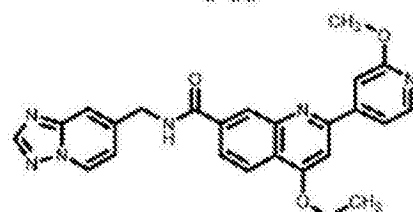
I-67



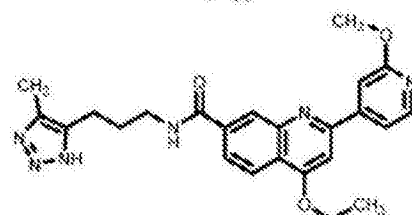
I-68



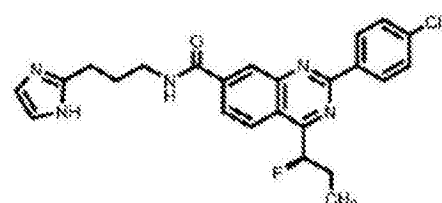
I-69



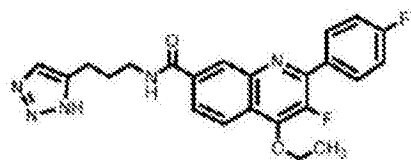
I-70



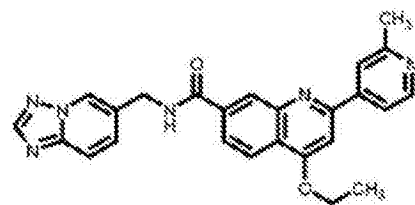
I-71



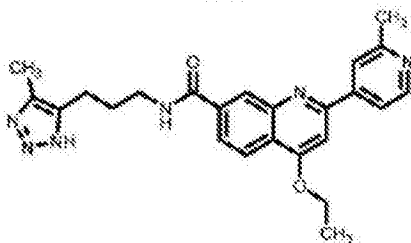
I-72



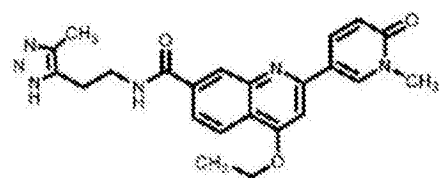
I-73



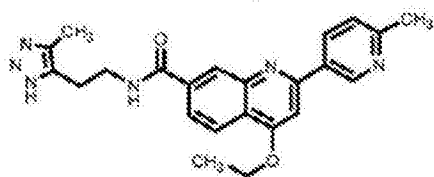
I-74



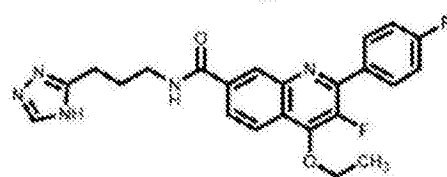
I-75



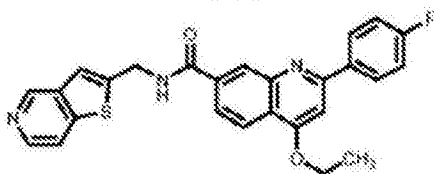
I-76



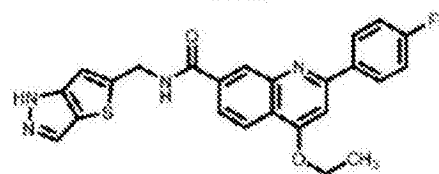
I-77



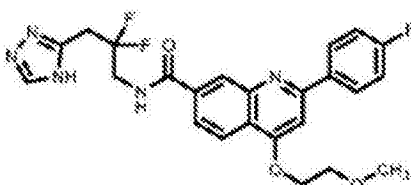
I-78



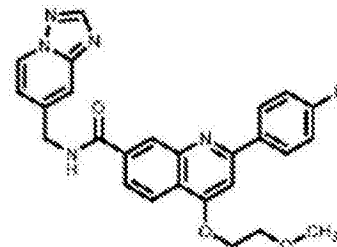
I-79



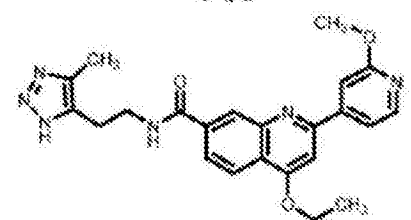
I-80



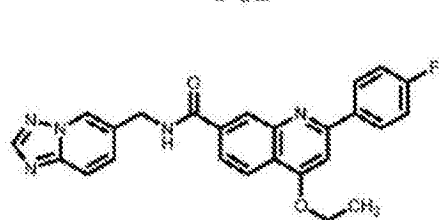
I-81



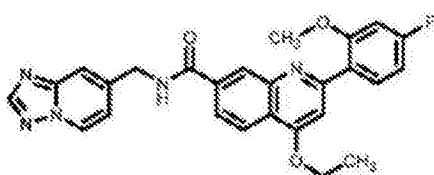
I-82



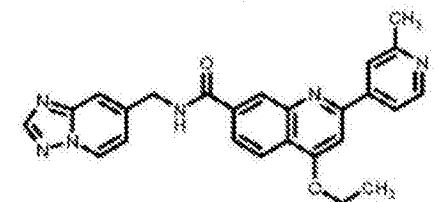
I-83



I-84

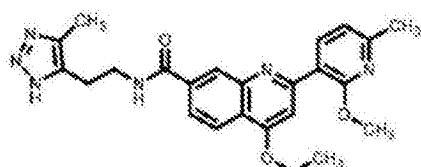


I-85

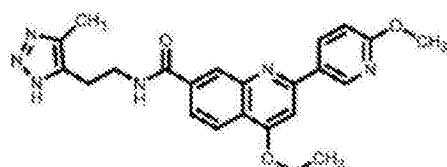


I-86

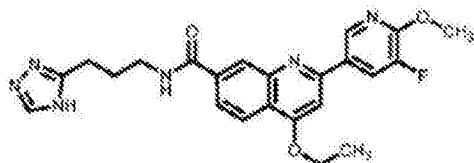
[0630]



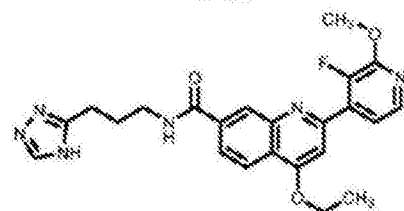
I-87



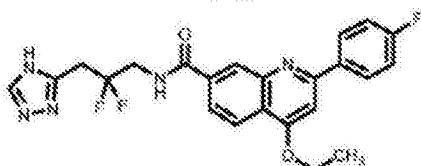
I-88



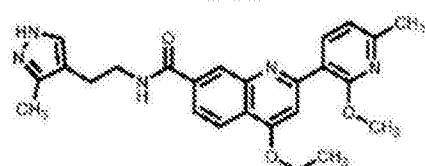
I-89



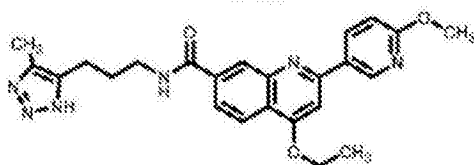
I-90



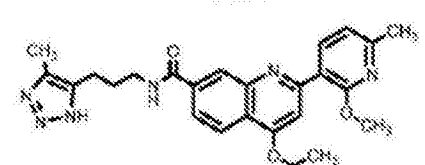
I-91



I-92

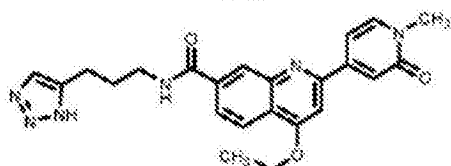


I-93

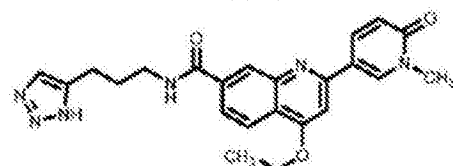


I-94

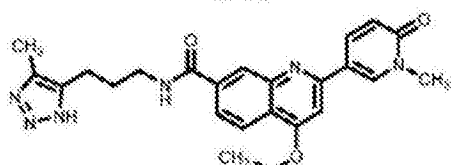
[0631]



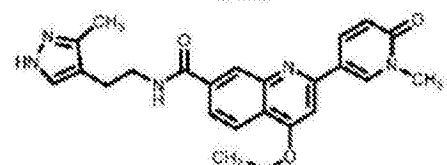
I-95



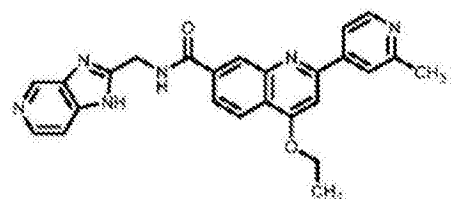
I-96



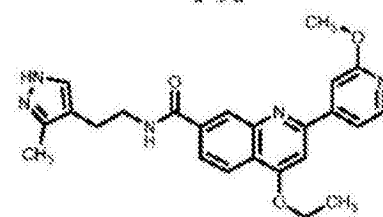
I-97



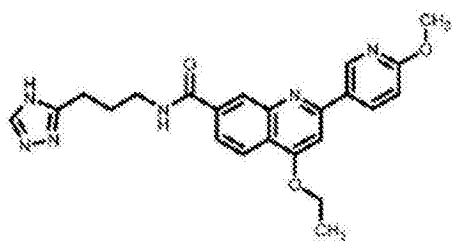
I-98



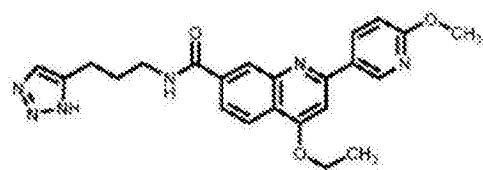
I-99



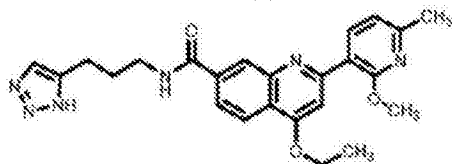
I-100



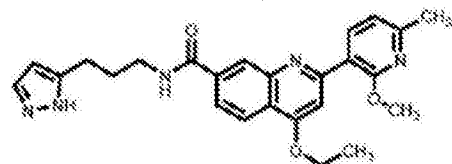
I-101



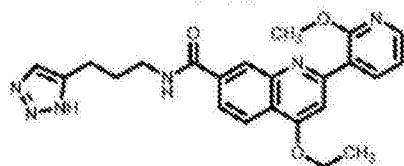
I-102



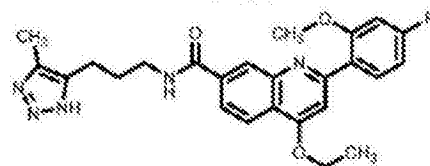
I-103



I-104

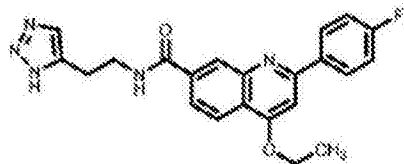


I-105

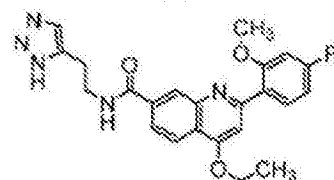


I-106

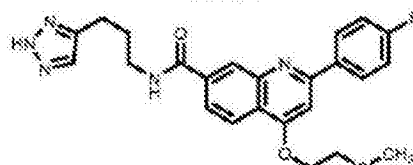
[0632]



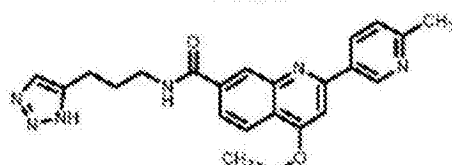
I-107



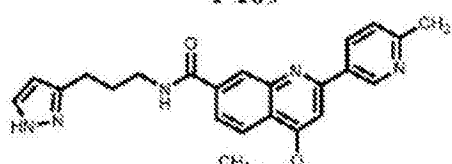
I-108



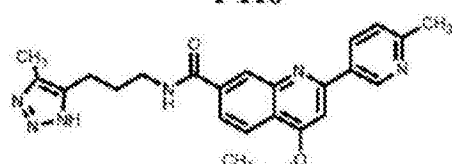
I-109



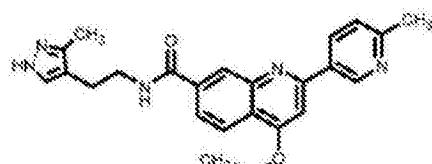
I-110



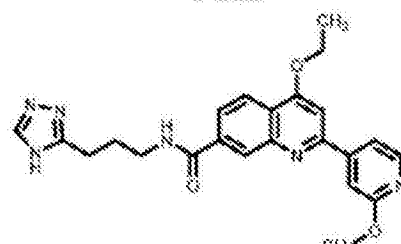
I-111



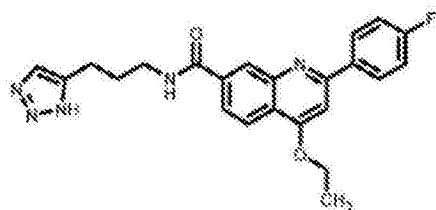
I-112



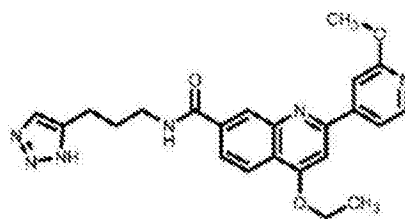
I-113



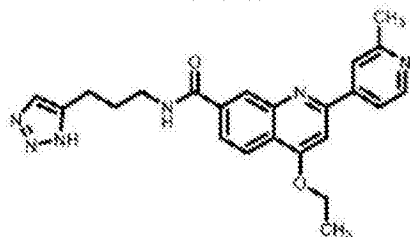
I-114



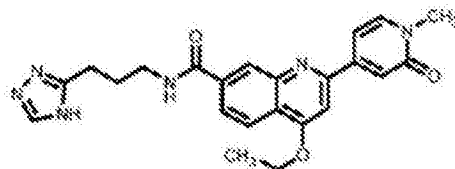
I-115



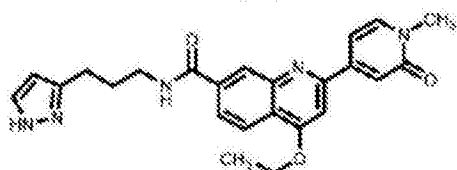
I-116



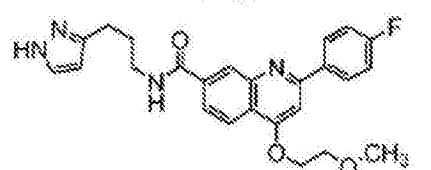
I-117



I-118

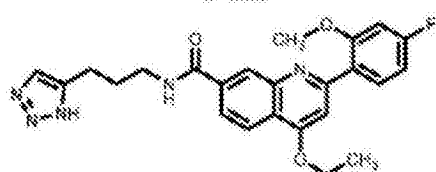


I-119

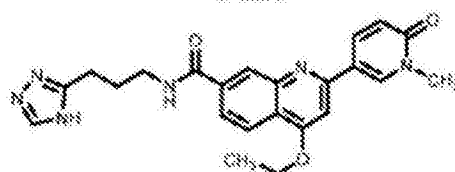


I-120

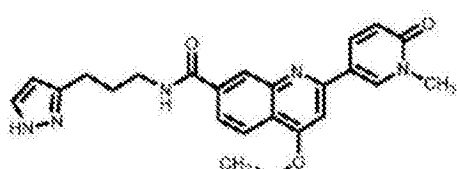
[0633]



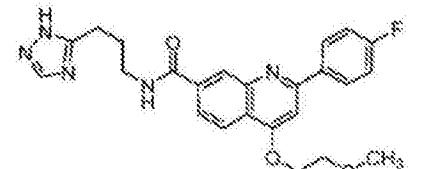
I-121



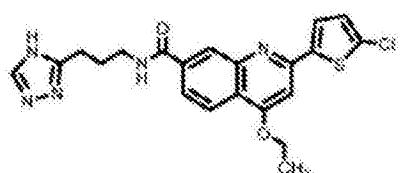
I-122



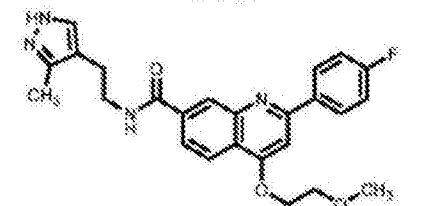
I-123



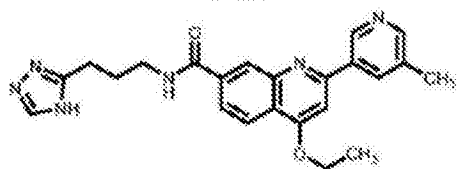
I-124



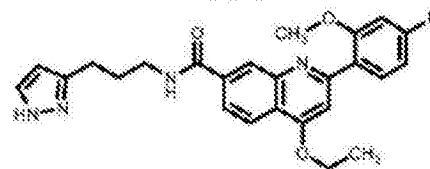
I-125



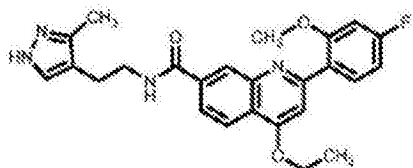
I-126



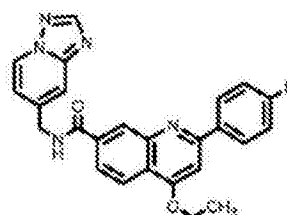
I-127



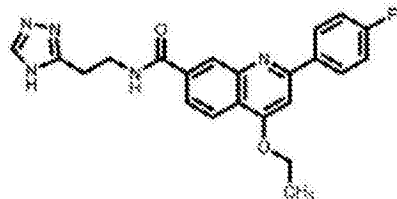
I-128



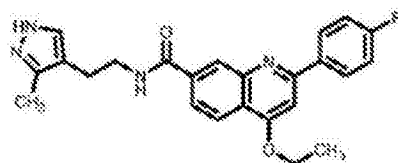
I-129



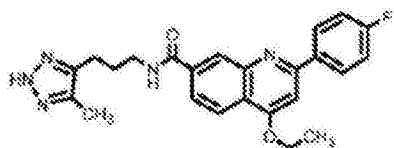
I-130



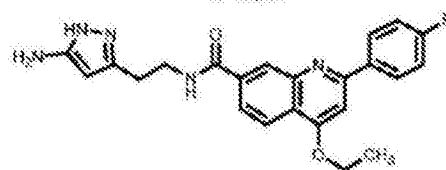
I-131



I-132

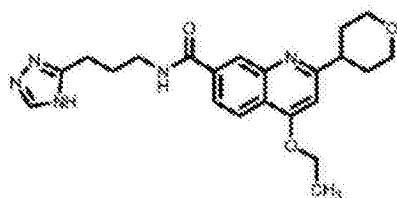


I-133

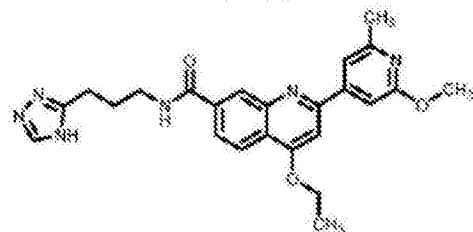


I-134

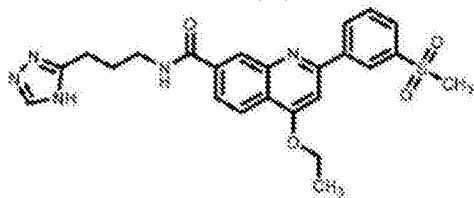
[0634]



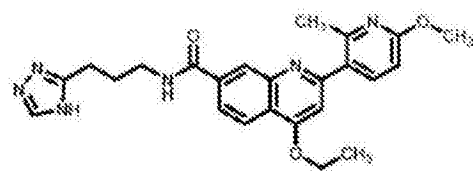
I-135



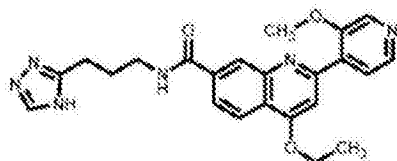
I-136



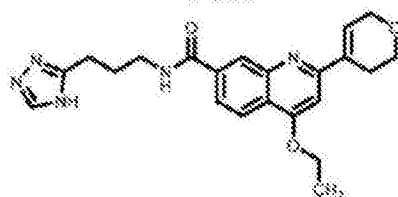
I-137



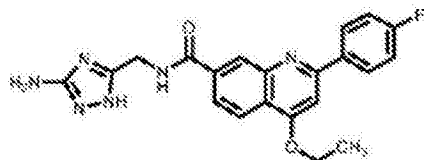
I-138



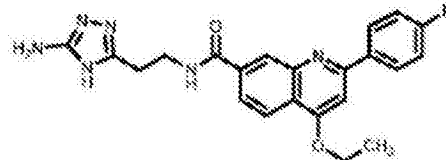
I-139



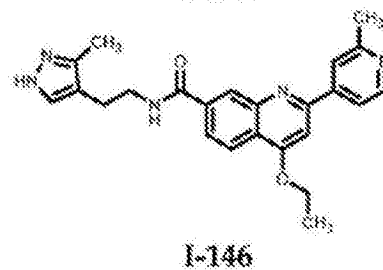
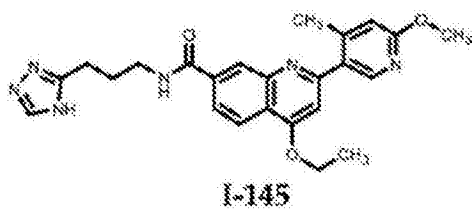
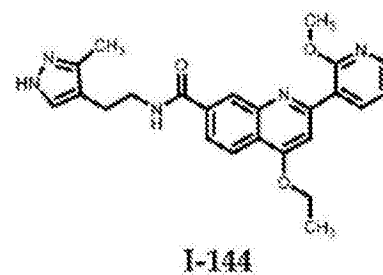
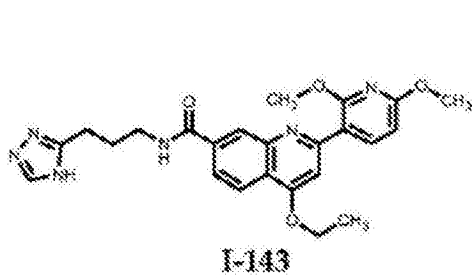
I-140



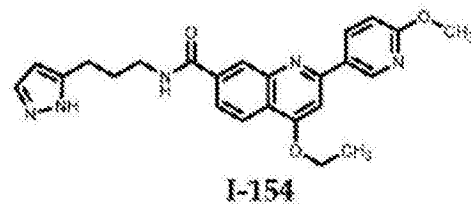
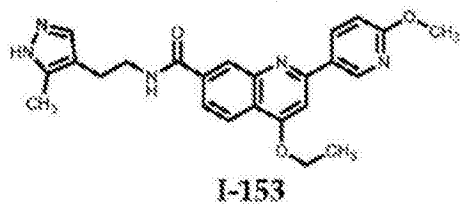
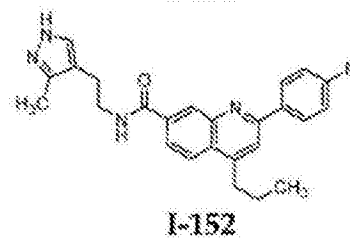
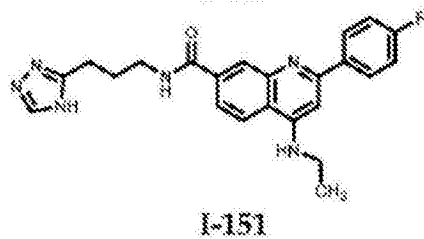
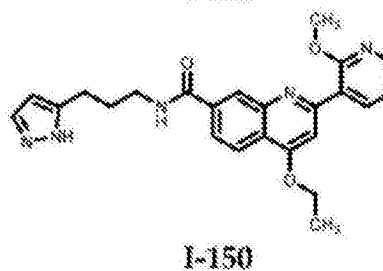
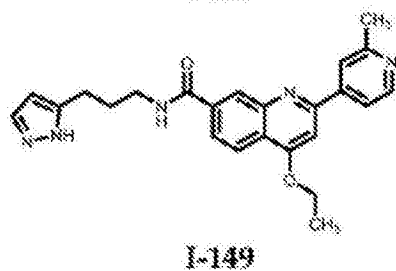
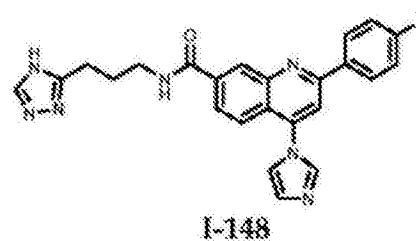
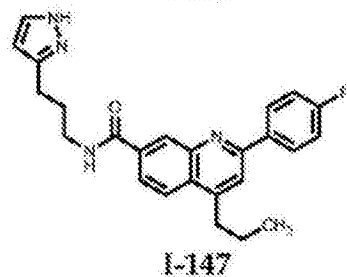
I-141

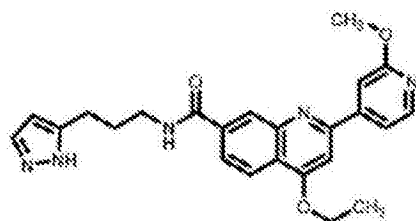


I-142

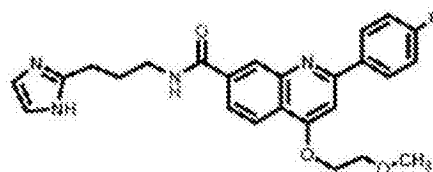


[0635]

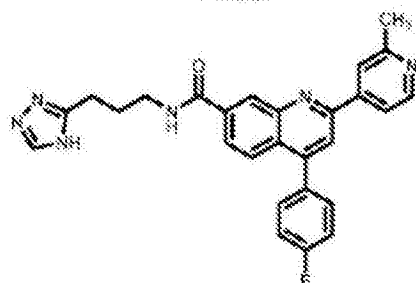




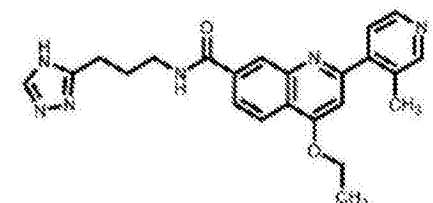
I-155



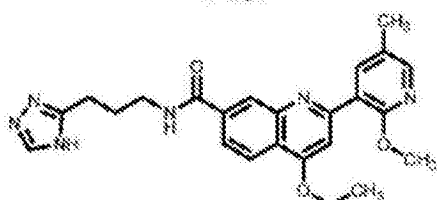
I-156



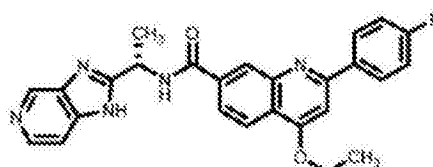
I-157



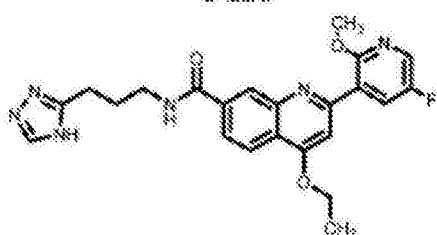
I-158



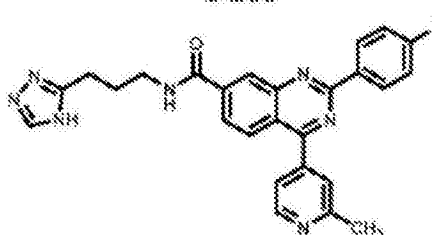
I-159



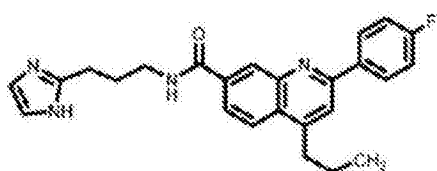
I-160



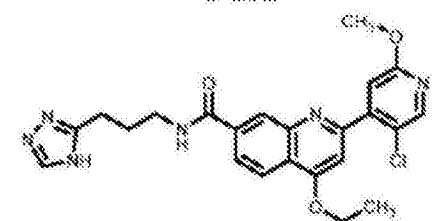
I-161



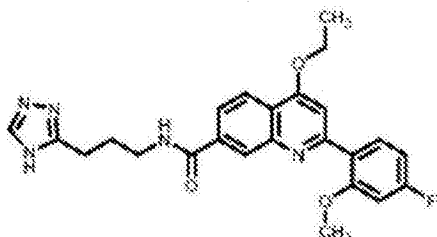
I-162



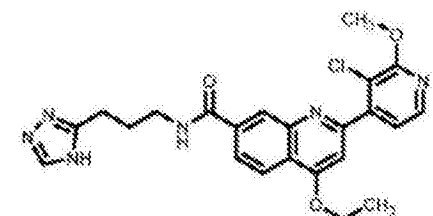
I-163



I-164

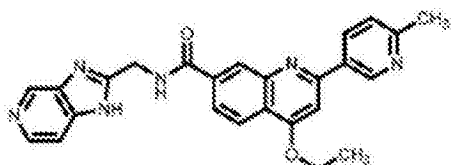


I-165

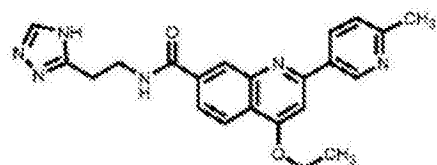


I-166

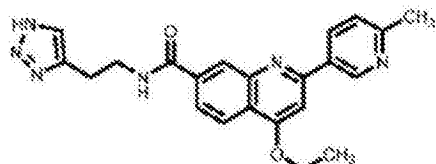
[0636]



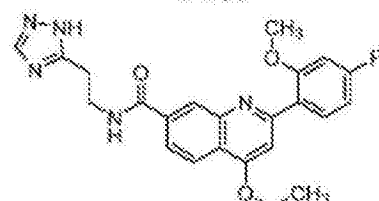
I-167



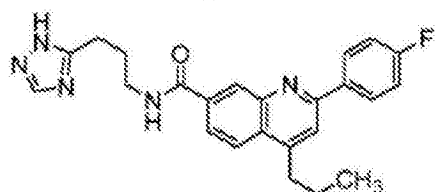
I-168



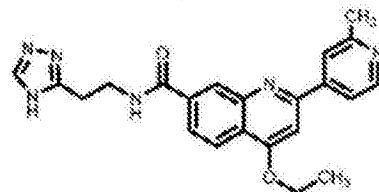
I-169



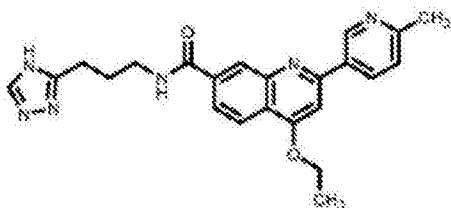
I-170



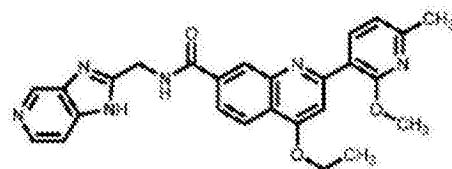
I-171



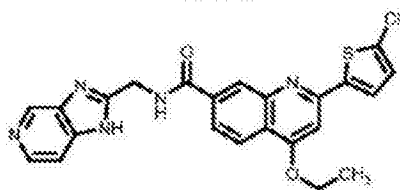
I-172



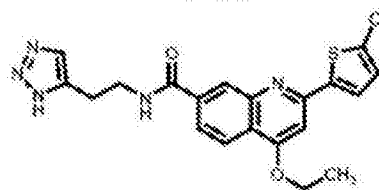
I-173



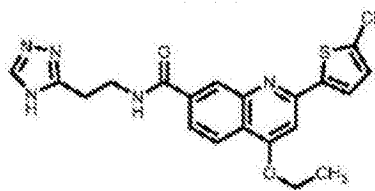
I-174



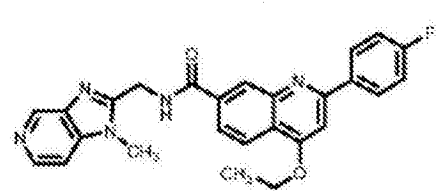
I-175



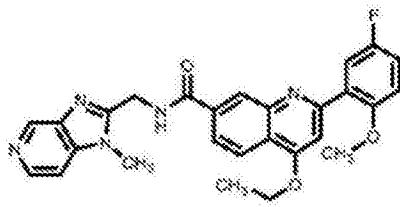
I-176



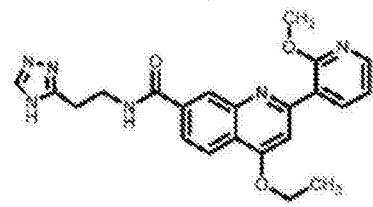
I-177



I-178

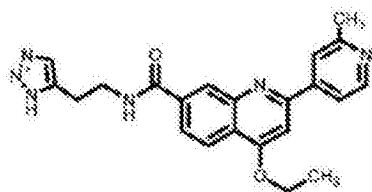


I-179

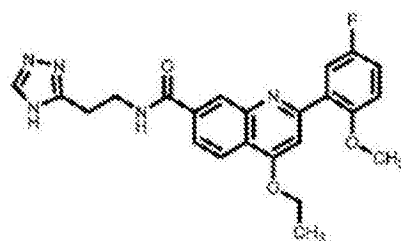


I-180

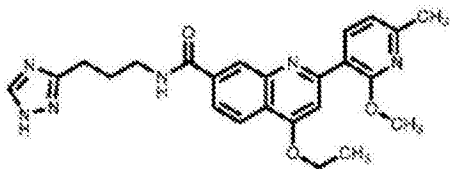
[0637]



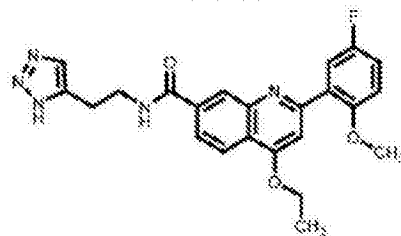
I-181



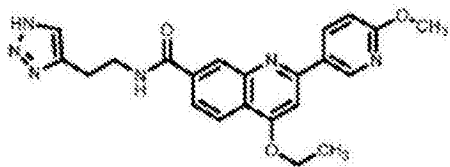
I-182



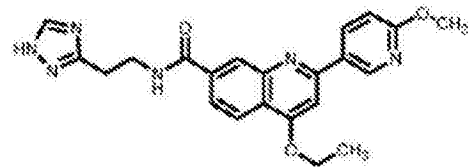
I-183



I-184

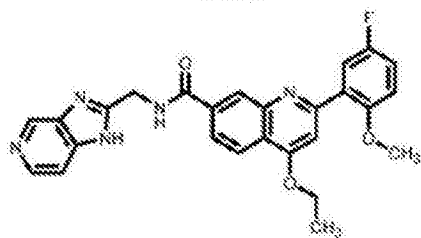


I-185

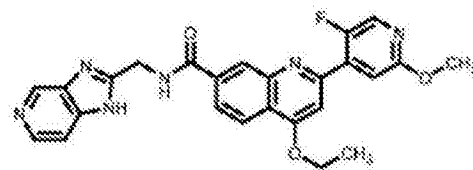


I-186

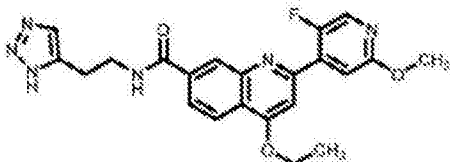
[0638]



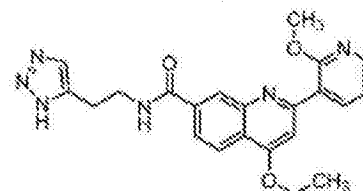
I-187



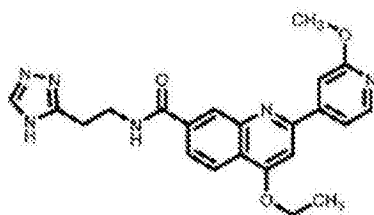
I-188



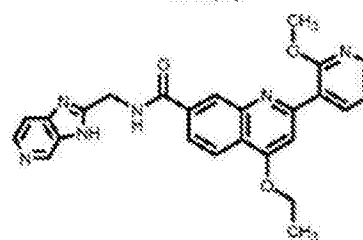
I-189



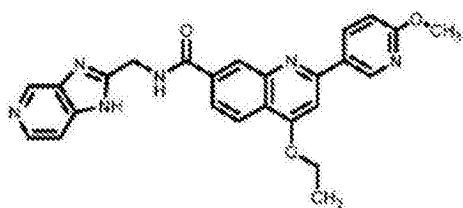
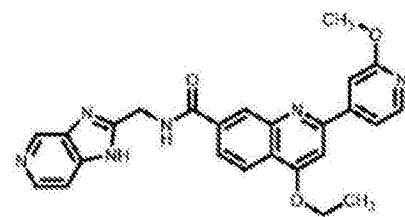
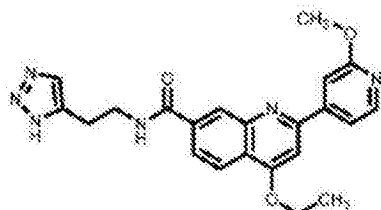
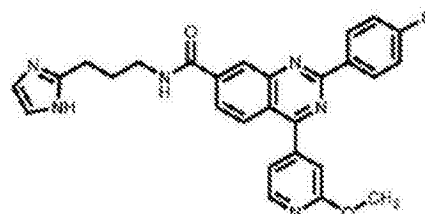
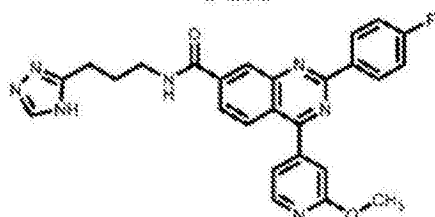
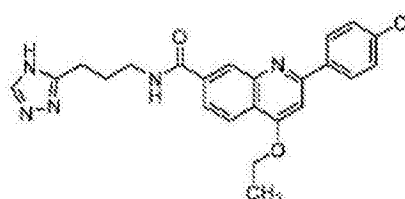
I-190



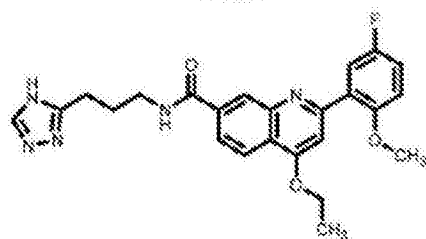
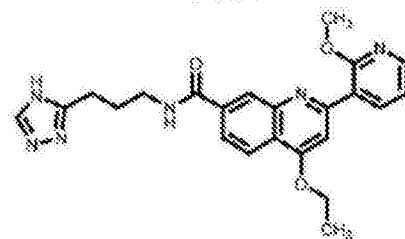
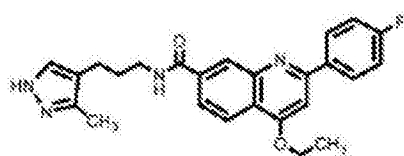
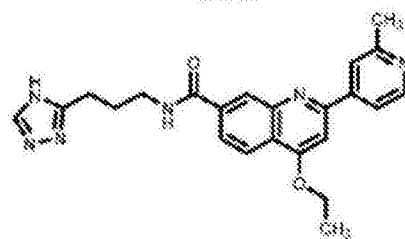
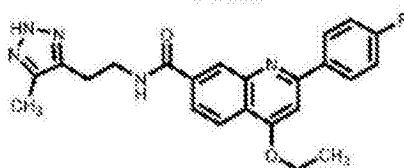
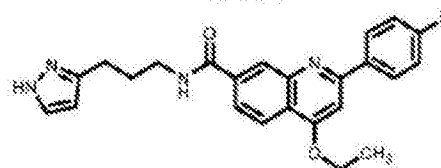
I-191

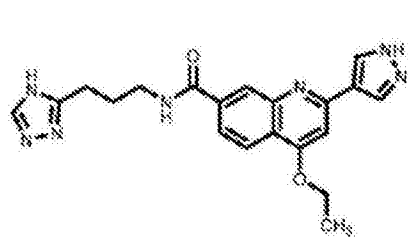


I-192

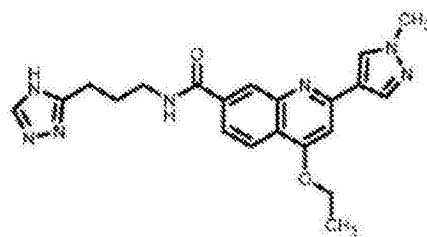
**I-193****I-194****I-195****I-196****I-197****I-198**

[0639]

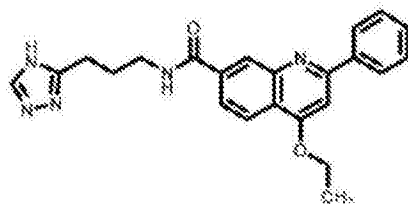
**I-199****I-200****I-201****I-202****I-203****I-204**



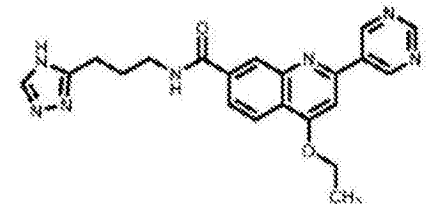
I-205



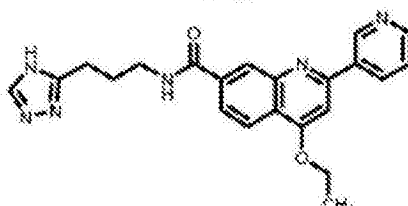
I-206



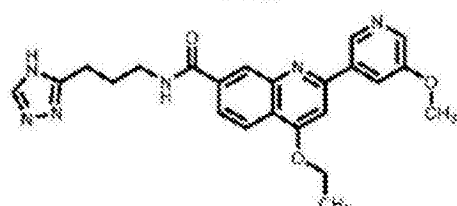
I-207



I-208

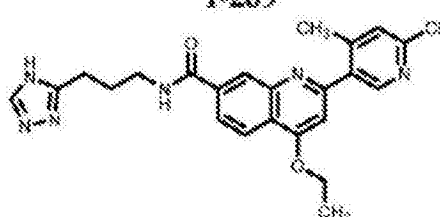


I-209

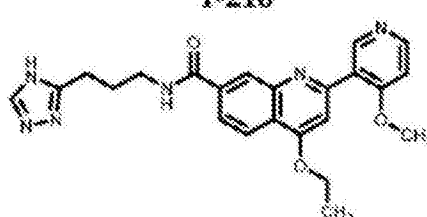


I-210

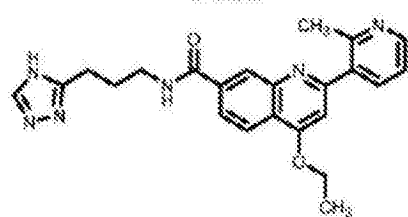
[0640]



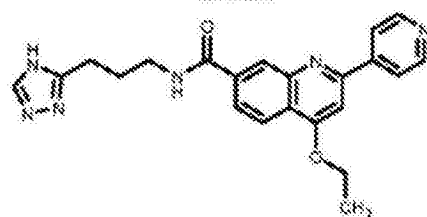
I-211



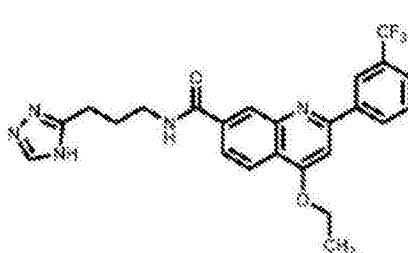
I-212



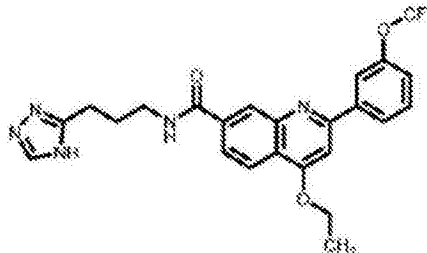
I-213



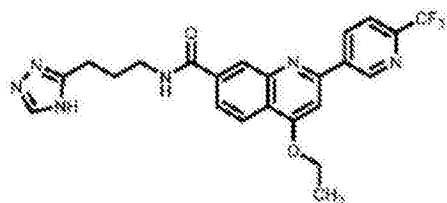
I-214



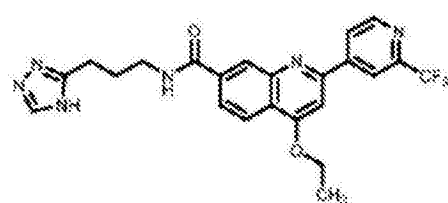
I-215



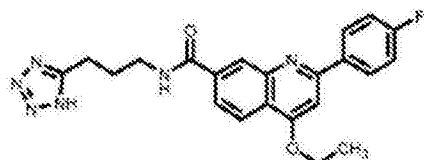
I-216



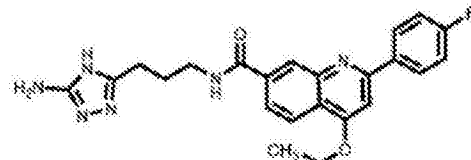
I-217



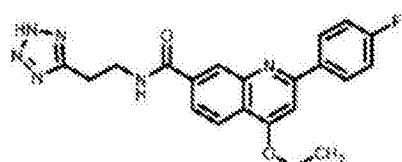
I-218



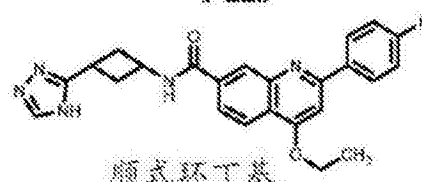
I-219



I-220

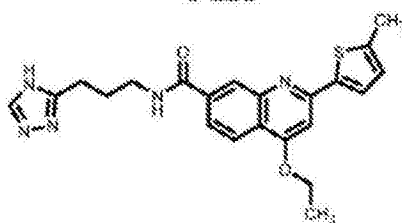


I-221

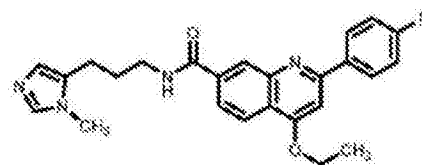


顺式环丁基

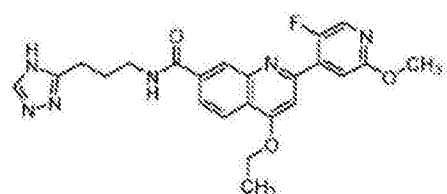
I-222



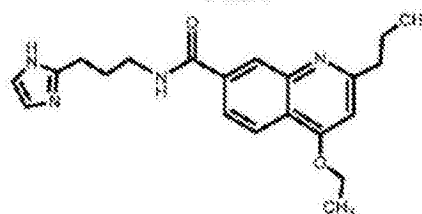
I-223



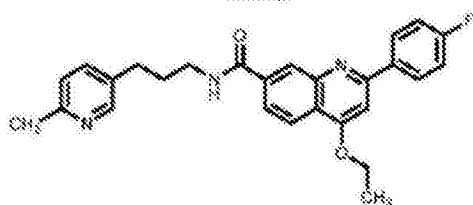
I-224



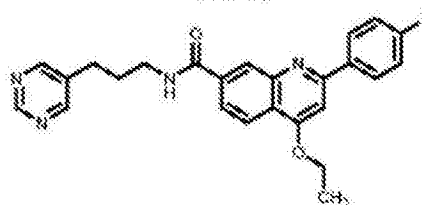
I-225



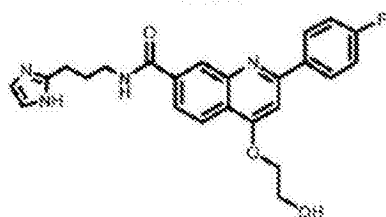
I-226



I-227



I-228



I-229

[0641]

[0642]

索引	IUPAC 名称
----	----------

[0643]

索引	IUPAC 名称
I-1	2-(4-氯苯基)-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺
I-2	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-3	2-(4-氯苯基)-N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺
I-4	2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺
I-5	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-6	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-7	2-(4-氯苯基)-4-丙基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-8	2-(4-氯苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺
I-9	2-(4-氯苯基)-N-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺
I-10	2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-甲氧基喹唑啉-7-甲酰胺
I-11	2-(5-氯-2-氟苯基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-12	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-13	2-(4-氯苯基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

[0644]

索引	IUPAC 名称
I-14	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-15	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-16	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基喹啉-7-甲酰胺
I-17	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-异丙氧基喹啉-7-甲酰胺
I-18	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-19	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(嘧啶-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-20	2-(4-氯苯基)-4-(乙氧基甲基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-21	2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-异丁基喹啉-7-甲酰胺
I-22	2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-23	2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-异丁基喹啉-7-甲酰胺
I-24	2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基喹啉-7-甲酰胺
I-25	2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(甲氧基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-26	2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(硫代吗啉-4-基甲基)喹啉-7-甲酰胺

[0645]

索引	IUPAC 名称
I-27	4-(乙基硫烷基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-28	2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)喹唑啉-7-甲酰胺
I-29	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(哒嗪-4-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-30	4-(叔丁氧基甲基)-2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-31	2-(4-氯苯基)-4-环丙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-32	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-33	2-(4-氯苯基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-34	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)喹唑啉-7-甲酰胺
I-35	2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-36	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-异丙氧基喹唑啉-7-甲酰胺
I-37	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-7-甲酰胺
I-38	2-(4-氯苯基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺
I-39	4-[乙基(甲基)氨基]-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

[0646]

索引	IUPAC 名称
I-40	4-(环丙基甲氧基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-41	4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-42	4-乙氧基-2-(乙基氨基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-43	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-吡唑-1-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-44	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1,3-噻唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-45	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(哒嗪-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-46	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吡唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-47	N-[2-(4-氟基苯基)乙基]-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-48	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-49	4-乙氧基-2-(乙基硫烷基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-50	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-{{反式-(1,2)-2-(1H-咪唑-2-基)环丙基}甲基}喹啉-7-甲酰胺 (反式环丙基, 第一洗脱对映异构体, Chiralpak ID 峰 1)
I-51	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-{{反式-(1,2)-2-(1H-咪唑-2-基)环丙基}甲基}喹啉-7-甲酰胺 (反式环丙基, 第二洗脱对映异构体, Chiralpak ID 峰 2)
I-52	2-(3,4-二氟苯基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹

[0647]

索引	IUPAC 名称
	喹啉-7-甲酰胺
I-53	4-苄基-2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-54	N-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-55	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-56	2-(3-氯-4-氟苯基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-57	2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-58	2-环丙基-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-59	2-(4-氯苯基)-N-{[反式-(1,2)-2-(1H-咪唑-2-基)环丙基]甲基}-4-丙基喹啉-7-甲酰胺 (反式环丙基外消旋)
I-60	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]喹啉-7-甲酰胺
I-61	2,4-二乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-62	4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-2-(吡咯烷-1-基)喹啉-7-甲酰胺
I-63	2-(4-氯苯基)-4-甲基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-64	2-(4-氯苯基)-4-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-65	4-乙氧基-3-氟-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4-甲基

[0648]

索引	IUPAC 名称
	-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-66	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-N-[3-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-67	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(6-甲基吡啶-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-68	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-70	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-71	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-72	2-(4-氟苯基)-4-(1-氟丙基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-73	4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-74	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-75	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-76	4-乙氧基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-77	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-78	4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-79	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)喹啉-7-甲酰胺

[0649]

索引	IUPAC 名称
I-80	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-(1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-81	N-[2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酰胺
I-82	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-83	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-84	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-85	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-86	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-87	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-N-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-88	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-89	4-乙氧基-2-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-90	4-乙氧基-2-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-91	N-[2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-92	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-93	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-

[0650]

索引	IUPAC 名称
	三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-94	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-95	4-乙氧基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-96	4-乙氧基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-97	4-乙氧基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-98	4-乙氧基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-99	4-乙氧基-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺
I-100	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-101	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-102	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-103	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-104	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-吡唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-105	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-106	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0651]

索引	IUPAC 名称
I-107	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-108	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-109	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-N-[3-(2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-110	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-111	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-112	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-113	4-乙氧基-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-2-(6-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲酰胺
I-114	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-115	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-116	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-117	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-118	4-乙氧基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-119	4-乙氧基-2-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-120	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0652]

索引	IUPAC 名称
	基]喹啉-7-甲酰胺
I-121	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-122	4-乙氧基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-123	4-乙氧基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-124	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-125	2-(5-氟-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-126	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-127	4-乙氧基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-128	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-129	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-130	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-131	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-132	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-133	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0653]

索引	IUPAC 名称
I-134	N-[2-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)乙基]-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-135	4-乙氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-136	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-137	4-乙氧基-2-[3-(甲基磺酰基)苯基]-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-138	4-乙氧基-2-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-139	4-乙氧基-2-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-140	2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-141	N-[(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-142	N-[2-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-143	2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-144	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-145	4-乙氧基-2-(6-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-146	4-乙氧基-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺
I-147	2-(4-氟苯基)-4-丙基-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲

[0654]

索引	IUPAC 名称
	酰胺
I-148	2-(4-氟苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-149	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(1H-吡唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-150	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-吡唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-151	4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-152	2-(4-氟苯基)-N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4-丙基喹啉-7-甲酰胺
I-153	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-154	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-吡唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-155	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(1H-吡唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-156	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酰胺
I-157	4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-158	4-乙氧基-2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-159	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-160	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[(1S)-1-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺

[0655]

索引	IUPAC 名称
I-161	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-162	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-163	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基喹啉-7-甲酰胺
I-164	2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-165	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-166	2-(3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-167	4-乙氧基-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲酰胺
I-168	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-169	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-170	4-乙氧基-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-[2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-171	2-(4-氟苯基)-4-丙基-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-172	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-173	4-乙氧基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-174	4-乙氧基-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-2-(2-甲氧

[0656]

索引	IUPAC 名称
	基-6-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲酰胺
I-175	2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-176	2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-177	2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-178	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]喹啉-7-甲酰胺
I-179	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-[(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]喹啉-7-甲酰胺
I-180	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-181	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-182	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-183	4-乙氧基-2-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-184	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-185	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-186	4-乙氧基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-187	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)喹啉-7-甲酰胺

[0657]

索引	IUPAC 名称
I-188	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)喹啉-7-甲酰胺
I-189	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-190	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-191	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[2-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-192	4-乙氧基-N-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)喹啉-7-甲酰胺
I-193	4-乙氧基-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹啉-7-甲酰胺
I-194	4-乙氧基-N-(1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺
I-195	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[2-(1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-196	2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺
I-197	2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-198	2-(4-氟苯基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-199	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-200	4-乙氧基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-201	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基]

[0658]

索引	IUPAC 名称
	喹啉-7-甲酰胺
I-202	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-203	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-204	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-吡唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-205	4-乙氧基-2-(1H-吡唑-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-206	4-乙氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-207	4-乙氧基-2-苯基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-208	4-乙氧基-2-(嘧啶-5-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-209	4-乙氧基-2-(吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-210	4-乙氧基-2-(5-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-211	2-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-212	4-乙氧基-2-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-213	4-乙氧基-2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-214	4-乙氧基-2-(吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0659]

索引	IUPAC 名称
I-215	4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]喹啉-7-甲酰胺
I-216	4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]喹啉-7-甲酰胺
I-217	4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]喹啉-7-甲酰胺
I-218	4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-2-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]喹啉-7-甲酰胺
I-219	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-四唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-220	N-[3-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酰胺
I-221	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[2-(2H-四唑-5-基)乙基]喹啉-7-甲酰胺
I-222	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)环丁基]喹啉-7-甲酰胺
I-223	4-乙氧基-2-(5-甲基-2-噻吩基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-224	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-225	4-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-226	4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-2-丙基喹啉-7-甲酰胺
I-227	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(6-甲基吡啶-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺
I-228	4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(嘧啶-5-基)丙基]喹啉-7-甲

索引	IUPAC 名称
[0660]	酰胺
I-229	2-(4-氟苯基)-4-(2-羟基乙氧基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0661] 1. 示例性化合物的制备

[0662] 定义

AA	使用乙酸铵的 LCMS 方法
Ac	乙酸盐
ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶
<i>t</i> AmPH	2-甲基-2-丁醇
Amphos	双(二-叔丁基(4-二甲基氨基)膦)
C	摄氏度
[0663] CDCL ₃	氘化氯仿
CDI	羰基二咪唑
DABCO	1,4-二氮杂双环[5.4.0]辛烷
DCM	二氯甲烷
dba	二亚苄基丙酮
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DIPEA	二异丙基乙胺

DMA	二甲基乙酰胺
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
醚	二乙醚
[0664] EtOAc	乙酸乙酯
FA	使用甲酸的 LCMS 方法
h	小时
HATU	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶鎓 3-氧化六氟磷酸盐)
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
IC ₅₀	50%抑制浓度
LCMS	液相色谱质谱法
MeCN	乙腈

<i>m/z</i>	质荷比
min	分钟
NBS	<i>N</i> -溴琥珀酰亚胺
NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮
PE	石油醚
pic	甲基吡啶
Ph	苯基
PHPB	氢溴酸吡啶鎓过溴化物 (pyridinium hydrobromideperbromide)
[0665] PMB	对甲氧基苄基
psi	磅/平方英寸
rt	室温
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
T3P®	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷 (trioxatriphosphorinane)- 2,4,6-三氧化物
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨

XPhos

2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基

[0666] XPhos-Pd-G3 甲烷磺酸根合(methanesulfonato)(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)

(

[0667] 分析方法

[0668] NMR条件:

[0669] 通过以下方法收集¹H NMR光谱:A)在装配有5mm BBF0探针的400MHz Bruker Avance III光谱仪上或B)装配有5mm QNP探针的400MHz Bruker Avance II光谱仪用于测量。¹H NMR的化学位移由氘化溶剂中用作内标的四甲基硅烷(δ)低磁场以每百万份(ppm)来记录并且偶合常数(J)以赫兹(Hz)为单位。以下缩写用于自旋多重性:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰且br=宽峰。

[0670] LCMS条件:

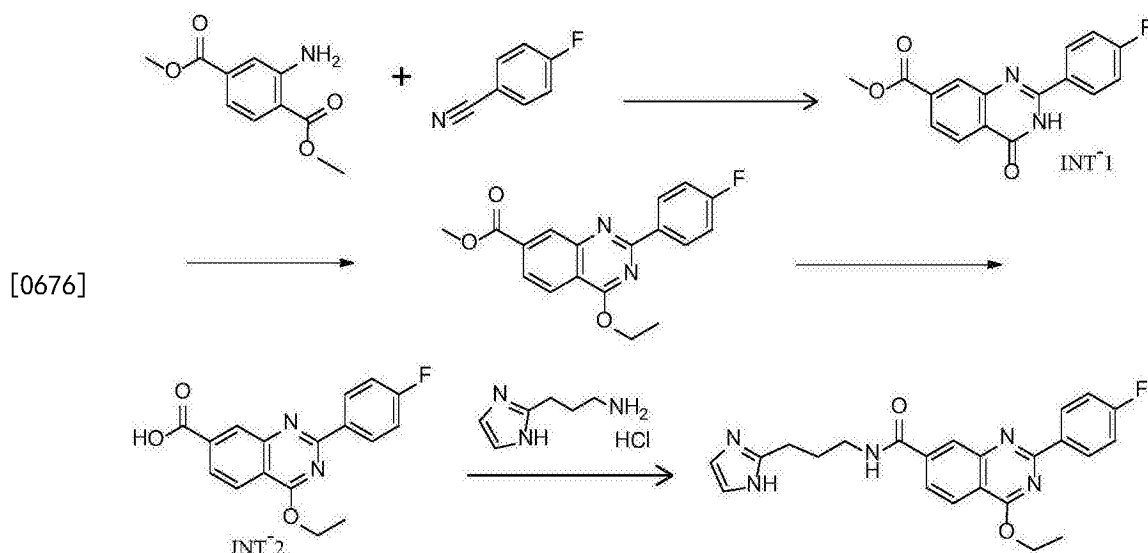
[0671] 通过以下方法之一记录LCMS光谱。A)在连接到Micromass质谱仪的Hewlett-Packard HP1100或Agilent 1100系列LC系统上使用反相C18柱。选择各种梯度和运行时间以便最好地表征化合物。流动相基于ACN/水梯度并含有0.1%甲酸(方法指示为FA)或10mM乙酸铵(方法指示为AA)。使用的溶剂梯度的一个实例是100%流动相A(流动相A=99%水+1%ACN+0.1%甲酸)至100%流动相B(流动相B=95%ACN+5%水+0.1%甲酸),流速为1mL/min,运行16.5min。B)在连接到Agilent 6130质谱仪的Agilent 1290 Infinity UPLC系统、连接到Waters Acquity SQ质谱仪的Waters Acquity UPLC系统或连接到Waters Micromass ZQ质谱仪的Agilent 1100系列HPLC系统上使用反相C18柱记录LCMS光谱。

[0672] 制备型HPLC:

[0673] 制备型HPLC使用18×150mm Sunfire C-18柱进行,用水-MeCN梯度洗脱,使用由322泵操作的Gilson仪器,使用UV/可见155检测器,触发馏分收集设置在200nm和400nm之间。质谱门控的馏分收集在Agilent 1100 LC/MSD仪器上进行。

[0674] 本领域普通技术人员将认识到,梯度、柱长和流速的改变是可能的,并且根据所分析的化学品种类,一些条件比起其它条件可能更适合于化合物表征。

[0675] 实施例1:乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(I-32)



[0677] 步骤1: 2-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (INT-1)

[0678] 150ml 压力反应器中装载 2-氨基-4-甲氧羰基苯甲酸甲酯 (3.11g, 14.9mmol) 和 4-氟苄腈 (1.98g, 16.4mmol)。加入 4M 在 1,4-二噁烷中的盐酸 (35.0mL, 140mmol)。将管密封, 并将所得悬浮液在室温下搅拌 4h。悬浮液变得很浓稠; 然后在 100℃ 下加热 30h。冷却后, 将混合物倾入 200mL 水中并搅拌 30min。通过过滤收集固体, 用水和乙醇洗涤并真空干燥 15h 以得到呈浅棕色固体的 2-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (3.61g, 81%)。LC-MS: (FA) ES+299.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.32-8.22 (m, 4H), 8.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

[0679] 步骤2: 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0680] 向 2-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (1.06g, 3.55mmol) 和碳酸钾 (737mg, 5.33mmol) 在 DMF (18.5mL, 239mmol) 中的混合物中加入碘乙烷 (426μL, 5.33mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物变得非常浓稠。LCMS 分析显示完成反应。将混合物在 EtOAc 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤 2 次, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将产物在使用 0-6% EtOAc/己烷的 ISCO 上经 25min 纯化以得到呈白色固体的 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (887mg, 76%)。LC-MS: (FA) ES+327.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62-8.55 (m, 2H), 8.45 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.78 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.54 (t, J=7.1Hz, 3H)。

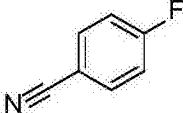
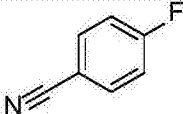
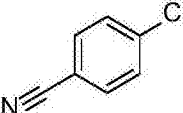
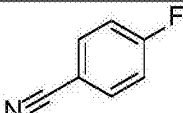
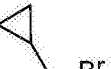
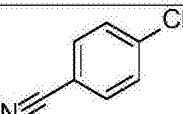
[0681] 步骤3: 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸 (INT-2)

[0682] 向在冰浴中冷却的 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (885mg, 2.71mmol) 在 THF (16.2mL, 200mmol) 和乙醇 (16.2mL, 277mmol) 中的溶液中加入 1.0M 在水中的氢氧化钠 (8.14mL, 8.14mmol)。然后将混合物在室温下搅拌。约 1h 后混合物变成均相, LCMS 显示完成反应。将混合物加至 100mL 水中。将所得溶液用 1M HCl 酸化至 pH 约 2。通过过滤收集沉淀的白色固体, 并在高真空下干燥以得到 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸 (0.923g, 99%)。LC-MS: (FA) ES+313.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (s, 1H), 8.63-8.56 (m, 2H), 8.45 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 4.79 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.54 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0683] 步骤4: 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

[0684] 在室温下向4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸(166mg, 0.532mmol)和TBTU(205mg, 0.638mmol)在二甲基亚砜(3.0mL, 42mmol)中的混合物中加入DIPEA(139μL, 0.797mmol)。混合物变成均相并在室温下搅拌5min。加入3-(1H-咪唑-2-基)-1-丙胺2HCl(137mg, 0.691mmol)和DIPEA(278μL, 1.59mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将该反应混合物在EtOAc和1M K₂CO₃之间分配(搅拌2h)。将分离的有机物用盐水洗涤2次, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将产物在使用0-8%MeOH/DCM的ISCO(12g 二氧化硅)上纯化。将相应级分浓缩以得到呈灰白色固体的4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(158mg, 71%)。LC-MS: (FA) ES+420.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.71(s, 1H), 9.08(t, J=5.2Hz, 1H), 8.62-8.56(m, 2H), 8.46(d, J=1.5Hz, 1H), 8.23(d, J=8.5Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.79(s, 1H), 4.79(q, J=7.1Hz, 2H), 3.43-3.35(m, 2H), 2.79-2.75(m, 2H), 2.01-1.91(m, 2H), 1.54(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0685] 下列表格列出的化合物以与实施例1所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

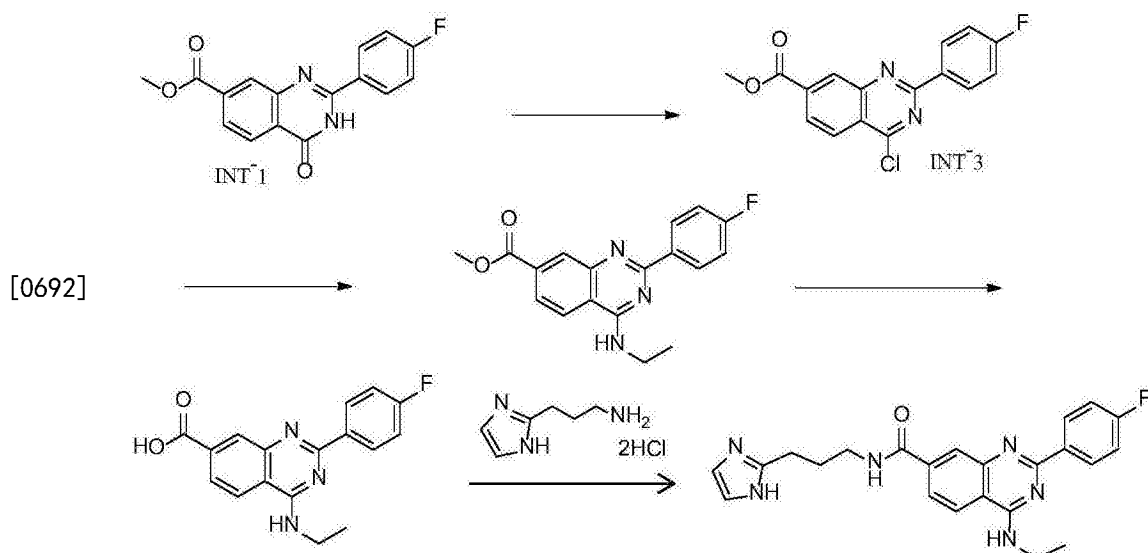
	起始材料 步骤 1	起始材料 步骤 2	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0686]			I-36	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 434.2 (M+H)
			I-37	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 450.2 (M+H)
			I-38*	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 436.2 (M+H)
			I-40**	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 446.2 (M+H)
[0687]			I-10***	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 422.1 (M+H)

[0688] *与实施例7步骤2中使用的条件相似, 在步骤4中使用亚硫酸氯然后与胺偶合将羧酸转化为酰氯

[0689] **在步骤4中使用HATU作为偶合试剂

[0690] **在步骤4中使用T3P®作为偶合试剂

[0691] 实施例2: 4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(I-41)



[0693] 步骤1: 4-氯-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (INT-3)

[0694] 向微波管中装入2-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯(实施例1中描述的INT-1; 54mg, 0.18mmol)、五氯化磷(110mg, 0.54mmol)和1,2-二氯乙烷(1.5mL, 19mmol)。将反应混合物在300瓦于160℃下微波处理30min。将所得溶液用15ml DCM稀释, 并与15ml的0.1M HCl一起搅拌15min。将分离的水溶液用DCM萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥并浓缩。将残留物真空干燥以得到呈浅黄色固体的4-氯-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(52mg, 91%)。LC-MS: (FA) ES+317.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.70-8.68 (m, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 3.97 (s, 3H)。

[0695] 步骤2: 4-(乙氧基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0696] 在0℃向4-氯-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(122mg, 0.385mmol)在DCM(3.0mL, 47mmol)中的悬浮液中加入2.00M在THF中的乙胺(0.963mL, 1.93mmol)。将混合物在室温下搅拌2.5h。将混合物用EtOAc稀释并用50%盐水洗涤。然后将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得产物在使用0-20%EtOAc的ISCO上经25min纯化以得到呈白色固体的4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(96mg, 77%)。LC-MS: (FA) ES+326.1; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.56-8.50 (m, 2H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0697] 步骤3: 4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸

[0698] 在5℃向4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(94.5mg, 0.290mmol)在THF(1.7mL, 21mmol)和甲醇(1.7mL, 42mmol)中的溶液中加入1.0M在水中的氢氧化钠(0.87mL, 0.87mmol)和水(0.85mL, 47mmol)。使所得悬浮液升温至室温并搅拌3天。

[0699] 将反应混合物加至30ml水中并将混合物用1M HCl酸化至pH 2-3。将所得浆液过滤并将收集的固体用少量水洗涤并真空干燥以得到呈白色固体的4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸(85mg, 94%)。LC-MS: (FA) ES+312.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.42 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 3H), 8.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0700] 步骤4: 4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

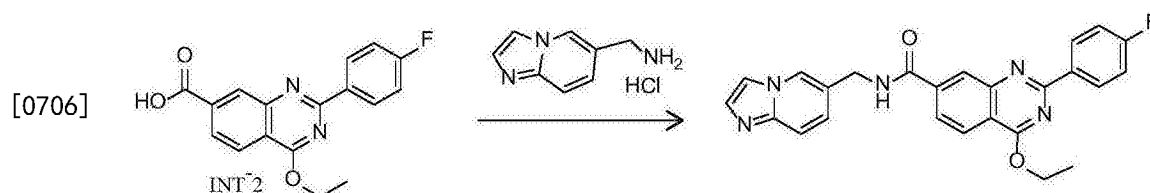
[0701] 向4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸 (83mg, 0.27mmol)、3-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺·2[HC1] (68.6mg, 0.346mmol) 和DIPEA (209uL, 1.20mmol) 在二甲基亚砜 (0.99mL, 14mmol) 中的混合物中加入HATU (112mg, 0.293mmol)。将混合物搅拌2h。将反应混合物用50uL水淬灭并搅拌15min。然后将混合物在25ml稀氨和25ml EtOAc之间分配。将分离的水层(加入一些盐水以帮助分离)用EtOAc (25ml) 萃取。将合并的有机层用稀氨(X2) 和盐水(X2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将产物在使用0-10% MeOH/DCM的ISCO (12g 二氧化硅) 上经25min纯化。将纯级分合并, 浓缩并真空干燥以得到呈白色固体的4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (77.5mg, 69%)。LC-MS: (FA) ES+ 419.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.95 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.48 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.70 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0702] 下列表格列出的化合物以与实施例2所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

[0703]	起始材料 步骤 2	化合物编号或 名称	LCMS 数据
		I-39*	LCMS (ESI+): m/z = 433.2 (M+H)

[0704] *在步骤4中使用TBTU作为偶合试剂

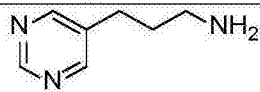
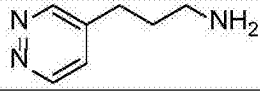
[0705] 实施例3: 2-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (I-34)



[0707] 在室温下向4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸(实施例1中描述的INT-2; 94.0mg, 0.301mmol) 和TBTU (116mg, 0.361mmol) 在二甲基亚砜 (1.7mL, 24mmol) 中的非均相混合物中加入DIPEA (78.6uL, 0.451mmol)。混合物变成均相并搅拌5min。加入(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲胺盐酸盐 (76.0mg, 0.414mmol) 和DIPEA (157uL, 0.903mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物在EtOAc和1M K₂CO₃之间分配并搅拌30min。将分离的有机层用盐水洗涤2次, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。使用0-6% MeOH/DCM在ISCO (12g 二氧化硅) 上纯化产物。浓缩相应级分。将白色固体残留物在45℃下真空干燥过夜以得到4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)喹唑啉-7-甲酰胺 (56mg; 42%)。LC-MS: (FA) ES+ 442.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.62-8.54 (m, 3H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.45-7.37 (t, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.79 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.55 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.54 (t, J=7.1Hz, 3H)。

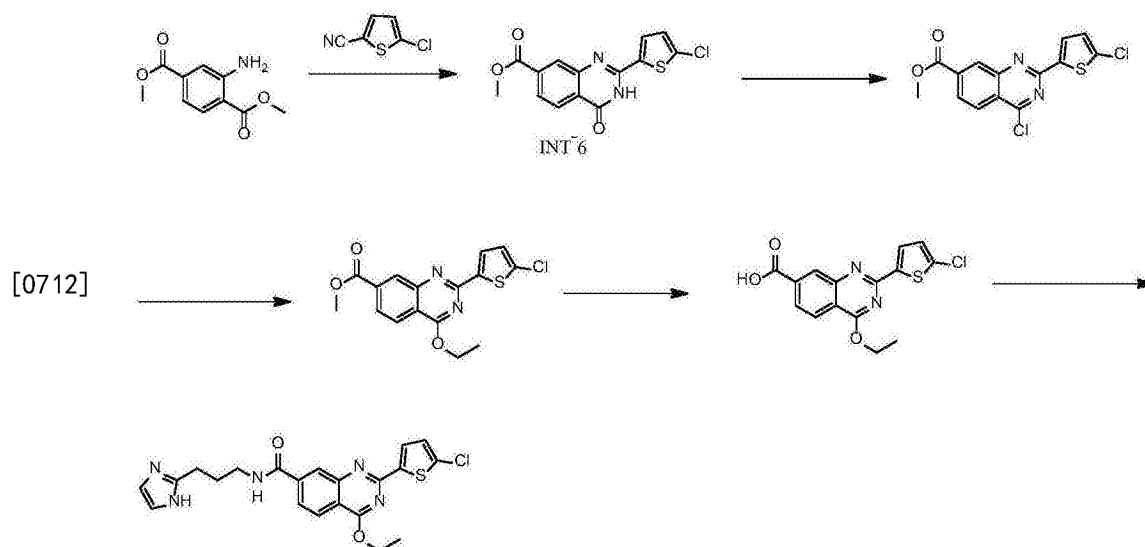
[0708] 下列表格列出的化合物以与实施例3所述类似的方式从合适的起始材料开始制

备:

	起始材料 步骤 1	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0709]		I-19*	LCMS (ESI+): m/z = 432.2 (M+H)
		I-29*	LCMS (ESI+): m/z = 432.2 (M+H)

[0710] *HATU用作偶合剂, TEA用作碱

[0711] 实施例4: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (I-35)



[0713] 步骤1: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (INT-6)

[0714] 在75mL压力管中装载2-氨基-4-甲氧羰基苯甲酸甲酯 (2.91g, 13.9mmol) 和2-氯-5-氰基噻吩 (2.00g, 13.9mmol)。加入4M在1,4-二噁烷中的盐酸 (30.0mL, 118mmol)。将管加帽并在室温下搅拌1.5h。将浓稠的悬浮液用安全护罩加热至100℃ (油浴) 保持15h。将混合物冷却至室温, 过滤并将滤饼用EtOH (2mL×2) 洗涤, 然后在真空泵中干燥以得到呈灰白色产物的2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (3.38g, 71%)。UPLC-MS/5min: (FA) ES+321.1; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 加甲醇- d_4) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 1.5Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.2Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

[0715] 步骤2: 4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0716] 向2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (1.38g, 4.04mmol) 在无水甲苯 (5.0mL, 47mmol) 中的悬浮液中依次加入亚硫酸氯 (5.0mL, 68mmol) 和DMF (20 μ L, 0.2mmol)。将悬浮液加热回流 (110℃加热块) 0.5h, 悬浮液变成澄清的橙色溶液。将混合物冷却至室温并转回黄色悬浮液。将混合物过滤并将滤饼用己烷洗涤, 在真空泵中干燥以得到呈黄色固体产物的4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (1.29g, 92%)。UPLC-MS/5min: (FA) ES+339.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 1.4Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.1Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[0717] 步骤3: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0718] 将4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(0.72g, 2.1mmol)悬浮于乙醇(10.0mL, 171mmol)中。加入DIPEA(0.47mL, 2.7mmol)并将混合物加热回流(95℃, 加热块)过夜。加入第二部分的DIPEA(0.30mL, 1.7mmol)和乙醇(5.0mL, 86mmol)。将混合物保持回流23h。将混合物冷却至室温。将悬浮液过滤并将滤饼用EtOH(3mL×2)洗涤。将滤液真空浓缩, 将残留物溶于DCM中, 用水(3x)然后盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗材料在24g二氧化硅柱上使用EtOAc/己烷(0/100至10/90)进行色谱以得到白色固体产物, 但仅为40mg。将产物与来自过滤的固体(0.44g)合并, 在40g二氧化硅柱上使用EtOAc/己烷(0/100至5/95)进行色谱, 得到呈白色固体产物的2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基喹唑啉-7-甲酸甲酯(0.295g, 39%)。UPLC-MS/5min: (FA) ES+349.1; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.57(s, 1H), 8.17(d, J=8.5Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.87(d, J=3.7Hz, 1H), 6.98(d, J=4.0Hz, 1H), 4.71(q, J=7.1Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 1.59-1.53(m, 3H)。

[0719] 步骤4: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基喹唑啉-7-甲酸

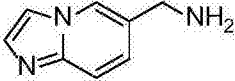
[0720] 将2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基喹唑啉-7-甲酸甲酯(0.295g, 0.846mmol)溶于THF(10mL)中。依次加入1.0M在水中的氢氧化钠(2.00mL, 2.00mmol)和水(2.0mL)。将双层溶液在室温下搅拌2h, 变成白色悬浮液。将混合物用冰浴冷却, 用1.00M在水中的盐酸(2.15mL, 2.15mmol)中和至pH约2.5。将所得溶液真空浓缩以得到水性悬浮液。加入10mL EtOAc, 然而大部分白色固体不溶于双层溶剂。将悬浮液过滤并将滤饼依次用EtOAc和己烷洗涤, 真空干燥以得到第一批呈固体产物的2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基喹唑啉-7-甲酸(0.177g)。分离滤液并将水层用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的EtOAc溶液经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并将过滤物在旋转蒸发仪中浓缩, 然后在真空泵中干燥以得到第二批固体产物(0.109g, 合并批次的产率为100%)。UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+335.1。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃+MeOH-d₄) δ8.91(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.15(q, J=8.5Hz, 2H), 7.04(d, J=4.1Hz, 1H), 4.75(q, J=7.1Hz, 2H), 1.55(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0721] 实施例5: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(I-35)

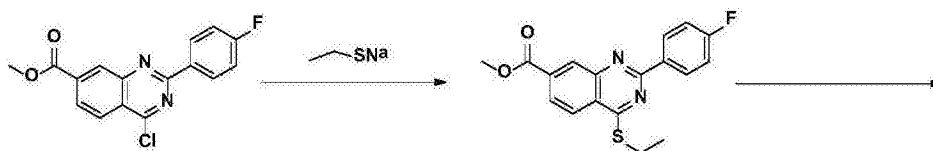
[0722] 将2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基喹唑啉-7-甲酸(0.108g, 0.323mmol)部分溶于DCM(8.0mL)中。依次加入2.0M在DCM中的草酰氯(0.210mL, 0.419mmol)和DMF(2.50μL, 0.0323mmol)。将混合物在室温下在氮气氛下搅拌30min。向所得浅橙色溶液中加入3-(1H-咪唑-2-基)-1-丙胺·2HCl(95.8mg, 0.484mmol), 然后滴加DIPEA(0.350mL, 2.01mmol)。将所得棕色溶液在室温下在氮气氛下搅拌过夜。将混合物用15mL水淬灭, 用5% MeOH/DCM(50mL, 10mL×2)萃取。将合并的DCM溶液用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤。真空蒸发滤液以得到粗产物。将粗产物在使用MeOH/DCM(0/100至10/90)的24g二氧化硅柱上进行色谱以得到呈灰白色固体产物的2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(88.1mg, 61%)。UPLC-MS/5min: (FA) ES+442.1。 ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.26(d, J=1.2Hz, 1H), 8.20(d, J=8.5Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.88(d, J=4.0Hz, 1H), 7.07(d, J=4.0Hz, 1H), 6.95(s, 2H), 4.74(q, J=7.1Hz, 2H), 3.47(t, J=6.8Hz, 2H), 2.84(t, J=7.5Hz, 2H), 2.05(p, J=7.1Hz, 2H), 1.57(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0723] 下列表格列出的化合物以与实施例4所述类似的方式从合适的起始材料开始制

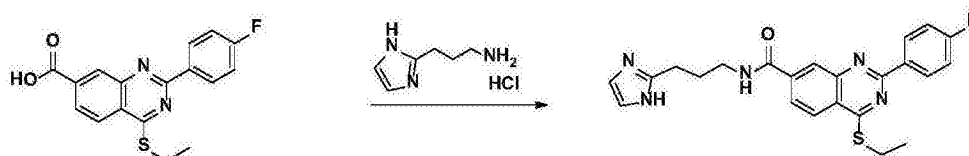
备:

	起始材料 步骤 5	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0724]		I-28	LCMS (ESI+): $m/z = 462.2$ (M+H)

[0725] 实施例5:N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酰胺 (I-27)



[0726]



[0727] 步骤1:4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0728] 向小瓶中装入4-氯-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(实施例2中描述的INT-3; 65.0mg, 0.205mmol)和乙硫醇钠(25.9mg, 0.308mmol)和DMF (2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h。加入水,从溶液中沉淀出固体并通过过滤收集固体。固体用水洗涤,然后干燥以得到4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(69mg, 98%)。LC-MS: (FA) ES+343.1

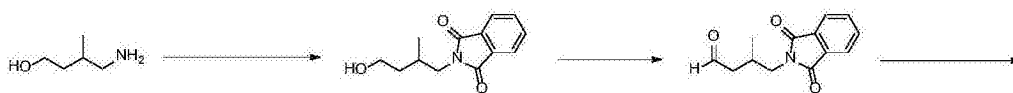
[0729] 步骤2:4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸

[0730] 在室温下向4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯(67mg, 0.196mmol)在THF (2.2mL)中的溶液中加入1.0M在水中的氢氧化钠(3.0mL),然后将反应混合物加热至50℃直至混合物溶解。将反应用1N HCl酸化至pH 3-4。固体从溶液中沉淀出来。通过过滤收集固体。固体用水洗涤,然后干燥以得到4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸(57mg, 89%)。LC-MS: (FA) ES+329.1 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.69 (s, 1H), 8.68 (m, 5.8Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.28-8.12 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 3.58 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.55 (t, J=7.3Hz, 3H)。

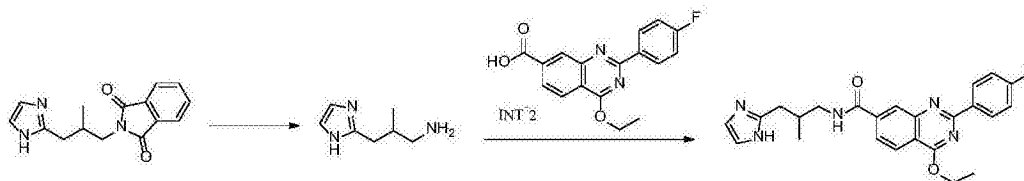
[0731] 步骤3:N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酰胺

[0732] 在室温下向4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸(57.0mg, 0.174mmol)在THF (0.634mL)中的溶液中加入3-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺·2[HC1] (51.6mg, 0.260mmol)、TBTU (72.6mg, 0.191mmol)和TEA (121uL, 0.868mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约1h。将混合物加至10ml水中,并从溶液中沉淀出固体,过滤并收集。通过HPLC纯化粗固体以得到获得N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-(乙硫基)-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酰胺(39mg, 52%)。LC-MS: (FA) ES+436.1 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.11 (br s, 1H) 8.63 (br dd, J=8.22, 5.96Hz, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.17 (br d, J=8.16Hz, 1H) 8.07 (br d, J=8.28Hz, 1H) 7.44 (br t, J=8.72Hz, 2H) 6.90 (s, 2H) 3.53 (m, 2H) 3.34-3.44 (m, 2H) 2.73 (m, 2H) 1.90-2.02 (m, 2H) 1.50 (t, J=7.22Hz, 3H)

[0733] 实施例6:N-(3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基)-4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酰胺(I-18)



[0734]



[0735] 步骤1:2-(4-羟基-2-甲基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0736] 向4-氨基-3-甲基丁-1-醇(402mg,3.90mmol)在甲苯(8.5mL)中的溶液中加入邻苯二甲酸酐(577mg,3.90mmol)。将混合物回流4h,并在Dean Stark分水器中收集水。然后将反应混合物冷却并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化得到2-(4-羟基-2-甲基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(909mg,82%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.80-7.75(m,2H),7.67-7.63(m,2H),3.76-3.47(m,4H),2.12-2.03(m,1H),1.62-1.55(m,1H),1.44-1.35(m,1H),0.90(d,J=6.8Hz,3H)。

[0737] 步骤2:4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁醛

[0738] 在干冰/丙酮浴中向草酰氯(319uL,3.77mmol)在DCM(9.7mL)中的溶液中加入DMSO(568uL,8.00mmol)在DCM(2.4mL)中的溶液,同时保持内部温度低于-60℃。然后在5min内加入2-(4-羟基-2-甲基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(704mg,3.02mmol)在DCM(4.8mL)中的溶液,并将所得溶液搅拌25min。然后加入TEA(2.31mL,16.6mmol),并使反应温热至室温。加入水(12mL),分离各层,并用DCM(10mL)萃取水层。将合并的有机层用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,将有机层干燥并真空浓缩。硅胶色谱法得到4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁醛(568mg,81%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.75(t,J=1.6Hz,1H),7.89-7.85(m,2H),7.77-7.73(m,2H),3.68-3.60(m,2H),2.68-2.53(m,2H),2.39-2.32(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H)。

[0739] 步骤3:2-(3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0740] 向4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁醛(128mg,0.554mmol)在IPA(3.0mL)中的溶液中加入水(3.0mL)、碳酸氢铵(612mg,7.74mmol)和7M在水中的乙二醛(ethanedial)溶液(562uL,3.87mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。加入DCM(25mL)和水(3.0mL)并分离各层。用DCM萃取水层两次。将合并的有机层干燥并真空浓缩以得到2-(3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(149mg,63%)。LCMS(ESI+):m/z=270.1(M+H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.65(s,1H),7.88-7.82(m,4H),6.92(s,1H),6.69(s,1H),3.56-3.47(m,2H),2.69-2.64(m,1H),2.47-2.41(m,1H),2.37-2.28(m,1H),0.81(d,J=6.8Hz,3H)。

[0741] 步骤4:3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙-1-胺

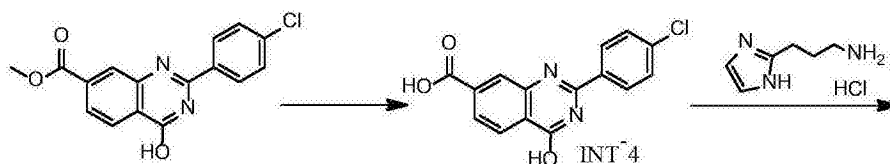
[0742] 向2-(3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(54mg,0.20mmol)在乙醇(3.0mL)中的溶液中加入肼(19uL,0.60mmol)并将所得溶液加热至80℃保持3h。将混合物冷却,过滤并真空浓缩以得到呈粗产物的3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙-1-胺(28mg,

100%), 其不经纯化用于下一步骤。

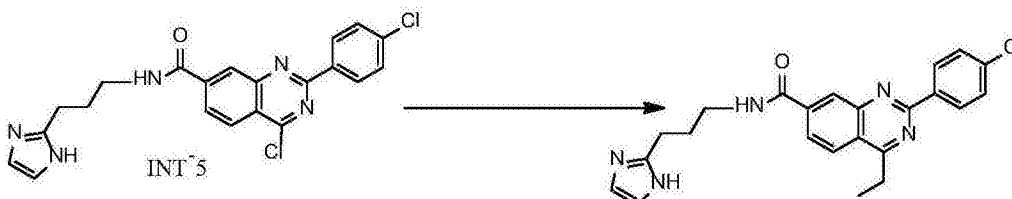
[0743] 步骤5: N-(3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基)-4-乙氧基-2-(4-氟苯基) 喹唑啉-7-甲酰胺 (I-18)

[0744] 向3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙-1-胺 (28mg, 0.20mmol) 在THF (1.0mL) 和DMF (1.0mL) 中的溶液中加入4-乙氧基-2-(4-氟苯基) 喹唑啉-7-甲酸 (实施例1中所述的INT-2) (48mg, 0.15mmol)、TEA (86.0uL, 0.617mmol) 和N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基) 脒鎓六氟磷酸盐 (HATU) (101mg, 0.265mmol) 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。向反应中加入EtOAc (10mL) 和水 (5mL)。分离各层, 并用EtOAc (10mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤两次, 然后干燥并真空浓缩。HPLC纯化得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基丙基)-4-乙氧基-2-(4-氟苯基) 喹唑啉-7-甲酰胺 (4mg, 6%)。LCMS (ESI+): m/z = 434.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65-8.60 (m, 2H), 8.40 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 4.87-4.82 (m, 2H), 3.42 (dd, J=6.4, 4.4Hz, 2H), 2.99 (dd, J=14.8, 6.4Hz, 1H), 2.77 (dd, J=14.8, 8.0Hz, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.61 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0745] 实施例7: 2-(4-氯苯基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基) 丙基] 喹唑啉-7-甲酰胺 (I-33)



[0746]



[0747] 步骤1: 2-(4-氯苯基)-4-羟基-喹唑啉-7-甲酸 (INT-4)

[0748] 向在冰浴中冷却的2-(4-氯苯基)-4-羟基喹唑啉-7-甲酸甲酯 (类似于实施例1步骤1中所述的INT-1, 使用4-氯苄腈制备) (5.0g, 16mmol) 在THF (130mL, 1600mmol) 中的溶液中加入1.0M在水中的氢氧化钠 (40mL, 40mmol)。将所得悬浮液在35℃下搅拌3h。将混合物加至100mL水中。将所得溶液用1M HCl酸化至pH约2。通过过滤收集沉淀的白色固体并在高真空下干燥以得到呈白色固体的2-(4-氯苯基)-4-羟基-喹唑啉-7-甲酸 (4.73g; 99%)。LCMS (ESI+): m/z = 301.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34-8.24 (m, 4H), 8.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 2H)。

[0749] 步骤2: 4-氯-2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基) 丙基] 喹唑啉-7-甲酰胺 (INT-5)

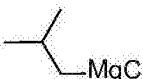
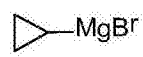
[0750] 向2-(4-氯苯基)-4-羟基-喹唑啉-7-甲酸 (1.90g, 6.32mmol) 在亚硫酸氯 (4.61mL, 63.2mmol) 中的悬浮液中加入约5滴DMF。然后将混合物回流搅拌1h, 冷却至室温, 蒸发溶剂, 并在高真空中干燥2h以得到呈黄色固体的粗制4-氯-2-(4-氯苯基) 喹唑啉-7-羰基氯。将固体溶于THF (51.2mL, 632mmol) 和DMF (7.34mL, 94.8mmol) 的混合物中, 随后是TEA (2.64mL, 19.0mmol) 和3-(1H-咪唑-2-基)-1-丙胺2HCl (1.44g, 7.27mmol) 在DMF (9.78mL, 126mmol) 中

的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发器除去一半体积的溶剂,并将剩余的溶剂用水稀释,形成沉淀。将所得浆液过滤,收集的固体用少量水洗涤,真空干燥以得到呈黄色固体的4-氯-2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(2.30g; 85%)。LCMS (ESI+): m/z = 426.3 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.7Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 3.41 (q, J = 6.5Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.07-1.82 (m, 2H)

[0751] 步骤3: 2-(4-氯苯基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (I-33)

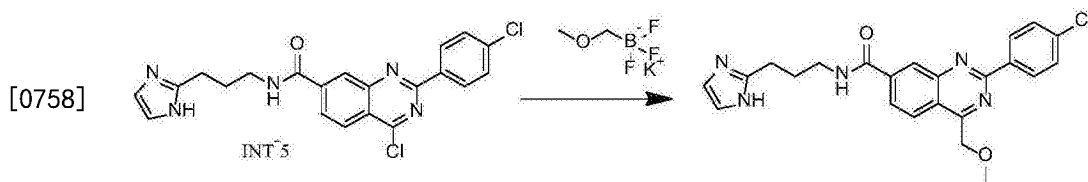
[0752] 在-10℃(浴)下在10min内向4-氯-2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(60mg, 0.10mmol)、乙酰丙酮铁(III)盐(4.90mg, 0.0140mmol)在THF(1mL, 20mmol)中的悬浮液中滴加2.0M在THF中的乙基氯化镁(0.350mL, 0.70mmol),并搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,并用EtOAc 3×30mL萃取,用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过HPLC纯化提供呈甲酸盐的2-(4-氯苯基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(14.0mg; 20%)。LCMS (ESI+): m/z = 420.2 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.11 (br t, J = 5.3Hz, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 8.54 (d, J = 1.4Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 1.6, 8.5Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 3.50-3.31 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.97 (br t, J = 7.2Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.4Hz, 3H)

[0753] 下列表格列出的化合物以与实施例7所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

	起始材料 步骤 1	起始材料 步骤 3	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0754]	INT-1		I-21	LCMS (ESI+): m/z = 448.3 (M+H)
	INT-1		I-31	LCMS (ESI+): m/z
[0755]				= 432.2 (M+H)
	INT-4*	MeMgCl	I-63	LCMS (ESI+): m/z = 407.1 (M+H)

[0756] *在步骤2中使用3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙胺HCl

[0757] 实施例8: 2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(甲氧基甲基)喹唑啉-7-甲酰胺 (I-25)

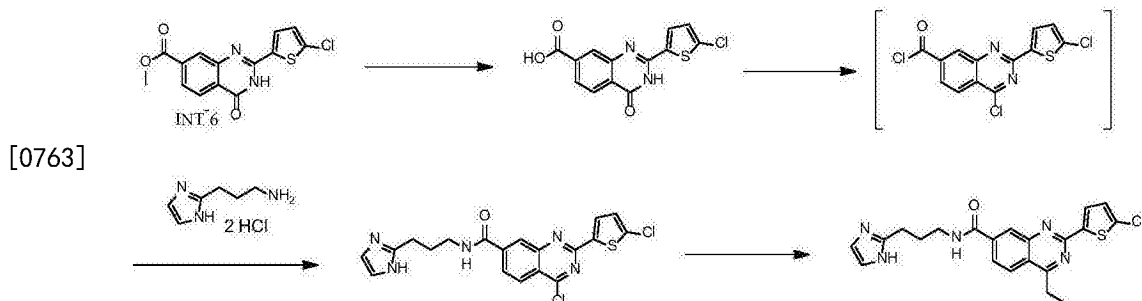


[0759] 将4-氯-2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(200mg, 0.0005mol)(实施例7中描述的INT-5)、甲氧基甲基三氟硼酸钾(214mg, 0.00141mol)碳酸氢铯(458mg, 0.00141mol)和SiliaCat®DPP-Pd(0.260mmol/g负载; 361mg, 0.0000938mol)称量到用氮气吹扫5min的2-5mL微波小瓶中, 然后加入1,4-二噁烷(7.65mL, 0.0980mol)和水(1.69mL, 0.0938mol)。将混合物在微波照射下在155℃下加热80min。冷却后, 将反应混合物倾入EtOAc和水中。分离各层, 并再用EtOAc萃取水层两次。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥并真空浓缩, 通过HPLC纯化以得到呈白色固体的2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-(甲氧基甲基)喹唑啉-7-甲酰胺(20.0mg, 10%)。LCMS (ESI+): $m/z = 436.2$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.63-8.56 (m, 3H), 8.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 2.73 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H)。

[0760] 下列表格列出的化合物以与实施例8所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

试剂 步骤 1	化合物编号或名称	LCMS 数据
	I-20	LCMS (ESI+): $m/z = 450.2$ (M+H)
	I-26	LCMS (ESI+): $m/z = 507.2$ (M+H)
	I-30	LCMS (ESI+): $m/z = 478.2$ (M+H)

[0762] 实施例9: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (I-22)



[0764] 步骤1: 2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸

[0765] 将2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯(1.99g, 6.20mmol)(实施例4中所述的INT-6)悬浮于THF(40mL)中。加入1.0M在水中的氢氧化钠(12.5mL,

12.5mmol),并将所得双层浑浊溶液在室温下搅拌22h。向单层溶液中加入1.0M在水中的氢氧化钠(12.5mL,12.5mmol),并将混浊溶液在室温下搅拌6h。UPLC-MS显示转化完成。将混合物用冰浴冷却,用1.00M在水中的盐酸(25mL,25mmol)酸化至pH约2。通过过滤收集所得浅黄色固体并用水洗涤,在空气中干燥过夜,然后在冷冻干燥器中干燥5h以得到2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸(1.85g,97%)。UPLC-MS/1.5min:(FA)ES+:305.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.89(s,1H),8.20(d,J=8.2Hz,1H),8.12(d,J=4.1Hz,1H),8.08(s,1H),7.95(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),7.30(d,J=4.1Hz,1H)。

[0766] 步骤2:4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

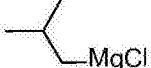
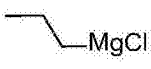
[0767] 将2-(5-氯-2-噻吩基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸(1.00g,3.26mmol)、亚硫酸氯(8.0mL,110mmol)、DMF(0.050mL,0.64mmol)在DCM(5.0mL)中的混合物加热回流(95℃,加热块)1h,冷却至室温过夜。混合物变成黄色悬浮液。将悬浮液旋转蒸发并与无水DCM共沸以得到黄色固体中间体4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)喹唑啉-7-羰基氯(1.09g,粗制97%)。

[0768] 将中间体4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)喹唑啉-7-羰基氯(0.802g,3.17mmol)和3-(1H-咪唑-2-基)-1-丙胺2HCl(0.465g,2.35mmol)的混合物悬浮于无水DCM(10mL,200mmol)中。加入DIPEA(1.70mL,9.78mmol),将所得浅棕色溶液在室温下搅拌1h,混合物变成浅橙色悬浮液。将悬浮液过滤,将固体用DCM(3mL $\times$ 4)洗涤,在真空泵中干燥以得到第一批4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(0.633g)。将滤液用DCM(30mL)和水(70mL)稀释以得到双层悬浮液,过滤并用DCM洗涤,真空干燥以得到第二批产物(0.134g,两批的合并产率为52%)。UPLC-MS/5min:(FA)ES+:432.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.19(t,J=5.3Hz,1H),8.51(s,1H),8.32(d,J=8.7Hz,1H),8.18(d,J=8.7Hz,1H),7.94(d,J=3.9Hz,1H),7.32(d,J=4.0Hz,1H),6.91(d,J=4.8Hz,2H),3.38(d,J=6.2Hz,2H),2.72(t,J=7.4Hz,2H),2.00-1.92(m,2H)。

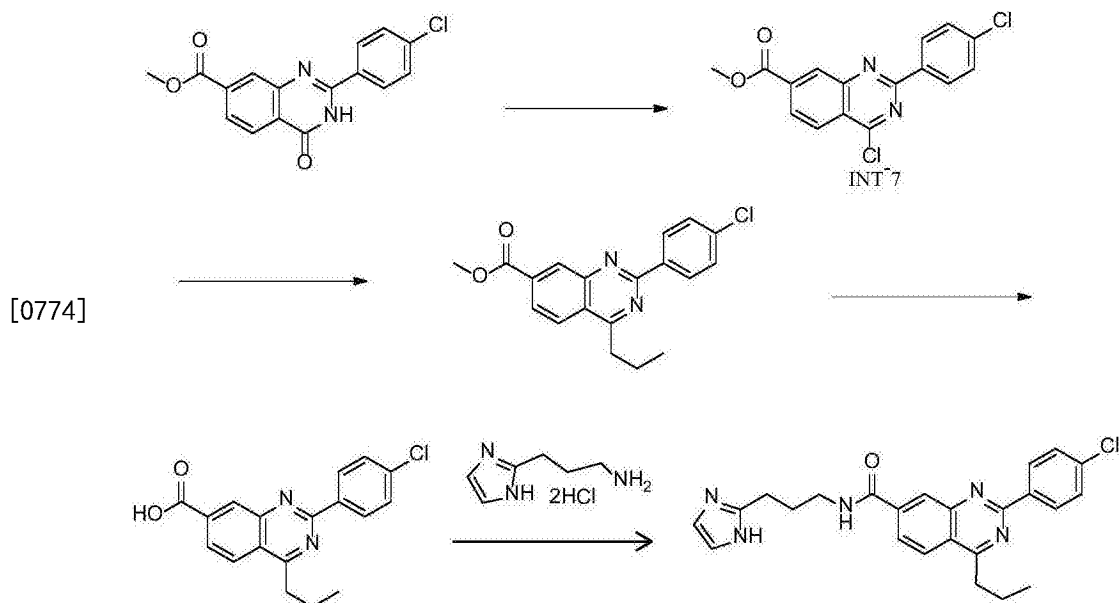
[0769] 步骤3:2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(I-22)

[0770] 将4-氯-2-(5-氯-2-噻吩基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(129mg,0.298mmol)和乙酰丙酮酸铁(10.5mg,0.0298mmol)在无水THF(8.0mL,99mmol)中的浅黄色悬浮液用冰-盐水浴(-5℃)冷却。在3min内滴加2.0M在醚中的乙基氯化镁(1.20mL,2.40mmol)(已经是白色悬浮液)。悬浮液变成黑灰色混浊溶液,并冷却搅拌5min。混合物变成棕色溶液,用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,并用EtOAc(20mL $\times$ 4)萃取。将合并的EtOAc溶液用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空蒸发以得到粗产物(114mg)。将粗产物进行HPLC纯化。得到呈粉末状的甲酸盐2-(5-氯-2-噻吩基)-4-乙基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺(48.0mg,34%)。HPLC-MS/20min:(FA)ES+:426.1。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.42(s,1H),8.36-8.32(m,1H),8.28(d,J=8.6Hz,1H),7.98(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.91(d,J=4.0Hz,1H),7.20(s,2H),7.07(d,J=4.0Hz,1H),3.51(t,J=6.8Hz,2H),3.36(q,J=7.5Hz,2H),2.97(t,J=7.5Hz,2H),2.10(p,J=6.9Hz,2H),1.48(t,J=7.4Hz,3H)。

[0771] 下列表格列出的化合物以与实施例9所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

	起始材料 步骤 3	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0772]		I-23	LCMS (ESI+): m/z = 454.0 (M+H)
		I-24	LCMS (ESI+): m/z = 440.1 (M+H)

[0773] 实施例10: 2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺 (I-4)



[0775] 步骤1: 4-氯-2-(4-氯苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (INT-7)

[0776] 向2-(4-氯苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-甲酸甲酯 (7.03g, 22.4mmol) 和五氯化磷 (8.66g, 41.6mmol) 在1,2-二氯乙烷 (127mL) 中的悬浮液中加入DMF (438 μ L, 5.65mmol)。搅拌反应混合物并在80℃下加热2h。冷却后,将所得溶液浓缩成浓稠的浆液。加入10mL DCM,搅拌混合物并在冰浴中冷却,并逐渐加入200mL冷水。将悬浮液搅拌20min并过滤。将收集的固体用水、DCM (10mL) 和醚 (30mL) 洗涤并真空干燥以得到呈白色固体的4-氯-2-(4-氯苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (6.56g, 84%产率)。LC-MS: (FA) ES+333.1; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.80-8.78 (m, 1H), 8.61-8.55 (m, 2H), 8.34 (dd, J =8.7, 0.6Hz, 1H), 8.27 (dd, J =8.7, 1.6Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 4.07 (s, 3H)。

[0777] 步骤2: 2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0778] 在-10℃下在10min内向4-氯-2-(4-氯苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (1.77g, 5.31mmol) 和乙酰丙酮铁 (III) 盐 (208mg, 0.591mmol) 在THF (71mL, 880mmol) 中的悬浮液中滴加2.0M在醚中的丙基氯化镁 (5.61mL, 11.2mmol)。30min后,将混合物用2M NH_4Cl 水溶液 (50mL) 淬灭,然后用水 (50mL) 稀释,并用100mL EtOAc/醚 (1:1) 萃取。将分离的水层用50mL EtOAc洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将所得产物在25min内在使用20-75%DCM/己烷的ISCO (80g二氧化硅;干燥负载) 上纯化以得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸甲酯 (1.25g, 69%)。LC-MS: (FA) ES+341.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61-8.57 (m, 2H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.49 (d, J =8.7Hz, 1H), 8.14 (dd,

$J=8.7, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.68-7.64\text{ (m, 2H)}$, 3.98 (s, 3H) , $3.42-3.35\text{ (m, 2H)}$, $2.01-1.90\text{ (m, 2H)}$, $1.07\text{ (t, } J=7.4\text{Hz, 3H)}$ 。

[0779] 步骤3: 2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸

[0780] 向2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸甲酯(1.24g, 3.66mmol)在THF(22mL)和甲醇(22mL)中的悬浮液中加入1.0M在水中的氢氧化钠(11.0mL, 11.0mmol)。然后将所得非均相混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在搅拌下加至200mL水中。将所得溶液用1M HCl酸化至pH约3.5。通过过滤收集沉淀的白色固体,并在高真空下干燥以得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸(1.16g, 3.55mmol, 96%)。LC-MS: (FA) ES+327.1; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.67(s, 1H), 8.62-8.56(m, 2H), 8.54-8.52(m, 1H), 8.47-8.43(m, 1H), 8.16-8.14(m, 1H), 7.68-7.63(m, 2H), 3.42-3.34(m, 4H), 2.02-1.89(m, 2H), 1.07(t, $J=7.4\text{Hz}, 3\text{H}$)。

[0781] 步骤4: 2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基喹唑啉-7-甲酰胺(I-4)

[0782] 将2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸(545mg, 1.67mmol)和3-(1H-咪唑-2-基)-1-丙胺2HCl(513mg, 2.59mmol)在吡啶(8.62mL)中的混合物在室温下搅拌5min。向所得浓稠混合物中加入T3P®(1.68M在EtOAc中, 2.44mL, 4.11mmol)。然后将混合物搅拌1h。加入1.5mL水并将混合物真空浓缩(在40℃下)。将剩余的浓稠液体残留物在搅拌下用20mL水稀释。通过加入4M K_2CO_3 水溶液使轻质悬浮液(light suspension)混合物缓慢变成碱性至pH 10-11。将所得悬浮液搅拌1h。滤掉固体,用水洗涤并真空干燥以得到750mg浅紫色固体。在使用0-8%在DCM中的MeOH的ISCO(24g二氧化硅;干燥负载)上纯化得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺(605mg, 1.47mmol, 83%)。LC-MS: (FA) ES+434.1; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.73(s, 1H), 9.12(t, $J=5.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.61-8.57(m, 2H), 8.53(d, $J=1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.44(d, $J=8.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.10(dd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.69-7.64(m, 2H), 6.89(s, 2H), 3.43-3.34(m, 4H), 2.72(t, $J=7.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 2.03-1.89(m, 4H), 1.06(t, $J=7.4\text{Hz}, 3\text{H}$)。

[0783] 下列表格列出的化合物以与实施例10所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

[0793] 向圆底烧瓶中装入NaH(60:40,氢化钠:矿物油,1.65g,41.2mmol)和N-甲基吡咯烷酮(68.9mL)。将悬浮液在冰浴中冷却,然后加入无水乙醇(9.63mL,165mmol)。然后将混合物在室温下搅拌10min(观察气体产生)。将粉红色混合物再次在冰浴中冷却,然后加入7-溴-4-氯喹啉(5.0g,20.6mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌约2h。LCMS显示完成反应。将混合物加至冷的NaHCO₃饱和溶液,固体沉淀出来。将混合物过滤以收集固体。将固体用水洗涤3次,然后干燥以得到7-溴-4-乙氧基喹啉(5.20g,100%)。LC-MS: (FA) ES+252.0。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0794] 步骤2:4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯

[0795] 向圆底烧瓶中加入7-溴-4-乙氧基喹啉(2.5g, 9.92mmol)、TEA(13.8mL, 99.2mmol)、甲醇(60mL)和二甲基亚砜(60mL)[所有溶剂预先脱气]。然后加入1,3-双(二苯基膦基)丙烷(818mg, 1.98mmol)和乙酸钯(II)(445mg, 1.98mmol)。将烧瓶用一氧化碳吹扫两次,并在70℃加热3h时置于一氧化碳气球下,然后将反应混合物保持在室温下过夜。减压除去甲醇后,加入水。将所得沉淀过滤,然后通过硅胶柱色谱法(0至80%EtOAc/己烷)纯化以得到4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(1.75g, 77%)。LC-MS: (FA) ES+232.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.84 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0796] 步骤3:甲基4-乙氧基-7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物

[0797] 在0℃向4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(3.50g, 15.1mmol)在DCM(76.9mL, 1.20E3mmol)中的溶液中加入间氯过苯甲酸(6.78g, 30.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将反应混合物在饱和NaHCO₃和DCM之间分配。将分离的有机层用1N NaOH洗涤三次,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄/MgSO₄干燥并浓缩以得到甲基4-乙氧基-7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(3.34g, 89%)。LC-MS: (FA) ES+248.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.11 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.58 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0798] 步骤4:2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯

[0799] 将甲基4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物(3.34g, 13.5mmol)在DMF(50.4mL)中的溶液在冰浴中冷却。滴加2.0M在DCM中的草酰氯(13.5mL, 27.0mmol)(观察到气体逸出)。几分钟后,将所得浅棕色悬浮液升温至室温,然后将悬浮液在35-40℃加热2h。将反应混合物用水淬灭,然后用DCM萃取两次。将合并的有机层用水洗涤三次,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物真空干燥以得到2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(2.69g, 74.9%)。LC-MS: (FA) ES+266.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.38 (dd, J=1.7, 0.5Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.06 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.38 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0800] 步骤5:2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯

[0801] 向微波小瓶中装入2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(200.00mg, 0.75mmol)、4-氯苯基硼酸(140mg, 0.90mmol)、碳酸铯(736mg, 2.26mmol)和SiliaCat®DPP-Pd(0.260mmol/g

负载;579.04mg,0.150mmol)。将小瓶用氮气吹扫,然后加入1,4-二噁烷(12mL)和水(3mL)。将小瓶密封并将反应混合物在微波中在110℃下搅拌45min。过滤反应混合物以除去树脂。将滤液浓缩并在硅胶柱(0至30%EtOAc/己烷)上纯化以得到2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(110mg,43%)。LC-MS: (FA) ES+342.1 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.57(d,J=1.3Hz,1H),8.37(d,J=8.7Hz,2H),8.26(d,J=8.6Hz,1H),8.04(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.68(s,1H),7.64(d,J=8.6Hz,2H),4.50(q,J=7.0Hz,2H),3.96(s,3H),1.54(t,J=7.0Hz,3H)。

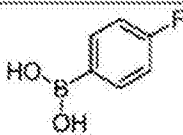
[0802] 步骤6:2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸

[0803] 向2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(110mg,0.32mmol)在THF(2.0mL)和甲醇(2.0mL)中的悬浮液中加入1.0M在水中的氢氧化钠(1.0mL,1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌。反应混合物在2h内变成澄清溶液。将所得溶液用水稀释并用1M HCl酸化至pH约3.5。白色固体从溶液中沉淀出来。将固体过滤,用水洗涤,干燥以得到2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸(88mg,82%)。LCMS: (FA) ES+328.1 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 13.39(s,1H),8.60(d,J=1.3Hz,1H),8.42(d,J=8.6Hz,2H),8.28(d,J=8.6Hz,1H),8.08(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.71(s,1H),7.68(d,J=8.6Hz,2H),4.55(q,J=6.9Hz,2H),1.59(t,J=6.9Hz,3H)。

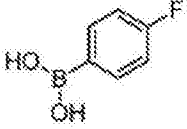
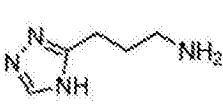
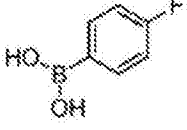
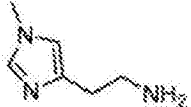
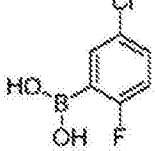
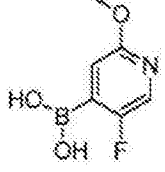
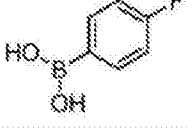
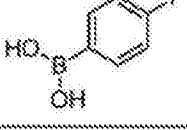
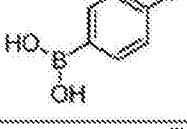
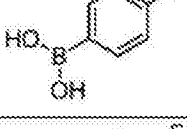
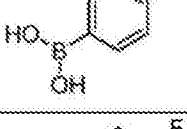
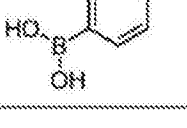
[0804] 步骤7:N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺

[0805] 在室温下向2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸(88.0mg,0.27mmol)在THF(1.3mL)中的溶液中加入3-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺 $\cdot$ 2[HCl](79.8mg,0.40mmol)、TBUT(112mg,0.30mmol)、TEA(190 μ L,1.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入2mL1N NaOH和10mL水。将所得沉淀过滤并通过HPLC纯化以得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺(75mg,58%) LCMS: (FA) ES+435.1; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.99(m,1H),8.54(d,J=1.4Hz,1H),8.36(d,J=8.7Hz,2H),8.20(d,J=8.6Hz,1H),8.18(s,1H),7.98(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.64(m,2H),6.92(s,2H),4.49(q,J=7.0Hz,2H),3.39(q,J=6.7Hz,2H),2.73(t,J=7.5Hz,2H),1.96(m,2H),1.54(t,J=7.0Hz,3H)。

[0806] 下列表格列出的化合物以与实施例11所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

起始材料 步骤5	起始材料 步骤7	化合物编号 或名称	LCMS数据
[0807] 		1-2	LCMS (ESI+): m/z = 419.2 (M+H)

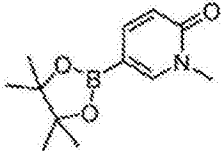
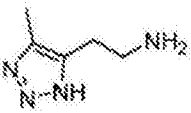
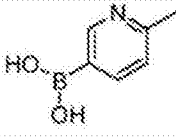
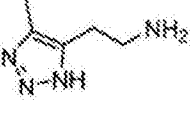
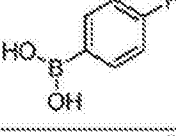
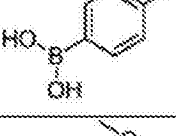
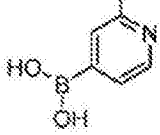
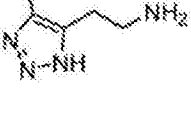
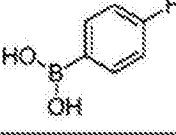
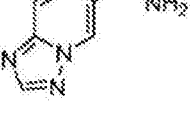
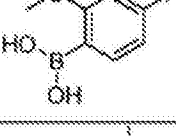
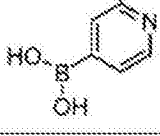
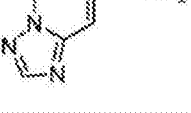
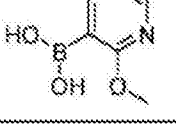
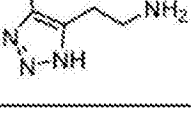
[0808]

		I-5	LCMS (ESI+): $m/z = 420.2$ (M+H)
		I-6	LCMS (ESI+): $m/z = 419.6$ (M+H)
		I-11	LCMS (ESI-): $m/z = 451.1$ (M-H)
		I-12	LCMS (ESI+): $m/z = 450.1$ (M+H)
		I-14	LCMS (ESI+): $m/z = 442.1$ (M+H)
		I-15	LCMS (ESI+): $m/z = 419.2$ (M+H)
		I-43	LCMS (ESI+): $m/z = 419.2$ (M+H)
		I-44	LCMS (ESI+): $m/z = 436.1$ (M+H)
		I-45	LCMS (ESI+): $m/z = 431.2$ (M+H)
		I-46 ¹⁾	LCMS (ESI+): $m/z = 405.2$ (M+H)

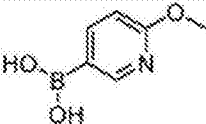
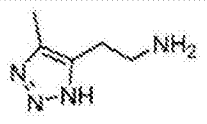
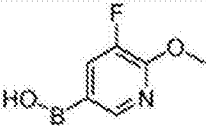
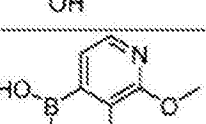
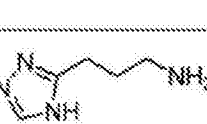
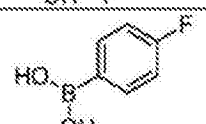
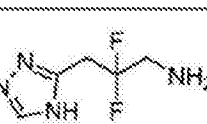
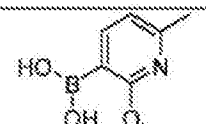
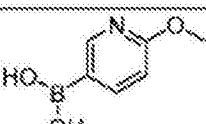
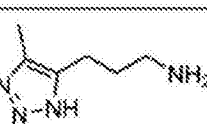
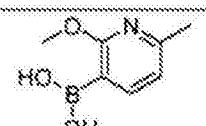
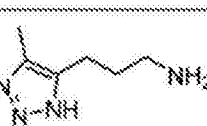
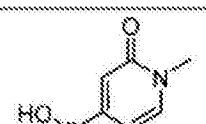
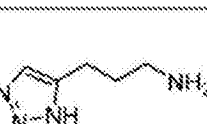
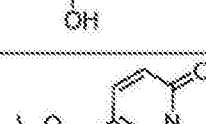
[0809]

		I-47 ^a	LCMS (ESI+): $m/z = 440.2$ (M+H)
		I-48	LCMS (ESI+): $m/z = 405.2$ (M+H)
		I-54 ^a	LCMS (ESI+): $m/z = 441.2$ (M+H)
		I-55 ^a	LCMS (ESI+): $m/z = 406.2$ (M+H)
		I-68 ^{b,c}	LCMS (ESI+): $m/z = 465.2$ (M+H)
		I-70 ^{b,d,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 455$ (M+H)
		I-71 ^{b,d,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 447$ (M+H)
		I-74 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z = 439.1$ (M+H)
		I-75 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 431.2$ (M+H)

[0810]

		I-76 <i>b.c.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-77 <i>b.c.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 417.2$ (M+H)
		I-79 <i>b.c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 458.1$ (M+H)
		I-80 <i>b.c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 447.1$ (M+H)
		I-83 <i>b.d.f</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 431$ (M-H)
		I-84 <i>b.c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 442.1$ (M+H)
		I-85 <i>b.c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 472.2$ (M+H)
		I-86 <i>b.c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 439.1$ (M+H)
		I-87 <i>b.c.g.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 447.2$ (M+H)

[0811]

		I-88 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-89 <i>b, c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 431.2$ (M+H)
		I-90 <i>b, c</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 431.2$ (M+H)
		I-91 <i>b</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 456$ (M+H)
		I-92 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 446.2$ (M+H)
		I-93 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 447.2$ (M+H)
		I-94 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 461.2$ (M+H)
		I-95 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-96 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)

[0812]

		I-97 ^{b,c,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 447.2$ (M+H)
		I-98 ^{b,c,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 432.1$ (M+H)
		I-99 ^{b,d,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 439.2$ (M+H)
		I-100 ^{b,d,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 432$ (M+H)
		I-101 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-102 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-103 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 447.2$ (M+H)
		I-104 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 446.2$ (M+H)
		I-105 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-106 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z = 464.2$ (M+H)

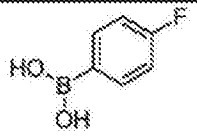
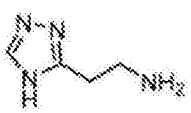
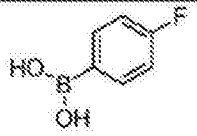
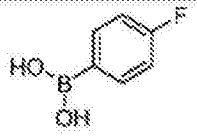
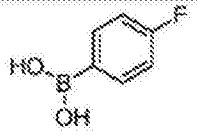
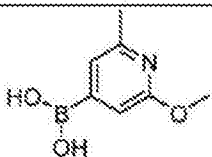
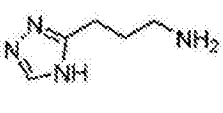
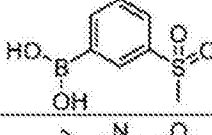
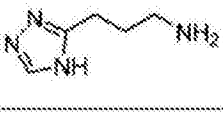
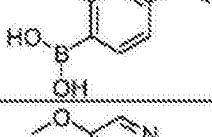
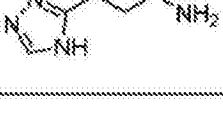
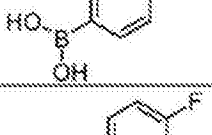
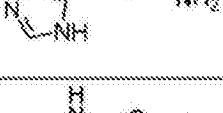
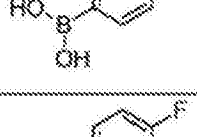
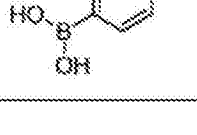
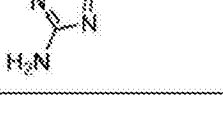
[0813]

		I-107 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z = 406.2$ (M+H)
		I-108 ^{b,d,f,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 436.1$ (M+H)
		I-110 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 417.2$ (M+H)
		I-111 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 416.2$ (M+H)
		I-112 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 431.2$ (M+H)
		I-113 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 416.2$ (M+H)
		I-114 ^{b,d,t}	LCMS (ESI-): $m/z = 431$ (M+H)
		I-115 ^{c,e}	LCMS (ESI+): $m/z = 420.1$ (M+H)
		I-116 ^{b,d,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 433$ (M+H)
		I-117 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 417.2$ (M+H)
		I-118 ^{b,e,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)

[0814]

		I-119 ^{b,e,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 432.2$ (M+H)
		I-120 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 449.2$ (M+H)
		I-122 ^{b,e,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 433.2$ (M+H)
		I-123 ^{b,e,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 432.2$ (M+H)
		I-125 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 442.1$ (M+H)
		I-127 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 417.2$ (M+H)
		I-128 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 449.2$ (M+H)
		I-129 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 449.2$ (M+H)
		I-130 ^{b,d,f,t}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 442.2$ (M+H)

[0815]

		I-131 <i>b, c, d, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 406.2$ (M+H)
		I-132 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 419.2$ (M+H)
		I-133 <i>b, c, d, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 434.2$ (M+H)
		I-134 <i>b</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 418$ (M-H)
		I-136 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 447.2$ (M+H)
		I-137 <i>b, c, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 480.2$ (M+H)
		I-138 <i>b, d, f</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 445$ (M-H)
		I-139 <i>b, d, f</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 431$ (M-H)
		I-141 <i>b, c, d, f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 407.1$ (M+H)
		I-142 <i>b</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 419$ (M-H)

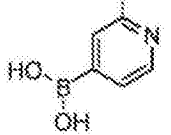
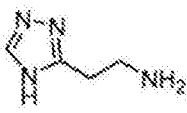
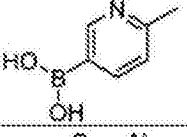
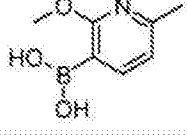
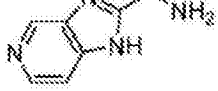
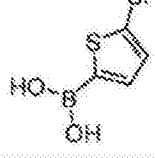
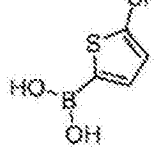
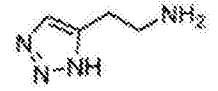
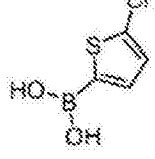
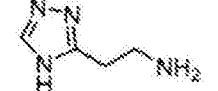
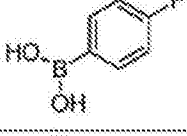
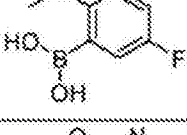
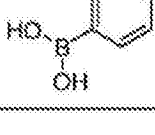
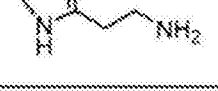
[0816]

		I-143 ^{b,d,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 463$ (M+H)
		I-144 ^{b,e,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 432.2$ (M+H)
		I-145 ^{b,d,i}	LCMS (ESI-): $m/z = 445$ (M-H)
		I-146 ^{b,e,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 416.2$ (M+H)
		I-149 ^{b,e,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 416.2$ (M+H)
		I-150 ^{b,e,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 432.2$ (M+H)
		I-153 ^{b,e,g,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 432.2$ (M+H)
		I-154 ^{b,e,g,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 432.2$ (M+H)
		I-155 ^{b,d,i}	LCMS (ESI+): $m/z = 432$ (M+H)
		I-158 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z = 415.2$ (M+H)

[0817]

		I-159 <i>b,c,f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 447$ (M+H)
		I-160 <i>b,c,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 456.1$ (M+H)
		I-161 <i>b,c,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 451.2$ (M+H)
		I-164 <i>b,c,t</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 465, 467$ (M-H)
		I-165 <i>b,d,f,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 450.2$ (M+H)
		I-166 <i>b,d,t</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 465, 467$ (M-H)
		I-167 <i>b,d,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 439.2$ (M+H)
		I-168 <i>b,d,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 403.2$ (M+H)
		I-169 <i>b,d,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 403.2$ (M+H)
		I-170 <i>b,d,f,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 436.2$ (M+H)

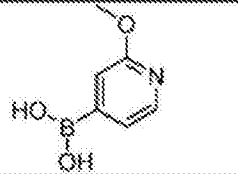
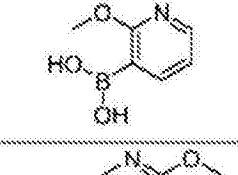
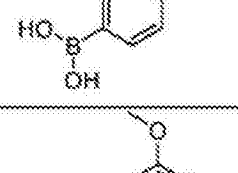
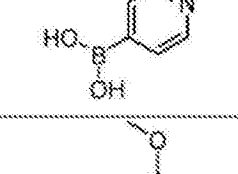
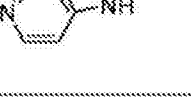
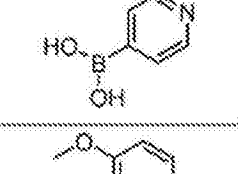
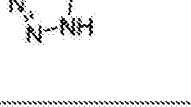
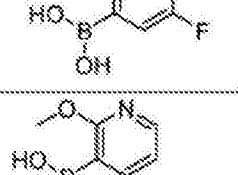
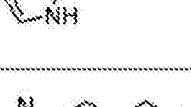
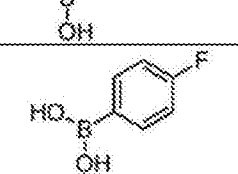
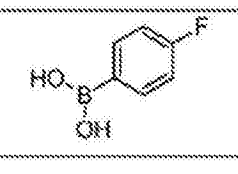
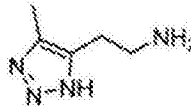
[0818]

		I-172 ^{b,c,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 403.2$ (M+H)
		I-173 ^{b,d,g,i}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 417.2$ (M+H)
		I-174 ^{b,e,g,i}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 469.2$ (M+H)
		I-175 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 464.1$ (M+H)
		I-176 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 428.1$ (M+H)
		I-177 ^{b,e}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 428.1$ (M+H)
		I-178 ^{b,e,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 456.2$ (M+H)
		I-179 ^{b,e,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 486.2$ (M+H)
		I-180 ^{b,e,f}	LCMS (ESI+): $m/z \approx 419.2$ (M+H)

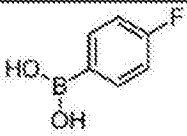
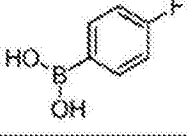
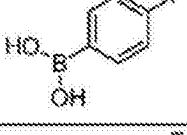
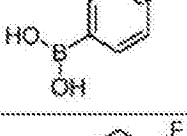
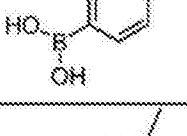
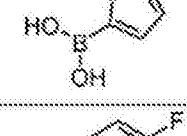
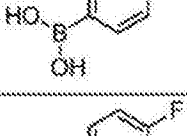
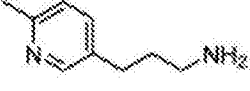
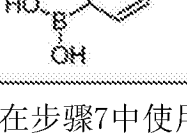
[0819]

		I-181 <i>b.e.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 403.2$ (M+H)
		I-182 <i>b.e.f</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 404$ (M-H)
		I-183 <i>b.e.g.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 447.2$ (M+H)
		I-184 <i>b.e.f</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 434$ (M-H)
		I-185 <i>b.e.g.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 419.2$ (M+H)
		I-186 <i>b.e.g.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 419.2$ (M+H)
		I-187 <i>b.e.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 472$ (M+H)
		I-188 <i>b.e</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 473.2$ (M+H)
		I-189 <i>b.e</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 437.2$ (M+H)
		I-190 <i>b.e.f</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 419.2$ (M+H)

[0820]

		I-191 <i>b,d,t</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 417$ (M-H)
		I-192 <i>a,c,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 455.2$ (M+H)
		I-193 <i>b,c,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 455.2$ (M+H)
		I-194 <i>b,d,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 455$ (M+H)
		I-195 <i>b,d,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 419$ (M+H)
		I-199 <i>b,c,t</i>	LCMS (ESI-): $m/z = 448$ (M-H)
		I-200 <i>b,c,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-201 <i>b,c,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)
		I-203 <i>b,c,g,t</i>	LCMS (ESI+): $m/z = 420.2$ (M+H)

[0821]

		I-204 ^b	LCMS (ESI+): $m/z = 419$ (M+H)
		I-219 ^b	LCMS (ESI+): $m/z = 421$ (M+H)
		I-220 ^{b,c,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 435.1$ (M+H)
		I-221 ^b	LCMS (ESI+): $m/z = 407.1$ (M+H)
		I-222 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 432.2$ (M+H)
		I-223 ^{b,c}	LCMS (ESI+): $m/z = 423.2$ (M+H)
		I-227 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 444.2$ (M+H)
		I-228 ^{b,c,g,t}	LCMS (ESI+): $m/z = 431.2$ (M+H)

[0822] a*在步骤7中使用T3P®作为偶合剂且吡啶作为溶剂/碱

[0823] b**在步骤7中使用HATU偶合试剂

[0824] c*****在步骤7中使用EDC/HOBT偶合试剂和DMF溶剂

[0825] d***在步骤5中使用Pd/Xphos催化剂

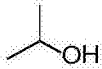
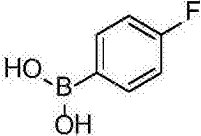
[0826] e****在步骤5中使用Pd (dppf) Cl₂催化剂

[0827] f在步骤5中使用磷酸钾碱

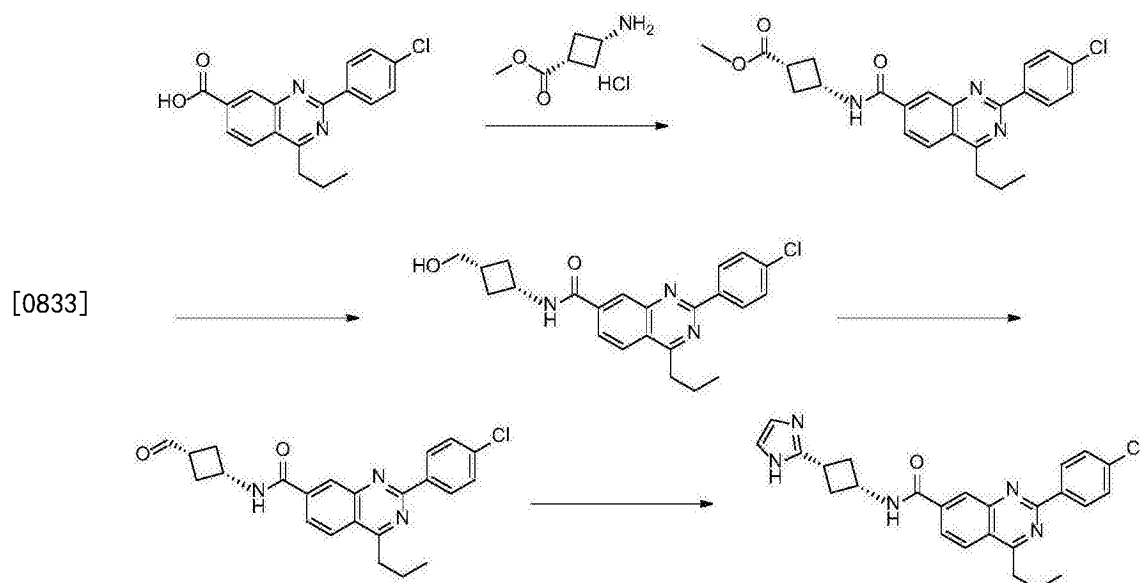
[0828] g在步骤5中使用碳酸钾碱

[0829] t在步骤5中使用热加热

[0830] 下列表格列出的化合物以与实施例11所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

起始材料 步骤 1	起始材料 步骤 5	化合物编 号或名称	LCMS 数据
[0831] 		I-17	LCMS (ESI+): $m/z = 433.2$ (M+H)

[0832] 实施例12: 2-(4-氯苯基)-N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (I-3)



[0834] 步骤1: 顺式-3-[[2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-羰基]氨基]环丁烷甲酸甲酯

[0835] 在室温下将2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酸 (255.0mg, 0.7803mmol, 如实施例10所述制备) 和顺式-3-氨基-环丁烷甲酸甲酯盐酸盐 (167mg, 0.978mmol) 在吡啶 (4.03mL) 中的混合物搅拌5min。向所得混合物中加入EtOAc (1.14mL, 1.92mmol) 中的T3P® (1.68mol/L)。然后将混合物在室温下搅拌1.5h。加入1mL水以淬灭反应。将混合物搅拌10min, 真空浓缩至残留物变湿。在搅拌下将水逐渐加至混合物中。经过周末搅拌混合物, 导致微细悬浮液。滤掉灰白色固体, 真空干燥以得到3-[[2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-羰基]氨基]环丁烷-甲酸甲酯 (288mg, 0.6248mmol, 80%)。LCMS: (FA) ES+438.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.61-8.55 (m, 3H), 8.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.4Hz, 4H)。

[0836] 步骤2: 2-(4-氯苯基)-N-[顺式-3-(羟甲基)环丁基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺

[0837] 在0℃下向顺式-3-[[2-(4-氯苯基)-4-丙基-喹唑啉-7-羰基]氨基]环丁烷甲酸甲酯 (50.0mg, 0.114mmol) 在THF (1.00mL) 中的溶液中滴加氢化铝锂的THF溶液 (95μL, 0.190mmol, 2.00mol/L)。将混合物搅拌30min, 并用0.5ml 0.5M柠檬酸水溶液淬灭。然后将混合物用EtOAc稀释。将分离的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将产物在使用0-6% MeOH/DCM的4g硅胶柱上经25min纯化以得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-N-[3-(羟甲基)环丁基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (24.0mg, 0.059mmol, 51%)。LCMS: (FA) ES+410.1; ¹H

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.78 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.34 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

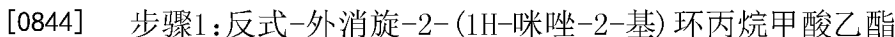
[0838] 步骤3: 2-(4-氯苯基)-N-(顺式-3-甲酰基环丁基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺

[0839] 在室温下向2-(4-氯苯基)-N-[顺式-3-(羟甲基)环丁基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (23.0mg, 0.0561mmol) 在DCM (2.00mL) 中的溶液中加入Dess-Martin高碘烷 (35.7mg, 0.0842mmol)。将反应混合物搅拌1h。LCMS分析显示约50%转化。另外加入Dess-Martin高碘烷 (25mg, 0.059mmol)。将反应混合物搅拌1h。LCMS分析显示约75%转化。另外加入Dess-Martin高碘烷 (15mg, 0.03537mmol)。1h后, 将反应混合物用0.5M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭。将混合物搅拌几分钟, 并用EtOAc萃取。将分离的有机相用盐水洗涤两次, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将产物在使用0-4% MeOH/DCM的4g硅胶柱上经25min纯化以得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-N-(3-甲酰基环丁基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (15.5mg, 0.0380mmol, 68%)。LC-MS: (FA) ES+408.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.66-8.50 (m, 3H), 8.43 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 4.48-4.62 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

[0840] 步骤4: 2-(4-氯苯基)-N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (I-3)

[0841] 向2-(4-氯苯基)-N-(顺式-3-甲酰基环丁基)-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (14.0mg, 0.0343mmol) 在异丙醇 (400 μL) 和水 (400 μL) 中的悬浮液中加入碳酸氢铵 (13.0mg, 0.164mmol) 和7M在水中的乙二醛 (14.0 μL , 0.0123mmol, 8.8mol/L)。将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将所得悬浮液过滤, 并将收集的固体在真空下干燥。将产物在使用0-6% MeOH/DCM的4g硅胶柱上经25min纯化以得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (3.5mg, 0.0078mmol, 23%产率)。LCMS: (FA) ES+446.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 9.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.62-8.56 (m, 3H), 8.43 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

[0842] 实施例13: 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[[反式-(1,2)-2-(1H-咪唑-2-基)环丙基]甲基]喹唑啉-7-甲酰胺 (第一洗脱对映异构体 (Chiralpak ID峰1) I-50和第二洗脱对映异构体 (Chiralpak ID峰2) I-51)



[0846] 步骤2:反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲醇

[0848] 步骤3:反式-外消旋-(2-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)环丙基)甲醇

[0849] 向反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲醇(1.52g, 11.0mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入碳酸钾(3.07g, 22.0mmol)在水(10mL)中的溶液, 然后加入对甲苯磺酰氯(2.14g, 11.0mmol), 并将反应混合物剧烈搅拌过夜。真空除去大部分THF, 水层用EtOAc(25mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 干燥, 过并真空浓缩。硅胶色谱法得到反式-外消旋-(2-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)环丙基)甲醇(3.22g, 93%)。LCMS (ESI

+) : $m/z = 293.1$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.82 (m, 2H), 7.40–7.38 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 11.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (bs, 1H), 2.28–2.23 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 1H), 1.38–1.33 (m, 1H), 0.97–0.92 (m, 1H)。

[0850] 步骤4: 反式-外消旋-2-((2-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)环丙基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0851] 向反式-外消旋-(2-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)环丙基)甲醇 (2.99g, 10.2mmol) 在 THF (60mL) 中的溶液中加入邻苯二甲酰亚胺 (1.82g, 12.3mmol) 和三苯基膦 (3.25g, 12.3mmol)。将混合物搅拌 5min, 然后在冰浴中冷却。然后在 5min 内加入偶氮二甲酸二乙酯 (2.01mL, 12.3mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液, 并将所得溶液搅拌 30min。将反应混合物真空浓缩。硅胶色谱法得到反式-外消旋-2-((2-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)环丙基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (4.31g, 54%)。LCMS (ESI+) : $m/z = 422.1$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89–7.85 (m, 2H), 7.84–7.81 (m, 2H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46–2.41 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.27–1.22 (m, 1H), 1.10–1.06 (m, 1H)。

[0852] 步骤5: 反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺

[0853] 向反式-外消旋-2-((2-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-2-基)环丙基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (2.34g, 5.55mmol) 在乙醇 (44mL) 中的溶液中加入肼 (2.79mL, 88.8mmol), 并将所得溶液在 76℃ 下加热过夜。将反应混合物冷却, 过滤并真空浓缩以得到粗制反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺, 其不经纯化用于下一步骤。LCMS (ESI+) : $m/z = 138.1$ (M+H)。

[0854] 步骤6: 反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0855] 向反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺在甲醇 (27mL) 中的溶液中加入 TEA (3.67mL, 26.1mmol)、DMAP (51mg, 0.42mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (6.1mL, 26mmol), 并将所得溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。硅胶色谱法得到反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (839mg, 两步 63%)。LCMS (ESI+) : $m/z = 238.1$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.97–2.94 (m, 2H), 1.84–1.80 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.94–0.89 (m, 1H), 0.83–0.79 (m, 1H)。

[0856] 步骤7: 反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺二盐酸盐

[0857] 向反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (821mg, 3.46mmol) 在 MeOH (9mL) 中的溶液中加入 4M HCl 在二噁烷中的溶液 (8.7mL, 35mmol) 并将所得溶液在室温下搅拌 3h。将反应混合物真空浓缩。将残留物溶于 MeOH (3mL) 中, 然后加入 EtOAc (10mL)。将形成的沉淀过滤并用 EtOAc 洗涤以得到反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基)环丙基)甲胺二盐酸盐 (727mg, 67%)。LCMS (ESI+) : $m/z = 138.1$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.46 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.43–2.38 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.59–1.54 (m, 1H), 1.34–1.29 (m, 1H)。

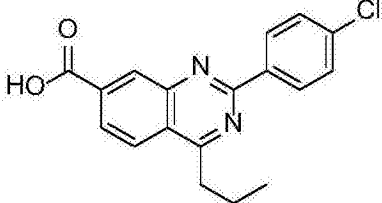
[0858] 步骤8: 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[[反式-(1,2)-2-(1H-咪唑-2-基)环丙基]甲

基} 喹啉-7-甲酰胺 (I-50, 第一洗脱对映异构体 (Chiralpak ID峰1) 和 I-51, 第二洗脱对映异构体 (Chiralpak ID峰2))

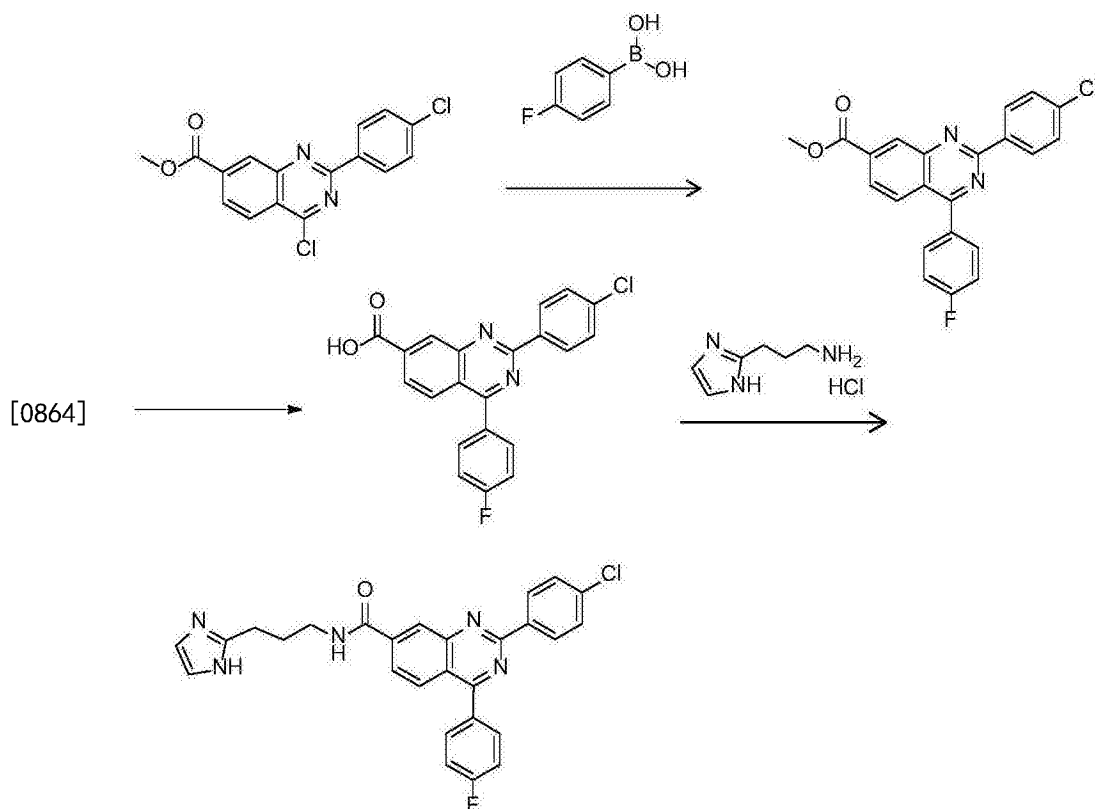
[0859] 向4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸 (82mg, 0.26mmol) (实施例1中所述的INT-2) 在THF (1.4mL) 中的混合物中加入反式-外消旋-(2-(1H-咪唑-2-基) 环丙基) 甲胺二盐酸盐 (83mg, 0.40mmol)、TEA (184μL, 1.32mmol) 和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基) 脒鎓六氟磷酸盐 (HATU) (110mg, 0.290mmol), 并将混合物在室温下搅拌3h。向反应混合物中加入水 (5mL) 和EtOAc (10mL)。分离各层, 并用EtOAc (5mL) 萃取水层两次。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 干燥, 过滤并真空浓缩。硅胶色谱法得到反式-外消旋-N-((2-(1H-咪唑-2-基) 环丙基) 甲基)-4-乙氧基-2-(4-氟苯基) 喹啉-7-甲酰胺。LCMS (ESI+): $m/z = 431.1$ (M+H)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.47-8.46 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.63 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 1H)。

[0860] 使用Jasco半制备型SFC仪器, 在Chiralpak ID (来自Chiral Technologies的10×250mm 5微米柱) 柱上分离反式对映异构体。溶剂: 65/35CO₂/0.3%在IPA中的DEA以10mL/min在40℃。I-50是指较快移动的 (第一洗脱) 对映异构体 (Chiralpak ID峰1), 且I-51是指较慢移动的 (第二洗脱) 对映异构体 (Chiralpak ID峰2)。在分析型手性HPLC (Chiralpak ID 4.6×100mm 5微米, 流速: 4mL/min, 时间: 10min, 溶剂: 30% [0.3%在IPA中的DEA]/70% CO₂, BPR: 10MPa上分离的对映异构体的保留时间为5.47min和6.89min。不确定分离峰的绝对构型。

[0861] 下列表格列出的化合物以与实施例13所述类似的方式从合适的起始材料开始制备, 如两种反式对映异构体的外消旋混合物:

	起始材料 步骤 8	化合物编号或 名称	LCMS 数据
[0862]		I-59 (反式环丙基外 消旋)	LCMS (ESI+): m/z = 446.1 (M+H)

[0863] 实施例14: 2-4-(氯苯基)-4-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基) 丙基] 喹啉-7-甲酰胺 (I-57)



[0865] 步骤1: 2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯

[0866] 向压力管中4-氯-2-(4-氯苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (215mg, 0.6453mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (107mg, 0.764mmol)、dppf (16.9mg, 0.0208mmol) 在1,4-二噁烷 (2.50mL) 中的溶液中加入2M碳酸钾水溶液 (600μL, 1.20mmol)。将压力管用氮气 (x3) 吹扫, 密封并在95℃下搅拌2h。将所得半固化混合物用2mL二噁烷稀释, 并将所得悬浮液加至30mL水中并搅拌15min。将固体滤掉并真空干燥以得到266mg粗材料。将产物在使用20-70%DCM/己烷的ISCO (12g二氧化硅; 固体负载) 上经25min纯化以得到2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸甲酯 (177mg, 66%)。LCMS: (FA) ES+393.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.66-8.59 (m, 3H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 3.99 (s, 3H)。

[0867] 步骤2: 2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸

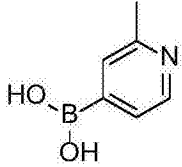
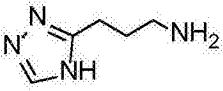
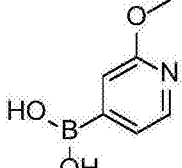
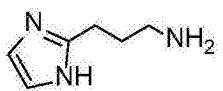
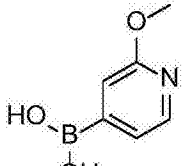
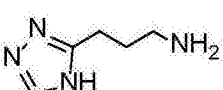
[0868] 向2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-喹唑啉-7-甲酸甲酯 (156.0mg, 0.3971mmol) 在THF (2.75mL) 和甲醇 (2.75mL) 中的悬浮液中加入1.000M在水中的氢氧化钠 (1.38mL, 1.38mmol)。将所得非均相混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用25mL水稀释。将所得浆液用1M HCl酸化至pH约3.5。通过过滤收集固体, 并在高真空下干燥以得到呈灰白色固体的2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸 (150mg, 95%)。LCMS: (FA) ES+379.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.72 (s, 1H), 8.63-8.57 (m, 3H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H)。

[0869] 步骤3: 2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (I-57)

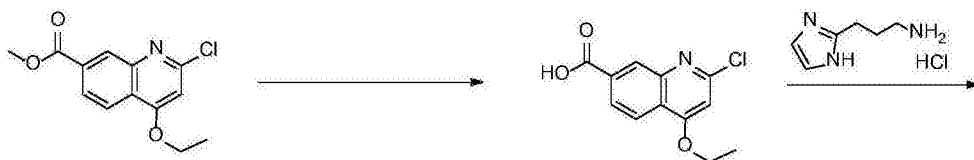
[0870] 在室温下将2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-喹唑啉-7-甲酸 (149mg, 0.374mmol) 和3-(1H-咪唑-2-基)-1-丙胺2HCl (135mg, 0.682mmol) 在吡啶 (3.44mL) 中的混合物搅拌5min。

向所得非均相混合物中加入在EtOAc (620 μ l, 1.04mmol) 中的T3P® (1.68mol/l)。将反应混合物在室温下搅拌1h。加入500 μ l水以淬灭反应混合物。搅拌15min后,将混合物在旋转蒸发仪上浓缩(浴温40℃)。将残留物与20ml水混合,并用1M K₂CO₃水溶液将所得悬浮液变成碱性至pH10。悬浮液用EtOAc $\times$ 2萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物在使用0-8%DCM/MeOH的ISCO (12二氧化硅,干燥负载) 上经25min纯化以得到呈白色固体的2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (159mg, 83%)。LCMS: (FA) ES+486.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 9.19 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.65-8.60 (m, 3H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H)。

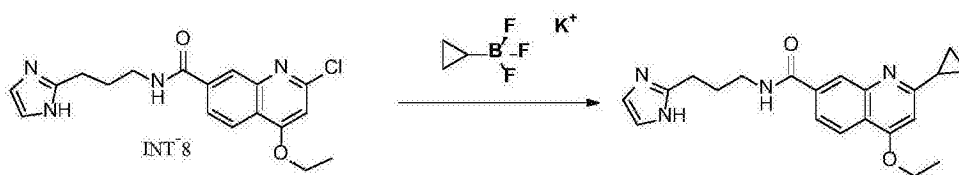
[0871] 下列表格列出的化合物以与实施例14所述类似的方式从合适的起始材料开始制备,如两种反式对映异构体的外消旋混合物:

起始材料 步骤 1	试剂 步骤 1	试剂 步骤 3	化合物编号或名称	LCMS 数据
INT-3			I-162	LCMS (ESI+): m/z = 468.2 (M+H)
INT-3			I-196	LCMS (ESI+): m/z = 483.2 (M+H)
INT-3			I-197	LCMS (ESI+): m/z = 484.2 (M+H)

[0873] 实施例15: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-环丙基-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (I-58)



[0874]



[0875] 步骤1: 2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸

[0876] 向2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯 (2.27g, 8.53mmol, 如实施例11所述制备) 在

THF (50mL) 中的溶液中加入1.0M在水中的氢氧化钠 (25mL) 和水 (25mL)。将所得悬浮液在冰/水浴下搅拌,然后在冰箱中放置过夜。悬浮液变成溶液。将反应混合物用水稀释,然后用1N HCl调节pH至pH 2-3。固体从溶液中沉淀出来。将固体过滤并收集并用水洗涤两次。将固体干燥以得到2.0g的2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸 (93%)。LCMS: (FA) ES+252.0 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.46 (br s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.23 (d, J=8.53Hz, 1H) 8.08 (d, J=7.79Hz, 1H) 7.21 (s, 1H) 4.40 (q, J=6.90Hz, 2H) 1.50 (t, J=6.96Hz, 3H)

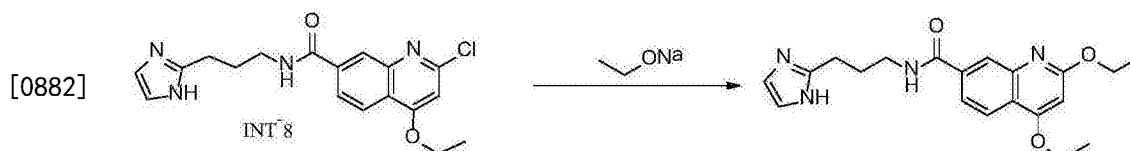
[0877] 步骤2: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (INT-8)

[0878] 将THF (37mL) 和TEA (5.1mL, 36.4mmol) 加至具有2-氯-4-乙氧基-喹啉-7-甲酸 (1.83g, 7.3mmol)、3-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺二盐酸盐 (1.58g, 8.0mmol) 和HATU (2.84g, 7.47mmol) 的烧瓶中。将反应混合物在室温下搅拌2h。加入冰/水后,将反应混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,然后干燥以得到粗制N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (2.61g, 100%)。粗材料不经纯化用于下一步骤。LCMS: (FA) ES+359.2

[0879] 步骤3: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-环丙基-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (I-58)

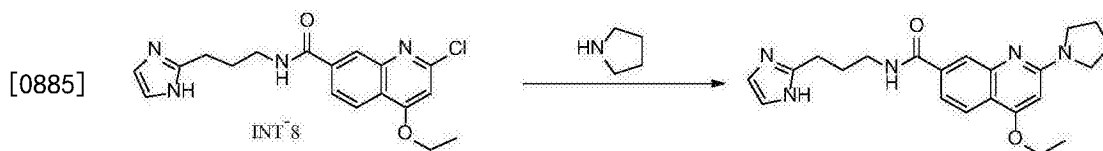
[0880] 向微波小瓶中加入环丙基三氟硼酸钾 (530.0mg, 3.58mmol)、N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (200.0mg, 0.56mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (26.7mg, 0.023mmol)、2M在水中的碳酸钠 (700μL, 1mmol) 和1,4-二噁烷 (1.7mL, 22mmol)。将小瓶密封并将混合物脱气。将反应混合物在150℃下在微波中加热1h。向反应混合物中加入水,并将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,然后蒸发。通过HPLC纯化粗材料以得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-环丙基-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺4.89mg (2.4%)。LCMS: (FA) ES+365.5 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.27-8.40 (m, 2H) 8.23 (br d, J=8.53Hz, 1H) 7.84 (br d, J=8.53Hz, 1H) 7.33 (s, 2H) 6.77 (s, 1H) 4.36 (q, J=6.90Hz, 2H) 3.53 (br t, J=6.53Hz, 2H) 3.05 (br t, J=7.28Hz, 2H) 2.27 (br d, J=5.52Hz, 1H) 2.13 (br t, J=7.03Hz, 2H) 1.59 (br t, J=6.90Hz, 3H) 1.10-1.23 (m, 4H)

[0881] 实施例16: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2,4-二乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (I-61)



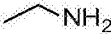
[0883] 将2-氯-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (70mg, 0.2mmol, 如实施例15所述的INT-8) 和21%在乙醇中的乙醇钠 (0.73mL, 2.0mmol) 加至烧瓶中并在60℃下加热过夜,LCMS显示清洁且完全的转化。除去溶剂,加入水,然后将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥然后蒸发以得到粗制残留物。通过HPLC纯化来纯化粗材料以得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2,4-二乙氧基喹啉-7-甲酰胺50mg (70%)。LCMS: (FA) ES+369.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92 (br s, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.06 (br d, J=8.53Hz, 1H) 7.83 (br d, J=7.91Hz, 1H) 6.89 (s, 2H) 6.51 (s, 1H) 4.47 (m, 2H) 4.24-4.34 (m, 2H) 3.20-3.52 (m, 2H) 2.66-2.74 (m, 2H) 1.94 (m, 2H) 1.48 (m, 3H) 1.40 (m, 3H)。

[0884] 实施例17: 4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-2-(吡咯烷-1-基)喹啉-7-甲酰胺 (I-62)



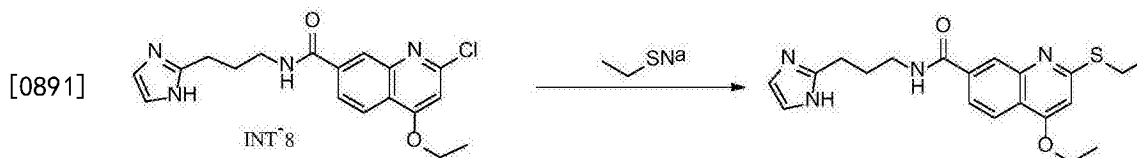
[0886] 将2-氯-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(70mg, 0.20mmol, 如实施例15所述的INT-8)和吡咯烷(1.0mL, 12mmol)一起加入,并在100℃下微波加热30min。除去溶剂。使用制备型HPLC纯化粗混合物以得到4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-2-(吡咯烷-1-基)喹啉-7-甲酰胺35mg (46%) LCMS: (FA) ES+394.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.80 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.56 (m, 1H) 6.91 (s, 2H) 6.26 (s, 1H) 4.29 (m, 2H) 3.22-3.60 (m, 6H) 2.70 (m, 2H) 1.71-2.04 (m, 6H) 1.49 (m, 3H)。

[0887] 下列表格列出的化合物以与实施例17所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

[0888]	起始材料 步骤 1	化合物编号或名称	LCMS 数据
		I-42*	LCMS (ESI+): m/z = 368.2 (M+H)

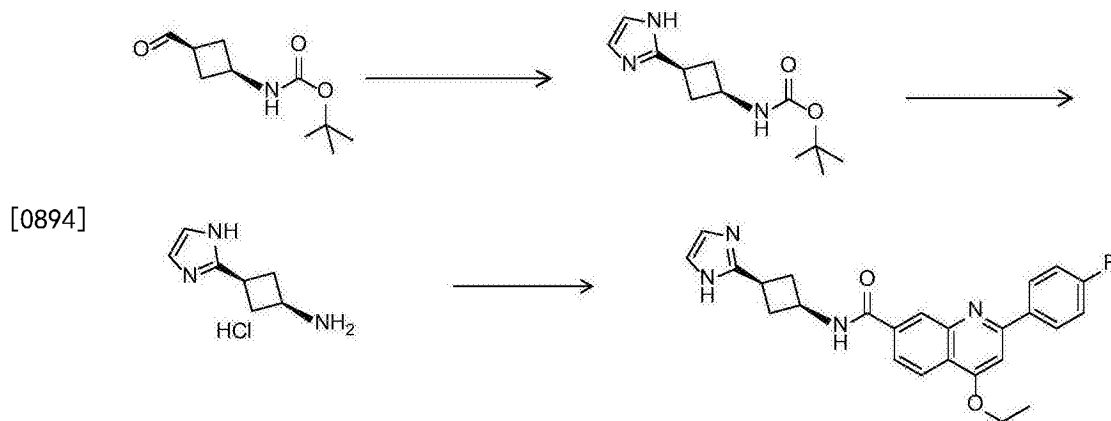
[0889] *DMF用作共溶剂;步骤1起始材料乙胺为在THF中2.0M

[0890] 实施例18:N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-乙氧基-2-(乙硫基)喹啉-7-甲酰胺(I-49)



[0892] 将2-氯-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(300mg, 0.8361mmol, INT-8, 在实施例15中描述)、乙硫醇钠(352mg, 4.181mmol)、DMF(3mL)一起加入,并在室温下搅拌1h。向反应混合物中加入水,并从溶液中沉淀出大量固体。将混合物过滤以收集固体,通过HPLC纯化来纯化固体以得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-乙氧基-2-(乙硫基)喹啉-7-甲酰胺(110mg, 34%) LCMS: (FA) ES+385.2 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.99 (m, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.09 (d, J=8.41Hz, 1H) 7.89 (d, J=8.41Hz, 1H) 6.92 (s, 2H) 6.89 (s, 1H) 4.30 (m, 2H) 3.37 (m, 2H) 3.31 (m, 2H) 2.72 (m, 2H) 1.95 (m, 2H) 1.48 (t, J=6.90Hz, 3H) 1.39 (t, J=7.28Hz, 3H)

[0893] 实施例19:4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]喹啉-7-甲酰胺(I-60)



[0895] 步骤1: N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯

[0896] 向在冰浴中冷却的N-顺式-(3-甲酰基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(443mg, 2.22mmol, 如W02013/149121所述制备)在甲醇(9.5mL)中的溶液中加入氢氧化铵(28%质量%)(2.40mL, 20.0mmol)并滴加8.8M在水中的乙二醛(0.325mL, 2.86mmol)。将所得溶液在室温下搅拌15h。将所得橙色混合物浓缩至湿固体。将15mL水加至固体块中, 混合搅拌30分钟后, 得到悬浮液。滤掉固体, 用水洗涤并在40℃下真空干燥以得到棕色固体的N-[3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(475mg, 90%)。LCMS: (FA) ES+238.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.61 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

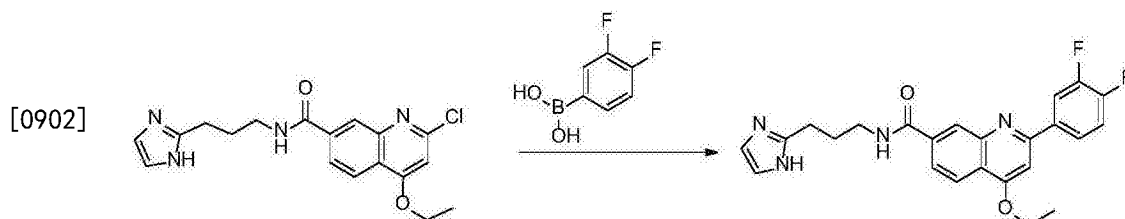
[0897] 步骤2: 顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁胺二盐酸盐

[0898] 向在冰浴中冷却的N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]氨基甲酸叔丁酯(472mg, 1.99mmol)在甲醇(2.5mL)中的溶液中加入4M在二噁烷中的盐酸(5.00mL, 20.0mmol)。然后将所得溶液在室温下搅拌1.5h。将混合物加至醚(25mL)中, 搅拌15min并过滤。将收集的固体在氮气下抽吸干燥, 然后真空干燥以得到呈浅棕色固体的3-(1H-咪唑-2-基)环丁胺二盐酸盐(410mg, 98%)。

[0899] 步骤3: 4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]喹啉-7-甲酰胺 (I-60)

[0900] 将4-乙氧基-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸(125mg, 0.402mmol, 以与如实施例11所述类似的方式, 使用4-氟苯基硼酸来制备)和顺式-3-(1H-咪唑-2-基)环丁胺二盐酸盐(135mg, 0.643mmol)在吡啶(2.50mL)中的混合物在室温下搅拌5min。加入在EtOAc(604μL, 1.01mmol)中的T3P®(1.68mol/L)。将反应混合物在室温下搅拌20h。加入500μL水以淬灭反应混合物。将混合物在室温下搅拌15min, 并在旋转蒸发仪上浓缩(在40℃下)。将残留物悬浮在10mL水中, 并将所得悬浮液用1M NaOH调至pH12。将悬浮液用EtOAc萃取。将分离的有机层依次用1M K₂CO₃水溶液(x2)和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将产物在使用0-8% MeOH/DCM的ISCO(12g二氧化硅, 干燥负载)上经25min纯化以得到呈灰白色固体的4-乙氧基-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)环丁基]喹啉-7-甲酰胺(90mg, 52%)。LCMS: (FA) ES+431.2 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.71 (s, 1H), 9.09 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.53 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0901] 实施例20: 2-(3,4-二氟苯基)-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (I-52)

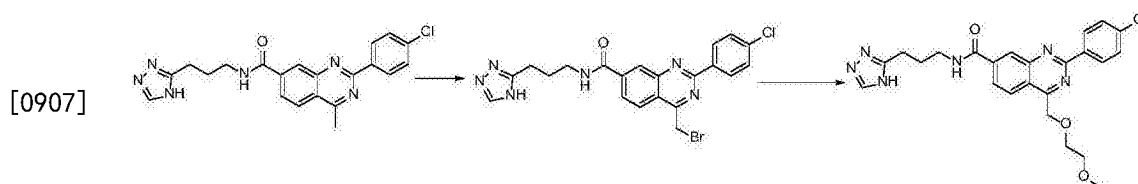


[0903] 向微波管中装入2-氯-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (300mg, 0.836mmol)、3,4-二氟苯基硼酸 (158mg, 1.0mmol)、Pd-dppf (92mg, 0.113mmol)、1,4-二噁烷 (11mL) 和2.0M在水中的碳酸钾 (1.43mL, 2.85mmol)。将反应混合物用氮气冲洗两次, 然后用微波辐射在110℃下加热35min。将反应混合物用水 (5mL) 淬灭, 然后用EtOAc (2×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干。将粗材料通过HPLC纯化。得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-(3,4-二氟苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (138mg, 38%)。LC-MS: (FA) ES+437.2 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.00 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21-8.28 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 6.90 (br s, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.55 (t, J=6.90Hz, 3H)

[0904] 下列表格列出的化合物以与实施例20所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

	起始材料	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0905]		I-56	LCMS (ESI+): m/z = 453.1 (M+H)

[0906] 实施例21: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)喹唑啉-7-甲酰胺 (I-64)



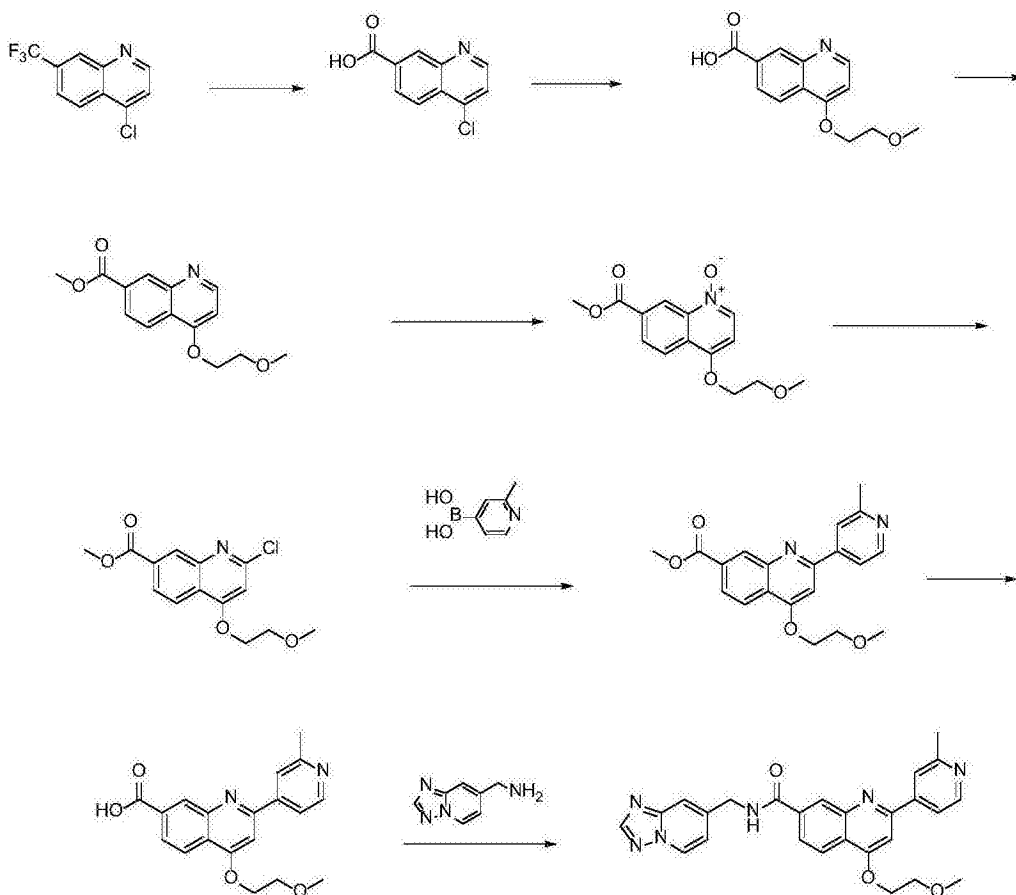
[0908] 步骤1: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(溴甲基)-2-(4-氯苯基)喹唑啉-7-甲酰胺

[0909] 向N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-甲基喹唑啉-7-甲酰胺 (271mg, 0.67mmol; I-63, 根据实施例7制备) 在乙酸 (8.0mL) 中的溶液中加入在乙酸中的溴溶液 (0.88M, 1.88mL), 并将溶液在65℃下搅拌。在30 (0.300mL) 和60min (0.200mL) 内加入额外的溴溶液。在最后溴加入之后30分钟, 将反应物冷却并通过加入饱和亚硫酸氢钠水溶液 (0.5mL) 淬灭。将反应物真空浓缩。通过硅胶色谱然后通过制备型HPLC纯化得到N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(溴甲基)-2-(4-氯苯基)喹唑啉-7-甲酰胺 (25mg, 8%)。LC-MS: (FA) ES+487.0, 485.1。

[0910] 步骤2:N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)喹啉-7-甲酰胺

[0911] 向N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(溴甲基)-2-(4-氯苯基)喹啉-7-甲酰胺(25.3mg,0.0521mmol)在2-甲氧基乙醇(2.0mL)中的溶液中加入1.0M氢氧化钠水溶液(0.130mL),将所得溶液搅拌10分钟。用1N甲酸溶液将溶液中和至pH7。将所得溶液真空浓缩并通过制备型反相HPLC纯化以得到N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)喹啉-7-甲酰胺(6.5mg,26%)。LC-MS:(FA)ES+481.1;¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ8.55-8.51(m,2H),8.42-8.39(m,2H),7.96-7.94(m,1H),7.47-7.43(m,2H),8.05(bs,1H),5.13(s,2H),3.75-3.73(m,2H),3.54-3.51(m,2H),3.45-3.42(m,2H),3.25(s,3H),2.85-2.81(m,2H),2.06-2.01(m,2H)。

[0912] 实施例22:4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺(I-69)



[0913]

[0914] 步骤1:4-氯喹啉-7-甲酸

[0915] 将4-氯-7-(三氟甲基)喹啉(44.0g,189mmol)和硫酸(440mL)的混合物在200℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,然后倾入冰水(2000mL)中。通过加入1N NaOH将pH调节至3。通过过滤收集所得沉淀并用水(200mL×2)洗涤,并在高真空下干燥以得到呈米色固体的4-氯喹啉-7-甲酸(30.0g,77%)。LC-MS:(FA)ES+208.0;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.97(d,J=4.6Hz,1H),8.63(d,J=1.3Hz,1H),8.33(d,J=8.8Hz,1H),8.23(dd,J=1.6,8.7Hz,1H),7.92(d,J=4.6Hz,1H)。

[0916] 步骤2:4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酸

[0917] 向4-氯喹啉-7-甲酸 (6.70g, 32.3mmol) 在2-甲氧基乙醇 (159mL, 2.02mol) 和1,4-二噁烷 (67.0mL) 中的混合物中加入叔丁醇钾 (1M在THF中的溶液, 96.8mL, 96.8mmol)。将反应物在100℃下搅拌16h。将反应物冷却至室温, 然后用水淬灭。将混合物浓缩以除去有机溶剂, 然后用水稀释, 通过加入1N HCl将pH调节至4.5。将混合物在室温下放置过夜, 通过过滤收集所得沉淀, 用水洗涤并在高真空下干燥以得到呈米黄色固体的4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸 (5.69g, 71%)。LC-MS: (AA) ES+248.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.31 (br s, 1H), 8.83 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.6, 8.7Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.84 (dd, J=3.6, 5.2Hz, 2H), 3.40-3.37 (m, 3H)。

[0918] 步骤3: 4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯

[0919] 向4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸 (1.00g, 4.05mmol) 和DMF (0.0273mL, 0.352mmol) 在THF (20.0mL) 中的混合物中滴加草酰氯 (2M在DCM中的溶液, 6.07mL, 12.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。然后加入MeOH (5.00mL), 将反应物在室温下搅拌16小时。将混合物分配在EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液之间。分离各层, 并用EtOAc萃取水层两次。然后将合并的有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 然后过滤并浓缩以得到呈灰白色固体的4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯 (0.825g, 78%产率)。LC-MS: (AA) ES+262.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.38 (s, 3H)。

[0920] 步骤4: 4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物

[0921] 在0℃向4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯 (5.22g, 20.0mmol) 在DCM (224mL) 中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸 (6.89g, 40.0mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。然后将反应物分配在DCM和饱和亚硫酸钠水溶液之间。分离各层, 将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次, 然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 然后过滤并浓缩以得到呈黄色固体的4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物 (5.12g, 92%)。LC-MS: (AA) ES+278.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.59 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.21 (dd, J=1.6, 8.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.41 (dd, J=3.6, 5.2Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (dd, J=3.5, 5.1Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 3H)。

[0922] 步骤5: 2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯

[0923] 在0℃向4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物 (5.12g, 18.5mmol) 在DMF (107mL) 中的溶液中缓慢加入草酰氯 (2M在DCM中的溶液, 20.7mL, 41.4mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 将反应混合物在38℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温, 然后将冰水和DCM加至混合物中。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至7后, 分离各层, 水层用DCM萃取两次。将合并的有机层用10%氯化锂水溶液洗涤3次, 然后依次用水和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物与甲苯共沸两次以除去DMF, 然后真空干燥以得到呈灰白色固体的2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基) 喹啉-7-甲酸甲酯 (4.79g, 88%产率)。LC-MS: (AA) ES+296.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.10 (dd, J=1.6, 8.7Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 3H)。

[0924] 步骤6: 4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸甲酯

[0925] 向2-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(0.194g, 0.656mmol)、(2-甲基-4-吡啶基)硼酸(0.112g, 0.820mmol)和碳酸铯(0.359g, 1.10mmol)的混合物中加入1,4-二噁烷(5.20mL)和水(0.780mL)。将反应混合物在氮气氛下搅拌5分钟,然后加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.0268g, 0.0328mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌1小时。将反应物冷却至室温,然后用DCM稀释。将混合物经硅藻土过滤,固体用DCM洗涤。将滤液减压浓缩,残留物用EtOAc和水稀释。分离各层,用EtOAc萃取水层两次。然后将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将粗材料通过硅胶色谱纯化以得到呈黄色固体的4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸甲酯(0.140g, 61%)。LC-MS: (AA) ES+ 353.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 4.66-4.55 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

[0926] 步骤7: 4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸

[0927] 向4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸甲酯(0.131g, 0.372mmol)在THF(1.2mL)和甲醇(1.2mL)中的溶液中加入1N氢氧化钠(1.11mL, 1.11mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3天,然后将混合物浓缩。加入1N氯化氢水溶液将pH调节至6。将混合物浓缩至干,然后通过HPLC纯化以得到呈白色固体的4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸(0.100g, 80%产率)。LC-MS: (AA) ES+ 339.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.56-4.61 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

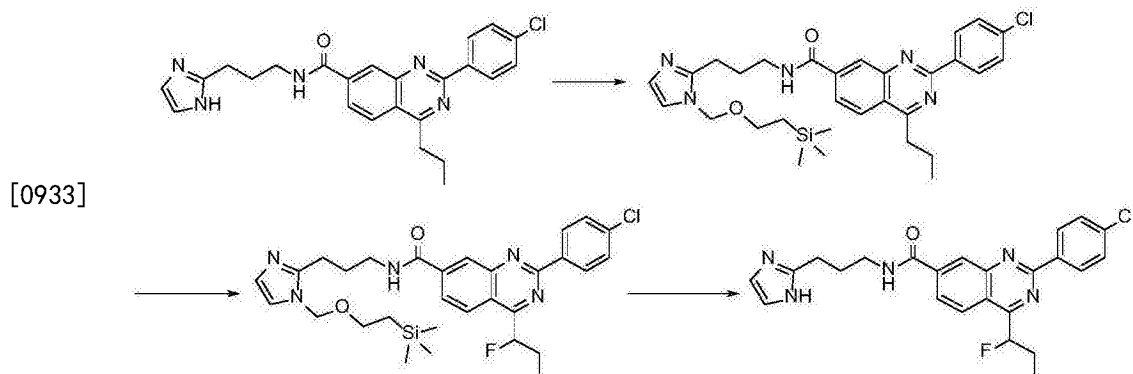
[0928] 步骤8: 4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺

[0929] 在室温下向4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸(0.050g, 0.148mmol)和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲胺(0.024g, 0.163mmol)在THF(1.8mL)中的混合物中加入TEA(0.103mL, 0.739mmol),随后加入HATU(0.062g, 0.163mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物分配在EtOAc和1N NaOH之间。分离各层,用EtOAc萃取水层。将合并的有机层依次用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤并浓缩。将残留物通过HPLC纯化以得到呈白色固体的4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)喹啉-7-甲酰胺(0.016g, 23%)。LC-MS: (AA) ES+ 469.2; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.80 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.38-8.43 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (dd, J=1.4, 7.0Hz, 1H), 4.87-4.79 (m, 2H), 4.69-4.52 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

[0930] 下列表格列出的化合物以与实施例22所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

步骤 6 中材料	化合物编号或名称	LCMS 数据
[0931]	I-67	LCMS (ESI+): m/z = 485.2 (M+H)

[0932] 实施例23: 2-(4-氯苯基)-4-[1-氟丙基]-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (I-72)



[0934] 步骤1: 2-(4-氯苯基)-4-丙基-N-[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

[0935] 在0℃下向2-(4-氯苯基)-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]-4-丙基-喹唑啉-7-甲酰胺 (176mg, 0.405mmol) 在DMF (2.50mL) 中的溶液中加入矿物油中的氢化钠 (60%) (18mg, 0.446mmol)。将混合物升温至室温并搅拌10min。将混合物冷却回0℃, 并加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物 (79μL, 0.446mmol)。将反应缓慢升温至室温, 并搅拌过夜, 然后分配在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用盐水 (x2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱纯化提供呈白色固体的2-(4-氯苯基)-4-丙基-N-[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (172mg, 75.2% 产率)。LC-MS: (FA) ES+564; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.25 (br s, 1H), 8.61-8.68 (m, 2H), 8.59 (d, J=1.25Hz, 1H), 8.07-8.20 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.14 (d, J=1.25Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.51Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.52 (dd, J=7.78, 8.78Hz, 2H), 3.29-3.39 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.40Hz, 3H), 0.84-0.98 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

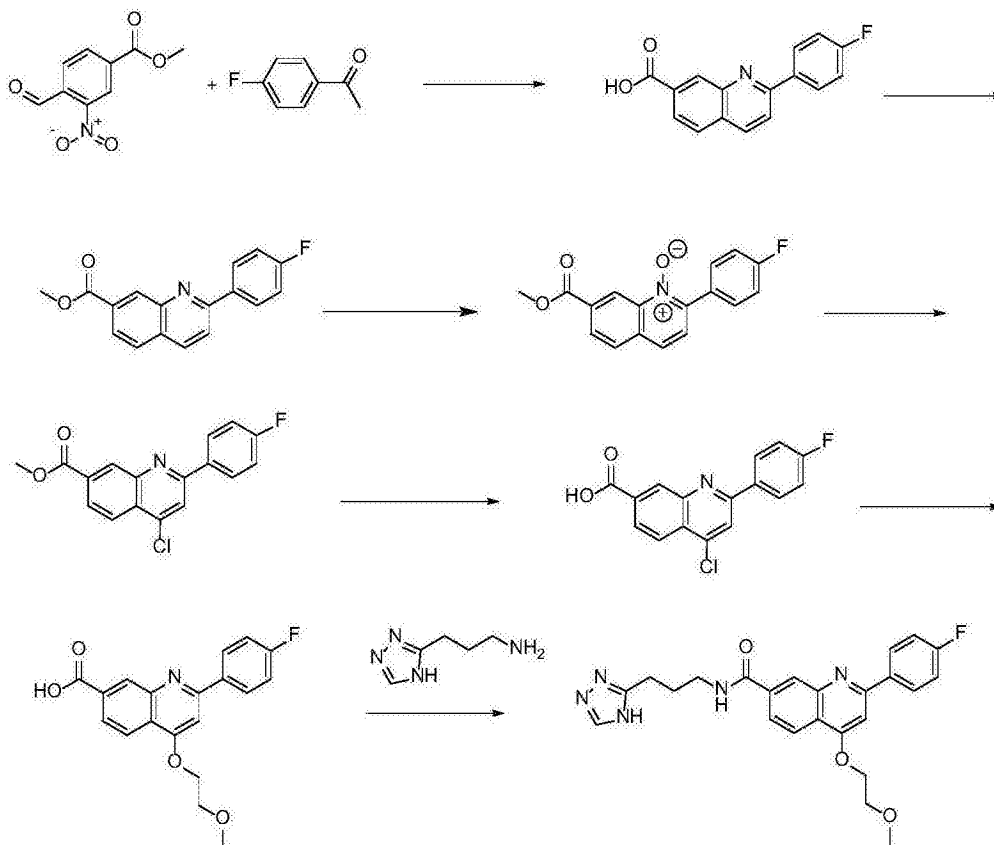
[0936] 步骤2: 2-(4-氯苯基)-4-[1-氟丙基]-N-[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

[0937] 向2-(4-氯苯基)-4-丙基-N[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (55mg, 0.0975mmol) 在MeCN (1.00mL) 中的溶液中加入N-氟-N'-氯甲基-三乙烯二胺-双(四氟硼酸盐) (51.8mg, 0.146mmol)。将溶液在室温下搅拌2天。将混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗混合物通过硅胶色谱纯化以提供呈无色糖浆的2-(4-氯苯基)-4-[1-氟丙基]-N-[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (22mg, 直接用于下一步骤)。LC-MS: (FA) ES+582。

[0938] 步骤3: 2-(4-氯苯基)-4-[1-氟丙基]-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺

[0939] 将2-(4-氯苯基)-4-[1-氟丙基]-N-[3-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (22mg, 0.038mmol) 在4M在1,4-二噁烷中的盐酸 (1.00mL, 4.00mmol) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应物分配在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过HPLC纯化提供呈黄色固体的2-(4-氯苯基)-4-[1-氟丙基]-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹唑啉-7-甲酰胺 (7.0mg, 经过2步产率16%)。LC-MS: (FA) ES+452, 454; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.63 (d, J=8.56Hz, 2H), 8.55 (d, J=1.47Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.68Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.71, 8.80Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.56Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.02-6.29 (m, 1H), 3.51 (t, J=6.97Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.52Hz, 2H), 2.22-2.47 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.46Hz, 3H)。

[0940] 实施例24: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-7-甲酰胺 (I-124)



[0942] 步骤1: 2-(4-氟苯基)-喹唑啉-7-甲酸

[0943] 将铁粉 (1.31g, 234.7mmol)、水 (5.0mL)、浓HCl (0.39mL, 4.5mmol) 连续加至4-甲酰基-3-硝基苯甲酸甲酯 (5.0g, 23.9mmol) 在乙醇 (62mL) 中的溶液中, 将混合物在95℃下搅拌90min。然后小心地加入4'-氟苯乙酮 (3.24g, 23.5mmol) 和固体KOH (4.0g, 70.3mmol), 并将混合物在95℃再搅拌90min。过滤温热的混合物, 并将滤液用6N HCl酸化至pH1。将所得固体过滤并用水洗涤, 然后真空干燥以得到2-(4-氟苯基)喹唑啉-7-甲酸 (3.5g, 73%产率) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+268.1 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.33 (br s, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.56 (d, J=8.78Hz, 1H) 8.38 (dd, J=8.66, 5.65Hz, 2H) 8.29 (d, J=8.66Hz, 1H) 8.04-8.15 (m, 2H)

7.41 (t, J=8.85Hz, 2H)

[0944] 步骤2: 2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯

[0945] 向圆底烧瓶中加入2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸(1.00g, 3.74mmol)、THF(20mL)和DMF(4μL, 0.05mmol)。向搅拌的悬浮液中加入草酰氯(5.6mL, 11.2mmol, 在DCM中2.00mol/L)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后加入甲醇(10mL, 300mmol), 将混合物搅拌5min。将反应混合物在水和EtOAc之间分配。用EtOAc(2x)萃取水层。将合并的有机层用水(3x)和盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(1.29g; 粗材料直接用于下一步骤) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+282.1 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.64(s, 1H) 8.57(d, J=8.66Hz, 1H) 8.38(dd, J=8.85, 5.58Hz, 2H) 8.30(d, J=8.78Hz, 1H) 8.04-8.18(m, 2H) 7.41(t, J=8.85Hz, 2H) 3.96(s, 3H)

[0946] 步骤3: 2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物

[0947] 在室温下向2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(1.09g, 3.87mmol)在DCM(22mL)中的溶液中加入mCPBA(1.98g, 8.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液和DCM之间分配。将分离的有机层用1N NaOH水溶液洗涤三次, 然后用盐水洗涤。将有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗制2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物(1.03g, 89%产率) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+298.1 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.22(s, 1H) 8.18-8.28(m, 2H) 8.11-8.16(m, 2H) 8.08(d, J=8.66Hz, 1H) 7.91(d, J=8.78Hz, 1H) 7.38-7.44(m, 2H) 3.97(s, 3H)

[0948] 步骤4: 4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯

[0949] 将2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯1-氧化物(1.03g, 3.46mmol)在DMF(20mL)中的溶液在冰浴中冷却。滴加2.00M在DCM中的草酰氯(4.17mL, 8.33mmol, 2.00mol/L)。几分钟后, 将所得悬浮液温热至室温。然后将反应混合物在38℃下搅拌2小时。将混合物在水和DCM之间分配。将水相用DCM萃取, 然后将合并的有机层用水洗涤3次, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(1.06g, 97%产率) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+316.1

[0950] 步骤5: 4-氯-2-(4-氟苯基)-喹啉-7-甲酸

[0951] 在0℃向4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(1.16g, 3.67mmol)在THF(26mL)中的溶液中加入1.0M在水中的氢氧化钠(13mL)和水(13mL)。在0℃下使所得悬浮液静置过夜。将反应混合物用水稀释, 然后用1N HCl水溶液酸化至pH2.5。通过过滤收集所得固体, 然后用水洗涤, 真空干燥以得到4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸(742mg, 74%产率)。UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+302.0 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.53(br, H) 8.66(s, 1H) 8.56(s, 1H) 8.43(dd, J=8.78, 5.52Hz, 2H) 8.32(d, J=8.66Hz, 1H) 8.20(dd, J=8.66, 1.51Hz, 1H) 7.42(t, J=8.85Hz, 2H)

[0952] 步骤6: 2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-7-甲酸

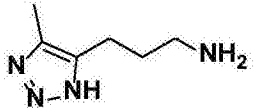
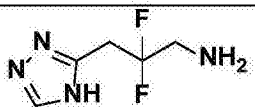
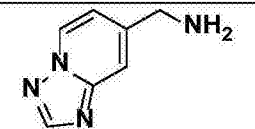
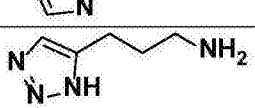
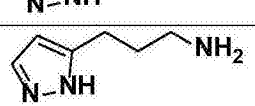
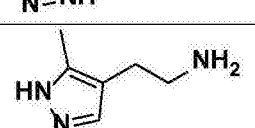
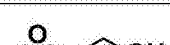
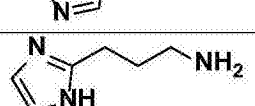
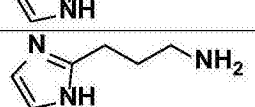
[0953] 向4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸(548mg, 1.82mmol)在2-甲氧基乙醇(1.43mL, 18.2mmol)和1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入在THF中的叔丁醇钾(5.4mL, 5.4mmol, 1.0mol/L)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水稀释, 然后使用1N HCl水溶液酸化至pH 5-6。将所得固体过滤, 然后依次用水、EtOAc和醚洗涤, 真空干燥以得到2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酸(267g, 43%产率) UPLC-MS/

1.5min: (FA) ES+342.1 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.31 (br s, 1H) 8.54 (d, $J=1.13\text{Hz}$, 1H) 8.40 (dd, $J=8.78, 5.65\text{Hz}$, 2H) 8.22 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H) 8.03 (dd, $J=8.66, 1.51\text{Hz}$, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.40 (t, $J=8.85\text{Hz}$, 2H) 4.54-4.62 (m, 2H) 3.84-3.91 (m, 2H) 3.40 (s, 3H)。

[0954] 步骤7: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酰胺

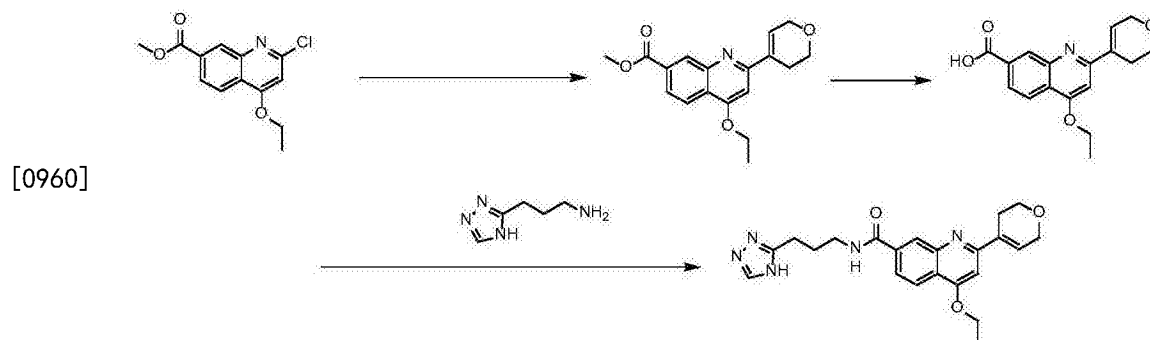
[0955] 向2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酸(157mg, 0.46mmol)和3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐(90mg, 0.55mmol)和HATU(192mg, 0.51mmol)在THF(2.3mL)中的溶液中加入TEA(0.32mL, 2.30mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物在水和EtOAc之间分配, 然后用EtOAc萃取水相。将合并的有机层用水洗涤3次, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过HPLC纯化以得到N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-7-甲酰胺(92mg, 45%产率) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+450.2 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.87 (t, $J=5.58\text{Hz}$, 1H) 8.53 (d, $J=1.38\text{Hz}$, 1H) 8.34-8.42 (m, 2H) 8.19 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H) 7.97 (dd, $J=8.60, 1.69\text{Hz}$, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.40 (m, 2H) 4.58 (m, 2H) 3.88 (m, 2H) 3.41 (s, 3H) 3.37-3.43 (m, 2H) 2.78 (br t, $J=7.65\text{Hz}$, 2H) 1.98 (m, 2H)。

[0956] 下列表格列出的化合物以与实施例24所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

[0957]	步骤 6 中醇	步骤 7 中胺	化合物 编号或 名称	LCMS 数据
[0958]			I-66	LCMS (ESI+): $m/z = 464.2$ (M+H)
			I-81	LCMS (ESI+): $m/z = 486.2$ (M+H)
			I-82	LCMS (ESI+): $m/z = 472.2$ (M+H)
			I-109	LCMS (ESI+): $m/z = 450.2$ (M+H)
			I-120	LCMS (ESI+): $m/z = 449.2$ (M+H)
			I-126	LCMS (ESI+): $m/z = 449.2$ (M+H)
			I-156	LCMS (ESI+): $m/z = 449.2$ (M+H)
[0959]			I-229	LCMS (ESI+): $m/z = 435.1$ (M+H)

实施例25: 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)

丙基]喹啉-7-甲酰胺 (I-140)



[0961] 步骤1: 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯

[0962] 将2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(874mg, 3.29mmol; 根据实施例11制备)、3,6-二氢吡喃-4-硼酸、频哪醇酯(1.06g, 4.93mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(233mg, 0.329mmol)、乙酸钾(1.13g, 11.5mmol)的混合物置于压力管中。加入二噁烷(22.6mL)和水(4.5mL), 并将悬浮液用氩气吹扫, 并在105℃下搅拌过夜。将反应物在室温下冷却, 并在EtOAc(50mL)和水(10mL)之间分配。将有机层用水(10mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱纯化得到2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(1.03g, 81%)。LC-MS: (FA) ES+314.1; ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ8.72(s, 1H), 8.23(d, J=8.5Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 6.95(s, 1H), 4.46-4.43(m, 2H), 4.34-4.29(m, 2H), 4.02-3.99(m, 2H), 4.00(s, 3H), 2.86-2.83(m, 2H), 1.61(t, J=6.9Hz, 3H)。

[0963] 步骤2: 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸

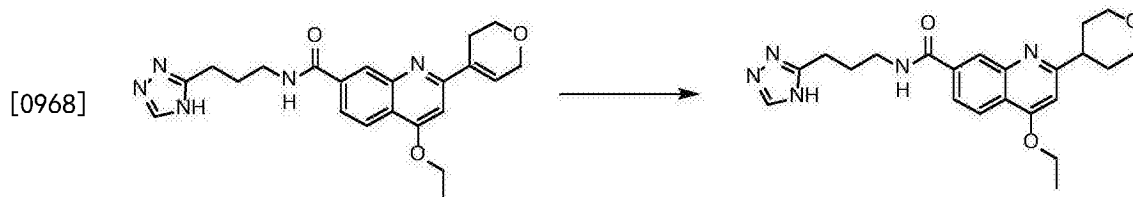
[0964] 向2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸甲酯(524mg, 1.67mmol)在THF(9mL)和乙醇(9mL)中的溶液中加入1.0M NaOH水溶液(4.63mL), 将所得溶液在室温下搅拌过夜。加入水(10mL), 并将所得溶液用1M HCl水溶液酸化至pH 3.5。将混合物真空浓缩成浆液并滤掉所得沉淀, 用水洗涤并干燥以得到2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸(335mg, 67%)。LC-MS: (FA) ES+300.1; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ13.41(br s, 1H), 8.59-8.56(m, 1H), 8.23(br d, J=8.5Hz, 1H), 8.06-8.03(m, 1H), 7.40(br s, 1H), 7.08(br s, 1H), 4.49-4.44(m, 2H), 4.37(br d, J=2.5Hz, 2H), 3.87-3.87(m, 2H), 2.74-2.72(m, 2H), 1.51(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0965] 步骤3: 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0966] 向2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酸(208mg, 0.695mmol)在THF(3.0mL)中的溶液中加入HATU(291mg, 0.765mmol)、TEA(0.484mL, 3.48mmol)和3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐(136mg, 0.834mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应物在饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和EtOAc(10mL)之间分配。用EtOAc(5mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱纯化得到2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(193mg, 68%)。LC-MS: (FA) ES+408.2; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ13.65(br s, 1H), 8.87-8.85(m, 1H), 8.41(d, J=1.5Hz, 1H), 8.14(d, J=8.5Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.98(br s, 1H), 4.42-4.33(m, 4H), 3.88-3.86(m, 2H), 3.39-3.35(m, 2H), 2.78-2.72

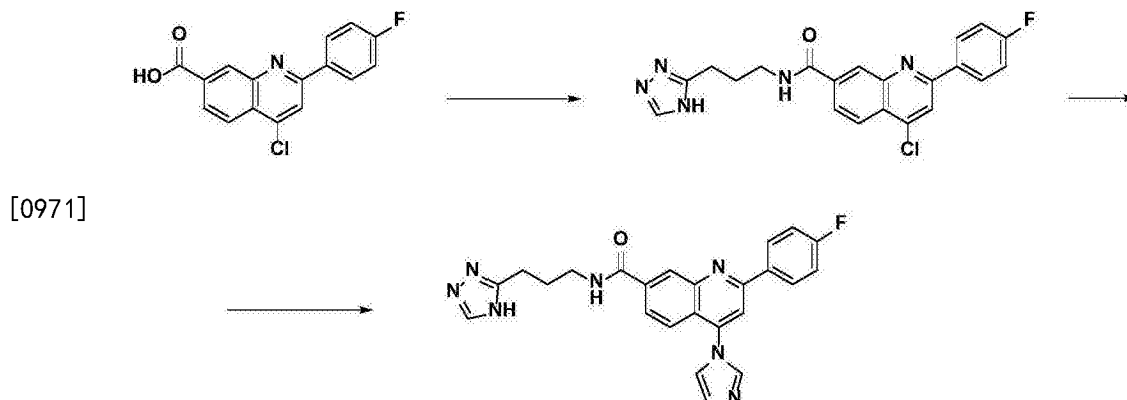
(m, 4H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.51 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0967] 实施例26: 4-乙氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (I-135)



[0969] 在氩气下向含有10% Pd/C (40.0mg) 的Paar瓶中加入2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (91mg, 0.223mmol) 在 MeOH (20mL) 中的溶液, 并将所得混合物在50psi氢气下搅拌3天。将催化剂通过Celite®床过滤并将滤液真空浓缩。通过柱色谱纯化得到4-乙氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (41mg, 44%)。LC-MS: (FA) ES+410.2; ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 8.27 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.51 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0970] 实施例27: 2-(4-氟苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (I-148)



[0972] 步骤1: 4-氯-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

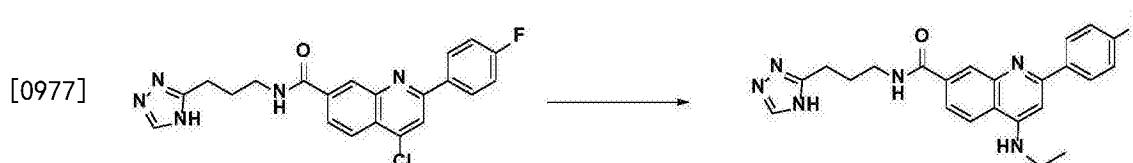
[0973] 将4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸 (420mg, 1.39mmol)、3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐 (249mg, 1.53mmol)、TEA (0.58mL, 4.18mmol) 和HATU (556mg, 1.46mmol) 在7mL THF中的混合物在室温下搅拌2h。向混合物中加入水, 并将所得悬浮液搅拌一段时间。通过过滤收集固体, 真空干燥以得到4-氯-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (527mg, 92%产率)。UPLC-MS: (FA) ES+410.1。

[0974] 步骤2: 2-(4-氟苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[0975] 向4-氯-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (50.00mg, 0.122mmol) 在1mL DMSO中的溶液中加入THF中的咪唑 (16.6mg, 0.24mmol) 和叔丁醇钾 (0.22mL, 0.22mmol, 1.00M)。将反应混合物在120℃下进行微波照射30min。将反应物用水稀释, 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩至干。将粗产物通过HPLC

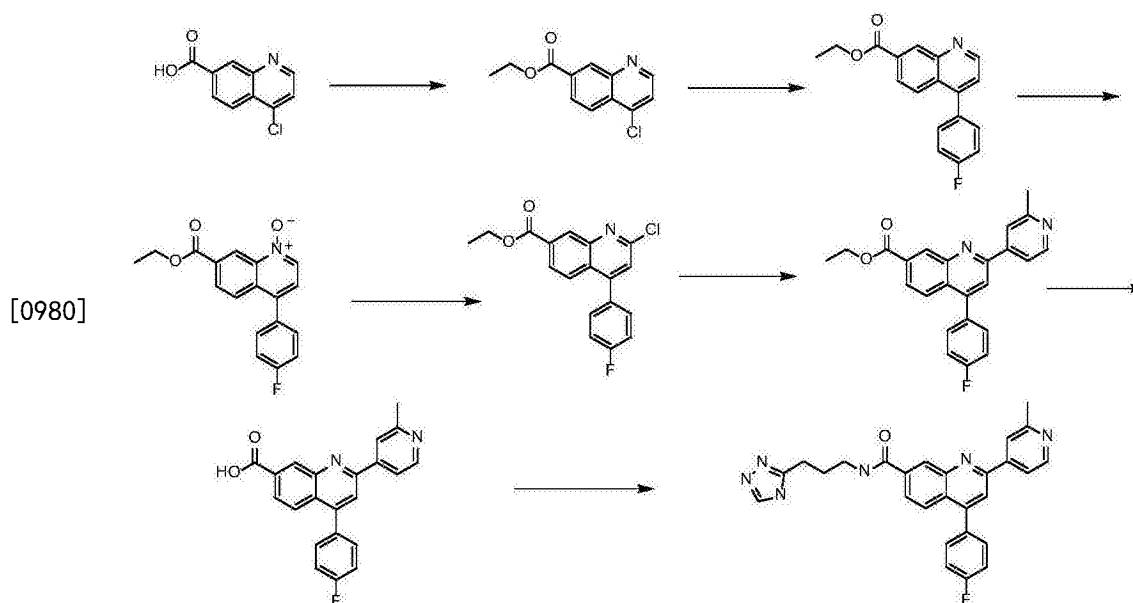
纯化以得到2-(4-氟苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (15mg, 28% 产率)。UPLC-MS: (FA) ES+442.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90-9.03 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (dd, $J=8.78, 5.52\text{Hz}$, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=8.72, 1.57\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.66\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (t, $J=8.78\text{Hz}$, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.37-3.49 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

[0976] 实施例28: 4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (I-151)



[0978] 向密封管中装入4-氯-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (50mg, 0.122mmol) 和THF中的乙胺 (625 μL , 1mmol, 2M)。将反应混合物在160 $^{\circ}\text{C}$ 下进行微波照射6h。然后将混合物浓缩并将产物通过HPLC纯化以得到4-(乙基氨基)-2-(4-氟苯基)-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (15mg, 29% 产率)。UPLC-MS: (FA) ES+419.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.78 (m, 1H), 8.38 (d, $J=1.38\text{Hz}$, 1H), 8.25-8.33 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=8.60, 1.57\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=8.85\text{Hz}$, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.15\text{Hz}$, 3H)。

[0979] 实施例29: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺 (I-157)



[0981] 步骤1: 4-氯喹啉-7-甲酸乙酯

[0982] 向4-氯喹啉-7-甲酸 (25.0g, 2.89mmol) 和DMF (0.092mL, 1.20mmol) 在THF (500mL) 中的混合物中滴加草酰氯 (2M在DCM中的溶液, 180mL, 360mmol)。将反应物在室温下搅拌16h。将混合物减压浓缩, 然后加入EtOH (300mL)。在室温下搅拌5分钟后, 将混合物真空浓缩。加入水 (300mL) 并将混合物在室温下搅拌0.5小时。通过过滤收集固体, 真空干燥以得到呈灰白色固体的4-氯喹啉-7-甲酸乙酯 (21.9g, 78% 产率)。LC-MS: (FA) ES+236.0; ^1H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 8.75–8.85 (m, 2H), 8.15–8.25 (m, 2H), 7.50–7.58 (m, 1H), 4.40–4.50 (m, 2H), 1.40–1.50 (m, 3H)。

[0983] 步骤2: 4-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸乙酯

[0984] 250mL 压力容器装入 4-氯喹啉-7-甲酸乙酯 (2.43g, 10.1mmol)、4-氟苯基硼酸 (2.16g, 15.2mmol)、碳酸铯 (11.5g, 35.4mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (752mg, 0.915mmol) 和二噁烷 (130mL)。将混合物用氩气脱气, 并将容器密封。在 105℃ 下搅拌 2 小时后, 将反应物冷却, 过滤并真空浓缩。将残留物在 EtOAc (200mL) 和水 (40mL) 之间分配。分离各层, 并用 EtOAc (40mL) 萃取水层。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化得到 4-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸乙酯 (2.49g, 83%)。LC-MS: (FA) ES+296.1; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 9.07 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.67–8.66 (m, 1H), 8.10–8.06 (m, 1H), 7.98–7.95 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 3H), 7.48–7.42 (m, 2H), 4.44–4.39 (m, 2H), 1.41–1.37 (m, 3H)。

[0985] 步骤3: 7-(乙氧基羰基)-4-(4-氟苯基)喹啉-1-氧化物

[0986] 向 4-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸乙酯 (3.25g, 11.0mmol) 在 DCM (67mL) 中的溶液中加入间氯过苯甲酸 (5.90g, 26.0mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 淬灭反应。分离各层, 并将有机层用 1N NaOH 溶液洗涤三次, 然后用盐水洗涤一次。将有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到 7-(乙氧基羰基)-4-(4-氟苯基)喹啉-1-氧化物 (3.08g, 90%)。LC-MS: (FA) ES+312.1; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 9.17–9.16 (m, 1H), 8.73–8.71 (m, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 8.01–7.99 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.56–7.54 (m, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 4.45–4.39 (m, 2H), 1.41–1.36 (m, 3H)。

[0987] 步骤4: 2-氯-4-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸乙酯

[0988] 向 7-(乙氧基羰基)-4-(4-氟苯基)喹啉-1-氧化物 (2.61g, 8.38mmol) 在 DCM (25mL) 中的溶液中加入磷酰氯 (1.56mL, 16.8mmol), 并将所得溶液在 45℃ 下搅拌 2 小时。将反应物冷却并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 淬灭, 并将混合物搅拌 20 分钟。分离各层并用盐水 (10mL) 洗涤有机层。将有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到 2-氯-4-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸乙酯 (1.44g, 52%)。LC-MS: (FA) ES+330.1; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 8.54 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.78 (dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70–7.65 (m, 3H), 7.49–7.43 (m, 2H), 4.40 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0989] 步骤5: 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸乙酯

[0990] 压力容器中装入 2-氯-4-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸乙酯 (368mg, 1.12mmol)、2-甲基吡啶-4-硼酸 (232mg, 1.67mmol)、碳酸铯 (1.27g, 3.91mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (114mg, 0.139mmol) 和 1,4-二噁烷 (20mL)。将混合物用氩气脱气, 然后将容器密封。在 100℃ 下搅拌 2 小时后。将反应物冷却, 过滤并真空浓缩。将残留物在 EtOAc (30mL) 和水 (10mL) 之间分配。分离各层, 并用 EtOAc (10mL) 萃取水层。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化得到 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸乙酯 (431mg, 36%)。LC-MS: (FA) ES+387.2; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.00 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.72–8.70 (m, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.98–7.91 (m, 3H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 4.50 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.50 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

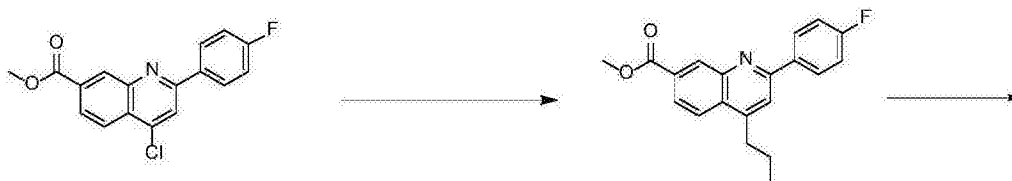
[0991] 步骤6: 4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸

[0992] 向4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸乙酯(153mg, 0.396mmol)在THF(2.7mL)和乙醇(2.7mL)中的溶液中加入1.0M氢氧化钠的水溶液(1.31mL)并将所得溶液在室温下搅拌过夜。加入水(10mL), 并将所得溶液用1M HCl酸化至pH 3.5。真空除去挥发物, 并将所得溶液用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸(71mg, 50%)。LC-MS: (FA) ES+ 359.1; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.38 (br s, 1H), 8.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.65 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。

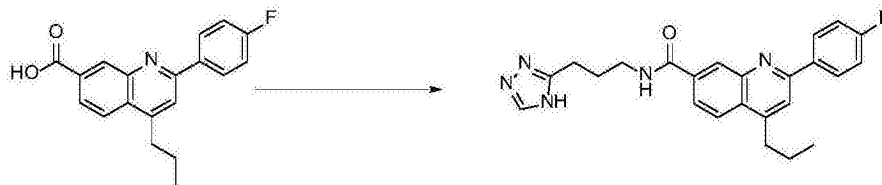
[0993] 步骤7: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺

[0994] 向4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酸(69.0mg, 0.192mmol)在THF(1.0mL)中的溶液中加入HATU(88mg, 0.231mmol)、TEA(0.134mL, 0.963mmol)和3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺HCl(38mg, 0.231mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应物在饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和EtOAc(10mL)之间分配。分离各层, 并用EtOAc(5mL)萃取水层。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化得到N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(4-氟苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-7-甲酰胺(47mg, 52%)。LC-MS: (FA) ES+467.2; ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 8.59 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H)。

[0995] 实施例30: 2-(4-氟苯基)-4-丙基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(I-171)



[0996]



[0997] 步骤1: 2-(4-氟苯基)-4-丙基喹啉-7-甲酸甲酯

[0998] 向压力管中4-氯-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(172mg, 0.54mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(114mg, 0.68mmol)、XPhos(13mg, 0.027mmol)和Xphos Pd G3(12mg, 0.014mmol)在4mL二噁烷中的悬浮液中加入1.25M磷酸钾水溶液(0.65mL, 0.82mmol)。将混合物用氮气吹扫三次, 并在80℃下搅拌1h。将反应混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层浓缩以得到呈橙色胶状物的粗产物。将粗产物溶于4mL甲醇中。将溶液用氮气吹扫并加入钯碳(17mg)。然后将反应混合物用氢气(1个大气压)吹扫, 并在室温下搅拌1小时。将反应混合物通过Celite®床过滤, 并浓缩滤液。将粗产物

通过柱色谱纯化以得到2-(4-氟苯基)-4-丙基喹啉-7-甲酸甲酯(112mg, 63%产率) UPLC-MS: (FA) ES+324.1 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.63 (d, J=1.38Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8.85, 5.58Hz, 2H), 8.29 (d, J=8.78Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.72, 1.69Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.85Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.16 (t, J=7.65Hz, 2H), 1.72-1.88 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.28Hz, 3H)。

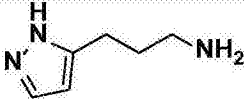
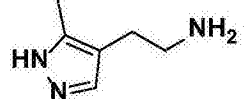
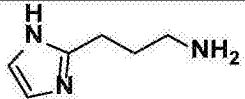
[0999] 步骤2: 2-(4-氟苯基)-4-丙基喹啉-7-甲酸

[1000] 向2-(4-氟苯基)-4-丙基-喹啉-7-甲酸甲酯(450mg, 1.39mmol) 在7.9mL THF和7.9mL甲醇中的悬浮液中加入1M NaOH(3.95mL, 3.95mmol) 和水(3.95mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将所得溶液用水稀释并用1M HCl水溶液酸化至pH约3.5。将所得悬浮液过滤, 并将收集的白色固体用水洗涤并干燥以得到2-(4-氟苯基)-4-丙基喹啉-7-甲酸(408mg, 95%产率)。UPLC-MS (FA) ES+310.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.30 (s, 1H), 8.61 (d, J=1.51Hz, 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.66Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.66, 1.76Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.91Hz, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.34Hz, 3H)。

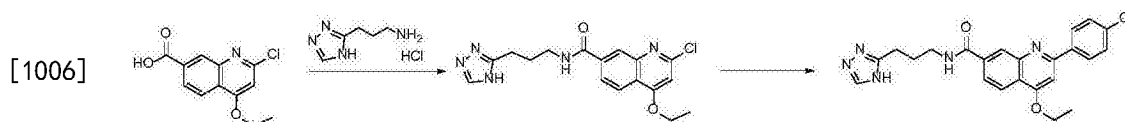
[1001] 步骤3: 2-(4-氟苯基)-4-丙基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[1002] 向2-(4-氟苯基)-4-丙基-喹啉-7-甲酸(100mg, 0.32mmol)、3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐(63mg, 0.39mmol) 和HATU(135mg, 0.36mmol) 在2mL THF中的混合物中加入TEA(0.225mL, 1.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。向混合物中加入水, 并将所得悬浮液过滤。将收集的固体干燥, 并通过HPLC纯化以得到2-(4-氟苯基)-4-丙基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(80mg, 59%产率) UPLC-MS min: (FA) ES+418.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.88 (br, 1H), 8.59 (d, J=1.38Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.85, 5.58Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.78Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, J=8.66, 1.63Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.91Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (t, J=7.65Hz, 2H), 2.79 (br t, J=7.34Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.34Hz, 3H)。

[1003] 下列表格列出的化合物以与实施例30所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

	步骤3中胺	化合物编号或名称	LCMS 数据
[1004]		I-47	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 417.2 (M+H)
		I-152	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 417.2 (M+H)
		I-163	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 417.2 (M+H)

[1005] 实施例31: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺 (I-198)



[1007] 步骤1: N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺

[1008] 向具有2-氯-4-乙氧基-喹啉-7-甲酸(1.0g, 4.0mmol)、3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐(711mg, 4.4mmol)和HATU(1.6g, 4.2mmol)的烧瓶中依次加入THF(20mL)和TEA(1.67mL, 11.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物在冰水和EtOAc之间分配, 分离水相, 然后用EtOAc萃取。合并有机溶液, 用盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗残留物用水研磨。通过过滤收集所得固体, 真空干燥以得到N-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-2-氯-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺(1.2g, 产率: 85%) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES +360.2

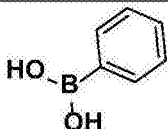
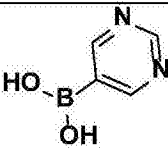
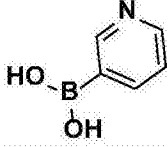
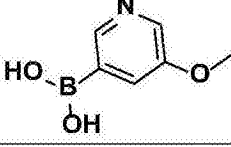
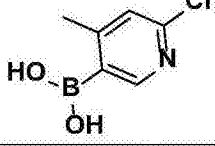
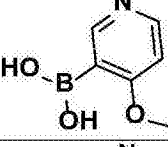
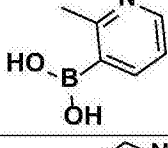
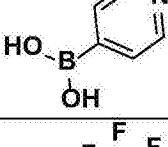
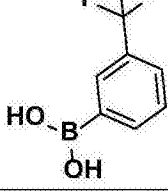
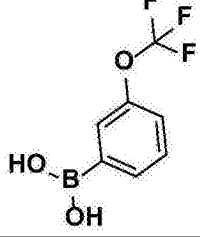
[1009] 步骤2: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺

[1010] 向装有2-氯-4-乙氧基-N-[3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(250.0mg, 0.69mmol)、(4-氯苯基)硼酸(275mg, 1.76mmol)、SiliaCat DPP-Pd(685mg, 0.178mmol, 0.260mmol/g负载)和碳酸铯(453, 1.39mmol)的微波小瓶中加入1,4-二噁烷(14.5mL)和水(3.6mL)。将小瓶密封并在氮气下冲洗, 然后在125℃下进行微波照射1小时。将反应混合物混合物过滤, 然后将滤液在EtOAc和水之间分配。用EtOAc萃取水层两次。将合并的有机溶液经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将粗化合物通过柱色谱纯化, 然后通过HPLC纯化以得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-2-(4-氯苯基)-4-乙氧基喹啉-7-甲酰胺(93mg, 产率: 31%) UPLC-MS/1.5min: (FA) ES+436.2 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.87(br s, 1H) 8.53(s, 1H) 8.36(d, J=8.66Hz, 2H) 8.20(d, J=8.66Hz, 1H) 7.97(dd, J=8.60, 1.57Hz, 1H) 7.57-7.70(m, 3H) 4.49(m, 2H) 3.39(m, 2H) 2.66-2.87(m, 2H) 1.91-2.04(m, 2H) 1.54(t, J=6.96Hz, 3H)

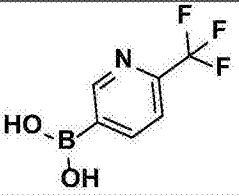
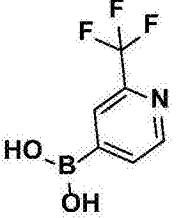
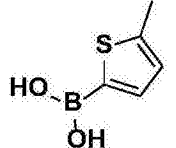
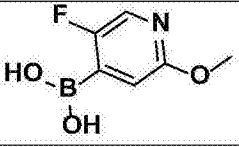
[1011] 下列表格列出的化合物以与实施例31所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

	步骤3中硼酸	化合物编号或名称	LCMS 数据
[1012]		I-205	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 392.3 (M+H)
		I-206	LCMS (ESI+): <i>m/z</i> = 406.3 (M+H)

[1013]

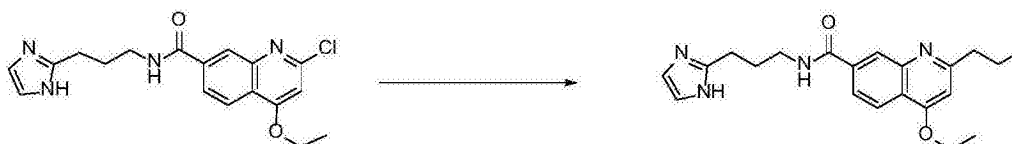
	I-207	LCMS (ESI+): $m/z = 402.3$ (M+H)
	I-208	LCMS (ESI+): $m/z = 404.3$ (M+H)
	I-209	LCMS (ESI+): $m/z = 403.3$ (M+H)
	I-210	LCMS (ESI+): $m/z = 433.3$ (M+H)
	I-211	LCMS (ESI+): $m/z = 451.2$ (M+H)
	I-212	LCMS (ESI+): $m/z = 433.4$ (M+H)
	I-213	LCMS (ESI+): $m/z = 417.3$ (M+H)
	I-214	LCMS (ESI+): $m/z = 403.3$ (M+H)
	I-215	LCMS (ESI+): $m/z = 470.3$ (M+H)
	I-216	LCMS (ESI+): $m/z = 486.3$ (M+H)

[1014]

	I-217	LCMS (ESI+): $m/z = 471.3$ (M+H)
	I-218	LCMS (ESI+): $m/z = 471.3$ (M+H)
	I-223	LCMS (ESI+): $m/z = 422.3$ (M+H)
	I-225	LCMS (ESI+): $m/z = 451.2$ (M+H)

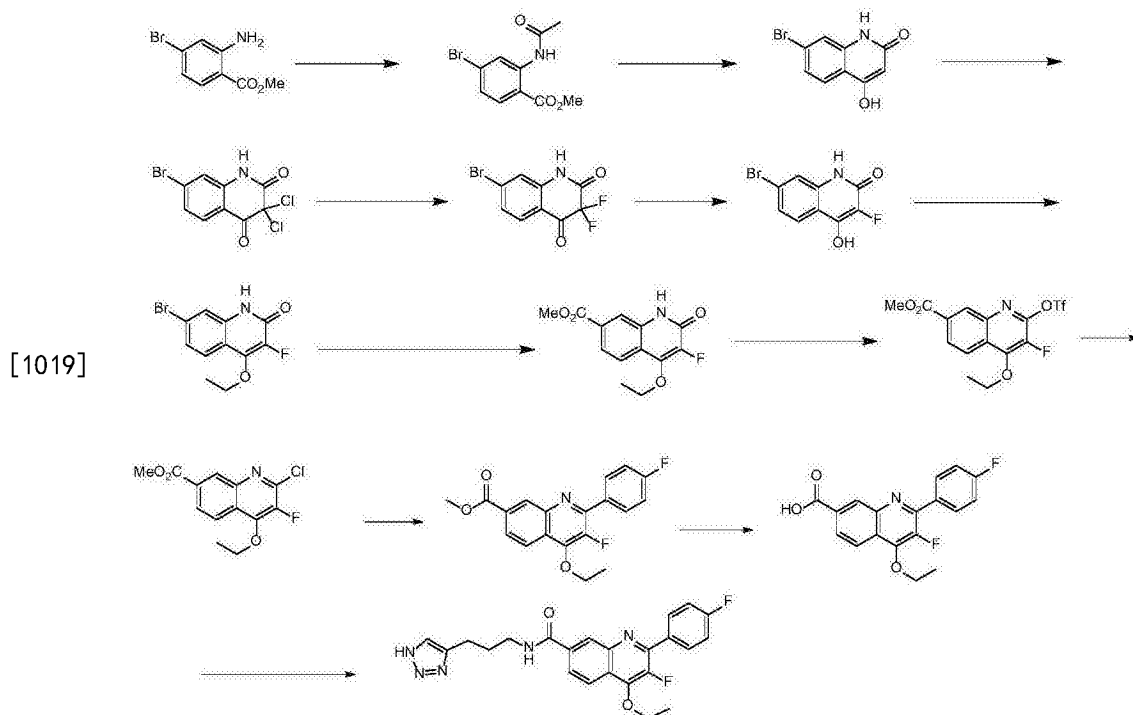
[1015] 实施例32: N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-乙氧基-2-丙基喹啉-7-甲酰胺 (I-226)

[1016]



[1017] 向2-氯-4-乙氧基-N-[3-(1H-咪唑-2-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (INT-8; 586.0mg, 1.6mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (343mg, 2.0mmol)、X-Phos (40mg, 0.08mmol) 和 XPhos-Pd-G3 (36mg, 0.04mmol) 在1,4-二噁烷 (14mL) 中的溶液中加入 1.25M 在水中的磷酸钾 (1.96mL, 2.45mmol)。将反应混合物用N₂吹扫并在80℃下搅拌1小时。将反应混合物在EtOAc和水之间分配,然后用EtOAc萃取两次。合并有机层并蒸发。将粗材料溶于甲醇 (10mL) 中。将烧瓶用氮气吹扫,然后加入10%钯碳 (60mg)。将反应混合物用氢气吹扫,然后在氢气 (1个大气压气球) 下在室温下搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并蒸发滤液。将粗混合物通过HPLC纯化以得到N-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-4-乙氧基-2-丙基喹啉-7-甲酰胺 (170mg, 产率: 28%) UPLC-MS/5.0min: (FA) ES+367.2 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (m, 1H) 8.41 (d, J=1.38Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.13 (d, J=8.66Hz, 1H) 7.91 (dd, J=8.66, 1.76Hz, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.91 (s, 2H) 4.33 (m, 2H) 3.30-3.42 (m, 2H) 2.81-2.95 (m, 2H) 2.71 (m, 2H) 1.94 (m, 2H) 1.74-1.86 (m, 2H) 1.49 (t, J=6.96Hz, 3H) 0.96 (t, J=7.34Hz, 3H)

[1018] 实施例33: 4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺 (I-73)



[1020] 步骤1: 2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯

[1021] 在23℃下向2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯(150g, 652mmol)在甲苯(1500mL)中的悬浮液中加入乙酸酐(99.8g, 978mmol)。将混合物在80℃下搅拌15h。将反应混合物减压浓缩, 并将残留固体用PE/EtOAc(1100mL, 10:1)洗涤并干燥以得到呈浅黄色固体的2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯(153g, 86%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.08 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[1022] 步骤2: 7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮

[1023] 平行进行了相同规模的两个反应。在-78℃下在氮气氛围下向双(三甲基甲硅烷基)氨基钾在THF(548mL, 548mmol)中的溶液中滴加2-乙酰氨基-4-溴苯甲酸甲酯(50g, 183mmol)在THF(500mL)中的悬浮液。在此温度下搅拌1h后, 将混合物在1h内温热至10℃。然后将反应物合并, 并将混合物用水(3000mL)淬灭。用EtOAc(1000mL×2)洗涤水层。将分离的水层冷却至10℃, 通过加入5N HCl水溶液使pH调节至2.5-3.5, 产生黄色沉淀。通过过滤收集固体, 用EtOAc(1000mL)洗涤, 真空干燥以得到呈灰白色固体的7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(80.0g, 90.9%产率)。LCMS: (FA) ES+241.7; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.72 (s, 1H)。

[1024] 步骤3: 7-溴-3,3-二氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

[1025] 平行进行了相同规模的两个反应。将7-溴-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(115g, 479mmol)在二噁烷(1400mL)中的悬浮液温热至40-50℃。在剧烈搅拌下向混合物中滴加SO₂Cl₂(192g, 1.43mol), 以使温度不超过60℃。搅拌40min后, 将混合物倾入冰/水(2L)中并合并。将混合物用EtOAc(1600mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化以得到呈黄色固体的7-溴-3,3-二氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(280g, 94%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H)。

[1026] 步骤4: 7-溴-3,3-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

[1027] 平行进行了相同规模的两个反应。在80℃下将7-溴-3,3-二氯喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(140g,453mmol)、KF(78.4g,1.35mol)和18-冠-6(11.9g,45.3mmol)在MeCN(1.70L)中的混合物搅拌3h。将两种反应混合物合并并过滤,并将滤液减压浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱纯化以得到呈黄色固体的7-溴-3,3-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(185g,74%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.48(s,1H),7.77-7.73(m,1H),7.40-7.37(m,1H),7.31-7.30(m,1H)。

[1028] 步骤5:7-溴-3-氟-4-羟基喹啉-2(1H)-酮

[1029] 平行进行了相同规模的两个反应。向7-溴-3,3-二氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(92g,333mmol)在AcOH(1100mL)中的溶液中逐份加入Zn(43.5g,666mmol)。在80℃下将混合物搅拌1h。将两种反应混合物合并并减压浓缩。加入HCl(1.5L,在水中1M),并将混合物搅拌20min。将所得固体过滤,用EtOAc(100mL×2)洗涤,干燥以得到呈灰白色固体的7-溴-3-氟-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(150g,88%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),7.74-7.71(m,1H),7.43-7.42(m,1H),7.35-7.32(m,1H)。

[1030] 步骤6:7-溴-4-乙氧基-3-氟喹啉-2(1H)-酮

[1031] 在20℃下向7-溴-3-氟-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(84g,325mmol)和K₂CO₃(67.3g,487mmol)在DMF(1.0L)中的悬浮液中滴加碘乙烷(75.9g,487mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌1h。将混合物倾入水(1200mL)中,并将所得悬浮液过滤。将收集的固体用EtOAc(150mL×2)洗涤,并减压干燥以得到呈白色固体的7-溴-4-乙氧基-3-氟喹啉-2(1H)-酮(65g,70%产率)。LC-MS:(FA)ES+286.0;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.72-7.69(m,1H),7.45(s,1H),7.40-7.36(m,1H),4.51-4.45(m,2H),1.40-1.36(m,3H)。

[1032] 步骤7:4-乙氧基-3-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-甲酸甲酯

[1033] 平行进行了相同规模的四个反应。向7-溴-4-乙氧基-3-氟喹啉-2(1H)-酮(20g,69.9mmol)和TEA(21.1g,209mmol)的混合物中加入600mL DMF/MeOH(1:1)。将混合物用CO(x3)吹扫,然后加Pd(dppf)Cl₂(10.1g,13.9mmol)和Xantphos(8.04g,13.9mmol)。在80℃下在CO(50psi)下搅拌混合物5h。将四种反应物合并并过滤。将收集的固体用MeOH(500mL)洗涤,减压干燥以得到呈黄色固体的粗制4-乙氧基-3-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-甲酸甲酯(90g,121%产率),其不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS:(FA)ES+265.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.19(s,1H),7.90-7.87(m,2H),7.74-7.71(m,1H),4.51-4.48(m,2H),3.85(s,3H),1.40-1.36(m,3H)。

[1034] 步骤8:4-乙氧基-3-氟-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯

[1035] 平行进行了相同规模的两个反应。在0℃下向4-乙氧基-3-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-甲酸甲酯(45g,169mmol)在DCM(500mL)中的悬浮液中滴加吡啶(40.1g,507mmol)和Tf₂O(95.3g,338mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。将两个反应合并,减压浓缩以得到粗制4-乙氧基-3-氟-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(150g),其不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS:(FA)ES+397.9。

[1036] 步骤9:2-氯-4-乙氧基-3-氟喹啉-7-甲酸甲酯

[1037] 平行进行了相同规模的两个反应。将4-乙氧基-3-氟-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(67g,337mmol)在4M在EtOAc中的HCl(400mL)中的溶液在室温下搅拌30min。将两个反应合并,通过加入NaHCO₃水溶液将pH调节至7。将混合物用EtOAc(400mL×

3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化以得到呈白色固体的2-氯-4-乙氧基-3-氟喹啉-7-甲酸甲酯(6.5g, 6.79%产率)。LC-MS: (FA) ES+284.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.54-1.50 (m, 3H)。

[1038] 步骤10: 4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯

[1039] 10mL压力管中装入2-氯-4-乙氧基-3-氟-喹啉-7-甲酸甲酯(100mg, 0.352mmol)、4-氟苯基硼酸(80.0mg, 0.555mmol)、2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三-异丙基-1, 1'-联苯基(XPhos)(12.5mg, 0.0262mmol)和1, 4-二噁烷(3.50mL, 44.8mmol)中的甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三-异丙基-1, 1'-联苯基)(2'-氨基-1, 1'-联苯基-2-基)钯(II)(XPhos-Pd-G3), (10.0mg, 0.012mmol)和2.0M在水中的碳酸钾溶液(380 μ L, 0.760mmol)的混合物。将反应容器用氮气吹扫并密封。在80℃下将反应物搅拌2.5h。冷却后将混合物在EtOAc和水之间分配。将分离的水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物在硅胶柱上纯化以得到呈白色固体的4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(118mg, 97.5%产率)。LC-MS: (FA) ES+344.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59-8.56 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 2H), 4.69-4.61 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.52-1.47 (m, 3H)。

[1040] 步骤11: 4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸

[1041] 在室温下向4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(113mg, 0.329mmol)在THF(2.00mL)和甲醇(1.00mL)中的溶液中加入1.0M氢氧化钠水溶液(1.00mL, 1.00mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌1.5h。将混合物用10mL水稀释, 通过加入1M HCl水溶液酸化至pH约4-5。将所得浆液搅拌过夜。然后滤掉固体并在40℃下真空干燥3h以得到呈白色固体的4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸(109mg, 97.9%产率)。LC-MS: (FA) ES+330.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.39 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.12-8.01 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.68-4.59 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 3H)。

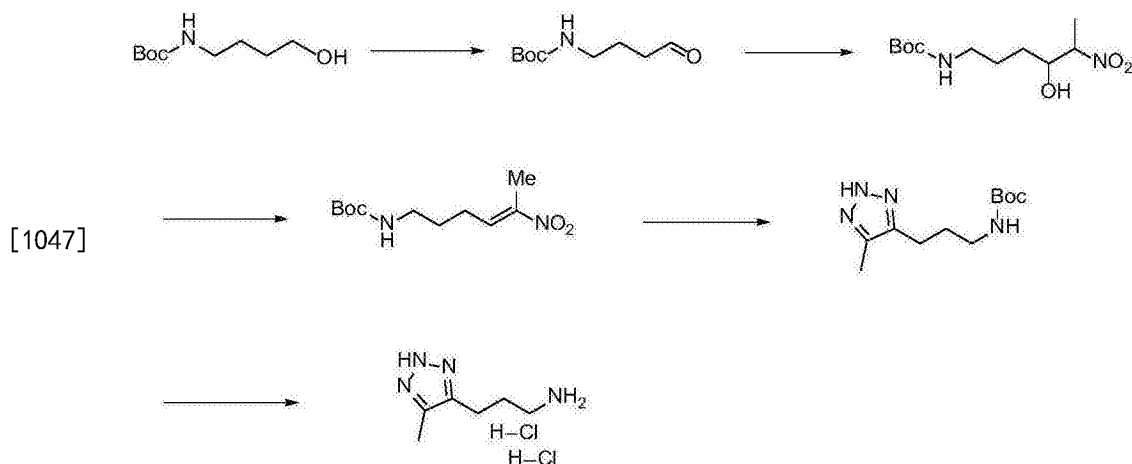
[1042] 步骤12: 4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺

[1043] 向4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)喹啉-7-甲酸(48mg, 0.146mmol)和3-(1H-三唑-5-基)丙-1-胺; 盐酸盐(39.3mg, 0.241mmol)在DMF(440 μ L)和THF(1.3mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(131 μ L, 0.754mmol)。搅拌几分钟后, 加入HATU(62.0mg, 0.163mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加入水(1.0mL), 将混合物再搅拌几分钟。然后将混合物在EtOAc和盐水之间分配。用EtOAc萃取分离的水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物在硅胶柱上纯化。在40℃真空干燥过夜得到呈白色固体的4-乙氧基-3-氟-2-(4-氟苯基)-N-[3-(1H-1, 2, 3-三唑-4-基)丙基]喹啉-7-甲酰胺(I-73)(51mg, 0.117mmol, 80.0%产率)。LC-MS: (FA) ES+438.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.70 (br s, 1H), 8.91-8.84 (m, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 4.66-4.60 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 3H)。

[1044] 下列表格列出的化合物以与实施例33所述类似的方式从合适的起始材料开始制备:

	试剂 步骤 10	试剂 步骤 12	化合物编 号或名称	LCMS 数据
[1045]			I-65	LCMS (ESI+): $m/z = 465.2$ (M+H)
			I-78	LCMS (ESI+): $m/z = 438.2$ (M+H)

[1046] 实施例34: 3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 丙-1-胺二盐酸盐 (CAP-1) 的制备



[1048] 步骤1: (4-氧代丁基) 氨基甲酸叔丁酯

[1049] 向在干冰/乙醇浴中冷却的DMSO (7.35ml) 在DCM (118ml) 中的溶液中使用注射泵在15-20min内加入草酰氯 (25.9ml, 51.7mmol, 在DCM中2.0M), 将混合物再搅拌5min。然后在约25分钟内加入(4-羟基丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (8.17g, 43.2mmol) 在DCM (69.5ml) 中的溶液。搅拌15min后在8min内加入N,N-二异丙基乙胺 (22.5ml, 129mmol)。搅拌5min后, 将反应混合物在25min内升温至0℃, 并在0℃下搅拌15min。将混合物浓缩至原始体积的约50%, 同时冷却。加入水 (120mL), 搅拌3-5分钟后, 将混合物用300mL醚萃取。将有机层用水 (80mL × 3) 和盐水 (80mL × 2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物真空干燥以得到呈浅黄色油状物的(4-氧代丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (8.10g, 作为粗材料, 100% 重量产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[1050] 步骤2: (4-羟基-5-硝基己基) 氨基甲酸叔丁酯

[1051] 向(4-氧代丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (8.10g, 43.3mmol) 在硝基乙烷 (16.2mL, 226mmol) 中的溶液中滴加TEA (1.10mL, 7.86mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩, 与甲苯共蒸发两次, 真空干燥以得到10.25g呈橙色浓稠油状物的粗材料。将产物在硅胶柱上纯化以得到呈白色固体的(4-羟基-5-硝基己基) 氨基甲酸叔丁酯 (7.71g, 67.9% 产率)。

[1052] 步骤3: (E)-(5-硝基己-4-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1053] 向在冰水浴中冷却的(4-羟基-5-硝基己基)氨基甲酸叔丁酯(7.71g, 29.4mmol)在DCM(39mL)中的溶液中快速滴加甲磺酰氯(2.57mL, 33.3mmol), 然后加入TEA(16.4mL, 118mmol)。在0℃下将所得橙色浓稠悬浮液搅拌15-20min。将混合物用150mL DCM稀释, 依次用水(75mL)、0.5M柠檬酸水溶液(75mL)和水(75mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到6.7g粗材料。在硅胶柱上纯化得到随时间固化的呈浅黄色油状物的(E)-(5-硝基己-4-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.02g, 56.0%产率)。LC-MS: (FA) ES-243.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.14-7.06(m, 1H), 6.87(br s, 1H), 2.99-2.91(m, 2H), 2.28-2.20(m, 2H), 2.13-2.09(m, 3H), 1.61-1.51(m, 2H), 1.37(s, 9H)。

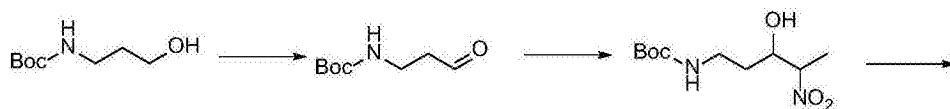
[1054] 步骤4: (3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1055] 在80℃下向叠氮化钠(4.28g, 65.8mmol)在DMSO(56.0mL)中的搅拌溶液中加入(E)-(5-硝基己-4-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.02g, 16.4mmol)在二甲基亚砜(10.0mL)中的溶液。在80-85℃下将混合物搅拌2.5小时。冷却至室温后将混合物在EtOAc(200mL)和水(300mL)之间分配。用EtOAc(100mL×2)萃取分离的水层。将合并的有机层用盐水(x2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到4.1g粗材料。将产物在硅胶柱上纯化以得到(3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.77g, 45%产率)。LC-MS: (FA) ES+241.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.84(br s, 1H), 2.97-2.89(m, 2H), 2.58-2.51(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.38(s, 9H)。

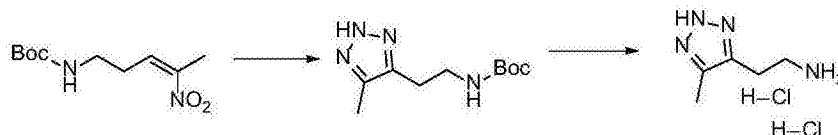
[1056] 步骤5: 3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-胺二盐酸盐

[1057] 将(3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(2.17g, 9.03mmol)在甲醇(11.8mL)中的溶液在冰浴中冷却。在2-3min内向溶液中加入在二噁烷中的氯化氢(23.6mL, 94.3mmol, 4.0M), 并将所得混合物在室温下搅拌2.5h。加入醚(75mL), 并将所得悬浮液搅拌1小时。将固体过滤并真空干燥过夜以得到呈浅棕褐色固体的3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-胺二盐酸盐(1.81g, 8.48mmol, 93.9%产率)。LC-MS: (FA) ES+141.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.02(br s, 3H), 2.88-2.74(m, 2H), 2.70-2.62(m, 2H), 2.21(s, 3H), 1.93-1.84(m, 2H)。

[1058] 实施例35: 2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-胺二盐酸盐(CAP-2)的制备



[1059]



[1060] 步骤1: (3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1061] 在-78℃下在10min内通过注射泵向DMSO(5.05mL, 71.1mmol)在DCM(75.0mL)中的溶液中加入草酰氯(17.1mL, 34.2mmol, 2.00mmol/mL)。将混合物再搅拌5min, 并在15min内加入(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.00g, 28.5mmol)在DCM(36.0mL)中的溶液。30min后。在10min内加入DIPEA(15.0mL, 86.1mmol)。将混合物再搅拌10min, 使其升温至0℃, 并在该

温度下搅拌15min。加入水(100mL),并将混合物搅拌3-5min。然后将反应混合物用400mL醚萃取。将分离的有机层用水(100mL×2)和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到呈浅黄色油状物的(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.84g,97.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.83(s,1H),4.91(br s,1H),3.47-3.41(m,2H),2.76-2.70(m,2H),1.45(s,9H)。

[1062] 步骤2:(3-羟基-4-硝基戊基)氨基甲酸叔丁酯

[1063] 向(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(4.84g,27.9mmol)在硝基乙烷(12.5mL,173mmol)中的溶液中滴加TEA(801μL,5.75mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩,与甲苯共蒸发两次,真空干燥以得到(3-羟基-4-硝基戊基)氨基甲酸叔丁酯(6.97g,定量产率)。该材料不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[1064] 步骤3:(Z)-(4-硝基戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1065] 在0℃下向N-(3-羟基-4-硝基-戊基)氨基甲酸叔丁酯(5.70g,23.0mmol)在DCM(30.6mL)中的溶液中迅速加入甲磺酰氯(2.02mL,26.2mmol),然后加入TEA(12.9mL,92.5mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌15-20min。然后将混合物用150mL DCM稀释,将有机层依次用水(75mL)、0.5M柠檬酸水溶液(2×75mL)和1:1盐水-水混合物洗涤。将有机溶液经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱纯化以得到呈浅黄色固体的(Z)-(4-硝基戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.91g,55.0%产率)。LC-MS:(FA) ES-229.2;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.05-7.11(m,1H),6.91-7.04(m,1H),3.12-3.08(m,2H),2.40-2.34(m,2H),2.10(s,3H),1.37(s,9H)。

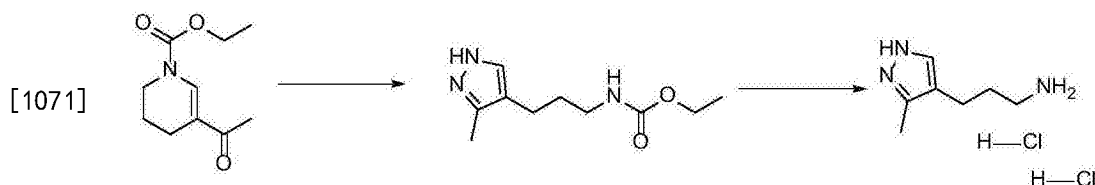
[1066] 步骤4:(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1067] 在室温下向(Z)-(4-硝基戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.49g,15.1mmol)在DMSO(55.0mL)中的搅拌溶液中加入叠氮化钠(3.90g,60.0mmol)。将混合物在85℃下搅拌1.5h。冷却至室温后,将反应混合物加至水(275mL)中,然后用EtOAc(150和100mL)萃取。将合并的有机物用水(50mL×2)和盐水(50mL×2)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱纯化以得到(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.37g,69.2%产率)。LC-MS:(FA) ES+227.1;¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 3.23-3.13(m,2H),2.73-2.67(m,2H),2.18(s,3H),1.31(s,9H)

[1068] 步骤5:2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-胺二盐酸盐

[1069] 在0℃下在2-3min内向(2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.37g,10.5mmol)在甲醇(13.1mL)中的溶液中加入在1,4-二噁烷中的氯化氢(26.3mL,105mmol,4.00mol/L)。并将混合物在室温下搅拌2.25h。然后逐渐加入醚(70mL),将所得悬浮液在室温下搅拌1小时。滤掉浅棕色固体,在40℃下真空干燥过夜以得到2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙-1-胺二盐酸盐(2.15g,100%产率)。LC-MS:(FA) ES+127.0;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.08(br s,3H),3.10-2.99(m,2H),2.95-2.87(m,2H),2.21(s,3H)。

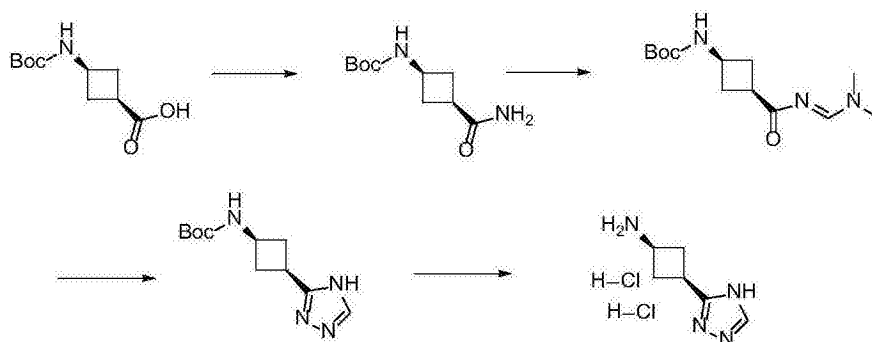
[1070] 实施例36:3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-1-胺二盐酸盐(CAP-3)的制备



[1072] 向5-乙酰基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸乙酯(150mg,0.761mmol)在1-丁醇

(7.5mL, 82mmol) 中的溶液中加入单盐酸肼 (154mg, 2.24mmol)。将反应混合物加热回流 1.5h。从反应物中取出等分试样, 然后蒸发并干燥以确认形成中间体 (3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙基) 氨基甲酸乙酯。LC-MS: (FA) ES+212.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 3H)。通过加入 2.3mL 1M NaOH 水溶液 (2.3mL) 来中和反应混合物, 然后浓缩并真空干燥。向残留物中加入浓氯化氢 (1.9mL, 23mmol, 12.0mol/L), 并将混合物加热回流 4h。将混合物用水 (4mL) 稀释, 然后真空浓缩。将残留物与甲苯共蒸发并真空干燥以得到 3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙-1-胺二盐酸盐 (174mg, 61% 产率, 被约 25% 上述中间体污染) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (br s, 3H), 7.91 (s, 1H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 2H)。该产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1073] 实施例 37: 顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基) 环丁-1-胺二盐酸盐 (CAP-4) 的制备



[1075] 步骤 1: (顺式-3-氨基甲酰基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯

[1076] 向冷却至 0℃ 的顺式-3-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环丁烷-1-甲酸 (453mg, 2.04mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (891μL, 5.11mmol) 在 THF (9.90mL, 122mmol) 中的溶液中加入氯甲酸乙酯 (215μL, 2.25mmol)。在室温下搅拌 1h 后, 加入氢氧化铵溶液 (550μL, 8.09mmol, 14.7M)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物在 EtOAc 和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到呈白色固体的 (顺式-3-氨基甲酰基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (303mg, 69% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.03 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 3.87-3.72 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[1077] 步骤 2: [顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基) 环丁基] 氨基甲酸叔丁酯

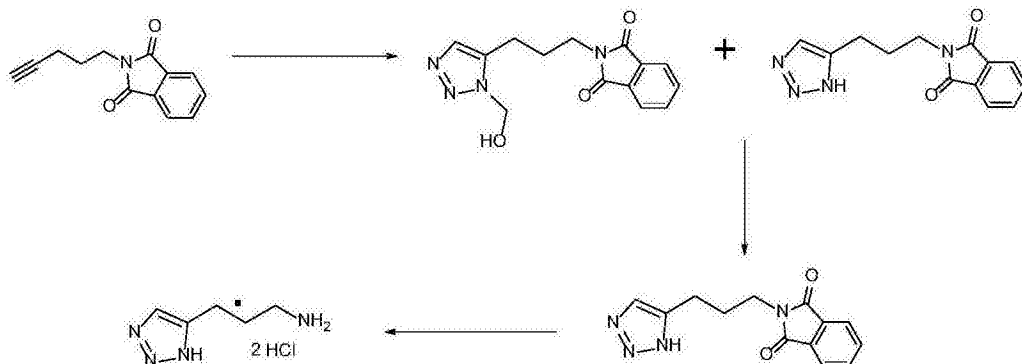
[1078] 将 (顺式-3-氨基甲酰基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (301mg, 1.40mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (4.00mL) 中的悬浮液在 100℃ 下搅拌 2 小时。将混合物冷却, 浓缩并真空干燥。将残留物溶于 1,4-二噁烷 (2.1mL) 中, 然后加入单水合肼 (85μL, 1.774mmol) 和乙酸 (200μL, 3.49mmol)。将所得非均相混合物在 90℃ 下搅拌 2 小时。将所得均相混合物浓缩, 与甲苯 (x2) 共蒸发, 并将残留物真空干燥以得到 [顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基) 环丁基] 氨基甲酸叔丁酯 (369mg, 99.2% 产率)。LC-MS: (FA) ES+239.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (br s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[1079] 步骤 3: 顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基) 环丁胺二盐酸盐

[1080] 向在冰浴中冷却的 [顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基) 环丁基] 氨基甲酸叔丁酯 (369mg, 1.55mmol) 在甲醇 (1.95mL) 中的溶液中加入在 1,4-二噁烷中的氯化氢 (3.91mL,

15.6mmol, 4.0M)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时。向所得悬浮液中加入25mL二乙醚,并将所得混合物搅拌15min。滤掉固体并真空干燥以得到呈浅黄色固体的顺式-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)环丁胺二盐酸盐(306mg, 84.3%产率)。LC-MS: (FA) ES+139.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (br s, 1H), 8.27 (br s, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H)。

[1081] 实施例38: 3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-胺二盐酸盐(CAP-5)的制备



[1082]

[1083] 步骤1: 2-(3-(1-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮和2-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的混合物

[1084] 向含有1,4-二噁烷(88mL)的烧瓶中依次加入37%在水中的甲醛(85mL, 1.14mol)和乙酸(9.8mL, 171mmol),并将所得溶液在室温下搅拌15min。然后依次加入叠氮化钠(11.1g, 171mmol)和N-(4-戊炔基)邻苯二甲酰亚胺(25.0g, 114mmol),并将混合物在室温下搅拌10min。然后依次加入抗坏血酸钠(4.50g, 22.7mmol)和硫酸铜(908mg, 5.7mmol)在水(4.8mL)中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水(300mL)和EtOAc(500mL)。分离各层,并用EtOAc(100mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥并真空浓缩。粗制化合物通过柱色谱纯化,得到将2-(3-(1-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异二氢吲哚-1,3-二酮和2-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异二氢吲哚-1,3-二酮(31g),其直接用于下一步骤。LC-MS: (FA) ES+287.1, 257.1。

[1085] 步骤2: 2-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

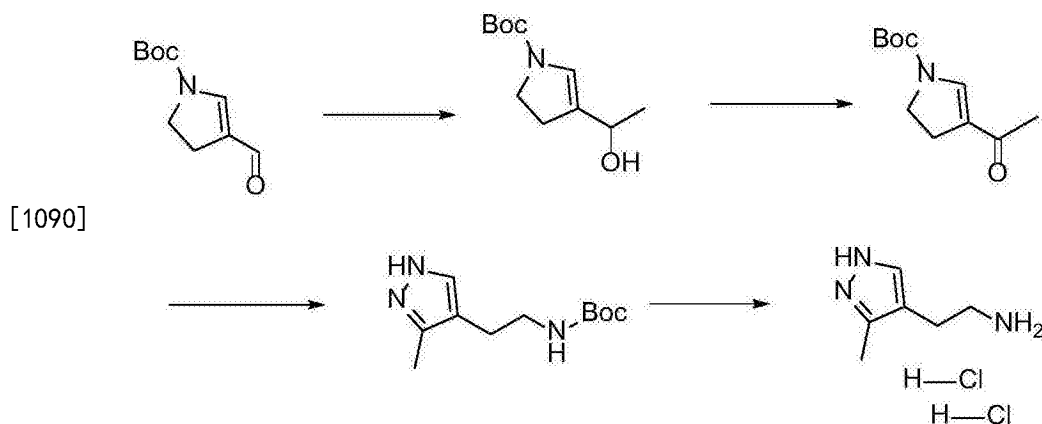
[1086] 向2-(3-(1-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮和2-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的混合物(31g)在氯仿(500mL)中的溶液中加入二氧化锰(89g, 1.0mol),并将混合物在62℃下搅拌2天。将反应物稍微冷却,然后在仍然热的同时通过硅胶床(250mL)过滤。然后用热EtOAc(1L)洗涤床。将滤液真空浓缩以得到2-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(16.5g, 2步产率56%)。LC-MS: (FA) ES+257.1; ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.86-7.78 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H)。

[1087] 步骤3: 3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-胺二盐酸盐

[1088] 向2-(3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(16.5g, 64.4mmol)在乙醇(410mL)中的溶液中加入胍(40.0mL, 1.03mol),并将所得溶液在70℃搅拌90分钟。将反应物冷却,将固体过滤并用乙醇(100mL)洗涤。将滤液真空浓缩以得到粗制3-(1H-1,2,3-三唑-5-基)丙-1-胺(8.8g),将其溶于MeOH(88mL)中并过滤。向滤液中加入4M在1,4-二噁烷中的HCl(33.8mL),然后搅拌15分钟。加入EtOAc(176mL),并将混合物搅拌30min。将固体过滤,

用EtOAc (50mL) 洗涤并干燥以得到3-(1H-1,2,3-三唑-5-基) 丙-1-胺二盐酸盐 (12.0g, 2步产率93%)。LC-MS: (FA) ES+127.1; ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 8.47 (s, 1H), 3.09-3.04 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 2H)。

[1089] 实施例39: 2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙胺二盐酸盐 (CAP-6) 的制备



[1091] 步骤1: 4-(1-羟基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯

[1092] 向在丙酮-干冰浴中冷却的4-乙酰基-2,3-二氢吡咯-1-甲酸叔丁酯 (按照 Greshock, T.J., Funk, R.L.J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4946-4947 中所述的程序制备; 6.04g, 30.6mmol) 在THF (150mL) 中的溶液中加入1.6M在二乙醚中的甲基锂 (21.1mL, 33.7mmol)。将混合物在-78℃下搅拌20min。通过加入约100mL饱和NaHCO₃水溶液来淬灭反应。将混合物在室温下搅拌几分钟, 然后在水和二乙醚之间分配。用醚萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物干燥以得到呈黄色油状物的4-(1-羟基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (6.52g, 99.8%产率)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 6.40-6.45 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 2H), 2.59-2.76 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.30-1.32 (m, 3H)。

[1093] 步骤2: 4-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯

[1094] 向在冰浴中冷却的4-(1-羟基乙基)-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (6.52g, 30.6mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中加入4Å分子筛粉末 (在140℃下真空干燥过夜, 15.0g)、N-甲基吗啉-N-氧化物 (6.09g, 52.0mmol) 和过钨酸四丙基铵 (1.07g, 3.06mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌3h。向混合物中加入饱和NaHCO₃水溶液 (150mL)、DCM和 Celite®, 并将混合物过滤。将水层用DCM (2×25mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱纯化提供呈浅黄色蜡状固体的4-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (4.29g, 66.4%产率)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.43-7.80 (m, 1H), 3.84 (t, J=9.54Hz, 2H), 2.78 (t, J=9.80Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

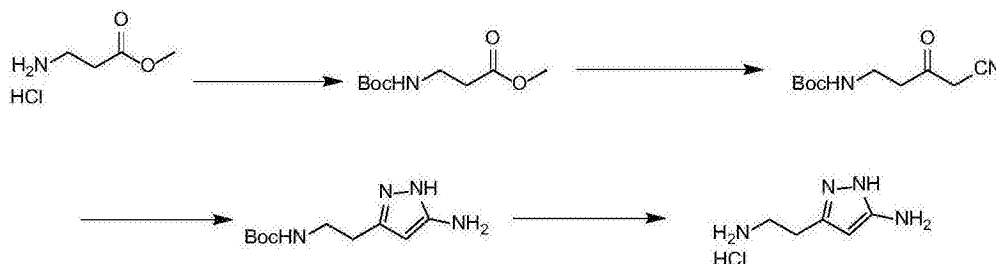
[1095] 步骤3: N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯

[1096] 向装配有冷凝器的圆底烧瓶中的4-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (4.29g, 20.3mmol) 在1-丁醇 (80.0mL, 873mmol) 中的溶液中加入水合肼 (2.96mL, 60.9mmol)。将混合物在120℃下搅拌2天。浓缩溶液。将所得糖浆通过柱色谱纯化以得到N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (3.63g, 77.8%产率)。LC-MS: (FA) ES+226; ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 2.63 (t, J=6.90Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[1097] 步骤4: 2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙胺二盐酸盐

[1098] 在0℃下在2min内向N-[2-(3-甲基-1H-吡唑-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(3.63g, 16.1mmol)在甲醇(20.0mL)中的溶液中加入4.0M在二噁烷中的氯化氢(40.3mL, 161mmol)。几分钟后,将混合物在室温下搅拌。1h后缓慢加入二乙醚(100mL),并将所得悬浮液搅拌1h。滤掉所得的浅黄色固体,用二乙醚洗涤,在空气中干燥2h以得到2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙胺二盐酸盐(3.06g, 95.9%产率)。LC-MS: (FA) ES+126; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 3.18 (t, $J=7.53\text{Hz}$, 2H), 2.91 (t, $J=7.65\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[1099] 实施例40: 3-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-5-胺盐酸盐 (CAP-7) 的制备



[1100]

[1101] 步骤1: 3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙酸甲酯

[1102] 向3-氨基丙酸甲酯盐酸盐(5.0g, 35.8mmol)在40mL DCM中的悬浮液中加入TEA(7.24g, 71.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌并加入二碳酸二叔丁酯(7.81g, 35.8mmol)。将混合物在15℃下搅拌20h。加入水(60mL),然后将混合物用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱纯化提供呈浅黄色油状物的3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(4.5g, 61.8%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.03 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 2H), 2.48 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[1103] 步骤2: (4-氰基-3-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1104] 在-78℃在氮气下向n-BuLi(2.5M在己烷中, 34.3mL, 85.9mmol)在THF中的溶液中滴加MeCN(3.52g, 85.9mmol)在50mL THF中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h。然后滴加3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]丙酸甲酯(7.0g, 34.4mmol)在20mL THF中的溶液。将所得混合物在30min内温热至-50℃。通过加入乙酸(15mL)淬灭反应。加入水(150mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱纯化得到呈黄色油状物的(4-氰基-3-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(6.0g, 82.1%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.00 (br s, 1H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.78 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[1105] 步骤3: [2-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

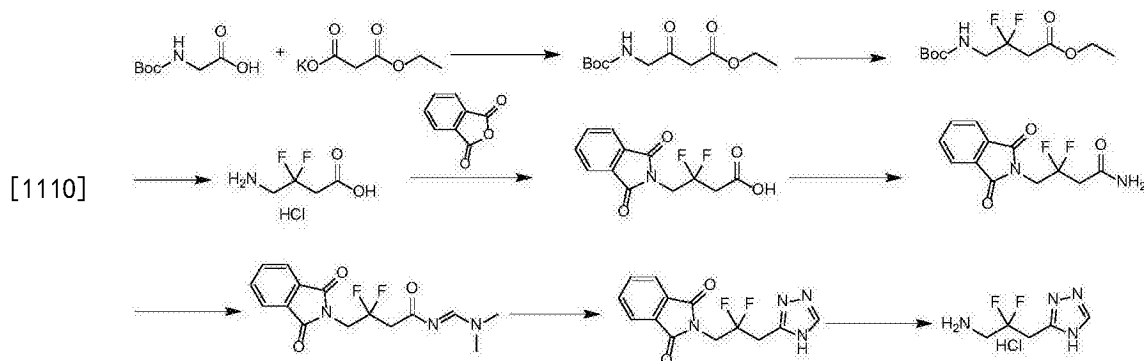
[1106] 在氮气下向(4-氰基-3-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(6.0g, 28.2mmol)在乙醇(60mL)中的溶液中加入肼(1.8g, 28.2mmol)。将混合物在80℃下搅拌16h,然后浓缩。将产物通过柱色谱纯化以得到呈黄色油状物的[2-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 78.3%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.44 (s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.34-3.36 (m, 2H), 2.73 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1107] 步骤4: 3-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-5-胺盐酸盐

[1108] 将[2-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(5g, 22mmol)在50mL 4M在甲醇中的HCl溶液中的溶液在20℃下搅拌2h。将混合物过滤。将收集的固体用EtOAc(20mL)洗涤并干燥以提供呈白色固体的3-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-5-胺盐酸盐(2.5g, 70%产率)。

LC-MS: (FA) ES+127; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (br s, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.09–3.11 (m, 2H), 2.96 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[1109] 实施例41: 2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐 (CAP-8) 的制备



[1111] 步骤1: 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代丁酸乙酯

[1112] 向[(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸 (47g, 268mmol) 在 THF (470mL) 中的溶液中加入 CDI (47.6g, 294mmol), 并将所得溶液在 30℃ 下搅拌 4h。在 30℃ 下用在 THF (540mL) 中的氯化镁 (35.7g, 375mmol) 和 TEA (40.6g, 402mmol) 处理 3-乙氧基-3-氧代丙酸钾 (54.6g, 321mmol) 4h 产生作为其镁螯合物的二价阴离子。向该溶液中加入咪唑啉溶液, 并立即开始形成胶状沉淀。在 30℃ 下搅拌 72h 后, 将反应倾入冰冷的 1M HCl 水溶液 (1000mL) 中并用 EtOAc (800mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (800mL) 和盐水 (800mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物。通过柱色谱纯化得到呈红色油状物的 4-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-3-氧代丁酸乙酯 (49g, 75% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.18 (br s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.11–4.14 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1113] 步骤2: 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,3-二氟丁酸乙酯

[1114] 向 4-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-3-氧代丁酸乙酯 (47g, 191mmol) 在 DCM (490mL) 中的溶液中加入 DAST (48g, 297mmol), 并将所得溶液在 15℃ 下搅拌。17h 后, 加入另一批 DAST (34g, 211mmol)。3h 后, 将反应倾入冰水 (1000mL) 中, 并用 DCM (500mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (800mL $\times$ 2) 和盐水 (800mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到粗产物。通过柱色谱纯化得到呈白色固体的 4-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-3,3-二氟丁酸乙酯 (12g, 24% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.87 (s br, 1H), 4.21 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.67–3.75 (td, $J=13.6\text{Hz}$, 6.8Hz, 2H), 2.96 (t, $J=15.2\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1115] 步骤3: 4-氨基-3,3-二氟丁酸盐盐酸盐

[1116] 将 4-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-3,3-二氟丁酸乙酯 (12.9g, 48.2mmol) 在 6M HCl 水溶液 (60mL) 中的溶液在 100℃ 下搅拌 17h。然后将反应混合物真空浓缩以得到呈浅黄色固体的粗产物 4-氨基-3,3-二氟丁酸盐盐酸盐 (8g, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 3.76 (t, $J=16\text{Hz}$, 2H), 2.24 (t, $J=14.8\text{Hz}$, 2H)。

[1117] 步骤4: 4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酸

[1118] 将 4-氨基-3,3-二氟丁酸盐盐酸盐 (8g, 45.5mmol)、邻苯二甲酸酐 (10.1g, 68.2mmol) 和乙酸钠 (5.59g, 68.2mmol) 在乙酸 (76mL) 中的混合物在 120℃ 下搅拌 2.5h。将混合物浓缩并在 1M HCl 水溶液 (300mL) 和 EtOAc (300mL) 之间分配。将混合物用 EtOAc (300mL $\times$ 2) 萃取。

将合并的有机层干燥并浓缩以得到粗产物(14g)。将粗产物溶于乙醇(10mL)中,并滴加EtOAc(25mL)和PE(80mL)。将所得混合物在20℃下搅拌30min。将悬浮液过滤,将收集的固体用PE(30mL×2)洗涤并干燥以得到呈白色固体的4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酸(9.1g,75%产率)。LC-MS:ES+270。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.92-7.94(m,2H),7.85-7.87(m,2H),4.34(t,J=14.0Hz,2H),3.10(t,J=15.2Hz,2H)。

[1119] 步骤5:4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酰胺

[1120] 在20℃下向4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酸(7.22g,26.8mmol)在THF(75mL)中的溶液中加入草酰氯(20.3g,160mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2.5h,然后将反应物浓缩以得到酰氯。在-65℃下向氢氧化铵(7.32mL,53.6mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加前述酰氯在THF(40mL)中的溶液。将反应物在-65℃下搅拌1h。加入水(150mL),将混合物用DCM/MeOH(10:1,330mL×4)萃取。将合并的有机层干燥,过滤并浓缩以提供呈白色固体的4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酰胺(7.0g,97%产率)。LC-MS:ES+269。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.92-7.94(m,2H),7.85-7.87(m,2H),4.32(t,J=14.8Hz,2H),2.99(t,J=16.0Hz,2H)。

[1121] 步骤6:N-[(E)-(二甲基氨基)亚甲基]-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酰胺

[1122] 将4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酰胺(6.3g,23.4mmol)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(5.57g,46.8mmol)在甲苯(200mL)中的混合物在65℃下搅拌2h。将反应物冷却,加入水(200mL)。将混合物用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶于EtOAc(10mL)中,然后滴加PE(100mL)。滤掉所得固体并干燥以得到呈浅黄色固体的N-[(E)-(二甲基氨基)亚甲基]-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酰胺(6.2g,82%产率)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.50(s,1H),7.87-7.90(m,2H),7.73-7.76(m,2H),4.50(t,J=15.2Hz,2H),3.11-3.19(m,8H)。

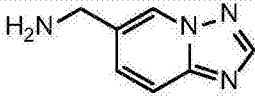
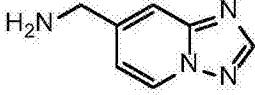
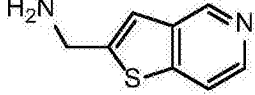
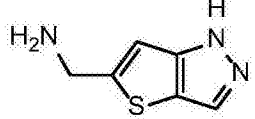
[1123] 步骤7:2-[2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-1H-异吲哚-1,3-(2H)-二酮

[1124] 在20℃下向N-[(E)-(二甲基氨基)亚甲基]-4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3,3-二氟丁酰胺(4.1g,12.6mmol)在150mL乙酸中的溶液中加入胍(1.89g,50.4mmol)。将反应物在90℃下搅拌2.5h。将1M NaOH水溶液加入到反应物中至pH9,并将所得混合物用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈黄色固体的2-[2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(3.0g,81%产率)。LC-MS:ES+293。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.97(s,1H),7.87-7.93(m,4H),4.26(t,J=14.8Hz,2H),3.49-3.50(m,2H)。

[1125] 步骤8:2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐

[1126] 将2-[2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(3.0g,10.2mmol)在6M HCl水溶液(50mL)中的溶液在100℃下搅拌17h。将反应物冷却并用DCM(60mL×3)洗涤。浓缩水层提供粗产物。将粗产物悬浮于MeOH/DCM/EtOAc(0.02:1:5,30mL)中并搅拌30min。滤掉所得固体并干燥以得到呈浅黄色固体的2,2-二氟-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙-1-胺盐酸盐(1.2g,61%产率)。LC-MS:ES+163。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.21(s,1H),3.69-3.84(m,4H)。

[1127] 根据列出的参考文献制备以下不能从商业来源获得的结构单元：

	试剂 结构	化合物 ID	文献参考
		CAP-9	Jia 等 <i>J.Med.Chem</i> 2014 , 57, 7577
[1128]		CAP-10	Jia 等 <i>J.Med.Chem</i> 2014 , 57, 7577
		CAP-11	Jia 等 <i>J.Med.Chem</i> 2014 , 57, 7577
		CAP-12	Jia 等 <i>J.Med.Chem</i> 2014 , 57, 7577

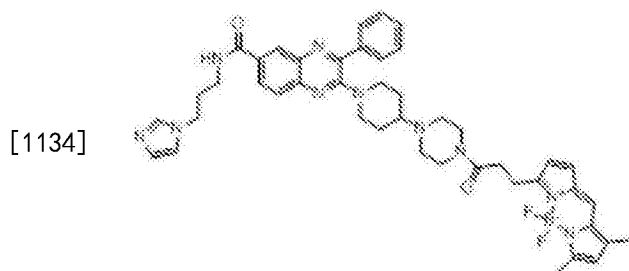
[1129] 生物数据

[1130] 实施例20: NAMPT酶测定

[1131] 为了测量NAMPT活性的抑制,将hNAMPT蛋白储液和抗6His-Tb (Cisbio; 目录号 61HISTLB) 用测定缓冲液 (50mM Tris-HCl (pH7.5)、1mM DTT、100mM NaCl、10mM MgCl₂、0.005%吐温20) 稀释成3×终浓度。向该溶液中加入试验化合物或媒介物对照 (DMSO) 和 BodiPY配体 (以下结构)。将板振动1-2min, 在黑暗中对在室温下密封并孵育1h。使用BMG Pherastar (关于BMG Pherastar的Lanthascreen协议) 测量TR-FRET信号。在320nm进行激发, 测定BodiPY (520nm) 与铽 (486nm) 的发射比。通过计算相对于DMSO处理的对照的试验化合物处理的样品的激发增加来产生浓度响应曲线。

[1132] 对于上述测定方法, 相对于对照 (DMSO) 处理的样品计算单一浓度下的测试化合物百分比抑制值。拟合化合物浓度响应曲线以产生这些曲线的IC₅₀值。本领域技术人员将理解, 作为在单一浓度下的百分比抑制或IC₅₀值产生的这些值经受实验变化。

[1133] BODIPY配体的结构:



[1135] 以1μM的浓度测定本发明的化合物, 其抑制值%如下表所示 (表2)。此外, 本发明的化合物用下列IC₅₀范围抑制NAMPT: (A) <10nM; (B) 10nM至<50nM; (C) 50nM至<100nM; 或 (D) 大于100nM。

[1136] 表2. 本发明化合物的NAMPT抑制

[1137]

化合物	浓度 (μM)	抑制百分比	IC50
I-I	1	> 99	A

[1138]

I-2	1	> 99	A
I-3	1	94	B
I-4	1	99	A
I-5	1	100	A
I-6	1	94	C
I-7	1	97	B
I-8	1	98	A
I-9	1	93	A
I-10	1	100	A
I-11	1	> 99	A
I-12	1	> 99	A
I-13	1	> 99	A
I-14	1	> 99	A
I-15	1	> 99	A
I-16	1	100	A
I-17	1	99	A
I-18	1	99	B
I-19	1	>99	A
I-20	1	98	B
I-21	1	99	B
I-22	1	> 99	B
I-23	1	> 99	B
I-24	1	> 99	A
I-25	1	99	A
I-26	1	89	D

[1139]

I-27	1	98	A
I-28	1	99	A
I-29	1	100	A
I-30	1	91	C
I-31	1	97	B
I-32	1	> 99	A
I-33	1	97	B
I-34	1	97	A
I-35	1	> 99	A
I-36	1	> 99	A
I-37	1	> 99	A
I-38	1	> 99	A
I-39	1	96	B
I-40	1	> 99	A
I-41	1	92	D
I-42	1	83	D
I-43	1	99	A
I-44	1	97	A
I-45	1	100	A
I-46	1	97	B
I-47	1	47	A
I-48	1	97	B
I-49	1	98	A
I-50	1	99	A
I-51	1	98	B

[1140]

I-52	1	99	A
I-53	1	93	B
I-54	0.33	96	A
I-55	1	93	C
I-56	1	99	A
I-57	1	99	A
I-58	1	96	B
I-59	1	90	C
I-60	1	99	A
I-61	1	99	A
I-62	1	95	C
I-63	1	77	D
I-64	1	91	C
I-65	1	91	C
I-66	1	94	B
I-67	1	85	D
I-68	1	92	B
I-69	1	86	D
I-70	1	99	A
I-71	1	97	B
I-72	1	98	A
I-73	1	100	A
I-74	1	100	A
I-75	1	94	B
I-76	1	93	C

[1141]

I-77	1	97	B
I-78	1	99	A
I-79	1	99	A
I-80	1	98	A
I-81	1	67	D
I-82	1	100	A
I-83	1	96	B
I-84	1	99	A
I-85	1	100	A
I-86	1	99	A
I-87	1	94	B
I-88	1	97	B
I-89	1	96	B
I-90	1	97	B
I-91	1	80	D
I-92	1	95	B
I-93	1	99	B
I-94	1	97	B
I-95	1	> 99	A
I-96	1	> 99	A
I-97	1	> 99	B
I-98	1	99	C
I-99	1	> 99	A
I-100	1	92	C
I-101	1	96	B

[1142]

I-102	1	99	A
I-103	1	> 99	B
I-104	1	95	B
I-105	1	100	B
I-106	1	100	B
I-107	1	99	A
I-108	1	99	B
I-109	1	100	B
I-110	1	100	A
I-111	1	97	B
I-112	1	99	B
I-113	1	97	B
I-114	1	97	B
I-115	1	> 99	A
I-116	1	98	A
I-117	1	100	A
I-118	1	99	B
I-119	1	100	B
I-120	1	94	B
I-121	1	> 99	A
I-122	1	> 99	B
I-123	1	> 99	B
I-124	1	92	C
I-125	1	100	A
I-126	1	91	C

[1143]

I-127	1	87	C
I-128	1	96	B
I-129	1	96	B
I-130	1	100	A
I-131	1	99	B
I-132	1	> 99	A
I-133	1	> 99	A
I-134	1	93	B
I-135	1	71	D
I-136	1	98	A
I-137	1	97	B
I-138	1	89	C
I-139	1	99	B
I-140	1	91	C
I-141	1	82	D
I-142	1	89	D
I-143	1	97	B
I-144	1	94	B
I-145	1	86	D
I-146	1	87	C
I-147	1	92	C
I-148	1	99	A
I-149	1	96	B
I-150	1	95	B
I-151	1	61	D

[1144]

I-152	1	84	D
I-153	1	98	B
I-154	1	96	B
I-155	1	98	B
I-156	1	100	A
I-157	1	89	C
I-158	1	97	B
I-159	1	99	B
I-160	1	60	D
I-161	1	97	B
I-162	1	94	B
I-163	1	97	A
I-164	1	97	A
I-165	1	99	B
I-166	1	94	B
I-167	1	> 99	A
I-168	1	95	B
I-169	1	97	B
I-170	1	93	C
I-171	1	97	B
I-172	1	71	D
I-173	1	98	B
I-174	1	> 99	A
I-175	0.33	98	A
I-176	1	99	B

[1145]

I-177	1	97	B
I-178	1	99	A
I-179	1	95	C
I-180	1	83	D
I-181	1	86	D
I-182	1	77	D
I-183	1	94	C
I-184	1	91	C
I-185	1	98	B
I-186	1	99	B
I-187	1	> 99	A
I-188	1	99	A
I-189	1	74	D
I-190	1	94	C
I-191	1	79	D
I-192	1	100	A
I-193	1	> 99	A
I-194	1	100	A
I-195	1	89	C
I-196	1	100	A
I-197	1	97	B
I-198	1	94	A
I-199	1	100	B
I-200	1	95	B
I-201	1	98	A

[1146]

I-202	1	98	B
I-203	1	98	A
I-204	1	100	A
I-205	1	63	D
I-206	1	66	D
I-207	1	96	B
I-208	1	86	D
I-209	1	92	C
I-210	1	94	B
I-211	1	50	D
I-212	1	69	D
I-213	1	87	D
I-214	1	97	B
I-215	1	93	C
I-216	1	92	C
I-217	1	94	B
I-218	1	93	C
I-219	1	85	D
I-220	1	92	C
I-221	1	53	D
I-222	1	96	B
I-223	1	> 99	B
I-224	1	> 99	A
I-225	1	97	B
I-226	1	86	D

[1147]

I-227	1	100	A
I-228	1	94	A
I-229	1	99	A

[1148] 为了测量PC3生长抑制,将维持在RPMI1640生长培养基 (Life Technologies;目录号11875) 中的PC3细胞在37℃在5%CO₂下经胰蛋白酶消化并以 8×10^4 个细胞/ml的密度稀释,每孔25ul,并涂铺在384孔黑色组织培养板中。将细胞在37℃在5%CO₂下孵育过夜。对于每次测量,用AIM无血清培养基稀释试验化合物或媒介物DMSO对照并加至细胞板中。将细胞板在37℃在5%CO₂下孵育72h。加入25μl细胞滴定glo溶液 (Promega;目录号G8462) 并将细胞板避光孵育10min。测量发光。通过计算相对于DMSO处理的对照的试验化合物处理的样品的发光增加来产生浓度响应曲线。由这些曲线确定在单一浓度下的剩余活力值百分比、生长抑制 (GI₅₀) 或细胞活力 (LD₅₀) 值。本领域技术人员将理解这些值经受实验变化。

[1149] 表3. 本发明化合物的PC3生长抑制

[1150]

化合物	浓度 (μM)	活力百分比
I-1	1.667	2
I-2	1.667	2
I-3	1.667	2
I-4	1.667	1
I-5	1.667	1
I-6	1.667	1
I-7	1.667	1
I-8	1.667	1
I-9	1.667	1
I-10	1.667	1

[1151]

I-11	1.667	1
I-12	1.667	1
I-13	1.667	0
I-14	1.667	1
I-15	1.667	2
I-16	1.667	0
I-17	1.667	0
I-18	1.667	0
I-19	1.667	1
I-20	1.667	1
I-21	1.667	0
I-22	1.667	1
I-23	1.667	1
I-24	1.667	1
I-25	1.667	0
I-26	1.667	1
I-27	1.667	1
I-28	1.667	1
I-29	1.667	1
I-30	1.667	1
I-31	1.667	1
I-32	1.667	2
I-33	1.667	1
I-34	1.667	1
I-35	1.667	1

[1152]

I-36	1.667	2
I-37	1.667	2
I-38	1.667	2
I-39	1.667	2
I-40	1.667	3
I-41	1.667	2
I-42	1.667	11
I-43	1.667	77
I-44	1.667	58
I-45	1.667	8
I-46	1.667	3
I-47	1.667	99
I-48	1.667	4
I-49	1.667	5
I-50	1.667	3
I-51	1.667	4
I-52	1.667	4
I-53	1.667	4
I-54	1.667	94
I-55	1.667	86
I-56	1.667	1
I-57	1.667	1
I-58	1.667	1
I-59	1.667	2
I-60	1.667	1

[1153]

I-61	1.667	2
I-62	1.667	2
I-63	1.667	7
I-64	1.667	1
I-65	1.667	1
I-66	1.667	2
I-67	1.667	3
I-68	1.667	1
I-69	1.667	4
I-70	1.667	1
I-71	1.667	2
I-72	1.667	1
I-73	1.667	1
I-74	1.667	1
I-75	1.667	1
I-76	1.667	11
I-77	1.667	1
I-78	1.667	2
I-79	1.667	2
I-80	1.667	2
I-81	1.667	2
I-82	1.667	2
I-83	1.667	2
I-84	1.667	1
I-85	1.667	2

[1154]

I-86	1.667	2
I-87	1.667	2
I-88	1.667	1
I-89	1.667	2
I-90	1.667	1
I-91	1.667	2
I-92	1.667	2
I-93	1.667	2
I-94	1.667	1
I-95	1.667	1
I-96	1.667	1
I-97	1.667	2
I-98	1.667	1
I-99	1.667	2
I-100	1.667	2
I-101	1.667	2
I-102	1.667	2
I-103	1.667	2
I-104	1.667	2
I-105	1.667	2
I-106	1.667	2
I-107	1.667	2
I-108	1.667	3
I-109	1.667	2
I-110	1.667	2

[1155]

I-111	1.667	2
I-112	1.667	2
I-113	1.667	2
I-114	1.667	2
I-115	1.667	2
I-116	1.667	2
I-117	1.667	2
I-118	1.667	2
I-119	1.667	2
I-120	1.667	2
I-121	1.667	2
I-122	1.667	2
I-123	1.667	2
I-124	1.667	2
I-125	1.667	2
I-126	1.667	2
I-127	1.667	2
I-128	1.667	2
I-129	1.667	2
I-130	1.667	2
I-131	1.667	3
I-132	1.667	3
I-133	1.667	2
I-134	1.667	3
I-135	1.667	4

[1156]

I-136	1.667	2
I-137	1.667	2
I-138	1.667	2
I-139	1.667	2
I-140	1.667	2
I-141	1.667	9
I-142	1.667	14
I-143	1.667	2
I-144	1.667	2
I-145	1.667	2
I-146	1.667	2
I-147	1.667	2
I-148	1.667	1
I-149	1.667	2
I-150	1.667	2
I-151	1.667	3
I-152	1.667	2
I-153	1.667	2
I-154	1.667	3
I-155	1.667	2
I-156	1.667	2
I-157	1.667	5
I-158	1.667	1
I-159	1.667	2
I-160	1.667	> 99

[1157]

I-161	1.667	2
I-162	1.667	2
I-163	1.667	2
I-164	1.667	2
I-165	1.667	1
I-166	1.667	2
I-167	1.667	2
I-168	1.667	2
I-169	1.667	3
I-170	1.667	2
I-171	1.667	2
I-172	1.667	6
I-173	1.667	2
I-174	1.667	1
I-175	1.667	2
I-176	1.667	4
I-177	1.667	3
I-178	1.667	2
I-179	1.667	2
I-180	1.667	2
I-181	1.667	9
I-182	1.667	5
I-183	1.667	2
I-184	1.667	6
I-185	1.667	2

[1158]

I-186	1.667	4
I-187	1.667	3
I-188	1.667	3
I-189	1.667	> 99
I-190	1.667	5
I-191	1.667	10
I-192	1.667	3
I-193	1.667	3
I-194	1.667	3
I-195	1.667	19
I-196	1.667	1
I-197	1.667	3
I-198	1.667	3
I-199	1.667	2
I-200	1.667	1
I-201	1.667	3
I-202	1.667	1
I-203	1.667	2
I-204	1.667	2
I-205	1.667	4
I-206	1.667	2
I-207	1.667	2
I-208	1.667	2
I-209	1.667	1
I-210	1.667	1

[1159]

I-211	1.667	3
I-212	1.667	2
I-213	1.667	1
I-214	1.667	1
I-215	1.667	1
I-216	1.667	1
I-217	1.667	2
I-218	1.667	2
I-219	1.667	3
I-220	1.667	2
I-221	1.667	89
I-222	1.667	4
I-223	1.667	3
I-224	1.667	2
I-225	1.667	2
I-226	1.667	14
I-227	1.667	6
I-228	1.667	5
I-229	1.667	2

[1160] 虽然我们已经描述了本发明的许多实施方案,但显而易见的是,我们的基本实施例可以被改变以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施方案。因此,应当理解,本发明的范围由所附权利要求书而不是由已通过举例的方式给出的具体实施方案来限定。