



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117695280 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 15

(21) 申请号 202311265288.0

(22) 申请日 2015.09.18

(30) 优先权数据

62/053,006 2014.09.19 US

62/128,089 2015.03.04 US

62/150,812 2015.04.21 US

(62) 分案原申请数据

201580050441.5 2015.09.18

(71) 申请人 福马治疗股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·阿什韦尔 A·M·坎贝尔

J·A·卡拉韦拉 R·B·迪博尔德

A·埃里克森 G·古斯塔夫森

D·R·兰西雅 J·林 W·卢

Z·王

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 曹立莉

(51) Int.Cl.

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C12Q 1/32 (2006.01)

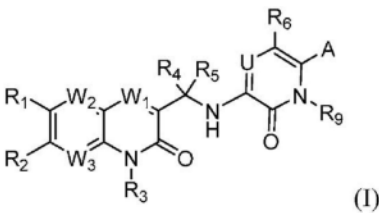
权利要求书6页 说明书95页 附图1页

(54) 发明名称

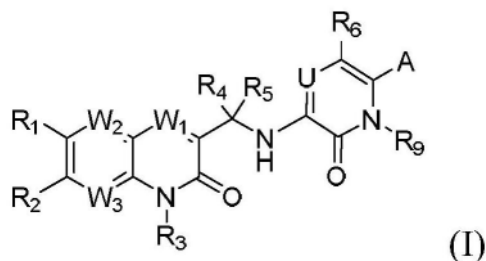
作为突变型异柠檬酸脱氢酶抑制剂的吡啶-
2(1H)-酮喹啉酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及可用于治疗细胞增殖病症和癌症的具有新生变形活性的突变型异柠檬酸脱氢酶(mt-IDH)蛋白的抑制剂,其具有式:(I),其中A、U、W1、W2、W3、R1-R6及R9如本文所述。



1. 式I化合物:



或其药用盐在制备用于治疗与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病选自神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤 (GBM)、急性髓样白血病 (AML)、软骨肉瘤、肝内胆管癌 (IHCC)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性疾病 (MPD) 和实体肿瘤,

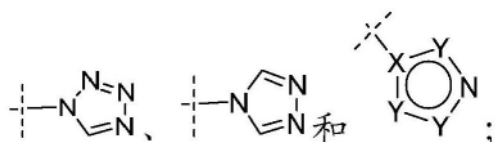
其中:

每个 W_1 和 W_2 独立地为CH、CF或N;

W_3 独立地为 CR_2 或N;

U为N或 CR_6 ;

A选自由以下组成的组:H、D、卤素、CN、-CHO、-COOH、-COOR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、R'S(O)₂-、-O(CH₂)_nC(O)R'、R'S(O)-、杂芳基、-SOMe、-SO₂Me、



其中X和Y在每次出现时独立地为C、N、NR'、S和O,前提是含有X和Y的环不能具有超过4个N或NH原子或超过一个S或O原子,且其中所述S和O不相邻;

R和R'在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、OH、CN、-CH₂CN、卤素、-NR₇R₈、CHCF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、R₇S(O)₂-、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈环烷基烷基、3-至8-元杂环基、芳基和杂芳基,其中每个R任选地经选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:OH、卤素、C₁-C₆烷氧基、NH₂、R₇S(O)₂-、CN、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基和R₇S(O)-;

R₁独立地为OH、CN、卤素、CHCF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基,其中每个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基任选地经选自由以下组成的组的取代基取代一次或多次:卤素、OH、NH₂、CN、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基;

每个R₂独立地为H、OH、CN、卤素、CF₃、CHF₂、苯甲基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NH₂、-O(CH₂)_nR'、-O(CH₂)_nC(O)NHR'、-O(CH₂)_nC(O)R'、NHR₇、-N(R₇)(R₈)、NHC(O)R₇、NHS(O)R₇、NHS(O)₂R₇、NHC(O)OR₇、NHC(O)NHR₇、-S(O)₂NHR₇、NHC(O)N(R₈)R₇、OCH₂R₇、CHRR'或OCHR'R₇,其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基任选地经选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、经一个或多个卤素取代的C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、-杂芳基-C(O)NH₂和杂芳基;

或R₁和R₂可结合以形成C₄-C₆环烷基或含有选自N、O和S组成的组的至少一个原子的3-至8-元杂环基;

R_3 为H、 C_1 - C_6 烷基或-OH；

R_4 和 R_5 独立地为H、卤素、 CH_2OH 、 C_1 - C_3 烷基或经卤素取代的 C_1 - C_3 烷基，或 R_4 和 R_5 当结合时可形成 C_3 - C_6 环烷基或 C_3 - C_6 杂环基；

每个 R_6 为H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、经卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、经一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基；

R_7 和 R_8 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基和杂芳基；或当结合时 R_7 和 R_8 可形成3-至8-元杂环基或杂芳基环；

R_9 独立地为H、D、 CD_3 、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基和环烷基任选地经氨基、OH、卤基或烷氧基取代；

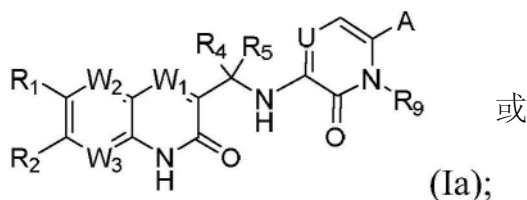
n 为0、1或2；且

r 为0、1或2；

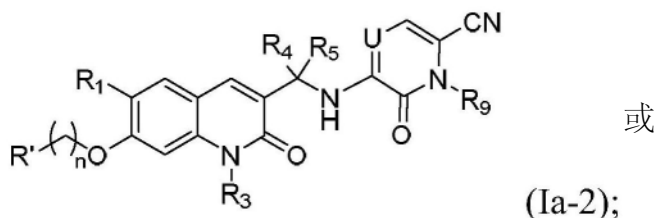
前提是当A为H时，则 R_1 不为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基且 R_1 和 R_2 不能结合形成3-至8-元杂环基。

2. 根据权利要求1所述用途，其中所述化合物具有：

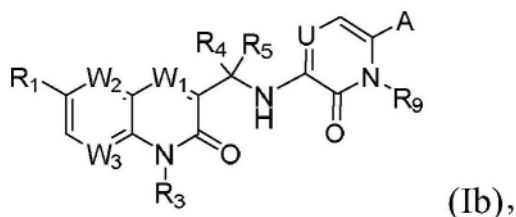
a. 式Ia：



b. 式Ia-2：



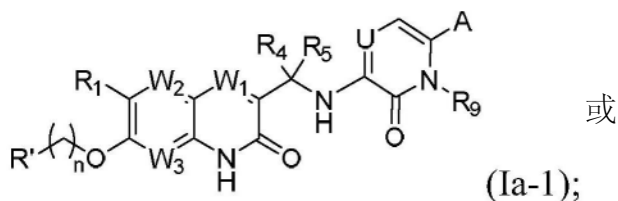
c. 式Ib：



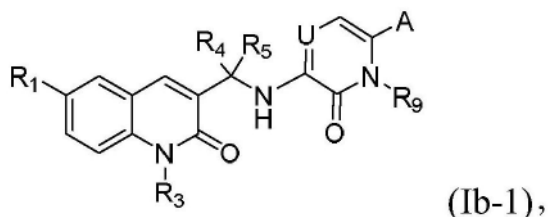
或其药用盐。

3. 根据权利要求2所述用途，其中所述化合物具有：

a. 式Ia-1：



b. 式Ib-1:



或其药用盐。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物选自以下组成的组:

5- {[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 甲基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

6-氯-3- {[(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

5- {[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 甲基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

6-氯-3- {[(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

6-氯-3- {[(1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

3- {[(6-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -6-氯-1,2-二氢喹啉-2-酮;

6-氯-3- {[(2-氧代-6- (三氟甲基) -1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-6- (三氟甲基) -1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

6-氯-7-甲氧基-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-2-酮;

5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1R) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1R) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1R) -1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1R) -1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- ({1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基} 氨基) -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- {6-氯-2-氧代-7- [(1R) -1- (吡啶-2-基) 乙氧基] -1,2-二氢喹啉-3-基} 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (环丙基甲氧基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- [(1- {6-氯-7- [(3,3-二氟环丁基) 甲氧基] -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基} 乙基) 氨基] -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- [6-氯-2-氧代-7- (丙烷-2-基氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-8-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1R) -1- (7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -6-氧代-1- (三氟甲基) -1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (2-羟基丙烷-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- (6-氯-7-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- {6-氯-7- [(2-羟基-2-甲基丙基) 氨基] -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基} 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- [7- (氮杂环丁烷-1-基) -6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基] 乙基]

氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

5- {[(1S) -1- [7- (氮杂环丁烷-1-基) -6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

6-氯-3- [(1S) -1- {[1-甲基-2-氧代-6- (1H-1,2,3,4-四唑-1-基) -1,2-二氢吡啶-3-基] 氨基} 乙基] -1,2-二氢喹啉-2-酮; 和

5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲酰胺,

或其药用盐。

5. 药物组合物在制备用于治疗与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的药物中的用途, 其中所述疾病选自神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤 (GBM)、急性髓样白血病 (AML)、软骨肉瘤、肝内胆管癌 (IHCC)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性疾病 (MPD) 和实体肿瘤,

其中所述药物组合物包含如前述权利要求中任一项所定义的化合物或其药用盐, 以及药用载体。

6. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述药物组合物包含按重量或体积计约0.1%至约99%的所述化合物。

7. 根据权利要求6所述的用途, 其中所述药物组合物包含按重量或体积计约5%至约90%的所述化合物。

8. 根据权利要求6至7中任一项所述的用途, 其中所述药物组合物中存在的所述化合物的百分比以重量计。

9. 根据权利要求5至8中任一项所述的用途, 其中所述化合物为5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-腈或其药用盐。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述化合物以大于98%的对映体纯度 (ee%) 存在, 所述对映体纯度通过手性HPLC分析测定。

11. 根据权利要求5至10中任一项所述的用途, 其中所述组合物是片剂或明胶胶囊。

12. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途, 其中所述疾病是急性髓样白血病 (AML)。

13. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途, 其中所述化合物为5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-腈或其药用盐。

14. 测定化合物的酶活性的方法, 其包括:

将250nL的等分试样的化合物用10 μ L 30nM IDH1-R132H或10nM IDH1-R132C重组蛋白于测定缓冲液中于各孔中在25 $^{\circ}$ C下孵育15分钟, 其中所述缓冲液具有下面的组合物: 50mM Tris pH=7.5、150mM NaCl、5mM MgCl₂、0.1% (w/v) 牛血清白蛋白及0.01% Triton X-100;

在将板短暂地离心之后, 将于测定缓冲液中制备的10 μ L的等分试样的2mM α -酮戊二酸盐和20 μ M NADPH溶液添加至各孔中并将反应物保持在25 $^{\circ}$ C下45分钟;

将10 μ L的等分试样的黄递酶溶液 (于测定缓冲液中的0.15U/mL黄递酶和30 μ M刃天青) 添加至各孔中;

将板保持在25 $^{\circ}$ C下15分钟且随后于酶标仪上分别在535nm和590nm激发和发射波长下读取;

通过将在给定浓度下NADPH消耗的抑制的剂量响应曲线与四参数逻辑方程拟合计算给

定化合物的IC₅₀。

作为突变型异柠檬酸脱氢酶抑制剂的吡啶-2(1H)-酮喹啉酮 衍生物

[0001] 本申请是中国发明申请(发明名称:作为突变型异柠檬酸脱氢酶抑制剂的吡啶-2(1H)-酮喹啉酮衍生物,申请日:2015年9月18日;申请号:202010391529.6;国际申请号:PCT/US2015/051055)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年9月19日提交的美国临时申请第62/053,006号和2015年3月4日提交的美国临时申请第62/128,089号和2015年4月21日提交的美国临时申请第62/150,812号的优先权权益,所述申请均以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0004] 本发明涉及具有新生变形活性的突变型异柠檬酸脱氢酶(mt-IDH)蛋白的抑制剂,其可用于治疗与此类突变型IDH蛋白质相关的疾病或病症,包括细胞增殖病症和癌症。具体而言,本发明涉及抑制mt-IDH的化合物和组合物、治疗与mt-IDH相关的疾病或病症的方法及合成这些化合物的方法。

[0005] 发明背景

[0006] 异柠檬酸脱氢酶(IDH)是参与柠檬酸循环(细胞代谢)的酶。它们催化异柠檬酸盐氧化脱羧成2-氧代戊二酸盐(即, α -酮戊二酸盐, α -KG)。在IDH家族内存在三种同种型。在细胞质和过氧化体中表达的IDH-1、位于线粒体中的IDH-2均利用NADP⁺作为辅因子且呈同二聚体形式存在。IDH-3定位于线粒体基质中且利用NAD⁺作为辅因子且呈四聚体形式存在。已鉴定出各种疾病或病症中的IDH-1(细胞溶质)和IDH-2(线粒体)的突变,所述疾病或病症包括神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤、副神经节瘤、幕上先天神经外胚层肿瘤、急性髓样白血病(AML)、前列腺癌、甲状腺癌、结肠癌、软骨肉瘤、胆管癌、外周T细胞淋巴瘤和黑色素瘤(L.Deng等人,Trends Mol.Med.,2010,16,387;T.Shibata等人,Am.J.Pathol.,2011,178(3),1395;Gaal等人,J.Clin.Endocrinol.Metab.2010;Hayden等人,Cell Cycle,2009;Balss等人,Acta Neuropathol.,2008)。已在以下活性位点中的关键残基处或附近发现突变:IDH1的G97D、R100、R132、H133Q和A134D以及IDH2的R140和R172。(参见L.Deng等人,Nature,2009,462,739;L.Sellner等人,Eur.J.Haematol.,2011,85,457)。

[0007] 已展示出IDH-1和IDH-2的突变形式丧失野生型活性,且反而展现出将 α -酮戊二酸盐还原成2-羟基戊二酸盐(2-HG)的新生变形活性(也称为获得性功能活性)。(参见P.S.Ward等人,Cancer Cell,2010,17,225;Zhao等人,Science 324,261(2009);Dang等人Nature 462,739(2009))。一般而言,2-HG的产生具有对映体特异性,导致D-对映异构体(也称为R对映异构体或R-2-HG)产生。正常细胞具有低基础水平的2-HG,而在IDH1或IDH2中含有突变的细胞显示显著升高水平的2-HG。含有突变的肿瘤中也检测出高含量的2-HG。举例而言,在患有含突变型IDH的AML的患者的血浆中已检测出高水平的2-HG。(参见S.Gross等人,J.Exp.Med.,2010,207(2),339)。已显示高水平的2-HG阻断 α -KG依赖性DNA和组蛋白去甲基酶,且最终引起AML患者中造血祖细胞的不适当的去分化(Wang等人,Science 340,622

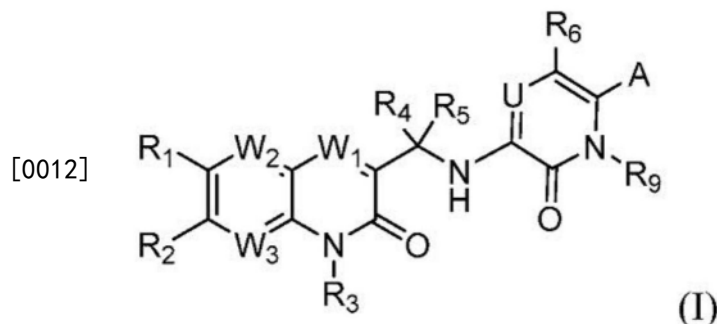
(2013); Losman等人, Science 339, 1621 (2013))。

[0008] 此外, 已显示患有奥利埃病 (Ollier Disease) 和马富西综合征 (Maffucci Syndrome) (易患软骨瘤的两种罕见病症) 的患者对于 IDH1 和 2 突变来说为体细胞镶嵌性的 (somatically mosaic) 且展示高水平的 D-2-HG。(参见 Amary 等人, Nature Genetics, 2011 和 Pansuriya 等人, Nature Genetics, 2011)。

[0009] 因此利用小分子抑制剂对 mt-IDH 及其新生变形活性的抑制有可能成为针对癌症和其它细胞增殖病症的治疗。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明的第一方面涉及式 I 化合物:



[0013] 及其药用盐、对映异构体、水合物、溶剂合物、前药、异构体和互变异构体,

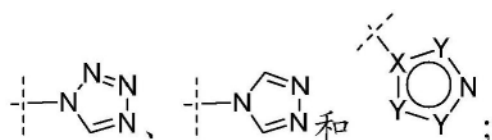
[0014] 其中:

[0015] 每个 W_1 和 W_2 独立地为 CH、CF 或 N;

[0016] W_3 独立地为 CR_2 或 N;

[0017] U 为 N 或 CR_6 ;

[0018] A 选自由以下组成的组: H、D、卤素、CN、-CHO、-COOH、-COOR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、R'S(O)₂-、-O(CH₂)_nC(O)R'、R'S(O)-、杂芳基、-SOMe、-SO₂Me、



[0019] 其中 X 和 Y 在每次出现时独立地为 C、N、NR'、S 和 O, 前提是含有 X 和 Y 的环不能具有超过 4 个 N 或 NH 原子或超过一个 S 或 O 原子, 且其中 S 和 O 不相邻;

[0020] R 和 R' 在每次出现时独立地选自由以下组成的组: H、OH、CN、-CH₂CN、卤素、-NR₇R₈、CHCF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、R₇S(O)₂-、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈环烷基烷基、3-至8-元杂环基、芳基和杂芳基, 其中每个 R 任选地经选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代: OH、卤素、C₁-C₆烷氧基、NH₂、R₇S(O)₂-、CN、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基和 R₇S(O)-;

[0021] R₁ 独立地为 OH、CN、卤素、CHCF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个 C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基任选地经选自由以下组成的组的取代基取代一次或多次: 卤素、OH、NH₂、CN、C₁-C₆烷基和 C₁-C₆烷氧基;

[0022] 每个 R₂ 独立地为 H、OH、CN、卤素、CF₃、CHF₂、苯甲基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NH₂、-O(CH₂)_nR'、-O(CH₂)_nC(O)NHR'、-O(CH₂)_nC(O)R'、NHR₇、-N(R₇)(R₈)、NHC(O)R₇、NHS(O)R₇、NHS

(O)₂R₇、NHC(O)OR₇、NHC(O)NHR₇、-S(O)₂NHR₇、NHC(O)N(R₈)R₇、OCH₂R₇、CHRR'或OCHR'R₇,其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基任选地经选自以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、经一个或多个卤素取代的C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、-杂芳基-C(O)NH₂和杂芳基;

[0023] 或R₁和R₂可合并以形成C₄-C₆环烷基或含有选自N、O和S组成的组的至少一个原子的3-至8-元杂环基;

[0024] R₃为H、D、C₁-C₆烷基或-OH;

[0025] R₄和R₅独立地为H、D、卤素、CH₂OH、C₁-C₃烷基或经卤素取代的C₁-C₃烷基,或R₄和R₅当合并时可形成C₃-C₆环烷基或C₃-C₆杂环基;

[0026] 每个R₆为H、卤素、C₁-C₆烷基、经卤素取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、经一个或多个卤素取代的C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基;

[0027] R₇和R₈独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基和杂芳基;或当合并时R₇和R₈可形成3-至8-元杂环基或杂芳基环;

[0028] R₉独立地为H、D、CD₃、CF₃、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基,其中所述烷基、烯基、炔基和环烷基任选地经氨基、OH、卤基或烷氧基取代;

[0029] n为0、1或2;且

[0030] r为0、1或2;

[0031] 前提是当A为H时,则R₁不为C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基且R₁和R₂不能合并以形成3-至8-元杂环基。

[0032] 本发明的另一方面涉及治疗与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的方法。该方法涉及向需要与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的治疗的患者施用有效量的式I化合物。

[0033] 本发明的另一方面涉及抑制突变型异柠檬酸脱氢酶的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0034] 本发明的另一方面涉及还原2-羟基戊二酸盐的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0035] 本发明的另一方面涉及包含式I化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0036] 本发明进一步提供治疗细胞增殖性疾病和癌症的方法,包括但不限于神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤、副神经节瘤、幕上先天神经外胚层肿瘤、急性髓样白血病(AML)、前列腺癌、甲状腺癌、结肠癌、软骨肉瘤、胆管癌、外周T细胞淋巴瘤、黑色素瘤、肝内胆管癌(IHCC)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)及其它实体肿瘤。

[0037] 本发明还提供有效的mt-IDH抑制剂,其对癌症及其它细胞增殖性病症具有极佳类药特性。本发明的抑制剂可靶向突变型IDH1或IDH2。

[0038] 本发明还提供作为用于包括癌症的各种疾病或病症的治疗剂的有效、经口活性且选择性的IDH抑制剂的开发。本发明还提供用于实体和血液癌的治疗,针对所述实体和血液癌,目前尚无可供罹患这些疾患或病症的患者使用的靶向疗法。

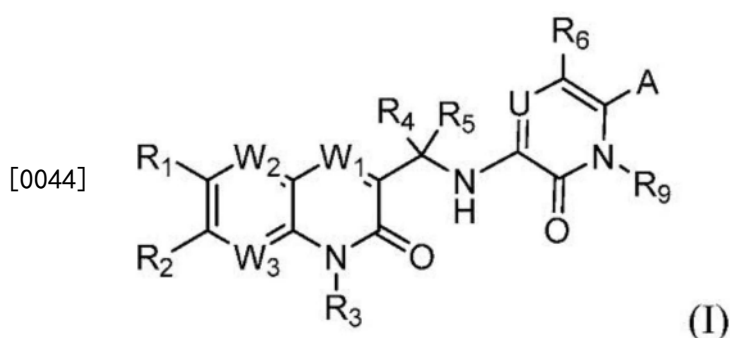
[0039] 附图简述

[0040] 图1说明显示使用化合物I-1、I-5和I-20在IDH1-R132H酶测定中IDH1抑制剂的效能的图。

[0041] 发明详述

[0042] IDH1或IDH2突变为在许多实体癌和血液癌中得到遗传学验证的靶标,但是目前尚无可供需要治疗与mt-IDH活性相关的特定疾患的患者使用的靶向疗法。非突变型IDH(例如,野生型)催化异柠檬酸盐氧化脱羧成 α -酮戊二酸盐,从而使 NAD^+ (NADP^+)还原成NADH(NADPH) (Cianchetta等人的W02013/102431,在此其以全文引用的方式并入)。存在于某些癌细胞中的IDH突变导致酶具有催化 α -酮戊二酸盐以NADPH依赖性方式还原成R(-)-2-羟基戊二酸盐(2HG)的新能力。2HG不由野生型IDH形成。2HG的产生促使癌症的形成和进展(Dang, L等人, Nature, 2009, 462:739-44,在此以全文引用的方式并入)。本发明提供mt-IDH的抑制剂,和减少细胞中2HG的形成和进展的预防措施。

[0043] 在本发明的第一方面,描述了式I化合物:



[0045] 及其药学上可接受的盐、对映异构体、水合物、溶剂合物、前药、异构体和互变异构体,其中A、U、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 R_1 - R_6 和 R_9 如上文所述。

[0046] 以下随附说明书中阐述本发明的细节。尽管与本文所述的方法和材料相似或等效的方法和材料可用于本发明的实践或测试,但现在描述说明性方法和材料。本发明的其它特征、目标及优势根据描述和权利要求将显而易见。在说明书和所附权利要求中,除非上下文另外明确指出,否则单数形式也包括复数。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义具有相同含义。本说明书中引用的所有专利和公开以全文引用的方式并入本文中。

[0047] 定义

[0048] 冠词“一个”和“一种”在本公开中是指冠词的一个或一个以上(即,至少一个)语法对象。举例而言,“一个组件”意指一个组件或一个以上组件。

[0049] 除非另外指明,否则术语“和/或”在本公开中用以指“和”或“或”。

[0050] 术语“任选取代”应理解为意指给定化学部分(例如,烷基基团)可(但不必须)键合其它取代基(例如杂原子)。例如,任选取代的烷基基团可为完全饱和的烷基链(即纯烃)。或者,同一任选取代的烷基基团可具有不同于氢的取代基。例如,其可在沿链的任何点处键合至卤素原子、羟基基团或本文所述的任何其它取代基。因此术语“任选取代”意指给定的化学部分具有含有其它官能团的潜能,但不必须具有任何另外的官能团。所述基团的任选取代中所用的合适取代基包括但不限于卤素、氧代、CN、-COOH、-CH₂CN、-O-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、-OC₁-C₆烯基、-OC₁-C₆炔基、-C₁-C₆烯基、-C₁-C₆炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)C₁-C₆烷基、-C(O)C₁-C₆烷基、-OC(O)OC₁-C₆烷基、NH₂、NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷

基、 $-C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NHC_1-C_6$ 烷基和 $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。

[0051] 除非另外特别定义,否则术语“芳基”是指具有1至2个芳族环的环状芳族烃基团,包括单环或双环基团诸如苯基、联苯基或萘基。当含有两个芳族环(双环等)时,芳基基团的芳族环可在单个点处连结(例如,联苯基)或稠合(例如,萘基)。芳基基团可由一个或多个取代基(例如1至5个取代基)在任何连接点处任选地取代。示例性取代基包括但不限于-H、-卤素、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基、 $-OC_1-C_6$ 烯基、 $-OC_1-C_6$ 炔基、 $-C_1-C_6$ 烯基、 $-C_1-C_6$ 炔基、-OH、-OP(O)(OH) $_2$ 、 $-OC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-OC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NHC_1-C_6$ 烷基和 $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 。取代基可自身经任选地取代。此外,当含有两个稠环时,本文所定义的芳基基团可具有与完全饱和的环稠合的不饱和的或部分饱和的环。这些芳基基团的示例性环体系包括二氢茛基、茛基、四氢萘基和四氢苯并轮烯基。

[0052] 除非另外特别定义,否则“杂芳基”意指5至10个环原子的单价单环芳族基或多环芳族基,其含有选自N、O或S的一个或多个环杂原子,其余环原子为C。如本文所定义的杂芳基也意指双环杂芳族基团,其中杂原子选自N、O或S。芳族基任选地经本文所述的一个或多个取代基独立地取代。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、噻唑基及其衍生物。此外,当含有两个稠环时,本文所定义的芳基基团可具有与完全饱和的环稠合的不饱和的或部分饱和的环。这些杂芳基基团的示例性环体系包括吡啶基、吡啶酮基(indolinonyl)、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃、色满基(chromanyl)、硫基色满基、四氢喹啉基(tetrahydroquinolinyl)、二氢苯并噻吩和二氢苯并噻烷基(dihydrobenzoxanyl)。

[0053] 卤素或“卤基”是指氟、氯、溴和碘。

[0054] 烷基是指含有1-12个碳原子的直链或支链饱和烃。 C_1-C_6 烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基和异己基。

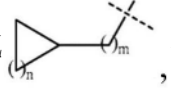
[0055] “烷氧基”是指在链中含有1-12个碳原子且含有末端“O”的直链或支链饱和烃。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基或戊氧基基团。

[0056] “烯基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。“烯基”基团在链中含有至少一个双键。烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基或己烯基。

[0057] “炔基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。“炔基”基团在链中含有至少一个三键。炔基基团的实例包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基或己炔基。

[0058] “环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环饱和碳环。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基(norboranyl)、降冰片烯基(norborenyl)、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。

[0059] “环烷基烷基”意指含有3-18个碳原子且经 C_1-C_6 烷基进一步取代的单环饱和碳环。

一般而言,本文所述的环烷基烷基基团显示下式 , 其中m为1至6的整数且n为1至16的整数。

[0060] “杂环基”或“杂环烷基”单环环含有碳和取自氧、氮、或硫的杂原子且其中在环碳或杂原子之间无共享的非定域 π 电子(芳香性);杂环基环包括但不限于氧杂环丁烷、氮杂环

丁烷基(azetadiny1)、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、硫代吡喃基、四氢吡喃基、二氧戊环基(dioxaliny1)、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂基、氧杂~~草~~、二氮杂基、莨菪烷基(tropany1)和高莨菪烷基(homotropany1)。根据本发明,3-至8-元杂环基是指含有3个与8个原子之间的饱和或部分饱和的非芳族环结构,在该结构中存在选自N、O、或S组的至少一个杂原子。

[0061] 术语“溶剂合物”是指由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。为了本发明的目的,此类溶剂可不干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水为溶剂分子的溶剂合物通常称为水合物。水合物包括含有化学计量量的水的组合物,以及含有可变量的水的组合物。

[0062] 术语“异构体”是指具有相同组分和分子量但物理和/或化学特性不同的化合物。结构差异可在于构成(几何异构体)或在于使偏光平面旋转的能力(立体异构体)。关于立体异构体,式(I)化合物可具有一个或多个不对称的碳原子且可呈外消旋物、外消旋混合物及呈单个对映异构体或非对映异构体形式存在。

[0063] 本公开也包括药物组合物,其包含有效量的所公开的化合物和药学上可接受的载体。代表性“药学上可接受的载体”包括例如水溶性和水不溶性盐,诸如乙酸盐、氨基磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、菲那酸盐(fiunarate)、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯磺酸盐、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)、溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡甲胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘酸盐、恩波酸盐(einbonate))、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉明酸盐(suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。

[0064] “患者”或“受试者”为哺乳动物,例如人类、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类灵长类动物,诸如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0065] 当与化合物结合使用时“有效量”为有效用于治疗或预防如本文所述的受试者的疾病的量。

[0066] 如本公开中所用的术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂且意指材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其参与将医药剂从一个器官或受试者身体一部分运载或输送至另一器官或受试者身体部分。

[0067] 关于受试者的术语“治疗”是指改善受试者病症的至少一个症状。治疗包括治愈、改善或至少部分地改善病症。

[0068] 除非另外指出,否者术语“病症”在本公开中用以指术语疾病、疾患或病,且与其可互换使用。

[0069] 如本公开中所用的术语“施用”(administer、administering或administration)

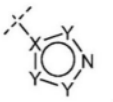
是指向受试者直接施用所公开的化合物或所公开的化合物的药学上可接受的盐或者组合物,或向受试者施用化合物或化合物的药学上可接受的盐或组合物的前药衍生物或类似物,其可在受试者体内形成等效量的活性化合物。

[0070] 如本公开中所用的术语“前药”意指通过代谢方式(例如,通过水解)在体内可转化成所公开的化合物的化合物。

[0071] 在本发明的一个实施方案中,A为CN。在此实施方案中, R_9 还可为H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基。在另一个实施方案中, R_9 也可为甲基或乙基。

[0072] 在式I化合物的另一个实施方案中,U为N。在此实施方案中,A还可为CN。

[0073] 在本发明的其它实施方案中,描述了式I化合物,其中A为H或F。

[0074] 在本发明的其它实施方案中,描述了式I化合物,其中A为 。

[0075] 本发明的另一个实施方案涉及式I化合物,其中 R_4 和 R_5 为H。

[0076] 在本发明的另一个实施方案中, R_3 为H、甲基或乙基。

[0077] 在式I化合物的另一个实施方案中, R_4 为H且 R_5 为甲基。

[0078] 在本发明的另一个实施方案中, R_4 为H且 R_5 为(S)-甲基。

[0079] 在另一个实施方案中, R_4 和 R_5 为卤素。

[0080] 在式I化合物的另一个实施方案中, R_4 为F且 R_5 为甲基。

[0081] 在另一个实施方案中, R_4 和 R_5 可合并以形成 C_3-C_6 环烷基。

[0082] 在式I化合物的一个实施方案中, W_1 、 W_2 和 W_3 均为CH。

[0083] 在式I化合物的一个实施方案中, W_1 、 W_2 或 W_3 为CF。

[0084] 在一个实施方案中, W_1 或 W_3 为CH或N。

[0085] 在一个实施方案中, W_3 为 CR_2 。

[0086] 在本发明的另一个实施方案中, R_1 可为卤素。在另一个实施方案中, R_1 为氯。

[0087] 在本发明的一个实施方案中, R_2 可为H、卤素或 C_1-C_6 烷氧基。在另一个实施方案中, R_2 还可为经杂芳基或3-至8-元杂环基取代的 C_1-C_6 烷氧基。

[0088] 在另一个实施方案中,说明性式I化合物为:

[0089] 5-{[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0090] 6-氯-3-{[(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮;

[0091] 6-氯-3-{[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮;

[0092] 5-{[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基]氨基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0093] 6-氯-3-{[(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮;

[0094] 6-氯-3-{[(1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮;

- [0095] 3- {[(6-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -6-氯-1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0096] 6-氯-3- ([2-氧代-6- (三氟甲基) -1,2-二氢吡啶-3-基] 氨基) 甲基) -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0097] 6-氯-3- ([1-甲基-2-氧代-6- (三氟甲基) -1,2-二氢吡啶-3-基] 氨基) 甲基) -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0098] 5- {[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 甲基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯;
- [0099] 6-氯-7-甲氧基-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0100] 6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0101] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0102] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0103] 5- {[(1R) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0104] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0105] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0106] 5- {[(1R) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0107] 5- {[1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0108] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0109] 5- {[(1R) -1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0110] 5- {[1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0111] 5- {[(1S) -1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0112] 5- {[(1R) -1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0113] 5- ([1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基) -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0114] 5- {[(1S) -1- {6-氯-2-氧代-7- [(1R) -1- (吡啶-2-基) 乙氧基] -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0115] 5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (环丙基甲氧基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0116] 5- [(1- {6-氯-7- [(3,3-二氟环丁基) 甲氧基] -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基} 乙基) 氨基] -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0117] 5- {[(1S) -1- [6-氯-2-氧代-7- (丙烷-2-基氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0118] 5- {[(1S) -1- (6-氯-8-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0119] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0120] 5- {[(1R) -1- (7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;和

[0121] 5- {[(1S) -1- (7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈。

[0122] 在另一个实施方案中,说明性式I化合物包括:

[0123] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -6-氧代-1- (三氟甲基) -1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0124] 5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (2-羟基丙烷-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0125] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0126] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0127] 5- {[(1S) -1- {6-氯-7- [(2-羟基-2-甲基丙基) 氨基] -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基} 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0128] 5- {[(1S) -1- [7- (氮杂环丁烷-1-基) -6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0129] 5- {[(1S) -1- [7- (氮杂环丁烷-1-基) -6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

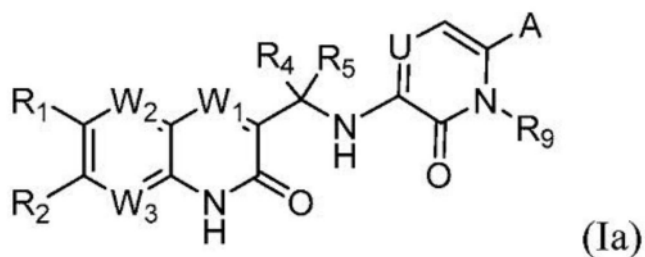
[0130] 5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0131] 6-氯-3- [(1S) -1- {[1-甲基-2-氧代-6- (1H-1,2,3,4-四唑-1-基) -1,2-二氢吡啶-3-基] 氨基} 乙基] -1,2-二氢喹啉-2-酮;和

[0132] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲酰胺。

[0133] 在一个实施方案中,本发明化合物具有式Ia:

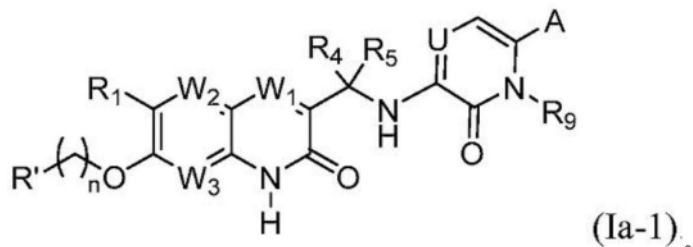
[0134]



(Ia)

[0135] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有式Ia-1:

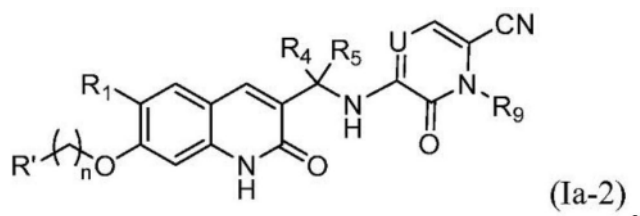
[0136]



(Ia-1)。

[0137] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有式Ia-2:

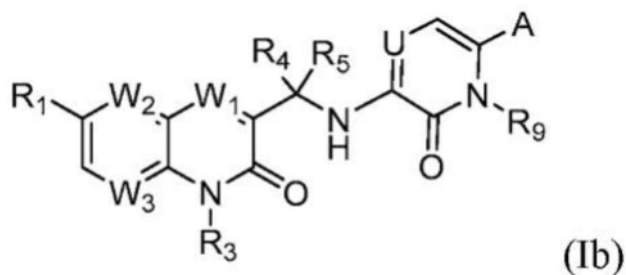
[0138]



(Ia-2)。

[0139] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有式Ib:

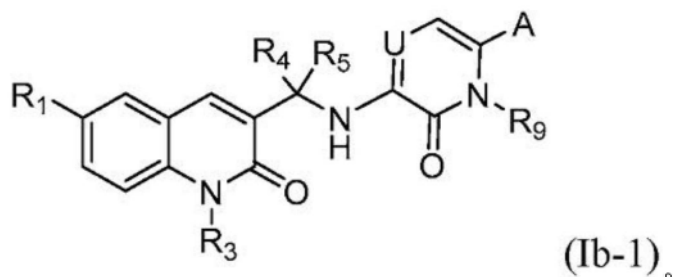
[0140]



(Ib)

[0141] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有式Ib-1:

[0142]



(Ib-1)。

[0143] 在本发明的另一个实施方案中,式I化合物为对映异构体。在一些实施方案中,化合物为(S)-对映异构体。在其它实施方案中,化合物也可(R)-对映异构体。在又其它实施方案中,式I化合物可为(+)或(-)对映异构体。

[0144] 在本发明的另一个实施方案中,式I化合物含有形成式I结构的原子的同位素。本文中同位素意指同一元素的两种或多种形式中的每一个(例如,H和D;¹²C和¹³C),其在核中含有相等数目的质子但不同数目的中子,且因此相对原子质量不同。

[0145] 应理解,所有异构形式都包括在本发明内,包括其混合物。如果化合物含有双键,则取代基可呈E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可具有顺式或反式构型。还旨在包括所有互变异构形式。

[0146] 使用所公开的化合物的方法

[0147] 本发明的另一方面涉及治疗与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的方法。该方法涉及向需要与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的治疗的患者施用有效量的组合物和式I化合物。

[0148] 本发明的另一方面涉及抑制突变型异柠檬酸脱氢酶的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的组合物或式I化合物。

[0149] 具有新生变形活性的突变型IDH蛋白的实例为突变型IDH1和突变型IDH2。与突变型IDH1和突变型IDH2相关的新生变形活性为产生2-羟基戊二酸盐(2-HG新生变形活性),尤其R-2-HG(R-2-HG新生变形活性)的能力。与2-HG新生变形活性,尤其R-2-HG新生变形活性相关的IDH 1中的突变包括在残基97、100及132处的突变,例如G97D、R100Q、R132H、R132C、R132S、R132G、R132L及R132V。与2-HG新生变形活性,尤其R-2-HG新生变形活性相关的IDH2中的突变包括在残基140和172处的突变,例如R140Q、R140G、R172K、R172M、R172S、R172G及R172W。

[0150] 本发明的另一方面涉及还原2-羟基戊二酸盐的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的组合物或式I化合物。

[0151] 抑制mt-IDH的本发明的化合物或组合物的一种治疗用途为提供罹患细胞增殖性疾病和癌症的患者或受试者的治疗,包括但不限于神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤、副神经节瘤、幕上先天神经外胚层肿瘤、急性髓样白血病(AML)、前列腺癌、甲状腺癌、结肠癌、软组织瘤、胆管癌、外周T细胞淋巴瘤、黑色素瘤、肝内胆管癌(IHCC)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)及其它实体肿瘤。这些癌症和细胞增殖性疾病的靶向治疗目前尚不可供罹患这些疾患的患者使用。因此,需要对这些疾患具有选择性的新型治疗剂。

[0152] 所公开的本发明化合物可以有效量施用以治疗或预防病症和/或预防其在受试者中的发展。

[0153] 所公开的化合物的施用可经由针对治疗剂的任何施用方式实现。这些方式包括全身或局部施用,诸如经口、经鼻、肠胃外、经皮、皮下、经阴道、经颊、经直肠或局部施用方式。

[0154] 取决于预期的施用方式,所公开的组合物可呈固体、半固体或液体剂型,诸如,例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊、酞剂、酞剂、乳剂、糖浆剂、粉剂、液体、悬浮剂等,有时呈单位剂量且与常规的药学实践一致。同样,它们也可以静脉内(推注和输注两者)、腹膜内、皮下或肌肉内形式施用,且所有皆使用熟习药学技术者熟知的形式。

[0155] 说明性药物组合物为片剂和明胶胶囊,其包含本发明化合物及药学上可接受的载体,诸如a) 稀释剂,例如纯化水、三酸甘油酯油(诸如氢化或部分氢化的植物油或其混合物)、玉米油、橄榄油、向日葵油、红花子油、鱼油(诸如EPA或DHA或其酯或三酸甘油酯或其混合物)、 Ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如,氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;对于片剂同样;c) 粘合剂,例如,硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖诸如葡萄糖或

β -乳糖、玉米甜味剂、天然及合成胶诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮,若需要;d)崩解剂,例如,淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸(algiic acid)或其钠盐或发泡混合物;e)吸收剂、着色剂、调味剂及甜味剂;f)乳化剂或分散剂,诸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、己酰基909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其它可接受的乳化剂;和/或g)增强化合物的吸收的试剂诸如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0156] 液体(尤其可注射的)组合物可例如通过溶解、分散等制备。例如,将所公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂诸如例如水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等中或与其混合,从而形成可注射的等渗溶液或悬浮液。蛋白质诸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白可用于使所公开的化合物溶解。

[0157] 所公开的化合物也可配制为栓剂,其可自脂肪乳液或悬浮液制备;使用聚烷二醇诸如丙二醇作为载体。

[0158] 所公开的化合物也可以诸如小单层囊泡、大单层囊泡及多层囊泡的脂质体递送系统的形式施用。脂质体可由多种磷脂形成,其含有胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,脂质组分的膜与药物的水溶液水合以形成包封药物的脂质层,如美国专利第5,262,564号中所述。

[0159] 所公开的化合物也可通过使用单克隆抗体作为所公开的化合物所偶联的各个载体来递送。所公开的化合物也可与作为可靶向的药物载体的可溶聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚(polyhydroxyethylaspanamidephenol)、或经棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,所公开的化合物可偶联至可用于达成药物的控制释放的一类生物可降解聚合物,例如聚乳酸、聚 ϵ 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。在一个实施方案中,所公开的化合物非共价结合至聚合物,例如,聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[0160] 肠胃外(parental)可注射施用一般用于皮下、肌肉或静脉内注射和输注。可以常见的形式,呈液体溶液或悬浮液或适于在注射之前溶解于液体中的固体形式制备可注射剂。

[0161] 本发明的另一方面涉及包含式I化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0162] 可根据常见的混合、制粒或涂覆方法分别制备组合物,且本发明药物组合物可含有按重量或体积计约0.1%至约99%、约5%至约90%、或约1%至约20%的所公开的化合物。

[0163] 根据多种因素选择利用所公开的化合物的剂量方案,其包括患者的类型、人种、年龄、重量、性别及医学情况;待治疗的疾患的严重程度;施用途径;患者的肾脏或肝脏功能;及所采用的具体所公开的化合物。本领域的医生或兽医可容易地确定且规定预防、对抗或阻止疾患的进展所需的药物的有效量。

[0164] 当用于指定作用时,所公开的化合物的有效剂量如治疗疾患所需在约0.5mg至约5000mg所公开的化合物的范围内。用于在体内或在体外使用的组合物可含有约0.5mg、5mg、20mg、50mg、75mg、100mg、150mg、250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、2500mg、3500mg或

5000mg所公开的化合物,或在剂量列表中一个量至另一量的范围内。在一个实施方案中,组合物呈可进行评分的片剂的形式。

[0165] 合成化合物的方法

[0166] 可通过多种方法包括标准化学方法制备本发明的化合物。以下给定的方案中描述合适的合成途径。

[0167] 如通过以下合成方案所部分地阐述,可通过有机合成领域中已知的方法制备式(I)化合物。在下文所述的方案中,应清楚地理解,根据一般原理或化学,当需要时,采用敏感性或反应性基团的保护基。根据有机合成的标准方法利用保护基(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版,Wiley,New York1999)。使用本领域的技术人员显而易见的方法在化合物合成的方便阶段去除这些基团。选择过程,以及其执行的反应条件和顺序,应与式(I)化合物的制备一致。

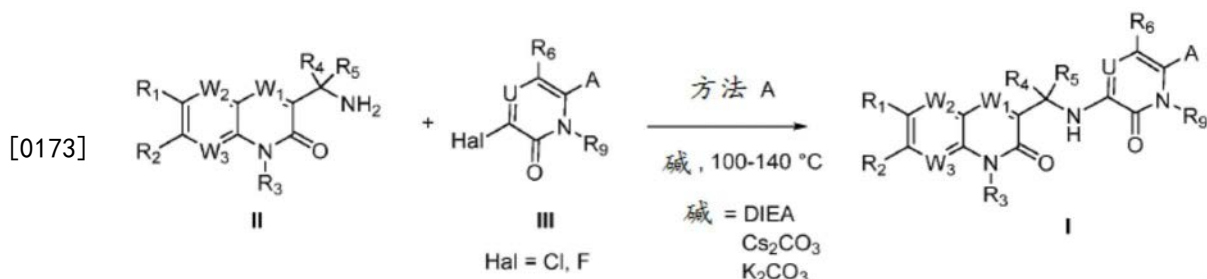
[0168] 本领域的技术人员应认识到在式(I)化合物中是否存在立体中心。因此,本发明包括可能的立体异构体(除非在合成中指出)且不仅包括外消旋化合物而且还包括个别对映异构体和/或非对映异构体。当希望化合物为单一对映异构体或非对映异构体时,其可通过立体特异性合成或通过最终产物或任何方便中间体的拆分获得。最终产物、中间体或原料的拆分可受到本领域已知的任何合适的方法影响。参见例如,E.L.Eliel,S.H.Wilen,和L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-Interscience,1994)。

[0169] 可由可商购获得的原料制造或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成本文所述的化合物。

[0170] 化合物的制备

[0171] 可以有机合成技术领域的技术人员熟知的许多方式制备本发明的化合物。举例而言,可使用下文所述的方法,连同合成有机化学领域中已知的合成方法,或如本领域的技术人员所理解的关于其的变化合成本发明的化合物。优选的方法包括但不限于下文所述的那些方法。可通过遵循方案1-2中所概述的步骤合成本发明式(I)化合物,其包括不同的组装中间体II、III、IV和V的顺序。原料为可商购获得或通过报道文献中已知的程序或如所说明制备。

[0172] 方案1



[0174] 方案2



[0176] 其中A、U、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 R_1 - R_9 于式(I)中定义。

[0177] 方案1和2中概述通过使用中间体II、III、IV及V制备式I靶分子的一般方式。在标准亲核取代条件下,使用碱诸如N,N-二异丙基乙胺和/或碳酸钾、碳酸铯,于溶剂DMSO或DMF中,用中间体胺(II)置换芳基卤(III)得到式I化合物。在标准程序(AcOH和NaBH(OAc)₃)下进行用胺(V)还原胺化醛(IV)以制备式I化合物(其中 $R_4=R_5=H$)。根据分离的性质,通过手性盐技术,使用正相、反相或手性柱的色谱法,可将从工艺所得的对映异构体、非对映异构体、顺式/反式异构体的混合物分离成其单一组分。

[0178] 应理解,除非另外指出,否则在上文所示的描述和式中,各种基团A、U、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 R_1 - R_6 及 R_9 以及其它变量如上文所定义。此外,出于合成目的,方案1和2的化合物仅在选定基团的情况下具代表性以说明如本文所定义的式I化合物的一般合成方法。

实施例

[0179] 通过以下实施例和合成方案进一步说明本公开,不应将其理解为将本公开的范围或精神限于本文所述的特定程序。应理解,提供实施例以说明某些实施方案,且从而意在不限本公开的范围。应进一步理解,可采取可由本领域的技术人员想到的各种其它实施方案、修改及其等效物,而不背离本公开的精神和/或所附权利要求的范围。

[0180] 表6提供在IDH1-R132H、IDH1-R132C、IDH1-MS-HTC116-R132H及IDH1-MS-HTC116-R132C测定中的说明性式I化合物的活性。

[0181] 分析方法、材料及仪器

[0182] 除非另外说明,否则试剂和溶剂如自商业供应商所接收使用。在300MHz下在Bruker或Varian光谱仪上获得质子核磁共振(NMR)光谱。光谱以ppm(δ)为给出且耦合常数J以赫兹报导。四甲基硅烷(TMS)用作内标。使用Waters ZQ单重四极杆质谱仪(离子阱电喷雾电离(ESI))收集质谱。使用XBridge Phenyl或C18柱(5 μ m、50x4.6 mm、150x4.6 mm或250x4.6mm)获得高效液相色谱(HPLC)分析,其中使用标准溶剂梯度程序在254nm或223nm下进行UV检测(Waters 996PDA)(方法1-4)。

[0183] LCMS方法1(ESI,4min方法):

[0184] 仪器:

[0185] HPLC:Waters HT2790 Alliance MS:Waters ZQ单重四极杆质谱仪

[0186] UV:Waters 996PDA含0.1%甲酸的95%水/5%甲醇

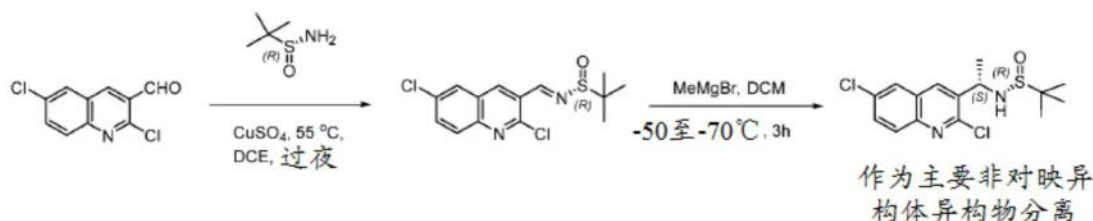
[0187] 条件:

- 流动相 A
流动相 B (B) 含 0.1%甲酸的 95%甲醇/5%水
柱 XBridge Phenyl 或 C18, 5 μ m 4.6 x 50 mm
柱温度 环境
- [0188] LC 梯度 在 2.5 min 内线性 5-95% B, 保持 95% B 至 3.5 min
LC 流速 3 mL/min
UV 波长 220 nm 和 254 nm
电离模式 电喷雾电离; 正/负
- [0189] LCMS方法2 (ESI,10min方法):
[0190] 仪器:
[0191] HPLC:Waters HT2790 Alliance MS:Waters ZQ单重四极杆质谱仪
[0192] UV:Waters 996PDA
[0193] 条件:
流动相 A (A) 含 0.1%甲酸的 95%水/5%甲醇
流动相 B (B) 含 0.1%甲酸的 95%甲醇/5%水
柱 XBridge C18, 5 μ m 4.6 x150 mm
柱温度 环境
- [0194] LC 梯度 在 5.5 min 内线性 5-95% B, 保持 95% B 至 7.5 min
LC 流速 1.2 mL/min
UV 波长 220 nm 和 254 nm
电离模式 电喷雾电离; 正/负
- [0195] LCMS方法3: (APCI,20min)
[0196] 仪器和条件:
[0197] HPLC-Agilent 1100系列。
[0198] 柱:Agela Technologies Durashell C18,3 μ m,4.6x 50mm,)。
[0199] 流动相A:ACN+0.1%TFA。
[0200] 流动相B:水+0.1%TFA。
[0201] 梯度:

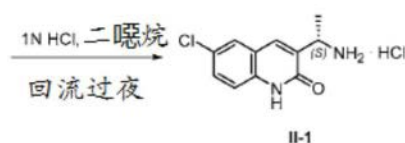
	时间(min)	%B
	00	95
	15	05
	18	05
	20	95
[0202]	流速:1mL/min。	
[0203]	柱温度:环境。	
[0204]	检测器:254nm。	
[0205]	<u>LCMS方法4 (ESI,2.5min方法):</u>	
[0206]	仪器和条件:	
[0207]	HPLC:Waters Acquity二元溶剂	
[0208]	管理器MS:Waters ZQ质量检测器	
[0209]	UV:Waters Acquity PDA	
	流动相 A (A)	于 10 mM 甲酸铵中的含 0.1%甲酸的 95%水/5%乙腈
	流动相 B (B)	含 0.09%甲酸的 95%乙腈/5%水
	柱	Waters Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 x 50mm
[0210]	柱温度	35 $^{\circ}$ C
	LC 梯度	在 2.0 min 内 5-100% B, 保持 100% B 至 2.2 min
	LC 流速	0.6 mL/min
	UV 波长	220 nm 和 254 nm
	电离模式	电喷雾电离; 正/负
[0211]	<u>以下实施例及本文中其它地方所用的缩写为:</u>	
[0212]	Ac ₂ O 乙酸酐	
[0213]	ACN 乙腈	
[0214]	BOP 4- (3- (吡啶-3-基甲基) 脲基) 苯亚磺酸铵	
[0215]	CDCl ₃ 氘化氯仿	
[0216]	Cs ₂ CO ₃ 碳酸铯	
	CuSO ₄ 硫酸铜	
[0217]	δ 化学位移	
[0218]	DCM 二氯甲烷或甲叉二氯	
[0219]	DCE 1,2-二氯乙烷	

- [0220] DEAD 偶氮二甲酸二乙酯
[0221] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯
[0222] DIEA N,N-二异丙基乙胺
[0223] DMA N,N-二甲基乙酰胺
[0224] DME 二甲氧基乙烷
[0225] DMF N,N-二甲基甲酰胺
[0226] DMP 戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin Periodinane)
DMSO 二甲亚砜
[0227] DMSO-d₆ 氘化二甲亚砜
[0228] dppf 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0229] EDCI 盐酸N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
EDTA 乙二胺四乙酸
[0230] ee 对映异构体过量
[0231] EtOAc 乙酸乙酯
[0232] EtOH 乙醇
[0233] ¹H NMR 质子核磁共振
[0234] HOAc 乙酸
[0235] HATU 六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓
[0236] HCl 盐酸
[0237] HOBT 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物
HPLC 高压液相色谱
[0238] Hz 赫兹
[0239] IPA 异丙醇
[0240] KOAc 乙酸钾
[0241] K₂CO₃ 碳酸钾
[0242] LAH 氢化铝锂
[0243] LCMS 液相色谱/质谱法
(M+1) 质量+1
[0244] m-CPBA 间氯过氧苯甲酸
[0245] MeOH 甲醇
[0246] MeMgBr 甲基溴化镁
[0247] MS 质谱法
[0248] NaBH₄ 硼氢化钠
[0249] Na₂SO₄ 硫酸钠
[0250] Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0251] 钯四 四(三苯膦)钯(0)
[0252] Rt 保留时间
[0253] TBDMS-Cl 叔丁基二甲基硅烷基氯

- [0254] TEA 三乙胺
 [0255] THF 四氢呋喃
 [0256] TLC 薄层色谱
 [0257] Xantphos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
 [0258] 实施例1--中间体II-1:盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮

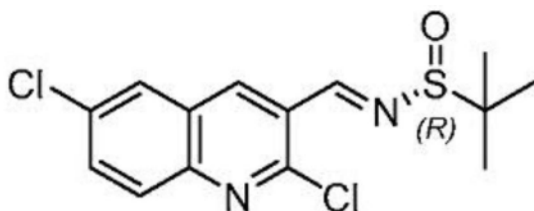


[0259]



- [0260] 步骤-1: (R,E)-N-((2,6-二氯喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺.

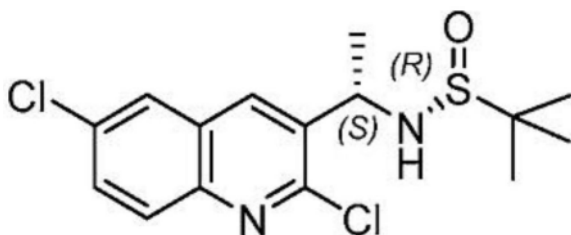
[0261]



[0262] 向2,6-二氯喹啉-3-甲醛(15.0g,66.37mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.85g,73.14mmol)于1,2-二氯乙烷(150mL)中的混合物中添加CuSO₄(16.0g,100.25mmol)。将所得混合物加热至55℃且在55℃下搅拌过夜。在TLC和MS显示原料完全消失之后,将混合物冷却至室温并通过Celite®垫过滤。随后用CH₂Cl₂冲洗硅藻土垫。在真空中将滤液蒸发至干燥且通过SiO₂柱色谱(0至25%己烷/EtOAc)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(R,E)-N-((2,6-二氯喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(17.7g,81%产率)。

- [0263] 步骤-2: (R)-N-((S)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺.

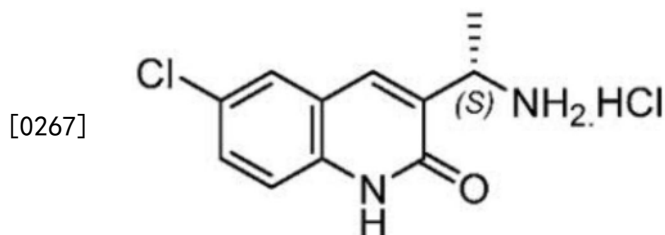
[0264]



[0265] 在-60℃下向(R,E)-N-((2,6-二氯喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.85g,26.88mmol)于无水CH₂Cl₂(200mL)中的溶液中滴加MeMgBr(3M于二乙醚中的溶液,13.5mL,40.54mmol)。在N₂气氛下,将所得反应混合物在约-60℃至-50℃下搅拌3小时且随后在-20℃下搅拌过夜。在TLC和MS显示原料完全消失之后,在-20℃下添加饱和NH₄Cl(163mL)并将所得混合物搅拌10分钟。水相用CH₂Cl₂(100mL x 3)萃取、经无水Na₂SO₄干燥、过滤且蒸发。将残余物通过柱色谱在ISCO®色谱系统(SiO₂:Gold柱;梯度;己烷至100%

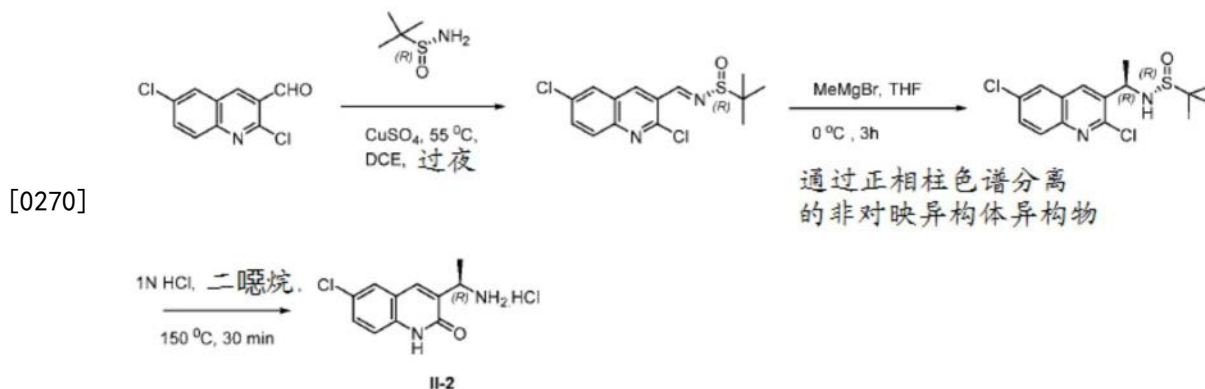
EtOAc) 上纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (R)-N-((S)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.8g, 63% 产率)。

[0266] 步骤-3: 盐酸 (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮 (II-1)。



[0268] 将 (R)-N-((S)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (6.6g, 19.13mmol) 于 1,4-二噁烷 (41mL) 和 1N HCl (41mL) 中的混合物在回流下加热过夜。将溶剂在真空中蒸发并将所得残余物溶解于热水中且冻干。将粗产物用二乙醚研磨以得到呈黄色固体的标题化合物 II-1 (9.0g, ee: 98.4%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.4 (br s, 1H), 8.32 (br s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=2.5Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 1.53 (d, J=8.5Hz, 3H)。LCMS (方法3): Rt 3.42min, m/z 223.1 [M+H]⁺。

[0269] 实施例2--中间体 II-2: (R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮盐酸。



[0271] 步骤-1: (R)-N-((2,6-二氯喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

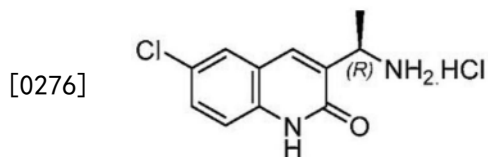
[0272] 向 2,6-二氯喹啉-3-甲醛 (500mg, 2.21mmol) 和 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (295g, 2.43mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (15mL) 中的混合物中添加 CuSO₄ (530mg, 3.31mmol)。将所得混合物加热至 55°C 且在 55°C 下搅拌 18 小时。一旦 TLC 和 MS 显示原料完全消失, 就将反应混合物冷却至室温且通过 Celite® 垫过滤。随后用 CH₂Cl₂ 冲洗硅藻土垫。在真空中将滤液蒸发至干燥且通过柱色谱在 ISCO® 色谱系统 (SiO₂; 己烷至 60% EtOAc/己烷) 上纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (R)-N-((2,6-二氯喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (510mg, 70% 产率)。

[0273] 步骤-2: (R)-N-((R)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

[0274] 在 0°C 下向 (R)-N-((2,6-二氯喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (505mg, 1.534mmol) 于无水 THF (8mL) 中的溶液中滴加 MeMgBr (3M 于二乙醚中的溶液, 0.56mL, 1.687mmol)。在 N₂ 气氛下在 0°C 下将混合物搅拌 3 小时。在 TLC 和 MS 显示原料完全消失之后, 在 0°C 下添加饱和 NH₄Cl (5mL) 并将所得混合物搅拌 10 分钟。水相用 EtOAc (10mL x 3) 萃取、经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤且蒸发。将残余物通过柱色谱在 ISCO® 色谱系统 (SiO₂; 己

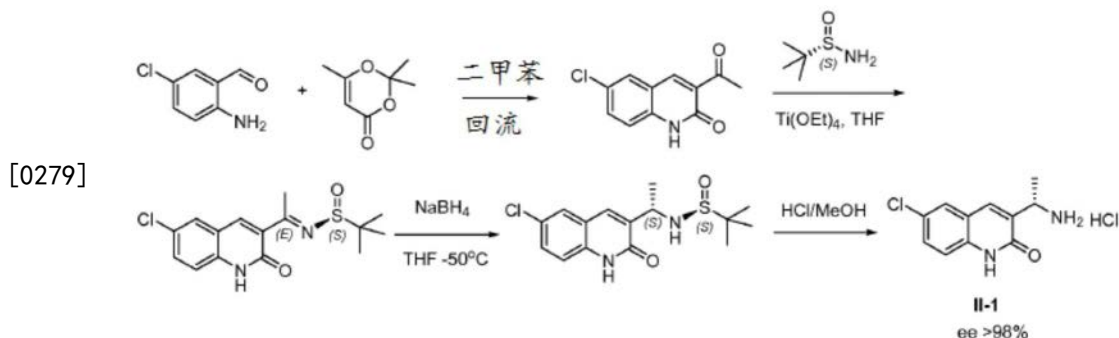
烷至80%EtOAc/己烷)上纯化以得到呈浅黄色固体呈R,R异构体的标题化合物(200mg, 38%)和呈浅黄色固体呈R,S异构体的标题化合物(93mg, 18%产率)。

[0275] 步骤-3: 盐酸(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(II-2)。

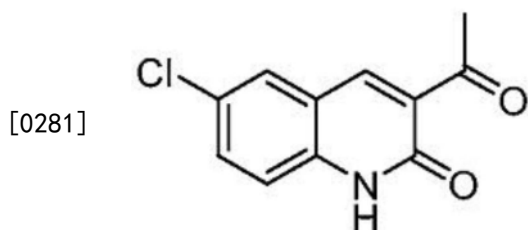


[0277] 于微波反应器中将(R)-N-((R)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(190mg, 0.55mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和1N HCl(1.1mL, 1.1mmol)中的混合物加热至150℃持续30分钟。将溶剂蒸发并将残余物溶解于热水中且冻干以得到呈黄色固体的标题化合物II-2(148mg, 定量产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.35(br s, 1H), 8.28(br s, 2H), 8.05(s, 1H), 7.86(d, J=2.2Hz, 1H), 7.63(dd, J₁=8.8Hz, J₂=2.5Hz, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 4.40-4.45(m, 1H), 1.53(d, J=8.5Hz, 3H)。LCMS(方法3): Rt 3.40min, m/z 223.1[M+H]⁺。

[0278] 实施例3--中间体II-1的替代方法

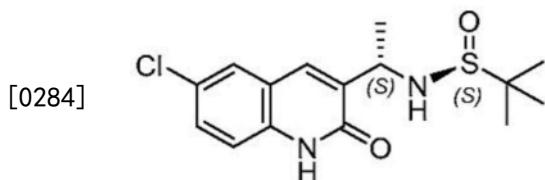


[0280] 步骤-1: 3-乙酰基-6-氯喹啉-2(1H)-酮。



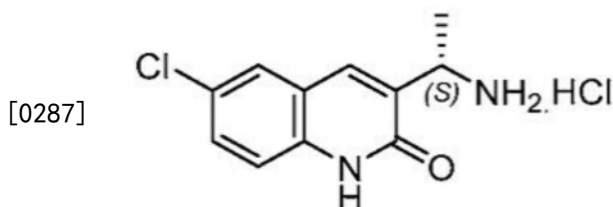
[0282] 在氮气气氛下将2-氨基-5-氯苯甲醛(0.5g, 3.21mmol)和2,2,6-三甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(0.594g, 4.18mmol)于二甲苯(10mL)中的混合物加热至回流3小时且随后冷却至室温。将反应混合物过滤且用二甲苯洗涤两次以得到标题化合物3-乙酰基-6-氯喹啉-2(1H)-酮(330mg, 46.3%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.22(br, 1H), 8.41(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.32(dd, J₁=8.8Hz, J₂=2.5Hz, 1H), 2.58(s, 3H)。LCMS(方法1): m/z 222.94[M+H]⁺。

[0283] 步骤-2: ((S)-N-((S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



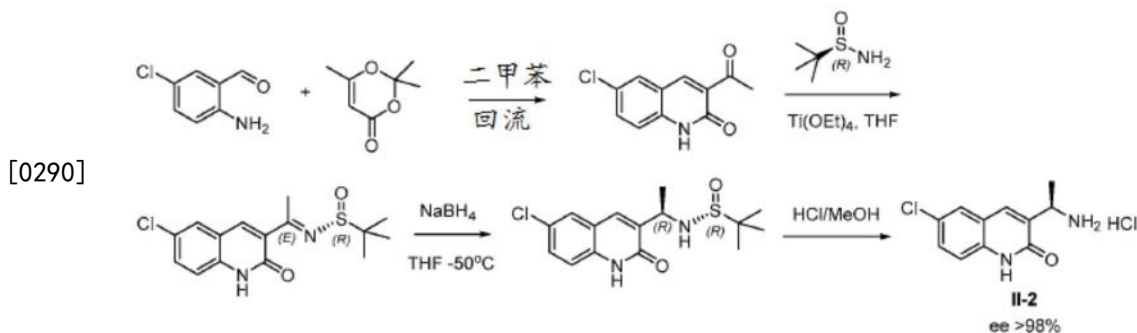
[0285] 将四乙氧基钛(144mg, 0.632mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38.3mg, 0.316mmol)及3-乙酰基-6-氯喹啉-2(1H)-酮(70mg, 0.316mmol)于THF(20mL)中的混合物加热至80℃过夜且随后冷却至室温。在-50℃下向此混合物中添加NaBH₄(59.7mg, 1.579mmol)。随后将混合物缓慢升温至室温过夜。添加MeOH(2mL)以猝灭过量NaBH₄且随后添加水。将所得混合物过滤以去除固体并将水相用EtOAc萃取两次,经Na₂SO₄干燥且浓缩。将残余物在Biotage®色谱系统上使用25g SiO₂柱用梯度洗脱(20%至100% EtOAc/己烷,随后0-5%MeOH/DCM)纯化以得到(S)-N-((S)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(39mg, 38%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.05(br, 1H), 7.95(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 5.76(d, J=8.06Hz, 1H), 5.37(m, 1H), 4.55(m, 1H), 1.44(d, J=6.82Hz, 3H), 1.18(s, 9H)。LCMS(方法1): Rt 2.22min; m/z 327.96[M+H]⁺。

[0286] 步骤-3: 盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(II-1)。



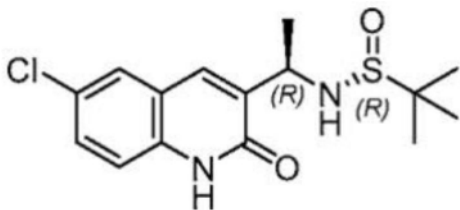
[0288] 向((S)-N-((S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg, 0.459mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl(2mL, 8.0mmol, 4M于1,4-二噁烷中)。在室温下搅拌混合物过夜。向此混合物中添加6mL乙醚并将所得沉淀物通过过滤收集,用乙醚(2x)洗涤,且随后干燥以得到盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(50mg, 42%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.4(br s, 1H), 8.32(br s, 2H), 8.07(s, 1H), 7.85(d, J=2.2Hz, 1H), 7.63(dd, J₁=8.8Hz, J₂=2.5Hz, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 4.40-4.45(m, 1H), 1.53(d, J=8.5Hz, 3H)。LCMS(方法1): Rt 1.22min, m/z 223.1[M+H]⁺。II-1(>98%)的对映异构体纯度(ee%)通过手性HPLC分析确定。

[0289] 实施例4-盐酸(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(II-2)的替代方法。



[0291] 步骤-1: ((R)-N-((R)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

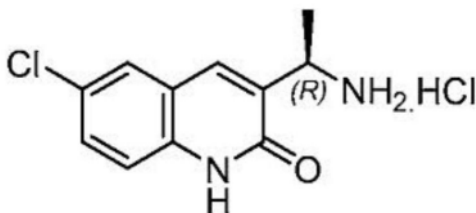
[0292]



[0293] 将四乙氧基钛(412mg, 1.805mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(131mg, 1.083mmol)及3-乙酰基-6-氯喹啉-2(1H)-酮(160mg, 0.722mmol)于THF(20mL)中的混合物加热至80℃过夜且随后冷却至室温。在-50℃下向此混合物中添加NaBH₄(137mg, 3.61mmol)。随后将混合物缓慢升温至室温过夜。添加MeOH(2mL)以猝灭过量NaBH₄且随后添加水。将所得混合物过滤以去除固体并将水相用EtOAc萃取两次,经Na₂SO₄干燥且浓缩。将残余物在Biotage®色谱系统上使用25g SiO₂柱用梯度洗脱(20%至100% EtOAc/己烷,随后0-5%MeOH/DCM)纯化以得到((R)-N-((R)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(157mg, 66%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δppm 11.31(br, 1H), 7.35(s, 1H), 7.07-7.22(m, 2H), 5.86(d, J=9.3Hz, 1H), 5.37(m, 1H), 4.55(m, 1H), 1.56(d, J=6.94Hz, 3H), 1.32(s, 9H)。LCMS(方法1): Rt 2.20min, m/z 327.96[M+H]⁺。

[0294] 步骤-2: 盐酸(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(II-2)。

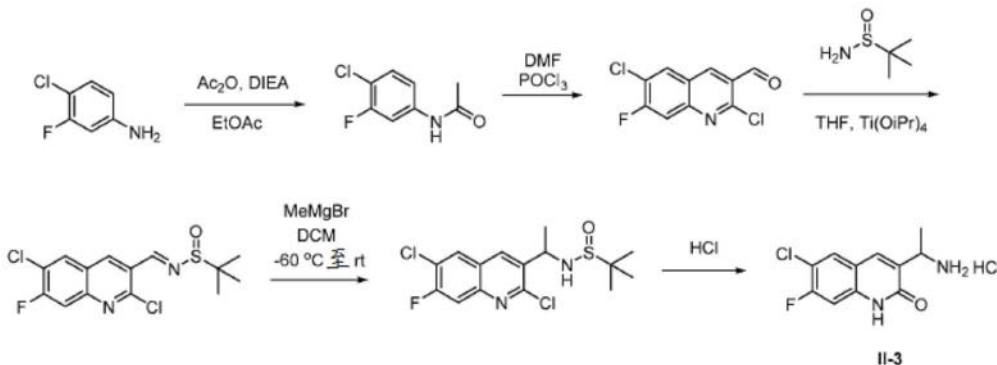
[0295]



[0296] 向(R)-N-((R)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(150mg, 0.459mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl(2mL, 8.00mmol, 4M于1,4-二噁烷中)。在室温下搅拌混合物过夜。向此混合物中添加6mL乙醚并将所得沉淀物通过过滤收集,用乙醚(2x)洗涤,且随后干燥以得到盐酸(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(80mg, 67%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.32(br s, 1H), 8.34(br, 2H), 8.06(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.58(d, J=8.82Hz, 1H), 7.31(d, J=8.83Hz, 1H), 4.40-4.45(m, 1H), 1.53(d, J=6.81Hz, 3H)。LCMS(方法1): Rt 1.20min, m/z 223.1[M+H]⁺。II-2(>98%)的对映异构体纯度(ee%)通过手性HPLC分析确定。

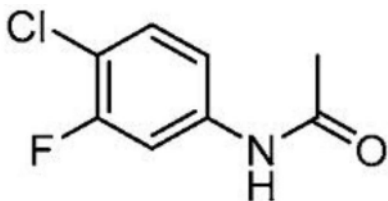
[0297] 实施例5--中间体II-3: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮。

[0298]



[0299] 步骤-1: N-(4-氯-3-氟苯基)乙酰胺。

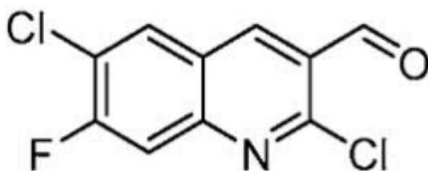
[0300]



[0301] 向4-氯-3-氟苯胺(10.00g, 68.7mmol)及DIEA(13.2mL, 76mmol)于EtOAc(200mL)中的溶液中滴加Ac₂O(7.1mL, 75mmol)。在室温下搅拌溶液过夜。一旦LCMS指示反应已进行完全, 就将溶液用水(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤且在减压下蒸发以得到呈白色固体的产物。LCMS和¹H NMR符合N-(4-氯-3-氟苯基)乙酰胺(12.39g, 66.0mmol, 96%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 10.26(s, 1H), 7.77(dd, J=12.17, 2.20Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.60, 8.60Hz, 1H), 7.30(dd, J=8.79, 2.35Hz, 1H), 2.06(s, 3H)。LCMS(方法1): m/z 188[M+H]⁺。

[0302] 步骤-2: 2,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲醛。

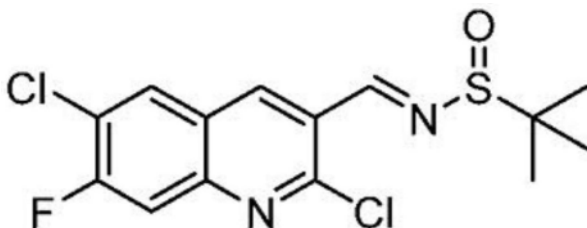
[0303]



[0304] 将管用隔片加盖且置于氮气气氛下。将DMF(9.5mL, 123mmol)通过注射器添加且随后在冰浴上冷却。通过注射器滴加POCl₃(37mL, 397mmol)(经25分钟)。使红色溶液升温至室温(经20分钟), 随后将隔片去除并将混合物用N-(4-氯-3-氟苯基)乙酰胺(7.00g, 37.3mmol)处理。随后将管密封且在80℃下搅拌溶液过夜。将溶液吸取至冰上, 导致黄色沉淀物形成。将沉淀物收集于布氏漏斗(Buchner funnel)上且用水(500mL)洗涤, 在此期间大部分沉淀物溶解。将滤饼干燥以得到427.6mg呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合不纯的2,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲醛(427.6mg, 1.752mmol, 4.70%产率)。材料不经进一步纯化而使用。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 10.36(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.67(d, J=8.21Hz, 1H), 8.13(d, J=10.26Hz, 1H), 5.76(s, 1H)。LCMS(方法1): m/z 244[M+H]⁺。

[0305] 步骤-3: N-((2,6-二氯-7-氟喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

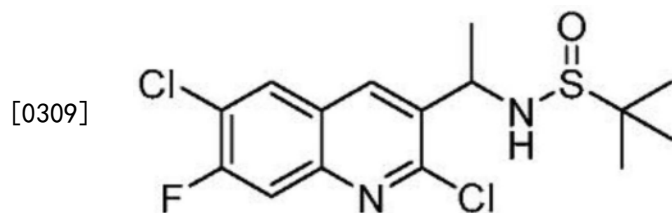
[0306]



[0307] 将2,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲醛(424.4mg, 1.739mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(253.8mg, 2.094mmol)的混合物置于氮气气氛下。随后通过注射器添加THF(4mL)和异丙氧化钛(IV)(Ti(OⁱPr)₄)(1.00mL, 3.41mmol)且在室温下将所得悬浮液搅拌48小时。一旦LCMS指示反应已干净地进行完全。通过滴加饱和NH₄Cl溶液(2mL)使反应猝灭。将混合物用EtOAc(100mL)研磨, 并将固体收集于布氏漏斗上, 且用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液用盐水(50mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤、且在减压下蒸发以得到574.3mg呈黄色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合(E)-N-((2,6-二氯-7-氟喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

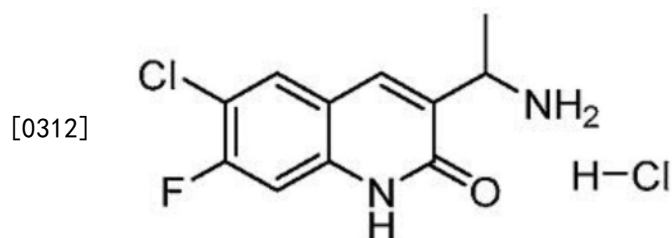
(574.3mg, 1.654mmol, 95% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.21\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=10.26\text{Hz}$, 1H), 1.25 (s, 9H)。LCMS (方法1): m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0308] 步骤-4: N-(1-(2,6-二氯-7-氟喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



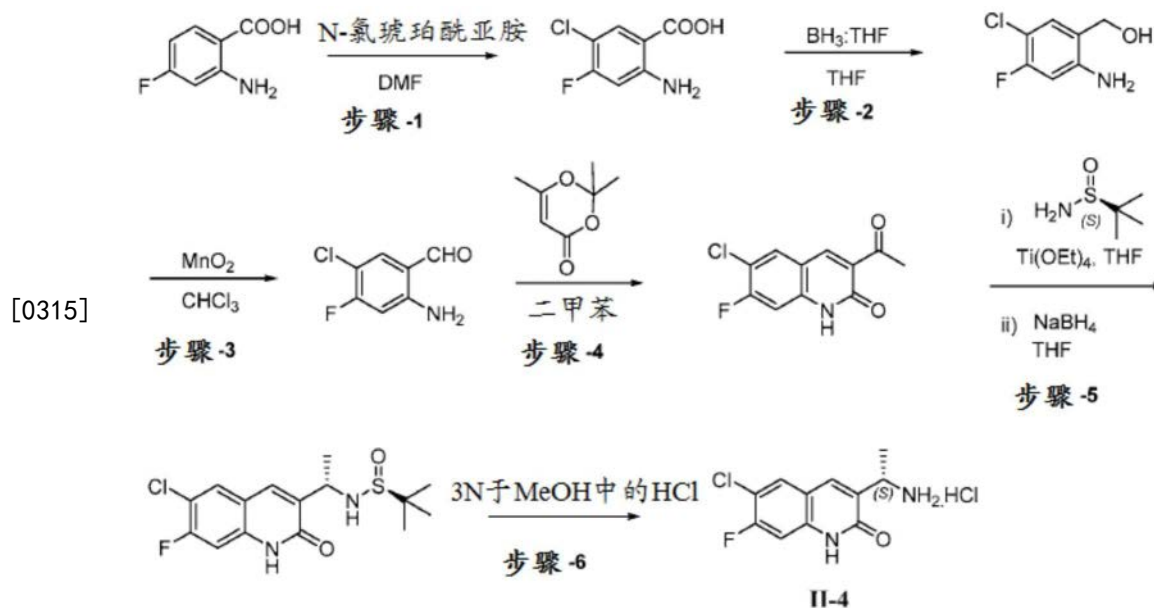
[0310] 在氮气气氛下将N-((2,6-二氯-7-氟喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (573.6mg, 1.652mmol) 置于100mL圆底烧瓶中。添加DCM (14mL) 并将所得悬浮液于干冰/氯仿浴中冷却 (至大约 -60°C)。随后滴加甲基溴化镁 (MeMgBr) (3M于乙醚中, 0.83mL, 2.490mmol)。将反应物在 -60°C 下搅拌数小时, 且随后在 -20°C 下搅拌过夜。将混合物置于冰浴中且用水 (7mL) 逐滴处理。将混合物用水 (150mL) 稀释且用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将硅胶添加至合并的萃取物中并将样品在减压下蒸发。将样品通过柱色谱于 Biotage[®] MPLC 色谱系统 (用0至100%于己烷中的EtOAc且当峰洗脱时用等度洗脱来洗脱) 上纯化以得到 226.3mg 呈微黄色固体的标题化合物。LCMS和 ^1H NMR符合N-(1-(2,6-二氯-7-氟喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (226.3mg, 0.623mmol, 25.02% 产率)。 ^1H NMR指示单一非对映异构体。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=10.26\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J=6.16\text{Hz}$, 1H), 4.83 (q, $J=6.60\text{Hz}$, 1H), 1.60 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H), 1.13 (s, 9H)。LCMS (方法1): m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0311] 步骤-5: 盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮 (II-3)。

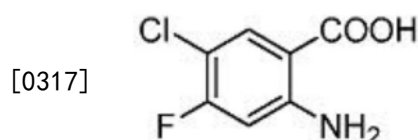


[0313] 将N-(1-(2,6-二氯-7-氟喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (226.3mg, 0.623mmol) 的样品与1,4-二噁烷 (3.5mL) 和3.6% HCl (溶液, 3.5mL) 混合且在 95°C 下搅拌过夜; 在加热之后使材料快速溶于溶液中。一旦LCMS显示反应进行完全, 就将溶液在减压下蒸发。将残余物溶解于MeOH ($\sim 10\text{mL}$) 中, 用庚烷 ($\sim 15\text{mL}$) 处理, 且再在减压下蒸发。随后将所得残余物用Et₂O研磨, 收集于赫氏漏斗 (Hirsch funnel) 上, 且用Et₂O (20mL) 洗涤以得到 179.8mg 呈黄色固体的标题化合物。LCMS和 ^1H NMR符合盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮 (179.8mg, 0.649mmol, 104% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4): δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=9.97\text{Hz}$, 1H), 4.53 (q, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 1.68 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法1): m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0314] 实施例6--中间体II-4: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮 (II-4)

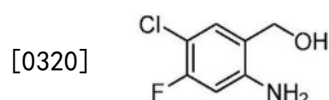


[0316] 步骤-1: 2-氨基-5-氯-4-氟苯甲酸



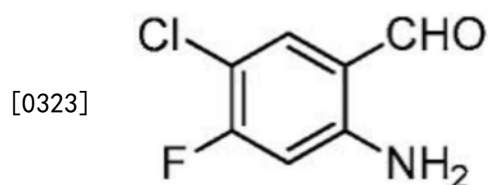
[0318] 将2-氨基-4-氟苯甲酸 (50g, 322.6mmol) 溶解于700mL DMF中且分批添加N-氯琥珀酰亚胺 (41g, 305.5mmol)。在50℃下搅拌反应混合物5h。将混合物冷却至室温, 倾倒入冰冷水上以得到固体。将固体过滤且溶于EtOAc中, 随后添加饱和NaCl (300mL)。将水层用EtOAc (3x 200mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄) 且蒸发成作为所需产物2-氨基-5-氯-4-氟苯甲酸的棕色固体 (42g, 69%)。

[0319] 步骤-2: (2-氨基-5-氯-4-氟苯基) 甲醇



[0321] 将2-氨基-5-氯-4-氟苯甲酸 (42g, 221mmol) 溶解于100mL THF和BH₃中。在室温下在1h的时间段内滴加THF (712mL 1M THF溶液, 712mmol)。在50℃下加热反应混合物过夜 (18h)。将混合物冷却至室温, 倾倒在冰水上, 且添加饱和NaCl溶液。将水层用EtOAc (3x 200mL) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)、蒸发且通过快速色谱使用0-100%己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到呈棕色固体的所需产物 (17g, 45%)。

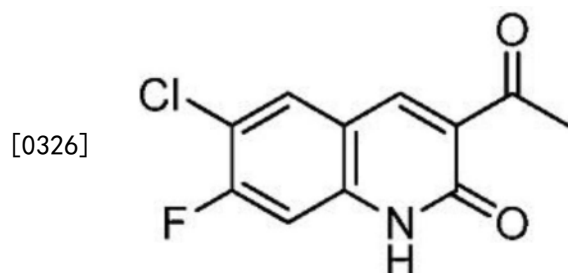
[0322] 步骤-3: 2-氨基-5-氯-4-氟苯甲醛



[0324] 向(2-氨基-5-氯-4-氟苯基) 甲醇 (22g, 125.7mmol) 于1000mL氯仿中的溶液中添加MnO₂ (109g, 1250mmol) 且在环境温度下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物过滤、用EtOAc洗涤且蒸发。使所得粗产物通过用0至20%己烷/EtOAc洗脱的硅胶垫以得到呈棕色固

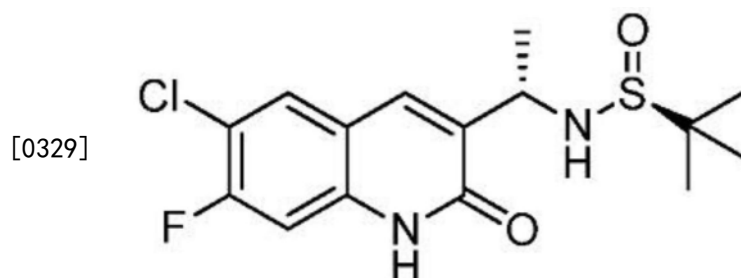
体的纯产物(19g, 87%)。

[0325] 步骤-4: 3-乙酰基-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮



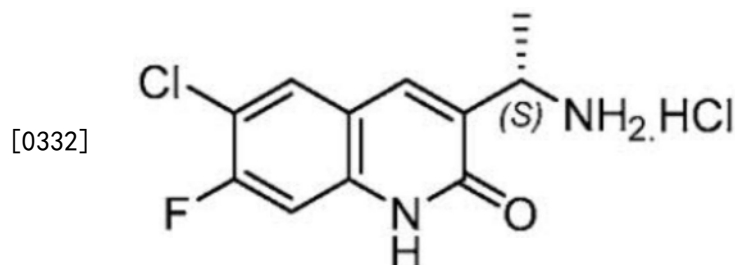
[0327] 将2-氨基-5-氯-4-氟苯甲醛(14g, 173.6mmol)和2,2,6-三甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(16mL, 121mmol)于间二甲苯(500mL)中的混合物回流1.5h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将所收集的固体用间二甲苯洗涤并干燥以得到呈灰白色固体的所需产物(9.6g, 50%)。

[0328] 步骤-5: (S)-N-((S)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



[0330] 向3-乙酰基-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮(6.4g, 26.7mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.85g, 40.06mmol)于THF(450mL)中的混合物中添加 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (14mL, 66.7mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。在反应完成之后,将反应混合物冷却至-60℃且分批添加 NaBH_4 (5.1g, 134mmol),然后使其升温至室温过夜。将过量 NaBH_4 用MeOH(20mL),随后用水(20mL)和EtOAc(300mL)猝灭。将溶液通过硅藻土垫过滤。将滤液移至分液漏斗中并将有机层分离、干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过快速色谱(SiO_2 :己烷/ $^i\text{PrOH}$ 0至20%)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(4.5g, 49%)。

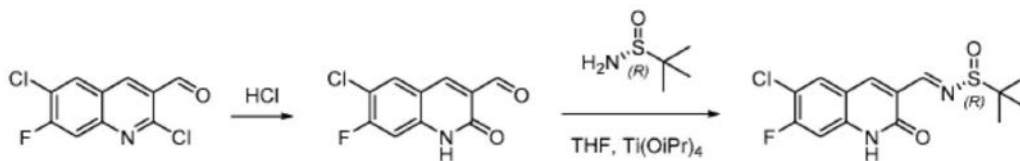
[0331] 步骤-6: 盐酸(S)-3-(1-(氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮(II-4)



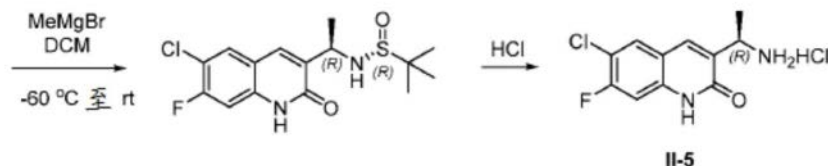
[0333] 向(S)-N-((S)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.5g, 10.1mmol)于MeOH(80mL)中的混合物中添加3N甲醇HCl(80mL, 121mmol)。在室温下搅拌所得混合物过夜。向此混合物中添加二乙醚(60mL)并将所得固体过滤且干燥以得到呈黄色固体的所需产物II-4(2.1g, 75%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.40(br s, 1H), 8.24(br s, 2H), 8.07-8.05(m, 2H), 7.32(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.5-4.15(m, 1H), 1.53(d,

$J=6.8\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法3): R_t 3.47min, m/z 241.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0334] 实施例7--中间体II-5: (R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮



[0335]

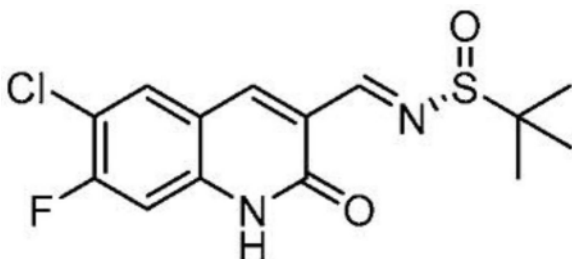


[0336] 步骤-1: 6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛

[0337] 将于浓HCl (12M, 100mL) 中的2,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲醛 (2.56g, 10.49mmol) 在回流下加热过夜, 在此期间材料不显示进入溶液中。使混合物冷却, 随后倾倒至水 (750mL) 中。将浆料于布氏漏斗上过滤, 用水 (750mL) 洗涤, 且干燥以得到呈微红色固体的不纯的6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛 (2.1991g, 9.75mmol, 93% 产率)。材料合适于原态使用。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.41 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=10.26\text{Hz}$, 1H)。LCMS: m/z 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0338] 步骤-2: (R,E)-N-((6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

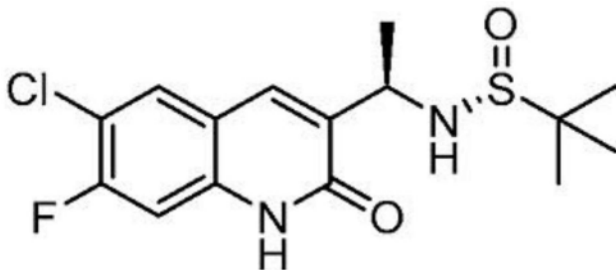
[0339]



[0340] 在氮气气氛下将6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛 (2.20g, 9.75mmol) 和 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.42g, 11.72mmol) 的混合物置于50mL圆底烧瓶中。通过注射器添加THF (20mL) 和异丙氧化钛 (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5.8mL, 19.79mmol) 且在室温下将所得悬浮液搅拌一天, 在此期间混合物变成深色。通过滴加饱和 NH_4Cl 水溶液将反应混合物猝灭, 导致沉淀。将混合物用EtOAc (400mL) 研磨且在布氏漏斗上过滤。随后于300mL EtOAc中将滤饼超声处理15分钟。将混合物在布氏漏斗上过滤, 并将两次过滤的滤液合并。将合并的滤液溶液用盐水 (200mL) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤且在减压下蒸发以得到呈橙色固体的 (R,E)-N-((6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.22g, 9.79mmol, 100% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.40 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.21\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=10.26\text{Hz}$, 1H), 1.20 (s, 9H)。LCMS: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0341] 步骤-3: (R)-N-((R)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

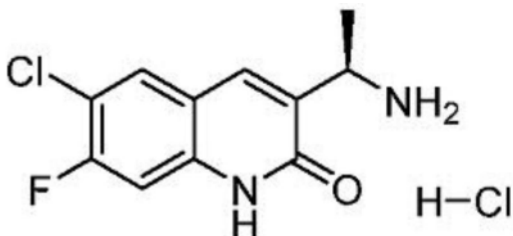
[0342]



[0343] 在氮气气氛下将(R,E)-N-((6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.22g, 9.79mmol)置于500mL圆底烧瓶中。添加DCM(100mL)并将所得悬浮液于干冰/氯仿浴上冷却(至大约-60℃)。滴加甲基溴化镁(MeMgBr)(3M于醚中, 10mL, 30.0mmol)。在-60℃下将反应混合物搅拌数小时,且随后使其升温至室温过夜,得到红色溶液。随后将溶液于冰浴上冷却,用水(40mL)逐滴处理且在减压下浓缩。将所得浆液用水(300mL)稀释并用EtOAc洗涤。使所得乳液分离过夜。将层分离,并将硅胶添加至有机层。在减压下蒸发大部分溶剂。添加MeOH和庚烷且在减压下将混合物蒸发至干燥。将材料通过柱色谱于Biotage® MPLC色谱系统(使用50g硅胶柱;用0至50%于己烷中的EtOAc洗脱,当峰洗脱时用等度洗脱来洗脱)上纯化以得到呈微绿色固体的(R)-N-((R)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(774.3mg, 2.245mmol, 23%产率)。¹H NMR显示单一非对映异构体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.03(s, 1H), 7.98(d, J=7.92Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.22(d, J=10.26Hz, 1H), 5.67(d, J=7.92Hz, 1H), 4.41-4.55(m, 1H), 1.37(d, J=6.74Hz, 3H), 1.12(s, 9H)。LCMS:m/z 345[M+H]⁺。

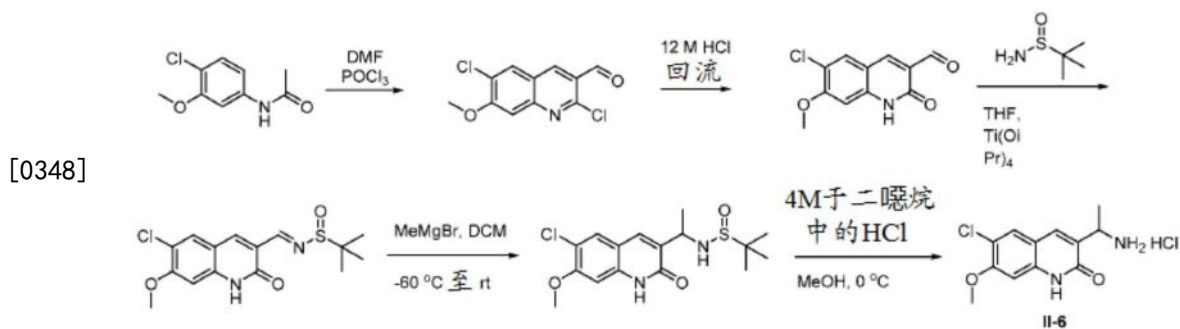
[0344] 步骤4: 盐酸(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮(II-5)。

[0345]

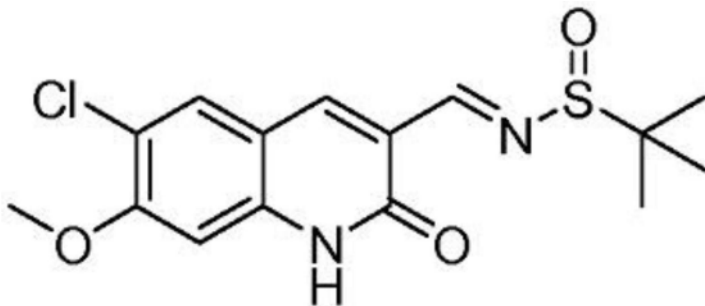


[0346] 将(R)-N-((R)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(773mg, 2.242mmol)于MeOH(20mL)中的溶液于冰浴上冷却且用4M于二噁烷(12mL)中的HCl逐滴处理,在此期间材料进入溶液中。将反应物搅拌25分钟,在此期间沉淀物形成。在室温下在减压下蒸发溶剂。将残余物用乙醚(50mL)研磨,随后将固体收集于赫氏漏斗上且用更多乙醚(50mL)洗涤以得到呈黄色固体的盐酸(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮(613.5mg, 2.214mmol, 99%产率)。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄): δppm 7.99(s, 1H), 7.90(d, J=7.62Hz, 1H), 7.22(d, J=9.67Hz, 1H), 4.51(q, J=6.64Hz, 1H), 1.66(d, J=7.04Hz, 3H)。LCMS:m/z 241[M+H]⁺。

[0347] 实施例8--中间体II-6: 3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮。



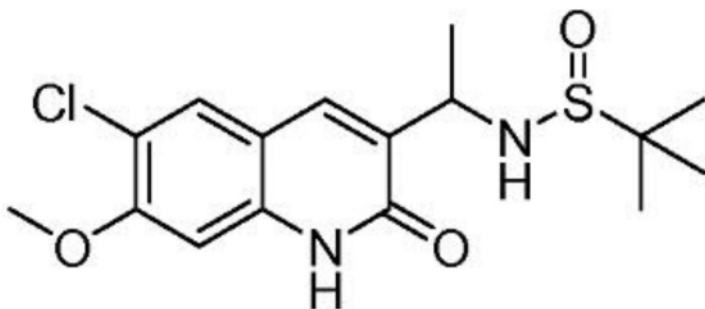
[0356]



[0357] 将6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛(2.00g, 8.42mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.22g, 10.07mmol)的混合物置于氮气气氛下。通过注射器添加THF(20mL)和异丙氧化钛(IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5.0mL, 17.06mmol)且在室温下将所得悬浮液搅拌过夜。一旦LCMS指示反应已完全,就通过滴加饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)使反应物猝灭。将混合物用EtOAc(450mL)研磨,随后通过Celite®545过滤,并将Celite®用EtOAc(200mL)进一步洗涤。随后将滤饼于EtOAc(450mL)中超声处理15分钟,随后于布氏漏斗上过滤。将两种滤液合并,用盐水(200mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤、且在减压下蒸发以得到1.01g呈黄色固体的标题化合物。LCMS和 ^1H NMR符合(E)-N-((6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.01g, 2.96mmol, 35.2%产率)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.21(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.08(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.94(s, 3H), 1.19(s, 9H)。LCMS(方法1): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0358] 步骤-4: N-(1-(6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

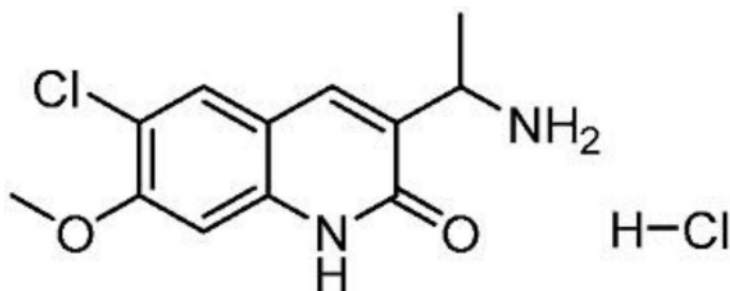
[0359]



[0360] 在氮气气氛下将N-((6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(265mg, 0.778mmol)置于50mL圆底烧瓶中。添加DCM(7mL),并将悬浮液于干冰/氯仿浴上冷却(至大约 -60°C)。滴加甲基溴化镁(MeMgBr) (3M于醚中, 0.80mL, 2.40mmol)。在 -60°C 下将反应混合物搅拌数小时,随后使其升温至室温过夜,得到橙色溶液。一旦LCMS指示反应已进行完全,就将悬浮液于冰浴上冷却且用水(3mL)逐滴处理。将所得混合物用水(75mL)稀释且用EtOAc(75mL+20mL)萃取。添加硅胶且在减压下蒸发EtOAc以得到潮湿球状块。添加庚烷和MeOH且在减压下蒸发混合物以得到粉末。通过柱色谱于Biotage®MPLC色谱系统(用0至4.2%于DCM中的MeOH洗脱,当峰洗脱时用等度洗脱来洗脱)上纯化材料。产物级分得到152.7mg呈蓝绿色脆性泡沫的标题化合物。LCMS和 ^1H NMR符合N-(1-(6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(152.7mg, 0.428mmol, 55%产率)。LCMS(方法1): m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0361] 步骤-5: 盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(II-6)。

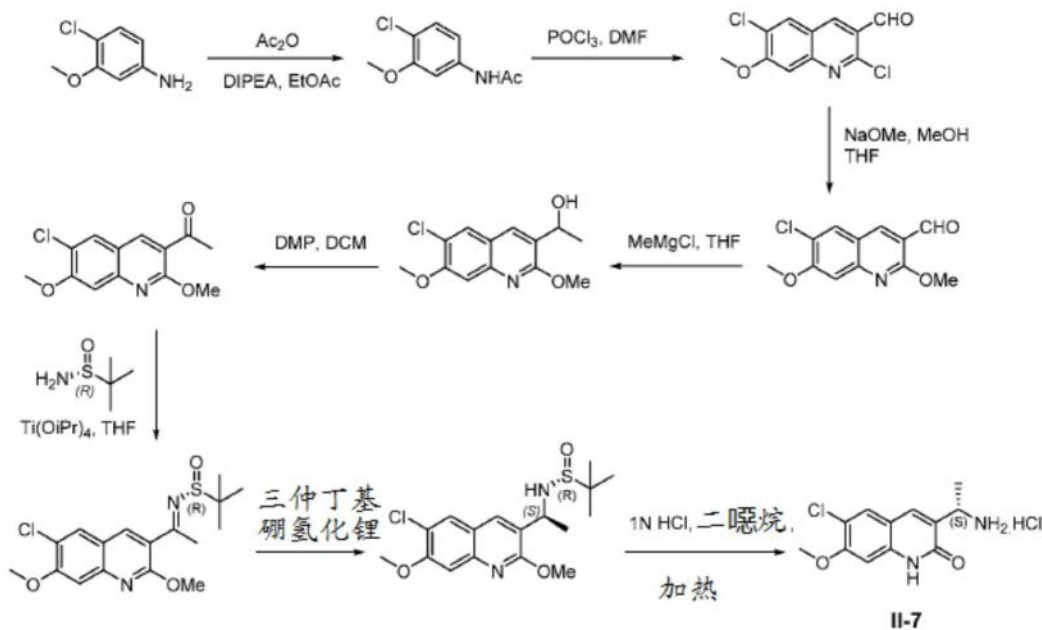
[0362]



[0363] 将N-(1-(6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(149.6mg, 0.419mmol)于MeOH(3.8mL)中的溶液于冰浴上冷却且用4M于1,4-二噁烷(2.2mL)中的HCl逐滴处理。将反应物搅拌25分钟,在此期间少量沉淀物形成。在室温下在减压下蒸发溶剂。将残余物用10mL乙醚研磨,随后收集于赫氏漏斗上,且用更多乙醚洗涤以得到115.6mg呈浅绿色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(115.6mg, 0.400mmol, 95%产率)。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄): δppm 7.95(s, 1H), 7.77(s, 1H), 6.97(s, 1H), 4.51(q, J=6.84Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 1.68(d, J=7.04Hz, 3H)。LCMS(方法1): m/z 253[M+H]⁺。

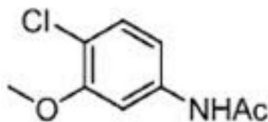
[0364] 实施例9--中间体II-7: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮。

[0365]



[0366] 步骤-1: N-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙酰胺

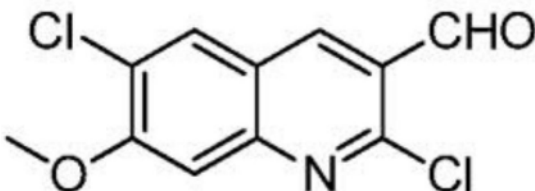
[0367]



[0368] 在0℃下向4-氯-3-甲氧基苯胺(50g, 317mmol)和DIPEA(110mL, 635mmol)于CH₂Cl₂(700mL)中的溶液中滴加乙酸酐(36mL, 381mmol)且在室温下将反应混合物搅拌3h。随后用水(250mL)使反应物猝灭且分离有机层。将水层用CH₂Cl₂(100mL x 3)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)、浓缩且通过快速色谱用CH₂Cl₂/MeOH纯化以得到呈白色固体的N-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙酰胺(71g, 定量产率)。

[0369] 步骤-2: 2,6-二氯-7-甲氧基喹啉-3-甲醛

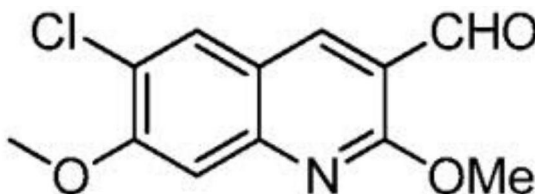
[0370]



[0371] 向2L烧瓶中的 POCl_3 (450g, 274mL, 2.95mol) 中滴加无水DMF (83.5g, 89mL, 14mol)。将反应混合物升温至室温并搅拌20min。然后在室温下分批添加N-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙酰胺 (65g, 327mmol) 并将混合物加热至90℃过夜。随后将反应混合物冷却至室温且小心地猝灭至 NaHCO_3 水溶液中。将所获得的沉淀过滤,用水 (100mL x 3) 洗涤且于真空烘箱中干燥以得到60g标题化合物 (73%)。

[0372] 步骤-3: 6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-甲醛

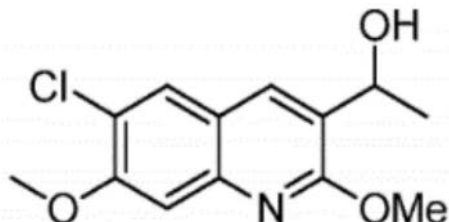
[0373]



[0374] 在室温下向于MeOH (1L) 和THF (200mL) 中的2,6-二氯-7-甲氧基喹啉-3-甲醛 (40g, 157mmol) 分批添加NaOMe (16.9g, 314mmol)。将反应混合物回流3h。在冷却至室温之后,通过添加 NH_4Cl 水溶液 (200mL) 使反应物猝灭。将混合物用EtOAc (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4)、浓缩且通过快速色谱用己烷/EtOAc (3:1) 纯化以得到呈黄色固体的所需产物 (37.89g, 96%)。

[0375] 步骤-4: 1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)乙醇

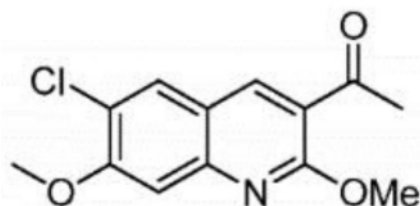
[0376]



[0377] 在-78℃下向6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-甲醛 (36.74g, 151mmol) 于THF (1L) 中的溶液中滴加MeMgCl于THF (3M, 75.5mL, 226mmol) 中的溶液。在室温下将反应物搅拌3h且随后用 NH_4Cl 水溶液 (250mL) 猝灭。将有机层分离并将水层用EtOAc (100mL X 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EtOAc (3:1) 纯化以得到标题化合物 (38.06g, 91%)。

[0378] 步骤-5: 1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)乙酮

[0379]

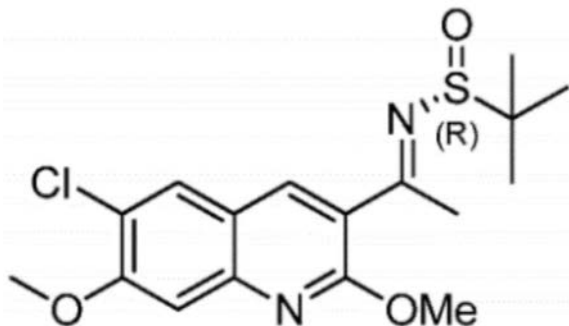


[0380] 在0℃下向于 CH_2Cl_2 (1L) 中的1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)乙醇 (36.74g, 137.6mmol) 分批添加DMP (70.0g, 165.1mmol)。在室温下将反应物搅拌2h,且随后用 NaHCO_3

和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的水溶液猝灭。在搅拌15min之后,两层变得澄清。将有机层分离并将水层用 CH_2Cl_2 (100mL X 2)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EtOAc (4:1)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(30.02g, 80%)。

[0381] 步骤-6: (R,E)-N-(1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

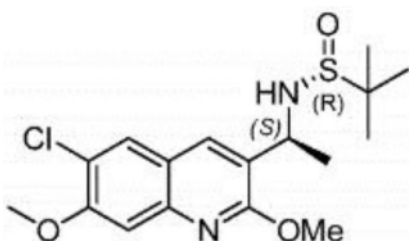
[0382]



[0383] 在室温下向于THF/甲苯(100mL/1L)中的1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)乙酮(30.07g, 113.5mmol)添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(27.5g, 227mmol)和 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (97mL, 340.5mmol)。将反应物用迪恩-斯达克(Dean-Stark)装置回流。在将反应物回流4h并将300mL溶剂去除之后,将反应物冷却至室温。将溶剂在真空下去除,并将200mL EtOAc添加至残余物,接着添加100mL饱和 NaHCO_3 水溶液。在搅拌10min之后,使反应混合物通过硅藻土垫。将滤液用EtOAc(200mL x 2)萃取、干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EtOAc (1:1)纯化以得到标题化合物(34.28g, 82%)。

[0384] 步骤-7: (R)-N-((S)-1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

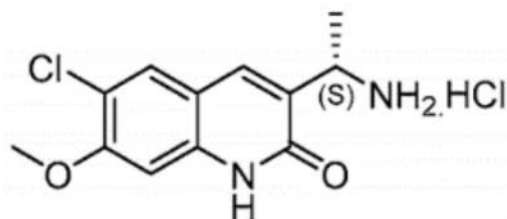
[0385]



[0386] 在 -78°C 下向于THF(600mL)中的(R,E)-N-(1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(34.28g, 93.15mmol)滴加于THF中的1M三仲丁基硼氢化锂(121mL, 121mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液(300mL)猝灭且随后用EtOAc(200mL X 2)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EtOAc (1:1)纯化以得到标题化合物(29.27g, 85%)。

[0387] 步骤-8: 盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮盐(II-7)。

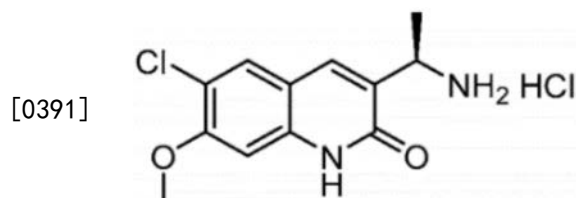
[0388]



[0389] 在室温下向于二噁烷(250mL)中的(R)-N-((S)-1-(6-氯-2,7-二甲氧基喹啉-3-

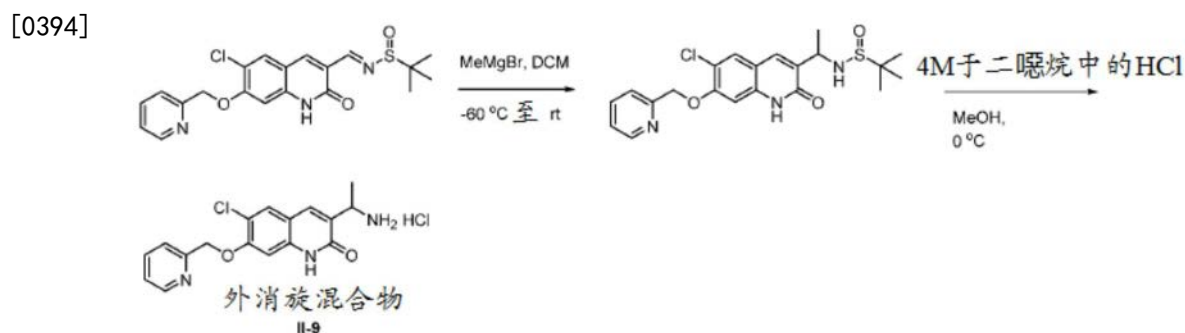
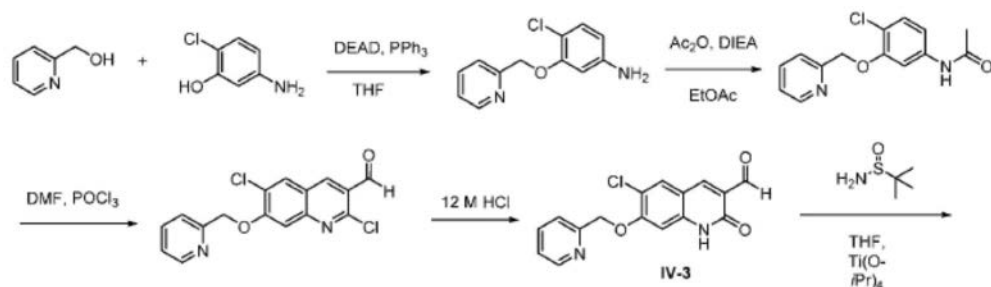
基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (30.35g, 82mmol) 中添加2N HCl (250mL)。将反应混合物回流3h, 冷却至室温且在真空下将溶剂去除。将所获得的粗残余物在真空下干燥以得到粗产物, 将其通过研磨 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{己烷}$) 进一步纯化以获得呈白色固体的纯标题化合物II-7 (17.65g, 75%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.18 (s, 1H), 8.24 (br, s, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (d, $J=6.87\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法3): Rt 3.48min, m/z 253.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0390] 实施例10--中间体II-8: (R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

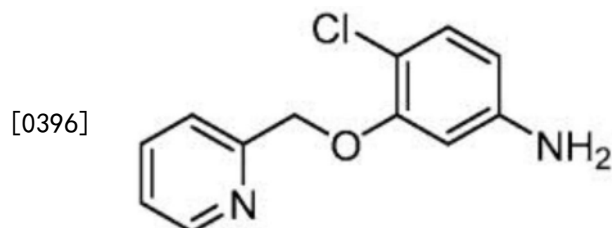


[0392] 在针对II-7所述相同的程序中制备标题化合物II-8, 除了使用步骤-6 (方案-3) 中的 (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4): δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.48 (q, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.65 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)。LCMS: m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0393] 实施例11--中间体II-9: 3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮。



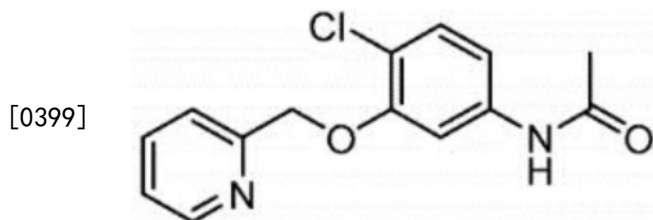
[0395] 步骤-1: 4-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺。



[0397] 将5-氨基-2-氯苯酚 (2.00g, 13.93mmol)、吡啶-2-基甲醇 (1.4mL, 14.51mmol) 及三苯膦 (4.30g, 16.39mmol) 于THF (250mL) 中的溶液置于氮气气氛下且用DEAD (2.6mL,

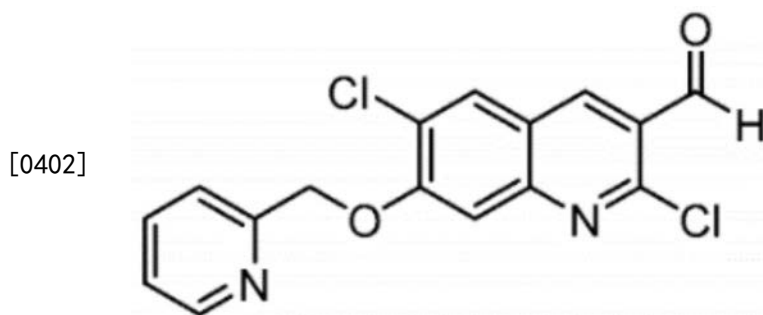
16.42mmol)处理。在室温下搅拌溶液过夜。一旦LCMS指示反应进行完全,就将溶液用硅胶处理且在减压下蒸发。将材料通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统(使用340g硅胶柱,用0至100%于己烷中的EtOAc,随后2.3%于EtOAc中的MeOH洗脱)上纯化以得到呈淡棕色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合具有残余氧化三苯膦的4-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(2.29g, 9.76mmol, 70.0%产率)。粗物质未经进一步纯化即用于下一步中。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 8.55-8.62(m, 1H), 7.86(ddd, J=7.77, 7.77, 1.76Hz, 1H), 7.52(d, J=7.92Hz, 1H), 7.35(dd, J=6.89, 5.42Hz, 1H), 7.02(d, J=8.50Hz, 1H), 6.37(d, J=2.35Hz, 1H), 6.15(dd, J=8.50, 2.35Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 5.14(s, 2H)。LCMS(方法1): m/z 235[M+H]⁺。

[0398] 步骤-2: N-(4-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)乙酰胺。



[0400] 将4-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺(5.22g, 22.24mmol)和DIEA(4.30mL, 24.62mmol)于EtOAc(125mL)中的溶液用AC₂O(2.30mL, 24.38mmol)处理。将溶液在室温下搅拌过夜,在此之后稠的白色沉淀物形成。添加EtOAc(300mL)且振荡混合物直至大部分沉淀物溶解。随后将有机层用水和盐水(各125mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)且过滤。添加硅胶,并将混合物在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统(使用100g硅胶柱,用0至5%于DCM中的MeOH)上纯化以得到3.23g呈白色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合N-(4-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)乙酰胺(3.23g, 11.67mmol, 52.5%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 10.06(s, 1H), 8.56-8.62(m, 1H), 7.87(ddd, J=7.80, 7.80, 1.80Hz, 1H), 7.53(d, J=7.62Hz, 1H), 7.49(d, J=2.05Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 2H), 7.22(dd, J=8.65, 2.20Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.02(s, 3H)。LCMS(方法1): m/z 277[M+H]⁺。

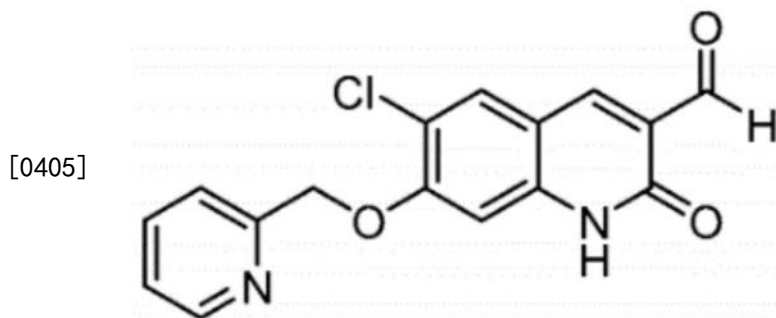
[0401] 步骤-3: 2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-甲醛。



[0403] 将管用隔片加盖且置于氮气气氛下。将DMF(2.9mL, 37.5mmol)通过注射器添加且随后于冰浴上冷却。通过注射器滴加POCl₃(11.4mL, 122mmol)(经20分钟)。使溶液升温至室温(经15分钟)并将隔片去除。将混合物用N-(4-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)乙酰胺(3.16g, 11.42mmol)处理。再将管密封且在80℃下搅拌溶液过夜。随后将溶液吸取至冰上,导致黄色沉淀物形成。将沉淀物收集于布氏漏斗上,用水(500mL)洗涤,且干燥以得到2.88g呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-

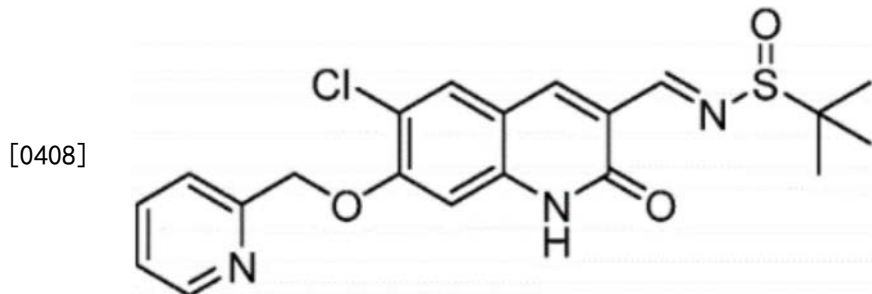
甲醛 (2.88g, 8.64mmol, 76% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (br d, $J=4.10\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.50 (m, 1H), 5.55 (s, 2H)。LCMS (方法1): m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0404] 步骤-4: 6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲醛IV-3



[0406] 将2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-甲醛 (2.88g, 8.64mmol) 于浓HCl (81mL) 中的溶液在回流下 (浴温度100℃) 搅拌一天, 在此期间溶液变成橙色。将溶液用水 (900mL) 稀释, 导致黄色沉淀物形成。将沉淀物收集于布氏漏斗上, 用水 (750mL) 洗涤, 且在真空下在60℃下干燥以得到2.27g呈黄色固体的标题化合物。LCMS和 ^1H NMR符合6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲醛IV-3 (2.27g, 7.21mmol, 83% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.20 (s, 1H), 10.16-10.19 (m, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (ddd, $J=7.60, 7.60, 1.80\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.37 (s, 2H)。LCMS (方法1): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] 步骤-5: (E)-N-((6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

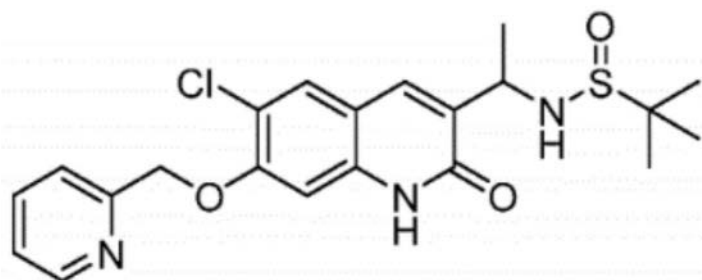


[0409] 在氮气气氛下将6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲醛 (2.27g, 7.21mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.05g, 8.66mmol) 的混合物置于25mL圆底烧瓶中。通过注射器添加THF (9mL) 和异丙氧化钛 (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (4.3mL, 14.68mmol) 且在室温下将悬浮液搅拌一天。一旦LCMS指示反应进行完全, 就将材料用EtOAc (400mL) 研磨, 随后通过Celite[®]545过滤, 并将滤饼用EtOAc (100mL) 洗涤。将滤饼于EtOAc (400mL) 中超声处理十五分钟且随后于布氏漏斗上过滤。将两种滤液合并且用盐水 (250mL) 洗涤。将水层用EtOAc (200mL+100mL) 反萃取。将三个合并的有机层干燥 (Na_2SO_4)、过滤、且在减压下蒸发以得到1.44g呈黄色固体的标题化合物。LCMS和 ^1H NMR符合(E)-N-((6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.44g, 3.45mmol, 47.8% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (d, $J=4.10\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (ddd, $J=7.80, 7.80, 1.80\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=$

7.92Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.18, 4.54Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.19 (s, 9H)。LCMS (方法1): m/z 418 [M+H]⁺。

[0410] 步骤-6: N- (1- (6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

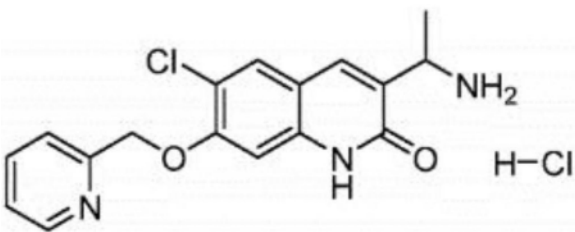
[0411]



[0412] 在氮气气氛下将 (E) -N- ((6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基) 亚甲基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.44g, 3.45mmol) 置于250mL圆底烧瓶中。添加DCM (27mL), 并将悬浮液于干冰/氯仿浴上冷却 (至大约-60°C)。滴加甲基溴化镁 (MeMgBr) (3M于醚中, 3.50mL, 10.50mmol)。使冷水浴升温至室温过夜, 得到橙色悬浮液。一旦LCMS指示反应已完全, 就将悬浮液于冰浴上冷却且用水 (10mL) 逐滴处理, 导致乳化。将乳液用EtOAc (400mL) 稀释且用水 (400mL) 洗涤。将硅胶添加至有机层并将溶剂在减压下蒸发。将材料通过柱色谱于 Biotage[®] MPLC 色谱系统 (用0至6%于DCM中的MeOH洗脱, 当峰洗脱时用等度洗脱来洗脱) 上纯化以得到1.17g呈微黄色脆性泡沫的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合N- (1- (6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.17g, 2.70mmol, 78%产率)。NMR指示非对映异构体的混合物。LCMS (方法1): m/z 434 [M+H]⁺。

[0413] 步骤-7: 盐酸3- (1-氨基乙基) -6-氯-7- (吡啶-2-基甲氧基) 喹啉-2 (1H) -酮 (II-9)。

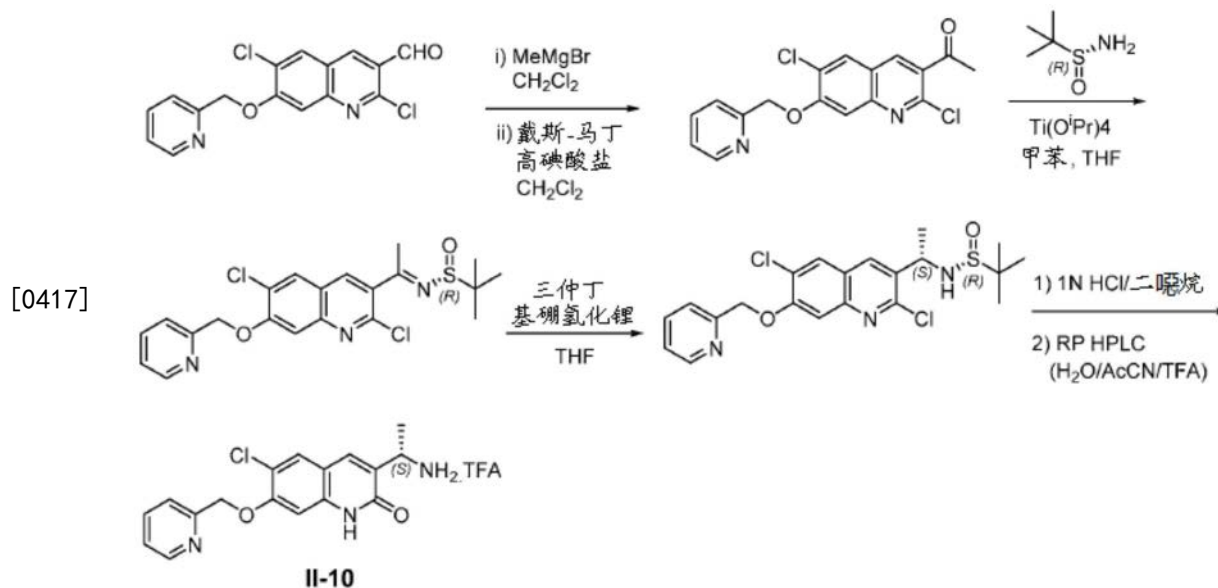
[0414]



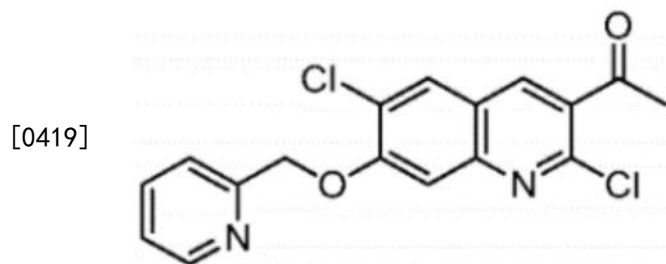
[0415] 将N- (1- (6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (167.3mg, 0.386mmol) 于MeOH (3.5mL) 中的溶液于冰浴上冷却且用4M于1,4-二噁烷 (2mL) 中的HCl逐滴处理。将反应物搅拌20分钟, 且在五分钟内沉淀物开始形成。在室温下在减压下蒸发溶剂。将残余物用10mL乙醚研磨, 收集于赫氏漏斗上, 且用更多乙醚洗涤以得到145.8mg呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合盐酸3- (1-氨基乙基) -6-氯-7- (吡啶-2-基甲氧基) 喹啉-2 (1H) -酮 (145.8mg, 0.398mmol, 103%产率)。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄): δppm 8.91-8.95 (m, 1H), 8.68 (ddd, J=7.90, 7.90, 1.50Hz, 1H), 8.29 (d, J=7.62Hz, 1H), 8.04-8.11 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.53 (q, J=6.84Hz, 1H), 1.69 (d, J=6.74Hz, 3H)。LCMS (方法1): m/z 352 [M+Na]⁺。

[0416] 实施例12--中间体II-10: (S) -3- (1-氨基乙基) -6-氯-7- (吡啶-2-基甲氧基) 喹

啉-2(1H)-酮.

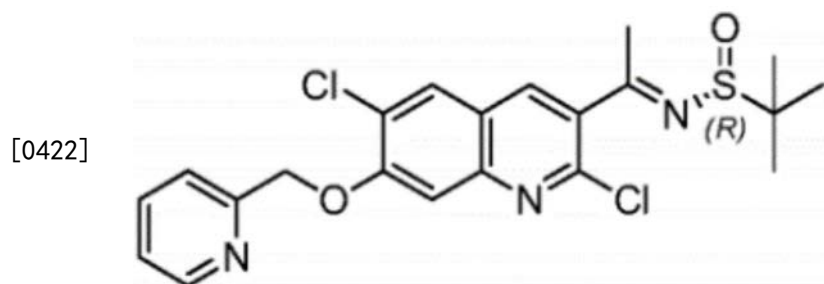


[0418] 步骤-1: 1-(2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-基)乙酮.



[0420] 在0℃下向2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-甲醛(1.0g, 3.0mmol) (在方案-4中所示针对步骤-1-3所述的相同程序中制备) 于CH₂Cl₂ (40mL) 中的溶液中滴加甲基溴化镁 (MeMgBr) (3M于二乙醚中的溶液, 1.5mL, 4.50mmol)。随后将所得混合物在环境温度下搅拌1.5小时。在反应完全之后, 将混合物用水 (3mL) 缓慢猝灭且用CH₂Cl₂ (50mL) 萃取。将有机层分离且经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸发至干燥。将所得残余物溶解于CH₂Cl₂ (25mL) 中且用戴斯-马丁高碘酸盐 (2.54g, 6.00mmol) 处理。在环境温度下搅拌混合物过夜。随后将混合物用20% NaHCO₃和20% Na₂S₂O₃ (10mL) 的共水溶液猝灭且在室温下搅拌5分钟。将溶液用CH₂Cl₂ (40mL) 萃取、经无水Na₂SO₄干燥、过滤且蒸发。将所得残余物通过柱色谱于ISCO® 色谱系统 (SiO₂柱: 用CH₂Cl₂/MeOH 0至10%洗脱) 上纯化以得到标题化合物 (800mg, 79%)。

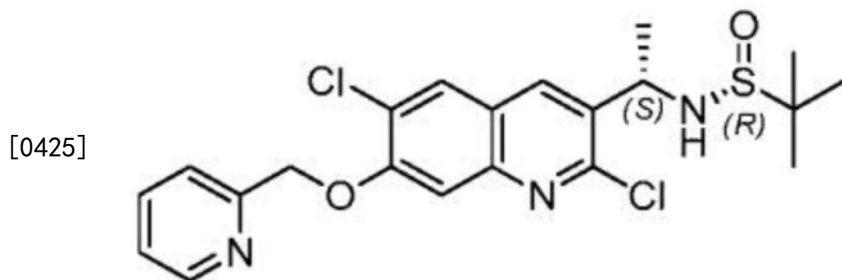
[0421] 步骤-2: (R,E)-N-(1-(2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



[0423] 向1-(2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-基)乙酮(2.18g, 6.56mmol) 和 (R)-

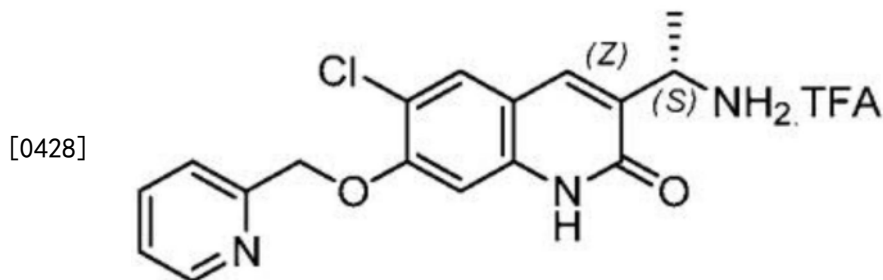
2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.19g, 9.84mmol) 于THF:甲苯 (40mL:180mL) 中的混合物中添加异丙氧化钛 (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (3.96mL, 13.30mmol)。将所得混合物用迪恩-斯达克装置回流7小时。随后将混合物冷却至室温、用水猝灭、且用EtOAc (300mL) 稀释。将有机层用水 (100mL) 洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤且蒸发至干燥。将所得残余物通过柱色谱于ISCO® 色谱系统 (SiO_2 柱:用Hex/EtOAc 0至100%洗脱) 上纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (1.4g, 50% 产率)。也将原料甲酮回收 (250mg, 11% 产率)。

[0424] 步骤-3: (R)-N-((S)-1-(2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



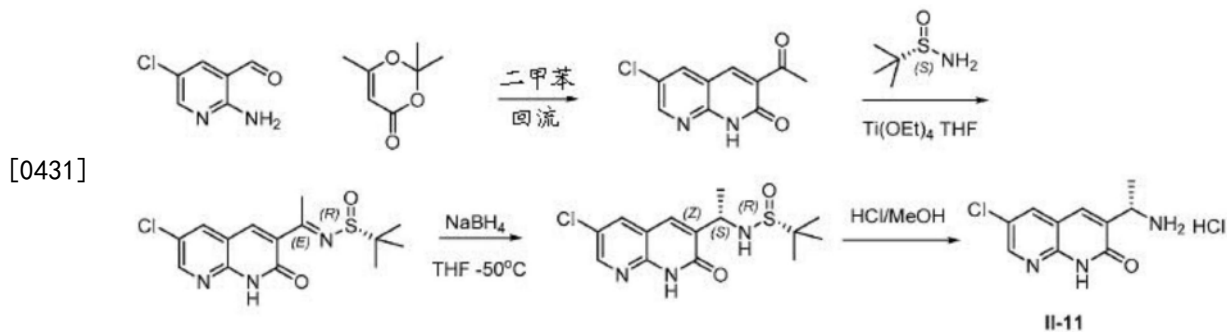
[0426] 在-40℃至-50℃下向 (R,E)-N-(1-(2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (900mg, 1.99mmol) 于THF (25mL) 中的溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂 (1M于THF中, 1.98mL, 2.59mmol)。在-40℃至-50℃下将所得混合物搅拌2小时。在反应完全之后, 将混合物在-50℃下用冰猝灭、用EtOAc (100mL) 萃取、干燥、且蒸发。将所得残余物通过柱色谱于ISCO® 色谱系统 (SiO_2 柱:Hex/EtOAc 0至100%) 上纯化, 接着用己烷-甲叉二氯研磨以得到标题化合物 (266mg, 30% 产率)。

[0427] 步骤-4: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮TFA盐 (II-10)。

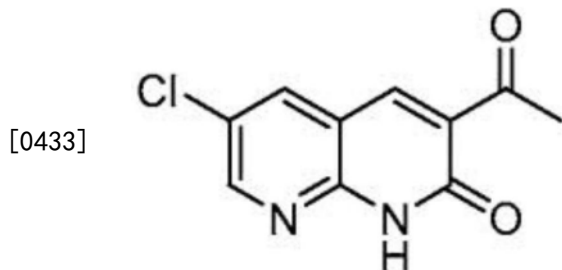


[0429] 在室温下向 (R)-N-((S)-1-(2,6-二氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.1g, 2.43mmol) 于1,4-二噁烷 (6.6mL) 的混合物中添加1N HCl水溶液 (6.6mL)。将所得混合物加热至120℃过夜。在TLC和MS显示反应完全之后, 将溶剂于旋转蒸发器上去除且冻干以得到黄色固体。将粗物质固体通过反相色谱于ISCO® 色谱系统 (C18柱:用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/0.1\% \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 0至100%洗脱) 上纯化且通过LCMS监测级分。将纯级分合并且冻干以得到呈TFA盐的标题化合物II-10 (920mg, 86% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.17 (br s, 1H), 8.62 (d, $J=4.95\text{Hz}$, 1H), 8.09 (br s, 2H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.59 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.08 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.39-4.38 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法3): R_t 3.3min, m/z 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0430] 实施例13--中间体II-11: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮。

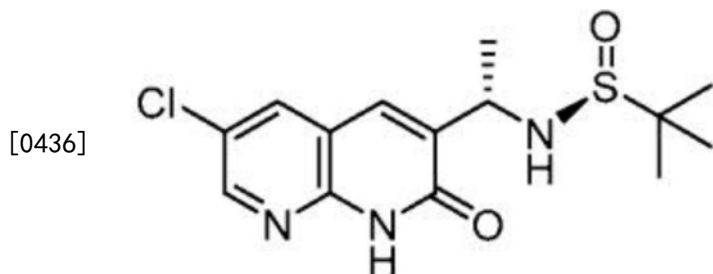


[0432] 步骤-1: 3-乙酰基-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮.



[0434] 将2-氨基-5-氯烟碱醛(1g, 6.39mmol)和2,2,6-三甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(1.362g, 9.58mmol)于二甲苯(10mL)中的混合物加热至回流3小时, 随后冷却至室温、过滤、且用二甲苯洗涤两次以得到914mg 3-乙酰基-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮(64.3%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.68 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)。LCMS(方法1): Rt 1.60min, m/z 223.03 [M+H]⁺。

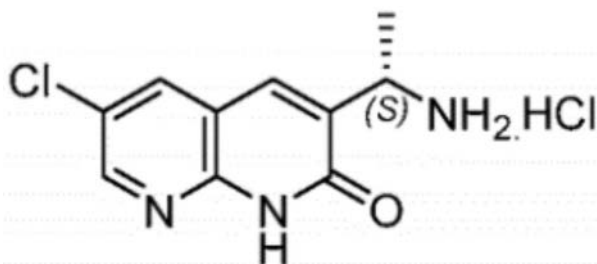
[0435] 步骤-2: (S)-N-((S)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



[0437] 将四乙氧基钛(512mg, 2.25mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(163mg, 1.35mmol)及3-乙酰基-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮(200mg, 0.898mmol)于THF(15mL)中的混合物加热至80°C过夜, 随后冷却至室温。向此混合物中添加NaBH₄(170mg, 4.49mmol)并将混合物缓慢升温至室温过夜。随后添加MeOH以猝灭任何过量NaBH₄, 接着添加水。将混合物过滤以去除固体, 随后将用EtOAc萃取两次, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。将残余物于Biotage[®]色谱系统上使用于梯度(首先20%至100% EtOAc/己烷, 随后0-5% MeOH/DCM)上洗脱的25g SiO₂柱来纯化以得到(S)-N-((S)-1-(2,6-二氯喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(123mg, 42%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.40 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.24 (d, J=9.45Hz, 1H), 4.42 (m, 3H), 1.54 (d, J=6.93Hz, 3H), 1.20 (s, 9H)。LCMS(方法1): Rt 2.07min, m/z 328.98 [M+H]⁺。

[0438] 步骤-3: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮(II-11)。

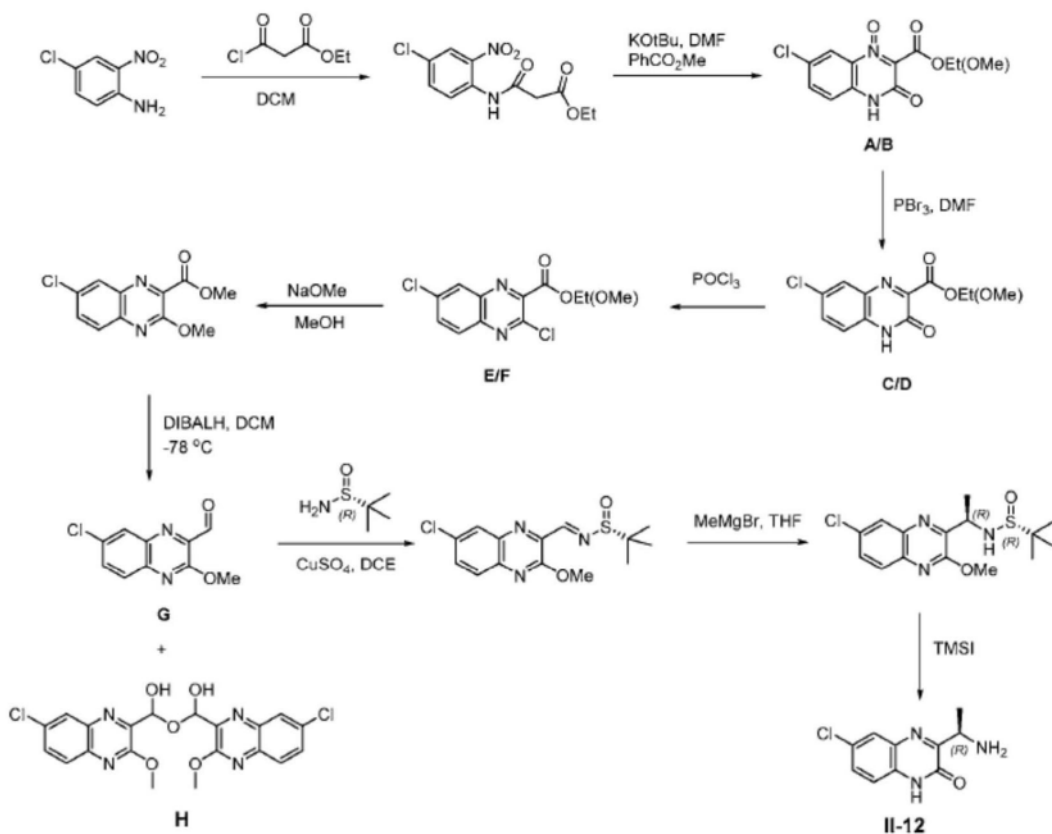
[0439]



[0440] 向((S)-N-((S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(123mg, 0.375mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl(2mL, 8.00mmol, 4M于1,4-二噁烷中)。随后在室温下搅拌混合物过夜。向此混合物中添加6mL乙醚并将所得沉淀物过滤、用乙醚洗涤(2x)、干燥且浓缩以得到盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮(96mg, 98%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.75(br s, 1H), 8.60-8.35(s, 1H), 8.26(br, 1H), 8.07(s, 1H), 4.40-4.50(m, 1H), 1.51(d, J=6.78Hz, 3H)。LCMS(方法1): Rt 0.87min, m/z 224.99[M+H]⁺。

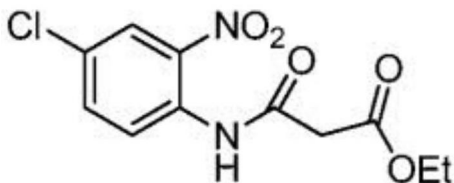
[0441] 实施例14--中间体II-12: (R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮

[0442]



[0443] 步骤-1: 3-((4-氯-2-硝基苯基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯。

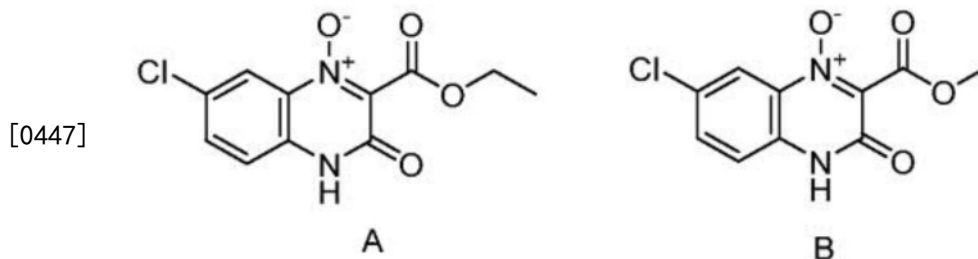
[0444]



[0445] 向4-氯-2-硝基苯胺(42.3g, 245mmol)于CH₂Cl₂(1L)中的溶液中滴加3-氯-3-氧代丙酸乙酯(48g, 319mmol)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在真空下去除并将所

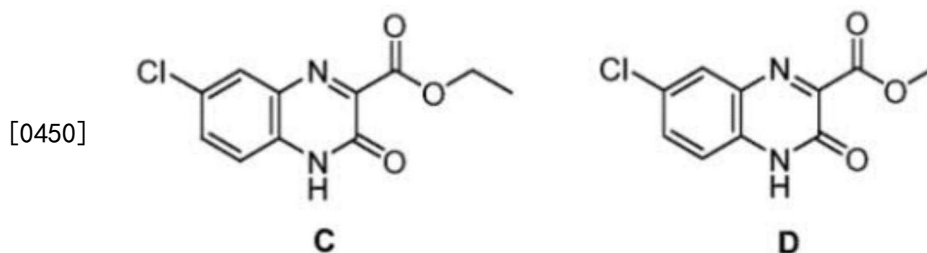
得残余物溶解于最少量MTBE (200mL) 和己烷 (800mL) 中, 将其缓慢添加。将自溶液沉淀出的任何产物过滤, 并将滤液浓缩且通过柱色谱ISCO® 色谱系统用己烷/乙酸乙酯梯度洗脱纯化以得到额外所需产物。以98%产率 (69.85g) 获得标题化合物。

[0446] 步骤-2: 7-氯-2-(乙氧基羰基)-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉1-氧化物(A) 和7-氯-2-(甲氧基羰基)-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉1-氧化物(B)。



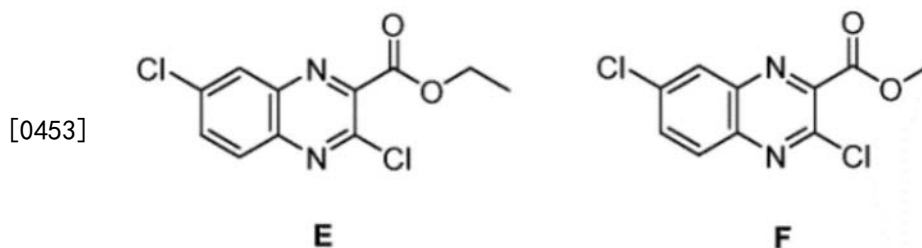
[0448] 在0℃下向3-((4-氯-2-硝基苯基)氨基)-3-氧代丙酸乙酯(68g, 238mmol) 和苯甲酸甲酯(150mL) 于无水DMF (500mL) 中的溶液中滴加 KO^tBu (1M于THF中的溶液, 500mL, 500mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时且随后用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将混合物用 CH_2Cl_2 (300mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过 SiO_2 快速色谱纯化及用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗脱以得到呈固体的A/B (42.54g, 67%产率, A/B比率1:2) 的混合物。将其未经进一步纯化即用于下一步中。

[0449] 步骤3: 7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-甲酸乙酯(D) 和7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-甲酸甲酯(C)。



[0451] 在室温下向化合物A和B (42.54g, 159mmol) 于DMF (200mL) 中的混合物中滴加 PBr_3 (85.9g, 318mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 且随后用冰水猝灭且用 CH_2Cl_2 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩、且通过快速色谱使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) 作为洗脱液纯化以得到呈固体的C/D (36.6g, 91%产率)。将其未经进一步纯化即用于下一步中。

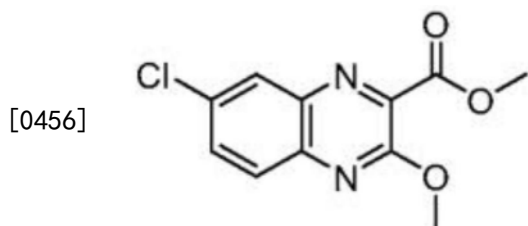
[0452] 步骤-4: 3,7-二氯喹喔啉-2-甲酸乙酯(E) 和3,7-二氯喹喔啉-2-甲酸甲酯(F)。



[0454] 向于1L烧瓶中的化合物C/D (36.6g, 145mmol) 的混合物中一次性添加 POCl_3 (150mL) 并将所得混合物回流3小时。随后将混合物冷却至室温且用 NaHCO_3 水溶液小心地猝灭。将混合物用 CH_2Cl_2 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩、且通过 SiO_2 快

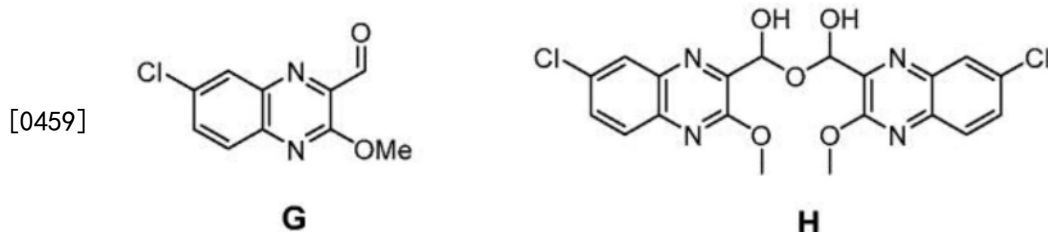
速色谱使用己烷/乙酸乙酯 (9:1) 作为洗脱液纯化以得到呈固体的E/F (23.7g, 61% 产率)。将此混合物未经进一步纯化即用于下一步中。

[0455] 步骤-5: 7-氯-3-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯。



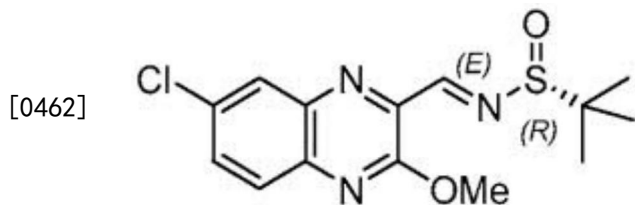
[0457] 在0℃下向化合物E/F (22.11g, 81.9mmol) 于THF/MeOH (9:1, 300mL) 中的混合物中滴加NaOMe (0.5M, 360mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时且用固体NH₄Cl (20g) 猝灭。将溶剂在真空下去除且添加水 (200mL)。将混合物用CH₂Cl₂ (150mL x 3) 萃取并将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄)、浓缩、且通过SiO₂快速色谱使用己烷/乙酸乙酯 (9:1) 作为洗脱液来纯化以得到呈固体的标题化合物 (19.1g, 88% 产率)。

[0458] 步骤-6: 7-氯-3-甲氧基喹啉-2-甲醛 (G) 和氧基双 ((7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基) 甲醇) (H)。



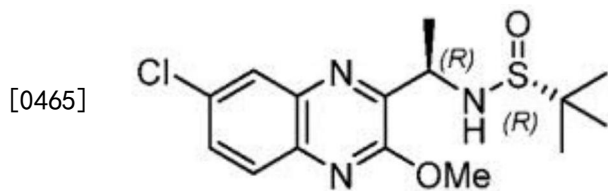
[0460] 在-78℃下向于CH₂Cl₂ (250mL) 中的7-氯-3-甲氧基喹啉-2-甲酸甲酯 (5.3g, 20mmol) 滴加氢化二异丁基铝 (1M, 30mL)。将所得混合物在-78℃下搅拌3小时且随后用MeOH (在-78℃下, 20mL) 猝灭。在搅拌0.5小时之后, 将混合物升温至室温且添加L-酒石酸钾钠水溶液 (100mL)。随后将有机层分离, 并将水层用CH₂Cl₂ (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄)、浓缩、且通过SiO₂快速色谱使用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 作为洗脱液纯化以得到G (1.02g, 23% 产率) 和H (2.24g, 50% 产率)。基于MS和¹H NMR指定H的结构。

[0461] 步骤-7: (R,E)-N-((7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。



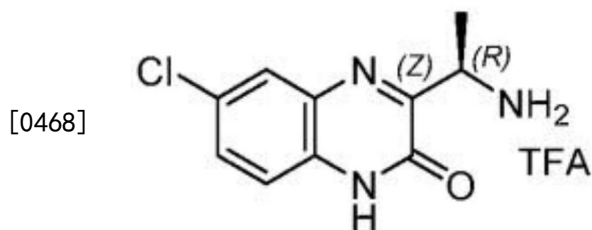
[0463] 在室温下向于DCE (300mL) 中的化合物H (2.24g, 5.1mmol) 添加 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.44g, 20.1mmol) 和CuSO₄ (4.85g, 30.3mmol)。将反应物加热至60℃并搅拌4小时。随后将反应混合物冷却至室温且用50mL饱和NaHCO₃水溶液猝灭。在搅拌10分钟之后, 使反应混合物通过Celite®垫。将滤液用CH₂Cl₂ (50mL x 3) 萃取、干燥 (Na₂SO₄)、浓缩、且通过柱色谱于ISCO®色谱系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到标题化合物 (2.21g, 67% 产率)。

[0464] 步骤-8: (R)-N-((R)-1-(7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺.



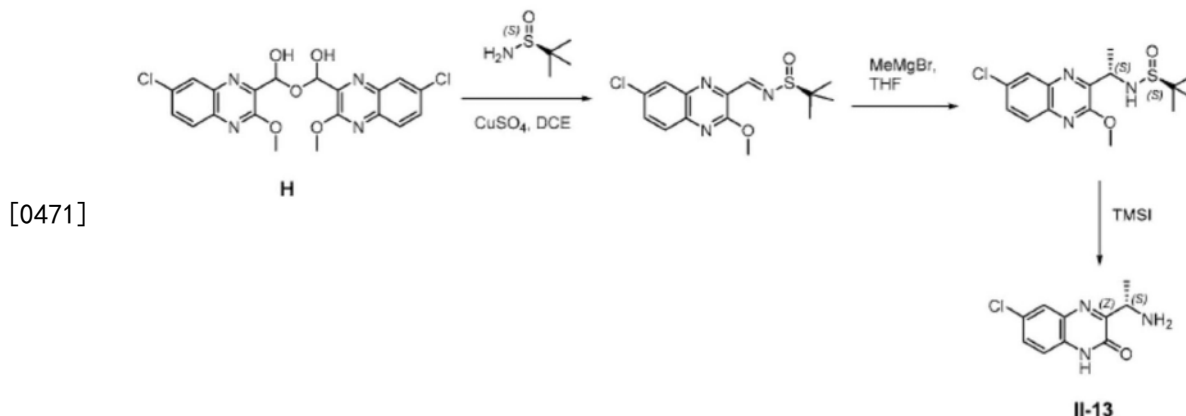
[0466] 在-78℃下向于CH₂Cl₂ (150mL) 中的 (R,E)-N-((7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.21g, 6.8mmol) 滴加甲基氯化镁 (MeMgCl) (3M于THF中, 3.4mL)。将所得混合物在-78℃下搅拌2小时且随后用NH₄Cl水溶液 (20mL) 猝灭。在搅拌10分钟之后, 将有机层分离, 并将水层用CH₂Cl₂ (25mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄)、浓缩、且通过柱色谱于ISCO® 色谱系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到标题化合物 (1.18g, 51% 产率)。

[0467] 步骤-9: (R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮 (II-12)。



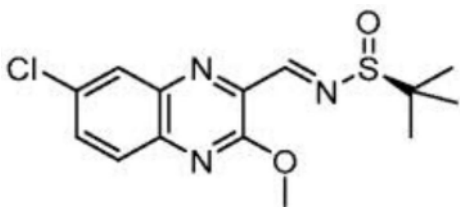
[0469] 在0℃下向于CH₃CN (100mL) 中的化合物 (R)-N-((R)-1-(7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.29g, 3.46mmol) 中滴加碘三甲基硅烷 (3.46g, 17.3mmol)。随后将混合物回流2小时, 冷却至室温, 且用MeOH (10mL) 猝灭。将溶剂在真空下去除, 并将残余物通过反相C-18色谱于ISCO® 色谱系统上使用水 (0.1% TFA) / CH₃CN (0.1% TFA) 作为洗脱液纯化以得到呈TFA盐的化合物II-12 (1.22g, 95% 产率)。

[0470] 实施例15--中间体II-13: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮



[0472] 步骤-1: (S,E)-N-((7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺.

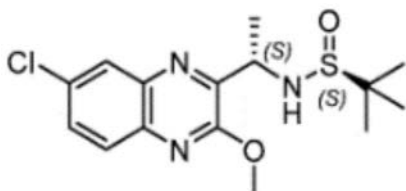
[0473]



[0474] 在室温下向于DCE (300mL) 中的化合物H (2.31g, 5.2mmol) 添加 (S) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.52g, 20.8mmol) 和 CuSO_4 (5.0g, 31.2mmol)。将所得反应混合物加热至60℃并搅拌4小时。随后将反应混合物冷却至室温且用50mL饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。在搅拌10分钟之后, 使混合物通过 **Celite**[®] 垫过滤。将滤液用 CH_2Cl_2 (50mL x 3) 萃取、干燥 (Na_2SO_4)、浓缩、且通过柱色谱于 **ISCO**[®] 色谱系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到标题化合物 (2.62g, 78% 产率)。

[0475] 步骤-2: (S) -N-((S)-1-(7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

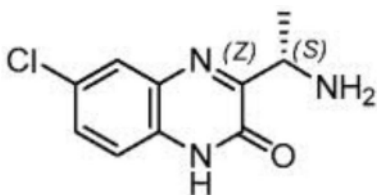
[0476]



[0477] 在-78℃下向于 CH_2Cl_2 (150mL) 中的 (S,E) -N-((7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基) 亚甲基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.62g, 8.0mmol) 滴加甲基氯化镁 (MeMgCl) (3M 于 THF 中, 4.0mL)。将所得混合物在-78℃下搅拌2小时且随后用 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 猝灭。在搅拌10分钟之后, 将有机层分离, 并将水层用 CH_2Cl_2 (25mL x 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4)、浓缩、且通过柱色谱于 **ISCO**[®] 色谱系统上使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到标题化合物 (1.69g, 62%)。

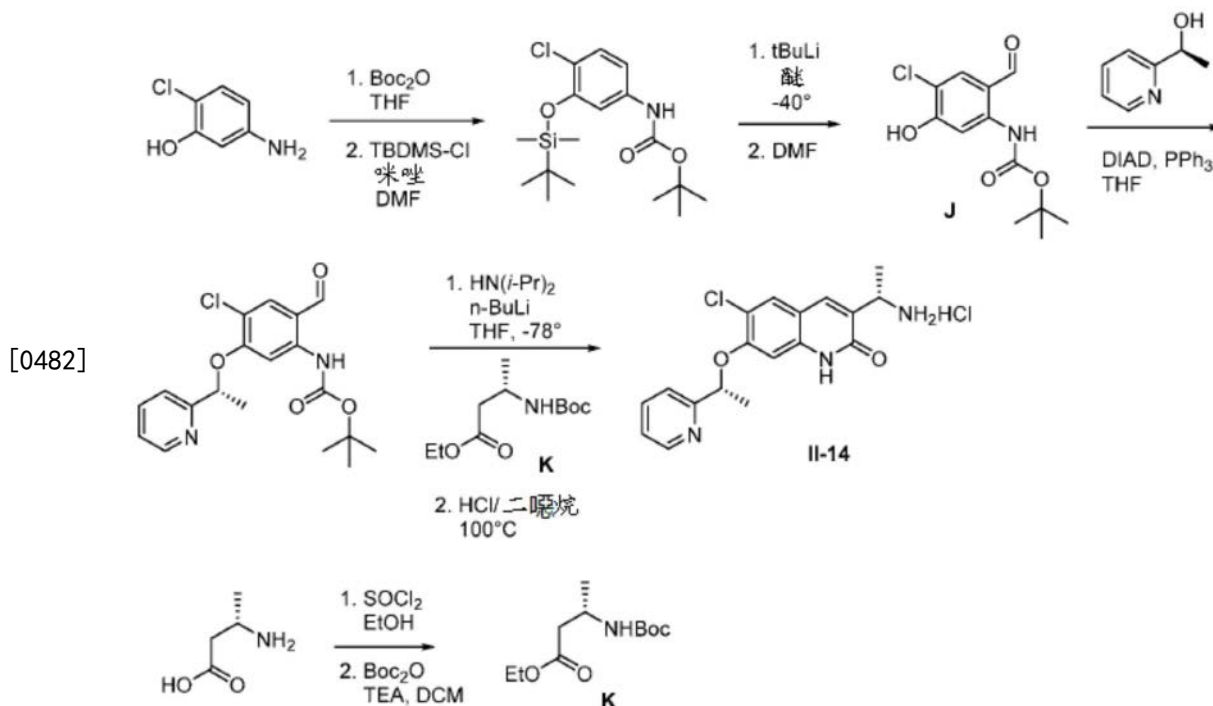
[0478] 步骤-14: (S) -3-(1-氨基乙基) -6-氯喹啉-2(1H) -酮 (II-13)。

[0479]

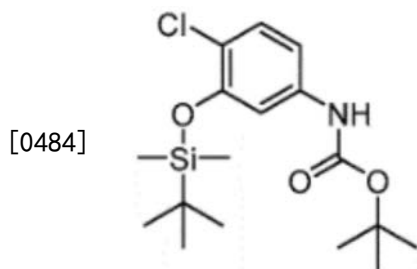


[0480] 在0℃下向于 CH_3CN (40mL) 中的化合物 (S) -N-((S)-1-(7-氯-3-甲氧基喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (350mg, 1.03mmol) 中滴加碘三甲基硅烷 (1.03g, 5.15mmol)。随后将混合物回流2小时。在将其冷却至室温之后, 将反应物用 MeOH (2mL) 猝灭。将溶剂在真空下去除, 并将残余物通过反相 C-18 色谱于 **ISCO**[®] 色谱系统上使用水 (0.1% TFA) / CH_3CN (0.1% TFA) 作为洗脱液纯化以得到呈 TFA 盐的标题化合物 (267mg, 79% 产率)。

[0481] 实施例16--中间体II-14: (3-((S)-1-氨基乙基) -6-氯-7-((R)-1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 喹啉-2(1H) -酮

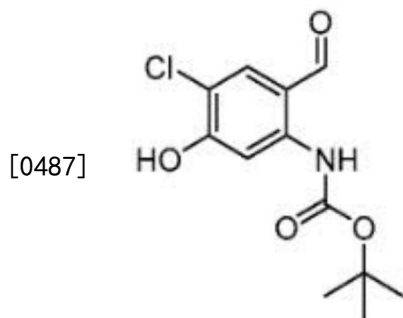


[0483] 步骤-1: (3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氯苯基)氨基甲酸叔丁酯.



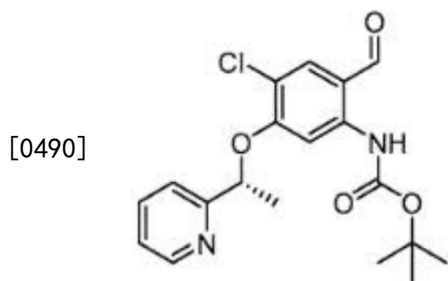
[0485] 将5-氨基-2-氯苯酚(10.00g, 69.7mmol)于THF(350mL)中的溶液用二碳酸二叔丁酯(20mL, 86mmol)处理且在回流下搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发以得到棕色油状物。随后将油状物溶解于EtOAc(300mL)中,用水、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水(各300mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)、过滤,且在减压下蒸发以得到21.01g呈棕色油状物的(4-氯-3-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(LCMS: m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。将此材料溶解于DMF(130mL)中且于冰浴上冷却。随后缓慢添加咪唑(11.74g, 172mmol)(经~10分钟)。添加TBDMS-Cl(14.98g, 99mmol)于DMF(45mL)中的溶液(经~2分钟)。将冰浴去除且在室温下将溶液搅拌过夜。一旦LCMS指示反应进行完全,就将溶液用EtOAc(1L)稀释且用水(2x 600mL)、半饱和水性 NaHCO_3 (600mL)、半饱和水性 NH_4Cl (600mL)、饱和 NaHCO_3 (600mL)及盐水(600mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)、过滤且在减压下蒸发以得到28.00g棕色固体。将样品溶解于EtOAc中,添加硅胶(33g),并将溶剂在减压下蒸发。将材料分成两批,将每一批通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统上使用330g硅胶柱用0至5%于己烷中的EtOAc洗脱且当产物洗脱时在4.5%或5%EtOAc下用等度洗脱来纯化。将产物级分收集且得到21.76g呈桃色固体的(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氯苯基)氨基甲酸叔丁酯(21.76g, 60.8mmol, 88%产率)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9.43(s, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.22(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.16(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.99(s, 9H), 0.21(s, 6H)。LCMS(方法1): m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0486] 步骤-2: (4-氯-2-甲酰基-5-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(J)。



[0488] 向烘干的三颈500mL圆底烧瓶中装入(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氯苯基)氨基甲酸叔丁酯(10g, 27.9mmol)。附接烘干的加料漏斗,且用氮气冲洗系统。通过注射器添加乙醚(113mL)。将所得黄色溶液于乙腈/干冰浴上冷却(至大约-40℃)。随后通过套管将t-BuLi(1.7M于戊烷中, 40mL, 68.0mmol)添加至加料漏斗。将t-BuLi溶液滴加至醚溶液(经~10分钟),在此期间醚溶液渐渐地变混浊且具有沉淀物。将混合物在约-40℃下搅拌2.5小时,随后通过注射器滴加DMF(11mL)(经~10分钟),在此期间固体返回至溶液中。将乙腈/干冰浴替换为冰浴,并将黄色溶液在0℃下搅拌1.75小时。随后将反应物通过滴加水(25mL)来猝灭,导致橙色沉淀物形成。将冰浴去除并将样品用水(125mL)稀释,导致沉淀物溶解。振荡混合物,并将层分离。将水层用AcOH酸化至pH~4-5。将所得沉淀物用EtOAc(200mL)萃取,用水(2x 100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,且在减压下蒸发以得到呈黄色固体的(4-氯-2-甲酰基-5-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(4.79g, 17.63mmol, 63%产率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 11.72(s, 1H), 10.50(s, 1H), 9.68(br s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88-7.91(m, 1H), 1.48(s, 9H)。LCMS(方法1): m/z 216(M-56, 失去t-Bu)。

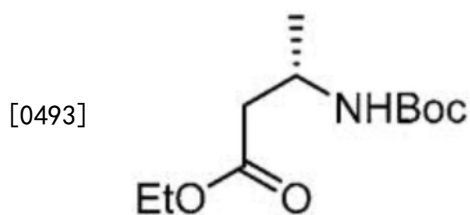
[0489] 步骤-3: (R)-(4-氯-2-甲酰基-5-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。



[0491] 在氮气气氛下将(S)-1-(吡啶-2-基)乙醇(454.3mg, 3.69mmol)、(4-氯-2-甲酰基-5-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1g, 3.68mmol)及三苯膦(1.158g, 4.42mmol)的混合物置于100mL圆底烧瓶中。通过注射器添加THF(40mL)。将所得黄色溶液于冰浴上冷却且随后滴加DIAD(0.86mL, 4.42mmol)。将冰浴去除且在室温下将溶液搅拌过夜。一旦LCMS指示反应进行完全,就添加硅胶并将溶剂在减压下蒸发。将样品通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统(使用50g硅胶柱,用0至13%于己烷中的EtOAc)上纯化以得到473.7mg白色固体。LCMS和NMR符合受酚原料污染的(R)-(4-氯-2-甲酰基-5-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(通过NMR,产物比原料为~5:1)。材料不经进一步纯化而用于下一步骤。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 10.42(s, 1H), 9.73(s, 1H), 8.54-8.60(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.82(ddd, J=7.80, 7.80, 1.80Hz, 1H), 7.44(brd, J=7.90Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 5.64

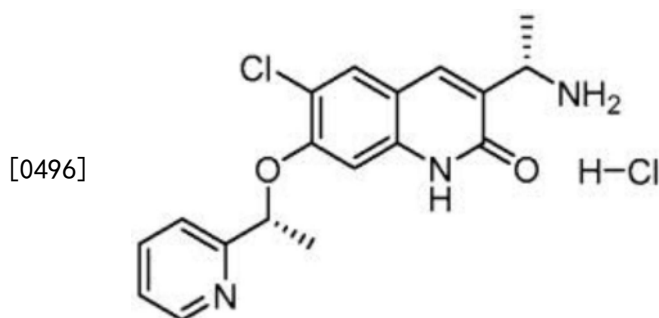
(q, J=6.35Hz, 1H), 1.67 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.46 (s, 9H)。LCMS (方法1): m/z 377 [M+H]⁺。

[0492] 步骤-4: (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸乙酯(K)。



[0494] 将(S)-3-氨基丁酸(6.25g, 60.6mmol)于EtOH(27.5mL)中的悬浮液于冰浴上冷却。随后经40分钟滴加亚硫酸氯(7.5mL, 103mmol), 在此期间氨基酸进入溶液中。使冰浴融化, 并将溶液在室温下搅拌过夜。将混合物在减压下蒸发, 并将残余物与更多EtOH(60mL)混合且在减压下再蒸发以得到油状物。将油状物溶解于DCM(55mL)中且于冰浴上冷却。在搅拌下经15分钟滴加TEA(25mL, 179mmol), 得到乳状混合物。随后添加二碳酸二叔丁酯(17mL, 73.2mmol)。使冰浴融化, 并将混合物在室温下搅拌五天。将所得混合物通过Celite® 545于布氏漏斗上过滤, 并将滤饼用DCM(50mL)洗涤。将滤液用饱和水性柠檬酸(20mL)和水(2x 100mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 且在减压下蒸发以得到呈澄清油状物的标题化合物。¹H NMR符合(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸乙酯(13.47g, 58.2mmol, 96%产率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δppm 4.95 (br s, 1H), 4.15 (q, J=7.13, 2H), 3.98-4.10 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.18, 3H), 1.22 (d, J=6.74, Hz, 3H)。

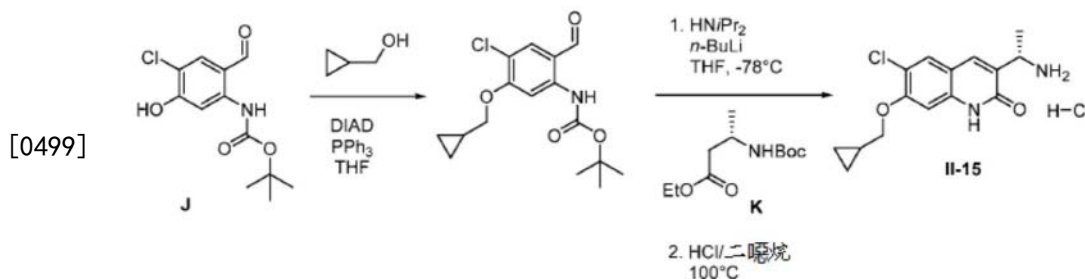
[0495] 步骤-5和6: 盐酸3-((S)-1-氨基乙基)-6-氯-7-((R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-2(1H)-酮(II-14)。



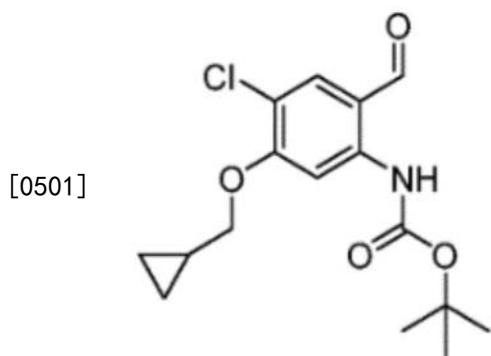
[0497] 将烘干的25mL圆底烧瓶和搅拌棒置于氮气气氛下。随后通过注射器添加THF(2.25mL)和二异丙胺(0.27mL, 1.894mmol)。使用干冰/丙酮浴(-78℃)将溶液冷却且经5分钟滴加n-BuLi(1.6M于己烷中, 1.15mL, 1.84mmol)。在搅拌10分钟之后, 滴加(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸乙酯K(115.3mg, 0.499mmol)于THF(0.5mL)中的溶液(经5分钟)。在-78℃下将溶液搅拌75分钟且随后通过注射器滴加(R)-4-氯-2-甲酰基-5-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(188.7mg, 0.501mmol)于THF(1.0mL)中的溶液。当添加醛时反应溶液变黄。将反应物在-78℃下搅拌13分钟且随后通过添加饱和NH₄Cl水溶液(2.5mL)猝灭。使混合物在EtOAc与水(各10mL)之间分配。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤、且在减压下蒸发以得到呈黄色油状物的(3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯-4-((R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯基)(羟基)甲基)丁酸乙酯的异构体的不纯混合物(344.8mg; LCMS: m/z+608 [M+H]⁺)。将粗材料(334mg)溶解于1,4-二噁烷(5mL)中, 用12M HCl水溶液(0.125mL)处理, 且在110℃下搅拌90分钟, 在此期间沉淀出红色材料。使混合物冷却

并将上清液倾析并舍弃。将庚烷($\sim 4\text{mL}$)添加至保留在圆底中的红色沉淀物中且随后在减压下蒸发以得到 161.8mg 红色固体。将材料用 $^i\text{PrOH}$ (5mL)研磨并将所得沉淀物收集于赫氏漏斗上且用 $^i\text{PrOH}$ (1mL)和乙醚($\sim 20\text{mL}$)洗涤以得到呈红色固体的盐酸3-((S)-1-氨基乙基)-6-氯-7-((R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-2(1H)-酮(104.2mg , 0.274mmol , 55% 产率),但是其不纯,不适于按原样使用。 ^1H NMR(300MHz , 甲醇- d_4): δppm 8.81-8.87(m, 1H), 8.55-8.64(m, 1H), 8.18(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.96-8.04(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.85(s, 1H), 6.99(s, 1H), 5.98(q, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 4.48(q, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 1.86(d, $J=6.45\text{Hz}$, 3H), 1.64(d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)。LCMS(方法1): m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0498] 实施例17--中间体II-15: (S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(环丙基甲氧基)喹啉-2(1H)酮



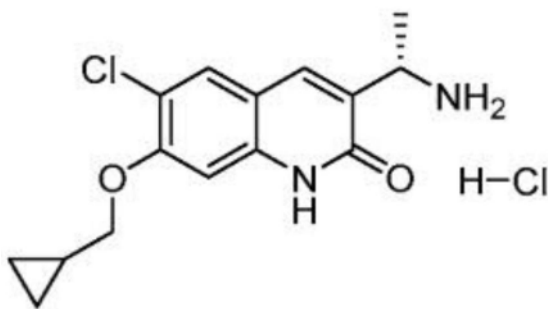
[0500] 步骤-1: (4-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯。



[0502] 在氮气气氛下将环丙基甲醇(0.145mL , 1.838mmol)、(4-氯-2-甲酰基-5-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯J(499.4mg , 1.838mmol)及三苯膦(579.4mg , 2.209mmol)的混合物置于 100mL 圆底烧瓶中且随后通过注射器添加THF(20mL)。将所得橙色溶液于冰浴上冷却且滴加DIAD(0.43mL , 2.184mmol)。将冰浴去除且在室温下将溶液搅拌48小时。一旦LCMS指示反应进行完全,就添加硅胶并将溶剂在减压下蒸发。将样品通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统上使用用0至3%于己烷中的EtOAc洗脱的25g硅胶柱纯化以得到呈微黄色固体的(4-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(410.6mg , 1.260mmol , 68.6% 产率)。 ^1H NMR(300MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δppm 10.57(s, 1H), 9.75(s, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 4.02(d, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 1.49(s, 9H), 1.23-1.31(m, 1H), 0.57-0.66(m, 2H), 0.38-0.46(m, 2H)。LCMS(方法1): m/z 270(失去 $t\text{-Bu}$)。

[0503] 步骤-2和3: 盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(环丙基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮(II-15)。

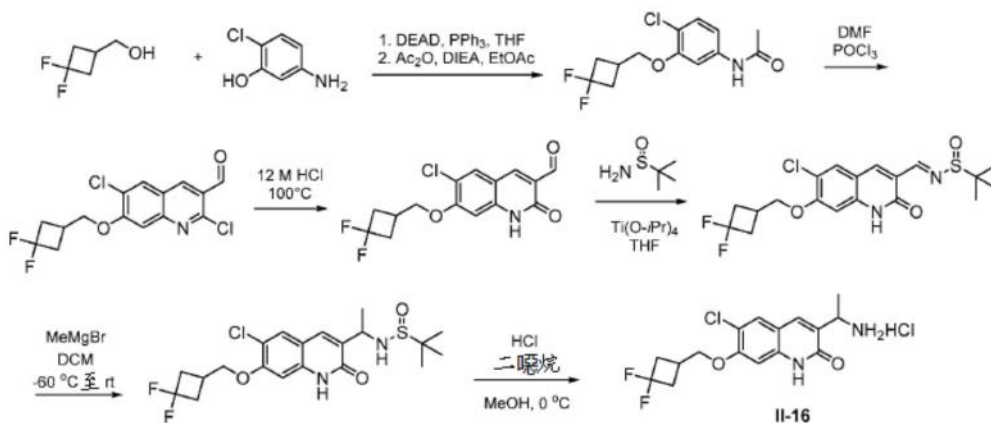
[0504]



[0505] 将烘干的25mL圆底烧瓶和搅拌棒置于氮气气氛下且通过注射器添加THF (5.6mL) 和二异丙胺 (0.53mL, 3.72mmol)。将溶液于干冰/丙酮浴 (至 -78°C) 上冷却且经5分钟时间段滴加n-BuLi (1.6M于己烷中, 2.35mL, 3.76mmol)。在搅拌15分钟之后, 滴加(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸乙酯K (286mg, 1.238mmol) 于THF (1.25mL) 中的溶液 (经5分钟)。在 -78°C 下将溶液搅拌80分钟且通过注射器滴加(4-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (403.2mg, 1.238mmol) 于THF (2.5mL) 中的溶液。当添加醛时反应溶液变黄。将反应物在 -78°C 下搅拌12分钟且随后通过添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (6mL) 猝灭。使混合物在EtOAc与水 (各25mL) 之间分配并将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤、且在减压下蒸发以得到724.5g微黄色油状物。将材料溶解于1,4-二噁烷 (12.5mL) 中, 用12M HCl (水溶液; 0.32mL) 处理, 且在 110°C 下搅拌70分钟, 在此期间溶液变稠, 具有粉色沉淀物。使样品冷却并将溶剂在减压下蒸发以得到1.13g纤维状的红色固体。将材料用i-PrOH (15mL) 研磨并将所得沉淀物收集于布氏漏斗上且用i-PrOH (20mL) 和乙醚 ($\sim 60\text{mL}$) 洗涤以得到呈纸状白色固体的盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(环丙基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮 (146.1mg, 0.444mmol, 36% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.13 (br s, 1H), 8.21 (br s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.32-4.46 (m, 1H), 3.96 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 2H), 1.51 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 0.55-0.68 (m, 2H), 0.35-0.46 (m, 2H)。LCMS (方法1): m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

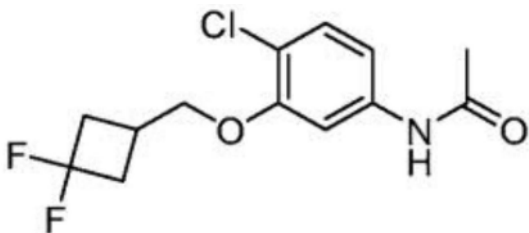
[0506] 实施例18--中间体II-16: 3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮

[0507]



[0508] 步骤-1: N-(4-氯-3-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)苯基)乙酰胺。

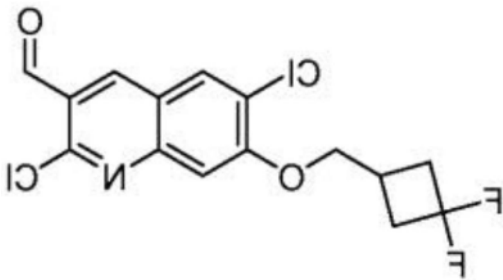
[0509]



[0510] 将5-氨基-2-氯苯酚(3g, 20.90mmol) (3,3-二氟环丁基) 甲醇(2.66g, 21.78mmol) 于THF(375mL)中的溶液置于氮气气氛下且用DEAD(3.90mL, 24.63mmol)处理。在室温下搅拌溶液48小时。一旦LCMS指示反应进程足够,就将硅胶添加至溶液中且在减压下蒸发。将材料通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统(使用340g硅胶柱,用0至100%于己烷中的EtOAc洗脱,当峰洗脱出时用等度洗脱来洗脱)上纯化以得到3.89g呈棕色液体的标题化合物。LCMS符合不纯的4-氯-3-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)苯胺(m/z 248 $[M+H]^+$)。将样品溶解于EtOAc(80mL)且用DIEA(3.00mL, 17.18mmol)和Ac₂O(1.60mL, 16.96mmol)处理。在室温下搅拌溶液过夜。随后将溶液用水和盐水(各50mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤且在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱于Biotage[®] MPLC色谱系统(使用50g硅胶柱,用0至50%于己烷中的EtOAc洗脱,当峰洗脱时用等度洗脱来洗脱)上纯化以得到3.16g呈淡棕色油状的标题化合物,使其在静置下缓慢结晶。LCMS和¹H NMR符合N-(4-氯-3-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)苯基)乙酰胺(3.16g, 10.91mmol, 52%产率)。在NMR中,一个质子受溶剂讯号掩盖。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11.91(s, 1H), 8.54-8.67(m, 1H), 7.80-7.95(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.56(d, J=7.30Hz, 1H), 7.34-7.44(m, 1H), 7.29(d, J=9.10Hz, 1H), 7.13-7.22(m, 1H), 7.03(s, 1H), 6.31(br s, 1H), 6.22(d, J=7.90Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.10-4.26(m, 2H), 3.78(s, 3H)。LCMS(方法1): m/z 290 $[M+H]^+$ 。

[0511] 步骤-2: 2,6-二氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-3-甲醛。

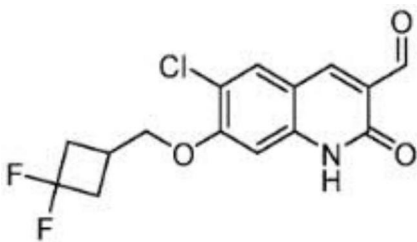
[0512]



[0513] 将管用隔片加盖且置于氮气气氛下。随后通过注射器添加DMF(2.15mL, 27.8mmol)并将所得反应混合物于冰浴上冷却。通过注射器滴加POCl₃(8.40mL, 90mmol)(10分钟),在此期间沉淀出白色材料。随后使溶液经10分钟升温至室温,并将混合物用N-(4-氯-3-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)苯基)乙酰胺(2.44g, 8.42mmol)处理。将混合物在80℃下搅拌两天。将所得稠的红色溶液移取至冰上,得到黄色沉淀物。将沉淀物收集于布氏漏斗上,用水(~500mL)洗涤,且干燥以得到2.38g呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合2,6-二氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-3-甲醛(2.38g, 6.88mmol, 82%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10.31-10.36(m, 1H), 8.88(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.65(s, 1H), 4.37(d, J=4.69Hz, 2H), 2.53-2.84(m, 5H)。LCMS(方法1): m/z 346 $[M+H]^+$ 。

[0514] 步骤-3: 6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛。

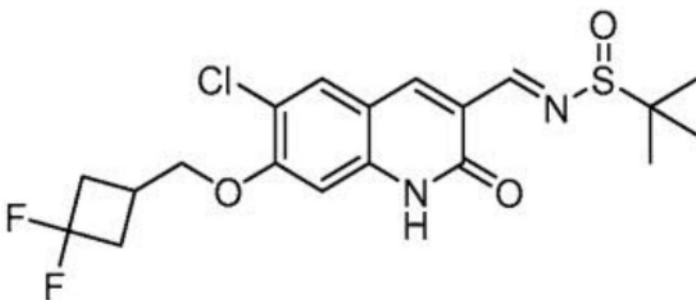
[0515]



[0516] 将2,6-二氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-3-甲醛(2.66g,7.68mmol)于浓HCl(75mL)中的溶液在100℃下搅拌一天,在此期间于烧瓶的表面上形成红色外壳。将混合物用水(800mL)稀释,导致红色沉淀物形成。使混合物在室温下静置4天。随后将沉淀物收集于布氏漏斗上,用水(1L)洗涤,且在真空下在50℃下干燥以得到2.16g呈红色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛(2.16g,6.59mmol,86%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δppm 12.21(s,1H),10.16-10.18(m,1H),8.43(s,1H),8.09(s,1H),6.94(s,1H),4.20(d,J=4.10Hz,2H),2.54-2.80(m,5H)。LCMS(方法1):m/z+328[M+H]⁺。

[0517] 步骤-4: (E)-N-((6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

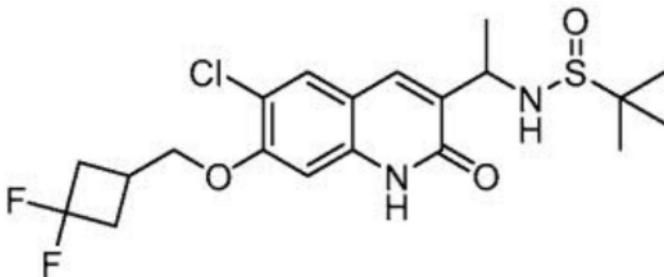
[0518]



[0519] 在氮气气氛下将6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛(499.6mg,1.525mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(222.1mg,1.832mmol)的混合物置于25mL圆底烧瓶中。通过注射器添加THF(3.0mL)和异丙氧化钛(IV)(Ti(OⁱPr)₄)(0.90mL,3.07mmol),且在室温下将悬浮液搅拌过夜。一旦LCMS指示反应接近完全,就将反应物通过添加饱和NH₄Cl水溶液(2mL)猝灭。随后将材料用EtOAc(100mL)研磨,并将所得沉淀物通过Celite®过滤。将滤饼用EtOAc(50mL)洗涤,于EtOAc中超声处理15分钟且使用布氏漏斗过滤。将滤液合并且用盐水(100mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤、且在减压下蒸发以得到413mg呈黄色固体的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合(E)-N-((6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(413mg,0.958mmol,62.9%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δppm 12.21(s,1H),8.74(s,1H),8.59(s,1H),8.09(s,1H),6.95(s,1H),4.19(d,J=4.40Hz,2H),2.55-2.79(m,5H),1.19(s,9H)。LCMS(方法1):m/z 431[M+H]⁺。

[0520] 步骤-5:N-(1-(6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

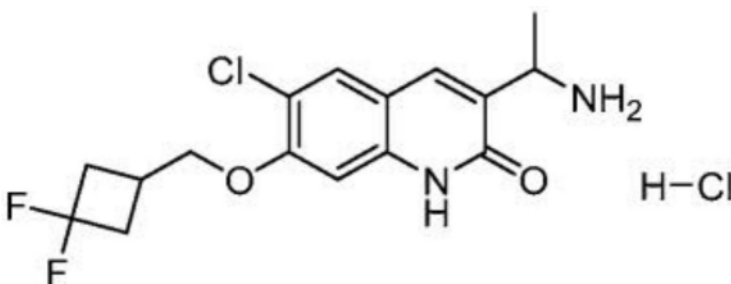
[0521]



[0522] 在氮气气氛下将(E)-N-((6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(411.3mg,0.955mmol)置于100mL圆底烧瓶中。添加DCM(7.6mL),并将悬浮液于干冰/氯仿浴上冷却(至大约-60℃)。滴加甲基溴化镁(MeMgBr,3M于醚中)(0.95mL,2.85mmol)。随后使冷水浴升温至室温过夜,得到橙色溶液。一旦LCMS指示反应进行完全,就将溶液于冰浴上冷却且用水(5mL)逐滴处理,导致沉淀。将混合物用EtOAc(100mL)稀释且用水(100mL)洗涤。将硅胶添加至有机层并将溶剂在减压下蒸发。将材料通过柱色谱于Biotage[®]MPLC色谱系统(用0至5%于DCM中的MeOH洗脱,在3.2% MeOH下用等度洗脱来洗脱)上纯化以得到345.5mg呈棕色脆性泡沫的标题化合物。LCMS和¹H NMR符合N-(1-(6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(345.5mg,0.773mmol,81%产率)。NMR显示~1:1非对映异构体的混合物。LCMS(方法1):m/z 447[M+H]⁺。

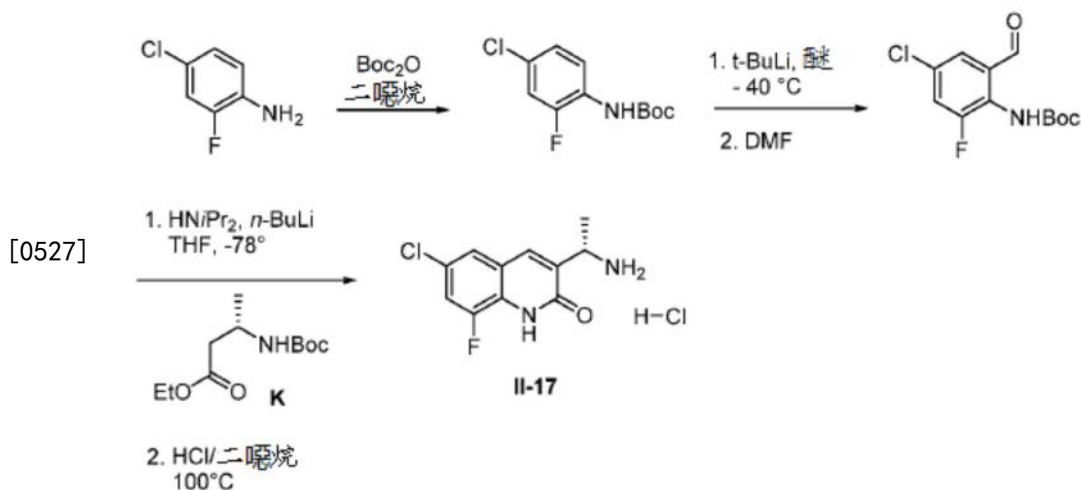
[0523] 步骤-6:盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮(II-16)。

[0524]

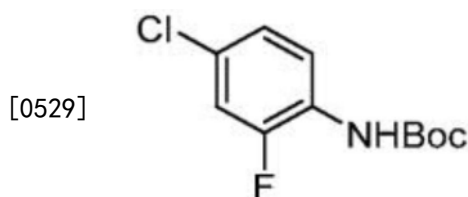


[0525] 将N-(1-(6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(342.7mg,0.767mmol)于MeOH(7.0mL)中的溶液于冰浴上冷却且用4M于1,4-二噁烷(4mL)中的HCl逐滴处理。随后搅拌溶液25分钟。在室温下在减压下蒸发溶剂。将残余物用20mL乙醚研磨并将所得沉淀物收集于赫氏漏斗上且用更多乙醚洗涤以得到271.4mg粉色固体。LCMS和¹H NMR符合盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮(271.4mg,0.716mmol,93%产率)。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄):δ ppm 7.95(s,1H),7.79(s,1H),6.96(s,1H),4.48-4.55(m,1H),4.20(d,J=4.10Hz,2H),2.56-2.79(m,5H),1.68(d,J=7.04Hz,3H)。LCMS(方法1):m/z 343[M+H]⁺。

[0526] 实施例19--中间体II-17:(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-8-氟喹啉-2(1H)-酮

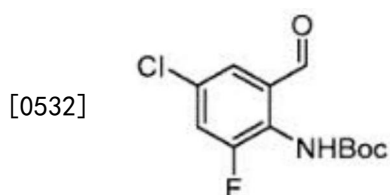


[0528] 步骤-1: (4-氯-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯.



[0530] 将4-氯-2-氟苯胺 (2g, 13.74mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (6.4mL, 27.6mmol) 于1,4-二噁烷 (50mL) 中的溶液在回流下搅拌2天。随后将溶剂蒸发。将所得油状物用MeOH、水及氢氧化铵水溶液 (各10mL) 稀释且剧烈搅拌45分钟。将有机下层分离。将有机材料用EtOAc (50mL) 稀释, 且用水 (50mL)、3.6% HCl水溶液 (2x 50mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 洗涤, 且再用水 (2x 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤、且在减压下蒸发以得到呈微红色液体的 (4-氯-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯 (3.0011g, 12.22mmol, 89%产率), 使其在静置下凝固。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9.12 (s, 1H), 7.63 (t, $J=8.65\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=10.85$, 2.35Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。LCMS (方法1): m/z 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

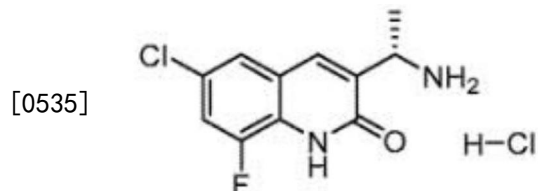
[0531] 步骤-2: (4-氯-2-氟-6-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯.



[0533] 将烘干的三颈500mL圆底烧瓶装备烘干的加料漏斗且置于氮气气氛下。通过注射器添加 (4-氯-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯 (5.44g, 22.14mmol) 和乙醚 (91mL)。将澄清溶液于乙腈/干冰浴上冷却 (至大约 -40°C)。通过套管将叔丁基锂 (1.7M于戊烷中, 33mL, 22.14mmol) 添加至加料漏斗中。将t-BuLi溶液滴加至醚溶液 (经~10分钟), 在此期间醚溶液开始变为橙色。将溶液在约 -40°C 下搅拌2小时, 在此期间其逐渐变成更深的橙色。滴加DMF (8.7mL, 112mmol) (经~10分钟), 导致黄色固体沉淀。将MeCN/干冰浴替换为冰浴, 且再将混合物搅拌2小时。随后将反应物通过滴加水 (20mL) 来猝灭, 得到棕色混合物并将冰浴去除。将混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (2x 100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 且在减压下蒸发以得到5.45g油状黑色固体。将材料用己烷 (50mL) 研磨, 收集于布氏漏斗上且用更多己

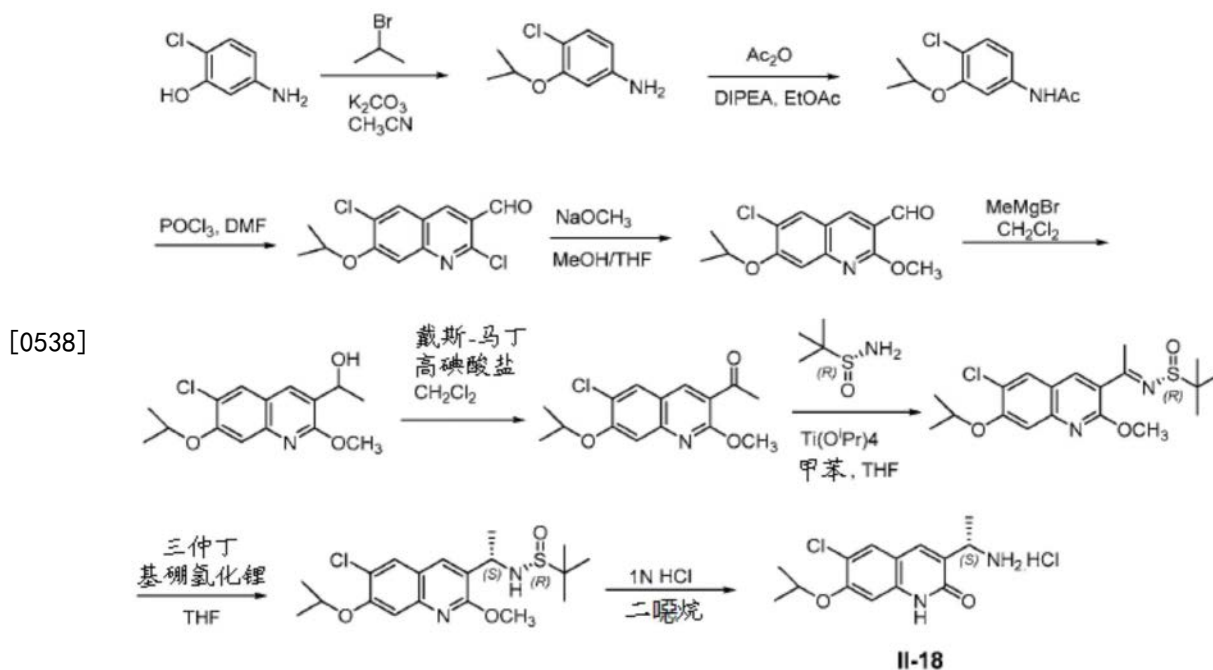
烷洗涤以得到2.73g呈黄色粉末的(4-氯-2-氟-6-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯。将滤液在减压下蒸发,将残余物于己烷(~15mL)中研磨,并将所得黄色固体收集于赫氏漏斗上以得到第二批标题化合物(0.66g)。回收总计3.39g(12.4mmol,56%产率)(4-氯-2-氟-6-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δppm 9.93(d,J=0.88Hz,1H),9.47(s,1H),7.81-7.90(m,1H),7.55-7.61(m,1H),1.44(s,9H)。LCMS(方法1):m/z 296[M+Na]。

[0534] 步骤-3和4:盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-8-氟喹啉-2(1H)-酮(II-17)。

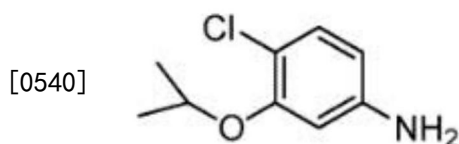


[0536] 将烘干的200mL圆底烧瓶和搅拌棒置于氮气气氛下。通过注射器添加THF(17mL)和二异丙胺(1.59mL,11.16mmol)。将所得溶液于干冰/丙酮浴上冷却(至大约-78℃)且随后经5分钟时间段滴加正丁基锂(1.6M于己烷中,7.1mL,11.36mmol)。在搅拌15分钟之后,经5分钟滴加于THF(3.75mL)中的(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸乙酯K(860.7mg,3.72mmol)。在-78℃下将溶液搅拌80分钟,且随后通过注射器滴加(4-氯-2-氟-6-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1016.4mg,3.71mmol)于THF(7.5mL)中的溶液。将反应物在-78℃下再搅拌22分钟且随后通过添加饱和NH₄Cl水溶液(17mL)猝灭。使混合物在EtOAc与水(各100mL)之间分配。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤、且在减压下蒸发以得到1.88g呈橙色胶状物的标题化合物。将材料溶解于1,4-二噁烷(38mL)中,用12M水性HCl(0.96mL)处理,且在110℃下搅拌50分钟。随后使样品冷却。将溶剂在减压下蒸发以得到1.24g红色固体。将材料用IPA(25mL)研磨,收集于赫氏漏斗上且依次用IPA(5mL)和乙醚(~20mL)洗涤以得到呈红色固体的盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-8-氟喹啉-2(1H)-酮(370.4mg,1.337mmol,36%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δppm 12.41(s,1H),8.33(br s,3H),8.10(s,1H),7.67-7.76(m,2H),4.38-4.53(m,1H),1.52(d,J=7.04Hz,3H)。LCMS(方法1):m/z 241[M+H]⁺。

[0537] 实施例20--中间体II-18:(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-异丙氧基喹啉-2(1H)-酮

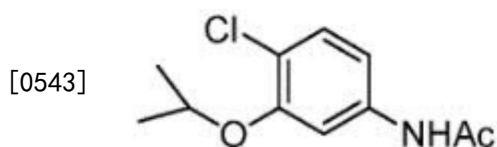


[0539] 步骤-1: 4-氯-3-异丙氧基苯胺



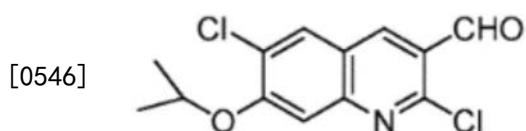
[0541] 将5-氨基-2-氯苯酚 (20g, 139mmol) 和2-溴丙烷 (26mL, 278mmol) 及 K_2CO_3 (38.4g, 278mmol) 于 CH_3CN (300mL) 中的混合物回流24h。将反应混合物冷却至室温, 过滤并将固体用乙酸乙酯 (150mL) 洗涤。将滤液浓缩并将残余物通过ISCO (SiO_2 :Hex/EtOAc 0至40%) 纯化以得到标题化合物4-氯-3-异丙氧基苯胺 (22.6g, 87%)。

[0542] 步骤2: N-(4-氯-3-异丙氧基苯基) 乙酰胺



[0544] 向4-氯-3-异丙氧基苯胺 (22.5g, 121mmol) 于 CH_2Cl_2 (200mL) 中的混合物中添加DIPEA (42mL, 242mmol) 接着添加乙酸酐 (17mL, 181mmol)。在室温下搅拌所得混合物3h。在反应完全之后, 添加水 (100mL) 并搅拌10分钟。将有机层分离, 用1N HCl (溶液, 200mL)、盐水 (150mL) 洗涤且经无水 Na_2SO_4 干燥。将溶液纯化且浓缩。将粗残余物自 CH_2Cl_2 /己烷重结晶以得到所需化合物N-(4-氯-3-异丙氧基苯基) 乙酰胺 (19.6g, 71%)。

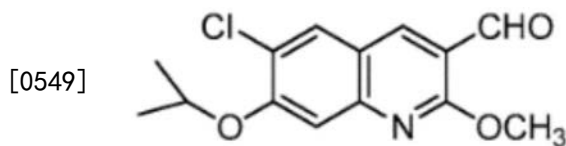
[0545] 步骤-3: 2,6-二氯-7-异丙氧基喹啉-3-甲醛



[0547] 将DMF (15mL, 193.6mmol) 添加至350mL密封管中且冷却至0℃。在40-50min期间向此溶液中滴加氧氯化磷 (60.1mL, 645.6mmol)。使所得混合物升至室温, 接着分批添加N-(4-氯-3-异丙氧基苯基) 乙酰胺 (14.7g, 64.5mmol) 且在80℃下加热过夜。将混合物冷却至室温

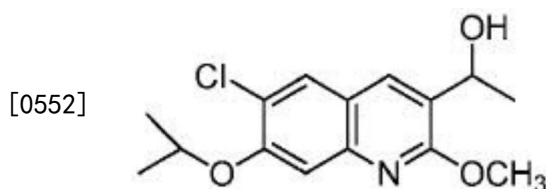
且小心地倾倒至碎冰上。将黄色沉淀物过滤、用水洗涤且经 P_2O_5 干燥过夜以得到呈黄色固体的2,6-二氯-7-异丙氧基喹啉-3-甲醛(17.5g, 95%)。

[0548] 步骤-4: 6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-甲醛



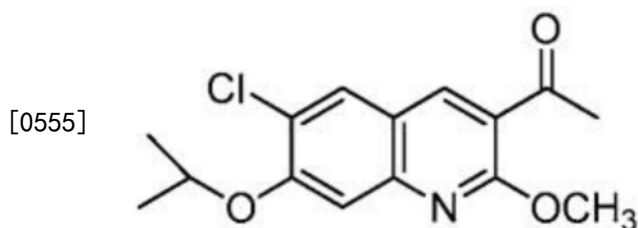
[0550] 在室温下向于MeOH:THF (1:1, 100mL) 的共溶剂中的2,6-二氯-7-异丙氧基喹啉-3-甲醛(5.8g, 20.4mmol)中分批添加NaOMe(2.2g, 40.8mmol)。将反应混合物回流3h。在冷却至室温之后,将反应物用 NH_4Cl 水溶液(20mL)猝灭。将混合物用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过快速色谱用己烷/EA(3:1)纯化以得到呈黄色固体的6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-甲醛(5.07g, 89%)。

[0551] 步骤-5: 1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙醇



[0553] 在 $-78^\circ C$ 下向于THF(100mL)中的6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-甲醛(5.07g, 18.17mmol)滴加MeMgCl于THF(3M, 9.1mL, 27.2mmol)中的溶液。在室温(rt)下将反应物搅拌3h且随后用 NH_4Cl 水溶液(50mL)猝灭。将有机层分离并将水层用EtOAc(25mL X 3)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EA(3:1)纯化以得到化合物1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙醇(4.06g, 76%)。

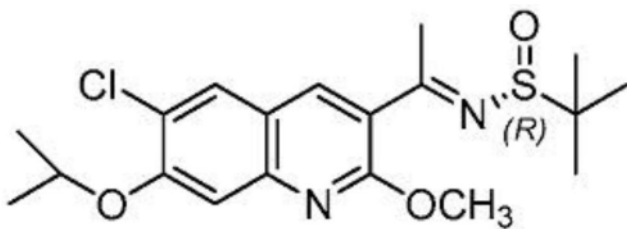
[0554] 步骤-6: 1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙酮



[0556] 在室温下向于 CH_2Cl_2 (50mL)中的1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙醇(4.06g, 13.8mmol)中分批添加DMP(7.0g, 16.5mmol)。在室温下将反应物搅拌2h,且随后用 $NaHCO_3$ 和 $Na_2S_2O_3$ 的水溶液猝灭。在搅拌15min之后,两层变得澄清。将有机层分离并将水层用 CH_2Cl_2 (30mL X 2)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EA(4:1)纯化以得到呈白色固体的1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙酮(3.67g, 72%)。

[0557] 步骤-7: (R,E)-N-(1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

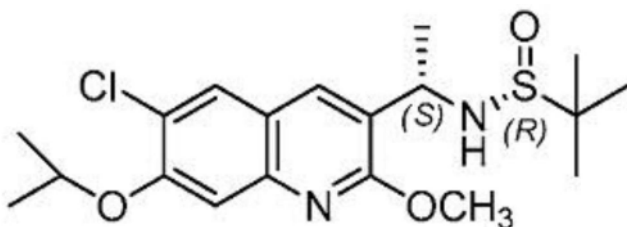
[0558]



[0559] 在室温下向于THF/甲苯 (20mL:400mL) 中的1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙酮 (3.67g, 12.5mmol) 中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.03g, 25mmol) 和Ti(OⁱPr)₄ (11mL, 37.5mmol)。将反应物用迪恩-斯达克装置回流。在将反应物回流4h并将150mL 溶剂去除之后,将反应物冷却至室温。将溶剂在真空下去除,并将50mL EtOAc添加至残余物,接着添加20mL饱和NaHCO₃水溶液。在搅拌10min之后,使固体通过硅藻土垫去除。将滤液用EtOAc (200mL X2) 萃取、干燥 (Na₂SO₄)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EA (1:1) 纯化以得到标题化合物 (4.32g, 87%)。

[0560] 步骤-8: (R)-N-((S)-1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

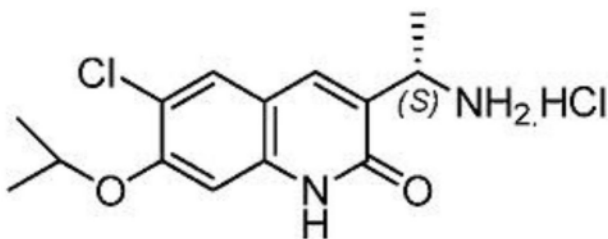
[0561]



[0562] 在-78℃下向于THF (100mL) 中的(R,E)-N-(1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.32g, 10.9mmol) 中滴加1M于THF中的三仲丁基硼氢化锂 (14.2mL, 14.2mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h。将反应物用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 猝灭且随后用EtOAc (20mL X 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄)、浓缩且通过硅胶色谱用己烷/EA (1:1) 纯化以得到所需化合物 (3.58g, 82%)。

[0563] 步骤-9: 盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-异丙氧基喹啉-2(1H)-酮盐 (II-18)。

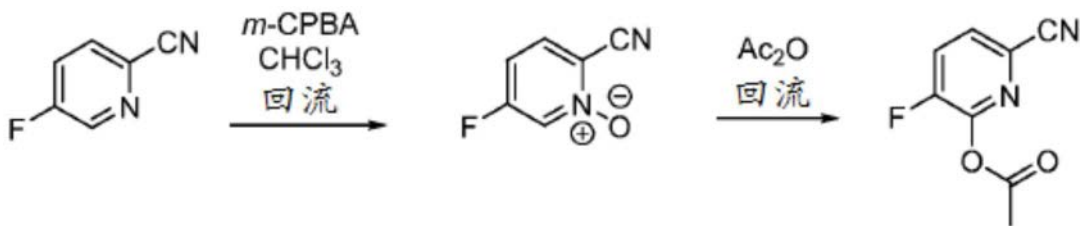
[0564]



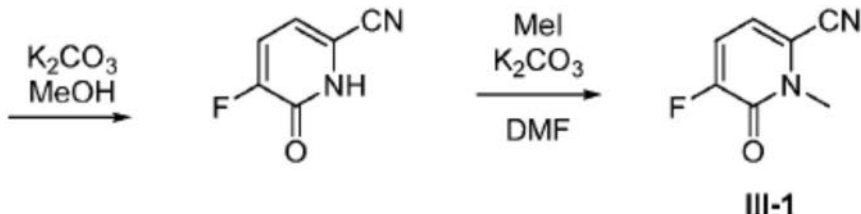
[0565] 在室温下向于二噁烷 (50mL) 中的(R)-N-((S)-1-(6-氯-7-异丙氧基-2-甲氧基喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.58g, 8.99mmol) 中添加2N HCl (50mL)。将反应物回流3h。将溶剂在真空下去除并将残余物在真空下干燥以得到粗II-18, 将其通过研磨 (CH₂Cl₂/MeOH/己烷) 进一步纯化以得到呈白色固体的纯化化合物II-18 (2.44g, 86%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.10 (s, 1H), 8.29 (br, s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.87Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.03Hz, 6H)。

[0566] LCMS (方法3, APCI): RT=8.06min, m/z=281.1 [M+H]⁺。

[0567] 实施例21--中间体III-1: 5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈



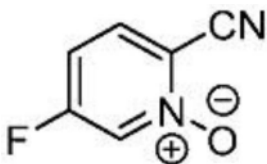
[0568]



III-1

[0569] 步骤-1:2-氰基-5-氟吡啶1-氧化物.

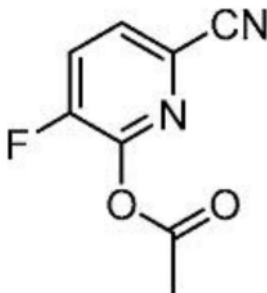
[0570]



[0571] 通过加料漏斗将于 CHCl_3 (60mL) 中的5-氟甲基皮考啉腈 (7.27g, 59.5mmol) 滴加至 $m\text{-CPBA}$ (<77%, 22.00g, 98mmol) 于 CHCl_3 (160mL) 中的溶液中。将溶液在回流下搅拌4天, 此时LCMS显示~85%转化。使样品冷却, 随后添加亚硫酸钠 (12.4g, 98mmol) 并将样品在室温下搅拌三小时, 在此期间溶液变稠, 具有白色沉淀物。将样品用DCM (300mL) 稀释且于布氏漏斗上过滤, 并将滤饼用DCM (~400mL) 洗涤。白色材料沉淀于滤液中。将滤液混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (400mL) 洗涤, 在此期间固体进入溶液中。将有机层用水 (300mL) 洗涤, 随后干燥 (MgSO_4) 且过滤。添加硅胶, 并将混合物在减压下蒸发。将材料通过具有0至100% 于己烷中的 EtOAc 的Biotage MPLC (340g硅胶柱) 进行色谱, 当峰出现时进行等度洗脱, 以得到呈白色固体的2-氰基-5-氟吡啶1-氧化物 (4.28g, 31.0mmol, 52%产率)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.85-8.93 (m, 1H), 8.23 (dd, $J=9.09, 6.74\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.64 (m, 1H)。LCMS (方法1): Rt 0.57min., m/z 138.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0572] 步骤2:乙酸6-氰基-3-氟吡啶-2-基酯

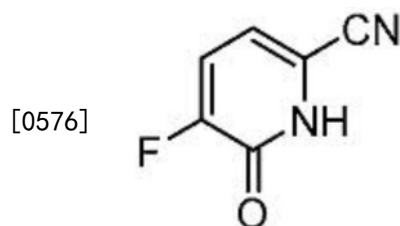
[0573]



[0574] 将2-氰基-5-氟吡啶1-氧化物 (4.28g, 31.0mmol) 于乙酸酐 (40ml, 424mmol) 中的溶液在回流 (150°C 浴) 下加热三天, 在此期间澄清溶液变成深色。将样品在减压下浓缩。将残余物溶解于 MeOH (30mL) 中并搅拌1小时。添加硅胶, 并将溶剂在减压下蒸发。将材料通过具有0至23% 于己烷中的 EtOAc 的Biotage MPLC (100g硅胶柱) 进行色谱以得到呈澄清液体的乙酸6-氰基-3-氟吡啶-2-基酯 (3.32g, 18.43mmol, 60%产率), 将其在冷却下固化。 ^1H NMR

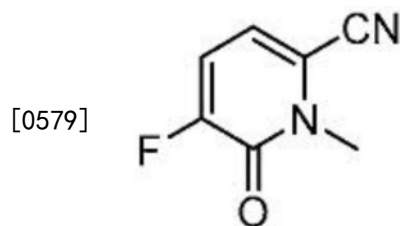
(300MHz, 氯仿-d) : δ ppm 7.65-7.75 (m, 2H) , 2.42 (s, 3H) 。LCMS (方法1) : Rt 1.54min. , m/z 138.8 (失去乙酸酯) 。

[0575] 步骤3: 5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈。



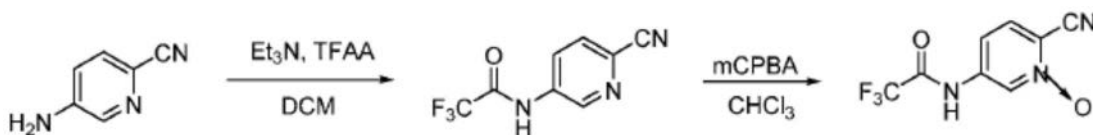
[0577] 将乙酸6-氰基-3-氟吡啶-2-基酯 (3.32g, 18.43mmol) 于 MeOH (40ml) 中的溶液用碳酸钾 (5.10g, 36.9mmol) 处理且在室温下搅拌四小时。在2小时时LCMS显示反应进行完全。将溶剂在减压下蒸发。将残余物溶解于水 (100mL) 中且用1M HCl 酸化至 pH $\leq$ 1。将溶液用 EtOAc (3x100 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) , 过滤, 且在减压下蒸发以得到呈白色固体的 5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (2.34g, 16.94mmol, 92% 产率) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 12.92 (br s, 1H) , 7.73 (br s, 1H) , 7.43 (br s, 1H) 。LCMS (方法1) : Rt 0.70min. , m/z 138.9 [M+H]⁺ 。

[0578] 步骤4: 5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (III-1)

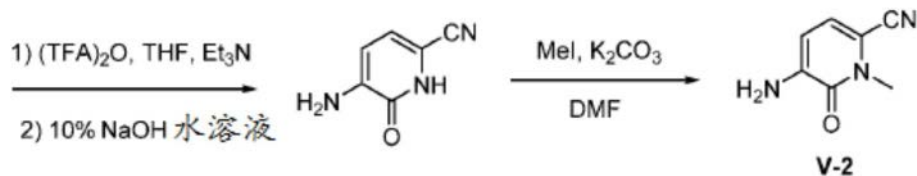


[0580] 将于200mL圆底烧瓶中的 5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (2.31g, 16.73mmol) 和碳酸钾 (4.86g, 35.2mmol) 的混合物用 DMF (46ml) 处理并搅拌15分钟。添加 MeI (1.2ml, 19.19mmol) 并将混合物在室温下搅拌45分钟。将溶剂在减压下蒸发。将残余物与水 (150mL) 混合且用 DCM (2x150 mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄) , 过滤, 用硅胶处理, 且在减压下蒸发, 随后在60°C下在高真空下进一步蒸发。将材料通过具有0至35% 于己烷中的 EtOAc 的 Biotage MPLC 进行色谱, 当峰出现时在16% EtOAc 和35% EtOAc 下进行等度洗脱。在16% EtOAc 的情况下出现的峰为O-甲基化材料并将其舍弃。在35% EtOAc 的情况下出现的峰得到呈固体的标题化合物 III-1 (1.70g, 11.17mmol, 67% 产率) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 7.53 (dd, J=9.38, 7.62Hz, 1H) , 7.18 (dd, J=7.77, 4.84Hz, 1H) , 3.60 (s, 3H) 。LCMS (方法1) : Rt 0.94min. , m/z 152.9 [M+H]⁺ 。

[0581] 实施例22--中间体V-2: 5-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈



[0582]



[0583] 步骤-1:N-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺.

[0584] 将5-氨基皮考啉腈(5.50g,46mmol,1当量)于300mL DCM中的溶液冷却至0℃,且随后用TEA(20mL,144mmol,3.1当量)处理,接着滴加三氟乙酸酐(20mL,144mmol,3.1当量)。在室温下搅拌过夜之后,将反应混合物倾倒至冰上,且用DCM萃取。通过穿过硅胶塞(己烷/EtOAc,75/25)纯化得到呈白色固体的N-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(7.24g,73%)。TLC:己烷/EtOAc,8/2。

[0585] 步骤-2:N-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺-N-氧化物。

[0586] 将N-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(7.24g,33.7mmol,1当量)于270mL CHCl₃中的溶液于冰浴中冷却,随后用mCPBA(7.68g,39mmol,1.15当量)于65mL CHCl₃中的溶液逐滴处理。将反应混合物回流24小时且随后倾倒至H₂O中。在用10%水性NaHSO₃和NaHCO₃搅拌之后,将固体收集且用H₂O,随后用CHCl₃冲洗。这样得到1.86g(24%)呈白色固体的标题化合物。将未反应的N-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(4.70g,65%)通过萃取滤液回收,且通过色谱于硅胶(己烷/EtOAc,75/25)上纯化。

[0587] 步骤-3:5-氨基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈。

[0588] 将N-(6-氰基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺-N-氧化物(0.81g,3.5mmol,1当量)于10.5mL THF中的悬浮液用TEA(0.75mL,5.3mmol,1.5当量)处理,接着滴加三氟乙酸酐(1.74mL,12.5mmol,3.5当量)。在室温下搅拌过夜之后,添加碎冰片和12mL 10% NaOH。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物用HOAc酸化至pH~4,且收集沉淀的固体,得到呈米色固体的0.31g 5-氨基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(64%)。TLC:DCM/MeOH,97/3。

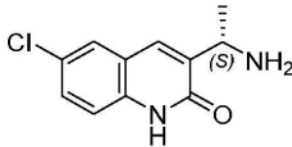
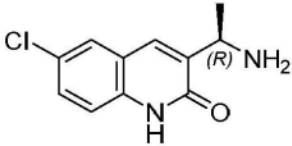
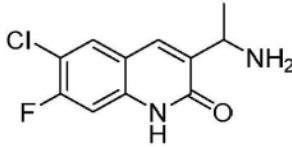
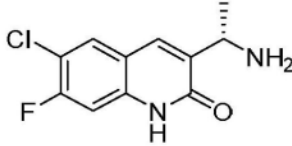
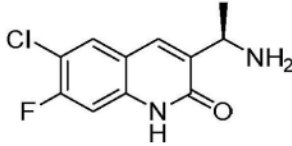
[0589] 步骤-4:5-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(V-2)。

[0590] 将5-氨基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(500mg,3.7mmol,1当量)于18mL DMF中的溶液用无水K₂CO₃(1.0g,7.26mmol,2当量)和CH₃I(0.175mL,4.0mmol,1.1当量)处理且在室温下搅拌1.5h。向反应混合物中添加水,接着用EtOAc(2x)萃取,将萃取物干燥(Na₂SO₄)且蒸发以得到棕褐色固体。通过NMR的粗产物的分析指示所需产物对比O-甲基化异构体的比为~8/2。用Et₂O研磨固体得到160mg所需产物(29%)。通过C18 ISCO制备型色谱纯化Et₂O洗液得到额外的82mg呈TFA盐的标题化合物V-1(15%)。

[0591] TLC:己烷/EtOAc,1/1。¹H-NMR(300MHz,d6DMSO)δ:6.94(d,J=7.68),6.42(宽s,2H),6.33(d,J=7.68),3.55(s,3H)。LC/MS(方法3):Rt 3.0min.,m/z 150[M+H]⁺。

[0592] 表1:表1中所列举的中间体使用上文所述的方法制备或获自商业来源。

[0593]

中间体 编号	化学名称	结构
II-1	(<i>S</i>)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮	
II-2	(<i>R</i>)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮	
II-3	3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮	
II-4	(<i>S</i>)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮	
II-5	(<i>R</i>)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮	

[0594]

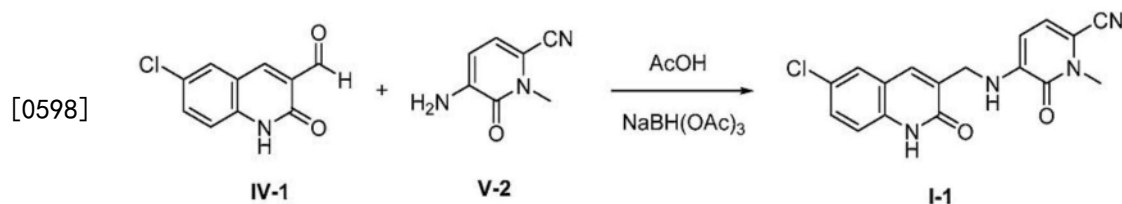
II-6	3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	
II-7	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	
II-8	(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	
II-9	3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	
II-10	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(吡啶-2-基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	
II-11	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-1,8-萘啉-2(1H)-酮	
II-12	(R)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	
II-13	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	
II-14	3-((S)-1-氨基乙基)-6-氯-7-((R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-2(1H)-酮	
II-15	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(环丙基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	

[0595]

II-16	3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	
II-17	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-8-氟喹啉-2(1H)-酮	
II-18	(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-异丙氧基喹啉-2(1H)-酮	
III-1	5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈	
III-2	3-氟-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	
IV-1	6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛	
IV-2	6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛	
IV-3	6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲醛	
V-1	3-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	
V-2	5-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈	

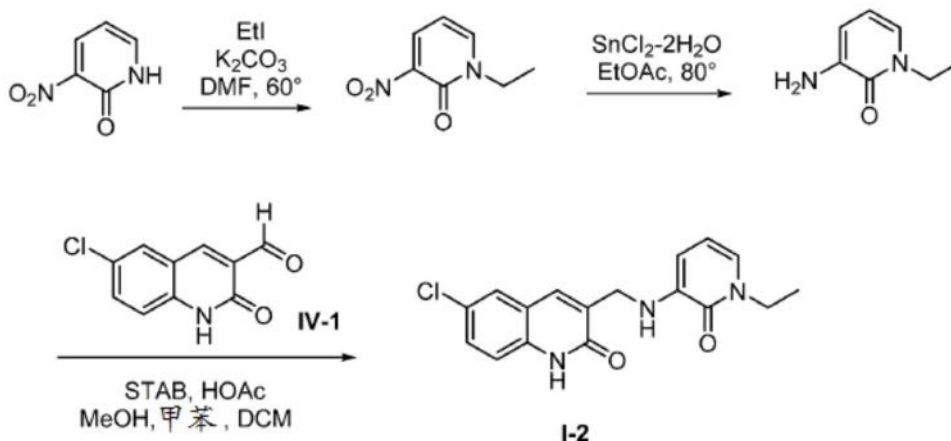
[0596] 备注:所有胺为盐酸盐,除了II-5a为TFA盐

[0597] 实施例23-5-(((6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-1)

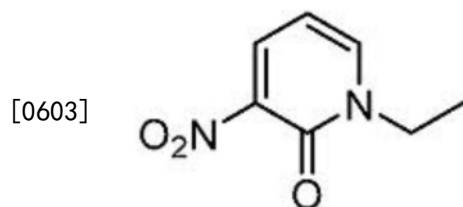


[0599] 向100mL圆底烧瓶中添加于DCM(10mL)中的6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛IV-1(69.6mg,0.335mmol)、5-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈V-2(50mg,0.335mmol)及乙酸(0.096mL,1.676mmol)。最终装入三乙氧基硼氢化钠(107mg,0.503mmol)且在室温下在N₂流下剧烈搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(60mL)稀释,随后用饱和NaHCO₃、水(x2)及盐水洗涤。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩以得到粗物质,将其通过反相制备型HPLC于Gilson上纯化以得到产物与未知副产物的混合物(~32mg,28%产率,81% HPLC纯度)。使混合物经受第二次HPLC纯化以得到纯的所需产物(4mg,3.5%产率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 7.97(s,1H),7.56(br s,1H),7.45(br d,J=11.43Hz,2H),7.36(br d,J=8.79Hz,1H),7.12-7.20(m,1H),6.66-6.78(m,1H),6.00(br d,J=7.92Hz,1H),3.68(s,2H),3.31(br s,3H)。LCMS(方法1):Rt 2.37min,m/z 340.97[M+H]⁺。

[0600] 实施例24-6-氯-3-((1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基氨基)甲基)喹啉-2(1H)-酮(I-2)



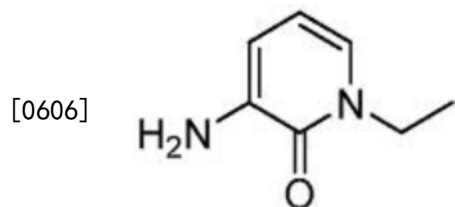
[0602] 步骤1:1-乙基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮。



[0604] 将3-硝基吡啶-2(1H)-酮(1.00g,7.14mmol)和K₂CO₃(3.00g,21.71mmol)于DMF(30mL)中的混合物用乙基碘(0.60mL,7.42mmol)处理且在50°C下搅拌过夜。LCMS指示产物与原料的4:1混合物。添加更多乙基碘(0.25mL)并将反应物在60°C下搅拌五小时。将黄色混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(3x100 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤、且在减压下蒸发以得到1.08g黄色固体。将材料溶解于几毫升DCM中且通过Biotage

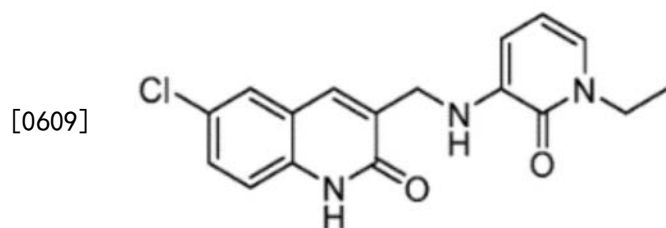
MPLC (25g 硅胶柱, 0至10% 于DCM中的MeOH, 在3% MeOH下等度洗脱) 进行色谱以得到呈黄色固体的1-乙基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (898.9mg, 5.35mmol, 74.9% 产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δppm 8.38 (dd, J=7.92, 2.05Hz, 1H), 8.24 (dd, J=6.60, 2.20Hz, 1H), 6.44 (dd, J=7.62, 6.45Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.04Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.18Hz, 3H)。LCMS (方法1): Rt 0.96min., m/z 169.0 [M+H]⁺。

[0605] 步骤2: 3-氨基-1-乙基吡啶-2(1H)-酮



[0607] 于200mL圆底烧瓶中将1-乙基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮 (891.2mg, 5.30mmol) 和二水合氯化锡(II) (5.03g, 22.29mmol) 于EtOAc (30mL) 中的溶液在80℃下搅拌两小时; 在1.5小时LCMS显示反应已干净地进行完全。使溶液冷却且用EtOAc (50mL) 稀释, 随后以小部分的形式添加NaHCO₃ (8g) 并将混合物搅拌20分钟, 在此时几乎没有出现起泡且混合物仍为强酸性 (pH~1)。在充分的搅拌的情况下分批添加水 (50mL), 在沉淀物形成时首先磁性搅拌且随后手动搅拌, 得到pH~8的深蓝色混合物。将混合物于布氏漏斗上过滤并将滤饼用数份EtOAc (总计~100mL) 洗涤。将滤液层分离。将水相用EtOAc (3x50mL) 萃取, 并将所有有机物合并且干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 且在减压下蒸发。将所得微蓝色固体 (0.64g) 溶解于几毫升DCM中且通过Biotage MPLC (25g snap柱, 0至9% 于DCM中的MeOH, 在3.8% MeOH下等度洗脱) 进行色谱。将因此获得的蓝色固体溶解于DCM中, 用硅胶处理, 且在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC (25g 硅胶柱, 0至100% 于己烷中的EtOAc, 在67% EtOAc下等度洗脱) 再进行色谱以得到呈稍微蓝色固体的3-氨基-1-乙基吡啶-2(1H)-酮 (517.7mg, 3.75mmol, 70.7% 产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δppm 6.88 (dd, J=6.89, 1.91Hz, 1H), 6.41 (dd, J=7.04, 1.76Hz, 1H), 6.03 (dd, J=6.90, 6.90Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (q, J=7.13Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.18Hz, 3H)。LCMS (方法1): Rt 0.76min., m/z 139.0 [M+H]⁺。

[0608] 步骤3: 6-氯-3-((1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基氨基)甲基)喹啉-2(1H)-酮 (I-2)。

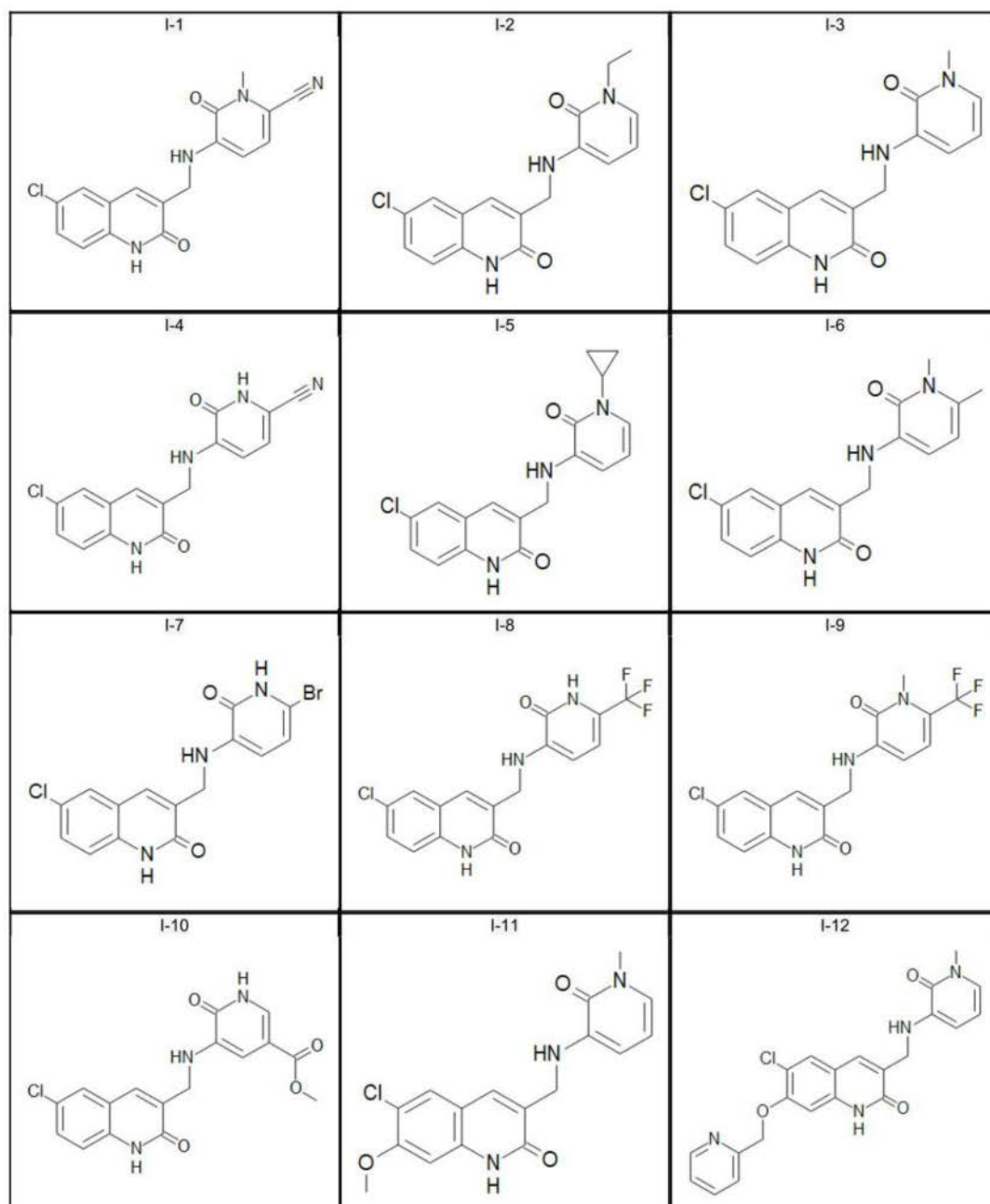


[0610] 将6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛 (100.1mg, 0.482mmol) 和3-氨基-1-乙基吡啶-2(1H)-酮 (67.1mg, 0.486mmol) 于MeOH (1.5mL) 和甲苯 (1.5mL) 中的悬浮液用AcOH (27.6μL) 处理且在50℃下振荡5.5小时, 在此期间排出蓝色吡啶酮材料。将溶剂在减压下蒸发。接着将红色残余物用两等分试样的甲苯 (各3mL) 处理且在减压下蒸发。将残余物悬浮于DCM (3mL) 中且用AcOH (135.4μL) 和三乙氧基硼氢化钠 (164.3mg, 0.775mmol) 处理, 随后置于氮气下且在室温下搅拌过夜; 在几分钟内材料进入溶液中, 且在一小时内材料沉淀出。将样品

用DCM/MeOH/EtOAc稀释,用硅胶处理且在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC(0至100%于己烷中的EtOAc)进行色谱以得到呈微绿色固体的标题化合物(I-2)(25.7mg,0.078mmol,16.16%产率,在220nm下HPLC纯度100%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ ppm 12.02(s,1H),7.79(d,J=2.05Hz,1H),7.65(s,1H),7.49(dd,J=8.65,2.20Hz,1H),7.30(d,J=8.79Hz,1H),6.90(dd,J=4.30,4.30Hz,1H),5.95-6.11(m,3H),4.16(d,J=5.90Hz,2H),3.93(q,J=6.84Hz,2H),1.22(t,J=7.04Hz,3H)。LCMS(方法4):Rt 1.15min.,m/z 330.0[M+H]⁺。

[0611] 表2:表2中所列举的化合物使用类似于针对I-1&I-2的制备所述的那些方法的方法制备。

[0612]



[0613] 表3.表2中所列举的各化合物的LCMS信号和NMR化学位移。

[0614]

化合物编号	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	化学名称
I-1	m/z: 340.93 (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.97 (s, 1 H),	5-{[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)

[0615]

化合物编号	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	化学名称
	Rt(min): 1.76	7.56 (br s, 1 H), 7.45 (br d, J=11.43 Hz, 2 H), 7.36 (br d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 1 H), 6.66-6.78 (m, 1 H), 6.00 (br d, J=7.92 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.31 (br s, 3 H).	甲基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-2	m/z: 329.99 (M+H) ⁺ Rt(min): 1.15	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.02 (s, 1 H), 7.79 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.49 (dd, J=8.65, 2.20 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=4.30, 4.30 Hz, 1 H), 5.95-6.11 (m, 3 H), 4.16 (d, J=5.90 Hz, 2 H), 3.93 (q, J=6.84 Hz, 2 H), 1.22 (t, J=7.04 Hz, 3 H).	6-氯-3-{[(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-3	m/z: 315.98 (M+H) ⁺ Rt(min): 1.06	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.42 (br s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 6.62 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 6.13 (br s, 1 H), 5.95-6.04 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.55 (s, 4 H).	6-氯-3-{[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-4	m/z:327.04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.01	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.01(br, 1H), 7.74(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45(dd, J1= 2.35Hz, J2=8.8Hz, 1H), 7.27(d, J=8.79Hz, 1H), 6.60-6.80(m, 2H), ,6.00(d,	5-{[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基]氨基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈

[0616]

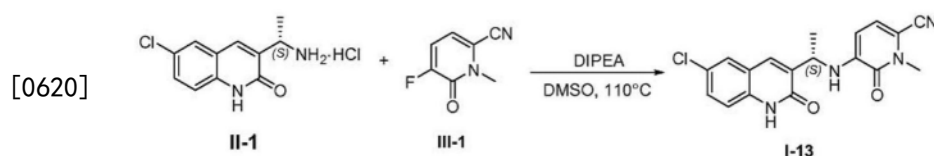
化合物编号	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	化学名称
		J=7.62Hz, 1H), 4.17(d, J=6.16Hz, 2H)	
I-5	m/z:342.01 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.15		6-氯-3-{[(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-6	m/z:329.99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.00 (s, 1 H), 7.77 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.48 (dd, J=8.79, 2.35 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 5.98-6.04 (m, 1 H), 5.88-5.95 (m, 1 H), 5.78 (t, J=6.30 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=6.20 Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).	6-氯-3-{[(1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-7	m/z:379.86 (M+H) ⁺ Rt (min): 0.97	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.00(br, 1H), 7.76(d, J=2.32Hz, 1H), 7.59((s, 1H)), 7.45(dd, J1=2.40Hz, J2=8.78Hz, 1H), 7.27(d, J=8.72Hz, 1H), 6.42(br, 1H), 6.18(br, 1H), 5.89(br, 1H), 5.82 (d, J=8.98Hz, 1H) 4.13(d, J=5.38Hz, 2H)	3-{[(6-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基]甲基}-6-氯-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-8	m/z:369.90 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.2		6-氯-3-({[2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基]氨基}甲基)-1,2-二氢喹啉-2-酮

[0617]

化合物编号	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	化学名称
I-9	m/z:383.93 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.43		6-氯-3-({[1-甲基-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基]氨基}甲基)-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-10	m/z:359.99 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.01		5-{{[6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]甲基]氨基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯
I-11	m/z:346.04 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.88 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.88 (dd, J=6.45, 2.05 Hz, 1 H), 5.92-6.10 (m, 3 H), 4.12 (d, J=6.45 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H).	6-氯-7-甲氧基-3-{{[1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基]氨基}甲基}-1,2-二氢喹啉-2-酮
I-12			6-氯-3-{{[1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基]氨基}甲基}-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-2-酮

[0618] a. LCMS资料通过方法4确定。b. 资料不可获得。

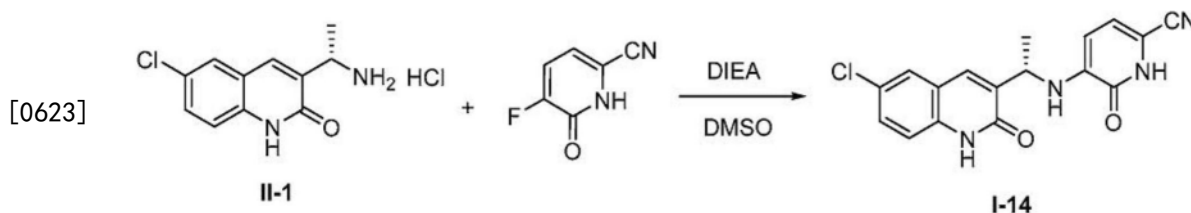
[0619] 实施例25-- (S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-13)



[0621] 在N₂下将5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (1.23g, 8.09mmol)、盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮II-1 (1.91g, 7.37mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (3.8mL, 21.8mmol) 于无水二甲亚砜 (57mL) 中的混合物加热至110℃并搅拌6小时。在冷却至室温之后, 将混合物在EtOAc/H₂O (750mL/750mL) 之间分配。将有机层分离, 干燥 (Na₂SO₄)

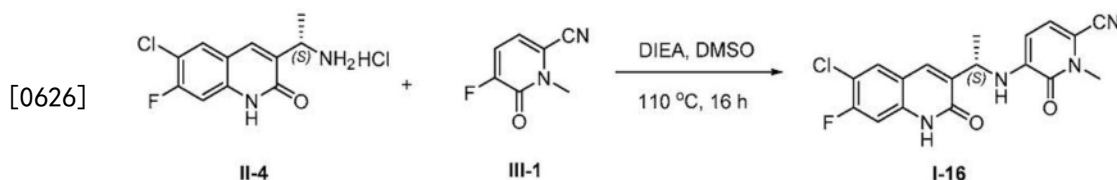
且在真空中浓缩。将残余物于ISCO上纯化两次(40g硅胶柱, EtOAc/己烷0~100%; 80g硅胶柱, MeOH/二氯甲烷0~5%)。将无色级分合并并将二氯甲烷在减压下旋蒸去除直至许多白色固体沉淀出。将白色固体通过过滤收集且用冷MeOH洗涤。随后将其与MeCN/H₂O (10mL/25mL) 混合并冻干以得到呈白色固体的标题化合物I-13 (790mg)。m.p. 262-264°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.6Hz, 3H)。LCMS (方法3): 在254nm下100%纯, Rt 10.78min, m/z 355, 357 [M+H]⁺。将滤液和第二次ISCO的有色级分 (TLC纯) 合并且用活性炭处理且过滤 (直至滤液无色)。随后将滤液在减压下旋蒸浓缩以去除二氯甲烷直至许多白色固体沉淀出。将白色固体通过过滤收集且用冷MeOH洗涤。将其随后与MeCN/H₂O (10mL/25mL) 混合且冻干以得到呈白色固体的标题化合物I-13 (970mg)。m.p. 262-264°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.9Hz, 3H)。LCMS (方法3): 在254nm下100%纯, m/z 355, 357 [M+H]⁺。合并的两批的总产率为67%。

[0622] 实施例26-- (S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (I-14)



[0624] 将DIEA (0.165ml, 0.943mmol)、(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮II-1 (70mg, 0.314mmol) 及5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (52.1mg, 0.377mmol) 于DMSO (1ml) 中的混合物加热至110°C持续2小时。将反应混合物冷却至室温, 随后用EtOAc处理, 用水洗涤两次、干燥且浓缩。用0至10% MeOH/DCM于10g柱上的biotage纯化得到(S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (12.1mg, 11.3%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 12.03 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.74Hz, 3H)。LCMS (方法3): Rt 2.35min, m/z 361.05 [M+Na]⁺。

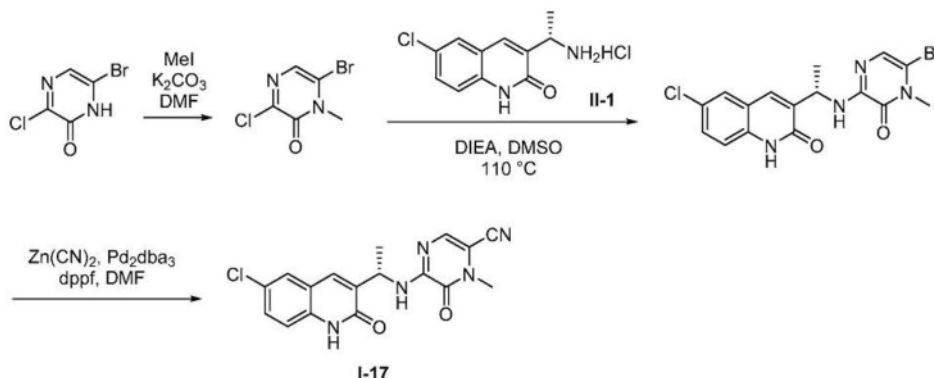
[0625] 实施例27-- (S)-5-((1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (I-16)



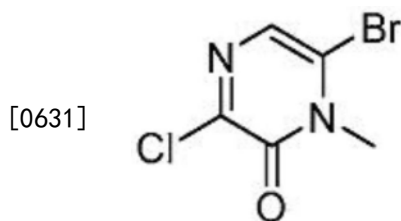
[0627] 将盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-氟喹啉-2(1H)-酮II-4 (1.00g, 3.61mmol)、5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (604mg, 3.97mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (1.9mL, 10.8mmol) 于DMSO (15mL) 中的混合物在110°C下于密封管中加热16h。MS和TLC显示

完全转化。在剧烈搅拌的情况下将反应混合物倾倒至水(300mL)中。将固体过滤且用水洗涤,且随后溶解于EtOAc中且经硫酸钠干燥。在过滤之后,将溶液用硅胶浓缩且通过快速柱色谱(SiO_2 :二氯甲烷/EtOAc 0至50%)纯化以得到呈浅黄色固体的目标化合物I-16 (1.20g, 89%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.12 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (方法3): Rt 5.00min, m/z 373.1, 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0628] 实施例28-- (S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲腈(I-17)



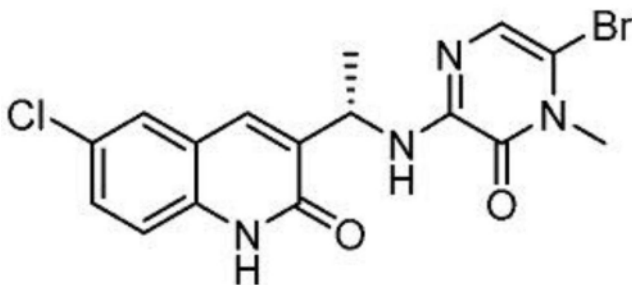
[0630] 步骤1: 6-溴-3-氯-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮。



[0632] 将于200mL圆底烧瓶中的6-溴-3-氯吡嗪-2(1H)-酮(2g, 9.55mmol)和碳酸钾(2.77g, 20.04mmol)的混合物用DMF(25mL)处理并搅拌15分钟。添加MeI(0.69mL, 11.04mmol)并将混合物在室温下搅拌45分钟。将溶剂在减压下蒸发。将残余物与水(75mL)混合且用DCM(2x75 mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO_4), 过滤, 用硅胶处理, 且在减压下蒸发, 随后在60°C下在高真空下进一步蒸发。将材料通过Biotage MPLC(硅胶, 0至35%于己烷中的EtOAc)进行色谱, 其中在所要物质的峰出现时, 在16% EtOAc和30% EtOAc下等度洗脱。在30% EtOAc的情况下出现的峰得到呈白色固体的6-溴-3-氯-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(1.30g, 5.82mmol, 61%产率)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.50 (s, 1H), 3.63 (s, 3H)。LCMS (方法1): Rt 1.44min., m/z 222.9, 224.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0633] 步骤2: (S)-3-(1-((5-溴-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮

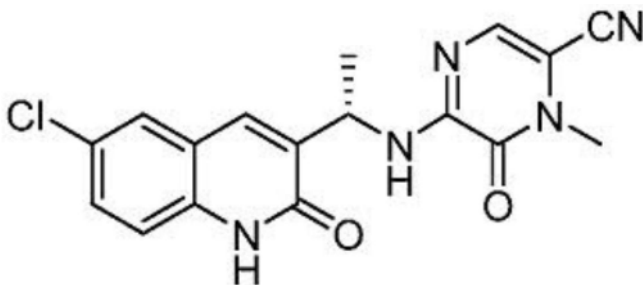
[0634]



[0635] 将盐酸(S)-3-(1-(氨基乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮II-1(200mg,0.772mmol)和6-溴-3-氯-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(189.2mg,0.847mmol)于DMSO(5ml)中的混合物用DIEA(400 μ L,2.290mmol)处理且在110℃下搅拌五小时。将样品与水(75mL)混合且用DCM(2x50 mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并过滤,添加硅胶,并将溶剂在减压下蒸发。将样品通过Biotage MPLC(25g硅胶柱,0至100%于己烷中的EtOAc,当峰出现时进行等度洗脱)进行色谱以得到呈橙色固体的(S)-3-(1-((5-溴-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(32.9mg,0.080mmol,10%产率)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6): δ ppm 11.99(s,1H),7.70-7.75(m,2H),7.56(d,J=7.92Hz,1H),7.46-7.52(m,1H),7.30(d,J=8.79Hz,1H),6.88-6.96(m,1H),5.02-5.17(m,1H),3.50-3.60(m,3H),1.44(d,J=6.74Hz,3H)。LCMS(方法1):Rt 2.55min.,m/z 410.8[M+H] $^+$ 。

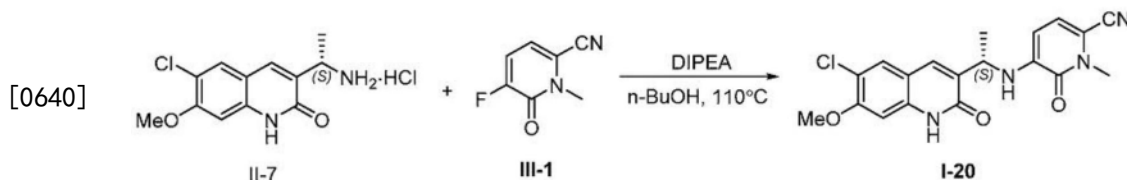
[0636] 步骤3:(S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲腈(I-17)。

[0637]



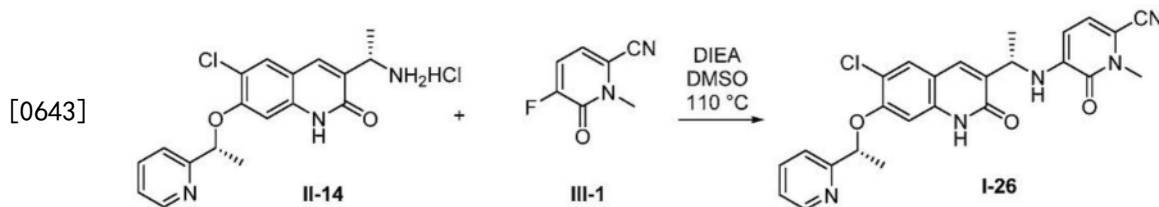
[0638] 将(S)-3-(1-((5-溴-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)氨基)乙基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(31.0mg,0.076mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.4mg,8.08 μ mol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(8.7mg,0.016mmol)及二氰基锌(18.1mg,0.154mmol)的混合物置于氮气下于2打兰小瓶中。通过注射器添加DMF(1.4ml)。将空气排空且用氮气置换三次。在室温下搅拌混合物过夜。LCMS指示反应已干净地进行完全。将溶剂在减压下蒸发。将残余物在水(15mL)与DCM(2x15 mL)之间分配。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)且过滤,添加硅胶,并将溶剂在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC(0至65%于己烷中的EtOAc,当峰出现时进行等度洗脱)进行色谱以得到呈橙色固体的标题化合物I-17(20.1mg,0.055mmol,72.0%产率,在220nm下HPLC纯度为96.5%)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6): δ ppm 12.03(s,1H),8.59(d,J=8.50Hz,1H),7.77(s,1H),7.72(d,J=2.35Hz,1H),7.47-7.55(m,2H),7.31(d,J=8.79Hz,1H),5.18-5.31(m,1H),3.48(s,3H),1.48(d,J=6.74Hz,3H)。LCMS(方法4):Rt 1.25min.,m/z 356.1[M+H] $^+$ 。

[0639] 实施例29--(S)-5-((1-(6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-20)



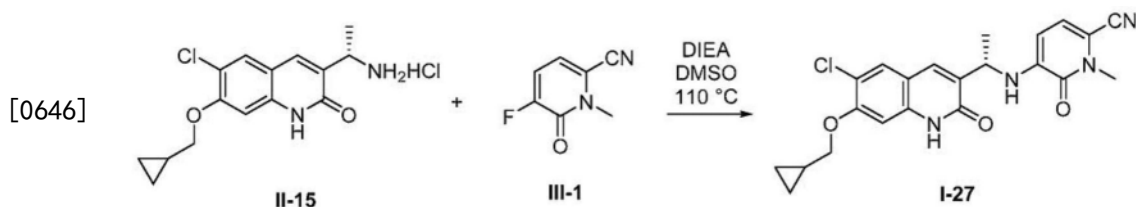
[0641] 在 N_2 下将5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (58mg, 0.38mmol)、盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮II-7 (100mg, 0.35mmol) 及N,N-二异丙基乙胺(180 μL , 1.04mmol) 于n-BuOH(3mL) 中的混合物于密封管中加热至110 $^\circ\text{C}$ 并搅拌过夜。随后将混合物在减压下浓缩并将残余物于ISCO (20g硅胶柱, EtOAc/己烷0~100%) 上纯化。将获得的灰白色固体用EtOAc/己烷研磨, 过滤, 溶解于热MeCN/ H_2O (10mL/10mL) 中且随后冻干以得到呈白色固体的标题化合物I-20 (78mg, 58%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ : 11.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.98 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.95 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.48 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法3): Rt 4.98min, m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0642] 实施例30--5-(((S)-1-(6-氯-2-氧代-7-((R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-26)



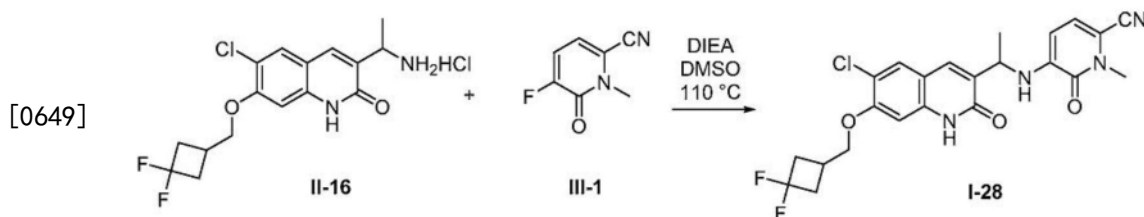
[0644] 将5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (35.2mg, 0.231mmol) 和盐酸3-((S)-1-氨基乙基)-6-氯-7-((R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉-2(1H)-酮II-14 (80mg, 0.210mmol) II-8的混合物用DMSO (1.5mL) 和DIEA (111 μL , 0.636mmol) 处理。将溶液在110 $^\circ\text{C}$ 下搅拌五小时。将样品与水(20mL) 混合且用DCM(2x15 mL) 萃取。将萃取物用水(2x20 mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4) 且过滤, 添加硅胶, 并将溶剂在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC (10g 硅胶柱) 在0至3.4% 于己烷中的MeOH的情况下进行色谱。将因此获得的材料溶解于MeCN (2mL) 中, 用水(1mL) 处理, 于干冰/丙酮浴上冷冻, 且冻干以得到呈白色固体的标题化合物(I-26) (32.7mg, 0.069mmol, 33% 产率, 在220nm下HPLC纯度100%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.75 (s, 1H), 8.55-8.62 (m, 1H), 7.80 (dd, $J=7.50, 7.50\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=7.48, 4.84\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.93 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 5.50 (q, $J=6.16\text{Hz}$, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.66 (d, $J=6.16\text{Hz}$, 3H), 1.44 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法1): Rt 2.61min., m/z 475.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0645] 实施例31--(S)-5-((1-(6-氯-7-(环丙基甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-27)



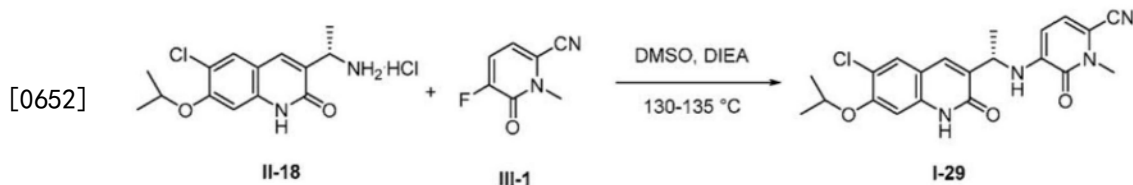
[0647] 将5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (18.3mg, 0.120mmol) 和盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-(环丙基甲氧基)喹啉-2(1H)-酮II-15 (35mg, 0.106mmol) 的溶液用DMSO (0.8mL) 和DIEA (57 μ L, 0.326mmol) 处理。将溶液在110 $^\circ$ C下搅拌3.5小时。将样品与水 (20mL) 混合且用DCM (2 $\times$ 10 mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (2 $\times$ 20 mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 且过滤, 添加硅胶, 并将溶剂在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC (10g硅胶柱) 在0至70%于己烷中的EtOAc的情况下进行色谱。将因此获得的材料溶解于MeCN (0.8mL) 中, 用水 (0.4mL) 处理, 于干冰/丙酮浴上冷冻, 且冻干以得到呈白色固体的标题化合物 (I-27) (23.9mg, 0.056mmol, 52.9%产率, 在220nm下HPLC纯度>99%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.97 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 5.95 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 3.92 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.48 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.33 (m, 1H), 0.56-0.65 (m, 2H), 0.34-0.44 (m, 2H)。LCMS (方法1): R_t 2.61min., m/z 424.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0648] 实施例32-5-((1-(6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (I-28)



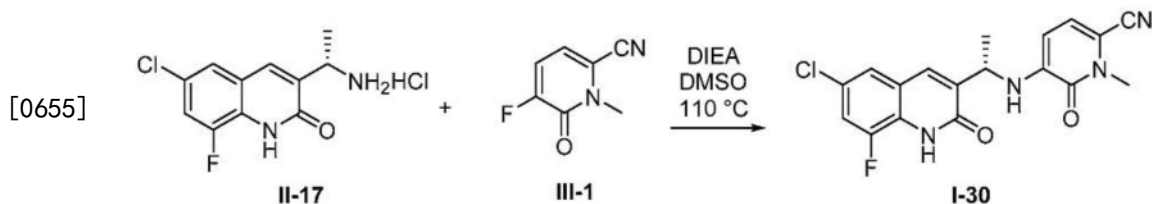
[0650] 将5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (26.7mg, 0.176mmol) 和盐酸3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-((3,3-二氟环丁基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮II-16 (59.7mg, 0.157mmol) 的混合物用DMSO (1mL) 和DIEA (84 μ L, 0.481mmol) 处理。将溶液在110 $^\circ$ C下搅拌八小时。LCMS指示反应已进行完全。将样品与水 (15mL) 混合且用DCM (3 $\times$ 10 mL) 萃取。将萃取物干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 用硅胶处理, 且在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC (10g硅胶柱, 0至75%于己烷中的EtOAc) 进行色谱以得到呈灰白色固体的标题化合物I-28 (40.5mg, 0.085mmol, 54.2%产率, 在220nm下HPLC纯度100%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.97 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 5.95 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 1H), 4.65 (五重峰, $J=6.82\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J=4.10\text{Hz}$, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.52-2.80 (m, 5H), 1.48 (d, $J=6.74\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法4): R_t 1.51min., m/z 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0651] 实施例33-(S)-5-((1-(6-氯-7-异丙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈 (I-29)



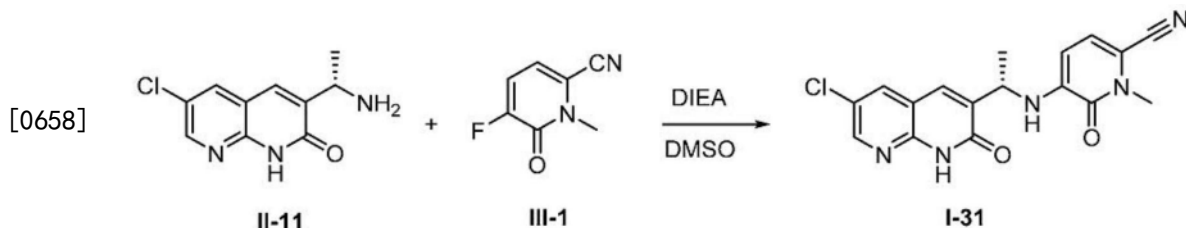
[0653] 将盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-7-异丙氧基喹啉-2(1H)-酮II-18(128mg, 0.4mmol, 1当量)、5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(67mg, 0.44mmol, 1.1当量)及DIPEA(148mg, 1.2mmol, 3当量)于4mL DMSO中的混合物在130-135℃下加热80分钟。随后将反应混合物倾倒入水中并将所得固体收集且用水冲洗。于3.5g硅胶上使用DCM至DCM/EtOH(98/2)梯度进行色谱接着用H₂O/MeOH研磨得到呈灰白色固体的I-29(93mg, 56%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 11.80(宽s, 0.7H), 7.72(s, 1H), 7.66(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.89(d, J=7.41, 1H), 5.93(d, J=7.68, 1H), 4.62(m, 2H), 3.57(s, 3H), 1.47(d, J=7.41, 3H), 1.33(d, J=6.03, 6H)。LC/MS(方法3), Rt 5.5min, m/z 413[M+H]⁺。

[0654] 实施例34--(S)-5-((1-(6-氯-8-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-30)



[0656] 将盐酸(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-8-氟喹啉-2(1H)-酮II-17(91.7mg, 0.331mmol)和5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1(56.8mg, 0.373mmol)于DMSO(2.0mL)中的溶液用DIEA(172μL, 0.985mmol)处理且在110℃下搅拌四小时。将样品添加至水(30mL)中,并将所得沉淀物用DCM(2x20 mL)和EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤,用硅胶处理,且在减压下蒸发。将材料通过Biotage MPLC(10g硅胶柱)在0至45%于己烷中的EtOAc的情况下进行色谱,其中当峰出现时进行等度洗脱。将产物级分合并,用水(2x30 mL)洗涤,且在减压下蒸发。将残余物溶解于MeCN(4mL)和水(2mL)中,冷冻(干冰和丙酮浴),且冻干以得到呈微灰黄色固体的标题化合物I-30(62.0mg, 0.166mmol, 50.3%产率,在220nm下HPLC纯度100%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δppm 12.15(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.56-7.65(m, 2H), 6.97(d, J=7.92Hz, 1H), 6.93(d, J=7.62Hz, 1H), 5.94(d, J=7.92Hz, 1H), 4.61-4.75(m, 1H), 3.58(s, 3H), 1.50(d, J=6.74Hz, 3H)。LCMS(方法1): Rt 2.39min., m/z 373.0[M+H]⁺。

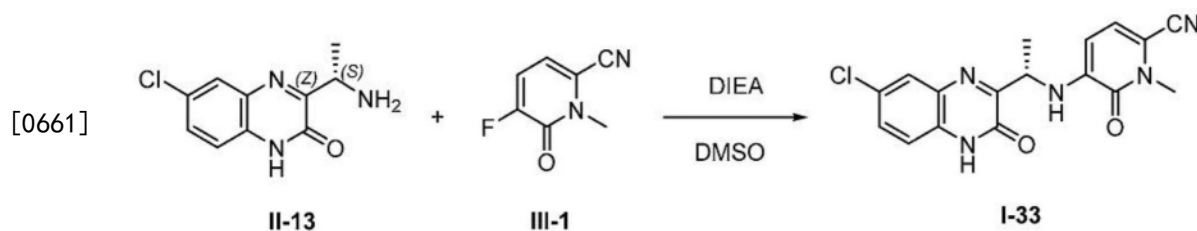
[0657] 实施例35--(S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-31)



[0659] 将(S)-3-(1-氨基乙基)-6-氯-1,8-萘啶-2(1H)-酮II-11(100mg, 0.447mmol)、5-

氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (82mg, 0.537mmol) 及DIEA (0.234ml, 1.341mmol) 于DMSO(1ml) 中的混合物加热至110℃两小时。LC-MS显示产物形成。随后将反应混合物冷却至室温, 接着添加水且过滤。在0-10% MeOH/DCM的情况下于25g柱上的粗物质的biotage纯化得到(S)-5-((1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈I-31 (53.8mg, 33.8%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 12.52 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.64Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.64Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.71-7.07 (m, 2H), 5.91 (d, J=8.21Hz, 1H), 4.52-4.85 (m, 1H), 3.46-3.74 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.74Hz, 3H)。LCMS (方法1): Rt 2.22min, m/z 356.01 [M+H]⁺。

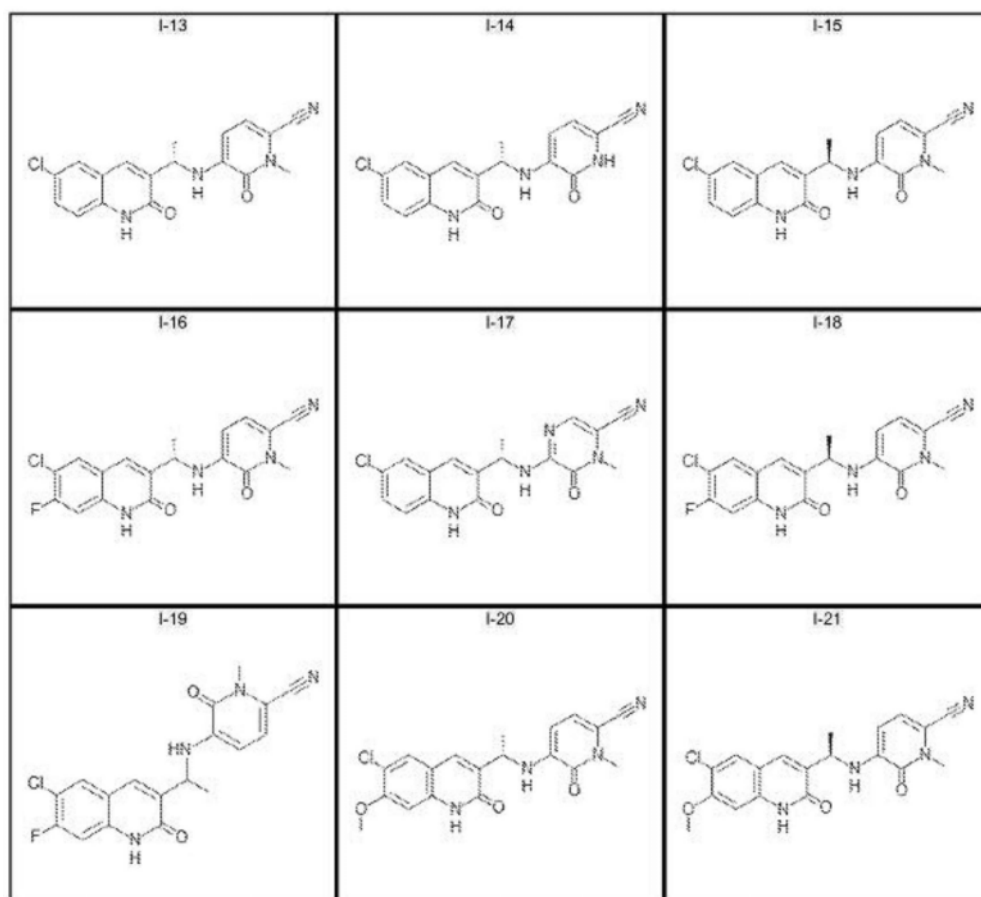
[0660] 实施例36-- (S)-5-((1-(7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈(I-33)



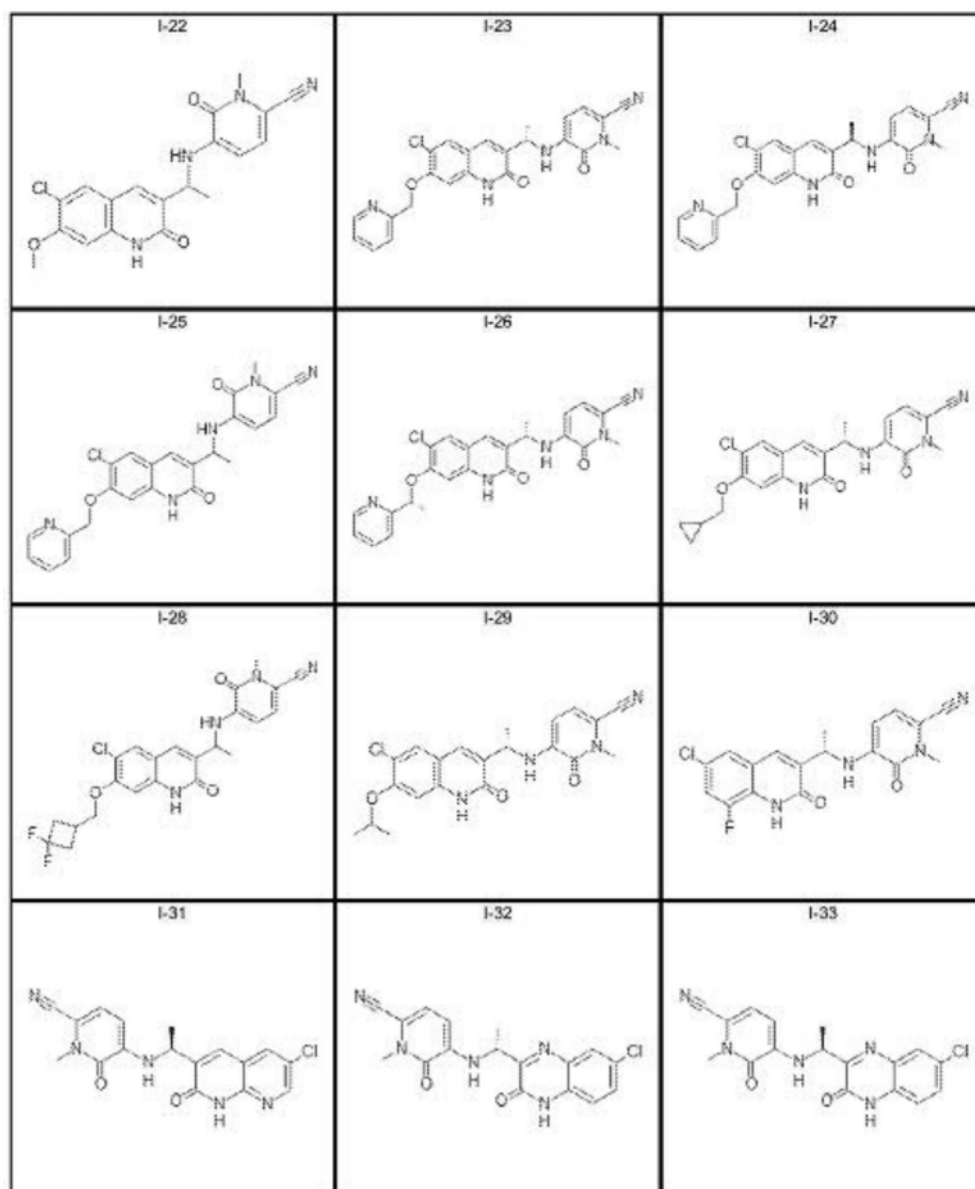
[0662] 向于密封管中的于DMSO(5mL) 中的化合物II-13 (59mg, 0.175mmol) 中添加5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈III-1 (35mg, 0.23mmol) 和DIEA (0.5mL)。将反应混合物加热至高达110℃并搅拌3h。随后将反应混合物冷却至室温, 用水(30mL) 稀释且用EtOAc (50mL X 4) 萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄), 浓缩且通过反相C-18ISCO在水(0.1% TFA) 至CH₃CN (0.1% TFA) 的情况下纯化以得到呈白色固体的标题化合物(I-33) (22mg, 34%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.71 (s, 1H), 7.82 (d, J=6.57Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.19Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.06Hz, 2.19Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.71Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.98Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.98Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.60Hz, 3H)。LCMS (方法3): Rt 5.30min, m/z 357.1 [M+H]⁺。

[0663] 表4: 表4中所列举的化合物使用类似于针对I-13至I-33的制备所述的那些方法的方法制备。

[0664]



[0665]



[0666] 表5. 表4中所列举的各化合物的LCMS信号和NMR化学位移。

[0667]

化合物编号	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	化学名称
I-13	m/z:355.02 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.07 (s, 1 H), 7.71-7.76 (m, 2 H), 7.51	5-{[(1S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-

[0668]

		(dd, J=8.79, 2.35 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 4.62-4.75 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.50 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-14	m/z:341.19 (M+H)+ Rt (min): 1.06	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.28(m, 1H), 6.84 (m, 1 H), 6.68(m, 1H), 5.93(m, 1H), 4.66(m, 1H), 1.45(d, J=6.74Hz, 3H)	5-{[(1S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-15	m/z:355.17 (M+H)+ Rt (min): 1.22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.07 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.74 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.79, 2.35 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 4.68 (五重峰, J=6.89 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.50 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	5-{[(1R)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-16	m/z:373.09 (M+H)+ Rt(min): 1.35		5-{[(1S)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-17	m/z:356.07 (M+H)+	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm	5-{[(1S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基

[0669]

	Rt(min): 1.25	12.03 (s, 1 H), 8.59 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.72 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 5.18-5.31 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲脒
I-18	m/z:373.09 (M+H)+ Rt (min): 1.35		5-{[(1R)-1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-19	m/z:373.04 (M+H)+ Rt(min): 1.28	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.12 (s, 1 H), 7.95 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.21 (d, J=10.26 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.93 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 4.65 (五重峰, J=6.90 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.49 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	5-{[1-(6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-20	m/z:385.12 (M+H)+ Rt (min): 1.26		5-{[(1S)-1-(6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-21	m/z:385.14 (M+H)+ Rt(min): 1.26		5-{[(1R)-1-(6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-22	m/z:385.06	¹ H NMR (300 MHz,	5-{[1-(6-氯-7-甲氧基

[0670]

	(M+H) ⁺ Rt(min): 1.23	DMSO-d ₆): δ ppm 11.92 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.90 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 4.65 (五重峰, J=7.04 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-23	m/z:462.20 (M+H) ⁺ Rt(min): 1.61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.89 (s, 1 H), 8.61 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 7.88 (td, J=7.70, 1.91 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=7.33, 4.98 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.96 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.94 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.57-4.72 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	5-{[(1S)-1-[6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
I-24	m/z:462.17 (M+H) ⁺ Rt(min): 1.61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.88 (s, 1 H), 8.61 (d, J=4.40 Hz, 1 H), 7.83-7.93 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 7.33-7.43 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.96 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.90 (br d, J=7.33 Hz, 1 H), 5.94	5-{[(1R)-1-[6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈

[0671]

		(d, J=7.92 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.57-4.71 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	
I-25	m/z:462.08 (M+H) ⁺ Rt(min): 1.2925	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.89 (s, 1 H), 8.58-8.63 (m, 1 H), 7.88 (ddd, J=7.62, 7.62, 1.76 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=6.89, 5.42 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.94 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.56-4.71 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.45 Hz, 3 H).	5-({1-[6-氯-2-氧代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基}氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-26	m/z:476.24 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.75 (s, 1 H), 8.55-8.62 (m, 1 H), 7.80 (dd, J=7.50, 7.50 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=7.48, 4.84 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 6.82-6.89 (m, 2 H), 5.93 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 5.50 (q, J=6.16 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 1.66 (d, J=6.16 Hz, 3 H), 1.44 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	5-{[(1S)-1-{6-氯-2-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-1,2-二氢喹啉-3-基}乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒

[0672]

I-27	m/z:425.55 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.48	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.83 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.89 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 4.61-4.70 (m, 1 H), 3.92 (d, J=6.74 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H), 1.21-1.33 (m, 1 H), 0.56-0.65 (m, 2 H), 0.34-0.44 (m, 2 H).	5-{[(1S)-1-[6-氯-7-(环丙基甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-28	m/z:475.05 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.90 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 6.97 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.91 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 4.65 (五重峰, J=6.82 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=4.10 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.52-2.80 (m, 5 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	5-[(1-{6-氯-7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}乙基)氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-29		¹ H NMR(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11.80 (broad s, 0.7H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.41, 1H), 5.93 (d, J = 7.68, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.41, 3H), 1.33 (d, J = 6.03, 6H)	5-{[(1S)-1-[6-氯-2-氧代-7-(丙烷-2-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒

[0673]

I-30	m/z:373.22 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.27	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12.15 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.56-7.65 (m, 2 H), 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 5.94 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 4.61-4.75 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.50 (d, J=6.74 Hz, 3 H)	5-{[(1S)-1-(6-氯-8-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-31	m/z:356.20 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.09	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.52 (s, 1 H), 8.49 (d, J=2.64 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=2.64 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 6.71-7.07 (m, 2 H), 5.91 (d, J=8.21 Hz, 1 H), 4.52-4.85 (m, 1 H), 3.46-3.74 (s, 3 H), 1.48 (d, J=6.74 Hz, 3 H).	5-{[(1S)-1-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-32	m/z:356.15 (M+H) ⁺ Rt (min): 1.28	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.71 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.06 Hz, 2.19 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.60 Hz, 3H).	5-{[(1R)-1-(7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基)乙基]氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲脒
I-33	m/z:356.20 (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.71	5-{[(1S)-1-(7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-

[0674]	Rt (min): 1.28	(s, 1H), 7.82 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.06 Hz, 2.19 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.60 Hz, 3H).	基) 乙基] 氨基}-1- 甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈
--------	----------------	---	-------------------------------------

[0675] a.LCMS数据通过方法4确定。

[0676] 实施例37--IDH1-R132H及IDH1-R132C酶测定

[0677] 于384孔黑色板中进行测定。将250nL的等分试样的化合物用10 μ L30nM IDH1-R132H或10nM IDH1-R132C重组蛋白于测定缓冲液(50mM Tris pH=7.5、150mM NaCl、5mM MgCl₂、0.1% (w/v) 牛血清白蛋白及0.01% Triton X-100) 中于各孔中在25℃下孵育15分钟。在将板短暂地离心之后,随后将于测定缓冲液中制备的10 μ L的等分试样的2mM α -酮戊二酸盐和20 μ M NADPH溶液添加至各孔中并将反应物保持在25℃下45分钟。将10 μ L的等分试样的黄递酶溶液(于测定缓冲液中的0.15U/mL黄递酶和30 μ M刃天青)添加至各孔中。将板保持在25℃下15分钟且随后于酶标仪上分别在535nm和590nm激发和发射波长下读取。通过将在给定浓度下NADPH消耗的抑制的剂量响应曲线与四参数逻辑方程拟合计算给定化合物的IC₅₀。

[0678] 实施例38--使用HCT116突变型IDH1细胞的细胞2-HG测定

[0679] 在37℃下于孵育器中于5% CO₂中将HCT116同基因型IDH1-R132H和IDH1-R132C突变型细胞孵育于生长培养基(McCoy's 5A、10%胎牛血清、1X抗生素-抗真菌剂溶液及0.3mg/mL G418)中。为了准备测定,使细胞胰蛋白酶化且重新悬浮于测定培养基(不具有L-谷氨酰胺的McCoy's 5A、10%胎牛血清、1X抗生素-抗真菌剂溶液及0.3mg/mL G418)中。将10,000个细胞/100 μ L的等分试样转移至透明96孔组织培养板的各孔中。将细胞于5% CO₂中在37℃下于孵育器中孵育过夜以使得适当的细胞附着。随后将含有测定培养基的50 μ L的等分试样的化合物添加至各孔中并将测定板保持在5% CO₂中在37℃下于孵育器中24小时。随后将培养基自各孔去除并将150 μ L甲醇/水混合物(80/20v/v)添加至各孔中。将板保持在-80℃冰箱中过夜以使得完全细胞裂解。将125 μ L的等分试样的萃取的上清液通过RapidFire高通量质谱(Agilent)分析以确定细胞2-HG水平。通过将在给定浓度下细胞2-HG抑制的剂量响应曲线与四参数逻辑方程拟合计算给定化合物的IC₅₀。

[0680] 以下表6提供根据标注的各化合物的活性,对于酶IDH1 R132H、HCT116 IDH1 R132H及HCT116 IDH1 R132C,“++++”指示在浓度<0.01 μ M下的抑制;“+++”指示在浓度在0.01 μ M与0.1 μ M之间所公开的化合物下的抑制;“++”指示在浓度0.1 μ M至1 μ M所公开的化合

物下的抑制;及“+”指示在浓度 $>1\mu\text{M}$ 下的抑制。

[0681] 对于酶IDH1 R132C,“++++”指示在浓度 $<0.1\mu\text{M}$ 下的抑制;“+++”指示在浓度在 $0.1\mu\text{M}$ 与 $1\mu\text{M}$ 之间的所公开的化合物下的抑制;“++”指示在浓度 $1\mu\text{M}$ 至 $10\mu\text{M}$ 所公开的化合物下的抑制;及“+”指示在浓度 $>10\mu\text{M}$ 下的抑制。

[0682] 表6在IDH1-R132H、IDH1-R132C、IDH1-MS-HTC116-R132H和IDH1-MS-HTC116-R132C测定中说明性式I化合物的结果。

[0683]

化合物编号	酶 IDH1 R132H 范围	酶 IDH1 R132C 范围	HCT116 IDH1 R132H 范围	HCT116 IDH1 R132C 范围
I-1	+++			

[0684]

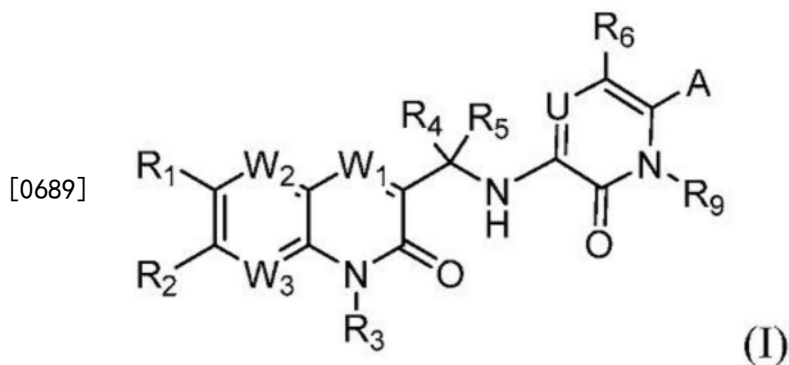
I-2	++	+		
I-3	++	+		
I-4	+++	+++		
I-5	++	+		
I-6	++	+		
I-7	+			
I-8	+			
I-9	++	+		
I-10	+			
I-11	++	+		
I-12	+++	+		
I-13	+++	+++	+++	+++
I-14	+++	+++	+++	++
I-15	+	++		
I-16	+++	+++	+++	++
I-17	+++	+++	+++	++
I-18	+	+		
I-19	+++	+++	+++	+++
I-20	+++	++++	++++	+++
I-21	+	+		
I-22	+++	++++	++++	+++
I-23	+++	++++	++++	++++
I-24	+	+		
I-25	+++		++++	++++
I-26	++++	++++	++++	++++
I-27	++++	++++	++++	+++
I-28	+++		+++	+++
I-29	++++	++++	+++	+++
I-30	+++	+++	+++	++
I-31	++	++	+++	+
I-32	++	++	+	+
I-33	++	++	++	+

[0685] 等效物

[0686] 本领域的技术人员仅仅使用常规实验将认识到或即能够探悉本文中明确所述的特定实施方案的许多等效物。此类等效物意在涵盖于以下权利要求的范围中。

[0687] 本申请包括以下实施方案：

[0688] 1. 一种式I化合物：



[0690] 或其药用盐、对映异构体、水合物、溶剂合物、前药、异构体或互变异构体，

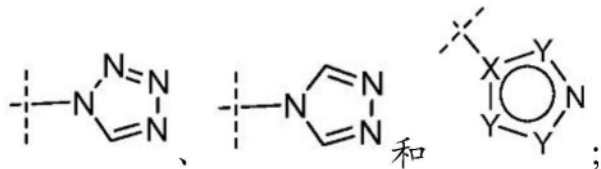
[0691] 其中：

[0692] 每个 W_1 和 W_2 独立地为CH、CF或N；

[0693] W_3 独立地为 CR_2 或N；

[0694] U为N或 CR_6 ；

[0695] A选自由以下组成的组：H、D、卤素、CN、-CHO、-COOH、-COOR、-C(O)NH₂、-C(O)NHR、R'
S(O)₂-、-O(CH₂)_nC(O)R'、R'S(O)-、杂芳基、-SOMe、-SO₂Me、



[0696] 其中X和Y在每次出现时独立地为C、N、NR'、S和O，前提是含有X和Y的环不能具有超过4个N或NH原子或超过一个S或O原子，且其中所述S和O不相邻；

[0697] R和R'在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、OH、CN、-CH₂CN、卤素、-NR₇R₈、CHCF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、R₇S(O)₂-、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈环烷基烷基、3-至8-元杂环基、芳基和杂芳基，其中每个R任选地经选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代：OH、卤素、C₁-C₆烷氧基、NH₂、R₇S(O)₂-、CN、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基和R₇S(O)-；

[0698] R₁独立地为OH、CN、卤素、CHCF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基，其中每个C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基任选地经选自由以下组成的组的取代基取代一次或多次：卤素、OH、NH₂、CN、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基；

[0699] 每个R₂独立地为H、OH、CN、卤素、CF₃、CHF₂、苯甲基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NH₂、-O(CH₂)_nR'、-O(CH₂)_nC(O)NHR'、-O(CH₂)_nC(O)R'、NHR₇、-N(R₇)(R₈)、NHC(O)R₇、NHS(O)R₇、NHS(O)₂R₇、NHC(O)OR₇、NHC(O)NHR₇、-S(O)₂NHR₇、NHC(O)N(R₈)R₇、OCH₂R₇、CHRR'或OCHR'R₇，其中C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基任选地经选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、经一个或多个卤素取代的C₃-C₈环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、-杂芳基-C(O)NH₂和杂芳基；

[0700] 或R₁和R₂可合并以形成C₄-C₆环烷基或含有选自由N、O和S组成的组的至少一个原子的3-至8-元杂环基；

[0701] R₃为H、C₁-C₆烷基或-OH；

[0702] R_4 和 R_5 独立地为H、卤素、 CH_2OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或经卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基,或 R_4 和 R_5 当合并时可形成 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 杂环基;

[0703] 每个 R_6 为H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、经卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、经一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基或杂芳基;

[0704] R_7 和 R_8 独立地为H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基和杂芳基;或当合并时 R_7 和 R_8 可形成3-至8-元杂环基或杂芳基环;

[0705] R_9 独立地为H、D、 CD_3 、 CF_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基,其中所述烷基、烯基、炔基和环烷基任选地经氨基、OH、卤基或烷氧基取代;

[0706] n为0、1或2;且

[0707] r为0、1或2;

[0708] 前提是当A为H时,则 R_1 不为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基且 R_1 和 R_2 不能合并形成3-至8-元杂环基。

[0709] 2.如实施方案1所述的化合物,其中A为CN。

[0710] 3.如实施方案2所述的化合物,其中U为N。

[0711] 4.如实施方案1所述的化合物,其中A为CN且 R_9 为H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基。

[0712] 5.如实施方案4所述的化合物,其中 R_9 为甲基。

[0713] 6.如实施方案1所述的化合物,其中A为H或F。

[0714] 7.如实施方案1所述的化合物,其中 R_3 为H、甲基或乙基。

[0715] 8.如实施方案1所述的化合物,其中 R_4 和 R_5 为H。

[0716] 9.如实施方案1所述的化合物,其中 R_4 为H且 R_5 为甲基。

[0717] 10.如实施方案1所述的化合物,其中 R_4 为H且 R_5 为(S)-甲基。

[0718] 11.如实施方案1所述的化合物,其中 R_4 和 R_5 为卤素。

[0719] 12.如实施方案1所述的化合物,其中 R_4 为F且 R_5 为甲基。

[0720] 13.如实施方案1所述的化合物,其中 R_4 和 R_5 可合并以形成 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 环烷基。

[0721] 14.如实施方案1所述的化合物,其中 W_1 、 W_2 和 W_3 为CH或CF。

[0722] 15.如实施方案1所述的化合物,其中 W_1 或 W_3 为N。

[0723] 16.如实施方案1所述的化合物,其中 R_1 为卤素。

[0724] 17.如实施方案16所述的化合物,其中 R_1 为氯。

[0725] 18.如实施方案1所述的化合物,其中 R_2 为H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基。

[0726] 19.如实施方案1所述的化合物,其中 R_2 为经杂芳基或3-至8-元杂环基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基。

[0727] 20.如实施方案1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

[0728] 5- {[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 甲基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0729] 6-氯-3- {[(1-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

[0730] 6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;

- [0731] 5- {[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 甲基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0732] 6-氯-3- {[(1-环丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0733] 6-氯-3- {[(1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0734] 3- {[(6-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -6-氯-1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0735] 6-氯-3- {[(2-氧代-6- (三氟甲基) -1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0736] 6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-6- (三氟甲基) -1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0737] 5- {[(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 甲基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯;
- [0738] 6-氯-7-甲氧基-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0739] 6-氯-3- {[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 氨基] 甲基} -7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-2-酮;
- [0740] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0741] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0742] 5- {[(1R) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0743] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0744] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0745] 5- {[(1R) -1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0746] 5- {[1- (6-氯-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0747] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0748] 5- {[(1R) -1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0749] 5- {[1- (6-氯-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;
- [0750] 5- {[(1S) -1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基] 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0751] 5- {[(1R) -1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0752] 5- ({1- [6-氯-2-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基]乙基}氨基) -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0753] 5- {[(1S) -1- {6-氯-2-氧代-7- [(1R) -1- (吡啶-2-基) 乙氧基] -1,2-二氢喹啉-3-基}乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0754] 5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (环丙基甲氧基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0755] 5- [(1- {6-氯-7- [(3,3-二氟环丁基) 甲氧基] -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}乙基) 氨基] -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0756] 5- {[(1S) -1- [6-氯-2-氧代-7- (丙烷-2-基氧基) -1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0757] 5- {[(1S) -1- (6-氯-8-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0758] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0759] 5- {[(1R) -1- (7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基) 乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;和

[0760] 5- {[(1S) -1- (7-氯-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基) 乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈。

[0761] 21.如实施方案1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

[0762] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基]氨基} -6-氧代-1- (三氟甲基) -1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0763] 5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (2-羟基丙烷-2-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0764] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0765] 5- {[(1S) -1- (6-氯-7-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基) 乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0766] 5- {[(1S) -1- {6-氯-7- [(2-羟基-2-甲基丙基) 氨基] -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基}乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0767] 5- {[(1S) -1- [7- (氮杂环丁烷-1-基) -6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

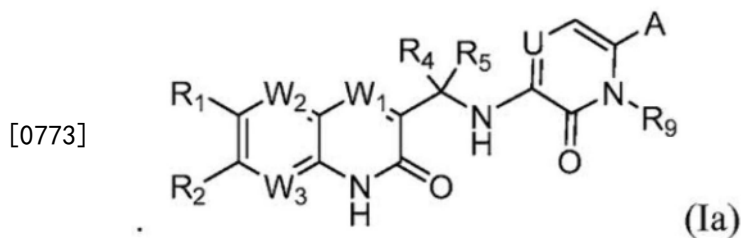
[0768] 5- {[(1S) -1- [7- (氮杂环丁烷-1-基) -6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

[0769] 5- {[(1S) -1- [6-氯-7- (3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基]乙基]氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲腈;

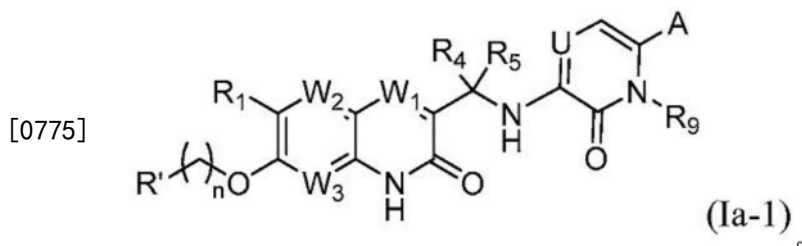
[0770] 6-氯-3- [(1S) -1- {[1-甲基-2-氧代-6- (1H-1,2,3,4-四唑-1-基) -1,2-二氢吡啶-3-基]氨基}乙基] -1,2-二氢喹啉-2-酮;和

[0771] 5- {[(1S) -1- (6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基) 乙基] 氨基} -1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲酰胺。

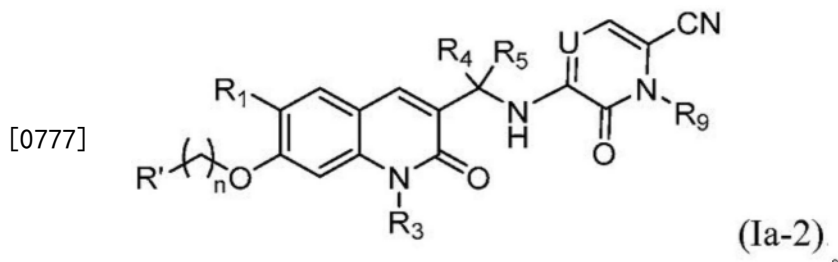
[0772] 22. 如实施方案1所述的化合物, 其具有式Ia:



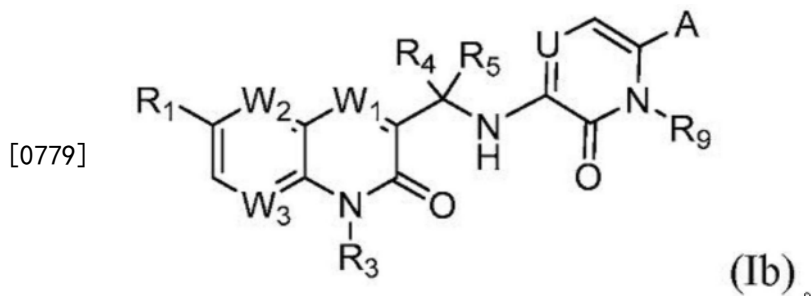
[0774] 23. 如实施方案22所述的化合物, 其具有式Ia-1:



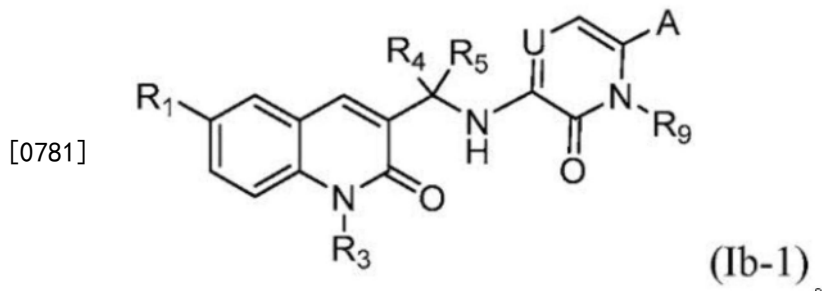
[0776] 24. 如实施方案22所述的化合物, 其具有式Ia-2:



[0778] 25. 如实施方案1所述的化合物, 其具有式Ib:



[0780] 26. 如实施方案25所述的化合物, 其具有式Ib-1:



[0782] 27. 一种药物组合物, 其包含根据实施方案1所述的化合物和药学上可接受的载

体。

[0783] 28. 一种治疗与突变型异柠檬酸脱氢酶相关的疾病或病症的方法, 其包括向有需要的患者施用如实施方案1所述的化合物。

[0784] 29. 如实施方案28所述的方法, 其中所述疾病为神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤 (GBM)、急性髓样白血病 (AML)、软骨肉瘤、肝内胆管癌 (IHCC)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性疾病 (MPD) 或实体肿瘤。

[0785] 30. 如实施方案28所述的方法, 其中施用经口、肠胃外、皮下、通过注射或通过输注来进行。

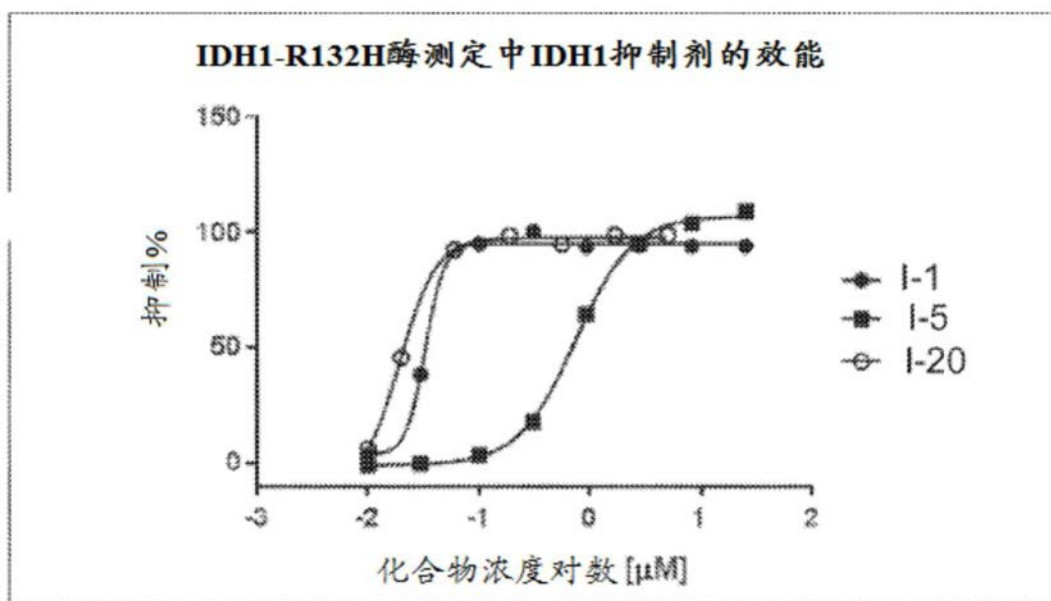
[0786] 31. 一种抑制突变型异柠檬酸脱氢酶的方法, 其包括向有需要的患者施用如实施方案1所述的化合物。

[0787] 32. 一种还原2-羟基戊二酸盐的方法, 其包括向有需要的患者施用如实施方案1所述的化合物。

[0788] 33. 一种如实施方案1-26中任一项所述的化合物, 其用于制造用于治疗由突变型异柠檬酸脱氢酶介导的疾病的药剂。

[0789] 34. 如实施方案1-26中任一项所述的化合物的用途, 其用于治疗由突变型异柠檬酸脱氢酶介导的疾病。

IDH1-R132H酶测定中IDH1抑制剂的效能



I-1	0.033
I-5	0.742
I-20	0.02

图1